

# DERMATOLOJİDE GELİŞMELER-10

---

Yalçın TÜZÜN  
Server SERDAROĞLU  
Nadir GÖKSÜGÜR  
Burhan ENGİN  
Zekayi KUTLUBAY

ISBN-XXXX-XXXX-XXXXXX-X-X

**Matbaa**

Veritas Basım Merkezi Ltd. Őti.

Merkez Mahallesi Kemerburgaz Cad. Tatlı Pınar Sokak

No: 13 Mart Plaza Nurtepe-Kağıthane/ İstanbul

Tel: 0 212 294 50 20

Faks: 0 212 294 99 33



Koşuyolu Mahallesi Katip Salih Sokak

No:104 Kadıköy - İstanbul

Tel: (0216) 339 40 50 Fax: (0216) 339 38 39

info@halat.com.tr www.halat.com.tr

# DERMATOLOJİDE GELİŞMELER-10

Yalçın TÜZÜN  
Server SERDAROĞLU  
Nadir GÖKSÜGÜR  
Burhan ENGİN  
Zekayi KUTLUBAY

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları  
Anabilim Dalı ve Dermatoloji Akademisi Derneğinin Yayınıdır

İstanbul 2013

# EDİTÖRLER

Yalçın TÜZÜN

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı*

Server SERDAROĞLU

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*

Nadir GÖKSÜGÜR

*Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*

Burhan ENGİN

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*

Zekayi KUTLUBAY

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı*

---

## Önsöz

Değerli Meslektaşlarım,

Anabilim Dalımız faaliyeti olmak üzere "Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumları" 1991 yılından beri gerçekleştirilmektedir. Simpozyumların düzenlenmesinde önceleri İstanbul Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği'nin; daha sonra da Dermatoloji Akademisi Derneği'nin katkıları bulunmaktadır. Yirmi iki yıldır yapılmakta olan bu simpozyumlar bugüne kadar toplam 9 kez başarıyla gerçekleştirilmiştir. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı olarak bu simpozyumları başarmaktan dolayı gurur duyuyoruz. 2005 yılında hepimizin hocası Prof. Dr. Faruk Nemlioğlu'nu kaybettiğimiz tarihten itibaren hocamızın anısına simpozyumun adının "Prof. Dr. Faruk Nemlioğlu Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumu" olmasına karar verdik. Bu simpozyumun en önemli özelliklerinden birisi de, tamamının tam metin olarak basılı kitaplarının bulunmasıdır.

Dermatolojide Gelişmeler-10 kitabının içerisinde hastalıkların en güncel tanı yöntemleri ve tedavide yaşanan zorlukları aşmanın yöntemleri bulunmaktadır. Ayrıca davet edilen yabancı konuşmacıların tam metin yazıları da okuyucunun istifadesine sunulmaktadır.

Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumunu hazırlamamızda bizleri destekleyen ve kitabın basılması konusunda bizden her türlü yardımı esirgemeyen tüm kişi ve kuruluşlara İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı ve Dermatoloji Akademisi Derneği adına şükranlarımızı sunmayı borç biliriz.

**Prof. Dr. Yalçın TÜZÜN**

Simpozyum ve Dermatoloji Akademisi Derneği Başkanı

---

## **YAZARLAR (ALFABETİK)**

### **Alparslan ACAR**

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-Adana

### **Bengü Nisa AKAY**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Araştırma ve Uygulama Hastanesi-Ankara

### **Sedat AKDENİZ**

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-Diyarbakır

### **Temeida ALENDAR**

Department of Dermatology, AKH, Vienna, Austria

### **Ercan ARCA**

Gülhane Askeri Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği-Ankara

### **Özer ARICAN**

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-Edirne

### **Mehmet ATEŞ**

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-Manisa

### **Fatma AYDIN**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-Samsun

### **Mirsad BABİC**

Institute for Pathology, Faculty of Medicine, University of Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

### **Orhan BAIRAMOV**

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-İstanbul

### **Cemal BİLAÇ**

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-Manisa

### **Murat BORLU**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-Kayseri

### **Ayşe BOYVAT**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-Ankara

### **Emel BÜLBÜL BAŞKAN**

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Bursa

### **Dijana CELIC**

Polyclinic Medicol, Zagreb, Croatia

---

**Emel Erdal ÇALIKOĞLU**

Özel TOBB ETÜ Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği-Ankara

**Tuğrul DERELİ**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-İzmir

**Emine DERVİŞ**

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-Kars

**Özlem DİCLE**

Akdeniz Üniversitesi Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-Antalya

**Bilal DOĞAN**

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği-İstanbul

**Asena Çiğdem DOĞRAMACI**

Mustafa Kemal Araştırma Uygulama Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği-Hatay

**Daniela Ledić DRVAR**

University of Zagreb School of Medicine, Dermatology and Venereology, Zagreb, Croatia

**Burhan ENGİN**

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-İstanbul

**Hakan ERBİL**

Tunalı Hilmi Caddesi 81/10, Kavaklıdere-Ankara

**Aslı ERDEMİR**

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği-İstanbul

**Hatice ERDİ ŞANLI**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-Ankara

**Gönül ERGENEKON**

Gönül Ergenekon Muayenehanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği-İstanbul

**Erkan ERGÜN**

Akdeniz Üniversitesi Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-Antalya

**Claus GARBE**

Center for Dermatocology Department of Dermatology Liebermeisterstr-Tübingen

**Gonca GÖKDEMİR**

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği-İstanbul

**Nadir GÖKSÜGÜR**

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-Bolu

---

**Ülker GÜL**

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği-Ankara

**Suhan GÜNAŞTI**

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD- Adana

**Mehmet Salih GÜREL**

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği-İstanbul

**Hana HELPPIKANGAS**

Department of Dermatology Clinical Center University of Sarajevo

**Hasan İLKOVA**

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD-İstanbul

**Başak KANDİ**

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-Bolu

**Yelda KAPICIOĞLU**

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-Malatya

**Şemsettin KARACA**

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-İzmir

**Mehmet KARAKAŞ**

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-Adana

**Ali KARAKUZU**

Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-Erzurum

**Pelin KARTAL DURMAZLAR**

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği-Ankara

**Mukaddes KAVALA**

Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-İstanbul

**Tamer İrfan KAYA**

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-Mersin

**Erol KOÇ**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-Ankara

**Osman KÖSE**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-Ankara



---

**Adem KÖŞLÜ**

Abide-i Hürriyet Cad. Pay Apt. Kat:1-İstanbul

**Azra KUDUMOVIC**

Dermatology Department Clinical Center University Of Sarajevo,-Bosnia and Herzegovina

**Mustafa KULAÇ**

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-Tekirdağ

**Zafer KURUMLU**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-Ankara

**Rıfkiye KÜÇÜKOĞLU**

İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Çapa-İstanbul

**Jasna LİPOZENCİC**

Zagreb University Department of Dermatology and Venereology-Zagreb

**M. Cem MAT**

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-İstanbul

**Mahmut Sami METİN**

Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-Erzurum

**Giuseppe MİCALİ**

Catania University Department of Dermatology - Italy

**Oya OĞUZ**

Halaskargazi Cad. Maya Apt. No: 94/15 Kat: 5-İstanbul

**Hamdi ÖZCAN**

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-Malatya

**Emel ÖZTÜRK DURMAZ**

Acıbadem Maslak Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği-İstanbul

**Serap ÖZTÜRKCAN**

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-Manisa

**Ali Haydar PARLAK**

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-Bolu

**Mualla POLAT**

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-Bolu

**Özlem SARI**

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-Edirne

---

**Ayşegül SEVİM**

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-İstanbul

**Server SERDAROĞLU**

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-İstanbul

**Dragana STAROVIC**

Dermatology Department, Clinical Centre Banja Luka, RS Bosnia and Herzegovina

**Mustafa Turhan ŞAHİN**

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-Manisa

**Sedef ŞAHİN**

Acıbadem Maslak Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği-İstanbul

**Berna ŞANLI ERDOĞAN**

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-Denizli

**Ekin ŞAVK**

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-Aydın

**Eda TİFTİKÇİ**

Nightingale Hastaneler Grubu Metropolitan Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği-İstanbul

**Bengü TUMAN**

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-Bolu

**Şükran TUNALI**

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-Bursa

**Yılmaz TURAN**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-Ankara

**Yalçın TÜZÜN**

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-İstanbul

**Ronni WOLF**

Kaplan Medical Center, Dermatology Unit, Rechovot, Israel

**Savaş YAYLI**

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-Trabzon

**Hasan YAZICI**

Moda Cad. Leylak Apt. No:99-İstanbul

**Aydın YÜCEL**

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD-Adana

## İÇİNDEKİLER

1. Psoriasis Patogenezi. <i>Server SERDAROĞLU</i> .....	13
2. Psoriatik Yürüyüş. <i>Burhan ENGİN, Orhan BAİRAMOĞLU</i> .....	23
3. Metabolik Sendrom ve Psoriasis İlişkisi. <i>Hasan İLKOVA, Sema YILDIZ</i> .....	33
4. Komorbiditelerde Dermatoloğun Rolü. <i>Erol KOÇ</i> .....	51
5. Psoriasis Tedavisinde Biyolojik İlaçlara Genel Bakış. <i>Yalçın TÜZÜN, Ayşegül SEVİM, Zekayi KUTLUBAY</i> .....	59
6. Konvansiyonel Sistemik Tedaviler (Metotreksat, Fototerapi, Siklosporin, Asitretin). <i>Başak KANDİ</i> .....	71
7. Psoriasis Tedavisinde Yerel Tedavi Seçimi. <i>Fatma AYDIN</i> .....	79
8. Psoriasis Tedavisinde İlaç Değiştirmelerde Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar. <i>Serap ÖZTÜRKCAN, Mehmet ATEŞ</i> .....	91
9. Yerel Retinoidlerin Aknedeki Yeri. <i>Pelin KARTAL DURMAZLAR</i> .....	97
10. İsoetretinoinin Akne Farklı Kullanım Şekillerinin Karşılaştırılması. <i>Mukaddes KAVALA</i> .....	105
11. İsoetretinoinin Akne Dışı Kullanımları. <i>Hamdi ÖZCAN</i> .....	111
12. Güvenli İsoetretinoin Kullanımı. <i>Ülker GÜL</i> .....	127
13. Ozon Tedavisi Dermatolojide Etkili Midir? <i>Cemal BİLAC, Mehmet ATEŞ</i> .....	139
14. Fotodinamik Tedavi. <i>Oya OĞUZ</i> .....	149
15. Ürtikerde Omalizumab. <i>Ercan ARCA</i> .....	159
16. Biyolojik Ajanların Endikasyon Dışı Kullanımları. <i>Şemsettin KARACA</i> .....	167
17. Atopik Dermatitte Bilinen Risk Faktörleri Ne Kadar Önemli, Kontrol Edilebilir Mi? <i>Mustafa TURHAN ŞAHİN</i> .....	177
18. Atopik Dermatiti Olan Çocuklarda Tedavi, Atopik Yürüyüşü Önleyebilir Mi? <i>Emine DERVİŞ</i> .....	185
19. Kalsinörin İnhibitörlerinin Önemi, Güvenilirliği ve Kullanım Süreleri. <i>Mustafa KULAÇ</i> .....	195
20. Atopik Dermatitte Yardımcı Tedaviler. <i>Suhan GÜNAŞTI</i> .....	201
21. Pemfigus Tedavi Takibinde Kullanılan Yöntemlerin Değeri. <i>Rıfkiye KÜÇÜKOĞLU</i> .....	205
22. Pemfigusta Adjuvan Tedaviler I: İVİG, Rituksimab. <i>M. Cem MAT, Ayşegül SEVİM</i> .....	209
23. Pemfigusta Adjuvan Tedaviler II: Azatiyoprin, Mikofenolatlar. <i>Emel BÜLBÜL BAŞKAN</i> .....	227
24. Büllöz Pemfigoidde Tedavi Seçimi. <i>Bengü Nisa AKAY</i> .....	233
25. Fotoğraflama ve Arşivleme. <i>Nadir GÖKSÜGÜR, Bengü TUMAN</i> .....	247
26. Konfokal Mikroskopisi. <i>Mehmet Salih GÜREL, Aslı ERDEMİR</i> .....	253
27. Excimer Lazer. <i>Gonca GÖKDEMİR</i> .....	261
28. Nevus Takip Sistemleri. <i>Tamer İrfan KAYA</i> .....	267
29. Herpes Genitalis: Klinik ve Tedavi. <i>Berna ŞANLI ERDOĞAN</i> .....	275
30. Genital Siğiller: Klinik ve Tedavi. <i>Giuseppe MICALI</i> .....	279

---

31. Sifilizde Kullanılan Testlerin Tanı ve Tedavi Takibindeki Yeri. <i>Osman KÖSE</i> .....	283
32. Cinsel İlişki İle Bulaşan Hastalıklarda Korunma Yöntemleri. <i>Bilal DOĞAN</i> .....	287
33. Toksik Epidermal Nekrolizis ve Tedavisi. <i>Ronni WOLF</i> .....	293
34. Kronik Ürtiker Tedavisi. <i>Emel Erdal ÇALIKOĞLU</i> .....	297
35. Vitiligo Tedavisi. <i>Ayşe BOYVAT</i> .....	301
36. Mikozis Fungoides Tedavisi. <i>Hatice ERDİ ŞANLI</i> .....	315
37. Melanomda Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. <i>Jasna LIPOZENCIC, Dijana CELIĆ, Daniela Ledić DRVAR</i> .....	329
38. Displastik Nevus Takibi. <i>Hana HELPPİKANGAS, Dragana STAROVIĆ, Mirsad BABIĆ, Azra KUDUMOVIC, Temeida ALENDAR</i> .....	339
39. Melanom Tedavi ve Takibinde Dermatoloğun Yeri. <i>Claus GARBE</i> .....	347
40. Trikoqram. <i>Adem KÖŞLÜ</i> .....	351
41. Dermoskopi. <i>Özlem DİCLE, Erkan ERGÜN</i> .....	363
42. Histopatolojik Bulguların Yorumlanması. <i>Ekin ŞAVK</i> .....	369
43. Alopesi Areatada Kanıtı Dayalı Tedaviler. <i>Murat BORLU</i> .....	377
44. Dejeneratif Hastalıklar. <i>Emel ÖZTÜRK DURMAZ</i> .....	379
45. Mastositozlar. <i>Asema Çiğdem DOĞRAMACI</i> .....	393
46. Langerhans Hücreli Histiositozlar. <i>Ali KARAKUZU, Mahmut Sami METİN</i> .....	399
47. Porfiriler. <i>Mualla POLAT</i> .....	413
48. Behçet Sendromu Tek Bir Hastalık Mıdır? <i>Hasan YAZICI</i> .....	423
49. İlaç Erüpsiyonları. <i>Tuğrul DERELİ</i> .....	427
50. Mikozis Fungoides. <i>Sedef ŞAHİN</i> .....	431
51. Sifiliz. <i>Alparslan ACAR, Aydın YÜCEL</i> .....	435
52. Sarkoidoz. <i>Ali Haydar PARLAK</i> .....	439
53. Laysmanyazis. <i>Mehmet KARAKAŞ</i> .....	447
54. Lazer ve Işık Sistemleri. <i>Sedat AKDENİZ</i> .....	451
55. Dolgu. <i>Zafer KURUMLU</i> .....	459
56. Mezoterapi. <i>Gönül ERGENEKON, Eda TİFTİKÇİ</i> .....	463
57. Kimyasal Peeling. <i>Hakan ERBİL</i> .....	473
58. Plateletten Zengin Plazma (PRP). <i>Hakan ERBİL, Yılmaz TURAN</i> .....	483
59. <i>Helicobacter pylori</i> . <i>Özer ARICAN, Özlem SARI</i> .....	493
60. Prick Testi. <i>Şükran TUNALI</i> .....	515
61. <i>Demodex</i> İnfestasyonu. <i>Yelda KAPICIOĞLU</i> .....	521
62. Pruritus ve Malignite. <i>Savaş YAYLI</i> .....	525
63. Bolu Tarihi. <i>Rüknü ÖZKÖK</i> .....	533

---

## ***Psoriasis I***

### **Psoriasis Patogenezi**

#### **Server SERDAROĞLU**

Psoriasis derinin inflamatuvar bir hastalıdır. Epidermal büyüme ve farklılaşmada kompleks değişiklikler, biyokimyasal, immünolojik ve vasküler anormalliklerin görüldüğü bu hastalığın güçlü bir genetik temeli bulunmaktadır. Kesin sebep bilinmemekle birlikte, tarihsel olarak keratinositlerin primer bozukluğuna bağlı bir hastalık olarak düşünülmüştür. Psoriasisli deride keratinosit proliferasyonuna bağlı epidermal devir süresi sağlıklı deriye göre 8 kat kadar kısalmıştır.<sup>1</sup> Fakat günümüzde psoriasisin sadece keratinosit temelli bir proses değil, keratinosit ve bağışıklık sistemi hücrelerinin karşılıklı interaksiyonuna bağlı oluşan bir hastalık olduğu hipotezinin üzerinde durulmaktadır.<sup>2</sup> T hücrelerine özgü immünsupresif tedavilerle hastalıkta belirgin düzelme görülmesi de, etyopatogenezi bağışıklık sisteminin rolünü kuvvetlendirmiştir. Bugün psoriasis IMID (immune mediated inflammatory disease) olarak tanımlanmaktadır.<sup>3</sup>

#### **Genetik**

Psoriasisin genetik temelini olduğu yüz yılı aşkın süredir bilinmekle birlikte, kalıtım şekli üzerinde herhangi bir fikir birliği sağlanamamıştır. Geniş popülasyon analizleri ve soyağacı çalışmalarında tek gen resesif, çift gen resesif, azalmış penetranslı dominant ve poligenik modeller üzerinde durulmuştur. Bu çalışmalar, hastalığın oluşumunda tek gen modelinin değil, birden çok genin rol aldığı poligenetik modelin rol oynadığını göstermiştir.<sup>3</sup> Popülasyon çalışmalarında her iki ebeveyn de hastaysa, çocukta psoriasis görülme riski %41, ebeveynlerden biri hastaysa %14, ikisi de hasta değil ise risk %2 olarak bildirilmektedir. Olguların %30'unda aile öyküsü mevcuttur.<sup>3</sup> Monozigot ikizlerde yapılan çeşitli çalışmalarda ise ikizlerden biri hastayken diğerinde hastalığın bulunma ihtimali %35 ila %73 arasında değişmektedir. İkiz çalışmalarındaki bu farklı sonuçlar çevresel etmenlerin de hastalık patogenezi önemli rol oynadığını düşündürmüştür. Ultraviyole radyasyonun terapötik etkileri de göz önüne alındığında, ultraviyole maruziyetinin genetik faktörlerle etkileşen en önemli çevresel faktör olduğu kabul edilebilir.

Psoriasis patogenezi sorumluluğu spesifik genin tespit edilmesi amacıyla yapılan çoklu genom çalışmaları sonucunda PSORS1 (psoriasis susceptibility 1) lokusunun hastalıkla ilişkili olduğu bulunmuştur.<sup>4,5</sup> Bu lokus kromozom 6p21.3'te, MHC (major histocompatibility complex) ile aynı yerde bulunur. Başta HLA-B13, HLA-B37, HLA-B46, HLA-B57, HLA-Cw1, HLA-Cw6, HLA-DR7 ve HLA-DQ9 olmak üzere birçok HLA allelinin psoriasis patogenezi rolü olduğu saptanmıştır. Bu allellerin arasında

beyaz ırkta psoriasis patogeneğinde en sık rol alan allel HLA-Cw6 olmuştur. Bu allel aynı zamanda psoriatik artrit gelişiminden ve erken başlangıçlı deri lezyonlarından da sorumlu tutulmuştur. Psoriatik artrit patogeneğinden sorumlu tutulan diğer HLA'lar, başta HLA-B27 olmak üzere, HLA-B38 ve HLA-B39'dur.<sup>6</sup> HLA-Cw6, CD8+ T hücrelere antijen sunumunda görevlidir. Streptokoksik infeksiyon sonrası tonsillerdeki kütanöz lenfoid antijen pozitif T hücreler deri endotelini tanır ve deriye saldırırlar. HLA-Cw6 allelini taşıyan insanların sadece %10'unda psoriasis gelişimi gözlenirken, PSORS1 lokusunun bulunması da psoriasis genetik varyasyonlarının üçte birini oluşturmaktadır.<sup>7</sup> Bu sebeple diğer MHC dışı genlerin de patogeneğde rol oynadığı düşünülmektedir. PSORS1 gen lokusunun haricinde PSORS 2, PSORS 4, PSORS 5, PSORS 8, PSORS 9 adı verilen lokusların da hastalığa yakınlıkta rol oynadığı bulunmuştur.

### **Tetikleyici Faktörler**

Psoriasisın ortaya çıkmasında bazı tetikleyici faktörler üzerinde durulmuştur. Bunlar; travma, infeksiyon, iklim ve mevsimsel değişiklikler, hormonal bozukluklar, ilaçlar, metabolik dengesizlikler, beslenme ve sigara kullanımı olarak sayılabilir. Ani negatif duygu durum değişiklikleri de hastalığın başlamasında veya atakların ortaya çıkmasında rol oynayabilir.<sup>8</sup> Mekanik, fiziksel ve kimyasal travmalar ve inflamatuvar olaylar da hastalığın ortaya çıkmasında veya ataklarda etkili olabilir. Bu duruma *Köbner fenomeni* denir.

İnfeksiyonlardan özellikle beta hemolitik streptokok infeksiyonları guttat psoriasis gelişimine neden olabilecekleri gibi, mevcut plak psoriasisın şiddetlenmesine de sebep olabilir.<sup>9</sup> HIV infeksiyonu da psoriasis alevlenmesinde rol alabilir. HIV-ilişkili psoriasisın de patogeneğinde HLA-Cw6 rol oynamaktadır ve antiretroviral tedaviyle psoriasis de kontrol altına alınabilir. İklim değişikliklerinden ultraviyole radyasyonu hastalığın şiddetini azaltırken, düşük nemli ortamda uzun süre kalmak alevlendirebilir. Lityum, antimalaryal ilaçlar, beta blokörler, progesteron, iyot, indometazin, nistatin, interferonlar, imikimod, ACE inhibitörleri ve gemfibrozil de psoriasisı tetikleyebilen ilaçlardandır.<sup>10</sup>

Sigara hastalığı alevlendirirken, omega-3'ten zengin diyetin olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. Sigaranın (günde 20 adetten daha çok) ciddi psoriasis gelişme riskini iki kattan daha fazla arttırdığı düşünülmektedir.<sup>11</sup> Obezitenin de psoriatik hastalarda hastalığın şiddetini artırdığı tespit edilmiştir. Obez hastalarda vücut yüzey alanının %20'sinden fazlasının tutulduğu ciddi psoriasis ataklarının sık görüldüğü bildirilmiştir.<sup>12</sup>

### Patogenez

Psoriatik plak başta T lenfositler olmak üzere nötrofil, mast hücresi, makrofaj ve dendritik hücre gibi birçok farklı bağışıklık sistemi hücresini barındırmaktadır. Lezyonsuz deride özellikle lipid biyosentezi ile ilgili subklinik morfolojik ve biyokimyasal değişiklikler görülebilir. Stratum korneumdaki fosfolipid, serbest alfa amino asitler, hidrolitik enzimler ve dehidrogenazların yapı ve seviyesinde değişiklikler saptanabilir. Toplu iğne başı büyüklüğündeki maküler lezyonların histolojik incelemesinde üst dermiste belirgin ödem ve mononükleer hücre infiltrasyonu görülür. Lezyonun üzerindeki epidermis zamanla spongiotik bir görünüm alır ve granuler tabakada fokal kayıplar oluşur. Üst dermisteki venüller dilate olur ve mononükleer hücrelerle çevrilir.

Guttat psoriasisın akut atağında bu belirtiler lezyondan 2-4 cm uzaktaki normal görümlü deride de saptanabilir ve altta yatan genetik faktörlerle ilgili prepsoriatik faz olarak adlandırılır.<sup>13</sup> Gelişmekte olan lezyonda epidermal kalınlıkta yüzde elliye varan artış görülebilir. Stratum korneum da dahil olmak üzere epidermal hücrelerde artmış metabolik aktivite, artmış DNA sentezi, mast hücre ve dermal makrofaj sayısında ve mast hücre degranülasyonunda artış görülür. Sağlıklı insanlara göre hem psoriatik lezyonlarda hem de tutulum olmayan deri alanlarında dermal T hücre ve dendritik hücre sayısında artış görülmektedir. Lezyonların merkezinde epidermal kalınlıkta artış, parakeratoz, kapiller uzama ve perivasküler lenfosit-makrofaj infiltrasyonunun olduğu marjinal zon vardır. Bu merkez bölgede reteler uzamaya başlar, noktasal parakeratoz adacıkları görülür. Matür lezyonun karakteristik özelliği ise dermal papillaları örten epidermiste incelleme ve retelerde uzamadır. Retelerin uçları bükülür ve birbirleriyle birleşme eğilimindedir. Dilate ve kıvrımlı kapillerleri içeren dermal papillalar uzamış ve ödemli görünümdedir. Epidermal kalınlık 4-5 kat artmıştır. Bazal tabaka üzerindeki mitoz sayısında da belirgin artış vardır.

Normal deride bazal keratinositlerin %10'u hücre siklusuna girerek bölünürken, psoriatik lezyonlu deride bu oran %100'e yakındır. Keratinositler arasındaki ekstrasellüler alanlardaki genişleme devam eder. Granüler tabaka kaybı ile birliktelik gösteren parakeratoz horizontal olarak süreklilik gösterirken, hiperkeratoz ve ortokeratoz da yer yer izlenebilir. Papiller dermis kan damarlarının etrafındaki inflamatuvar infiltrat daha yoğun hale gelmiştir ve başlıca lenfosit, makrofaj, dendritik hücre ve mast hücrelerinden oluşur. Dermal kapillerlerin ucundan dışarı çıkan nötrofiller parakeratotik stratum korneumun altında birikerek Munro mikroabsesi adını alırken, daha nadir olarak stratum spinozumda bulunmalarına Kogoj'un spongiiform püstülü adı verilir.

## **Hücresel Bileşenler**

Fototerapi ve Siklosporin A'nın primer etkisini T hücre sayısını azaltarak göstermesinden yola çıkılarak psoriasis patogenezinde keratinositlerden çok T hücrelerin etkili olduğu düşünülmüştür.<sup>14</sup> Hematolojik maligniteler için yapılan kemik iliği nakilleri sonrasında vericinin hastalığının donöre geçtiği veya sağlıklı insandan nakil sonrası hastalığın tamamen yok olduğu gözlenmiş ve bu da hastalık patogenezinde hücresel bağışıklığın rolünü kuvvetlendirmiştir.<sup>15</sup> İmmün yetmezlikli farelerin normal derilerine aktive olmuş otolog T hücreleri injeksiyonu sonucunda psoriasis lezyonlarının oluştuğu gösterilmiştir. Psoriasis plağının oluşumu ve sürekliliği için dokunun aktive olmuş T hücreleri tarafından infiltrasyonu gereklidir. Plak psoriasisde CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin ikisi de etkili olmasına rağmen, CD4+ T hücreler primer rol oynar.<sup>16</sup> CD4+ ve CD8+ T hücrelerinden özellikle hafıza T hücreleri (CD45RO) kütanöz lenfosit antijenini (CLA) ve lenfosit fonksiyon antijeni (LFA-1) eksprese ederler. CLA deri kapillerlerinde bulunan E-selektin için ligand işlevi görür ve bu şekilde T hücrelerin deriye erişimini sağlar.<sup>17</sup> Anti LFA-1 antikoru efalizumab da, psoriasis tedavisinde kullanılarak T hücrelerinin deriye ulaşmasını önler.<sup>18</sup>

CD8+ T hücreleri başlıca epidermiste bulunurken, CD4+ T hücreleri üst dermiste yer alır. Psoriatik lezyonlarda IFN- $\gamma$  yoğun olarak bulunur ve CD4+ hücrelerin T helper 1 yönünde, CD8+ hücrelerin de T sitotoksik 1 yönünde dönüşüme uğramasını sağlar. IL-23 tarafından uyarılan bir grup CD4+ T hücrenin ise IL-17 üretimine yol açarak, kronik inflamasyonun devamını sağlamada rol aldığı saptanmıştır.<sup>19</sup> IFN- $\gamma$  üretiminin asıl sorumlusu olan NK hücreler, doğal bağışıklıkla kazanılmış bağışıklık arasında bağlantı kurarlar. Psoriasis patogenezinde de rol oynayan bu hücreler öldürücü immunoglobulin benzeri reseptörler (KIR- killer immunoglobulin like receptors) tarafından kontrol edilirler ve bu reseptör genleri psoriasis ve psoriatik artrit gelişiminde rol oynar. T hücrelerin aktive olması için antijen sunan hücreler tarafından uyarılmaları gerekmektedir ve en güçlü antijen sunan hücreler dendritik hücrelerdir. Psoriasis patogenezinde anahtar rol oynayan dendritik hücrelerin alt tiplerinden olan langerhans hücreleri ve dermal dendritik hücreler hastaların dermis ve epidermisinde çok sayıda bulunur.<sup>20</sup> Dendritik hücreler yabancı antijenleri veya vücudun kendi antijenlerini T hücrelere sunabilirler. Bu antijenler guttat psoriasisde olduğu gibi streptokokkal antijenlerle çapraz reaksiyon gösteren peptidler de olabilir.<sup>21</sup> Dendritik hücreler antijen sunmaktan başka, TNF- $\alpha$  ve nitrik oksit sentezini artırarak ve Toll-like reseptörleri uyararak da etki gösterir.<sup>22</sup> Dendritik hücrelerde bulunan CD91 reseptörü, ısı şok proteinlerini (HSP) bağlar. Keratinositlerin yüzeyinde bulunan HSP70, psoriasisde dendritik hücrelerin keratinositleri bölünme yönünde uyarmasına aracılık eder.<sup>23</sup> İmmatur dendritik hücreler olarak kabul edilen langerhans hücrelerinin psoriasis patogenezindeki yeri henüz net olmamakla birlikte, hastalarda langerhans hücre sayılarında belirgin azalma saptanmıştır. Psoriatik lezyonlarda dermiste Birbeck granülü içermeyen dendritik hücrelere rastlanır. İnfla-



matuar dendritik epidermal hücrelerde de Birbeck granülü bulunmaz ve CD1a ekspresyonu daha az görülür. Normal deride hemen hiç bulunmazken, lezyonlu deride sayılarında belirgin artış görülür.

T hücrelerine antijen sunmada ve inflamasyonun kontrol altına alınmasında rol oynayan plazmasitoid dendritik hücreler aktive olduklarında çok miktarda IFN- $\alpha$  salgırlar. Bu ise normal deride bulunmazken, psoriasis hastalarının hem lezyonel hem de normal derilerinde saptanabilir. Başlangıç ve gelişmekte olan lezyonda fazla miktarda bulunan makrofajların çoğu yüzeysel dermiste, dermal papillaların hizasında ve makrofaj kemokini MCP-1'i eksprese eden keratinositlerin yanında bulunurlar. Aktif şekilde fagositoz yapabilen bu hücreler bazal membranda delikler oluşturarak bazal membran hasarına ve TNF- $\alpha$  üretimine yol açarak psoriasis gelişiminde rol oynarlar.<sup>24</sup> Süregelen inflamasyonun psoriasis dönüşüp dönüşmemesini de T hücre ve makrofajların sinerjistik ilişkisi belirleyici olur. Mast hücreleri de yüksek miktarlarda TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  ve IL-8 üreterek inflamasyona katkıda bulunur. Psoriatik plaklardaki kaşıntıya da neden olan mast hücre sayısını azaltmak ve semptomatik rahatlama sağlamak için antihistaminikler veya disodyum kromoglikat kullanılabilir.<sup>25</sup> Nötrofiller genelde üst epidermis seviyesinde bulunur ve geç dönemde ortaya çıkarlar. Keratinositler pro-inflamatuar sitokinlerin, kemokin ve büyüme faktörlerinin temel kaynaklarıdır. Eikonazoid, katelisinidin, defensin ve S100 proteini gibi diğer inflamatuvar moleküllerin salgılanmasında da rol oynar.<sup>26</sup> Psoriasis keratinositler, "rejeneratif maturasyon" adı verilen, immunolojik uyarılarla tetiklenen alternatif bir farklılaşma yoluna giderler. Hiperproliferasyona paralel olarak epidermal turnover normalden yaklaşık 8 kat kısalmıştır ve buna bağlı keratinosit farklılaşması yetersiz kalır.<sup>3</sup> Psoriasis patogenezinde, endotel hücresi ve fibroblast gibi diğer hücreler de rol oynamaktadır. Gelişmekte olan ve matür lezyonlarda, aktive olmuş endotel hücreleri dikkat çeker. Bu bölgelerdeki kan akımı 10 kata kadar artarak, lezyon çevresine lökosit ve diğer moleküllerin transferi hızlanır. Fibroblastlar keratinosit proliferasyonunu aktive ederler. Bundan başka birçok kemotaktik faktör üreterek T hücrelerin lezyon bölgesine çekilmesini sağlarlar.

### **Sinyal Molekülleri**

Psoriasis patogenezinde sitokin, kemokin, büyüme faktörleri ve bunların reseptörlerinin bir dizi kompleks etkileşimleri rol oynar. Başta IFN- $\alpha$  olmak üzere TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-15, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20 ve IL-22 gibi sitokinler ve MIG/CXCL9, IP-10/CXCL10, I-TA/CXCL11 ve MIP3 $\alpha$ /CCL20 gibi kemokinler psoriasisde miktar olarak artar. Psoriatik plakta Th1 hücreleri tarafından üretilen IFN- $\gamma$ , IL2 ve TNF- $\alpha$  sitokinler daha yüksek oranda bulunurken, Th2 hücreleri tarafından üretilen IL-4, IL-5 ve IL-10 gibi sitokinlere daha az oranda rastlanır. Dendritik hücreler tarafından üretilen IL-18, IL-20, IL-22, IL-23 ve TNF- $\alpha$  da inflamatuvar olaya katkıda bulunurlar. IL-18 ve IL-23, IFN- $\gamma$  üretimini artırır. IL-22 ve IL-17 seviyeleri de hastalık şiddetiyle korelasyon

gösterir ve IFN-  $\gamma$  seviyesinden 10 kat daha yüksektir. (27) Th17 hücreleri tarafından üretilen IL-17 ve IL-22 inflamasyonun sürekliliğini sağlamada anahtar rol oynar.<sup>28</sup> IL-6 keratinositler için otokrin bir mitojendir. IL-8 ise nötrofiller için güçlü bir kemoatraktan ve anjiojenez aktivatörüdür. IL-12 ve IL-23 de psoriatik lezyonların devamlılığında fonksiyon gösterir.<sup>29</sup> IL-12 IFN-  $\gamma$  üretimine katkıda bulunurken, IL-23 Th17 cevabında etkilidir.<sup>30</sup>

TNF- $\alpha$  lenfosit ve keratinositlerden pro-inflamatuar sitokin salınımını uyarır. Aktive ve proliferasyon fazındaki keratinositlerin göstergesi olan sitokeratin 6 (CK 6) molekülünün seviyesinin direkt olarak yükselir.<sup>31</sup> IL-6 ile birlikte akut faz reaktanlarının ve eritrosit sedimentasyon hızının artışına neden olur.<sup>32</sup> Vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) oluşumunu da artırarak, lezyon bölgesine olan kan akımının hızlanmasını sağlar.<sup>33</sup> Sitokin ve kemokine ek olarak, doğal bağışıklık mediyatörleri de psoriasisde önemli rol oynarlar. Antimikrobiyal peptidlerden insan  $\beta$ -defensin-2 (HBD-2) ve katelisinidin (LL-37) seviyeleri atopik dermatitin aksine psoriasisde artmıştır. HBD-2 ve LL-37 seviyeleri TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IFN- $\gamma$  gibi pro-inflamatuar sitokinlere cevap olarak artarken, IL-4, IL-10 ve IL-13 gibi sitokinler aracılığıyla azalır.<sup>34</sup> Psoriasisdeki bu antimikrobiyal peptid artışı her iki hastalıkta da deri bariyerinin bozulmuş olmasına rağmen, psoriasis hastalarındaki viral veya bakteriyel infeksiyon sıklığının atopik dermatit hastalarına göre çok daha az olmasını açıklayabilir. Aynı şekilde atopik dermatit hastaları antibiyoterapiye çok daha dramatik cevap verirken, psoriasisde antibiyoterapi ile belirgin bir düzelme görülmez. Kalsiyum bağlayan S100 protein ailesinden psoriasin ve calprotectin alt gruplarının kemotaktik ve antimikrobiyal özelliği bulunur ve psoriasisde artış gösterir.

Kompleman elemanlarından C5a, nötrofiller için potent bir kemoatraktan olup, psoriasis lezyonlarında stratum korneum nötrofil çağrılmasında rol oynar. Yine psoriatik lezyonlarda bulunan dendritik hücreler için de en kuvvetli kemoatraktanlardan biridir. Eikozanoidlerin psoriasis patogenezindeki yeri tam aydınlığa kavuşturulmuş olmasa da, lezyondaki serbest araşidonik asit, lökotrien B4, 12 ve 15 hidroksieikozatetraenoik asit seviyeleri artmıştır.<sup>35</sup> Araşidonik asit metabolizmasında lipooksijenaz yoluna doğru bir kayış vardır ve bu da lökotrien B4 seviyesinin artmasına sebep olur. Lökotrien B4 keratinositler için büyüme faktörü ve çok kuvvetli bir kemotaktik faktördür.<sup>3</sup> Epidermal büyüme faktörü ailesi, keratinositlerdeki TGF- $\alpha$ , amphiregulin (ARE 6) ve heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü benzeri büyüme faktörünü uyararak, keratinosit proliferasyonunu sağlar. Aynı zamanda keratinositlerdeki vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) üretimi de artar. Psoriatik derideki keratinositlerdeki sinir büyüme faktörü (NGF) ekspresyonu da artar ve lezyonel derideki periferik sinirlerin NGF reseptör sayılarında artış görülür. İnsulin benzeri büyüme faktörü-1 ve keratinosit büyüme faktörü gibi epidermal bölgenin dışında üretilen parakrin büyüme faktörleri de psoriasisdeki epidermal hiperplaziye katkıda bulunur.<sup>1</sup> Psoriatik lezyonlarda keratinosit ve lökositler tarafından üretilen çeşitli proteinaz

seviyelerinde artış vardır. Metalloproteinazlar TNF- $\alpha$ , epidermal büyüme faktörü benzeri büyüme faktörleri ve çok çeşitli sitokinlerin salınımından sorumludur. Lökosit kaynaklı elastaz da yine epidermal büyüme faktörü benzeri büyüme faktörü üretiminde rol alır. Bu mekanizmaların her biri keratinosit proliferasyonunu stimule eder.<sup>3</sup> Psoriatik lezyonlarda proteaz inhibitörlerinden elafin, serpinB3 ve serpinB13 proteinlerini kodlayan genlerde görülen aşırı ekspresyon da artmış proteolitik aktiviteye karşı vücudun homeostatik dengeyi koruma çabasıyla ilişkilendirilebilir.<sup>1</sup>

### Sonuç

Psoriasis etiyopatogenezi tam olarak açıklığa kavuşturulamayan, multifaktöriyel ve multigenik bir hastalıktır. İnflamasyon temel olay olup, bu inflamasyondan primer sorumlu hücreler T lenfositlerdir. Multiple skleroz, diabetes mellitus, inflamatuvar barsak hastalığı gibi diğer inflamatuvar otoimmün hastalıklarla birçok ortak özelliği olan psoriasiste inflamasyon Th1 ve Th17 hücreleri tarafından indüklenir. Aktive T hücreleri makrofaj ve dendritik hücreleri uyarır, bu hücreler TNF ve interlökinler salgılar ve bu da anormal keratinosit proliferasyonuna yol açar. Psoriatik epidermiste tirozin kinaz reseptörleri, mitojen-aktive protein kinaz, STAT gibi pek çok sinyal iletim mekanizması bozulmuştur. Bu anormallikler, bağışıklık sistemi hücrelerinin aktivasyon ve trafiğini, keratinositlerin çoğalma, farklılaşma ve yaşam sürelerini de etkilemektedir.

### Kaynaklar

- 1) Kerkhof PCM, Nestlé FO. Psoriasis. *Dermatology*'de. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. 3. Baskı. Çin, Elsevier Saunders, 2012;135-157.
- 2) Ghoreschi K, Weigert C, Röcken M. Immunopathogenesis and role of T cells in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007;25:574-580.
- 3) Gülekon A, Psoriasis ve benzeri dermatozlar. *Dermatoloji*'de. Ed. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008;745-756.
- 4) Sagoo GS, Cork MJ, Patel R, Tazi-Ahnini R. Genome-wide studies of psoriasis susceptibility loci: a review. *J Dermatol Sci* 2004;35:171-179.
- 5) Nograles KE, Davidovici B, Krueger JG. New insights in the immunologic basis of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg* 2010;29,3-9.
- 6) Mattozzi C, Richetta AG, Cantisani C, Macaluso L, Calvieri S. Psoriasis: new insight about pathogenesis, role of barrier organ integrity, NLR/CATERPILLER family genes and microbial flora. *J Dermatol* 2012;39:752-760.
- 7) Oka A, Mabuchi T, Ozawa A, Inoko H. Current understanding of human genetics and genetic analysis of psoriasis. *J Dermatol* 2012;39:231-241.
- 8) Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*'da. Ed. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. 8. Baskı. New York, Mc Graw Hill, 2012;197-232.

- 9) Gudjonsson JE, Thorarinsson AM, Sigurgeirsson B, Kristinsson KG, Valdimarsson H. Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study. *Br J Dermatol* 2003;149:530-534.
- 10) O'Brien M, Koo J: The mechanism of lithium and beta-blocking agents in inducing and exacerbating psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2006;5:426-432.
- 11) Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS ve ark. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 2005;141:1527-1534.
- 12) Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol* 2001;137:280-284.
- 13) Albanesi C, Scarponi C, Bosisio D, Sozzani S, Girolomoni G. Immune functions and recruitment of plasmacytoid dendritic cells in psoriasis. *Autoimmunity* 2010;43:215-219.
- 14) Mueller W, Herrmann B. Cyclosporin A for psoriasis. *N Engl J Med* 1979;301:555.
- 15) Kanamori H, Tanaka M, Kawaguchi H, ve ark. Resolution of psoriasis following allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: case report and review of the literature. *Am J Hematol* 2002;71:41-44.
- 16) Kess D, Peters T, Zamek J, ve ark. CD4+ T cell-associated pathophysiology critically depends on CD18 gene dose effects in a murine model of psoriasis. *J Immunol* 2003;171:5697-5706
- 17) Santamaria L, Babi F, Picker LJ, ve ark. Circulating allergen-reactive T cells from patients with atopic dermatitis and allergic contact dermatitis express the skin-selective homing receptor, the cutaneous lymphocyte-associated antigen. *J Exp Med* 1995;181:1935-1940.
- 18) Lebwohl M, Tying SK, Hamilton TK, ve ark. A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:2004-2013.
- 19) Nakajima K. Critical role of the interleukin-23/T-helper 17 cell axis in the pathogenesis of psoriasis *J Dermatol* 2012;39:219-224.
- 20) Gottlieb AB, Lifshitz B, Fu SM, Staiano-Coico L, Wang CY, Carter DM. Expression of HLA-DR molecules by keratinocytes, and presence of Langerhans cells in the dermal infiltrate of active psoriatic plaques. *J Exp Med* 1986;164:1013-1028.
- 21) Weisenseel P, Laumbacher B, Besgen P ve ark. Streptococcal infection distinguishes different types of psoriasis. *J Med Genet* 2002;39:767-768.
- 22) Lowes MA, Chamian F, Abello MV ve ark. Increase in TNF-alpha and inducible nitric oxide synthase-expressing dendritic cells in psoriasis and reduction with efalizumab (anti-CD11a). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:19057-19062.
- 23) Boyman O, Conrad C, Dudli C, Kielhorn E, Nickoloff BJ, Nestle FO. Activation of dendritic antigen-presenting cells expressing common heat shock protein receptor CD91 during induction of psoriasis. *Br J Dermatol* 2005;152:1211-1218.
- 24) Wang H, Peters T, Kess D ve ark. Activated macrophages are essential in a murine model for T cell-mediated chronic psoriasiform skininflammation. *J Clin Invest* 2006;116:2105-2114.
- 25) Biedermann T, Kneilling M, Mailhammer R ve ark. Mast cells control neutrophil recruitment during T cell-mediated delayed-type hypersensitivity reactions through tumor necrosis factor and macrophage inflammatory protein 2. *J Exp Med* 2000;192:1441-1452.

- 26) Bito T, Nishigori C. Impact of reactive oxygen species on keratinocyte signaling pathways. *J Dermatol Sci* 2012;68,3-8.
- 27) Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. T(H)-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity. *Nat. Immunol* 2007;8.345-350.
- 28) Blauvelt A. New concepts in the pathogenesis and treatment of psoriasis: key roles for IL-23, IL-17A and TGF- $\beta$ 1. *Expert Rev Dermatol* 2007;2.69-78.
- 29) Griffiths CE, Girolomoni G. Does p40-targeted therapy represent a significant evolution in the management of plaque psoriasis? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26,2-8.
- 30) Brotas AM, Cunha JM, Lago EH, Machado CC, Carneiro SC. Tumor necrosis factor-alpha and the cytokine network in psoriasis. *An Bras Dermatol* 2012;87.673-681.
- 31) Neuner P, Urbanski A, Trautinger F et al. Increased IL-6 production by monocytes and keratinocytes in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 1991;97.27-33.
- 32) Gottlieb AB. Psoriasis. Immunopathology and immunomodulation. *Dermatol Clin* 2001;19.649-657.
- 33) Sirsjo A, Karlsson M, Gidlof A, Rollman O, Torma H. Increased expression of inducible nitric oxide synthase in psoriatic skin and cytokine-stimulated cultured keratinocytes. *Br J Dermatol* 1996;134:643-648.
- 34) Coimbra S, Figueiredo A, Castro E, Rocha-Pereira P, Santos-Silva A. The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis. *Int J Dermatol* 2012;51.389-395.
- 35) Lima Ede A, Lima Mde A. Reviewing concepts in the immunopathogenesis of psoriasis. *An Bras Dermatol* 2011;86,1151-1158.



---

## **Psoriasis I**

### **Psoriatik Yürüyüş**

**Burhan ENGİN, Orkhan BAİRAMOV**

Psoriasis vulgaris deri, tırnaklar ve eklemleri tutan yaygın, kronik inflamatuvar bir hastalık olup dünya nüfusunun % 2-3'ünde rastlanmaktadır.<sup>1</sup> T hücrelerinin proliferasyonunu tetikleyerek psoriasis gelişmesine neden olan çeşitli faktörler vardır. Bunlar psikolojik stres, antimalaryal, beta bloker, lityum ve non steroidal antiinflamatuvar ilaçlar gibi bazı ilaçlar, infeksiyonlar, obezite, sigara ve alkol tüketimi şeklindedir. Hastalık hayat kalitesini fiziksel ve psikolojik morbidite ile birlikte önemli ölçüde etkiler. Ayrıca psoriasis hastalığı sürekli poliklinik takibi, yatış, iş göremezlik ve yüksek ilaç maliyeti gibi nedenlerle hem hasta, hem de sağlık sistemi için ağır bir yük oluşturur. Bunun dışında psoriasis hastalarında yaşamı tehdit eden ve tedaviyi çok daha zorlaştıran komorbiditelerle birliktelik görülür.

Gündemde olan 'psoriatik yürüyüş' teorisine göre psoriasis hastalığı Th1 immün kökenli inflamatuvar bir hastalık olup deri lezyonları ilişkili metabolik ve kardiyovasküler komorbiditelerden yıllar önce ortaya çıkar.<sup>2</sup> İndüklenebilir nitrik oksit sentetaz (iNOS), tümör nekroz faktörü-  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) deri lezyonlarının oluşması ve tekrarlamasında ve ayrıca sistemik tutulumun belirlenmesinde doğrudan etkilidir. Reaktif oksijen türleri de psoriasis patogenezinde inflamasyona katkıda bulunur. Bu teoriye göre şiddetli psoriasis vulgaris ile kardiyovasküler komorbiditeler arasında ilişki sistemik inflamasyon, insülin direnci, endotelial disfonksiyon, ateroskleroz, miyokard infarktüsü gibi süreçlerden geçer. Sistemik inflamasyon insülin direncini, insülin direnci de endotelial hücre disfonksiyonunu tetikler ve bu durum miyokard infarktüsüne kadar ilerleyebilir.<sup>2,3</sup>

#### **Tanım**

'Psoriatik yürüyüş' teorisi psoriasis sistemik inflamatuvar bir durum olduğunu ve kardiyovasküler komorbiditelerle bağlantılı olduğunu savunmaktadır. Sistemik inflamasyon insülin direncine neden olarak endotelial hücre disfonksiyonunu tetikler ve sırasıyla ateroskleroz, miyokard infarktüsü veya inme ile sonuçlanabilir (Şekil 1).<sup>4-6</sup> Obezite psoriasis için bilinen bir risk faktörü olup sistemik inflamasyon yoluyla fenotipi etkileyebilir. Kesintisiz bir sistemik tedavi insülin direnci ve endotelial hücre disfonksiyonunu engelleyerek psoriatik yürüyüşün ilerlemesini durdurabilir ki, literatürde konvansiyonel tedavilerden metotreksat ve psoriasis tedavisinde son zamanlarda sıkça ve başarıyla kullanılan biyolojik ajanların bu süreci durdurduğuna veya azalttığına dair çeşitli yayınlar mevcuttur.

## **Psoriatik Yürüyüş Mekanizması**

Psoriatik inflamasyondan keratinositler ve deri ve eklemleri infiltre eden inflamatuvar hücreler tarafından salınan TNF-  $\alpha$ , IFN-  $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-6 ve IL-17'nin artmış düzeyleri sorumludur. Bu sitokinler ayrıca karaciğer, yağ dokusu, iskelet kas sistemi tarafından CRP, dislipidemi, proinflamatuvar adipokin üretimi, insülin direnci gibi bazı proaterojenik fonksiyonları arttırarak endotelial disfonksiyona neden olurlar.<sup>7</sup> Psoriasis ve aterosklerozda görülen inflamasyon; sitokin profili, immün süreç ve bu sürece katılan hücre tipleri ile birbirine çok benzemektedir. İnsülin direnci metabolik aktif hücrelerin glukoz alımını azaltarak etkili olur. Bu direnç açlık glukoz ( mIU/l) x açlık insülin (mmol/ l) / 22,5 formülü ile hesaplanabilir, indeksin >2,5 olması insülin direncinin göstergesidir.<sup>2,8</sup> Bundan daha duyarlı olan oral glukoz tolerans testinde hasta 75 gr glukoz tükettikten sonra 0, 30, 60 ve 120. dakikalarda kan glukozu, insülin ve insülin parçalanma ürünü olan C-peptid düzeyi ölçülür. Bu metotlara dayanan kesitsel çalışmalar psoriasis hastalarının klinik düzeyde insülin direnci sergilediğini göstermektedir.<sup>8</sup> Bu bakış açısına göre insülin vazoaktif bir hormon gibi davranarak intravenöz uygulanması sırasında nitrik okside (NO) bağımlı bir şekilde kan akımını ve vazodilatasyonu arttırır. Bu yol fosfoinozimid-3-kinaz (PI3K) aktivasyonunu içermektedir ve endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) fosforilasyonuna yol açar. Öte yandan insülin endotel hücrelerinde proaterojenik mitojen ile aktive olan protein kinaz (MAPK) yolunu aktive etmektedir.

İnsülin reseptör substrat 1 (IRS-1) insülin reseptörlerinin metabolik etkisini göstermesinde anahtar rolü oynayan proteinlerdendir. Buna örnek olarak yağ dokusu hücrelerinde glukoz alımı ve endotel hücrelerinde NO üretimi gösterilebilir. İnsülin direnci pro-inflamatuvar sitokinler ve adipokinler tarafından tetiklenmektedir. Örneğin, leptin immünomodülatör kapasiteye sahiptir ve endotel hücreleri üzerinde adezyon moleküllerini arttırmaktadır. Endotel hücre fonksiyon bozukluğu NO, prostasiklin gibi damar genişletici faktörlerin ve endotelin-1, anjiyotensin-II gibi vazokonstriktör faktörlerin salınımında dengenin bozulmasına neden olur. Keratinositler tarafından üretilen endotelin-1 düzeyi psoriasis hastalarında önemli ölçüde artış gösterir. Böylece endotelde lökositlerin göçü, düz kas gelişimi, pıhtılaşma bozuklukları, damar iltihabı, ateroskleroz ve tromboz ile sonuçlanan aterogenez için uygun bir ortam oluşur. Endotelial hücre disfonksiyonuna bağlı olarak aterosklerotik koroner arterlerde vazodilatasyon bozulur ve daralmalar meydana gelir. Hücresel IRS-1'i düşük olan bireylerin belirgin insülin direnci mevcut olup, ayrıca proinsülin ve insülin düzeyleri yüksektir. Bu ayrıca erken aterosklerozun göstergesidir. Ayrıca, düşük IRS-1 ekspresyonu insülin direnci için olduğu gibi arteriyel sertlik için de bir belirteç olabilir. Bu veriler, hipergliseminin yağ hücreleri ve endotel hücrelerinde oksidatif stres ve baskılanmaya neden olarak insülin direnci ve endotel hücre disfonksiyonunu yaptığı yönünde düşündürmektedir.<sup>2,3</sup> Ultrason metodları kullanarak endotelial hücre disfonksiyonunu, özellikle akım aracılı dilatasyonun bozulduğunu



gösteren çalışmalar mevcuttur. Daha önce de belirtildiği gibi, vazodilatör ve vazokonstriktör faktörlerin dengesinde bir değişim endotel tabakasında aterogenik ortam oluşturur. Ateroskleroz iltihabi bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Adezyon aracılı lökositlerin ekstrasvazasyonu sonucunda aktif trombositler, sitokin ve matriks metalloproteinazları gibi enzimler salgılayan makrofajların inflamasyonu oluştuğusıyla doku harabiyeti ortaya çıkar. Bu adım, lipid bakımından zengin nekrotik artıklar ve düz kas hücreleri içeren daha gelişmiş bir fibroz lezyon oluşumu ile devam eder. Bu fibröz kaplı plak daha sonra gelişmiş ve çok karmaşık bir lezyona dönüşür. Devam eden inflamasyon fibröz kapağı stabil olmayan plağa değiştirerek rüptüre edebilir ve miyokard infarktüsü ve inme gibi tromboembolik komplikasyonlara neden olabilir.

Psoriasis hastalarında aterosklerotik plak gelişiminin immünolojik temeli aşağıdaki gibi sıralanabilir. Antijen-sunan hücreler (APC) lenf düğümü içinde olan T hücrelerini aktive ederek lökosit fonksiyonu ile ilişkili antijen-1 (LFA-1) ekspresyonunu artırır. Aktifleşen T hücreleri kan damarlarına göç eder. Göç eden T hücreleri endotele tutunur ve makrofajlarla birlikte endotelde toplanır. LFA-1 ve ICAM-1 hücreler arası adezyon molekülleri aracılığıyla damar dışına göç gerçekleşir. Aktif T hücreleri; makrofajlar, dendritik hücreler ve düz kas hücreleri/ keratinositler ile etkileşir. Yeniden aktive olan T hücreleri ve makrofajlar, aterosklerotik plak veya psoriatik plak oluşumu ile sonuçlanan inflamatuvar çevreyi oluşturan kemokin ve sitokinleri salgılar. Makrofajlar okside LDL'yi içine alarak lipidle dolu köpük hücrelerine dönüşür. Bu süreç subendoteldeki yağlı çizgilerin ve nihayetinde aterosklerotik plakların oluşumu ile sonuçlanır.<sup>9</sup>

### Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom tanısı Uluslararası Diabet Federasyonu tarafından tekrar düzenlenmiştir. Tanıda obeziteye ek olarak artmış trigliserid düzeyi, azalmış HDL kolesterol düzeyi, yüksek tansiyon ve artmış plazma açlık glukoz düzeyinden ikisinin rastlanması önemlidir. Literatürde psoriasis vulgaris ile obezite, iskemik kalp hastalıkları, hipertansiyon ve diabetes mellitus arasındaki ilişki ciddi olarak gösterilmiştir. Bir çalışmada 340'ı psoriasis vulgaris tanılı 6643'ü kontrol grubu toplam 6983 hastada iskemik kalp hastalıkları, diabetes mellitus, hipertansiyon, obezite, dislipidemi ve sigara içme değerlendirilmiştir. Sonuç olarak iskemik kalp hastalıklarının psoriasis hastalarında % 23,5, kontrol grubunda % 17,2, hipertansiyonun hastalarda % 44,4, kontrol grubunda % 37,2, obezitenin hastalarda % 29,4, kontrol grubunda 23,5, dislipidemisinin de % 50,9, kontrol grubunda % 44,2 olduğu saptanmış ve böylece psoriasis vulgaris hastalarında iskemik kalp hastalıkları, hipertansiyon, diabetes mellitus, obezite ve dislipidemi arasında olası ilişki kanıtlanmıştır.<sup>3</sup> Psoriasis vulgaris hastalarında yüksek sıklıkta insülin direnci veya tip 2 diabet uzun zamandır kabul edilse de bunun boyutu ve altta yatan mekanizma tam anlaşılamamıştır. Sayılı ça-

lişmalarda özellikle şiddetli psoriasis vulgaris hastalarında diabetes mellitus sıklığında artış görülmüştür. Boehncke ve ark. psoriasisın şiddeti ile insülin sekresyonu ve insülin direnci arasında bağlantı göstermişlerdir.<sup>2</sup>

### **Kardiyovasküler Risk**

Psoriasis vulgaris hastalarında hipertansiyon, diabet, dislipidemi, serebrovasküler hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıkların sıklığında belirgin artış olduğunu gösteren çalışmaların sayısı artmaktadır.<sup>10</sup> Psoriasis sistemik inflamatuvar yürüyüşün başlatıcısı olup ilerleyen yaşla birlikte ciddi vasküler komplikasyon riskinde artışa neden olur. Hastalığa özgü olan ve hastalığa özgü olmayan risk faktörleri aterotik trombozun gelişmesinde birbirini tamamlayarak etkili olurlar. Hastalığa özgü olan risk faktörleri olarak psoriasis inflamasyonu sonucu ortaya çıkan hiperhomosistinemi, artmış C reaktif protein düzeyi ve inflame deri ve eklemlerden salınan TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-6, IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  gibi sitokinleri ve trombositlerin aktivasyonunu gösterebiliriz.<sup>7,11</sup> Hastalığa özgü olmayan risk faktörleri insülin direnci/ tip2 diabet, obezite, dislipidemi, hipertansiyon, metabolik sendrom ve sigara içmedir.<sup>7,11</sup>

Yaş ve cinsiyete özgü analizler psoriasis vulgarisin hem kadınlarda, hem erkeklerde kardiyovasküler ve serebrovasküler komplikasyon riskinde ciddi oranda bir artışa neden olduğunu ve bu komplikasyonların kadınlarda erkek hastalara kıyasla daha fazla görüldüğünü ortaya koymaktadır.<sup>12</sup> Bu ilişkiyi ortaya koyan çalışmalardan çoğunluğu kısıtlı ve yetersiz olsa da kapsamlı çalışmalar da vardır. Psoriasis ve metabolik sendroma bağlı komorbiditeler iyi bilinmekte olup bu komorbiditeler hastalığın şiddetiyle daha da artmaktadır.<sup>13</sup> Ateroskleroz miyokard infarktüsü, iskemik inme ve geçici iskemik atak için başlıca risk faktörü olup, Th1 hücreleri tarafından yönlendirilen proinflamatuvar sitokinlerin baskın olduğu bir inflamatuvar süreçtir.<sup>7</sup>

Ateroskleroz psoriasisın yanısıra romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus gibi diğer sistemik inflamatuvar hastalıklarda da kardiyovasküler komorbiditelerde artışa neden olur. Kohort bir çalışmada 8991 yatan ve 19757 poliklinik takipli psoriasis hastasında kardiyovasküler mortalite oranı genel popülasyonla karşılaştırılmış ve poliklinik hastaları arasında bu riskin artmadığı gösterilmiştir. Yatan hastalarda özellikle genç yaşta bu hastalığa yakalananlarda kardiyovasküler ölüm riski daha yüksek saptanmıştır.<sup>9,14</sup> Metaanalitik bir çalışmada 201239'u hafif ve 17415'i şiddetli psoriasis hastası kardiyovasküler ve serebrovasküler komorbiditeler açısından değerlendirilmiş; hafif psoriasisli hastalarda miyokard infarktüsü ve inme riskinde, şiddetli psoriasis hastalarında ise kardiyovasküler mortalite, miyokard infarktüsü ve inme riskinde belirgin artış gözlenmiştir.<sup>15,16</sup>

## **TNF- $\alpha$ Blokerlerin Psoriatik Yürüyüş Üzerine Etkileri**

Psoriatik plakların oluşumunda T hücreleri, sitokinler ve keratinositlerin karşılıklı etkileşimi başlıca rol oynar. Psoriatik plakların içinde aktive edilmiş T hücreleri ve T hücre-yönelimli tedaviye yanıtın varlığı psoriasisın immün doğasını göstermektedir. TNF- $\alpha$  gibi çeşitli sitokinler de psoriatik lezyonlarda bulunur ve ilaç tedavisi için bir hedef olabilir. Sitokinler ve aktive T hücrelerinin ikisi de, keratinositlerin düzensiz büyümesini teşvik ederek eritemli yamalar ve plaklar gibi psoriasis lezyonlarına yol açar. Kesin tedavisinin olmamasına rağmen, psoriasisde birçok yerel ve sistemik tedavi seçenekleri hastalığın belirtilerini azaltmak ve doğal seyrini değiştirmeye yöneliktir. Bu sistemik tedavi seçeneklerinden metotreksat, siklosporin, asitretin gibi tedavi seçenekleri daha etkin olsalar da yan etkilerinden (en ciddi olanları hepatotoksisite ve nefrotoksisite) dolayı kullanımı riskli ve sınırlıdır. Son zamanlarda psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde biyolojik ajanların kullanımına başlanmıştır.<sup>16</sup> Bunlar üç sınıfta değerlendirilebilir: anti-TNF ajanlar (infliksimumab, adalimumab ve etanercept), anti-interlökin (IL)-12/23 ajanlar (ustekinumab ve deneysel aşamada olan iksezinumab) ve anti-T hücre ajanları (2009 yılında ABD pazarından çıkarılan efalizumab ve alefasapt).<sup>1,17-19</sup>

İnfliksimumab fare değişken bölgesi ve insan sabit bölgesini içeren bir fare/ insan kimetik monoklonal immünglobülin G1 antikorudur. İnsan TNF- $\alpha$ 'nın çözünür formlarına yüksek afiniteye bağlanma özelliği vardır. İnfliksimumab TNF- $\alpha$  inhibisyonu yaparak T hücrelerin aktivasyonu, göçünü ve keratinosit proliferasyonunu azaltarak etki gösterir. Şiddetli kronik plak psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde FDA tarafından onaylanmıştır.<sup>20</sup> Adalimumab (insan rekombinan IgG1Anti-TNF- $\alpha$  mAb) çözünür ve membrana bağlı TNF'ye bağlanarak etkisini gösterir ki, bu sırada komplemanı fiske ederek membrana bağlı TNF- $\alpha$  ekspresyon eden hücrelerin lizisine yol açar.<sup>21</sup>

Etanercept (Humanize TNF- $\alpha$ - Ig füzyon proteini): TNF reseptörünün hücre dışı kısmı ile insan IgG1'in birleştirilmesinden oluşan bir füzyon proteindir. Etanercept hem çözünür, hem de membrana bağlı TNF- $\alpha$ 'ya bağlanarak onun reseptörle etkileşmesini engelleyerek etki eder. Son zamanlarda psoriasis hastalarında, dolanan endotel hücreleri (CECs) düzeyi vasküler hasarın yeni belirteci olarak öne sürülmüştür. Etanercept tedavisi bu hasarı ortadan kaldırır. Dolanan endotel hücrelerinin sayısı psoriasis hastaları (48 k) ve sağlıklı kişilerin (50 k) periferik kanında yarı-otomatik immünomanyetik sistem (CellSearch system) yardımıyla belirlenmiş ve 15 hastada dolanan endotel hücrelerinin sayısı 6 aylık etanercept tedavisi sonrası değerlendirilmiştir. Yüksek duyarlılık C-reaktif protein (CRP), E-selektin, VEGF ve PAI-1 plazma düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçülmüş ve psoriasis şiddeti PASI skoru ile belirlenmiştir. İstatistiksel olarak psoriatik hasta grubu CEC düzeyi ile (10.6  $\pm$  9.4 hücre/ml) kontrol grubu CEC düzeyi (3.9  $\pm$  0.9 hücre/ml) arasında anlamlı fark saptanmıştır. Altı aylık tedavi sonrasında hastalarda CEC düzeyinde (3.4  $\pm$  1.3 hücre/ml) ve

PASI skorunda ( $11.7 \pm 8.1'$  den  $2.1 \pm 4.0'$ a kadar) önemli azalma görülmüştür. Psoriasisin yanısıra CEC düzeyinde de azalma yapması etanerceptin damar endotel fonksiyonlarını da tamir ettiğinin göstergesidir.<sup>22</sup> Ustekinumab FDA tarafından 2009 yılında orta ve şiddetli psoriasis tedavisinde onaylanmıştır. Bu bir insan monoklonal antikoru olup IL-12 ve IL-23 alt ünitesine ortaklaşa bağlanarak bu sitokinlerin T hücreleri üzerindeki IL-12RB1 reseptörüne bağlanmasını önleyerek etki eder. Sonuç olarak hücrelerden inflamatuvar sitokinlerin salınımı baskılanır.<sup>19,23</sup> İksekizumab (LY2439821) humanize IgG4 anti-interlökin-17 monoklonal antikoru olup, tip 17 T helper hücrelerinden salınan sitokinleri özellikle interlökin-17 A (IL-17) inhibe ederek psoriasis tedavisinde etkilidir.<sup>24</sup>

Efalizumab (anti-CD11a, HU1124) T hücrelerinin adezyon integrin lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijeni- 1'in (LFA-1) a alt birimi olan CD11a'ya bağlanarak CD11a'nın hücre yüzeyi ekspresyonunu azaltmayı hedef alan hümanize monoklonal antikordur. LFA-1 intrasellüler adezyon molekülü (ICAM) -1 arasında olan etkileşim T lenfositlerinin aktivasyonu, endotel hücrelerine adezyonu ve psoriatik deri de dahil olmakla inflamasyon yerlerine göçünü içeren pek çok sürecin başlatılması ve sürdürülmesine katkıda bulunur. Efalizumab kullanan hastalarda multifokal lökoensefalopati (PML) geliştiği göz önüne alınarak, bu ilacın 2009 yılında kullanımı durdurulmuştur. Alefacept ise lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen 3' ün (LFA-3) dış bölgesi ve insan IgG'nin Fc bölgesini içeren bir füzyon proteini olup, T hücre aktivasyonunu inhibe ederek etki eder.<sup>25</sup>

### **Klasik Tedavinin Psoriatik Yürüyüş Üzerine Etkisi**

Metotreksat bir folat antagonisti olup orta ve şiddetli psoriasis ve romatoid artrit tedavisinde kullanılır. T ve B lenfositlerin, epidermal hücrelerin replikasyonunu inhibe ederek IL-1, IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$  sekresyonunu da azaltır. Metotreksatın vasküler hastalıklar için bağımsız risk faktörü olan inflamasyon ve hiperhomosistinemi üzerine olan paradoksal etkisini açıklayan bir yayın yoktur. Prodanovich S ve ark. 7,615 psoriasis vulgaris ve 6,707 romatoid artrit hastasını kapsayan retrospektif kohort çalışmada metotreksat kullanan hastalarda kullanmayan hastalara kıyasla vasküler hastalık riskinin daha düşük olduğunu saptamışlardır (psoriasis: RR: 0.73,95% CI: 0,55-0.98; RA: 0.83, CI 0.71-0.96). Metotreksatın düşük dozda ve folik asitle kombine kullanılması vasküler hastalıkların insidansını azaltmaktadır.<sup>5,26</sup> Metotreksat serebrovasküler olaylarda önemli belirleyici akut faz reaktanı olan C- reaktif proteini azaltır. Ayrıca metotreksat hücrel kolesterol akışını kolaylaştıran ATP-bağlayıcı taşıyıcı-A1 (ABCA1)ve 27-hidroksilaz (HY27) dahil olmak üzere anti-aterogenik proteinlerin ekspresyonunu artırır. Bundan başka düşük doz metotreksat tedavisi alan romatoid artrit hastalarının periferik kan örneklerinde mononükleer hücrelerde ABCA 1 ve HY27 artmış gen ekspresyonu gösterilmiştir.<sup>27</sup>

### Psoriatik Yürüyüş Önlenebilir mi?

'Psoriatik yürüyüş' teorisine göre bu süreç sistemik inflamasyonla başlayıp, insülin direnci, endotelial disfonksiyon, ateroskleroz ve sonunda miyokard infarktüsüne kadar ilerler. Bu süreci durdurmak için kullanılan konvansiyonel tedavilerden metotreksat ve biyolojik ajanlar genelde kalıcı doku harabiyetinin olmadığı ilk evreleri; sistemik inflamasyon, insülin direnci ve endotelial disfonksiyonu durdurarak etkili olurlar.

Yapılan iki retrospektif çalışmada uzun süreli düşük doz metotreksat kullanımının psoriasis hastalarında kardiyovasküler komorbidite sıklığını azalttığı gözlenmiştir.<sup>26,27</sup> Metotreksat bunu T ve B lenfositlerini inhibe ederek, IL-1, IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$  sekresyonunu azaltarak ve dolaylı olarak inflamasyonu baskılayarak yapar.

### Sonuç

Psoriasis vulgaris kronik, tekrarlayıcı genelde deriye ve eklemlere sınırlı bir hastalıktır. Son zamanlarda 'psoriatik yürüyüş' diye adlandırılan yeni bir teori ileri sürülmüştür ki, bu psoriasis vulgarisin ciddi kardiyovasküler komorbiditelere neden olduğunu bazı konvansiyonel tedaviler ve biyolojik ajanların bu morbiditeleri azaltarak hayat kalitesini yükselttiğini savunmaktadır. Genel olarak, inflamasyonun etkili baskılanması bu komorbiditelerin önlenmesinde anahtar rolünü oynar.

### Kaynaklar

1. Vena GA, Vestita M, Cassano N. Can early treatment with biologicals modify the natural history of comorbidities? *Dermatol Ther* 2010; 23: 181-193.
2. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol* 2011; 20: 303-307.
3. Cohen AD, Gilutz H, Henkin Y ve ark. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 506-509.
4. Wakkee M, Thio HB, Prens EP, Sijbrands EJ, Neumann HA. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis* 2007; 190: 1-9.
5. Su YS, Yu HS, Li WC ve ark. Psoriasis as initiator or amplifier of the systemic inflammatory march: impact on development of severe vascular events and implications for treatment strategy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012 Jun 15. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04599.x.
6. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J* 2010;31: 1000-1006.
7. Gisondi P, Girolomoni G. Psoriasis and atherothrombotic diseases: disease-specific and non-disease-specific risk factors. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35: 313-324.

8. Karadag AS, Yavuz B, Ertugrul DT ve ark. Is psoriasis a pre-atherosclerotic disease? Increased insulin resistance and impaired endothelial function inpatients with psoriasis. *Int J Dermatol* 2010; 49: 642-646.
9. Späh F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. *Br J Dermatol* 2008; 159:10-17.
10. Al-Mutairi N, Al-Farag S, Al-Mutairi A, Al-Shiltawy M. Comorbidities associated with psoriasis: an experience from the Middle East. *J Dermatol* 2010; 37: 146-155.
11. McDonald I, Connolly M, Tobin AM. A review of psoriasis, a known risk factor for cardiovascular disease and its impact on folate and homocysteine metabolism. *J Nutr Metab* 2012;2012:965385. doi: 10.1155/2012/965385. Epub 2012 May 29.
12. Brauchli YB, Jick SS, Miret M, Meier CR. Psoriasis and risk of incident myocardial infarction, stroke or transient ischaemic attack: an inception cohort study with a nested case-control analysis. *Br J Dermatol* 2009; 160: 1048-1056.
13. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD ve ark. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol* 2007; 143: 1493-1499.
14. Prodanovich S, Kirsner RS, Kravetz JD, Ma F, Martinez L, Federman DG. Association of psoriasis with coronary artery, cerebrovascular, and peripheral vascular diseases and mortality. *Arch Dermatol* 2009; 145: 700-703.
15. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc* 2013; 4: 2.
16. Jacobsson LT, Turesson C, Nilsson JA ve ark. Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 670-675.
17. Dixon WG, Watson KD, Lunt Metr ve ark. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2905-2912.
18. Campanati A, Orciani M, Gorbi S, Regoli F, Di Primio R, Offidani A. Effect of biologic therapies targeting tumour necrosis factor- $\alpha$  on cutaneous mesenchymal stem cells in psoriasis. *Br J Dermatol* 2012; 167: 68-76.
19. Zhu X, Zheng M, Song M ve ark. Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: results from a phase 3 clinical trial (LO-TUS). *J Drugs Dermatol* 2013; 12: 166-174.
20. Antoniou C, Stefanaki I, Stratigos A ve ark. Infliximab for the treatment of psoriasis in Greece: 4 years of clinical experience at a single centre. *Br J Dermatol* 2010; 162: 1117-1123.
21. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C ve ark. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 598-606.
22. De Simone C, Caldarola G, Coco V ve ark. Circulating endothelial cell levels in psoriatic patients and their modification after an anti-TNF-alpha (Etanercept) treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013 Mar 18. doi: 10.1111/jdv.12140. [Epub ahead of print].
23. Clemmensen A, Spon M, Skov L, Zachariae C, Gniadecki R. Responses to ustekinumab in the anti-TNF agent-naïve vs. anti-TNF agent-exposed patients with psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 1037-1040.

24. Spuls PI, Hoofst L. Brodalumab and ixekizumab, anti-interleukin-17-receptor antibodies for psoriasis: a critical appraisal. *Br J Dermatol* 2012; 167: 710-713.
25. Chamian F, Lowes MA, Lin SL ve ark. Alefacept reduces infiltrating T cells, activated dendritic cells, and inflammatory genes in psoriasis vulgaris. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 2075-2080.
26. Prodanovich S, Ma F, Taylor JR, Pezon C, Fasihi T, Kirsner RS. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 262-267.
27. Lan CC, Ko YC, Yu HS ve ark. Methotrexate reduces the occurrences of cerebrovascular events among taiwanese psoriatic patients: a nationwide population-based study. *Acta Derm Venereol* 2012; doi:10.2340/00015555-1283.





## **Metabolik Sendrom ve Psoriasis**

**Hasan İLKOVA, Sema YILDIZ**

### **Metabolik Sendrom; Tanım, Sıklık, Patogenez**

Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği bir endokrinopati, kardiyovasküler hastalık için bir riskler sarmalıdır.<sup>1</sup>

Metabolik sendrom prevalansı erişkinlerde ortalama %22 olarak bildirilmektedir. Prevalans yaş ile artmakta, 20-29 yaş gurubunda % 6.7, 60-69 yaş gurubunda ise % 43.5 oranında görülmektedir. TEKHARF çalışmasına göre, 2000 yılı itibariyle Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki 9.2 milyon kişide metabolik sendrom mevcuttur ve KAH geliştiren bireylerin % 53'ü aynı zamanda metabolik sendrom hastasıdır. Ülkemizde metabolik sendrom görülme sıklığı, erkeklerde % 28, kadınlarda ise % 40 gibi oldukça yüksek değerlerdedir.<sup>1</sup>

Metabolik sendromun tüm bileşenlerinin etiopatogenezi henüz tam açıklanamamakla birlikte insülin direnci zemininde gelişen heterojen bir hastalıktır. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneğinin 2009'da yayınladığı kılavuza göre tanı kriterleri şu şekilde belirlenmiştir.

En az biri

- Diabetes mellitus veya
- Bozulmuş glukoz toleransı veya
- İnsülin direnci

İlave olarak en az ikisi

- Hipertansiyon (sistolik kan basıncı >130, diyastolik kan basıncı >85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)
- Dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl)
- Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m<sup>2</sup> veya bel çevresi: erkeklerde > 94 cm, kadınlarda > 80 cm)

## **Metabolik Sendrom Bileşenleri**

### **1. İnsülin Direnci**

Endojen veya eksojen insüline karşı yanıtızsızlık durumudur. Genetik faktörler, fetal malnütrisyon, fiziksel inaktivite, obezite ve yaşın ilerlemesi insülin direnci oluşmasına neden olur. Sağlıklı popülasyonda % 25, bozulmuş glukoz toleransında % 60 ve tip 2 DM'si olanlarda % 60-75 oranında insülin direnci görülür.<sup>1</sup>

İnsülin direnci genelde hiperinsülinemiyle (kompansatuar) birlikte, fakat hiperglisemi her zaman olmaz. Hiperglisemi, insülin direncinin ileri evrelerinde insülin salgısının bozulmasıyla ortaya çıkar. Kişide diyabete genetik yatkınlık yok ise hiperglisemi gelişmez ve hiperinsülinemi ile hiç glukoz toleransı bozulmadan ve diyabet ortaya çıkmadan yaşar.

İnsülin direncinin altın standart olarak adlandırılacak ölçüm yöntemi, öglisemik insülin klemp testidir. Pahalı ve zahmetli bir test olup, klinik pratikte kullanılmaz. Klinik pratikte en sık kullanılan yöntem HOMA (Homeostatic Model Assessment) formülüdür. Normal bireylerde HOMA değeri 2,7'den düşük olarak bildirilmektedir, 2,7'nin üzeri ise değişik derecelerde insülin direncini yansıtır.<sup>1</sup>

[HOMA: açlık insülini ( $\mu\text{u/ml}$ ) x açlık plazma glukozu ( $\text{mg/dl}$ ) / 405)]<sup>1</sup>

### **2. Diabetes Mellitus**

Tüm tip 2 diyabetlilerde insülin direnci olmasa da, aşikar DM veya bozulmuş glukoz toleransı varlığı metabolik sendromun tanı kriterlerinin ilk basamağını karşılar, ayrıca insülin direncinin olması aranmaz.

Tanı kriterleri:<sup>1</sup>

Açlık plazma glukoz değerlerine göre;

Açlık plazma glukozu  $<100$  mg/dl = normal

Açlık plazma glukozu  $100-125$  mg/dl = bozulmuş açlık glukozu (BAG)

Açlık plazma glukozu  $\geq 126$  mg/dl = diabetes mellitus

OGTT değerlerine göre;

2. saat plazma glukozu  $<140$  mg/dl = normal

2. saat plazma glukozu  $140-199$  mg/dl = bozulmuş glukoz toleransı (BGT)

2. saat plazma glukozu  $\geq 200$  mg/dl = diabetes mellitus

Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde aşikar diabetes

mellitus gelişme riski artmıştır ve bu hastalar "pre-diyabet" olarak tanımlanmaktadır. Tokluk hiperglisemisi, bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilmektedir.<sup>1</sup>

### **3. Hipertansiyon**

Esansiyel hipertansiyonun altında genellikle insülin direnci bulunmaktadır. İnsülinin santral sempatik aktiviteyi arttırıp, böbrekten su ve tuz tutulumunu uyarmasıyla beklenen hipertansif etkisi, normal fizyolojik koşullar altında oluşturduğu periferik vazodilatasyona bağlı hipotansif etkisiyle dengelenmiştir. İnsülin direnci varlığında, periferik vazodilatör etkisine de direnç geliştiği için dengelenememiş vazopressör etkisiyle hipertansiyon oluşturduğu düşünülmektedir.<sup>1</sup>

### **4. Dislipidemi**

Metabolik sendrom'da trigliserid ve küçük-yoğun LDL yüksek, HDL-kolesterol düşük iken, LDL-kolesterol genellikle artmamıştır. İnsülin direnci ilerledikçe, trigliserid düzeyleri yükselmekte, HDL düşmektedir. Hipertrigliseridemi ve HDL düşüklüğü kardiyovasküler hastalık riskini arttırır.<sup>1</sup>

### **5. Obezite**

TURDEP çalışması sonuçlarına göre ülkemizde 20 yaş ve üzerindeki kişilerin %34'ünde abdominal obezite görülmektedir.<sup>1</sup> İnsülin direncinin en önemli göstergesi abdominal obezitedir. Ancak insülin dirençli metabolik sendrom olgularının bir kısmında obezite bulunmayabilir. Viseral yağ dokusu doku leptin, rezistin, adiponektin gibi birçok hormon ve sitokin salgılayan (TNF-a, IL-6, IL-8) aktif bir endokrin organdır(1). Obez olan herkes metabolik sendrom açısından ele alınmalı ve viseral adiposite göstergesi olarak vücut kitle indeksi yerine bel çevresi ölçümü kullanılmalıdır. Bel çevresi, arkus kosta ve spina iliaka anterior superior arası mesafenin orta noktasından ölçülmelidir.<sup>1</sup>

### **6. Koroner Arter Hastalığı**

Erken oluşan atheroskleroz için metabolic sendrom risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Metabolik sendromlu hastalarda KAH riski 3 kat artmıştır.<sup>1</sup> Metabolik sendromlu hastalarda kardiyovasküler mortalite %12 iken, metabolik sendromu olmayanlarda bu oran % 2.2 dir.<sup>1</sup>

### **7. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer**

İnsülin direnci hepatosteatoz, steatohepatit, hatta siroza yol açabilen bir seyir izler.

Obezlerin % 75'inde hepatosteatoz, % 20'sinde steatohepatit, % 2'sinde siroz gözlenir.<sup>1</sup>

## **8. Polikistik Over Sendromu**

% 40 olguda bozulmuş glukoz toleransı veya aşikar DM görülür. İnsülin direnci ile ortaya çıkan kronik anovülasyon ve hiperandrojenizmle karakterizedir. Erken yaşlarda kardiyovasküler hastalık görülme riski artar.<sup>1</sup>

## **9. Subklinik İnflamasyon**

C-reaktif protein düzeyleri, abdominal obezite, trigliserid yüksekliği, HDL-düşüklüğü ve kan glukozu gibi metabolik sendrom bileşenleriyle korelasyon gösterir. Metabolik sendromlu vakalarda, CRP düzeyleri arttıkça kardiyovasküler risk artar. Bu akut faz cevabının, zeminde varolan bir subklinik inflamasyonu yansıttığı ve bu sürecin progresif olarak DM ve ateroskleroz gelişiminden, hatta plak rüptüründen sorumlu olduğu düşünülmektedir.<sup>1</sup>

## **10. Endotel Disfonksiyonu**

Vasküler endotel, normal koşullar altında birbirini dengeleyen vazodilatatör (nitrik oksit) ve vazokonstriktör (anjyiotensin II) faktörler salan aktif endokrin bir organdır. Vasküler endotelin bu iki fonksiyonu arasındaki dengenin kaybı endotel disfonksiyonu olarak tanımlanır. Metabolik sendromun klinik belirtileri ortaya çıkmadan önceki dönemlerde endotel disfonksiyon geliştiği gösterilmiştir. Endotel disfonksiyonunun tayini için en sık başvurulan noninvazif yöntem, brakial arterde akıma doppler US ile bağlı dilatasyonun araştırılmasıdır.<sup>1</sup>

## **11. Hiperkoagülabilite**

İnsülin direnci; plazminojen aktivatör inhibitör-1, koagulan sistem bileşenleri (faktör-VII, faktör-VIII ve von-Willebrand faktör) ve fibrinojen düzeylerini yükselterek makrovasküler hastalık riskini artırır.<sup>1</sup>

## **Psoriasis**

Psoriasis farklı popülasyonlarda %1-3 oranında görülen ve deride keskin sınırlı eritemli papül ve plaklar üzerinde yerleşen beyaz renkli skuamlarla karakterize tekrarlayıcı, inflamatuvar bir hastalıktır. Tipik klinik bulgular ve histopatolojik değişikliklerle seyreden hastalığın son yıllarda en ilgi çeken yönü kronik inflamasyonun neden olduğu değişiklikler ve komorbiditeleri olmuştur. Psoriasis ile komorbidite gösteren hastalıklar psoriatik artrit (PsA), obezite/metabolik sendrom, otoimmün hastalıklar,

psikiyatrik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, uyku apnesi, alkolik olmayan steatohepatoz ve kronik obstrüktif akciğer hatalığı (KOAH) olarak bilinmektedir. Temel patolojileri yaygın sistemik inflamasyon olan bu hastalıkların birlikte sık görülmeleri ve yaşam kalitesini belirgin olarak olumsuz etkileyen hatta yaşam süresini kısaltan komplikasyonların ortaya çıkışı psoriasisin bir deri hastalığı olmaktan öte sistemik bir hastalık olabileceği varsayımını gündeme taşımıştır.<sup>2-4</sup>

Patogenezi ile ilgili çalışmaların en yoğun olarak yapıldığı hastalıklardan biri olan psoriasis bugün bile etyopatogenik açıdan tam olarak bilinmemektedir. Ancak hastalıkta genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin rol oynadığı karmaşık bir etyopatogenez ve belirgin inflamasyondan söz edilebilir. Özellikle erken yaşta başlayan tip 1 psoriasisde genetik bağlantı çok belirgindir. Diğer yandan enfeksiyonlar, bazı ilaçlar ve travma hastalığı tetikleyen ya da şiddetlendiren çevresel faktörler olarak bilinir. Psoriasis patogenezinde hem doğal hem de kazanılmış immünitede disregülasyon mevcuttur. Genetik yatkınlığın mevcut olduğu bireylerde bilinmeyen bir antijen veya otoantijenik bir protein dentritik hücreler tarafından bölgesel lenf nodlarında patojen T lenfositlerine sunulur. Uyarılan T lenfositleri T1, T17 ve T22 alt gruplarına polarize olarak çoğalır ve dolaşıma geçer oradan da tekrar olay bölgesine doğru dermis ve epidermise göçerler. Psoriasisli hastalarda artmış sayıda olduğu gösterilen dermal plazmasitoid dentritik hücreler (pDH) yüksek düzeyde IFN-alfa salgılayarak inflamasyonu şiddetlendirir ve hücre göçünü stimule eder. Bu hücrelerin salgıladığı IL-6, IL-12, IL-17, IL-23, TNF-alfa keratinositlerden sitokin salınımı ve antimikrobiyal peptid AMP yapımını artırır. Bu olayın daha da şiddetlenmesine yol açar. IL-22 ile birlikte IL-23 anormal epidermal proloferasyonuna neden olurlar. Keratinositlerin harabiyeti ile ortaya çıkan nükleer artıklardan self DNA katelisinin (LL-37) ile kompleks yaparak pDH'lerin yüksek IFN-alfa sentezlemesine ve inflamasyonu şiddetlendirmesine neden olurken diğer taraftan self RNA LL-37 ile kompleks yaparak inflamatuvar DH'in sürekli ve güçlü bir şekilde T lenfositlerini uyarmasına neden olurlar. T lenfositler, keratinositler ve inflamatuvar hücrelerden salgılanan TNF-alfa, IFN-gama ve IL-8 polimorf lökositlerin yoğun olarak epidermise göçüne ve sonuçta bazal membran ve dezmozomal hasara neden olurlar. Keratinositlerdeki bu hasarlanma ve mitojenik sitokinlerin salınımı ile başlayan keratinosit proliferasyonu ve inflamatuvar sitokinler hastalığa kronik bir klinik seyir kazandırmaktadır.<sup>5</sup>

### **Psoriasis ve Komorbiditeler**

Psoriasisin immunpatogenezinde belirgin bir şekilde inflamasyonun ön plana çıktığı ve günümüzde inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edildiği görülmektedir. Daha sonra diğer inflamatuvar hastalıklarla sık birliktelik göstermesi, şiddetli olgularda sistemik inflamasyon belirteçlerinin yüksek düzeylerde bulunması ile sistemik bir hastalık olabileceği gündeme gelmiştir.<sup>6</sup>

Hoede ve arkadaşları 1974 yazdıkları bir makalede ilk kez psoriasisin sistemik bir hastalık olabileceğinden söz etmişlerdir.<sup>7</sup> İnflamasyon polimorfonükleer lökositlerin akümülyasyon ve aktivasyonuna neden olan lokal hemodinamik değışiklikleri, mikrovasküler permeabilite artışını ve diğeri bir dizi hücre içi reaksiyon kaskadını içeren kompleks fizyolojik bir savunma mekanizması olarak tanımlanmaktadır. İnflamatuvar hastalıkların altında yatan patolojik inflamatuvar yanıt ise tam olarak tanımlanamayan bir antijene karşı tetiklenen progresif, şiddetli ve inhibisyon mekanizmalarının uygun çalışmaması nedeniyle kontrolsüz seyreden, hedef dokuda kalıcı ve çoğu geri dönüşümsüz harabiyete yol açan bir süreci kapsamaktadır. Psoriasis için görüşbirliğine varılan bir yaklaşım da psoriasisin immün sistem aracılı inflamatuvar bir hastalık olduğu ve psoriasisli hastaların bu inflamasyonun sistemik etkilerine maruz kaldığı yönündedir. Psoriatik hastalarda Th1-tipi stokinlerin, çözünür adezyon moleküllerinin, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve akut faz reaktanlarının yüksek seviyelerde dolaşımda oldukları bilinmektedir.<sup>8-12</sup> Psoriasis komorbiditeleri olarak bilinen hastalıklar obezite/metabolik sendrom, otoimmün hastalıklar, psikiyatrik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, uyku apnesi, alkole bağımlı olmayan karaciğer hepatosteatozu (NASH) ve kronik obstrüktif akciğer hastalıkları (KOA) olarak tanımlanmaktadır.<sup>13-18</sup>

Psoriasisle eşlik eden komorbiditelerin araştırıldığı çalışmalar psoriasisdeki kronik inflamasyonun üzerinde durmaktadırlar. Kronik inflamasyonun metabolik ve vasküler bozuklukların gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Proinflamatuvar stokinlerin aterogenez ve periferik insülin direncine, dolayısıyla da hipertansiyon ve tip 2 diyabet gelişimine neden oldukları öne sürülmektedir.<sup>19-27</sup>

### **Psoriasisle Eşlik Eden Komorbiditeler**

**Metabolik Sendrom:** Çeşitli deri hastalıkları bulunan 40 bin hastada eşlik eden hastalıkları araştırmışlar ve psoriasis nedeniyle yatırılarak tedavi edilen hastalarla karşılaştırılmış ve yaş ve cinsiyet kontrollü bu çalışmada, kontrol grubuna göre bir grup hastalığın (obezite, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar) psoriasisli hastalarda daha sık olduğu tespit edilmiştir. Bir başka çalışmada da plak tip psoriasisli 581 hastanın verilerini 1044 psoriasis olmayan hasta ile karşılaştırmışlar ve psoriasisli hastalarda diyabetes mellitusu 2.48 kat, hipertansiyonu 3.27 kat, koroner kalp hastalığını 1.95 kat ve hiperlipidemiye 2.09 kat daha fazla bulmuşlardır.<sup>19</sup>

**Obezite:** Obezite, psoriasisle ilişkili morbiditenin önemli komponentlerinden biridir. Psoriasisli hastalarda obezite prevalansını genel popülasyondan daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Vücut kitle indeksi, psoriasisli hastalarda özellikle de kadınlarda normal popülasyondan daha yüksektir.<sup>20-22</sup> Bu nedenle de vücut kitle indeksinin 30'dan büyük olmasının psoriasis gelişme riskini arttırdığı öne sürülmek-

tedir.<sup>19-21,23,24</sup> 169 psoriasisli hastayı 10 yıldan uzun sürelerle takip ettikleri bir çalışmada vücut kitle indeksinin 25'in üzerinde olmasının psoriasisde kötü prognozla ilişkili olduğunu gösterilmiştir.<sup>26</sup>

Psoriasisli hastalarda obezite sıklığındaki artış, psoriasisin kronik seyri ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemesi nedeniyle hastaların sedanter yaşaması ile ilişkili olabilir, bununla birlikte son yıllarda psoriasis ile obezitenin patofizyolojik olarak da ortak yönleri bulunduğu gösterilmiştir.<sup>22</sup> Utah çalışmasında obez/aşırı kilolu psoriasisli olguların %71'i hastalık başladıktan sonra kilo değişimi tariflemişlerdir.<sup>20</sup>

Adipoz doku vücuttaki en önemli IL-6 kaynağı olarak bilinmektedir. İnflamasyon asıl olarak adipoz doku ve karaciğerden salınan IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  kaynaklı hormonlar ve sitokinler tarafından kontrol edilir.<sup>28-30</sup> Psoriasis ve obezite için ortak sitokin yolları tanımlanmıştır ancak psoriasis ile birliktelik gösteren obezite/metabolik sendrom olgularında hastalıkları tetikleyen sitokin yolağında obezite veya psoriasisden hangisinin öncelik ederek diğerini tetiklediği konusu net olarak aydınlatılamamıştır. Ayrıca her iki hastalık için uygun bir ortam oluşmasına sebep olacak herhangi bir ortak genetik yatkınlığın olup olmadığı da tartışmalıdır.<sup>31-33</sup>

Obezite ve metabolik sendrom koroner kalp hastalığı için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Aslında metabolik sendrom insülin rezistansı veya glukoz intoleransı, abdominal/viseral obezite, dislipidemi, yüksek kan basıncı, protrombotik durum ve proinflamatuvar durum gibi bir grup risk faktörünün birlikteliği olarak tanımlanmaktadır. Metabolik sendromun çoğu komponentinin psoriasisli hastalarda sık olarak görüldüğü bilinmektedir.<sup>22</sup> Psoriasisli hastalarda yapılan bir çalışmada metabolik sendrom prevalansında anlamlı artış saptanmıştır. Yine psoriasisli hastalarda hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı sıklığı artmış olarak bulunmuş ve hastaların sigara kullanımının da daha sık olduğu gösterilmiştir.<sup>19</sup>

**Genel Kardiyovasküler Riskler:** Psoriasisin kronik inflamasyona neden olan seyri, şifa sağlanamaması, yaşam kalitesini olumsuz etkilemesi gibi nedenlerle bu hastalarda obezite ve alkol kullanımına yatkınlık gibi davranışsal bozukluklar gelişmektedir. Davranışsal bozukluklar ve eşlik eden diğer riskler nedeniyle; koroner arter hastalığı ve myokard enfarktüsü gibi mortalitesi yüksek olan durumların söz konusu olabileceği belirtilmektedir. Ancak daha yakın zamanda yapılan çalışmalarda psoriasisin özellikle de şiddetli olduğu durumlarda risk faktörleri olmaksızın da kardiyovasküler riskin arttığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar kontrol grubuyla karşılaştırmalı çalışmalarda da belirgin olarak ortaya konmaktadır. Popülasyon bazlı çalışmalarda psoriasis tedavilerinin kardiyovasküler riske etkileri ise açıklığa kavuşturulamamıştır. Psoriasisli hastalarda kardiyovasküler riskin artmasında, depresyon, alkol, obezite ve

sigara kullanımı gibi kardiyovasküler risk oluşturan davranışsal faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir.<sup>34,35</sup>

Psoriasisdeki gibi kronik inflamasyon durumlarında vasküler endotel hasarı ortaya çıkmaktadır. Ayrıca psoriasisli hastalarda prevalansı artan sigara içiciliği, obezite, hiperinsülinemi ve hipertansiyon durumları da endotel hücre fonksiyon bozukluğuna yol açan önemli risk faktörleridir. Psoriasisli hastalarda hiperhomosisteinemi, oksidan ve antioksidan sistem dengesinde bozulma ve endotel hücre fonksiyonundaki bozuklukların kardiyovasküler hastalık riskinde artışa neden olan faktörler olduğu iddia edilmektedir.<sup>34,35</sup>

Koroner arter hastalıklarının (KAH) patogenezinde lokal ve sistemik inflamasyonun büyük rol oynamaktadır. Bhagat ve Vallance TNF- $\alpha$  ve IL-1'in insanlarda geçici ve geri dönüşümlü olarak endotel disfonksiyonuna neden olduğunu göstermişlerdir. Diğer taraftan yüksek miktarda IL-6 ve çözünür IL-2 düzeylerinin bozulmuş mikrovasküler fonksiyonlar ile ilgili olduğu düşünülmektedir. TNF- $\alpha$  aracılığı ile tetiklenen pek çok mekanizmanın endotel disfonksiyonuna neden olduğu saptanmıştır. TNF- $\alpha$  endotel adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırmaktadır. Endotel hücrelerinin TNF- $\alpha$  ile karşılaşmasını takiben polimorfonükleer lökositlerin vasküler yapılaraya migrasyon gösterdiği görülmüştür. Ayrıca TNF- $\alpha$ 'nın, endotelde adezyonu ve dendritik hücrelerin vasküler invazyonunu sağladığı anlaşılmıştır. Dendritik hücreler en güçlü antijen sunan hücre tipidir. Bu nedenle bu hücrelerin uyarılmasını takiben T hücreleri, monosit ve makrofajların aktivasyonu gerçekleşmekte bu da vasküler inflamasyon ve sitokin üretimini beraberinde getirmektedir. Yüksek konsantrasyonda TNF- $\alpha$ 'nın insan endotel hücrelerinin nitrik oksit sentaz (NOS) mRNA'sını doğrudan arttırdığı gösterilmiştir. Bu molekülün aynı zamanda nötrofiller, damardaki düz kas hücreleri ve endotel hücrelerinde serbest radikal üretimine neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca TNF- $\alpha$  aracılığı ile gerçekleşen oksidatif stres direkt olarak endotelial hücrelerin apoptozuna neden olmaktadır. Bütün bu bilgiler endotel hücrelerinin diğer damar hücreleri ve sitokinlerden oluşan sinyallerin hedefi olduğunu göstermektedir. Endotel hücreleri ile karşılaşan sitokinler endotel aktivasyonunu sağlayarak vasküler inflamasyonu düzenlerler. Endotel hücreleri uzun süre proinflamatuvar sitokinlere maruz kaldığında, oksidatif stres ve apoptoz hızlanır ve trombüs gelişir. Hızlanmış inflamasyon, vasküler disfonksiyon ve plak büyümesi iç içedir ve birbirlerini uyarır.<sup>36,37</sup>

Yüksek TNF- $\alpha$  seviyeleri ile karakterize olan psoriasisli hastalarda KAH, pulmoner emboli ve serebrovasküler hastalık sıklığının da anlamlı olarak yüksek olduğu bilinmektedir.<sup>32-35</sup> Ahlehoff ve arkadaşlarının<sup>38</sup> yaptığı bir çalışmada, psoriasis şiddeti ile iskemik serebrovasküler hastalıklar arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca psoriasis ve atrial fibrilasyon arasında da ilişki olduğu saptanmıştır. Yaş, cinsi-



yet, diabet, hipertansiyon, sigara kullanımı ve hiperlipidemi gibi faktörler açısından düzeltmeler yapıldıktan sonra dahi, şiddetli psoriasisın major advers kardiyak olaylar açısından önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Şiddetli psoriasisın major kardiyak olaylar için % 6,2 oranında mutlak risk oluşturduğu saptanmıştır.<sup>39</sup> Oldukça geniş kapsamlı bir diğer epidemiyolojik çalışmada ise şiddetli psoriasislı hastalar ortalama olarak 5.4 yıl takip edilmiş ve psoriasisın miyokard infarktüsü (MI) için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Akut MI riskinin özellikle genç yaşta ve şiddetli psoriasisı olan hastalarda daha yüksek olduğu belirtilmiştir.<sup>40-43</sup> Psoriatik hastalarda ayrıca fibrinojen ve PAI-1 gibi aterotrombotik belirteçlerde de yükselme olduğu bilinmektedir.<sup>41-43</sup>

### Olası Mekanizmalar

**Lipid Bozuklukları:** Obez kişilerde fazla yağ dokusu ve makrofajlar tarafından üretilen IL-1, IL-6, TNF-alpha, leptin ve serbest yağ asitleri gibi inflamatuvar sitokinler ve hormonların kronik üretiminin metabolik sendrom vekomponentlerinin gelişmesinde önemli rol oynamaktadır.<sup>46</sup> Proinflamatuvar sitokinlerin üretimi hem lenfositler, hem de yağ dokusu tarafından ayarlanabilir.<sup>47</sup> TNF-alpha ve IL-6 gibi yağ dokusu tarafından üretilen proinflamatuvar sitokinler lipid metabolizmasını parakrin ve otokrin olarak düzenler. TNF- $\alpha$ , adipositler ve karaciğerin gen ekspresyon profilini değiştirir ve büyük olasılıkla serbest yağ asitleri, kolesterol ve VLDL salınması ve üretiminin artmasına yol açar.<sup>48</sup> Yüksek IL-6 düzeylerinin düşük HDL kolesterol düzeyleri ile ilişkili olduğu ve çözünebilir TNF- $\alpha$  reseptör düzeylerinin total ve LDL kolesterol konsantrasyonları ile orantılı olduğu ve belli HDL kolesterol alt fraksiyon düzeyleri ile ters korelasyona sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>49,50</sup> Lipid metabolizmasının bu faktörlerle disregülasyonu immün hücreler ve keratinositler üzerindeki düzenleyici etkiler aracılığı ile psoriasis gelişmesini etkileyebilir.<sup>51,52</sup> Doymuş ve doymamış yağ asitlerinin immün hücrelerde proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu ters yönde düzenlediği çalışmalar tarafından gösterilmiştir.<sup>52,53</sup> HDL-ilişkili Apo A-1, monositler/makrofajların aktivasyonunu bunların uyarılmış T hücreleri ile etkileşimini önleyerek engel olabilir ve TNF- $\alpha$  ve IL-1 üretiminin azalmasına yol açar. Bu nedenle, düşük HDL düzeylerinin kronik bir inflamasyon durumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir.<sup>54</sup> VLDL ve LDL'nin insan epidermal keratinositlerinin proliferasyonunu ve LDL reseptör ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir ve bu nedenle yüksek VLDL veya LDL, psoriasis patogenezinde katkıda bulunabilir.<sup>55</sup>

**İnsülin Direnci:** Psoriasisle eşlik eden temel bir inflamasyon komponenti olan TNF- $\alpha$  insülin fonksiyonunu da düzenlemektedir.<sup>56</sup> TNF- $\alpha$ , insülin sinyal aktivitesini azaltır ve adipositlerin TNF- $\alpha$  ile muamelesi in vitro olarak insülin direnci ile sonuçlanabilecek bir gen ekspresyon modeli oluşturmuştur.<sup>57</sup> Sıçanlarda uygulanan TNF- $\alpha$  infüzyonu plazmada serbest yağ asitlerinin konsantrasyonlarında artışla ve insülin direncinin uyarılması ile sonuçlanmıştır<sup>48</sup> ve TNF- $\alpha$  "knock-out" farelerin obezite ile

indüklenmiş insülin direncine karşı dirençli oldukları gösterilmiştir.<sup>58</sup> Ayrıca, TNF- $\alpha$  infüzyonu uygulanan insanlarda insülin-bağımlı glukoz alımı engellenmiştir.<sup>59</sup> Kronik inflamasyon ile insülin direncini ilişkilendiren diğer bir varsayımsal mekanizma, insülinin kendisinin akut faz proteinlerini düzenleme vasıtası ile inflamasyonu düzenlemesidir. İnsülinin hepatositlerde sitokinle indüklenen akut faz protein genlerinin ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir.<sup>60</sup> Diğer çalışmalar, insülinin, insülin direnci ve lipid metabolizması ile ilişkili olduğu bilinen glükokortikoidlerin düzenlenmesinde önemli rol oynayan bir karaciğer proteini olan kortizol-bağlayıcı globülinin etkisini düzenlediğini göstermiştir.<sup>61,62</sup> Ayrıca Neimann ve arkadaşları obezite ve diyetin, hipertansiyon, hiperlipidemi veya sigara içimi ile karşılaştırıldığında şiddetli psoriasis ile daha güçlü bir ilişkisi olduğunu göstermişlerdir.<sup>25</sup> Bu nedenle, yaşam tarzı faktörleri, psoriasis hastalarında obeziteye ve eşlik eden insülin direncine katkıda bulunabilir.<sup>45</sup>

**Obezite:** Obezite, psoriasisın şiddetini, fazla TNF- $\alpha$  veya diğer proinflamatuvar sitokin üretimi vasıtası ile etkileyebilir.<sup>63</sup> Yağ dokusu farklı uyarılara yanıt olarak TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 ve IL-10 gibi inflamatuvar sitokinleri, PAI-1akut faz proteinlerini, serbest yağ asitlerini ve Adiponektin hormonları aktif olarak salgılayabilen bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir.<sup>64-66</sup> Özellikle artmış visceral yağ dokusundan salgılanan TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi sitokinler ve serbest yağ asitleri, karaciğeri etkiler ve hepatik insülin direncine ve CRP gibi diğer inflamasyonla ilişkili faktörlerin üretilmesine yol açar.<sup>56-71</sup> Ayrıca adipositlerden salgılanan Leptin obezitede artmış olup, proinflamatuvar bir sitokin gibi hareket eder ve T lenfositleri uyararak Th1-tip sitokinlerin<sup>47,72</sup> üretilmesine ve yağ dokusunu uyararak TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ ve prostaglandinlerin üretilmesine yol açabilir.<sup>73</sup>

Aynı zamanda yağ dokusu adiponektin gibi antiaterojenikve metabolik etkileri olan koruyucu faktörler de salgılar.<sup>74</sup> Salgılanan adiponektin, insülin direncinde azalma ve lipid profilinde düzelme ile ilişkilidir.<sup>75-77</sup> Psoriasisle ilişkili olarak adiponektinin myelomonositik hücre soylarının proliferasyonunu baskıladığı ve uyarılmış makrofajlarda TNF- $\alpha$  üretilmesini baskıladığı gösterilmiştir.<sup>78</sup> Bu nedenle, özellikle artmış yağ dokusu olduğu zaman adipositler tarafından üretilen birçok faktör, metabolizma ve immünite üzerinde çeşitli etkiler oluşturabilir. Bu kronik proinflamatuvar durumun, kardiyometabolik riski artırırken psoriasisini açığa çıkarması veya alevlendirmesi olasıdır.<sup>45</sup>

**Yaşam Tarzı Faktörleri:** Psoriasisın şiddetine ve/veya katkıda bulunabilen bazı davranışlar kardiyometabolik sendrom ile de ilişkilendirilmiştir. Psoriasisın sosyal ve mental strese ve düşük fiziksel aktiviteye neden olduğu bilinmektedir ve bunlar da obezite için risk faktörleridir. Spor salonu veya havuz gibi topluma açık yerlerde cildi göstermekten duyulan utançla birlikte görünümle ilgili endişeler psoriasis hastalarında egzersizin azalmasına yol açar.<sup>79</sup>

**Kronik inflamasyon ve ateroskleroz:** TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  gibi psoriasisde rol oynayan proinflamatuvar sitokinler ateroskleroz gelişmesinde önemli rol oynarlar.<sup>79,80</sup> Ateroskleroz inflamatuvar bir hastalıktır ve aterosklerotik lezyon bölgelerinde makrofajlar, monositler, T hücreleri gibi immün hücreler tarafından proinflamatuvar sitokinler üretilir.<sup>80,81</sup> Özellikle şiddetli psoriasisde aktive olan T hücreleri, endotelial hücrelerin adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyardıkları bilinen TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'i salarlar ve aterosklerotik lezyon bölgelerinde lökosit toplanmasına yol açabilirler. Kronik inflamasyon pro-oksidan bir duruma yol açabilir ve bu şekilde lipoproteinlerin oksidatif modifikasyonunu kolaylaştırabilir. Oksidatif modifiye lipid düzeylerinin psoriasis hastalarında yüksek olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada psoriasis şiddetinin okside LDL'ye karşı otoantikör düzeyi ile korele olduğunu gösterilmiştir.<sup>82,83</sup> Okside LDL'nin doğal LDL'ye göre daha aterojenik olduğunu gösterilmiştir<sup>84</sup> ve okside LDL'nin nükleer faktör kappa  $\beta$ -bağımlı yolak vasıtası ile endotelial hücrelerde adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyarabildiği gösterilmiştir.<sup>85,86</sup> TNF- $\alpha$ 'nın LDL'nin monositler ve endotel hücreleri tarafından oksidatif modifikasyonunu in vitro direkt olarak uyarabileceği, buna karşılık okside LDL'nin monositler ve makrofajlarda TNF- $\alpha$ 'nın ekspresyonunu uyarabileceği de kronik inflamatuvar bir döngüye işaret etmektedir.<sup>87,88</sup>

Psoriasis ile ateroskleroz arasındaki bir başka bağlantı ise hiperhomosisteinemidir. Hiperhomosisteinemi, aterosklerotik damar hastalığı için bir risk faktörü olarak kabul edilir<sup>89-92</sup> ve yüksek homosistein düzeyleri, endotelial hasar ve trombotik yolların uyarılması vasıtası ile ateroskleroz ve damar hastalıklarında rol oynar.<sup>93</sup> Bir vaka-kontrol çalışmasında, homosistein düzeylerinin psoriasisli hastalarda, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek olduğu ve artan psoriasis şiddeti ile korele olduğu saptanmıştır.<sup>94</sup> Başka bir çalışmada ise değerlendirilen psoriasis hastalarının %50'sinde, hiperhomosisteinemi ile uyumlu homosistein düzeyleri saptanmıştır.<sup>95</sup>

**TNF Antagonistleri İle Tedavinin Komorbiditeler Üzerindeki Etkileri:** Klinik çalışmalar, TNF antagonistleri ile yapılan tedavinin HRQoL (sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi), yorgunluk ve depresyon gibi ilişkili komorbiditeler üzerinde yararlı bir etkisinin olabileceğini göstermiştir.<sup>95-99</sup> RA hastalarında ve metabolik sendromu olan hastalarda, TNF antagonisti tedavisinin KVH ve metabolik sendromla ilişkili risk faktörleri üzerindeki etkisini belirlemek için de çalışmalar yapılmıştır<sup>100-103</sup> ancak psoriasis hastalarının verileri mevcut değildir. Metabolik sendromu olan, ama psoriasis olmayan hastalarda, çözünebilir bir TNF reseptör füzyon proteini olan etanercept ile plaseboyu karşılaştıran randomize bir çalışmada, 4 hafta tedaviden sonra KVH inflamatuvar markırlarında düzelmeler gözlenmiştir.<sup>103</sup> CRP ve fibrinojen düzeylerinde anlamlı düşüşler ve adiponektin düzeylerinde anlamlı bir artış bildirilmiştir.<sup>103</sup> Etanercept ile tedavi edilen hastalarda kontrollere göre düşük IL-6 ve HDL kolesterol

düzeylerine bir eğilim de gözlenmiştir. BMI, insülin duyarlılığı, total kolesterol, TG ve LDL kolesterol gibi diğer göstergeler değişmemiş.<sup>102</sup>

### **Sonuç:**

Psoriasis hastalarında artrit, depresyon ve malign hastalık riski yüksektir ve bu hastalar yaşam kalitesi değerlendirmelerinde düşüklük yaşarlar. Yakın zamanlarda yapılan çalışmalar, psoriasis hastalarında KVH ve metabolik sendrom riskinin de yüksek olduğunu göstermektedir. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, psoriasis hastalarında metabolik sendromun risk faktörlerinin (insülin direnci/diyabet ve obezite) anlamlı derecede artmış olduğu gösterilmiştir. Psoriasisin kronik inflamatuvar özelliği ve risk faktörleri, yüksek kardiyometabolik risk eğilimi açısından etkilidirler. TNF antagonisti tedavisinin kardiyometabolik riski düşürebileceğini, endotelial fonksiyonu düzeltebileceğini ve insülin direncini azaltabileceğini gösteren çalışmalar TNF- $\alpha$ 'nın olası rolüne işaret etmektedir. Yüksek riskli hasta popülasyonlarında, KVH önlenmesi için çeşitli antiinflamatuvar ajanların kullanılma potansiyelini anlamak için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.<sup>44</sup>

### **Kaynaklar**

1. Metabolik Sendrom Klavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2009
2. Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, ve ark. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUOPSO patient membership survey. *Br J Dermatol* 2006;155:729-736.
3. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007;25:529-534.
4. Neimann AL, Shin DB, Wang X, ve ark. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:829-835.
5. Sweeney CM, Tobin AM, Kirby B. Innate immunity in the pathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2011;303:691-705.
6. Dogan S, Atakan N. Is serum amyloid A protein a better indicator of inflammation in severe psoriasis? *Br J Dermatol* 2010;163:895-896.
7. Hoede N, Morsches B, Holzmann H. Psoriasis, a systemic disease. *Internist (Berl)* 1974;1584:186-191.
8. Guttman-Yassky E, Krueger JG. Psoriasis: evolution of pathogenic concepts and new therapies through phases of translational research. *Br J Dermatol* 2007;157:1103-1115.
9. Enno C, Mrowietz U. Psoriasis. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC (eds). *Braun-Falco's Dermatology*. 3rd ed. Springer, New York.2009.
10. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:67-80.
11. Prinz JC. The role of T cells in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:257-270.
12. Kaur S, Zimmer K, Leping V, Zilmer M. Comparative study of systemic inflammatory responses in psoriasis vulgaris and mild to moderate allergic contact dermatitis. *Dermatology* Aug 9. [Epub ahead of print]
13. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:982-986.

14. Mallbris L, Granath F, Hamsten A, Ståhle M. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:614-624.
15. Eaglstein WH, Callen JP. Dermatologic comorbidities of diabetes mellitus and related issues. *Arch Dermatol* 2009;145:467-469.
16. Gisondi P, Tessari G, Conti A, ve ark. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: A hospital based case control study. *Br J Dermatol* 2007;1:68-73.
17. Nieman AL, Shin DB, Wang X, ve ark. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;10:829-835.
18. Mallbris L, Ritchlin CT, Ståhle M. Metabolic disorders in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2006;8:355-363.
19. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, ve ark. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006;298:321-328.
20. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, ve ark. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 2005;141:1527-1534.
21. Yosipovitch G, DeVore A, Dawn A: Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:901-916.
22. Sterry W, Strober BE, Menter A: Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *Br J Dermatol* 2007;157:649-655.
23. Hamminga EA, van der Lely AJ, Neumann HA, ve ark.: Chronic inflammation in psoriasis and obesity: implications for therapy. *Med Hypotheses* 2006;67:768-773.
24. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, ve ark. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 61-67.
25. Neimann AL, Shin DB, Wang X, ve ark. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:829-835.
26. Sakai R, Matsui S, Fukushima M, ve ark. Prognostic factor analysis for plaque psoriasis. *Dermatology* 2005;211:103-106.
27. Fortes C, Mastroeni S, Leffondre K, ve ark. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1580-1584.
28. Christophers E: Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007; 25: 529-534.
29. Asumalahti K, Ameen M, Suomela S, ve ark. Genetic analysis of PSORS1 distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol* 2003;120:627-632.
30. Henseler T, Christophers E: Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 982-986.
31. Xydakis AM, Case CC, Jones PH. Adiponectin, inflammation and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: The impact of rapid weight loss through caloric restriction. *J Clin Endocrin Met* 2004;89:2697-2703.
32. Bruun JM, Verdich C, Toubro, ve ark. Association between measures of insulin sensitivity and circulating levels of interleukin-8, interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$ . Effect of weight loss in obese men. *Eur J Endocrin* 2003;148:535-542.
33. Hamminga EA, Van der Lely AJ, Neumann HAM, Thio HB. Chronic inflammation in psoriasis and obesity: Implications for therapy. *Med Hypotheses* 2006;67:768-773.

34. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, ve ark. National psoriasis foundation. Clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:1031-1042.
35. Wakkee M, Thio HB, Prens EP, ve ark. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis* 2007;190:1-9.
36. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immun Today* 1994;15:74-80.
37. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, ve ark. The inflammatory response in mild and severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2004;150:917-928.
38. Ahlehoff O, Gislasen GH, Jørgensen CH, ve ark. Psoriasis and risk of atrial fibrillation and ischaemic stroke: a Danish Nationwide Cohort Study. *Eur Heart J* 2012;33:2054-2064.
39. Mehta NN, Yu Y, Pinnelas R, ve ark. Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events. *Am J Med* 2011;124:775.e1-6.
40. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, ve ark. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006;296:1735-1741.
41. Vanizor Kural B, Orem A, Cimşit G, ve ark. Plasma homocysteine and its relationships with atherothrombotic markers in psoriatic patients. *Clinica Chim Acta* 2003;332:23-30.
42. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, ve ark. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol* 2007;143:1493-1499.
43. Atakan ve ark. Psoriazis Sistemik Bir Hastalık mıdır?. *Turk J Dermatol* 2012; 6: 119-122
44. A.Gulekon,E.Adışen. Psoriasis ve Komorbiditeler. *Turkderm* 2008; 42 Özel Sayı 2: 23-25
45. Gottlieb AB, Chao C, Dann F. Psoriasis Comorbidities. *J. Dermatolog Treat.* 2008;19:5-21
46. Lee YH, Pratley RE. The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep.*2005;5:70-75.
47. Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, Collins GD, Sakthivel SK, Palaniappan R, ve ark. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest.* 2004;114:57-66
48. Ruan H, Miles PD, Ladd CM, Ross K, Golub TR, Olefsky JM, ve ark. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor- $\alpha$ : implications for insulin resistance. *Diabetes.* 2002;51:3176-3188.
49. Fernandez-Real JM, Gutierrez C, Ricart W, Castineira MJ, Vendrell J, Richart C. Plasma levels of the soluble fraction of tumor necrosis factor receptors 1 and 2 are independent determinants of plasma cholesterol and LDL-cholesterol concentrations in healthy subjects. *Atherosclerosis.* 1999;146:321-327.
50. Zuliani G, Volpato S, Ble A, Bandinelli S, Corsi AM, Lauretani F, ve ark. High interleukin-6 plasma levels are associated with low HDL-C levels in community-dwelling older adults: The InChianti study. *Atherosclerosis.* 2007;192:384-390.
51. Fritsche K. Fatty acids as modulators of the immune response. *Annu Rev Nutr.* 2006;26:45-73.
52. Lee JY, Hwang DH. The modulation of inflammatory gene expression by lipids: Mediation through Toll-like receptors. *Mol Cells.* 2006;21:174-185.
53. Harbige LS. Fatty acids, the immune response, and autoimmunity: A question of n-6 essentiality and the balance between n-6 and n-3. *Lipids.* 2003;38:323-341.
54. Burger D, Dayer JM. High-density lipoprotein-associated apolipoprotein A-I: The missing link between infection and chronic inflammation? *Autoimmun Rev.* 2002;1:111-117.

55. Furumoto H, Arai H, Kuramitsu Y, Saeki Y, Gondo T, Ishihara T, ve ark. Lipoproteins modulate growth and differentiation of cultured human epidermal keratinocytes. *Electrophoresis*. 2002;23:161–166.
56. Borst SE. The role of TNF-alpha in insulin resistance. *Endocrine*. 2004;23:177–182.
57. Ruan H, Hacohen N, Golub TR, Van Parijs L, Lodish HF. Tumor necrosis factor-alpha suppresses adipocyte-specific genes and activates expression of preadipocyte genes in 3T3-L1 adipocytes: Nuclear factor-kappaB activation by TNF-alpha is obligatory. *Diabetes*. 2002;51:1319–1336.
58. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature*. 1997;389:610–614.
59. Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Moller K, Mittendorfer B, Pedersen BK. Influence of TNF-alpha and IL-6 infusions on insulin sensitivity and expression of IL-18 in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;291:E108–114.
60. Campos SP, Baumann H. Insulin is a prominent modulator of the cytokine-stimulated expression of acute-phase plasma protein genes. *Mol Cell Biol*. 1992;12:1789–1797.
61. Fernandez-Real JM, Grasa M, Casamitjana R, Ricart W. The insulin resistance syndrome and the binding capacity of cortisol binding globulin (CBG) in men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;52:93–99.
62. Wang M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome. *Nutr Metab (Lond)*. 2005;2:3.
63. Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;69:29–35.
64. Vettor R, Milan G, Rossato M, Federspil G. Review article: Adipocytokines and insulin resistance. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(suppl 2):3–10.
65. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2548–2556.
66. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365:1415–28.
67. Boden G. Free fatty acids – the link between obesity and insulin resistance. *Endocr Pract*. 2001;7:44–51.
68. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Mooney RA. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes*. 2002;51:3391–3399.
69. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Zimmers TA, Koniaris LG, Furlanetto RW, ve ark. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes. *J Biol Chem*. 2003;278:13 740–746.
70. Ivashchenko Y, Kramer F, Schafer S, Bucher A, Veit K, Hombach V, ve ark. Protein kinase C pathway is involved in transcriptional regulation of C-reactive protein synthesis in human hepatocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:186–192.
71. Bergman RN, Kim SP, Catalano KJ, Hsu IR, Chiu JD, Kabir M, ve ark. Why visceral fat is bad: Mechanisms of the metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14 (suppl 1):16S–19S.
72. Matarese G, Di Giacomo A, Sanna V, Lord GM, Howard JK, Di Tuoro A, ve ark. Requirement for leptin in the induction and progression of autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*. 2001;166:5909–5916.
73. Lappas M, Permezel M, Rice GE. Leptin and adiponectin stimulate the release of proinflammatory cytokines and prostaglandins from human placenta and maternal adipose

- tissue via nuclear factor-kappaB, peroxisomal proliferator- activated receptor-gamma and extracellularly regulated kinase 1/2. *Endocrinology*. 2005;146:3334–3342.
74. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, ve ark. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*. 2001;103:1057–1063.
  75. Cote M, Mauriege P, Bergeron J, Almeras N, Tremblay A, Lemieux I, ve ark. Adiponectinemia in visceral obesity: Impact on glucose tolerance and plasma lipoprotein and lipid levels in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1434–1439.
  76. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, ve ark. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med*. 2001;7:941–946.
  77. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, ve ark. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: Evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia*. 2003;46:459–469.
  78. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, ve ark. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood*. 2000;96:1723–1732.
  79. Ginsburg IH, Link BG. Psychosocial consequences of rejection and stigma feelings in psoriasis patients. *Int J Dermatol*. 1993;32:587–591.
  80. Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:456S–460S.
  81. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation*. 2004;109(21 suppl 1):II2–10.
  82. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420: 868–874.
  83. Orem A, Cimsit G, Deger O, Orem C, Vanizor B. The significance of autoantibodies against oxidatively modified low-density lipoprotein (LDL) in patients with psoriasis. *Clin Chim Acta*. 1999;284:81–88.
  84. Parthasarathy S, Steinberg D, Witztum JL. The role of oxidized low-density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. *Annu Rev Med*. 1992;43:219–225.
  85. Li D, Chen H, Romeo F, Sawamura T, Saldeen T, Mehta JL. Statins modulate oxidized low-density lipoprotein-mediated adhesion molecule expression in human coronary artery endothelial cells: Role of LOX-1. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;302:601–605.
  86. Robbesyn F, Salvayre R, Negre-Salvayre A. Dual role of oxidized LDL on the NF-kappaB signaling pathway. *Free Radic Res*. 2004;38:541–551.
  87. Maziere C, Auclair M, Maziere JC. Tumor necrosis factor enhances low density lipoprotein oxidative modification by monocytes and endothelial cells. *FEBS Lett*. 1994;338: 43–46.
  88. Jovinge S, Ares MP, Kallin B, Nilsson J. Human monocytes/macrophages release TNF-alpha in response to Ox-LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:1573–1579.
  89. Austin RC, Lentz SR, Werstuck GH. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. *Cell Death Differ*. 2004;11(suppl 1):0S56–64.
  90. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*. 1995;274:1049–1057.



91. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, ve ark. Hyperhomocysteinemia: An independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med.* 1991;324:1149–1155.
92. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM, ve ark. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA.* 1997;277:1775–1781.
93. Thambyrajah J, Townend JN. Homocysteine and athero- thrombosis – mechanisms for injury. *Eur Heart J.* 2000;21:967–974.
94. Malerba M, Gisondi P, Radaeli A, Sala R, Calzavara Pinton PG, Girolomoni G. Plasma homocysteine and folate levels in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2006;155:1165–1169.
95. Vanizor Kural B, Orem A, Cimsit G, Uydu HA, Yandi YE, Alver A. Plasma homocysteine and its relationships with atherothrombotic markers in psoriatic patients. *Clin Chim Acta.* 2003;332:23–30.
96. Tying S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, ve ark. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: Double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet.* 2006;367: 29–35.
97. Feldman SR, Kimball AB, Krueger GG, Woolley JM, Lalla D, Jahreis A. Etanercept improves the health-related quality of life of patients with psoriasis: Results of a phase III randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:887–889.
98. Feldman SR, Gordon KB, Bala M, Evans R, Li S, Dooley LT, ve ark. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: A double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2005;152:954–960.
99. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, ve ark. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: Results of a double-blind, randomized, placebo- controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3279–3289.
100. Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: Rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med* 2004;116:305–311.
101. Popa C, Netea MG, Radstake T, ve ark. Influence of anti-tumour necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:303–305.
102. Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A, ve ark. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1213–1218.
103. Bernstein LE, Berry J, Kim S, Canavan B, Grinspoon SK. Effects of etanercept in patients with the metabolic syndrome. *Arch Intern Med* 2006;166:902–908.



---

## **Psoriasis I**

### **Komorbiditelerde Dermatoloğun Rolü**

#### **Erol KOÇ**

Psoriasis birçok sistemik hastalıkla birliktelik gösteren kronik, inflamatuvar, sistemik bir hastalıktır. Psoriatik artrit, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, metabolik sendrom, anksiyete, depresyon, alkolizm, sigara, kardiyovasküler hastalıklar, inflamatuvar bağırsak hastalıkları en çok bildirilen hastalıklardır. Bu hastalıkların psoriasis ile ortak patogeneze sahip olduğu düşünülmekte, bu morbiditelerin psoriasisli hastalarda yaşam beklenti süresini kısalttığı bu nedenle de önem taşıdıkları üzerinde durulmaktadır. Hastaların eşlik edebilecek bu morbiditeler açısından uyarılması, bilgilendirilmesi ve dönem dönem bu hastalıklar açısından taranması aslında psoriasis tedavisinin bir parçası olmalıdır. Bu sebeple dermatolog, bu komorbiditelerin varlığını araştırmalı, tedavi ve takip etmeli, ilgili disiplinlerle koordinasyon yapmalıdır.

#### **Psoriatik Artrit**

Psoriatik artrit seronegatif spondilartropatilerden biridir ve psoriasisli hastalarda % 6 ila % 42 arasında görülmektedir.<sup>1</sup> Genellikle serolojik olarak romatoid faktör yokluğunda inflamatuvar bir artrit (periferik artrit, sakroileit, spondilit) varlığı olarak tanımlanmıştır. Klinikte, distal interfalangeal artrit, simetrik poliartrit, asimetrik oligoartrit, artrit mutilans (destrüktif) ve spondilartropati şeklinde 5 ana formda karşımıza çıkan bu durumun ayrıca entezit, tendonit, fasiit ve daktilit gibi manifestasyonları da bulunmaktadır.<sup>2</sup> PsA, %20 hastada eroziv ve destrüktif seyretmekte bu nedenle de tanı aldığında uygun şekilde tedavi edilmelidir. Tanı CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) kriterleri doğrultusunda koyulmaktadır.

**Dermatoloğun Rolü:** Destruktif süreci engellemek adına bir dermatoloğun psoriasisli hastayı her vizitte artrit bulguları açısından değerlendirmesi ve mümkün olan en kısa sürede uygun tedaviyi başlaması önem taşımaktadır. Henüz deri lezyonları varken eklemlerin/tendonların kontrolü, muayenesi, anamnezle hastada sorgulanması (erken tanı açısından) romatolog ile sıkı işbirliği içinde olmalıdır. PsA vakalarının etkin tedavisi ve takibini romatologla birlikte yapmalıdır. Sistemik ajan seçiminde eklem ve deri lezyonlarına etkili ajanları tercih etmelidir. (Mtx, diğer sistemikler+antiinflamatuvarlar, anti-TNF gibi) (tedavi açısından) Erken tanı, yeterli tedavi le PsA'de morbidite ve destrüksiyon önlenir.<sup>3</sup>

#### **Diabetes Mellitus**

Psoriasisli hastalarda diyabet insidansı artmıştır. Bu birliktelik ortak genetik yatkınlığa bağlıdır. Bu hastalarda insülin rezistansı ve bozulmuş glukoz intoleransı olduğu da

gösterilmiştir. Yüksek TNF düzeyleri olan hastalarda bu sitokinin insülin rezistansından sorumlu olabileceğine dair bilgiler bulunmaktadır.<sup>4</sup>

### **Dislipidemi**

Dislipidemi (Total kolesterol  $\geq 240$ , LDL  $\geq 160$ , Trigliserid  $\geq 200$ ) şiddetli psoriasisli hastalarda daha sık görülmekte ve psoriasisin gelişimine öncülük eden faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir. Statin grubu ilaçlar, TNF- $\alpha$  ve INF- $\gamma$  gibi sitokinleri bloke ederek antiinflamatuvar etki gösterirler.

### **Obezite ve Metabolik Sendrom**

Obezite psoriasisli hastalarda % 48'lere kadar artmış sıklıkta görülmektedir. Günümüzde yağ dokusunun metabolik olarak aktif bir organ olduğu ve IL-6, TNF, resistin, leptin, plazminojen aktivatör inhibitörü, anjiotensinojen ve CRP gibi sitokinleri salgıladığı bilinmektedir. Araştırmalarda bu sitokinlerin psoriasis hastalık şiddeti ile orantılı oranda arttığı gösterilmiştir. Bu ortak sitokinlerin hem obezitede, hem metabolik sendromda hem de psoriasisde inflamasyonu tetiklediği düşünülmektedir.<sup>5</sup> Uzunca bir dönem obezite, sadece hastalığın kötü görünümünün neden olduğu sedanter yaşama bağlı bir sekel olarak kabul edilse de, artık psoriasis ile obezite arasında ortak patofizyolojik mekanizmalar olabileceğine inanılmaktadır. Hem psoriasis hem de obezite, kronik inflamatuvar durumlardır. Obezitenin, bir yandan psoriasisdeki inflamasyonu arttırırken diğer yandan da metabolik sendrom gelişimine yol açtığı düşünülmektedir.<sup>6</sup> Genetik, metabolik, çevresel faktörler, psoriasis ile obezite ilişkisini ortaya koymaktadır. Obez psoriatik hastayı tedavi etmek zordur. Çünkü obez psoriatik hasta tedavisinde bir algoritma yoktur. Tedavi tamamen bireyselleştirilmelidir.<sup>7</sup> Metabolik sendrom; obezite, bozulmuş glukoz toleransı, Tip II DM, insülin direnci, dislipidemi, HT ile birliktedir.<sup>3</sup> Psoriasis gibi MetS da kronik inflamasyonla karakterizedir.

**Dermatoloğun Rolü:** Dermatolog, psoriasisli hastada MetS komponentlerini tanıyabilmeli, ayrıca optimal tedavi yanında hastanın yaşam alışkanlıklarını değiştirebilmeli, KV morbidite ve mortalite risklerini azaltmak için uygun tedavi yaklaşımları sergilemelidir.<sup>8</sup> Psoriasisli hastada KV morbidite ve mortalite riskinin artmış olduğunun anlaşılmasından sonra dermatologlar uygun tedavi yaklaşımları tavsiye etmek ve ilişkili risk faktörlerini belirlemek (Obezite, sigara, metabolik sendrom) durumundadır. Psoriasisli hastada MetS ile ilişkili artmış KVH riskini azaltmak, inflamatuvar durumu azaltmak için psoriasis uygun tedavi edilmelidir. Psoriasisin uygun sistemik tedavisi ile dermatolojik etkinlik yanında psikolojik, sosyoekonomik etkinlik de gerçekleşmiş olur.

### Psikiyatrik Hastalıklar

Psoriasisli hastalarda normal popülasyona göre artmış sıklıkta psikiyatrik hastalıklar görülmektedir. Psoriasis, temel olarak klinik görünümü nedeniyle, psikolojik ve sosyal hayat açısından hayatı kötü yönde etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda psoriasisli psikososyal etki düzeyinin kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diyabet, kalp hastalığı ve hatta kanser ile kıyaslanabilir düzeyde olduğu tespit edilmiştir.<sup>9</sup> Bir çalışmada hastalarda ortalama % 80 oranında hayatlarının psikolojik açıdan etkilendiği ve artmış depresyon ve anksiyete bulguları gösterdiği tespit edilmiştir.<sup>10</sup> Carroll depresyon ölçüm skalası (Carroll depression scale measurement, CDSM) ile hastaların depresyon prevalansının ölçüldüğü bir çalışmada, yatarak tedavi edilen 138 psoriasis hastasının %7,2'sinde aktif intihar düşüncesi tespit edilmiştir.<sup>11</sup> Fiziki ve psikososyal faktörler arasında en çok günlük aktivite ve mesleki yaşam bulunmaktadır. Bunun yanında derilerinin dökülmesi nedeniyle utangaç ve sıkıntılı oldukları, hastalık relaps korkusu içinde yaşadıkları ve sosyal iletişimden kaçındıkları bildirilmiştir.<sup>12</sup> Psoriasis hastalarında görülebilen asabi, coşkun, sıklılgan, endişeli, utangaç, pasif kaçınma gösteren, hassas ve bağımlı kişilik özelliklerinin bu mizaç ve karakter yapılarına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmalar da göstermektedir ki psoriasis, kişide psikososyal problemlere yol açabilmektedir. Hasta değerlendirilirken, diğer tedavilere ek olarak psikolojik ve davranışsal tedaviler de ihmal edilmemelidir.<sup>12</sup> Bu sebeple psoriasis için geliştirilmiş olan yaşam kalitesi anketlerinin tedavi seçiminde etkin olarak kullanılması önerilmektedir.

### Kardiyovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler hastalıklar psoriasisli hastalarda normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. Dislipidemi, diabetes mellitus, metabolik sendrom ve obezitenin bu hastalarda daha sık rastlandığı göz önünde bulundurulduğunda bu sıklığın artışı aslında beklenen bir bulgudur. Patogenezde kronik bir inflamatuvar hastalık olarak kabul edilen psoriasis zeminindeki bu inflamasyonun ateroskleroz ve koroner arter hastalığı etiyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Hem ateroskleroz hem de psoriasis patogenezinde TNF- $\alpha$  ve IL-12'nin ortak sitokin olarak rol oynadığı da bu bilgileri desteklemektedir. Psoriasis eşlik eden hipertansiyon, diabetes mellitus, dislipidemi, serebrovasküler olay gibi morbiditelerin tedavisi bu hastalarda beklenen yaşam süresinin kısalmasında önemli rol oynayan noktalar.<sup>13</sup> Psoriasis hastalarında aterotrombotik hastalık, klasik kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak belirir. Psoriasis, sistemik tedavisi (Mtx, siklosporin, retinoid, biyolojikler) kardiyovasküler riski artırır veya azaltır. Psoriasis, PsA de mtx tedavisi ile KV risk azalır. (Antiinflamatuvar etki?) Siklosporin ile arteriyel HT artar, KV risk artar. Retinoid ile KL, >TG yüksekliği ile KV risk artar. Anti-TNF ile KV risk azalır. (endotel disfonksiyonunu azaltır, CRPyi azaltarak).<sup>14</sup>

**Dermatoloğun Rolü:** Psoriasis ve aterosklerozda kronik inflamasyonla psoriasis daha erken ve daha agresif tedavi edilmelidir. Psoriasisde aterotrombotik risk artmıştır. Dermatolog, psoriasisin tedavi ve takibinde KV risk faktörleri değerlendirmeli ve ele almalıdır.

### **Otoimmün Hastalıklar**

Psoriasis; otoimmün disregulasyona bağlı olarak gelişir. Psoriasisde bazı otoimmün hastalıkların birlikteliği gösterilmiştir. Crohn ve ülseratif kolit gibi hastalıkların sıklığının psoriasisli hastalarda normal popülasyona göre 3,8 ile 7,5 kez arttığı bildirilmiştir.<sup>15</sup> Büllöz pemfigoid ve vitiligo, psoriasis ile ilişkili olabileceği bildirilen otoimmün hastalıklardır. Kaur ve ark., vitiligoyu, %1.7 ile psoriasis ile ilişkili en sık kutanöz hastalık olarak bildirmişlerdir. Her iki hastalık için de artmış insidans saptamamakla birlikte, psoriasis ve vitiligo lezyonlarının başlangıç ve seyri tamamıyla birbirlerinden bağımsız olarak bulunmuştur. Hem vitiligolu, hem de normal deride, psoriasis lezyonlarının eşit sıklıkta çıktığı gözlenmiştir.<sup>16</sup> Th17 hücresel yolağı gibi benzer immüno-patojenik mekanizmaları nedeniyle daha önceleri ilişkili olabilecekleri hipotezi öne sürülen psoriasis ve multiple skleroz (MS) arasındaki ilişki henüz ortaya konmamıştır.<sup>17</sup> Bunlar dışında, sistemik lupus eritematozus, miyastenia gravis, Sjögren sendromu, Hashimoto tiroiditi, dermatitis herpetiformis, Çölyak hastalığı, pemfigus vulgaris ve lineer IgA dermatozu psoriasis ile birlikte görülebildiği bildirilen diğer otoimmün hastalıklardır.<sup>18</sup>

### **İnflamatuvar Barsak Hastalığı**

Ülseratif kolit ve Krohn hastalığı burada ele alınmalıdır. Benzer patogenetik mekanizmalarla, değişken klinik bulgular yanında ekstraintestinal bulgular gösteren ve psoriasisle benzer tedavi edilebilen bir hastalık grubudur. KH; psoriasis hastalarında genel popülasyona göre 3 kat yüksek iken, KH'larında psoriasis gelişme riski genel popülasyona göre 7 kat yüksek bulunmuştur. Patogenezleri; kronik inflamasyon ve TNF alfa ana rol oynaması nedeniyle psoriasisle aynıdır. Ancak KH, ÜK'de etanerseptin etkisiz olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>8</sup>

### **Kanser ve Lenfoma**

Psoriasis patogenezindeki immün disregülasyon düşünüldüğünde, bu hastalardaki artmış lenfoproliferatif malignite gelişim riski beklentisi mantıklı gelmektedir. İngiltere'de yapılan, 2700 psoriasis hastasının verilerinin incelendiği bir çalışmada, genel popülasyona göre lenfoma gelişim riskinin psoriasislilerde yaklaşık 3 kat fazla olduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışmadaki hastaların sadece 65 yaş üzeri popülasyonda yapılmış olması sonuçlarını tartışmalı kılmaktadır. Ayrıca lenfoması olan hastaların %1,55'inin de lenfoma oluşum riskini arttıracak ilaç kullanmış olmaları da gözden kaçırılmaması gereken bir ayrıntıdır.<sup>19</sup> Lenfoma tipleri arasında da kutanöz T hücreli

lenfoma ve Hodgkin lenfoma psoriasis ile daha sık birliktelik göstermektedir. Lenfoma ile olan ilişkinin aksine, psoriasisın primer kutanöz maligniteler açısından risk artışına yol açmadığı düşünülmektedir. Ancak psoriasis tedavisinde kullanılabilen PUVA foto kemoterapisi beyaz ırkta 250 seansın üzerine çıktığında skuamöz hücreli karsinom gelişim riski 14 kata kadar artmaktadır.<sup>20</sup> Hatta PUVA maruziyeti öncesinde siklosporin kullanım hikâyesi varsa risk genel popülasyona göre 100 kata kadar çıkmaktadır.<sup>21</sup>

**Dermatoloğun Rolü:** Yukarıdaki bilgiler ışığında sekonder malignensilerle birlikteliği olan ve sistemik psoriasis tedavilerini de kullanan bu hasta popülasyonunda lenfoma semptomları açısından dikkatli olmaktır. Siklosporin, fototerapi, anti-TNF tedavi ile lenfoma ve deri kanserlerinde artış olabileceğini bilmeli ve bu konuyu değerlendirmelidir.

### **Alkolizm ve Sigara**

Alkolizm psoriasisli hastalarda hem daha sık görülmekte hem de psoriasis gelişimi için bir risk faktörü olmaktadır. Hastalık şiddetinin de alkol alımı ile orantılı olduğu gösterilmiştir. Günlük alkol alımının tedavi direncinden de sorumlu olabileceği bildirilmiştir.<sup>22</sup> Sigara içimi; psoriasis popülasyonunda %37, genel popülasyonda %13 (yaklaşık 3 kat fazla) bulunmuştur. Psoriasis hastaları içinde %78'i önceden sigara içmekte, %22'si hastalık geliştikten sonra sigaraya başlamaktadır.<sup>6</sup> Çok çeşitli çalışmalarda psoriasisli hastaların daha fazla sigara içtiği bulunmuştur. Yine sigara içiciliğinin şiddetli hastalık için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Günde 20'den fazla sigara içen psoriasisli hastalarının şiddetli hastalık ile birliktelik gösterdiği görülmüştür.<sup>23</sup>

**Dermatoloğun Rolü:** Psoriasis tedavisi sırasında obezite ve sigara içme açısından, kilo vermesi ve sigarayı bırakması konusunda hastalarını cesaretlendirmeli ve eğitmelidir.

### **Alkole Bağlı Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı**

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (Non Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD), Amerika ve Avrupa'daki yükselmiş karaciğer enzimlerinin en sık nedenidir. Bu fenomen sanki bu bölgelerdeki artmış obezite ve metabolik sendrom insidansının bir yansımasıdır. Bir çalışmada, kronik plak psoriasisli olan hastaların NAFLD insidansı kontrol grubuna göre, %47'ye %28 olacak şekilde artmış olarak tespit edilmiştir.<sup>24</sup> Metotreksat kullanımına bağlı oluşabilen karaciğer toksisitesi, metotreksat ile tedavi edilen psoriasis popülasyonunda, romatoid artrit popülasyonuna göre 2 kat daha sık görülmektedir.<sup>25</sup>

**Dermatoloğun Rolü:** Psoriasis hastalarında karaciğer hasarını, karaciğer enzimlerini kontrol ederek izlemektir.

### **Kronik Obstrüktif Pulmoner Hastalık**

Kronik obstrüktif pulmoner hastalık (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD), başta sigara dumanı olmak üzere toksik madde veya gazlara karşı akciğerlerin vermiş olduğu anormal inflamatuvar cevap olarak tarif edilmektedir. İsraili bir grup araştırmacı 12 bin psoriasisli hasta ile 24 bin kişilik kontrol grubunu COPD prevalansı açısından karşılaştırmış ve %5,7'ye %3,6 olacak şekilde psoriasisli grupta daha yüksek olarak tespit etmişlerdir. Yaş, cinsiyet, sosyoekonomik statü, sigara ve obezite gibi değişkenler eşitlendikten sonra bile ilişki zayıflasa da yine de COPD psoriasisli grupta daha yüksek olarak tespit edilmiştir.<sup>26</sup>

### **Uyku Apnesi**

Psoriasis ile uyku apnesi arasındaki ilişkiyi inceleyen literatürler çok kısıtlı olmakla birlikte, uyku apnesi genellikle kardiyovasküler hastalıklar ve obezite ile ilişkilendirilmiştir. Psoriasis ile kardiyovasküler hastalıklar ve obezite arasındaki ilişki göz önünde bulundurulacak olursa, uyku apnesi ile de bir ilişki beklemek mantıklı olacaktır. Ancak, bunun eşlik eden morbiditelere bağlı değil de, izole olarak psoriasisin varlığı ile ilişkili bir patogenez sonucu oluştuğunun ortaya konması için ileri çalışmalarla ihtiyaç duyulmaktadır.<sup>6</sup>

### **Psoriasis ve Mortalite**

Yukarıda bahsi geçen tüm morbiditelerin psoriasis ile yüksek oranda birlikte olduğu ve hatta ortak immünolojik değişikliklere sahip olduğu göz önünde bulundurulduğunda psoriasisli hastalarda yaşam süresinin kısalması beklenen bir bulgudur. Bu hastalarda mortalite özellikle kardiyovasküler sistem komplikasyonları nedeniyle görülmektedir. 5000 psoriasisli hasta ile yapılan bir çalışmada kardiyovasküler mortalite riskinin %50'nin üstünde arttığı bulunmuştur.<sup>27</sup> Psoriasisde kullanılan tedavilerin mortaliteye etkileri ile ilgili yapılan çalışmalar da mevcuttur. Romatoid artritli ve TNF- $\alpha$  tedavisi alan hastalarda inflamasyonun baskılanmasının kardiyovasküler hastalık mortalite ve morbiditesini azalttığı gösterilmiştir.<sup>28</sup> Yine benzer şekilde metotreksat tedavisinin de kardiyovasküler hastalık ve mortalite riskinde azalmaya neden olduğu bulunmuştur.<sup>29</sup> Yukarıda bahsi geçen bilgiler günümüzde psoriasisin sistemik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmesinin gerekliliğini göstermektedir. Psoriasisde KVH, DM, MetS'un ölümlerin %30'undan sorumlu olduğu değerlendirilmektedir.

Sonuç olarak; şiddetli psoriasis, komorbiditeler ve mortalite için bir risk faktörüdür. Şiddetli psoriasisli genç erkek hastalar, genel popülasyona göre 3-4 yaş daha erken



ölürler. Psoriasis, multisistem, kronik, inflamatuvar bir hastalık olduğundan, psoriasis tedavisi ederken, tüm organ sistemleri değerlendirilmeli, multidisipliner bir bakış açısıyla aile hekimi, kardiyolog, endokrinolog, romatolog, gastroenterolog, psikiyatrist ve gerekli görülen diğer branş uzmanları ile yakın ilişki içinde çalışılmalıdır. Dermatolog, psoriasis hastasının yaşam alışkanlıklarını (obezite, sigara, alkol tüketimi, folik asit eksikliği, Akdeniz dışı diyet vb. gibi) düzeltmelidir. Dermatolog, gelişen komorbiditeleri tanımlayarak, uygun tedavi alması konusunda diğer disiplinlerle ortaklaşa çalışmak üzere hastayı yönlendirmeli, hastanın tedavi ve takiplerini diğer disiplinlerle birlikte yapmalıdır.

Psoriasis komorbiditeleri ile birlikte kompleks bir hastalık olarak multidisipliner bir bakış açısıyla anlamak, idare etmek ve tedavi etmek gerekir.

### **Kaynaklar**

- 1- Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, ve ark. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 573.
- 2- Prased PV, Bikku B, Kaviarasan PK, Senthilnathan A. A clinical study of psoriatic arthropathy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73:166-170.
- 3- Vena GA, Vestita M, Cassano N. Can early treatment with biologicals modify the natural history of comorbidities? *Dermatol Ther.* 2010;23:181-193.
- 4- Ucak S, Ekmekci TR, Basar O ve ark. Copmrasion of various insulin sensitivity indices in psoriatic patients and their relationship with type of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 517-522.
- 5- Naldi L, Addis A, Chimenti S, ve ark. Impact of body mass index and obesity on on clinical resonance to systemic treatment for psoriasis. Evidence form the psocare Project. *Dermatology* 2008; 217: 365-373.
- 6- Kim N, Thrash B, Menter A. Comorbidities in psoriasis patients. *Semin Cutan Med Surg* 2010;29:10-15.
- 7- Bremmer S, Van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, Bebo BF Jr, Blauvelt A; National Psoriasis Foundation. Obesity and psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:1058-1069.
- 8- Puig-Sanz L. Psoriasis, a systemic disease? *Actas Dermosifiliogr.* 2007;98:396-402.
- 9- Rapp RS, Feldman SR, Exum ML, ve ark. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:401-407.
- 10- Krueger G, Koo J, Lebwohl M, ve ark. The impact of psoriasis on quality of life. *Arch Dermatol* 2001;137: 280-284.
- 11- Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol* 1998;139:846-850.
- 12- Richard HL, Fortune DG, Griffiths CE, ve ark. Alexithymia in patients with psoriasis: clinical correlates and psychometric properties of the Toronto alexithymia scale-20. *J Psychosom Res* 2005;58:89-96.
- 13- Prodanovich S, Kirsner RS, Kravetz JD, ve ark. Association of psoriasis with coronary artery, cerebrovascular and peripheral vascular diseases and mortality. *Arch Dermatol* 2009; 145: 700-703.

- 14- Gisondi P, Girolomoni G. Psoriasis and atherothrombotic diseases: disease-specific and non-disease-specific risk factors. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:313-324.
- 15- Najarijan J, Gottlieb AB. Connection between psoriasis and crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 805-821.
- 16- Sandhu K, Kaur I, Kumar B. Psoriasis and vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:149-50.
- 17- Kwok T, Jing Loo W, Guenther L. Psoriasis and multiple sclerosis: is there a link? *J Cutan Med Surg* 2010;14:151-155.
- 18- Wilczek A, Sticherling M. Concomitant psoriasis and bullous pemphigoid: coincidence or pathogenic relationship? *Int J Dermatol* 2006;45:1353-1357.
- 19- Gelfand JM, Berlin J, van Voorhees A, ve ark. Lymphoma rates are low but increased in patients with psoriasis: Results from a population based study in the United Kingdom. *Arch Dermatol* 2003;139:1425-1429.
- 20- Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA): A meta-analysis. *Arch Dermatol* 1998;134:1582-1585.
- 21- Marcil I, Stern RS. Squamous cell cancer of the skin in patients given PUVA and ciclosporin: nested cohort crossover study. *Lancet* 2001;358:1042-1045.
- 22- Gupta MA, Schork NJ, Gupta AK, Ellis CN. Alcohol intake and treatment responsiveness of psoriasis: a prospective study. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:730-732.
- 23- Fortes C, Mastroeni S, Leffondre K, ve ark. Relationship between smoking and clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1580-1584.
- 24- Gisondi P, Targher G, Zoppini G, ve ark. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol* 2009;51:758-764.
- 25- Shergy WJ, Polisson RP, Caldwell DS, ve ark. Methotrexate – associated hepatotoxicity: Retrospective analysis of 210 patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1988;85:771-774.
- 26- Dreiher J, Weitzman D, Shapiro J, ve ark. Psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease: A case-control study. *Br J Dermatol* 2008;159:956-960.
- 27- Poikolainen K, Karvonen J, Pukkala E. Excess mortality related to alcohol and smoking among hospital-treated patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1490-1493.
- 28- Kaplan MJ. Do tumor necrosis factor inhibitors prevent first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2005;1:74-75.
- 29- Prodanovich S, Ma F, Taylor JR, ve ark. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis and rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 262-267.

## **Psoriasis II**

### **Psoriasisste Biyolojilere Genel Bakış**

**Yalçın TÜZÜN, Ayşegül SEVİM, Zekayi KUTLUBAY**

Psoriasis toplumun ortalama %1-3'ünü etkileyen, kronik seyirli bir hastalıktır. Deri bulgularının yanı sıra, başta majör depresyon olmak üzere psikiyatrik bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom ve obezite gibi komorbiditeleri de beraberinde getirir.<sup>1</sup> Yaşam kalitesinde ciddi azalmaya sebep olan bu hastalık grubundaki hastaların ortalama %25'inde sistemik tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Sistemik tedavilerin geleneksel grubundaki metotreksat, asitretin, siklosporin gibi ilk basamak ilaçlar bazı olgularda hastalığı kontrol altına almada yeterli başarıyı sağlamamaktadır. Bu klasik tedavi ajanlarının karaciğer ve böbrek gibi organ toksisite-leri ile de karşılaşılabilir. Bu gibi durumlarda, hedefe yönelik, spesifik tedavi etkenlerine ihtiyaç duyulur. Majör hedefleri T hücreler ve başta TNF- $\alpha$  ve IL-12 /23 olmak üzere sitokinler olan biyolojik ajanlar, son yıllarda orta-ciddi psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.<sup>2,3</sup> Food and Drug administration (FDA) ve European Medicines Agency (EMA) tarafında onaylanıp ticari olarak satışta olan biyolojik ajanlardan alefasept T hücreleri üzerinden, etanersept, infliksimab ve adalimumab TNF- $\alpha$  üzerinden ve ustekinumab IL12/23 üzerinden etki gösterirler. IL-12 ve IL-23'ün p40 alt biriminin monoklonal antikoru olan briakinumabın, kardiyovasküler yan etkiler nedeniyle, T hücreleri üzerinden etki gösteren efalizumabın ise progresif multifokal lökoensefalopatiye sebep olması nedeniyle kullanımları durdurulmuştur.

Biyolojik tedaviler orta-ağır psoriasis ile psoriatik artrit tedavisinde endikedir. Birçok kılavuz, gerek yan etki profili gerekse yüksek maliyetlerinden dolayı (yıllık biyolojik tedavi maliyeti, hasta başı ortalama 20000 dolar civarında), biyolojik kullanımının diğer tedavilere cevapsız veya diğer tedavilerin kontrendike olduğu hastalarla sınırlı tutulmasını önermektedir.<sup>4</sup> Biyolojik tedavi başlanması için hastanın orta veya ağır psoriasis hastası olması gerekmektedir. Hastanın psoriasis alan şiddet indeksinin (PASI) 10 ve üzeri olması, dermatolojik yaşam kalite indeksinin (DYKİ) 10 ve üzeri olması, vücut yüzey alanı (VYA) tutulumu %10 ve üzeri olması veya iş göremezliğe yol açan tırnak tutulumunun olması veya psoriatik artrit bulunması orta-şiddetli hastalığı tanımlar.<sup>1,5</sup> Hastaların en az 12 haftalık süreyle siklosporin, metotreksat, asitretin veya fototerapi tedavisi görmesi sonucu PASİ veya VYA'da %50'den az iyileşme olması veya DYKİ'de 5 puanın altında düzelme olması konvansiyonel tedavilerin başarısızlığını gösterir. Klasik ajanların nefrotoksisite, hepatotoksisite, kemik iliği baskılanması, hipertansiyon gibi yan etkilerinin görülmesi ve eritrodermik veya generalize püstüler psoriasis gibi yaşamı tehdit eden stabil olmayan hastalık da biyolojik tedavi endikasyonları arasındadır.<sup>1</sup> Topikal ve klasik sistemik tedavilerin et-

kinlik sınırlılığı ve uzun dönem güvenilirlik sorunları biyolojik ajanlara yönelime neden olmuştur.

Biyolojik ajanlar hastalarda psoriatik deri hastalığının ve artrit kontrol altına alınmasının yanında, inflamasyonun baskılanması sonucu metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık gelişim riskini de azaltır.<sup>6,7</sup> Psoriasise eşlik eden psoriatik artrit spesifik tedavisinde de kullanılan biyolojik ajanlar, hastalığın yaşlı popülasyonda uzun dönem kontrol altında tutulmasında da etkilidir.<sup>8,9</sup> Biyolojik ajanların genel kontrendikasyonları arasında; ciddi viral, bakteriyel, fungal infeksiyonlar, sepsis gelişim riski ve aktif tüberküloz, ilaçların içeriğine karşı alerjik reaksiyon, HIV'de CD4+ hücre sayısının 250'nin altında olması, TNF inhibitörleri için yüksek titrede ANA pozitifliği veya otoimmün bağ dokusu hastalığı, kan diskrazileri, konjestif kalp yetmezliği veya demyelinizan hastalıklar sayılabilir. Rölatif kontrendikasyonlar arasında son 12 ayda BCG aşısı olmak (ustekinumab), guttat, püstüler, eritrodermik psoriasis, immünsupresyon, geçirilmiş Hepatit B öyküsü, gebelik (kategori B) ve emzirme, son 5 yılda geçirilmiş malignite ve fazla güneş maruziyeti veya fototerapi sayılabilir.<sup>10</sup>

### **Alefacept**

Alefacept (Amevive®) bir füzyon proteini olup lenfosit fonksiyon antijeni 3'ün (LFA-3) ekstrasellüler kısmı ile insan IgG1'in Fc kısmının birleşmesinden oluşur. T hücrelerinin aktive olması için antijen sunan hücreler ile iletişime geçmeleri gerekmektedir.<sup>11</sup> Bu aktivasyon için antijen sunan hücrenin yüzeyindeki majör histokompatibilite kompleksi ile T hücre reseptörü etkileşir. Alefacept T hücrelerinin üzerindeki CD2 molekülüne bağlanarak, T hücrelerinin antijen sunan hücrelerin yüzeyindeki LFA-3 ile olan iletişimini önler ve bu şekilde T hücreleri aktive olamaz. Alefacept'in Fc kısmı bundan başka doğal katil hücrelere de bağlanır. Alefacept'in orta-ağır plak psoriasis tedavisinde kullanımı, FDA tarafından 2003 yılında onaylanmıştır. 12-16 haftalık tedavi kürleriyle, PASI' da %75 gerileme sağladığı gösterilmiştir.<sup>12</sup> Alefacept psoriasis dışında liken planus, kütanöz lupus eritematozus, kronik graft versus host hastalığı, alopesi areata, piyoderma gangrenozum gibi diğer T hücre bağımlı hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır.

Alefacept haftalık 15 mg olarak intramusküler şekilde uygulanır. Önerilen tedavi şekli 12 haftalık bir veya iki kür şeklindedir. İki kür yapılacağı zaman, iki tedavi arasında 12 haftalık tedavisiz dönem bırakılmalıdır.<sup>13</sup> HIV infeksiyonu, CD4 hücre sayısının 250'nin altında olduğu durumlarda, aktif infeksiyon veya malignite durumlarında alefacept kullanımı kontrendikedir. En sık görülen yan etki, enjeksiyon yeri reaksiyonlarıdır. Ürtiker ve anjiödem de sebep olabilir. Dolaşımdaki CD4+ hücre sayısında ciddi düşüşler görülebilir. İnfeksiyon riskinde artış, latent infeksiyon varlığında reaktivasyon ve malignite riskinde artışa neden olabilir. Nadir olarak hepatotoksosite yaptığı bildirilmiştir.<sup>14</sup> Alefacept tedavisine başlanmadan önce CD4+ T hücre sayısı, hemogram, rutin biyokimyasal tetkikler, serolojik testler (HBV, HCV ve

HIV için), PPD/Quantiferon ve akciğer grafisi görülmelidir. Tedavi sırasında da her 3 ayda bir CD4+ T hücre sayısı, hemogram ve rutin biyokimyasal tetkikler tekrarlanmalıdır. Alefacept'in ultraviyole ışık tedavisi, retinoidler ve metotreksat ile kombine kullanımında herhangi bir ek yan etki saptanmazken, diğer immunomodulatör ilaçlarla kullanımı ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.<sup>15,16</sup> Gebelik kategorisi B'dir. Gebelik ve emzirme sırasında kullanımı ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.

### Efalizumab

Efalizumab (Raptiva®) insan monoklonal antikorudur. Efalizumab T hücrelerinin yüzeyindeki CD11a molekülüne bağlanarak etki gösterir.<sup>17</sup> Uzun dönem kullanımda progresif multifokal lökoensefalopati riskinde artış meydana getirdiği tespit edildiğinden, 2009 yılında kullanımdan kaldırılmıştır.

### TNF-α İnhibitörleri

Food and Drug administration (FDA) tarafından onaylanmış olan TNF-α inhibitörleri, etanersept (Enbrel®), infliksimab (Remicade®), adalimumab (Humira®), golimumab (Simponi®) ve certolizumab pegol (Cimzia®)'dir. İnfliksimab, adalimumab, golimumab ve certolizumab monoklonal antikorlarken, etanersept füzyon proteini-dür. Tüm TNF-α inhibitörleri, çözünebilir TNF-α'ya bağlanır ve TNF-α'nın reseptörlerini aktive etmesini önler. Membrana bağlı TNF-α ile etkileşen bu IgG1 monoklonal antikorlar aynı zamanda kompleman bağımlı sitotoksitesiteyi aktive ederler ve hücrel apoptozu artırır. Monoklonal antikorların bağışıklık sistemi hücrelerini yok etmedeki bu etkisi aynı zamanda infeksiyonlara olan yatkınlığı da artırmaktadır.<sup>18</sup> TNF-α inhibitörleri ciddi aktif infeksiyon, malignite, konjestif kalp yetmezliği ve multiple sklerozda kontrendikedir.<sup>19,20</sup> TNF-α inhibitörlerinin en sık görülen yan etkileri enjeksiyon yerinde meydana gelen kütanöz reaksiyonlardır. Bunlardan başka palmoplantar püstüloz, kütanöz küçük damar vaskülit, interstisyel granüloamatöz dermatit, likenoid dermatit de gözlenebilir.<sup>21,22</sup> Biyolojik ajan kullanımı öncesinde ve tedavi sırasında ciddi sistemik veya lokal infeksiyon odakları açısından hastalar tetkik edilmelidir. Tüberküloz açısından hastaların aile öyküsü sorgulanmalı, akciğer filmi çekilmeli, tüberkülin deri testi veya spesifik interferon-γ titresi ölçümü yapılmalıdır. Akciğer filminde tüberküloz sekeli olması, akciğer tüberkülozu olan bir hastayla son bir yıl içinde yakın temas öyküsü veya deri testinin 10 mm'nin üzerinde olması 9 ay süreyle koruyucu anti tüberküloz tedavi başlamayı gerektirir.<sup>5</sup>

Yan etki profili açısından en önemli konulardan biri infeksiyonlardır. Dissemine histoplazmoz, koksidiyomikoz, listeriyoz ve Pneumocystis jiroveci pnömonisi gibi fırsatçı infeksiyon gelişimi görülebilir.<sup>23</sup> Atipik mikobakteriyel infeksiyonlar ve latent tüberküloz reaktivasyonu da tedavi sırasında rastlanan komplikasyonlardandır. Bu komplikasyonlar daha çok romatoid artrit veya inflamatuvar barsak hastalığı olan ve eş zamanlı birden çok immünsüpresif ilaç kullanan hastalarda görülmektedir. Psori-

asis veya psoriatik artrit nedeniyle TNF- $\alpha$  inhibitörü tedavisi alanlarda bu gibi komplikasyonlara daha nadir rastlanır. 6810 psoriasis veya psoriatik artritli hastayı içeren bir meta-analizde, 12–30 haftalık tedavi ile uzun dönemde infeksiyon riskinde anlamlı bir artış saptanmamıştır.<sup>24</sup>

Kronik hepatit B taşıyıcılarında da hepatit reaktivasyonu görülebileceğinden, bu hastalar da tedavi öncesinde viral yük açısından değerlendirilmelidir. Kronik hepatit C taşıyıcılarında ise viral yük veya hastalık aktivitesinin tedaviden etkilendiğine dair bir kanıt bulunmamaktadır.<sup>25</sup> BCG, rota virus, oral polio, kızamık, kabakulak, rubella, varisella, tifo gibi canlı aşılarda anti-TNF ajan kullananlarda kontrendikedir. Bu ajanlar aşıya karşı oluşan bağışıklık cevabını da etkilediğinden, hastaların bu aşılardan tedaviye başlamadan önce tamamlamış olmaları önerilir. TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin malignite riskini artırıp artırmadığı tartışmalı bir konu olup, alta yatan hastalığa bağlı olarak risk değişmektedir. Tıpkı infeksiyon riski gibi, romatoid artrit ve diğer romatolojik hastalarda yapılan geniş ölçekli çalışmalarda lenfoma benzeri malignite riskinin kontrol grubuna göre artmış olduğu saptanmıştır. Bu hasta grubunun lenfomaya artmış yatkınlığının olması ve çoklu immunsupresif tedavi almaları bu risk artışında bir etken olabilmektedir.<sup>26,27,28</sup> Melanom ve melanom dışı deri kanserlerinde de artış görülmüştür.<sup>29</sup> Buna karşı psoriasis ve psoriatik artrit nedeniyle tedavi alan gruplarda yapılan çalışmaların bazılarında anlamlı bir risk artışı saptanmazken<sup>24</sup>, riskin arttığını destekleyen yayınlar da mevcuttur.<sup>30</sup>

TNF- $\alpha$  inhibitörü tedavisi alan hastalarda demyelinizan hastalık gelişimine yatkınlık oluşmaktadır. Multiple skleroz gelişimi veya varolan hastalıkta alevlenme, atak sıklığında artış olabilmektedir. Bu nedenle multiple skleroz veya diğer demyelinizan hastalık öyküsü olanlarda veya 1. derece akrabalarında anti-TNF ajan kullanımından kaçınılmalıdır. TNF- $\alpha$  inhibitörleri hastalarda anti nükleer antikor ve anti dsDNA antikor gelişimi insidansını artırmaktadır.<sup>31</sup> Bunun yanında lupus benzeri semptomların da ortaya çıktığı görülmüştür ancak bunlar tedavinin kesilmesiyle birlikte gerilemiştir.<sup>32</sup> Konjestif kalp yetmezliği gelişimi veya var olan yetmezlikte artış görülebildiğinden, kontrolsüz kardiyak hastalığı olanlarda ve New York Kalp Birliği evre 3–4 kalp yetmezliğinde TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin kullanımından kaçınılmalıdır. Anti-TNF ajanların gebelik kategorisi B'dir. Gebelik ve emzirme döneminde anti-TNF ajan kullanımıyla ilgili insanlar üzerinde yapılan yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle bu ilaçların kullanımı sırasında ve bırakıldıktan sonraki ilk 6 aylık dönemde kontrasepsiyon uygulanmalıdır.

## **Etanersept**

TNF- $\alpha$  reseptörünün ekstrasellüler kısmı ile insan IgG1'inin Fc parçasının birleşmesinden oluşan bir füzyon proteinidir. Orta-ciddi plak psoriasis tedavisinde kullanım endikasyonu vardır. Çeşitli çalışmalarda kullanılan hastalarda PASI skorunda %75'e kadar iyileşme gözlenmiştir.<sup>12</sup> Diğer TNF- $\alpha$  inhibitörlerinden farklı olarak pediatrik

yaş aralığında geniş hasta gruplarıyla yapılan çalışmalarda etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiştir.<sup>33</sup> Psoriasisten başka, psoriatik artrit, romatoid artrit ve ankilozan spondilit gibi romatolojik hastalıklarla, dermatomyozit, nötrofilik dermatozlar, kütanöz lupus eritematozus, liken planus, otoimmün büllü hastalıklar, piyoderma gangrenozum, hidradenitis süpürativa gibi hastalıklarda da kullanılır.<sup>34</sup> Orta-ağır plak psoriasis için önerilen etanersept dozu ilk 3 ay 50 mg, haftada iki kez, 3 aydan sonra ise haftalık 50 mg, subkutan uygulamadır. Pediatrik vakalarda ise 0.8 mg/kg dozunda (maksimum haftalık doz 50 mg olacak şekilde) haftalık olarak uygulanır. Diğer TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin kullanımında görülen yan etkilerin benzerleri etanersept kullanımı sırasında da görülebilir. En sık yan etki enjeksiyon yeri reaksiyonudur. Enjeksiyon yerinde eritem, kaşıntı, hafif ödem ve hassasiyet gelişebilir. Enjeksiyon yeri reaksiyonlarının şiddetinde tedavinin ilk ayından sonra azalma gözlenir.<sup>35</sup> Psoriatik artrit ve romatoid artritte metotreksat ile kombine şekilde kullanılabilir. Dar bant ultraviyole B tedavisi ile birlikte kullanımı sırasında da, yan etkilerde herhangi bir artış tespit edilmemiştir.<sup>36</sup>

Etanerseptin gebelik kategorisi B olup, hayvan çalışmalarında fetüs üzerine herhangi bir negatif etki bildirilmemiştir. Anne sütüne geçip geçmediği bilinmemekle birlikte, ilaç oral yoldan emilmez.

### **İnfliksımab**

İnfliksımab, insan TNF- $\alpha$ 'sını hedef alan, insan-fare kimerik monoklonal IgG tipi antikorudur. Kronik ciddi plak tip psoriasis tedavisinde endikasyonu vardır. Yapılan çalışmalarda %75–80 oranında hastada PASI' da ortalama yüzde 75'lik bir düşüş sağlamıştır. Diğer TNF- $\alpha$  inhibitörlerine kıyasla etkisi daha hızlı başlar.<sup>12,38</sup> Psoriatik artrit tedavisinde de FDA onayı bulunmaktadır. Psoriasis ve psoriatik arritten başka, Crohn hastalığı, piyoderma gangrenozum, ülseratif kolit, Behçet hastalığı, romatoid artrit, ankilozan spondilit, reaktif artrit, pitriyazis rubra pilaris, sarkoidoz, subkorneal püstüler dermatoz, hidradenitis suppurativa ve püstüler dermatoz gibi hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır.

Plak psoriasisste kullanımı 5 mg/kg dozunda yavaş intravenöz infüzyon şeklindedir. İnfüzyon 0, 2 ve 6. haftalarda yapılır, sonrasında her sekiz haftada bir tekrarlanır. Tedaviye yeterli cevap alınmazsa doz 10 mg/kg'a kadar çıkarılabilir. Tedavinin ilerleyen dönemlerinde etkinlikte azalma görülebilir. Bu azalmanın temel sebebi nötralizan anti-kimerik antikor oluşumudur.<sup>39</sup> Antinükleer antikor pozitifliği olan hastalarda anti-kimerik antikor gelişimine daha sık rastlanmaktadır ve eş zamanlı metotreksat, azotiyoprin veya kortikosteroid kullanımı, antikor gelişimini önlemede etkili olabilir.<sup>40,41</sup> İnfliksımab'ın en sık görülen yan etkisi infüzyonla ilişkili olanlardır. Anafilaksi veya serum hastalığı gibi ciddi yan etkiler %1 oranında görülür. Murin proteinine alerjisi olanlarda infliksımab kullanımı kontrendikedir. İnfüzyon sırasında görü-

len yan etkiler arasında ateş, üşüme-titreme, kaşıntı, ürtiker, göğüs ağrısı, hipo veya hipertansiyon ve nefes darlığı sayılabilir. Bu yan etkilerin görülmesi de anti-kimerik antikor oluşumu ile ilişkilendirilmiştir.<sup>41</sup> Psoriatik artrit ve romatoid artritte metotreksat ile kombine kullanılabilir. Diğer immunomodulatorlerle birlikte kullanımı enfeksiyon gelişim riskini artıracığından kontrendikedir. Gebelik kategorisi B'dir.

### **Adalimumab**

Rekombinant insan monoklonal IgG1 antikoruna olan adalimumab, orta-ciddi plak tip psoriasis tedavisinde kullanılır. Hastaların ortalama %50-80'inde, PASI skorunda %75 iyileşme sağlamıştır. Psoriatik artrit, romatoid artrit, ankilozan spondilit ve Crohn hastalığında da kullanım endikasyonu vardır.<sup>42</sup> Bundan başka hidradenitis suppurativa, püstüler psoriasis, sarkoidoz, Behçet hastalığı, piyoderma gangrenozum ve diğer nötrofilik dermatozlarda da kullanılır. Adalimumab'ın ilk yükleme dozu 80 mg'dır ve subkutan olarak uygulanır. Bir hafta sonra 40 mg verilir ve sonrasında 2 haftada bir 40 mg dozda devam edilir. Anti-adalimumab antikoruna gelişimi ilacın etkinliğinde azalmaya sebep olabilir. Eş zamanlı düşük doz metotreksatla kombine etmek, antikor gelişimini önlemede etkili olabilir. Anti nükleer antikor pozitifliği, anti-adalimumab antikor gelişimi ile ilişkili bulunmuştur.<sup>41</sup> Gebelik kategorisi B'dir.

### **Ustekinumab**

Ustekinumab, IL-12 ve IL-23'ü hedef alan IgG1 yapısında insan monoklonal antikorudur. IL-12 ve IL-23'ün yapısında ortak olarak bulunan p40 proteinine bağlanır. IL-12 Th1 hücrelerin çoğalmasında ve doğal katil hücrelerin aktive edilmesinde rol oynarken, IL-23 Th17 hücrelerin çoğalmasında etkilidir. Ustekinumab yetişkin plak tip psoriasis tedavisinde kullanılır. Hastaların %60-85'inde PASI skorunda %75 düzelme sağlamıştır.<sup>43,44</sup> Ustekinumab 100 kg'ın altındaki hastalarda 40 mg dozunda, 100 kg'ın üzerindeki hastalarda 90 mg dozunda, subkutan yolla uygulanır. 0 ve 4. haftada uygulandıktan sonra, her 12 haftada bir tekrarlanır. Ustekinumab, ciddi, dissemine enfeksiyon ve tüberküloz benzeri latent enfeksiyonların reaktivasyon riskini artırır. Genetik olarak IL-12 ve 23 eksikliğinde görüldüğü gibi Salmonella ve mikobakteri enfeksiyonlarına yatkınlık oluşturur. Malignite riskini artırma ihtimali bulunmaktadır. Anjiyo ödem ve anafilaksi benzeri hipersensitivite reaksiyonları görülebilir. Miyokart enfarktüsü benzeri kardiyovasküler yan etkiler ve geri dönüşümlü posterior lökoensefalopati yapabilir. Enjeksiyon yeri reaksiyonları da görülebilir.

Tedavi öncesinde ve tedavi sırasında yıllık PPD kontrolü ve akciğer filmi çekimi yapılmalıdır. Tedavi sırasında canlı aşı uygulamasından kaçınılmalıdır. Diğer immun-supresif ajanlarla birlikte kullanımı kontrendikedir. Hastalar özellikle tedaviye başlamadan önce vasküler inflamasyon, tromboza yatkınlık ve kardiyovasküler risk faktörleri açısından sorgulanmalıdır.



### **Golimumab**

Golimumab insan rekombinant monoklonal IgG1 antikorudur. Psoriatik artrit, romatoid artrit ve ankilozan spondilit tedavisinde kullanılır.

### **Certolizumab**

İmmünglobulin molekülünün Fab fragmanına karşı üretilen insan monoklonal antikorudur. Romatoid artrit ve Crohn hastalığında kullanılır.

### **Yeni Ajanlar**

Son dönemde yapılan çalışmalar, IL-17-20-22 antagonizmalarının en az IL-12/23 antagonizması kadar etkili olabileceğini göstermiştir.<sup>45,46</sup>

Oral kinaz inhibitörleri (janus kinaz, protein C kinaz veya p38 kinaz), STAT-3 inhibitörü (topikal STA-21 ochromycinone)

Briakinumab: IL-12/23 inhibitörü

Secukinumab: IL-17 blokörü

SCH-900222: IL-23 blokörü

BT-061: Regülatör T hücre aktivatörü

BMS-582949: p38 MAP kinaz inhibitörü

AEB071: Protein kinaz C blokörü

Apremilast: Fosfodiesteraz-4 inhibitörü

Tofacitinib: JAK3 inhibitörü

### **Sonuç**

Biyolojik ajanlarla tedavide istenilen sonucun elde edilemediği durumlarda klasik ajanlarla kombinasyon yapılabilir. Herhangi bir biyolojik ajanla istenilen sonuç alınmaması veya ilacın etkisinin zamanla azalması, hastanın diğer biyolojiklere de cevapsız olacağını göstermez. Böyle durumlarda ilk seçenek kullanılan ilacın dozunu artırmak olabilir. Sonrasında iki tedavi arasında ilaçsız bir dönem bırakılarak (bırakılan ilacın yarılama ömrünün 4 katı kadar zaman) başka bir biyolojik tedaviye geçilebilir.<sup>47,48</sup> Günümüzde hala orta ve ağır şiddette plak psoriasis tedavisinde ilk basamak metotreksat, asitretin, siklosporin gibi klasik sistemik ajanlardır. Ancak bu ajanların kullanımında uzun dönem organa özgü yan etkiler ve hastaların yaşam

kalitesi ve tedavi memnuniyeti ile ilgili ciddi sorunlar yaşanmaktadır. Biyolojik ajanların etkinliklerinin ve kısa dönem kullanımlarındaki hasta uyumunun yüksek olması nedeniyle son dönemde klinik pratikte oldukça sık kullanılmaya başlanmıştır. Bununla beraber yüksek maliyet ve uzun dönem güvenilirlikleri ile ilgili yeterli veri olmaması bu tedavi kararının verilmesinde karşılaşılan zorlukların başında gelmektedir.

## **Kaynaklar**

1. Gülekon A, Psoriasis ve benzeri dermatozlar. *Dermatoloji'de*. Ed. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 745–756.
2. Pathirana D, Nast A, Ormerod AD ve ark. On the development of the EuropeanS3 guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris: structure and challenges. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 1458–1467.
3. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB ve ark. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 851–864.
4. Boehncke WH, Prinz J, Gottlieb AB. Biologic therapies for psoriasis.A systematic review. *J Rheumatol* 2006; 33: 1447–1451.
5. Akdeniz N, Çalka Ö, Bilgili SG. Biyolojik ajanlar. *Dermatolojide Tedavi'de*. Ed. Tüzün Y, Serdaroğlu S, Erdem C, Özpoyraz M, Önder M, Öztürkcan S. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2010; 927–942.
6. Lamel SA, Myer KA, Younes N, Zhou JA, Maibach H, Maibach HI. Placebo response in relation to clinical trial design: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials for determining biologic efficacy in psoriasis treatment. *Arch Dermatol Res* 2012;304:707–717.
7. Kutlubay Z, Karakuş Ö, Engin B, Serdaroğlu S. Psoriasis: klinik tiplere göre tedavi yaklaşımı. *Dermatoz* 2012; 3: 33–38.
8. Esposito M, Giunta A, Mazzotta A ve ark. Efficacy and Safety of Subcutaneous Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Agents, Etanercept and Adalimumab, in Elderly Patients Affected by Psoriasis and Psoriatic Arthritis: An Observational Long-Term Study. *Dermatology* 2012; 225: 312–319.
9. Thorlund K, Druyts E, Aviña-Zubieta JA, Mills EJ. Anti-tumor necrosis factor (TNF) drugs for the treatment of psoriatic arthritis: an indirect comparison meta-analysis. *Biologics* 2012;6:417–427.
10. Sobell JM. Overview of biologic agents in medicine and dermatology. *Semin Cutan Med* 2005; 24: 2–9.
11. Ellis CN, Krueger GG; Alefacept Clinical Study Group. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N Engl J Med* 2001; 345: 248–255.
12. Brimhall AK, King LN, Licciardone JC, Jacobe H, Menter A. Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque

- psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2008; 159: 274–285.
13. Menter A, Cather JC, Baker D, Farber HF, Lebwohl M, Darif M. The efficacy of multiple courses of alefacept in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 916–917.
  14. Goffe B, Papp K, Gratton D ve ark. An integrated analysis of thirteen trials summarizing the long-term safety of alefacept in psoriasis patients who have received up to nine courses of therapy. *Clin Ther* 2005; 27: 1912–1921.
  15. Mease PJ, Gladman DD, Keystone EC: Alefacept in Psoriatic Arthritis Study Group. Alefacept in combination with methotrexate for the treatment of psoriatic arthritis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1638–1645.
  16. Ortonne JP, Khemis A, Koo JY, Choi J: An open-label study of alefacept plus ultraviolet B light as combination therapy for chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:556–563.
  17. Ferahbaş A. Psoriazis tedavisinde yeni biyolojik ajanlar. *Turkderm* 2004; 38: 174–184.
  18. Le Saux N. Biologic response modifiers to decrease inflammation: Focus on infection risks. *Paediatr Child Health* 2012; 17: 147–154.
  19. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR ve ark. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2862–2869.
  20. Behnam SM, Behnam SE, Koo JY: TNF-alpha inhibitors and congestive heart failure. *Skinmed* 2005; 4: 363–368.
  21. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR ve ark. Leukocytoclastic vasculitis associated with tumor necrosis factor-alpha blocking agents. *J Rheumatol* 2004; 31: 1955–1958.
  22. Moustou AE, Matekovits A, Dessinioti C, Antoniou C, Sfikakis PP, Stratigos AJ. Cutaneous side effects of anti-tumor necrosis factor biologic therapy: a clinical review. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 486–504.
  23. Bergstrom L, Yocum DE, Ampel NM ve ark. Increased risk of coccidioidomycosis in patients treated with tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1959–1966.
  24. Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB, Nguyen J, Troxel AB, Gelfand JM. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 1035–1050.
  25. Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, Wener MH: Effect of tumour necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1078–1082.
  26. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 2275–2285.
  27. Brown SL, Greene MH, Gershon SK, Edwards ET, Braun MM: Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3151–3158.

28. Chakravarty EF, Michaud K, Wolfe F: Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol* 2005; 32: 2130–2135.
29. Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K ve ark. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1895–1904.
30. Patel RV, Clark LN, Lebwohl M, Weinberg JM: Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 1001–1017.
31. Comby E, Tanaff P, Mariotte D, Costentin-Pignol V, Marcelli C, Ballet JJ. Evolution of antinuclear antibodies and clinical patterns in patients with active rheumatoid arthritis with longterm infliximab therapy. *J Rheumatol* 2006; 33: 24–30.
32. Shakoor N, Michalska M, Harris CA, Block JA: Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept. *Lancet* 2002; 359: 579–580.
33. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG ve ark. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2008; 358: 241–251.
34. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 385–390.
35. Driessen RJ, Boezeman JB, van de Kerkhof PC, de Jong EM. Three-year registry data on biological treatment for psoriasis: the influence of patient characteristics on treatment outcome. *Br J Dermatol* 2009; 160: 670–675.
36. Gambichler T, Tigges C, Scola N ve ark. Etanercept plus narrowband ultraviolet B phototherapy of psoriasis is more effective than etanercept monotherapy at 6 weeks. *Br J Dermatol* 2011; 164: 1383–1386.
37. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomized trial. *Lancet* 2001; 357: 1842–1846.
38. Reich K, Nestle FO, Papp K ve ark. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005; 366: 1367–1374.
39. Matsumoto Y, Maeda T, Tsuboi R, Okubo Y. Anti-adalimumab and anti-infliximab antibodies developed in psoriasis vulgaris patients reduced the efficacy of biologics: Report of two cases. *J Dermatol* 2013 Feb 18. [Epub ahead of print]
40. Escande H, Livideanu CB, Steiner A ve ark. Incidence and risk factors for treatment failure with infliximab in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013 Jan 7 [Epub ahead of print]
41. Pink AE, Fonia A, Allen MH, Smith CH, Barker JN. Antinuclear antibodies associate with loss of response to anti-TNF alpha therapy in psoriasis – a retrospective, observational study. *Br J Dermatol* 2010; 162: 780–785.
42. Mease PJ: Adalimumab: an anti-TNF agent for the treatment of psoriatic arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2005; 5: 1491–1504.
43. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA ve ark. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008; 371: 1665–1674.
44. Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y ve ark. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012 Dec 20. [Epub ahead of print]

45. Ariza ME, Williams MV, Wong HK. Targeting IL-17 in psoriasis: From cutaneous immunobiology to clinical application. *Clin Immunol* 2013; 146: 131-139.
46. Griffiths CE. Commentary: Biologics for psoriasis: steps to heaven<sup>17</sup>. *Br J Dermatol* 2012; 167: 715-716.
47. Smith CH, Anstey AV, Barker JN ve ark. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol* 2009; 161: 987-1019.
48. Leman J, Burden AD. Sequential use of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2012; 167: 12-20.



## **Psoriasis II**

### **Konvansiyonel Sistemik Tedaviler (Fototerapi, Metoreksat,**

### **Siklosporin, Asitretin)**

#### **Başak KANDİ**

#### **Fototerapi**

Psoriasis toplumun yaklaşık %2 etkileyen, klinik olarak deride eritem ve skuam ile giden, kronik, inflamatif, bir hastalıktır. Darband-UVB, geniş band-UVB, PUVA fotokemoterapiyi içeren farklı fototerapi formlarının kullanımı psoriasis vulgarisinde başlıca tedavi seçeneklerindedir.<sup>1,2</sup> Psoriasis tedavisinde standart fototerapi protokollerinin kullanılması önerilir. Seçilen protokole göre Fitzpatrick deri tipine veya Minimal Eritem Dozu (MED)'na göre doz seçimi ve artışları yapılır. MED e dayalı tedavinin hasta için daha güvenli bir rejim olduğu düşünülmektedir. Dar band-UVB tedavisi ile eritem tedaviden 8 ila 24 saat sonra pik yapmaktadır. İdame tedavisi ile plak tipi Psoriasis hastalarında daha uzun süre remisyonlar elde edilebilir.<sup>2,5</sup>

Gebelik UVB tedavisi kullanımı için bir kontrendikasyon değildir. Dar band-UVB tedavisi gebelikte Psoriasis tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Plak ve guttat Psoriasisli hamile hastalarda ilk basamak tedavi olarak düşünülmelidir.<sup>2,4</sup> Pediatrik popülasyonda fototerapi kullanılmasına ilişkin literatür veri azdır. Dar band-UVB çocukluk döneminde şiddetli Psoriasis olgularında kısa süreli tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Geniş band-UVB ise dar band-UVB olanağı bulunmayan veya bu tedavi ile yeterli klinik yanıt alınamayan olgular için bir tedavi seçeneğidir.<sup>1,6</sup>

UVB tedavisi ile akut yan etkiler eritem, kaşıntı, yanma ve batmayı içerir. Dar band-UVB ile oluşan yanma geniş band-UVB ile olandan daha azdır. Herpes simpleks virus enfeksiyonunun aktivasyonu UVB tedavisi sonrası oluşabilir. Foto yaşlanma uzun vadeli bir yan etkidir ve kırışıklıklar, lentigolar ve telenjiektaziler oluşabilir. Ayrıca dar band-UVB' nin yüksek etkinliğinden dolayı, geniş band-UVB tedavisine göre total doz daha düşük olacağından uzun dönem karsinogenez riskinin daha az olduğu bilinmektedir. Fotokarsinogenezis UVB için potansiyel bir yan etki olmakla birlikte, çok sayıda araştırma UVB tedavisi sonrası Psoriasisli hastalarda böyle bir yan etkiyi net olarak gösterememiştir. Uzun süreli geniş band-UVB maruziyetin de (>300 tedavi) genital koruma önerilir. Eğer yüzde lezyon yoksa yüz korumalıdır. Dar band-UVB için kümülatif dozda 450-500 seans aşılmalıdır.<sup>7,8</sup>

PUVA psoralenler tarafından ışığa duyarlı hale getirilen sensitize hücrelere UVA ışığı (320-400 nm) uygulanımından oluşan bir tedavi şeklini ifade eden bir terimdir. Psoralenler trisiklik furokumarinler olup bazı bitkilerde doğal olarak bulunurlar ve aynı zamanda sentetik olarak da üretilebilirler. PUVA için psoralenin birkaç formu olma-

sına rağmen en yaygın olarak 8-metoksipsoralen (8-MOP) kullanılır. 8-MOP UVA' dan 2 saat önce 0,6 mg/kg'lık dozda, kapsül formunda 0,4 mg kg'dan UVA' dan 90 dakika önce kullanılır.<sup>2,7</sup>

PUVA tedavisinin sık görülen toksisitesi 48 ile 96 saatte pik yapan eritem, kaşıntı, kserosis, düzensiz pigmentasyon, bulantı ve kusma gibi gastrointestinal semptomlardır. Oral PUVA ile tedavi sırasında gastrointestinal semptomlar gelişirse 8-metoksipsoralen 15 dakika aralarla bölünmüş dozlarda ve özellikle süt olmak üzere yiyeceklerle verilebilir. Psoralenler ile karaciğer toksisitesi nadirdir. Uzun süreli PUVA tedavisi ile hastaların çoğunda foto yaşlanma gelişebilir. Bazen hipertrikoz ve koyu kahve-siyah renkli PUVA lentigoları gelişebilir. Oral PUVA ile yüksek kümülatif doza maruz kalınması özellikle skuamoz hücreli karsinom olmak üzere nonmelanoma deri kanserleri ile ilişkili bulunmuştur.<sup>8,12</sup> Ama bu ilişki banyo PUVA tedavisi ile saptanmamıştır. PUVA için tüm yaşam boyu önerilen maksimum kümülatif doz 1000 J/cm<sup>2</sup> seans ise 200-300'dır. Psoralen gebelikte C kategorisindedir. Oral PUVA nadiren Psoriasisli çocukların tedavisinde kullanılır. Çünkü PUVA'nın fotokarsinogenez riski nedeniyle pediatrik yaş grubunda kullanımı büyük bir dikkatle yapılmalıdır. PUVA tedavisi düşünülüyorsa ilacın düşük sistemik emilimi nedeniyle FDA onaylı olmasa da banyo PUVA bir tercih olabilir.<sup>12,14</sup>

## **Metotreksat**

Folik asit antagonistlerinin Psoriasisde etkinliği ilk olarak 1951 yılında bildirilmiş ve 1971 yılında metotreksat FDA tarafından şiddetli Psoriasis tedavisinde kullanım onayı almıştır. Metotreksatın kullanım endikasyonları ciddi, tedaviye dirençli, orta-şiddetli Psoriasisin yanı sıra püstüler, eritrodermik formlar ve psoriatik artritir.<sup>14-15</sup>

Metotreksat dihidrofolik asidin tetrahidrofolik aside dönüşümünü engelleyerek timidin ve pürin sentezini dolayısıyla da DNA sentezini engellemektedir. Bu baskılama tetrahidrofolik asidin verilmesi ile geri dönüşlüdür. Metotreksat Psoriasis tedavisinde oral veya parenteral (intramusküler veya subkutan) olarak haftalık uygulanmaktadır. Oral uygulama tek doz ya da 12 saat aralıklarla bölünmüş 3 doz şeklinde verilebilir.<sup>14,15</sup>

Metotreksat tedavisi başlanacağı zaman test dozu uygulanması (7,5 mg) ve hematolojik yan etkiler için laboratuvar testlerin 7 gün sonra tekrarlanması önerilmektedir. Önerilen tedavi dozu 7,5-20 mg/hafta şeklindedir. İlaç yanıtının ortaya çıkması 4-8 hafta alabilir. Her hastaya göre doz şeması ayarlanır ve remisyon sağlandıktan sonra en düşük etkili metotreksat dozunda takip edilerek tedavi uzun süreli devam ettirilebilir. Metotreksatın kümülatif dozuna bağlı olarak karaciğer toksisitesi gelişebilir. Metotreksatın alınmadığı günlerde 1-5 mg/gün folik asid kullanımı gastrointestinal yan etkileri azaltabilir ancak metotreksat tedavisi ile beraber özellikle indüksiyon sırasında 20 mg/haftayı bulan dozlarda folik asid kullanılması metotreksat etkinliği-



ni %50'e varan oranlarda azaltabilmektedir. Folik asit replasmanı, tedavi gününden 48 saat sonra 5 mg/kg folik asidin 1-3 gün verilmesi şeklindedir.<sup>15,17</sup>

Metotreksat tedavisi planlanan hastada renal ve hepatic fonksiyonlar önceden bakılmalıdır. Kontrol tetkikleri ikinci dozdan hemen önce tekrarlanmalıdır. Metotreksatin sık rastlanan minör toksisiteyi daha çok tedavi günü görülen arasında bulantı, kusma, anoreksi, stomatit ve halsizliktir. Pulmoner fibrozis nadir görülen ancak ciddi bir yan etki olup öksürük, dispne, akut ateş, siyanoz gibi yeni başlayan pulmoner semptomları olan hastalarda akla getirilmelidir. Şiddetli lökopeni, diyare, ülseratif stomatit, nefrotoksisite ve pulmoner toksisite geliştiğinde tedavi kesilmelidir.<sup>17</sup> Karaciğer toksisitesi metotreksat kullanımını en çok sınırlandıran yan etkidir. Genellikle 1-1.5 g kümülatif dozlarda karaciğer sirozu veya fibrozu riski düşüktür. Alkol tüketimi, obezite, hepatit, herediter karaciğer hastalığı ve diyabet karaciğer toksisite riskini arttırmaktadır. Son yıllarda yüksek çözünürlüklü USG ve prokollajen III- 'ün aminoterminal peptid (PIIINP) düzeyleri karaciğer fibrozisi için belirteç olarak kullanılmaktadır.<sup>14,16</sup>

Metotreksat düşük indükleyici ve teratojeniktir (gebelik kategorisi X). Metotreksat kullanan kadın ve erkeklerde ilaç kesildikten 3 ay sonrasına kadar kontrasepsiyon önerilmelidir. Çocuklarda metotreksatin 0,2-0,7 mg/kg/hafta dozda kullanılması önerilmektedir.<sup>15,17</sup>

### **Siklosporin**

Siklosporin, hızlı etkili, immunsupresyon sağlayan, oral yolla kullanılan bir kalsinörin inhibitörüdür. Psoriasis tedavisinde 1993 yılında kullanım onayı almıştır. Siklosporin T hücre aktivasyonunun ilk fazını baskılayarak immün baskılamaya yol açar. Siklofiline bağlandıktan sonra ortaya çıkan kompleks kalsinörine bağlanarak sinyal iletim yollarını engeller ve dolayısıyla IL-2 ve IFN-y gibi inflamatuvar sito- kinlerin seviyelerini düşürerek T hücre aktivasyonunu baskılar. Siklosporinin etkisi geri dönüşlüdür ve myelotoksik veya mutajenik özelliği yoktur.<sup>18,20</sup> Psoriasis tedavisinde önerilen başlangıç dozu 2.5-3 mg/kg/gündür. Günde iki kez bölünmüş dozlarda kullanılır. Tedaviye başladıktan sonraki 4-6 hafta içinde yeterli etkinlik sağlanamazsa doz maksimum ayda bir 0,5 mg/kg olmak üzere 5 mg/kg/güne kadar artırılabilir. Takip eden 4-6 hafta içinde de yanıt alınamazsa tedavi kesilmelidir. İyileşme sağlandıktan sonra tedavinin dozu yavaşça azaltılarak bir yıl içinde kesilmesi planlanabilir.<sup>19,21</sup> Siklosporin tedavisinin en önemli yan etkileri nefrotoksisite, hipertansiyon ve immunsupresyondur. Nefrotoksisite, süre ve yüksek dozla ilişkili olup süre uzadıkça toksisite riski artar. Siklosporin, renal fonksiyonlarda akut değişikliklere neden olabilir. Böbreklerde serum üre, kreatinin düzeyleri yükselirken kreatinin klirensi azalır. İki hafta ara ile iki kez serum kreatinin değerlerinde başlangıca göre %30 ve üzeri yükselik olduğunda bol sıvı tüketimi önerilmeli ve bu yükseliş %30-50 arasında ise

siklosporin dozu %25, %50'den fazla ise siklosporin dozu %50 azaltılmalı ve bir ay sonra kontrol edilmelidir. Bir ay sonraki değerlerde yükseklik devam ediyorsa tedavi kesilebilir.<sup>22,25</sup> Hipertansiyon siklosporin tedavisi sırasında gelişebilecek diğer önemli bir yan etkidir. Hipertansiyon gelişme riski doz ve tedavi süresi ile yakından ilişkilidir. Hipertansiyon genellikle ilacın dozu azaltılarak veya antihipertansif tedavi eklenerek kontrol altına alınabilir. Serum potasyum ve magnezyum düzeyindeki değişikliklerin şiddetli renal disfonksiyonunu, kan basıncı değişikliklerinin serum kreatinin de yükselmeyi gösterebileceği akılda tutulmalıdır.<sup>23,24</sup>

Bir immünoşüpresif olan siklosporin, öncesinde uzun süre metotreksat veya 200 seans ve üzeri PUVA tedavisi alan hastalarda skuamöz hücreli kanser gelişme riski yaklaşık 6 kat artmaktadır. Psoriasis nedeniyle siklosporin kullanan 20 hastada lenfoma gelişimi literatürde bildirilmiştir.<sup>25</sup> Baş ağrısı, hipertrikoz, karın ağrısı, epilepsi eşliğinde düşme ve parestezi siklosporine bağlı görülebilecek diğer yan etkilerdir.<sup>13,20</sup> FDA gebelik C kategorisinde yer almaktadır. Siklosporin tedavisinin pediatrik olgularda kullanımı ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. Siklosporin CYP3A enzimi tarafından metabolize edilmektedir. Diltiazem, kinolonlar, oral kontraseptifler, statinler, ketakonazol, itrakonazol, makrolid antibiyotikler ve greyfurt suyu bu enzimi baskılayarak siklosporin kan düzeyini yükseltir.<sup>13,22</sup>

## **Asitretin**

Psoriasisde ilk kullanılan retinoid etretinatır. Asitretin etretinatın aktif metabolitidir. Asitretinin lipofilik özelliği etretinata göre 50 kat daha azdır ve yarılanma ömrü 48 saat gibi kısa bir süredir. Oral alımından sonra %36-95 oranında bağırsaklardan emilir ve albümine bağlanır, etretinata nazaran yağ dokusunda birikir ve daha hızlı atılır. Ülkemizde ise etretinat piyasaya hiç girmemiş olup Psoriasisde kullanılan tek retinoid 1995'de ruhsatlanmış olan asitretindir.<sup>26</sup> Retinoidler steroid reseptör süper ailesine ait reseptörleri (RAR a,p,y) aktifleştirir. Antipsoriatik etkisini; mitotik aktiviteyi ve keratinosit farklılaşmasını etkiler, TH17 hücrelerinden IL-6 salınımını baskılar.<sup>26,28</sup>

Asitretin 0,3-0,5 mg/kg/gün dozunda kullanılır ve tedaviye yanıtı göre 0,5-0,8 mg/kg/güne kadar çıkılabilir. Maksimum tedavi dozu 1 mg/kg/gündür. Tedavi süresi hastalığın şiddetine ve hastanın toleransına göre karar verilir ve remisyon sağlandıktan sonra tedavi kesilebilir. Tedavi öncesi geçmiş ve/veya halen mevcut karaciğer ve böbrek hastalığı veya her iki organ için toksisitesi olan ilaç kullanıp kullanmadığı, lipid metabolizması bozukluğu, iskelet sistemine ait hastalık öyküsü, diyabet, alkol bağımlılığı ayrıntılı sorgulanmalıdır.<sup>27,30</sup>

Güçlü teratojenik etkiden dolayı doğurganlık yaşlarında olan kadınlarda kullanılmamalı, kullanılma zorunluluğunda tedavi süresi ve sonraki iki yıl boyunca mutlak kontrasepsiyon sağlanmalıdır. Asitretin oral kontraseptiflerin etkisini azalttığından

kontrasepsiyon için düşük doz progesteronlu preparatlar kullanılmamalıdır, en az iki korunma yöntemi birlikte uygulanmalıdır. Tedavi sırasında ve tedavi bitiminden dört ay sonrasına kadar alkol kullanımından kaçınılması ilacın vücuttaki birikimini etkilediğinden çok önemlidir. Ayrıca tedavi sırasında ve bitiminden bir yıl sonrasına kadar kan bağışı yapılmamalıdır.<sup>30,33</sup>

Keilitis asitretin kullanan hastaların %100'ünde görülür. Burunda kuruluk, burun kanaması, kseroz, derinin nemli yapışkan hal alması, avuç ve tabanlarda soyulmalar, ağız kuruluğu, gözde kuruluk, konjunktivit, tırnaklarda incelme, tırnak etrafında pyojenik granulom, saçlarda seyrelme gibi istenmeyen durumlar dozla ilişkili olan önlebilir ve kalıcı olmayan etkilerdir.<sup>13,33</sup>

Asitretin tedavisi alanlarda %15 oranında transaminazlarda artış görülür. Tedavinin 2-8. haftalarında izlenen bu artışlar genellikle geçicidir ve dozla ilişkilidir. Hiperlipidemi yüksek dozlarda daha siktir. Trigliserid artışı hastaların %20-40'ında, kolesterol düzeyindeki artış ise %10-30'unda görülür. VLDL ve LDL fraksiyonlarındaki artışa ek olarak HDL düzeyinde düşüş olması kardiyovasküler hastalık açısından risk oluşturabilir.<sup>13,33</sup>

Tüm retinoidler güçlü teratojeniktir, gebelik kategorisi X'tir. Laktasyon döneminde süte geçen miktarın az olmasına karşın FDA bu dönemde de kullanılmasını tavsiye etmemektedir. Pediatrik hasta grubunda klinik çalışma yapılmadığından bu yaşlarda asitretin etki ve güvenliğini gösterir kanıt bulunmamaktadır. Uzun süreli kullanım sonucu epifizlerin erken kapanması, hiperostoz gibi iskelet toksisitesi riski açısından pediatrik vakalarda öncelikli kullanımı uygun değildir.<sup>30</sup>

Asitretin kullanımı sırasında tetrasiklin grubu antibiyotik verilmemeli, şiddetli baş ağrısı, bulantı, kusma, görme bozuklukları gibi yakınmalarda gözdibi muayenesi yapılmalıdır. Fenitoinle beraber kullanıldığında asitretinin proteine bağlanmasını azalır. Metotreksat ile kombine edildiğinde toksik hepatit gelişme riski artar. Asitretinin A vitamini ile beraber alınması hipervitaminoza yol açabileceğinden önerilmez. Düşük doz progesteron içeren doğum kontrol haplarının etkinliği de asitretin kullanımı ile kaybolmaktadır. Lipid düşürücülerle beraber kullanıldığında rabdomyoliz görülebilir.<sup>13,33</sup>

### **Kaynaklar**

1. Benakova N. Phototherapy of psoriasis in the era of biologics: still in. Acta Dermatovenerol Croat 2011;19:195-205.
2. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U ve ark. S3 guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris update 2011. JDDG 2011;9:1-95.
3. Ryan C, Menter A, Warren RB. The latest advances in pharmacogenetics and pharmaco-

- ge- nomics in the treatment of psoriasis. *Mol Diagn Ther* 2010; 14:81-93.
4. Ryan C, Renfro L, Collins P, Kirby B, Rogers S. Clinical and genetic predictors of response to narrowband ultraviolet B for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2010; 163: 1056-1063.
  5. Matz H. Phototherapy for psoriasis: what to choose and how to use: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28:73-80.
  6. İlknur T. Türkiye Klinikleri Psöriazis özel sayısı. 2012; 44-49.
  7. Boztepe G, Karaduman A, Sahin S, Hayran M, Kölemen F. The effect of maintenance narrowband ultraviolet B therapy on the duration of remission for psoriasis: a prospective randomized clinical trial. *Int J Dermatol* 2006; 45:245-250.
  8. Ibbotson SH, Bilisland D, Cox NH ve ark; British Association of Dermatologists. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report. *Br J Dermatol* 2004;151:283-297.
  9. Stern RS, Thibodeau LA, Kleinerman RA, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Risk of cutaneous carcinoma in patients treated with oral methoxsalen photochemotherapy for psoriasis. *N Engl J Med* 1979; 300:809-813.
  10. Stern RS, Laird N, Melski J, Parrish JA, Fitzpatrick TB, Bleich HL. Cutaneous squamous-cell carcinoma in patients treated with PUVA. *N Engl J Med* 1984; 310:1156-1161.
  11. Nijsten TE, Stern RS. The increased risk of skin cancer is persistent after discontinuation of psoralen+ultraviolet A: a cohort study. *J Invest Dermatol* 2003; 121:252-258.
  12. Hannuksela-Svahn A, Sigurgeirsson B, Pukkala E ve ark. Tri- oxsalen bath PUVA did not increase the risk of squamous cell skin carcinoma and cutaneous malignant melanoma in a joint analysis of 944 Swedish and Finnish patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1999; 141:497-501.
  13. Menter A, Korman NJ, Elmets CA ve ark.; American Academy of Dermatology Work Group. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case- based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65:137-174.
  14. Gubner R, August S, Ginsberg V. Therapeutic suppression of tissue reactivity. II. Effect of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis. *Am J Med Sci* 1951; 221:1761-1782.
  15. Smith KC. Systemic therapy of psoriasis using methotrexate. *Skin Therapy Lett* 2000; 6:1-2; 5.
  16. Chlãdek J, Simková M, Vanecková J ve ark. The effect of folic acid supplementation on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral methotrexate during the remission-induction period of treatment for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64:347-355.
  17. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P ve ark. European S3-guide- lines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23 Suppl 2:1-70.
  18. Ellis CN, Fradin MS, Messina JM ve ark Cyclosporin for plaque type psoriasis. *N Engl J Med* 1991; 324:277-284.
  19. Wong RL, Winslow CM, Cooper KD. The mechanisms of action of cyclosporin A in the treatment of psoriasis. *Immunol Today* 1993; 14:69-74.
  20. Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN ve ark. Cyclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol* 2004; 150 (Suppl):11-23.
  21. Paul CF, Ho VC, McGeown C ve ark. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol* 2003; 120:211-216.

22. Lamarque V, Leleu MF, Monka C, Krupp P. Analysis of 629 pregnancy outcomes in renal transplant recipients with Sandimmune. *Transplant Proc* 1997; 29:2480.
23. Bae YS, Van Voorhees AS, Hsu S ve ark. Review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2011 Oct 21. [Epub ahead of print]
24. Harper JI, Ahmed I, Barclay G ve ark. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol* 2000;142:52-58.
25. Lebwohl M, Ellis C, Gottlieb A ve ark. Cyclosporine consensus conference: with emphasis on the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 464-475.
26. Elias KM, Laurence A, Davidson TS ve ark. Retinoic acid inhibits Th17 polarization and enhances FoxP3 expression through a Stat-3/Stat-5 independent signaling pathway. *Blood* 2008; 111: 1013-1020.
27. DiGiovanna JJ, Sollitto RB, Abangan DL, Steinberg SM, Reynolds JC. Osteoporosis is a toxic effect of long-term etretinate therapy. *Arch Dermatol* 1995; 131:1263-1267.
28. Turnheim K. Drug dosage in the elderly: is it rational? *Drugs Aging* 1998; 13:357-379.
29. Lowe NJ, Lazarus V, Matt L. Systemic retinoid therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:186-191.
30. Bülül Başkan E. Türkiye Klinikleri Psöriazis özel sayısı. 2012; 68-77.
31. Roenigk HH Jr, Callen JP, Guzzo CA ve ark. Effects of acitretin on the liver. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 584-588.
32. Davidson MH, Stein EA, Bays HE ve ark; COMBination of prescription Omega-3 with Simvastatin (COMBOS) Investigators. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week randomized, double blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007; 29: 1354-1367.
33. Ashley JM, Lowe NJ, Borok ME, Alfin-Slater RB. Fish oil supplementation results in decreased hypertriglyceridemia in patients with psoriasis undergoing etretinate or acitretin therapy. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19:76-82.

### Psoriasis Tedavisinde Yerel Tedavi Seçimi

**Fatma AYDIN**

Psoriasis kronik, immün sistem aracılı, üzerinde skuamlar bulunan eritemli papül ve plaklar ile karakterize bir deri hastalığıdır.<sup>1</sup> Dünya genelinde psoriasis görülme sıklığı % 0,6 ile % 4,8 arasında değişmektedir.<sup>2</sup> Erkek ve kadınları eşit sıklıkta etkilemekte, her yaşta görülebilmekle birlikte 20-30 ve 50-60 yaşları arasında pik yapmaktadır.<sup>3,4</sup> Psoriasis gelişimini tetikleyen unsurlar arasında enfeksiyonlar, fiziksel ve psikolojik stresler yer almaktadır. Bunun yanı sıra yaz aylarında ultraviyole maruziyetine bağlı olarak psoriasis lezyonlarında iyileşme göze çarpmaktadır. Sigara içimi ise psoriasis riskinin ve şiddetinin artması ile ilgili bulunmuştur.<sup>5</sup> Psoriasisin ilişkilendirildiği diğer durumlar ise obezite, yüksek vücut kitle endeksi, alkol tüketimidir.<sup>6,7</sup> Bazı ilaçlar da (Beta blokerler, lityum, antimalaryal ilaçlar, ACEİ, NSAİ ilaçlar ve terbinafin) psoriasis gelişimini tetikleyebilmektedir.<sup>8</sup> Psoriasisin çeşitli klinik tipleri tanımlanmıştır. Bunlar; plak psoriasis, guttat psoriasis, püstüler psoriasis, inverse psoriasis, tırnak psoriasis ve eritrodermik psoriasisdir. Ayırıcı tanısında seboreik dermatit, liken simpleks kronikus, atopik dermatit yer alır. Aile hikâyesi, kaşıntının olmaması/az olması ve lezyonların tipik yerleşimi (dizler, dirsekler, sırtın inferior bölgesi gibi) psoriasis tanısını koymada yardımcıdır.

Psoriasis hastalarının çoğu psikolojik olarak da etkilendiklerinden yaşam kalitelerinde anlamlı bir düşüş olmaktadır. Psoriasis aile ilişkilerinde zorluklara, iş bulma problemlerine ve kendine güvende azalmaya sebep olabilmektedir.<sup>9</sup> Psoriasisdeki hayat kalitesindeki düşüşün artrit, kronik akciğer hastalığı ve miyokard enfarktüsü gibi majör sistemik hastalıklarla denk olduğu görülmüştür.<sup>10</sup> Bu yüzden dermatologların; tedavi ettikleri psoriasis hastalarını psikolojik destek alımı konusunda yönlendirmeleri önemlidir. Psoriasis hastalarının çoğu ayaktan tedavi edilebilecek hastalardır, ilk adım ise hastaların eğitimi olmalıdır. Psoriasisin iyileşme-alevlenme ile seyredabilen kronik bir rahatsızlık olduğu hastalara açıklanmalıdır. Hastalar; tedavinin amacının kür olmadığını, tedaviyle lezyonlarını hepsinin temizlenemeyeceğini, tedavi öncesinde bilmelidir. Bazı hastaların psoriasisin bulaşıcı veya kanserle ilişkili olduğu gibi, psoriasis hakkındaki yanlış bilgileri düzeltilmelidir.<sup>11</sup>

Psoriasis tedavisinde topikal tedaviler, fototerapi ve sistemik tedaviler (konvansiyonel sistemik ilaçlar ve biyolojik ajanlar) yer almaktadır. Tedavi seçimi; hastalığın şiddetine, ilişkili komorbiditelere, hastanın maliyet ve uygunluk açısından tercihine, tedaviye verdiği cevaba göre değişmektedir. Tedavi planlanmasında hastalar hafif, orta ve şiddetli olmak üzere gruplara ayrılmalıdır. Hafif-orta şiddetteki hastalık topikal ajanlarla yönetilebilirken, orta-ağır şiddetteki hastalık sistemik tedavilere ihtiyaç gösterir. Lezyonun lokalizasyonu ve eklem tutulumu da tedavi seçimini belirleyen

faktörlerdir. Bu bölümde topikal tedaviler anlatılacaktır. Topikal tedaviler semptomatik rahatlama sağlar, sistemik medikasyon ihtiyacını azaltır ve bazı hastaların psikolojik olarak rahatlamasına yardımcı olur.

## **Topikal Tedaviler**

### **Emoliyenler**

Emoliyenler, psoriasis tedavisinde ucuz ve tedaviyi tamamlayıcı ajanlardır. Psoriatik deriyi yumuşak ve nemli tutmak; kaşınma ve duyarlılık semptomlarını azaltmak için kullanılırlar. Derinin nemli ve yumuşak olması irritasyonu azaltır, devamında koebnerizasyon oluşmasını engellemiş olur.<sup>12</sup> Hastaların özellikle banyodan sonra vücudlarını nemlendirmeleri önemlidir. Ülkemizde üre içeren/içermeyen ve vazelinli nemlendiriciler bulunmaktadır.

### **Katran**

Katran antimitotik ve antipruritik etkisinden dolayı yıllardır psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Hastanelerde geleneksel olarak kullanılan kömür katranı pis kokuludur ve irritasyonu önlemek için konsantrasyonu yavaş yavaş arttırılmalıdır. Katran solüsyonları evde uygulanabilir; fakat hastalar tedavi konusunda motive edilmelidir. %1'lik katran solüsyonları hastaların evde kullanımları için uygundur. Katranın kullanımını kısıtlayan kokusu ve kullanıldıktan sonra elbiselerin üzerinde iz bırakmasıdır. Losyon formülasyonu geniş yüzeyleri hızlı şekilde kaplayabilir.<sup>11</sup> Saçlı deri psoriasisinde katran içeren şampuanlar (%5-20) yarar sağlayabilir. Şampuan saçlı deriye masaj yapılarak uygulanmalı; durulanmadan önce 5-10 dakika beklenmelidir. Kalın skuamli saçlı deri psoriasisinde, katran, hindistan cevizi yağı, sülfür ve salisilik asit içeren majistral ilaçlar iyi bir tedavi seçeneğini oluşturmaktadır.<sup>11</sup> %1'lik yağlı asitli katran solüsyonunun, %5'lik konvansiyonel katran solüsyonuna göre daha üstün olduğu gösterilmiştir.<sup>13</sup>

### **Dithranol (Antralin)**

Antihiperproliferatif etkisi bulunmaktadır fakat irritasyon etkisinden dolayı kullanımı sınırlıdır. Özellikle normal deri ile temas etmemesine özen gösterilmelidir. Bu yüzden geniş plak lezyonları için kullanımı uygundur. Etrafındaki normal deri koruyucu bir bariyer kremi ile kapatılabilir. Antralin tedavisine kısa süreli kontakt tedavisi denmektedir. Bir saat içinde bulunduğu yerden temizlenmelidir. Katran tedavisinde olduğu gibi; irritasyonu önlemek için düşük konsantrasyonlarda tedaviye başlanmalıdır, adım adım dozu arttırılmalıdır. Ayrıca temas ettiği elbiseleri de kirlettiği için dikkatli olunmalıdır.<sup>11</sup>

### **Topikal Salisilik Asit**

Salisilik asit psoriasis gibi papüloskuamoz lezyonların tedavisinde topikal keratolitik olarak kullanılmaktadır. Keratinosit-keratinosit bağlantısının kesilmesini indüklediği-

ne ve pH'yı düşürerek stratum korneumun yumuşamasını sağladığına inanılmaktadır.<sup>14</sup> Salisilik asit UVB'nin etkinliğini azaltabileceği için; salisilik asitin UVB tedavisi öncesi uygulanması önerilmez. Ayrıca gebelik sırasında uygulananın da uygun olmadığına dair veriler bulunmaktadır.<sup>15</sup> Piyasada topikal kortikosteroidlerle kombine edilmiş formları bulunmaktadır.

### **Topikal Kortikosteroidler:**

50 yıldan fazla zamandır topikal kortikosteroidler psoriasisin de içinde olduğu çeşitli dermatozların tedavisinde dayanak noktası olmuştur.<sup>16</sup> Kortikosteroidler; hem monoterapide hem sistemik tedaviye ek olarak psoriasisin tüm tiplerinde birinci basamak tedavide kullanılmaktadır. Jel, krem, merhem, losyon, sprey gibi pek çok formu bulunmaktadır.<sup>15,17</sup> Kortikosteroid preparatlarının en etkilisinin merhem formu olduğu, bunu krem ve losyon formu izlediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada klobetazolün sprey formunun diğer formlarından daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bu sonucun ortaya çıkmasında sprey formun kullanım kolaylığı, düşük rezidü kalması, kokusuz olması nedeni ile hastanın ilaca karşı toleransını arttırması rol oynayabilir.<sup>15,17,18</sup> Kortikosteroidler vazokonstriktif özelliklerine göre sınıflandırılmışlardır. Amerika'da 7, İngiltere'de ve Almanya'da 4 ayrı sınıfta incelenirler<sup>15,19,20,21</sup> (Tablo 1).

Düşük potentli kortikosteroidler yüz, inguinal bölge, axilla, infant ve çocuklarda kullanılırken; orta-güçlü potent kortikosteroidler genellikle yetişkinlerde diğer bölgelerin tedavisinde tercih edilir. Süper potent kortikosteroidler ise inatçı kutanöz plak tarzı lezyonlarda, palmoplantar alan ve saçlı deri üzerindeki lezyonlarda kullanılır.<sup>22</sup> Saçlı deri üzerinde yoğun vaskülarizasyon bulunması ve adneksiyal yapıların bolluğu taşıflaksi ve yan etki olasılığını azaltmaktadır.<sup>23</sup> Tedavinin başlangıcında lezyonların iyileşmesinin hızlı olabilmesi için genellikle potent ve süper potent kortikosteroidler kullanılır; ancak 2 haftadan fazla kullanılmamalıdır ve hastalar kullanım sırasında gözetim altında bulunmalıdır.<sup>21</sup> Psoriasis klinik olarak heterojen bir hastalıktır; her hastada lezyonların şiddeti farklılık göstermektedir; bu yüzden hasta için en uygun tedaviyi seçmek zor olabilmektedir.

Kortikosteroidler hücre düzeyinde genomik ve non genomik yolaklar olmak üzere 2 farklı mekanizma ile etki ederler. Genomik yolakta glukokortikoid reseptörü kortizol tarafından aktiflenir ve glukokortikoid cevap verici maddelere bağlanır. Böylece antiinflamatuvar fonksiyonlu genlerin transkripsiyonu gerçekleşir. Ayrıca glukokortikoidler proinflamatuvar genlerin ekspresyonunu negatif olarak düzenlerler.<sup>24</sup> Non genomik yolakta kortikosteroidler membrana bağlı reseptörlere bağlanır; ikincil mesajcı sistem aktive olur. Bu yolakta kortikosteroidlerin etkisi birkaç dakika içerisinde ortaya çıkar. Non genomik yolakta de novo protein sentezi olmaz; trombosit, T hücreleri ve monositler gibi hedef hücrelerin aktiviteleri düzenlenir.<sup>25,26</sup>



Tablo 1: Kortikosteroidlerin klasifikasyonu<sup>21</sup>

Sınıf	İsim	Ticari isim
<b>Süper potent</b> <b>Sınıf I ABD</b> <b>Sınıf I İngiltere</b> <b>Sınıf IV Almanya</b>	Betametazon dipropionate glikol %0.05	Diprolen pomad, Dermabel merhem
	Klobetazol 17 propionat %0.05	Dermovate krem, merhem, losyon
	Halobetazol propionat %0.05	Ultravate krem, merhem*
<b>Güçlü potent</b> <b>Sınıf II/III ABD</b> <b>Sınıf II İngiltere</b> <b>Sınıf III Almanya</b>	Amcinonid %0.1	Amcort merhem*
	Betametazon dipropionat %0.05	Diprolen krem
	Desoximetazon %0.25	Topicort merhem, krem*
	Diflucortolone valerat %0.1	Nerisona C krem, Temetex merhem
	Fluosinonid %0.05	Lidex merhem, krem*
	Halsinonid %0.1	Betacorton krem, merhem
	Mometazon furoat %0.1	Momecon krem, losyon, pomad
	Triamsinolon asetonid %0.5	Kenocort pomad, Nazocort sprej
<b>Orta potent</b> <b>Sınıf IV/V ABD</b> <b>Sınıf III İngiltere</b> <b>Sınıf II Almanya</b>	Betametazon dipropionat %0.05	Diprolen krem
	Betametazon valerat %0.1	Betnovate krem, merhem
	Klobetazon 17-butirat %0.05	Eumovate merhem, krem
	Desonid %0.05	Tridesilon merhem*
	Hidrokortizon butirat %0.1	Locoid krem, lipokrem, merhem
	Fluticason propionat %0.05	Cutivate merhem, krem
	Hidrokortizon 17 valerat %0.2	Westcort krem*
	Prednikarbat %0.1	Dermatop krem, merhem, solüsyon
	Triamsinolon asetonid %0.1	Kenalog merhem, losyon*
<b>Düşük potent</b> <b>Sınıf VI/VII ABD</b> <b>Sınıf IV İngiltere</b> <b>Sınıf I Almanya</b>	Betametazon valerat %0.05-%0.1	Betnovate losyon
	Desonid %0.05	Tridesilon krem*
	Fluosinolon asetonid %0.01	Synalar krem, solüsyon*
	Hidrokortizon %1,%2.5	Hytone krem, merhem*
	Hidrokortizon asetat %0.5,%1	Hipokort krem, pomad

\*Türkiyede yok

Normal ve psoriatik deri üzerinde yapılan çalışmalarda glukokortikoidlerin epidermal mitozu azalttığı gösterilmiştir.<sup>27</sup> Glukokortikoid tedavisindeki diğer hedef hücreler eozinofil ve lenfositlerdir. Kortikosteroidler bu hücrelerin apoptozisine yol açarak bu iki tip hücrenin yaşam süresini kısaltır. Ayrıca kortikosteroidler nötrofillerin apoptozisini azaltarak bu hücrelerin yaşam sürelerini arttırmalar.<sup>28</sup> Kortikosteroidlerin anlaşılmalı bir mekanizma ile uygulanan yüzeyde vazokonstriktif etkisi bulunmaktadır. Bu etkisi ile anti-inflamatuar etkisi artmaktadır ve vazokonstriktif etkisi kortikosteroidlerin sınıflandırılmasında kullanılmaktadır.<sup>27</sup> Glukokortikoidler bütün immün hücrelerin maturasyonunu, diferansiyasyonunu ve proliferasyonunu baskırlar.<sup>29</sup>

Psoriatik derideki bozulan bariyer fonksiyonu; topikal steroidlerin kutanöz penetrasyonlarını kolaylaştırır. Psoriatik derinin altındaki vazodilatasyon topikal steroidlerin sistemik damarlara ulaşma olasılıklarını arttırır. Topikal steroidlerin uzun süreli geniş yüzey alanına uygulanımı kanda steroidlerin yüksek düzeye ulaşmasına neden olabilir. Topikal steroidlerin yan etki riski yüksek potent formülasyonların kullanımı ile artmaktadır.<sup>21</sup> Psoriasis tedavisinde sağlanmak istenen anti-inflamatuar etki beraberinde immün fonksiyonlarda eksiklik de getirmektedir. Topikal steroidler derinin bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarla mücadelesini inhibe eder. Gelişen immünsupresif etki kandida gibi fırsatçı enfeksiyonlara zemin hazırlamaktadır.<sup>30</sup> Mantar enfeksiyonu olan bölge üzerine steroid uygulanması tinea incognito oluşmasına sebep olabilir. Katarakt ve glokom oluşmasına kolaylaştırabilirler. Steroidlerin kutanöz diğer yan etkileri; deri atrofisi, stria rubra distans, skatrizasyon, hipertrikozis, steroid aknesi, perioral dermatit, eritem, telenjektazi, hiperpigmentasyondur.<sup>30-36</sup>

Glukokortikoidlerin yan etkileri psoriasis tedavisinde bir engel oluşturmaktadır. Bu amaçla selektif glukokortikoid reseptör agonistleri (SEGRA), nitrosteroidler ve lipozomal glukokortikoidler araştırma aşamasındadır.<sup>37</sup>

### **Topikal Vitamin D Analogları**

Psoriasis tedavinde kullanılan topikal vitamin D analogları kalsipotrien (kalsipotriol), kalcitriol ve tacalcitoldur. Kalsipotrien psoriasisde kanıtlanmış tedavilerden biridir. Kesin etki mekanizması bilinmemektedir; ancak major etkisi keratinositler üzerinde hipoproliferatif etkidir.<sup>38</sup> İmmunomodülatör etkisi olabileceği bildirilmiş; ancak günümüze kadar bu etkisi psoriasisde anlamlı olarak gösterilememiştir.<sup>39</sup> Kalsipotrienin; potent topikal kortikosteroid, kalsitriol, kısa-kontakt ditranol, takalsitol, kömür katranı ve kömür katranı %5, allantoin %2, hidrokortizon %0.5 kombinesi kadar etkili olduğu görülmüştür.<sup>40</sup> Topikal kalsipotrien; topikal kortikosteroidlere alternatif veya tamamlayıcı olarak kullanılabilir. Monoterapi olarak kullanıldığı zaman günde 2 defa uygulanması önerilir. Kalsipotrien ile ilgili major yan etki ise deri irritasyonudur. Deri irritasyonu dışında topikal kalsipotrienin yan etkileri minimaldir. Hiperkalsemi riski

ilaç uygun şekilde kullanıldığında çok düşüktür.<sup>41</sup> Diğer önemli bir nokta ise topikal kalsipotrienin fiyatının topikal kortikosteroidlere göre yüksek olmasıdır.

Kalsitriolün etki mekanizması da; kalsipotrien ile benzer olarak, keratinosit proliferasyonunun inhibisyonunu, keratinosit diferansiyasyonunun stimülasyonunu içerir.<sup>42</sup> Ayrıca kalsitriolün T hücre proliferasyonunu ve diğer inflamatuvar mediatörleri de inhibe ettiği gösterilmiştir.<sup>42</sup> İki randomize kontrollü çalışmada kalsitriolün 3 mcg/g/lık merhem formunun diğer formlarına göre daha etkili olduğu görülmüştür.<sup>43</sup> Sistemik bir çalışmada kalsipotrien ve kalsitriolün etkinliklerinin eşit olduğu bildirilmiştir.<sup>44</sup> Ayrıca duyarlı alanlarda kalsitriolün kalsipotrienden irritasyon yan etkisinin daha az olduğu görülmüştür.<sup>45</sup> Günde 2 kez uygulanması önerilir. Kalsitriol için de fiyatının yüksek olması bir dezavantajdır.

### **Tazaroten**

Tazaroten; psoriasisli hastalarda efektif ve güvenli olduğu gösterilmiş, topikal bir retinoiddir.<sup>46</sup> Tazarotenin keratinosit proliferasyonunu azalttığı, keratinosit diferansiyasyonunu normalize ettiği, inflamasyonu azalttığı düşünülmektedir. %0.1'lik kremi, %0.05'lik kreminden daha efektiftir, ancak konsantrasyonunun artması lokal yan etki riskini arttırmaktadır. Tazarotenin 20 dakika uygulandıktan sonra, bölgenin yıkanması yan etki riskini azaltmış, tedavi etkinliğinde ise değişiklik görülmemiştir.<sup>47</sup> Retinoidler UVB toleransını azaltır. Gebelikte kontraendikedir.

### **Kalsinörin İnhibitörleri**

Topikal takrolimus %0.1 ve pimekrolimus %1 uygulayımı psoriasis tedavisinde efektif olarak kullanılmaktadır.<sup>48,49</sup> Fasial, intertriginöz alanlarda topikal kortikosteroid kullanımından kaçınmak için bu ilaçlar tercih edilebilir. Topikal kalsinörin inhibitörleri fasial ve intertriginöz alanlar için uygun olmasına rağmen; kortikosteroid tedavisinin pimekrolimus ile karşılaştırıldığında daha etkili olduğu görülmüştür.<sup>50</sup> Henüz kanıtlanamamış olmakla birlikte, topikal kalsinörin inhibitörlerinin lenfoma ve deri kanserlerine sebep olabileceği düşünülmektedir.<sup>51</sup> Bu yüzden ilacın kullanımı akılcı sebeplere dayanılarak önerilmelidir.

### **Kombine Tedaviler**

Günümüzde psoriasis tedavisinde topikal ajanlar genellikle kombine edilerek kullanılmaktadır. İlaçları kombine ederken; kombinasyonun uygun ve efektif olmasına özen gösterilmelidir. Yan etkilerin mümkün olduğunca az olması, hastanın ilaca olan uyumunu arttıracaktır.<sup>52</sup>

Plak ve skalp psoriasisinde vitamin D analoglarının ve kortikosteroidlerin kombine edilmesi monoterapiye göre tedavinin etkinliğini ve tedaviye olan cevabın hızını arttıracaktır.<sup>53</sup> İki ilacın birlikte kullanılmasıyla yan etkilerin daha az görüldüğü de

bildirilmektedir. Bu durum ise iki ilacın birbirinin yan etkilerini nötralize etmesi ile açıklanabilir. Steroidler ile görülen atrofi ve taşiflaksi vitamin D analoglarının kullanımı ile azalırken, vitamin D analoglarının iritasyon yan etkisi de steroidler ile önlenilecektir. Böylelikle, kombine tedavilerde hastaların memnuniyetinin artması, yan etkilerin azalması ile açıklanabilir.<sup>54,55</sup>

Tazarotenin monoterapi olarak kullanılması ile kortikosteroidlerle birlikte kullanılması karşılaştırıldığında kombine tedavinin daha etkili olduğu görülmektedir.<sup>56</sup> Topikal retinoid kullanan hastaların %30'unda deri iritasyonu görüldüğü bildirilmiştir.<sup>57</sup> Kortikosteroidlerle birlikte kombine kullanımıyla iritasyonun azaldığı belirtilmektedir.<sup>56</sup>

Kortikosteroidlerin, topikal kalsinörin inhibitörleri ile kombine edilmesi ve tek başına kalsineurin inhibitörü kullanımının karşılaştırıldığı çalışmalarda kombine tedavinin daha faydalı olduğu görülmüştür.<sup>58</sup> Kortikosteroid monoterapisi ile karşılaştırıldığında ise ek bir faydası görülmemiştir. Ancak bu kombinasyonun güvenilirliği ve tolerabilitesi hakkındaki bilgiler yetersizdir.

Kombinasyon tedavilerinden en uygunu ve en sık uygulananı vitamin D analogları ile kortikosteroidlerin birlikte kullanılmasıdır. İki ilacın birlikte bulunduğu preparatlar olduğu gibi; her iki tedavinin günün farklı zamanlarında veya hafta içi vitamin D analogu, hafta sonu kortikosteroid uygulanımı şeklinde kullanımı da mümkündür. Optimal tedavi zamanı tanımlanmamıştır; ancak ara vermeden aylarca kullanımları önerilmez.<sup>52</sup>

### **Sonuç**

Psoriasisin lokal tedavisinde kullanılacak seçenekler hastanın lezyonunun lokalizasyonuna, büyüklüğüne, kalınlığına göre değişmektedir. Saçlı deride bulunan lezyonlar hafif ise tedaviye katran içerikli şampuanlar ile başlanır, orta şiddetli de kalsipotriol ve betametazon, şiddetli olanlarda ise salisilik asit tedavide yer almalıdır. Yüz bölgesinde hafif ve orta potentsi topikal kortikosteroidler tercih edilir. Gövde ve ekstremitelerde yerleşik lezyonlarda potentsi kortikosteroidler ve vitamin D analogları, ditranol, katran tedavi seçenekleri arasındadır. Genital bölgede bulunan lezyonlar için hafif potentsi kortikosteroidler, vitamin D analogları, kalsinörin inhibitörleri kullanılabilir. Palmaplantar psoriasis tedavisinde ise potentsi kortikosteroidler, vitamin D analogları, salisilik asit ilk akla gelen ajanlardır. Psoriasisin lokal tedavisinde kombinasyonlar da tercih edilebilir.<sup>21,52</sup>

## **Kaynaklar**

1. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007;22:445:866-873.
2. Naldi L. Epidemiology of psoriasis. *Curr Drug Targets İnflamm Allergy* 2004;3:121.
3. Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, Neimann AL, Berlin JA, Margolis DJ. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol* 2005;141:1537-1541.
4. Farber EM, Nall ML. The natural history of psoriasis in 5,600 patients. *Dermatologica* 1974;148:1-18.
5. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen CB, Callis KP, Krueger GG. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 2005;141:1527-1534.
6. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:982-986.
7. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:107.
8. Gupta AK, Sibbald RG, Knowles SR, Lynde CW, Shear NH. Terbinafine therapy may be associated with the development of psoriasis de novo or its exacerbation: four case reports and a review of drug-induced psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997;36(5 Pt 2):858-862.
9. De Korte J, Sprangers MA, Mommers FM, Bos JD. Quality of life in patients with psoriasis: a systematic literature review. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004;9:140-147.
10. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(3 Pt 1):401-407.
11. Cohen SN, Baron SE, Archer CB; British Association of Dermatologists and Royal College of General Practitioners. Guidance on the diagnosis and clinical management of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2012;37 Suppl 1:13-18.
12. <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-psoriasis> (Accessed on February 04, 2013)
13. Goodfield M, Kownacki S, Berth-Jones J. Double-blind, randomised, multicentre, parallel group study comparing a 1% coal tar preparation (Exorex) with a 5% coal tar preparation (Alphosyl) in chronic plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2004;15:14-22.
14. Lebwohl M. The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. *Int J Dermatol* 1999;38:16-24.
15. Laws PM, Young HS. Topical treatment of psoriasis. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:1999-2009.
16. Castela E, Archier E, Devaux S, et al. Topical corticosteroids in plaque psoriasis: a systematic review of efficacy and treatment modalities. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26 Suppl 3:36-46.
17. Bhutani T, Koo J, Maibach HI. Efficacy of clobetasol spray: factors beyond patient compliance. *J Dermatolog Treat* 2012;23:11-15.
18. Feldman SR, Yentzer BA. Topical clobetasol propionate in the treatment of psoriasis: a review of newer formulations. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10:397-406.
19. Lebwohl M, Ting PT, Koo JY. Psoriasis treatment: traditional therapy. *Ann Rheum Dis* 2005;64 Suppl 2:83-86.

20. Horn EJ, Domm S, Katz HI, Lebwohl M, Mrowietz U, Kragballe K; International Psoriasis Council. Topical corticosteroids in psoriasis: strategies for improving safety. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:119-124.
21. Uva L, Miguel D, Pinheiro C, Antunes J, Cruz D, Ferreira J, Filipe P. Mechanisms of action of topical corticosteroids in psoriasis. *Int J Endocrinol* 2012;2012:561018.
22. Nast A, Kopp IB, Augustin M et al. Evidence-based (S3) guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5 Suppl 3:1-119.
23. Van der Vleuten CJ, Van de Kerkhof PC. Management of scalp psoriasis: guidelines for corticosteroid use in combination treatment. *Drugs* 2001;61:1593-1598.
24. McManus R. Mechanisms of steroid action and resistance in inflammation and disease. *J Endocrinol* 2003;178:1-4.
25. Hafezi-Moghadam A, Simoncini T, Yang Z et al. Acute cardiovascular protective effects of corticosteroids are mediated by non-transcriptional activation of endothelial nitric oxide synthase. *Nat Med* 2002;8:473-479.
26. Cato AC, Nestl A, Mink S. Rapid actions of steroid receptors in cellular signaling pathways. *Sci STKE* 2002 Jun 25;2002(138):re9.
27. Ahluwalia A. Topical glucocorticoids and the skin--mechanisms of action: an update. *Mediators Inflamm* 1998;7:183-193.
28. Barnes PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clin Sci (Lond)*. 1998;94:557-572.
29. Sternberg EM. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. *Nat Rev Immunol* 2006;6:318-328.
30. Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther*. 2002 Oct;96:23-43.
31. Armaly MF. Effect of corticosteroids on intraocular pressure and fluid dynamics. I. The effect of dexamethasone in normal eye. *Arch Ophthalmol* 1963;70:482-491.
32. Sholter DE, Armstrong PW. Adverse effects of corticosteroids on the cardiovascular system. *Can J Cardiol* 2000;16:505-511.
33. Goichot B, Wicky C, Grunenberger F, Schlienger JL. Hypothalamo-pituitary-adrenocortical function during and after steroid therapy: recent data and critical review. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2000;61:452-458.
34. Price SR, Du JD, Bailey JL, Mitch WE. Molecular mechanisms regulating protein turnover in muscle. *Am J Kidney Dis* 2001;37(1 Suppl 2):112-114.
35. Wu Y, Mills D, Bala M. Psoriasis: cardiovascular risk factors and other disease comorbidities. *J Drugs Dermatol* 2008;7:373-377.
36. Arenas R, Moreno-Coutiño G, Vera L, Welsh O. Tinea incognita. *Clin Dermatol* 2010;4;28:137-139.
37. Song IH, Gold R, Straub RH, Burmester GR, Buttgereit F. New glucocorticoids on the horizon: repress, don't activate! *J Rheumatol* 2005;32:1199-1207.
38. Jensen AM, Lladó MB, Skov L, Hansen ER, Larsen JK, Baadsgaard O. Calcipotriol inhibits the proliferation of hyperproliferative CD29 positive keratinocytes in psoriatic epidermis in the absence of an effect on the function and number of antigen-presenting cells. *Br J Dermatol* 1998;139:984-991.
39. Vissers WH, Berends M, Muys L, van Erp PE, de Jong EM, van de Kerkhof PC. The effect of the combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate versus both monother-

- apies on epidermal proliferation, keratinization and T-cell subsets in chronic plaque psoriasis. *Exp Dermatol* 2004;13:106-112.
40. Ashcroft DM, Po AL, Williams HC, Griffiths CE. Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. *BMJ*. 2000;8:320:963-967.
  41. Bourke JF, Berth-Jones J, Hutchinson PE. Hypercalcaemia with topical calcipotriol. *BMJ* 1993;15:306:1344-1345.
  42. Rizova E, Corroller M. Topical calcitriol-studies on local tolerance and systemic safety. *Br J Dermatol* 2001;144 Suppl 58:3-10.
  43. Lebwohl M, Menter A, Weiss J, et al. Calcitriol 3 microg/g ointment in the management of mild to moderate plaque type psoriasis: results from 2 placebo-controlled, multicenter, randomized double-blind, clinical studies. *J Drugs Dermatol* 2007;6:428-435.
  44. Mason AR, Mason J, Cork M, Dooley G, Edwards G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;15:CD005028.
  45. Ortonne JP, Humbert P, Nicolas JF, et al. Intra-individual comparison of the cutaneous safety and efficacy of calcitriol 3 microg g(-1) ointment and calcipotriol 50 microg g(-1) ointment on chronic plaque psoriasis localized in facial, hairline, retroauricular or flexural areas. *Br J Dermatol* 2003;148:326-333.
  46. Weinstein GD, Koo JY, Krueger GG, et al. Tazarotene cream in the treatment of psoriasis: Two multicenter, double-blind, randomized, vehicle-controlled studies of the safety and efficacy of tazarotene creams 0.05% and 0.1% applied once daily for 12 weeks. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:760-767.
  47. Veraldi S, Caputo R, Pacifico A, Peris K, Soda R, Chimenti S. Short contact therapy with tazarotene in psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2006;212:235-237.
  48. Freeman AK, Linowski GJ, Brady C, et al. Tacrolimus ointment for the treatment of psoriasis on the face and intertriginous areas. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:564-568.
  49. Mrowietz U, Wustlich S, Hoexter G, et al. An experimental ointment formulation of pimecrolimus is effective in psoriasis without occlusion. *Acta Derm Venereol* 2003;83:351-353.
  50. Kreuter A, Sommer A, Hyun J, et al. 1% pimecrolimus, 0.005% calcipotriol, and 0.1% betamethasone in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomized controlled study. *Arch Dermatol* 2006;142:1138-1143.
  51. [www.fda.gov/cder/drug/advisory/elidel-protopic.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/elidel-protopic.htm) (Accessed on May 10, 2007)
  52. Hendriks AG, Keijsers RR, de Jong EM, Seyger MM, van de Kerkhof PC. Efficacy and safety of combinations of first-line topical treatments in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012 Dec 20.
  53. Lahfa M, Mrowietz U, Koenig M, Simon JC. Calcitriol ointment and clobetasol propionate cream: a new regimen for the treatment of plaque psoriasis. *Eur J Dermatol* 2003;13:261-265.
  54. Claréus BW, Houwing R, Sindrup JH, Wigchert S. The DESIRE study--psoriasis patients' satisfaction with topical treatment using a fixed combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate in daily clinical practice. *Eur J Dermatol* 2009;19:581-585.
  55. Reich K, Bewley A. What is new in topical therapy for psoriasis? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25 Suppl 4:15-20.

56. Koo JY, Martin D. Investigator-masked comparison of tazarotene gel q.d. plus mometasone furoate cream q.d. vs. mometasone furoate cream b.i.d. in the treatment of plaque psoriasis. *Int J Dermatol* 2001;40:210-212.
57. Weinstein GD, Koo JY, Krueger GG, et al. Tazarotene cream in the treatment of psoriasis: Two multicenter, double-blind, randomized, vehicle-controlled studies of the safety and efficacy of tazarotene creams 0.05% and 0.1% applied once daily for 12 weeks. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:760-767.
58. Buder K, Knuschke P, Wozel G. Evaluation of methylprednisolone aceponate, tacrolimus and combination thereof in the psoriasis plaque test using sum score, 20-MHz-ultrasonography and optical coherence tomography. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010;48:814-820.





## **Psoriasis Tedavisinde İlaç Değiştirmelerde Dikkat Edilmesi**

### **Gereken Noktalar**

**Serap ÖZTÜRKCAN, Mehmet ATEŞ**

Psoriasis, patogeneğinde genetik ve immünolojik komponentleri olan sistemik bir hastalıktır ve tedavi her hasta için kişiselleştirilerek uygulanmalıdır.<sup>1</sup> Psoriasis hastaların % 25'inde şiddetli seyretmekte ve sistemik tedavi rejimlerine gereksinim duyulmaktadır.<sup>2</sup> Günümüzde geniş bir anti-psoriatik tedavi spektrumu bulunmakta olup genellikle tedaviye tek ajanla başlanır. Bu ajanların tedavideki yerini ise etkinlik ve güvenilirlik belirlemektedir. Ancak uzun dönem mono terapi, toksisite riskini artırır. Birçok tedavi seğeneğinin kullanımının kümülatif toksisite riskinden dolayı kısıtlı olması ve bazı ajanlara zamanla yanıtın azalması nedeniyle aralıklı ve rotasyonel tedavi seçenekleri önemli hale gelmiştir. Yan etki profili yüksek olan geleneksel tedavilerin yanı sıra biyolojik ajanlar gibi hedefe yönelik ilaçların kullanımı ve bu konudaki deneyimler de giderek artmaktadır.<sup>3</sup> İlk olarak Weinstein ve White sistemik tedavilerin potansiyel yan etkilerinden korunmak amacıyla hastaların 1 veya 2 yılda bir majör tedavi seçeneklerinin değiştirildiği rotasyonel tedaviyi önermişlerdir.<sup>4</sup> Bu amaçla PUVA, Goeckerman tedavisi, metotreksat ve etretinatın mono terapi şeklinde dönüşümlü olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir. 1995 yılında Menter siklosporin gibi diğer sistemik ajanları da içeren rotasyonel tedavi şeklini ortaya atmıştır.<sup>3</sup> Rotasyonel terapi uzun dönem tedaviyi kolaylaştırır. Çeşitli ajanların toksisite belirtileri ortaya çıkmadan periyodik olarak değiştirilerek kullanılması gelişebilecek kronik yan etkileri azaltır.<sup>1</sup>

Sistemik tedavi ajanları arasında rotasyon; hastalıkta yeni bir alevlenme olduğunda, kullanılan ajanın klinik etkisi azaldığında veya tolere edilemeyen bir yan etki geliştiğinde yapılabilir. Etkinlik ve yan etkiler açısından tedavinin değiştirilmesini gerektiren bir durum olmadığında da 12-24 aylık düzenli periyotlarla rotasyon yapılabilir.<sup>3</sup> Bir sonraki ajanın seçimi; alınan son tedavi ve buna yanıt, yan etkilere, komorbiditelere ve maliyete göre yapılır. Rotasyon sıklığını ise tedaviye cevap, yan etkiler ve idame ilaç dozu belirler. Topikal ajanların da tedaviye eklenmesi rotasyon sürelerini değiştirebilir.<sup>3</sup> Psoriasis tedavisinde hastalık yeterince kontrol altına alındıktan sonra kullanılan ajanın dozu minimal efektif doza düşürülerek başka bir ajanla kombinasyonu yapılabilir veya yan etkileri daha az olan bir ajana geçiş yapılabilir.<sup>1</sup> Koo tarafından önerilen ardışık tedavi modeli temizlenme fazı, geçiş fazı ve idame fazı olmak üzere 3 aşamada gerçekleşir.<sup>27</sup> Topikal tedavi, UVB ve asitretin uzun dönem kullanım açısından en elverişli tedavi seçenekleridir. TNF inhibitörleri de kümülatif organ toksisitesi açısından metotreksat ve siklosporinle karşılaştırıldığında uzun dönem

kullanıma daha uygun görünmektedirler. Ardışık veya rotasyonel tedavi modellerinde bir ajandan diğerine yumuşak bir geçiş yapmak tedavilerin başarısı ve yan etkilerden korunmak açısından önemlidir.<sup>1</sup>

### **Topikal Kortikosteroidler**

Psoriasis tedavisinde sıkça kullanılan topikal güçlü kortikosteroidler 2 haftadan fazla kullanılmamalı ve kullanılan miktar haftada 50 mg'ı aşmamalıdır. Topikal kortikosteroidlerin devamlı kullanımları taşiflaksiye yol açabilir. Bu nedenle aralıklı olarak kullanılmaları daha uygundur. (Hafta sonları steroid, diğer günler kalsipotriol gibi). Örneğin klobetazol veya betametazonla başlayıp kalsipotriol ilavesi ile potent steroidin kullanımı azaltılabilir. İdamede ise kalsipotriol ile devam edilebilir.<sup>5</sup>

### **Asitretin**

Asitretin, 1988'den beri psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Ciddi ve dirençli psoriasis tedavisinde geleneksel tedavi yöntemleri arasında immunsupresyon yapmayan tek ajan olup metotreksat, siklosporin ve fototerapi ile başarılı bir şekilde kombine edilebileceği gibi aralıklı ve rotasyonel tedavi şekillerinde de kullanılabilir.<sup>6</sup> Düşük dozlarda asitretinin etkinliği plaseboya göre anlamlı bulunmamıştır. Bir çalışmada 25 mg'lık dozunun 24 hafta sonrasında 50 mg kadar etkili olduğu ve yan etkilerin 50 mg'a göre daha az olduğu saptanmıştır.<sup>7</sup> Asitretin hiperlipidemisi olan hastalarda aterosklerotik koroner hastalık riskini artırır. Asitretin alan hastaların % 15'inde karaciğer enzimlerinde yükselme görülür. Asitretin kullanımına bağlı mukokutanöz yan etkiler, hiperlipidemi ve hepatotoksisite genellikle geçicidir. Dissemine idiopatik hiperosteosis ve tendon/ligament kalsifikasyon riski bildirilse de iskelet toksisitesi riskinde artış kanıtlanmamıştır.<sup>8</sup> Asitretin PUVA veya dar band UVB ile güvenle kombine edilebilir. Fototerapi kombinasyonunda etki artacağından doz mono terapi kullanımına göre daha az olmalıdır. Diğer sistemik tedavileri almakta olan hastalarda asitretine veya asitretinden diğer sistemik tedavilere geçiş durumlarında uygulanacak dozlarla ilgili kanıta dayalı veri bulunmamaktadır. Metotreksattan asitretine geçişte olası hepatotoksisite açısından takipler sıklaştırılmalıdır. Asitretinin deride malignite gelişimini önleme özelliği siklosporinle rotasyonel kullanımında bir avantaj oluşturmaktadır. Siklosporinden asitretine geçişte siklosporinin dozu azaltılarak kesilirken asitretinle idame sağlamak amaçlanmaktadır.<sup>6</sup>

### **Metotreksat**

Metotreksat, psoriasis tedavisinde 1971 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Orta, ciddi hastalıkta ve psoriatik artriti olan hastalarda etkili olup düşük dozlarda hastalığın kontrol altında tutulmasını sağlamaktadır. Ancak metotreksat hepatik fibrozis ve siroz gibi ciddi yan etki potansiyeline sahiptir. Hepatik komplikasyonların riski metotreksatın kümülatif dozu ile ilişkilidir.<sup>4</sup> Fototerapi ile kombinasyonu etkili ve güvenli olan metotreksat rotasyonel tedavide de fototerapi ile periyodik olarak değiştirilerek kullanılabilir.

Metotreksat tedavisinden asitretine geçiş 4-5 aylık periyotlarla yapılabilir. Metotreksat dozu her 4 haftada 2,5 mg azaltılırken asitretin dozu artırılır.<sup>1</sup> Eğer metotreksatın hızla bırakılması gerekiyorsa dozu haftada 2,5 veya 5 mg azaltılabilir. Her iki ajanın da hepatotoksik yan etki potansiyeli olduğu için karaciğer fonksiyon testleri ve lipit seviyeleri ilk hafta ve daha sonra 2-4 haftada bir olacak şekilde takip edilmelidir.<sup>6</sup> Metotreksat'ın kümülatif dozu düşük risk grubundaki hastalarda 3,5 gr, yüksek risk grubundaki hastalarda ise 1,5 gr'a ulaştığında siklosporin ile rotasyon yapılabilir. Siklosporine geçiş sırasında metotreksatın dozu yavaş yavaş azaltılarak tedavi kesilebileceği gibi metotreksat tedavisi aniden de sonlandırılabilir. 2,5-5 mg/kg/gün dozunda siklosporin A ile tedavi sürdürülür. Tam kan sayımı ve kreatinin seviyelerinin takip sıklığı artırılır.<sup>6</sup>

### **Siklosporin**

Psoriasis tedavisinde 1990'lı yılların başında onay alan siklosporin, immunsupresyon sağlayan bir kalsinörin inhibitörüdür. Lezyonların totale yakın iyileşmesinde yüksek etkinliğe sahiptir. 2,5-5 mg/kg/gün dozla 12-16 haftalık sürelerde hızlı bir remisyon sağladığı gösterilmiştir.<sup>9</sup> Bazı hastalarda yanıt yeterli doza ulaşana kadar gecikebilir. Siklosporinin hipertansiyon, renal fonksiyon bozukluğu, immunsupresyon gibi ciddi yan etkiler potansiyeline sahiptir.<sup>4</sup> Kreatinin düzeyinde %30'luk bir yükselme veya K düzeylerinin yükselmesi durumunda doz azaltılmalı veya tedavi kesilmelidir. Uzun süreli devamlı kullanımda geri dönüşümsüz böbrek hasarı, deri maligniteleri ve lenfoma gelişebilir. Bu nedenle sürekli tedavide kullanım süresi 2 yılı geçmemelidir.<sup>12</sup>

Siklosporin güçlü immünsupresif etkisinden dolayı kombinasyondan çok rotasyonel ve ardışık tedavinin temizlenme aşamasında tercih edilir.<sup>10-11</sup> PUVA tedavisinde majör problem artmış deri kanseri riski olduğu için siklosporin ile fototerapi kombinasyonu ve fototerapi sonrasında siklosporin kullanımı önerilmez.<sup>13-14</sup> Sadece metotreksat tedavisi ile metotreksat ve siklosporin rotasyonel tedavisi 10 yıllık bir zaman diliminde maliyet-etkinlik olarak karşılaştırıldığında, rotasyonel tedavi maliyeti daha yüksek olmakla beraber hastaya ortalama 2 yıl daha fazla lezyonsuz dönem sağlamaktadır. Metotreksat ile siklosporinin rotasyonel kullanılması maliyeti artırsa da etkinlik ve güvenilirlik açısından önerilmektedir.<sup>4</sup> Siklosporinin asitretin ile kombinasyonu ardışık tedavinin geçiş fazında kullanılabilir. İlk ay maksimum 5 mg/kg/gün dozunda siklosporin ile tedaviye başlanır. 2-3. aylarda siklosporin 3-5 mg/kg dozunda verilerek PASI 75'e ulaşınca geçiş fazında tedaviye asitretin 10-25 mg eklenir. 4-7. aylarda siklosporinin dozu 0,5 mg/ay olacak şekilde azaltılırken asitretin normal dozda kullanılır. İdame fazında asitretin ile devam edilir.<sup>1</sup>

### **Biyolojik ajanlar**

Anti-TNF ajanların kullanıma girmesi ciddi ve dirençli psoriasis tedavisine önemli katkı sağlamıştır. Biyolojik ajanlar; fototerapi, asitretin, metotreksat veya siklosporin

gibi geleneksel anti-psoriatik tedavilere cevap vermeyen, bu tedavilerin kontrendike olduğu veya tolere edilemediği orta ve şiddetli psoriasisli hastaların tedavisinde kullanılır. İleri, stabil olmayan ve yaşamı tehdit edici, eritrodermik veya jeneralize püstüler psoriasisli hastalarda da kullanımı uygundur.<sup>15-16</sup> Ancak hastaların bir kısmında anti-TNF ajanlara ilk kullanımda yanıtızsızlık olabilir (primer yanıtızsızlık) tedavi süresi boyunca biyolojik ajanların etkisi azalabilir (sekonder yanıtızsızlık) veya yan etkiler nedeniyle tedavinin sonlandırılması gerekebilir (intolerans).<sup>17</sup>

Monoklonal antikor olarak adalimumab ve infliksimab, reseptör blokleri olarak ise etanersept psoriasis tedavisinde onaylıdır. IL-12 ve IL-23'ün p40 subünitine bağlanarak bloke eden bir monoklonal antikor olan ustekinumab ile ilgili ülkemizde yeterli deneyim henüz bulunmamaktadır.<sup>16</sup> Etanersept, adalimumab ve infliksimab TNF etkisini bloke ederek etki gösterebilir de yapıları, etki mekanizmaları ve farmakokinetik özellikleri birbirinden farklı olduğundan bu ajanların tedaviye yanıt oranları da değişiklik göstermektedir.<sup>18</sup> Bu ajanlardan hangisinin seçileceği klinik ihtiyaca, komorbiditelere, yarar/zarar oranına, hekim ve hasta tercihinine göre bireysel olarak belirlenir.<sup>19</sup> Hastalığın hızlı kontrol altına alınması gereken durumlarda, unstabil psoriasis ve jeneralize püstüler psoriasisde infliksimab veya adalimumab ilk seçenek olabilir. Aralıklı tedavi rejimlerinde ise etanersept veya adalimumab tercih edilir.<sup>20</sup>

Psoriasis tedavisinde standart tedavilerden biyolojilere, bir biyolojik ajandan başka bir biyolojik ajana geçiş veya biyolojik ajanlardan geleneksel tedavilere geçiş her zaman mümkündür. Biyolojik tedaviler arası geçişte uygulanan ajanın bir sonraki dozunun uygulama zamanında yeni biyolojik ajana geçilebilir.<sup>20</sup> Anti-TNF ajanlardan birine yanıt vermeyen hastalarda başka bir Anti-TNF ajana geçilebilir. Lecluse ve arkadaşları 122 tedavi edilmiş hasta ile yapılan çalışmada biyolojik ajan başlanıp 3 ay içerisinde PASI 50'ye ulaşamayan hastalarda doz ayarlaması yapılması, topikal tedavi ya da metotreksat eklenmesi veya diğer bir biyolojik ajana geçiş önermişlerdir.<sup>21</sup>

Avrupa'da etanersept ilk tercih edilen biyolojik ajanlardan bir tanesidir. Etanersept, tedavisinin etkinlik azalması veya intolerans nedeni ile bırakılması gerektiğinde hastalar adalimumab ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. Adalimumaba geçişte, hastaların bir kısmında antikor oluşumuna bağlı etki azalması olası bir dezavantajdır.<sup>22</sup> Daha önce biyolojik ajan kullanmamış hastalarda, kullanan hastalara göre infliksimab veya efalizumab tedavilerinin başarısızlığı sonrası etanersept tedavisi daha etkili bulunmuştur. Geleneksel tedaviler ve diğer biyolojik ajanlara yanıtızsızlık durumunda etanersept, iyi tolere edilebilen, etkili bir ajandır.<sup>23</sup> İnfliksimab ve etanersept'in her ikisi de TNF alfa blokajı yapsa da yapıları, farmakokinetikleri ve farmakodinamikleri farklıdır. Bu, her iki ajan arasındaki etki ve yan etki profili açısından farklılıkları açıklamaktadır.<sup>24</sup>

Psoriatik artrit, romatoid artrit ve ankilozan spondilitli infliksimaba cevap vermeyen hastalarda etanersept ile tedavi mümkün olmuştur.<sup>25</sup> Bir başka çalışmada da infliksimabdan etanersept veya tam tersi geçiş etkili bulunmuş, infliksimabdan etanerseptte geçişte yan etki profilinde artış saptanmazken, etanerseptten infliksimaba geçişte yan etki profilinde artış saptanmıştır. Yan etki profilindeki bu artış, etanersept ile yanıt alınamayan hastalarda iyileşme sağlamak için daha yüksek dozlarda infliksimab kullanılması gerektiği ile açıklanabilir. İnfliksımab kullanımında oluşan ve ilacın etkisini nötralize eden şimerik oto antikorların oluşumunu önlemek için infliksimaba geçişte metotreksat gibi immünsupresif bir ajan ile kombinasyon yapılabilir.<sup>26</sup>

### **Kaynaklar**

1. Feldman SR, Koo JY, Lebwohl MG, Van Voorhees A, The Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pocket Guide Treatment and Management Options, National Psoriasis Foundation Publications, 2003.
2. Fouere S, Adjadj L, Pawin H: How patients experience psoriasis: results from a european survey. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2005;19 (Suppl)3:2-6
3. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:416-430.
4. Ellis CN, Reiter KL, Bandekar RR, Fendrick AM. Cost-effectiveness comparison of therapy for psoriasis with a methotrexate-based regimen versus a rotation regimen of modified cyclosporine and methotrexate. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:242-250.
5. Leman J, Burden AD. Sequential use of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2012;167 (Suppl 3):12-20.
6. Maryles S, Rozenblit M, Lebwohl M. Transition from methotrexate and cyclosporine to other therapies including retinoids, ultraviolet light and biologic agents in the management of patients with psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2003;14 Suppl 2:7-16.
7. Pearce DJ, Klinger S, Ziel KK, ve ark. Low-dose acitretin is associated with fewer adverse events than high-dose acitretin in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1000-1004
8. Van dooren-greebe RJ, Lemmens JA, ve ark. Prolonged treatment with oral retinoids in adults: no influence on the frequency and severity of spinal abnormalities. *Br J Dermatol* 1996;134:71-76
9. Heydendael VM, Spuls PI, opmeer BC, ve ark. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe plaque psoriasis *N Engl J Med* 2003;349:658-665
10. Berth-Jones J, Voorhees JJ. Consensus conference on cyclosporine A microemulsion for psoriasis *Br J Dermatol* 1996;135:775-777.
11. Zachariae H. Renal toxicity of long-term ciclosporin *Scand J Rheumatol* 1999;28:65-68.
12. Maza A, Montaudie H, Sbidian E, ve ark. Oral cyclosporin in psoriasis: a systemic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. *J eurAcad Dermatol Venerol* 2011;25:19-27
13. Paul CF, Ho VC, McGeown C, ve ark. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol* 2003;12-:211-216

14. Feutren G, Abeywickrama K, Friend D, von Graffenried B. Renal function and blood pressure in psoriasis patients treated with cyclosporine A. *Br J Dermatol* 1990;122 (Suppl) 36 :57-69
15. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, ve ark. S3- Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris update. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012;10: S1-95
16. Alper S, Atakan N, Güner MA, ve ark. Updated Turkish Guidelines for the Management of Psoriasis with Biologic Agents TURKDERM 2010;44:105-112
17. P.P.M. van Luïmig, L.L.A. Lecluse, R.J.B. Driessen, P.I. Spuls, J.B. Boezeman, P.C.M. van de Kerkhof, ve ark. Switching from etanercept to adalimumab is effective and safe: results in 30 patients with psoriasis with primary failure, secondary failure or intolerance to etanercept. *British Association of Dermatologists* 2010 163, pp838-846
18. Tutunca Z, Kavanagh A, ve ark. Fc gamma receptor type IIIA polymorphisms influence treatment outcomes in patients with inflammatory arthritis treated with tumour necrosis factor alpha-blocking agents. *Arthritis Rheum* 2005;52:2693-2696
19. R.F. van Vollenhoven. Switching between biological agents. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22 (Suppl. 35): S115-S121
20. Alper S, Akyol M, Atakan N, ve ark. Turkish Guideline for the Treatment of Psoriasis. TURKDERM 2012
21. Lecluse LL, de Groot M, Bos JD ve ark. Experience with biologics for psoriasis in daily practice: switching is worth a try. *Br J Dermatol* 2009; 161:948-951.
22. Lecluse LL, Driessen RJ, Spuls PI ve ark. Extent and clinical consequences of antibody formation against adalimumab in patients with plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2010; 146:127-132.
23. Mazzotta A, Esposito M, Costanzo A ve ark. Efficacy and safety of etanercept in psoriasis after switching from other treatments: an observational study. *Am J Clin Dermatol* 2009; 10:319-324.
24. Gerard Pitarch José Luïs Sánchez-Carazo Laura Mahiques Vicente Oliver. Efficacy of Etanercept in Psoriatic Patients Previously Treated with Infliximab. *Dermatology* 2008;216:312-316
25. Delaunay C, Farrenq V, Marini-Portugal A, ve ark: Infliximab to etanercept switch in patients with podyloarthropathies and psoriatic arthritis: preliminary data. *J Rheumatol* 2005; 32: 2183-2185.26.
26. Haitz KA, Kalb RE. Infliximab in the treatment of psoriasis in patients previously treated with etanercept. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:120-125.
27. Koo J, Menter A. The Koo-Menter instrument for identification of psoriasis patients requiring systemic therapy. *National Psoriasis Foundation Psoriasis Forum* 2003; 9: 6-9.

---

## **Akne ve Retinoidler**

### **Yerel Retinoidlerin Aknedeki Yeri**

#### **Pelin KARTAL DURMAZLAR**

Akne vulgaris adolesan ve genç erişkinleri %70-95 oranında etkileyen ve en sık görülen deri hastalığıdır. Erişkin akne ya da post-adolesan akne ise % 12-14 oranında görülür ve akne şikâyetinin erişkin döneme uzaması ya da direk erişkin dönemde ortaya çıkması şeklindedir.<sup>1,2</sup> Aknenin hastalar üzerinde belirgin etkileri vardır. Davranış ve sosyal fonksiyonlardaki negatif etkilerinin astım ve epilepsi gibi medikal durumlardan daha fazla olduğu, anksiyete ve depresyon ile ilişkisinin ise işsizlikten daha yüksek oranda olduğu bildirilmektedir.<sup>2,3</sup> Başarılı bir tedavi ile hastaların yaşam kalitesini dramatik olarak iyileştirebilmek mümkündür.

Akne vulgaris tedavisinde son dekadlarda çeşitli yerel ve sistemik ilaçlar üretilmiş ve bu zaman sürecinde de tedavi yaklaşımlarına dair görüş birliği oluşturulmaya çalışılmıştır. Süregelen yeni ilaç üretimleri de bu önerileri günümüze uyarlamak ihtiyacını doğurmaktadır. Bu nedenle akne tedavisine evrensel öneriler geliştirmek üzere Global Alliance grubu kurulmuş ve grubun önerileri 2003 yılında American Academy of Dermatoloji ekinde yayınlanmıştır.<sup>2</sup> Yapılan kanıta dayalı yeni araştırmalar doğrultusunda da bu öneriler 2009'da güncellenmiştir.<sup>1</sup>

Akne tedavisini etkileyebilecek ırksal ve bölgesel farklılıklar da olabilmektedir. Devam eden süreçte bölgesel tedavi kılavuzları da yayınlanmaya devam etmektedir.<sup>1,2,4-9</sup> Akne vulgaris komedonlarla karakterizedir ve kronik bir dermatoz olduğu düşünülmektedir.<sup>10</sup> Klasik bilgilere göre akne inflamatuvar olmayan lezyonlar komedonlardır ve bunlar açık ve kapalı olarak iki farklı şekilde görülür. İnflamatuvar lezyonlar ise papül, püstül ve nodüldür.

Basit olarak aknenin klinik sınıflaması şu şekildedir.<sup>6</sup>

1. Komedonal akne
2. Hafif-orta papulopüstüler akne
3. Ciddi papulopüstüler akne, orta nodüler akne
4. Ciddi nodüler akne, konglobat akne

Aknenin patofizyolojisini iyi bilmek tedavi için ilk basamaktır ve tedavi mümkün olduğunca birçok faktörü hedef almalıdır.<sup>1-3</sup> Aslında aknenin başlangıç lezyonları mikrokomedonlardır ve bunlar normal görünümlü deride de bulunur. Bu mikrokomedonlar ancak histolojik olarak tespit edilebilirler.<sup>1-3,6</sup> Akne oluşumunda interlökin-1 gibi inflamatuvar sitokinlerin rolü, göreceli linoleik asit eksikliği, hormonal ve genetik faktörlerin etkisi de vardır.<sup>6</sup>



## Akne Patogenezinde Hala Geçerliliğini Koruyan 4 Önemli Faktör<sup>1,2,6</sup>

1. Sebace bezlerde artan sebum üretimi
2. Değişmiş keratinizasyon
3. Propionibakterium aknes'in folliküler kolonizasyonu
4. İnflamatuar mediatörlerin salınımı

Akne için geliştirilen tedavi kılavuzlarını incelediğimizde geline ortak nokta şu cümle ile özetlenebilir "uygun ise yerel tedavi ile başla, gerekli ise sistemik tedavi ver ve mümkün olduğu ölçüde de yerel ve sistemik antibiyotik kullanımını kısıtla."

Aknenin başlangıç tedavisi için çeşitli yerel ajanlar vardır.

1. Antimikrobiyaller: Azeleik asit (%20), Benzoil peroksit, Klindamisin, Dapson (%5), Eritromisin, Sodyum Sülfasetamid, Sülfür
2. Yerel retinoidler: İzotiroinoin, Tretinoin, Adapalen, Tazoreten
3. Kombinasyon preparatları: Adapalen-benzoil peroksit, benzoil peroksit-klindamisin, benzoil peroksit-eritromisin, sodyum sulfasetamid-sülfür, tretinoin-klindamisin
4. Keratolitik ajan: Salisilik asit

## Akne Tedavisinde Yerel Retinoidlerin Önemi Nedir?

Yerel retinoidlerin akne tedavisinde çok yönlü etkileri vardır patogenezde birden çok faktörü hedef alır.

Yerel retinoidlerin akne tedavisinde çok yönlü etkileri<sup>1-3,11-13</sup>

1. Mikrokomedon oluşumunu önler ve sayılarını azaltır
2. Makro komedonları azaltır
3. Folliküler epitelin normal deskuamasyonunu başlatır
4. Antiinflamatuar etkileri vardır
5. Diğer ilaçların penetrasyonunu artırır
6. Mikrokomedon oluşumunu inhibe ederek ve yeni lezyonların oluşumunu önleyerek akne remisyonunu uzatırlar

Yerel retinoidler akne vulgarisin çoğu formu için ilk basamak tedavi olmuştur. Ciddi nodüler, konglobat akne harici diğer akne tiplerinde tek başına ya da diğer ilaçlarla kombinasyon halinde akne tedavisinin birinci basamağında yer alır. Alternatif tedaviler arasında ise alternatif bir yerel retinoide de yer verilmektedir. Aknenin idame tedavisi ise yerel retinoidlerin tek ya da benzoil peroksit (BPO) ile kombinasyonu şeklinde önerilmektedir (Tablo 1).<sup>1</sup>

**Tablo 1.** Aknenin şiddetine göre tedavi tercihleri

AKNE ŞİDDETİ	HAFİF	ORTA	ŞİDDETLİ		
İlk Seçenek	Komedonal Yerel Retinoid	Papüler/ püstüller Yerel Retinoid+ Yerel Antimikrobial	Papüler/ püstüller Oral Antibiyotik+ Yerel Retinoid ± BPO	Noduler Oral Antibiyotik+ Yerel Retinoid + BPO	Nodüler/ Konglobat Oral İzotretinoin
Alternatif	Yerel Retinoid ya da Azelik asit yada salisilik asit	Alternatif Yerel Retinoid+ Antimikrobiyal ajan+ Alternatif Yerel retinoid yada Azelik asit	Alternatif Oral antibiyotik+ Alt.Yerel retinoid ± BPO	Oral izotretinoin ya da Alt. Oral antibiyotik+ Alt yerel retinoid ± BPO	Oral antibiyotik +Yerel retinoid + BPO
Kadınlar için Alternatif	İlk seçeneğe bakınız	İlk seçeneğe bakınız	Oral Antiandrojen + Yerel retinoid+ Axelik asit± Yerel Antimikrobiyal	Oral Antiandrojen + Yerel retinoid± Oral Antibiyotik± Alternatif Antimikrobiyal	Yüksek Doz Oral Antiandrojen + Yerel retinoid± Alternatif Antimikrobiyal
İdame Tedavisi	Yerel Retinoid		Yerel Retinoid ± BPO		

### Topikal Retinoidler

Vitamin A (retinol) veya vitamin A aktivitesi gösteren fonksiyonel analoglarına retinoidler denir. Yirminci yüzyılın başlarında vitamin A eksikliği olan hayvanlarda keratinizasyon bozukluğunun gözlenmesi retinolün antikeratinizasyondaki önemini ortaya koydu. Sistemik uygulanan retinolün etkin dozda yan etkilerinin çok fazla olması nedeniyle aynı etkinlikte ve daha az yan etkili sentetik retinoidler ve bunların yerel formları geliştirildi. Sentezlenen ilk retinoid all-trans-retinoik asit (tretinoin, ATRA)'dir ve retinole üstünlüğü olmadığı için genellikle yerel kullanılır. ATRA retinolün doğal metabolitidir. İzotretinoinin sistemik ve yerel formları vardır. Günümüzde farklı yerel retinoid preparatları vardır ve bunlar farklı amaçlarla kullanılabilir. Yerel retinoidlerin biyolojik etkileri nükleer hormon reseptörleri ve sitozolik bağlayıcı proteinler aracılığı ile olur.<sup>14,15</sup>

### Akne Tedavisinde Kullanılan Yerel Retinoidler

1. Tretinoin
2. 13-cis retinoik asit (izotretinoin)
3. Adapalen
4. Tazaroten

Yerel retinoidlerden tretinoin ve izotretinoin birinci kuşak, adapalen ve tazaroten ise üçüncü kuşak retinoidlerdir. Retinaldehid ve retinol ise kozmetik preparatlarda bulunur.<sup>4</sup>

Ülkemizde bulunan ticari yerel retinoid preparatları:

- Tretin<sup>®</sup> krem: Tretinoin % 0.05 (Retinoik asit)
- İsotretxin<sup>®</sup> jel: İzotretinoin % 0.05, Eritromisin % 2
- Acnelyse<sup>®</sup>: Tretinoin % 0.1 (Retinoik asit)
- Eritretin<sup>®</sup>: Eritromisin % 4, Tretinoin 0.025%
- Differin<sup>®</sup>: Adapalen % 0.1

### **Tretinoin**

Üzerinde ilk çalışılan yerel retinoid olup 30 yıldan uzun süredir akne tedavisinde kullanılmaktadır. Tretinoin, keratinize hücreler arasındaki bağları azaltarak, keratin tıkaçın parçalanmasını ve atılmasını sağlar. Komedolitik etkisinin yanı sıra antiinflamatuar etkisi de vardır ancak sebase bez aktivitesi üzerinde etkili değildir. Sitol-deki retinoik asit reseptörleri (RAR)'ne bağlanıp çekirdeğe taşınarak, genlerin ekspresyonunu düzenler.  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$  olmak üzere üç tip RAR vardır ve tretinoin, her üçüne de bağlanabilir. Tek başına ya da diğer ilaçlarla birlikte kullanılabilir. Kombine kullanımda diğer ilaçların penetrasyonunu arttırdığı için sinerjistik bir etki oluşturur. Tretinoin molekülü konsantrasyonları değişmektedir. % 0.025, % 0.05, % 0,1'lik krem, %0.025, % 0,1'lik jel, %0.05'lik solüsyonları, mikrosfer jel ve polimer krem formülasyonları geliştirilmiştir.<sup>12</sup> Ülkemizde ise sadece % 0.05 krem formu bulunmaktadır.

### **Adapalen**

Adapalen üçüncü kuşak bir retinoiddir. % 0.1 ve % 0,3'lük jel ve % 0,1'lik krem formunda bulunur. Ülkemizde % 0,1'lik jel formu bulunmaktadır.

### **İsotretinoin**

Oral formu dışında, % 0.05'lik jel, % 0.05 ve % 0,1'lik krem formlarında bulunur. Ülkemizde yerel olarak eritromisin ile kombine jel formunda bulunmaktadır.

### **Tazaroten**

Sadece Amerika'da akne tedavisinde onayı vardır. % 0.05 ve % 0,1'lik krem ve jel formunda bulunur. Ülkemizde bulunmamaktadır.

### **Diğerleri**

Retinaldehit: Keratinositlerdeki doğal A vitamini metabolizmasında anahtar bir ara moleküldür, all trans retinoik asite dönüşerek düşük konsantrasyonlarda yerel retinoik asit gibi etki eder, kozmetik preparatlarda bulunmaktadır. Retinaldehidin hafif komedolitik aktivitesi vardır ve aldehid grubundan dolayı da P. acnes dahil Gr(+)'lere karşı antibakteriyel aktiviteye sahiptir. P. acnes'e karşı direk antibakteriyel etki sadece retinaldehidde gösterilmiştir, diğer retinoidlerin ise ancak dolaylı antibakteriyel etkisi vardır.<sup>16</sup>

Retinoil beta glikuronit: Retinol ve retinoik asit, retinoil beta glikuronite metabolize olur. Ülkemizde bulunmamaktadır.

Motretinid: Motretinid ikinci kuşak monoaromatik retinoiddir etkisi de yan etkisi de tretinoinden daha azdır. İsviçre'de %1'lik krem ve solüsyon formunda bulunmaktadır.

### Kombine Preparatlar

% 2'lik eritromisin solüsyonu ile birlikte uygulanan % 0.05 tretinoinin akne tedavisinde monoterapiye üstünlüğünün bildirilmesi üzerine 1978'de yerel retinoid sabit kombinasyon preparatlarının üretimine başlanmıştır. Daha sonra da % 0.025 tretinoin-% 4 eritromisin ve % 0.05 izotretinoin- % 2 eritromisin sabit kombinasyonları üretilmiştir.<sup>4</sup> Kombinasyon preparatlarının hasta uyumunu artırdığı bildirilmektedir. Yakın dönemlerde adapalen % 0,1 ve benzoil peroksit % 2.5 kombinasyonu üretilmiştir (Epiduo®). Teorik olarak retinoid-benzoil peroksit kombinasyonu bakteriyel rezistansı minimize etmesinden dolayı avantajlı olarak değerlendirilmektedir.<sup>4,12</sup>

### Karşılaştırmalı Çalışmaların Değerlendirilmesi<sup>6</sup>

#### Komedonal Akne İçin

Yerel tretinoin inflamatuvar olmayan lezyonların tedavisinde BPO ile eşit ya da üstün etkinlikte bulunmuştur.<sup>6</sup> Adapalenin inflamatuvar olmayan akne tedavisindeki etkisi tretinoin kadar başarılıdır. İzotretinoin adapalen kadar etkili, tretinoinden daha etkili bulunmuştur. Adapalen-BPO kombinasyonu tek başına BPO ya da adapalenden daha etkili bulunmuştur. Eritromisin-izotretinoin sabit doz kombinasyonunun karşılaştırmalı çalışması yapılmamıştır ancak ayrı preparatlar şeklinde eritromisin ve izotretinoin kombinasyonu da tek başına eritromisin ve izotretinoine yakın etkinlikte bulunmuştur.<sup>6</sup> Adapalen-BPO sabit doz kombinasyonu tek başına adapalen ya da BPO'dan daha etkili bulunmuştur ancak hasta toleransının da daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

#### Papulopüstüler Akne İçin

İnflamatuvar lezyonların tedavisinde adapalen, azeleik asit ve BPO kadar etkin tretinoin ve izotretinoine yakın etkinlikte bulunmuştur. Tretinoin izotretinoine yakın etkinlikte bulunmuştur. Adapalen-BPO sabit doz kombinasyonu tek başına adapalenden daha etkili tek başına BPO ya da klindamisin-BPO kombinasyonuna yakın etkinlikte bulunmuştur. Eritromisin ve izotretinoin kombinasyonu tek başına izotretinoinden daha etkili eritromisine yakın etkinlikte bulunmuştur.<sup>6</sup>

#### Hasta Uyumu/Güvenlik<sup>6</sup>

Adapalen yerel retinoidler arasında hasta uyumu ve güvenlik profili en iyi olandır, bunu izotretinoin ve tretinoin takip etmektedir.<sup>6</sup>

Adapalene-BPO sabit doz kombinasyonunun hasta uyumu tek başına adapalene ve BPO'dan düşük bulunmuştur. Eritromisin-izotretinoine kombinasyonunun hasta uyumu tek başına eritromisin ve izotretinoine yakın bulunmuştur.

### **Hasta Uyumunu Etkileyen Faktörler**

Yerel retinoidlerin daha az iritasyon yapan formülleri reçete edildiğinde hastalar tarafından iyi tolere edildiği görülmektedir. Toleransı artırmak için uygulama dozunun basamaklı artırılması önerilir.<sup>4</sup> Yerel preparatın aktif bileşeni kadar taşıyıcısı da önemlidir. Aktif bileşeni aynı olmasına rağmen taşıyıcısının farklı olması durumunda preparatların da farklı olduğu belirtilmektedir.<sup>5,12</sup> Bu faktörler hasta uyumunu da etkileyeceğinden ilacın etkinliğini de değiştirir. Bu nedenle daha az iritasyon yapan preparatlar hasta uyumunun fazla olmasından dolayı daha etkilidir. Hasta uyumunu etkileyen diğer faktörler arasında kullanılan kozmetik ürünler ve cilt temizleme alışkanlıkları da yer almaktadır. Örneğin cildi kurutucu uygulamalar yerel ürünün yan etki riskini artırır. İrsal farklılıkların yerel retinoidlere toleransı değiştirdiği de bilinmektedir. Örneğin yerel retinoidlerin Asyalılarda beyaz ırka göre daha çok iritasyon yaptığı bildirilmiştir.<sup>5</sup>

### **Yerel Retinoidlerin Güvenlik Profili**

Yerel retinoidlerin majör yan etkileri kızarıklık, soyulma, kuruma, yanma ve batma gibi lokal deri iritasyonudur nadiren püstüler bir döküntüye de neden olabilir. Karşılaştırmalı çalışmalarda adapalene tretinoine ve izotretinoine göre daha iyi tolere edildiği ve daha az iritasyona neden olduğu bildirilmiştir Hastaların tretinoine göre adapalene daha çok tercih ettiği belirtilmiştir.<sup>1,6,11</sup>

### **Gebelikte Sistemik Emilim ve Güvenlik**

Yerel tretinoinin uzun süreli kullanımında dahi perkutan absorpsiyonun %1-2 gibi düşük bir oranda olduğu ve sistemik plazma düzeyinin doğal endojen düzeylerde kaldığı bildirilmiştir.<sup>11</sup> Ancak, ilk trimesterde yerel tretinoine kullanımı sonrası fetal konjenital anomaliler bildirilmiştir.<sup>17</sup> Diğer taraftan 2 retrospektif kohort çalışmada 645 ve 495 kadında ilk trimesterde retinoik asit ile ilişkili embriyopatiyle uyumlu olabilecek minör malformasyonu ekarte etmişlerdir.<sup>18,19</sup> Birçok yayına göre de % 0.05 ve % 1 izotretinoine jelin sistemik emiliminin önerilen dozun 12 katı kadar olsa bile ihmal edilebilir düzeyde olduğu bildirilmiştir. Adapalene ise naftoik asit derivatıdır. Metoksifeniladamantil yan zinciri içerir ve oksijen ve ışığa karşı stabil bir üründür. Kimyasal yapısından dolayı kutanöz absorpsiyonu düşüktür. % 0.1 jel tatbikatından sonra plazmada adapalene tespit edilmediği bildirilmiştir.<sup>11</sup> Adapalenele yapılan hayvan çalışmalarında teratojenitenin ancak sistemik ve yüksek dozlarda saptandığı bildirilmiştir. Ancak gebelerde çalışma olmadığı için potansiyel risk yok denilememektedir. Literatürde gebeliğinin ilk 13 haftasında adapalene kullanan bir gebede anoftalmi ve optik kiazma ile 22. haftada düşük bildirilmiştir. Tazarotenin

perkutan emilimi % 6'dan azdır. Henüz bildirilmiş bir teratojenite yoktur. Tretinoin ve adapalenin gebelik kategorisi C'dir yani risk göz ardı edilemez ancak elde edilecek fayda zarardan daha fazla ise reçete edilebilir anlamı taşır. Diğer taraftan gebelerde kullanılabilecek eritromisin, azeleik asit veya benzoil peroksit gibi alternatif tedaviler varken retinoidlerden faydalanmak gereksizdir ve hiçbir retinoid gebelikte önerilmez.<sup>11,12</sup> Laktasyonda da çalışma olmadığından kaçınılması önerilir. Oral izotretinoin ve tazoratenin gebelik kategorisi X'dir, yerelleri de kontrendikedir.

### Pratikte Kullanım

Bir araştırma sonucuna göre akne tedavisinde dermatologlar yerel retinoidleri en sık klindamisin, oral minosiklin ve yerel benzoil peroksit sonrası kullandığı ortaya çıkmıştır.<sup>20</sup> Yerel retinoidler aknenin öncü lezyonları olan mikrokomedonları inhibe ettiği için birçok akne tipinde önerilmektedir. Akneli hastalarda normal görünümlü deride de histopatolojik olarak mikrokomedonlar tespit edilir. Bu bilgi yerel akne preparatlarının normal görünümlü deriye de uygulanması gerekliliğini vurgulamaktadır.<sup>21</sup> Hafif, inflame olmayan akne tek başına yerel retinoid ile tedavi edilebilir. Eğer komedonal ve inflamatuvar lezyonlar bir arada ise antimikrobiyal ajanlarla kombine edilmelidir. Kombinasyon tedavisi çoklu patofizyolojik yolu etkilediğinden daha hızlı ve kalıcı sonuç almak mümkündür. Orta düzeydeki inflamatuvar aknenin birinci sıra tedavisinde yerel retinoidler antimikrobiyal tedavi ile kombine şekilde önerilmektedir. Yerel retinoidler akne idame tedavisinin temel parçasıdır.<sup>1-3,11,12</sup>

### Kaynaklar

1. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, ve ark. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 1-50.
2. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, ve ark. Management of acne: a report from Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (Suppl): 1-37.
3. Eskioglu F, Kartal Durmazlar SP. Akne vulgaris: Algoritmik yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji Dergisi*, 2004; 14 (Suppl): 96-99.
4. Eichenfield LF, Fowler JF, Fried RG ve ark. Perspectives on therapeutic options for acne: an update. *Semin Cutan Med Surg* 2010; 29: 13-16.
5. Abad-Casintahan F, Chow SKW, Goh CL, ve ark. Toward evidence-based practice in acne: consensus of an Asian acne group. *J Dermatol* 2011; 38: 1041-1048.
6. Nast A, Dreno B, Bettoli V, ve ark. European Evidence-based (S3) Guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26 (Suppl 1): 1-29.
7. Yan AC, Baldwin HE, Eichenfield LF, ve ark. Approach to pediatric acne treatment: an update. *Semin Cutan Med Surg* 2011; 30: 16-21.
8. Friedlander SF, Baldwin HE, Mancini AJ, ve ark. The acne continuum: an age-based approach to therapy. *Semin Cutan Med Surg* 2011; 30: 6-11.

9. Preneau S, Dreno B. Female acne- a different subtype of teenager acne? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 26: 277-282.
10. Gollnick H, Finlay AY, Shear N, Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Can we describe acne as a chronic disease? If so, how and when? *Am J Clin Dermatol* 2008; 9: 279-284.
11. Thielitz A, Abdel-Naser MB, Fluhr JW ve ark. Topical retinoids in acne-an evidence-based overview. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6: 1023-1031.
12. Tzellos T, Toulis KA, Dessinioti C, ve ark. Topical retinoids for the treatment of acne vulgaris. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; Issue 12. No.: CD009470. DOI: 10.1002/14651858. CD009470.
13. Bikowski JB. Mechanism of the comedolytic and anti-inflammatory properties of topical retinoids. *J Drugs Dermatol* 2005; 4: 41-47.
14. Kong S. The mechanism of action of topical retinoids. *Cutis* 2005; 75: 10-13.
15. Thielitz A, Helmdach M, Rapke EM, Gollnick H. Control of microcomedone formation throughout a maintenance treatment with adapalene gel 0.1%. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 747-753.
16. Pechere M, Pechere JC, Siegentholer G, Germanier L, Saurat JH. Antibacterial activity of retinaldehyde against *Propionibacterium acnes*. *Dermatology* 1999; Suppl 1: 29-31.
17. Lipson AH, Collins F, Webster WS. Multiple congenital defects associated with maternal use of topical tretinoin. *Lancet* 1993; 341: 1352-1353.
18. Jick SS, Terris BZ, Jick H. First trimester topical tretinoin and congenital disorders. *Lancet* 1993;341:1181-1182.
19. Loureiro KD, Kao KK, Jones KL, ve ark. Minor malformations characteristic of the retinoic acid embryopathy and other birth outcomes in children of women exposed to topical tretinoin during early pregnancy. *Am J Med Genet A* 2005; 136: 117-121.
20. Yentzer BA, Irby CE, Fleischer AB Jr, Feldman SR. Differences in acne treatment prescribing patterns of pediatricians and dermatologists: An analysis of nationally representative data. *Pediatr Dermatol* 2008; 25: 635-639.
21. Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, Stables GI. Comedogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. *Br J Dermatol* 2000; 142: 1084-1091.

# İzotretinoinin Akne'de Farklı Kullanım Şekillerinin

## Karşılaştırılması

### Mukaddes KAVALA

Oral izotretinoin nodülokistik akne'de en etkili tedavi seçeneğidir ve sistemik antibiyotikler ile topikal tedavilere yanıt vermeyen skatrise eğilimli orta şiddetli akne'de de kullanılmaktadır. Konvansiyonel kullanımı günde 0,5-1,0 mg/kg dozunda, kümülatif doz 16-32 haftada 120 mg/kg olacak şekilde önerilmektedir. Hala yaygın bir şekilde kullanılan bu tedavi yöntemi genellikle doza bağlı mukokutane değişiklikler, hiperlipidemi ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme gibi yan etkilere neden olmaktadır.<sup>1</sup> Bu yan etkileri azaltmak ve maliyeti düşürmek için hafif ve orta dereceli akne'de düşük doz kullanım önerilmiştir.<sup>2-6</sup> Düşük doz izotretinoin tedavisi günlük,<sup>5,6</sup> aralıklı,<sup>2,7,8</sup> gınaşırı<sup>9</sup> veya yavaşça günlük doza yükseltme<sup>4</sup> şeklinde kullanılmaktadır. Düşük doz izotretinoin ile yapılan çalışmalarda günlük dozda önemli farklılıklar görülmektedir. Mandekou ve arkadaşlarının<sup>5</sup> yaptığı bir çalışmada çeşitli derecelerde aknesi olan hastalar 2 gruba ayrılmış, bir gruba günde 0,15-0,4 mg/kg; diğer gruba günde 0,5-1,0 mg/kg izotretinoin 8 ay boyunca verilmiştir. Düşük doz uygulanan grupta hastaların %68'inde iyi yanıt alınmış, düşük doz izotretinoinin daha az yan etki ile başarılı sonuçlar verdiği, kümülatif dozun relaps ve skarları önlemesi açısından 120 g/kg doza ulaşmasının gerektiği bildirilmiştir. Günlük düşük doz izotretinoin ile yapılan başka bir çalışmada da Amichai ve arkadaşları<sup>6</sup> orta şiddetli aknesi olan hastaları yaşa göre iki gruba ayırarak günde 20 mg izotretinoini, ortalama doz günde 0,3-0,4 mg/kg olacak şekilde 6 ay süreyle vermişler ve hastaları 4 yıl boyunca izlemişlerdir. Her iki grupta % 94,8 ve % 92,6 oranlarında tam ve tama yakın cevap alınırken %3,9 ve %5,9 oranında relaps gözlemişler ve orta şiddetle akne'de 0,3-0,4 mg/kg/gün izotretinoin kullanımının konvansiyonel kullanım dozu ile elde edilen sonuçlara benzer sonuçlar sağladığını bildirmişlerdir.

Çoğu çalışmada aralıklı izotretinoin kullanımının değişik şiddetteki akne'de düşük yan etki ile başarılı sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Goulden ve arkadaşları<sup>2</sup> hafif ve orta şiddette aknesi olan erişkin hastalara izotretinoini günde 0,5 mg/kg dozunda 1 hafta süreyle 4 haftada bir 6 ay boyunca uygulamışlar, hastaların %88'inde yan etki görülmeksizin iyileşme, %39'unda ise 20 ay sonra relaps gözlemişler ve aralıklı orta doz izotretinoin kullanımının uygun seçilmiş erişkin hastalarda maliyeti düşük bir seçenek olabileceğini bildirmişlerdir. Aralıklı izotretinoin tedavisi uygulanan başka bir çalışmada da hafif aknesi olan hastalara günde 0,5 mg/kg, orta şiddette aknesi olanlara günde 0,75 mg/kg izotretinoin 1 hafta boyunca 4 hafta aralıklarla 6 ay süreyle kullanılmış ve hastaların %82,9'unda tam iyileşme görülerek hafif ve orta



şiddetli akne aralıklı izotretinoin tedavisinin etkin ve güvenilir bir seçenek olduğu bildirilmiştir.<sup>7</sup> Akman ve arkadaşlarının<sup>8</sup> orta ve şiddetli akne aralıklı tedaviyi konvansiyonel tedavi ile karşılaştırdıkları çalışmalarında hastalar randomize olarak 3 gruba ayrılmış ve izotretinoin birinci gruba 0,5 mg/kg/gün dozunda her ayın ilk 10 günü 6 ay süreyle; ikinci gruba 1. ayda her gün 0,5 mg/kg sonraki 5 ayda her ayın ilk 10 günü 0,5 mg/kg; üçüncü gruba ise 6 ay süreyle her gün 0,5 mg/kg dozda verilmiştir. 6 aylık tedavide her iki aralıklı izotretinoin kullanımının konvansiyonel doz kullanımı kadar etkili olduğu ve yan etki sıklığı ile şiddetinin daha düşük olduğu görülmüştür. 12 aylık takip sonunda orta şiddette aknesi olanlarda relaps açısından tedavi şekilleri arasında fark görülmezken, şiddetli aknesi olanlarda her ayın ilk 10 günü izotretinoin kullanımının klasik kullanıma göre daha çok relapsa neden olduğu görülmüştür. Yazarlar orta dereceli akne her iki aralıklı kullanım şeklinin yararlı olduğunu, şiddetli akne ise bir ay sürekli sonraki 5 ay aralıklı izotretinoin kullanımının gerektiğini bildirmişlerdir. Lee ve arkadaşları<sup>10</sup> günlük düşük doz ve aralıklı izotretinoin kullanımını konvansiyonel tedavi ile karşılaştırmışlar, birinci gruba günde 0,25-0,4 mg/kg/gün; ikinci gruba 1 hafta süreyle 4 haftada bir 0,5-0,7 mg/kg/gün; üçüncü gruba 0,5-0,7 mg/kg/gün izotretinoini 6 ay süreyle vererek hastaları 1 yıl süreyle izlemişlerdir. Çalışmanın sonunda konvansiyonel ve düşük doz kullanımın benzer etki gösterdiği, aralıklı tedavide relapsların yüksek olduğu ve etkinliğinde hem konvansiyonel hem de düşük doz tedaviden daha az olduğu görülmüş ve orta şiddetli akne düşük doz tedavinin etkinlik, tolerabilite ve hasta memnuniyeti açısından uygun bir tedavi yöntemi olduğu bildirilmiştir.

Düşük doz kullanım şekillerinden birisi de güneşli kullanımdır. Sardana ve arkadaşları<sup>9</sup> orta şiddette aknesi olan hastalara güneşli 20 mg izotretinoini, ortalama doz günde 0,15-0,28 mg/kg olacak şekilde 6 ay boyunca topikal klindamisin ile birlikte uygulamışlar ve hastaları 6 ay süreyle izlemişlerdir. Hafif yan etkilerle hastaların %68,20'sinde çok iyi, %19,34'ünde iyi yanıt alınırken, %16,39'unda relaps görülmüş, klinik cevap ve relaps oranlarının konvansiyonel izotretinoin kullanımına benzer olduğu ve bu nedenle güneşli 20 mg izotretinoinin 6 ay süreyle topikal klindamisin ile birlikte kullanılmasının orta dereceli akne etkili olduğu bildirilmiştir. Hermes ve arkadaşları<sup>4</sup> izotretinoini düşük dozla başlayıp yavaşça arttırarak günlük orta dozla akne tedavisinde kullanmışlardır. Bu çalışmada orta ve şiddetli skarları olan 94 hastanın 83'ünde izotretinoin birinci hafta 10 mg/gün; ikinci hafta 20 mg/gün; üçüncü hafta 30 mg/gün verilmiş ve doz 50 mg/güne kadar çıkmıştır. Çoğu akne fulminanlı olan 11 hastaya ise başlangıçta 40-50 mg/kg/gün izotretinoin kullanılmış ve orta dozla devam edilmiştir. Tedavi inflame lezyonlar iyileşip, yeni lezyon çıkması durduktan bir ay sonra kesilmiş ancak skarları devam eden hastalara günde 30 mg'ın altında olacak şekilde tedavi 1 yıla kadar uzatılmıştır. Tedavi sonunda hastaların %62,8'inde çok iyi, %31,9'unda iyi yanıt alınırken, %33'ünde relaps görülmüş, başlangıçta skarları olan hastaların %67,9'unda skarların düzeldiği ve orta doz izotretinoin kullanarak düşük yan etki ile akne lezyon ve skarlarında çok iyi yanıt alındı-

ğı bildirilmiştir. Düşük doz izotretinoin kullanımında farklı bir yaklaşım da erişkinlerde veya konvansiyonel izotretinoin tedavisinden sonra relaps görülen hastalarda kullanılan mikro (mini) doz kullanımdır. Palmer ve arkadaşları<sup>3</sup> orta şiddette aknesi olan ve sık relaps görülen erişkin hastalara haftada 20 veya 40 mg izotretinoini günlük doz ortalama 0,04-0,11 mg/kg olacak şekilde kullanarak hastaların tümünde tam ve tama yakın iyileşme gözlemişlerdir. Tedavi kesimini takiben birkaç hafta içinde relapsın gelişmesi hastalarda keilit dışında yan etkinin görülmemesi nedeniyle sürekli mikro doz izotretinoin tedavisinin özellikle konvansiyonel tedaviden sonra sıklıkla relaps görülen erişkin hastalarda kullanılmasını önermişlerdir. Amichai B<sup>11</sup> de benzer şekilde 12 kadın hastaya haftada iki kez 20 mg izotretinoin kullanarak 3 yıl boyunca tedavi uygulamış, hastalarda çok iyi yanıt aldığını ve hiçbirinde tedavi sırasında ve 1 yıllık izlemde relaps yada yan etki görülmediğini bildirmiştir.

Düşük doz izotretinoin şiddetli aknede de kullanılmıştır.<sup>12,13</sup> Menha ve arkadaşları<sup>12</sup> 2'si akne konglabata, 2'si akne fulminans tanısı alan 4 hastanın tümüne günde 10-20 mg izotretinoine ek olarak 3 hastaya topikal antibiyotik veya topikal retinoidle birlikte 7-9 hafta süreyle aralıklı oral kortikosteroid vermişler ve ortalama 10 aylık tedavi sonunda lezyonların düzeldiğini görerek izotretinoinin günde 10-20 mg gibi küçük dozlarda akne konglabatada, kısa süreli kortikosteroidler ile birlikte akne fulminansda etkili olduğunu bildirmişlerdir. Plewing ve arkadaşları da<sup>13</sup> akne konglabata ve papülopüstüler akneli hastalarla yaptıkları çalışmalarında akne konglobatalı hastaları 3 gruba ayırarak birinci gruba günde 10 mg izotretinoin ile birlikte topikal retinoid; ikinci gruba günde 20 mg izotretinoin ile birlikte topikal retinoid; üçüncü gruba ise günde 20 mg izotretinoin ile birlikte önce 2 hafta topikal kortikosteroid sonra topikal retinoidi 6 ay süreyle uygulamışlardır. Papülopüstüler aknesi olan hastalarda ise birinci gruba günde 0,5 mg/kg izotretinoin ile birlikte topikal retinoid verilirken diğer gruba 17 gün oral steroid ile birlikte günde 0,5 mg/kg izotretinoin ve topikal retinoid 5 ay süre ile verilmiştir. Çalışmada kullanılan 0,14-0,29 mg/kg arasındaki günlük ortalama dozun inflamatuvar aknede genellikle kabul gören günlük 0,5 mg/kg izotretinoin kadar etkili olduğu bildirilmiştir.

Düşük doz izotretinoin kullanarak yapılan çalışmalar incelendiğinde düşük dozun ya konvansiyonel tedavi kullanıldıktan sonra relaps görülen hastalarda<sup>3,11</sup> veya baştan itibaren günlük, günaşırı ve aralıklı tedavi şeklinde kullanıldığı görülmüştür.<sup>2,4-9</sup> Günlük dozda büyük farklılıklar olduğu ve 0,14-0,75 mg/kg arasında değiştiği, sadece bir çalışmada sabit doz olarak günde 0,5 mg/kg'dan az kullanıldığı bulunmuştur.<sup>7</sup> Kümülatif dozun da izotretinoinin kombinasyon tedavisi veya tek başına uygulanmasına bağlı olarak farklı olduğu ve 21 mg/kg<sup>2</sup> ile 180 mg/kg<sup>4</sup> arasında değiştiği görülmüştür. Bildirilen çalışmalardaki ortalama kümülatif doz 49,71 mg/kg olarak bulunmuştur.<sup>2,4-6,8,9,11,13</sup> Tek başına izotretinoin kullanılan çalışmalarda kümülatif doz 78,9 mg/kg<sup>5</sup> veya 66,8-70,2 mg/kg<sup>6</sup> gibi yüksek değerlerde bulunurken, topikal antibiyotik veya topikal retinoid eklenen çalışmalarda 38,4 mg/kg<sup>9</sup> veya 25-53

mg/kg<sup>13</sup> gibi düşük bulunmuştur. Kümülatif dozlardaki bu fark izotretinoinin güneşirı verilmesi, topikallerin antiinflamatuvar ve antibakteriyel etkileri<sup>9,13</sup> aknenin yüz ve gövdede yerleşmesi<sup>2</sup> ve aknenin şiddeti<sup>2,4</sup> ile açıklanmıştır. Hastaların %5'inde karaciğer enzimlerinde, %6'sında serum lipitlerinde bildirilen yükseklik<sup>9</sup> konvansiyonel tedavide bildirilen %35 oranındaki hiperlipidemi ve %10 oranında karaciğer enzim yüksekliğinden<sup>14</sup> daha düşük bulunmuştur. Düşük doz izotretinoin tedavisi ile elde edilen başarının %69 ile %99<sup>2,4-9,13</sup> arasında değiştiği ve günlük, aralıklı ve güneşirı kullanım şekilleri arasında fark olmadığı görülmüştür.<sup>8,9</sup> Relaps sıklığının %3,9 ile %39<sup>2,4,6,8,11</sup> arasında değiştiği ve konvansiyonel tedavide bildirilen %22-%30<sup>1</sup> oranlarına yakın olduğu bulunmuştur.

Literatürde düşük doz izotretinoin ile konvansiyonel izotretinoin kullanımını karşılaştıran üç çalışmada düşük dozun etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>5,13,15</sup> Yapılan en son çalışmada da Agarwal ve arkadaşları<sup>16</sup> izotretinoini hafif, orta ve şiddetli akne günde 1mg/kg, güneşirı 1mg/kg/gün, 4 haftada bir 1 hafta süreyle 1 mg/kg/gün ve güneşirı 20 mg 16 hafta süreyle kullanarak etkisini karşılaştırmışlar ve şiddetli akne de yüksek konvansiyonel tedavinin gerektiğini hafif ve orta dereceli akne de ise güneşirı 20 mg gibi küçük dozların etkili ve güvenilir olduğunu bildirmişlerdir. Sardana ve arkadaşları<sup>17</sup> düşük doz izotretinoin ile yapılan çalışmaları günde 1 mg/kg izotretinoin kullanılarak yapılan çalışmalarla karşılaştırdıklarında etkinliği standard dozda %87,8, düşük dozda %88,52, relapsı ise standard dozda %36,4 düşük dozda %21,47 oranlarında bularak iki doz kullanımı arasında etkinlik ve relaps açısından anlamlı bir fark olmadığını, düşük doz izotretinoin tedavisinin standard tedavi kadar etkili olduğunu ve hafif-orta dereceli akne de kümülatif doza ulaşana kadar günde 0,5 mg/kg izotretinoin kullanımının etkili olduğunu bildirmişlerdir.

## **Kaynaklar**

1. Cunliffe WJ, van de Kerkhof PC, Caputo R ve ark. Roaccutane treatment guidelines: results of an international survey. *Dermatology* 1997;194:351-357.
2. Goulden V, Clark SM, McGeown C, Cunliffe WJ. Treatment of acne with intermittent isotretinoin. *Br J Dermatol* 1997;137:106-108.
3. Palmer RA, Sidhu S, Goodwin PG. 'Microdose' isotretinoin. *Br J Dermatol* 2000;143:205-206.
4. Hermes B, Praetel C, Henz BM. Medium dose isotretinoin for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 11: 117-121.
5. Mandekou-Lefaki I, Delli F, Teknetzis A ve ark. Low-dose schema of isotretinoin in acne vulgaris. *Int J Clin Pharmacol Res* 2003;23: 41-46.
6. Amichai B, Shemer A, Grunwald MH. Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2006;54: 644-646.
7. Kaymak Y, Ilter N. The effectiveness of intermittent isotretinoin treatment in mild or moderate acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006 ;20: 1256-1260.

8. Akman A, Durusoy C, Senturk M ve ark. Treatment of acne with intermittent and conventional isotretinoin: a randomized, controlled multicenter study. *Arch Dermatol Res* 2007; 299: 467–473.
9. Sardana K, Garg VK, Sehgal VN ve ark. Efficacy of fixed low-dose isotretinoin (20 mg, alternate days) with topical clindamycin gel in moderately severe acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 23: 556-560
10. Lee JW, Yoo KH, Park KY ve ark. Effectiveness of conventional, low-dose and intermittent oral isotretinoin in the treatment of acne: a randomized, controlled comparative study. *Br J Dermatol* 2011;164:1369-1375
11. Amichai B. Long-term mini-doses of isotretinoin in the treatment of relapsing acne. *J Dermatol* 2003;30: 572.
12. Mehra T, Borelli C, Burgdorf W ve ark. Treatment of severe acne with low-dose isotretinoin. *Acta Derm Venereol* 2012;92: 247-248.
13. Plewig G, Dressel H, Pflieger M ve ark. Low dose isotretinoin combined with tretinoin is effective to correct abnormalities of acne. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004;2: 31-45.
14. Altman RS, Altman LJ, Altman JS. A proposed set of new guidelines for routine blood tests during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Dermatology* 2002;204:232-235.
15. Strauss JS, Leyden JJ, Lucky AW, A randomized trial of the efficacy of a new micronized formulation versus a standard formulation of isotretinoin in patients with severe recalcitrant nodular acne. *J Am Acad Dermatol* 2001;45: 187-195.
16. Agarwal US, Besarwal RK, Bholra K. Oral isotretinoin in different dose regimens for acne vulgaris: a randomized comparative trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011;77: 688-694.
17. Sardana K, Garg VK. Efficacy of low-dose isotretinoin in acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010;76: 7-13.



### İsotretinoinin Akne Dışı Kullanımları

#### Hamdi ÖZCAN

İsotretinoin 30 yılı aşkın süredir şiddetli akne tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır ve dermatologlar tarafından özellikleri çok iyi bilinen bir ilaçtır. Bu süreç içinde isotretinoin akne dışında rozase, Darier hastalığı, hidradenitis supürativa, pitriazis rubra pilaris ve iktiyozisler gibi birtakım hastalıkların tedavisinde de endikasyon dışı olarak yoğun olarak kullanılmaktadır. Ayrıca literatürde onlarca hastalığın tedavisinde kullanıldığına dair olgu bildirimleri mevcuttur. Bu yazıda isotretinoinin akne dışında kullanımlarına değinilecektir.

İsotretinoin (13-cis-retinoik asid) retinolden elde edilen sentetik A vitamini dir. Şiddetli nodülokistik akne tedavisinde 1982 yılından beri kullanılmaktadır.<sup>1</sup> Kullanıma girdiğinden beri 30 yılı aşkın süre içinde endikasyon dışı olarak onlarca deri hastalığı ve bazı kanser tedavilerinde kullanılmıştır. Bu yazıda kısaca isotretinoinin etki mekanizmasına ve genel olarak isotretinoinin endikasyon dışı kullanımlarına değinilecektir. İso tretinoin 30 yılı aşan süredir şiddetli akne, konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen akne, akne varyantlarında kullanılmaktadır. Bu uygulamalar sırasında ilacın etki mekanizması ve farmokolojik etkileri ayrıntılı bir şekilde keşfedilmiştir. İso tretinoin dahil retinoidler; hücre büyümesi, farklılaşması, şekillenmesi ve apoptozunu etkiler. Tümör oluşumunu malign hücrelerin büyümesini baskılar. Bağışıklık düzenleyici etki gösterir ve hücre yapışmasını düzenler. Bu etkilerini hücre çekirdeğindeki reseptörlerine bağlanarak, gen transkripsiyonunu etkileyerek gösterir.<sup>1</sup> Bu etki mekanizmaları ile pilosebace ünitenin hastalıkları, keratinizasyon bozukluğu ile seyreden hastalıklar, deri tümörleri ve deri tümörleri gelişebilecek genetik hastalıklar, kollagen doku hastalıkları, güneş hasarı ve yaşlanma üzerine etkileri ve diğer bazı deri hastalıklarının tedavisinde endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır.

#### Pilosebace Ünite Hastalıklarında İso tretinoin

**Rozase:** İso tretinoin rozase tedavisinde 1982 yılından beri kullanılmaktadır.<sup>2</sup> Özellikle dirençli rozase tedavisinde isotretinoinin etkisini gösteren çok sayıda çalışma vardır.<sup>3</sup> İso tretinoin rozase tedavisinde 0,1-1 mg/kg gibi çok geniş bir doz aralığında kullanılmıştır. Yüksek dozlarda ilacın hastalar tarafından tolere edilmesi az olmaktadır, bu nedenle mini doz veya orta dozda kullanımları önerilmektedir. Günlük 20 mg dozda (orta doz) 4 ay süre ile kullanıldıktan sonra aynı doz gün aşırı, haftada iki gün, hafta bir gün şeklinde iki ay sürelerle kullanılarak yapılan bir çalışmada sonunda 21 olgu tedaviyi tamamlamış ve bunların 4'ünde rekürrens nedeni ile tekrar tedavi gerekmiştir.<sup>4</sup> Çalışmada eritem ve sebum miktarındaki azalma meksametre ve

sebometre ile objektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda isotretinoin hastalar tarafından iyi tolere edilmiş ve etkin bulunmuştur. Papülo-püstüler rozaseli 573 olguda Gollnick ve arkadaşları<sup>5</sup> tarafından isotretinoinin antibiyotik tedavisine alternatif olabileceğini araştıran iyi planlanmış randomize, plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada isotretinoin 0,1, 0,3 ve 0,5 mg/kg dozda, doksisisiklin iki hafta süre ile 100 mg/gün sonra ise 50 mg/gün dozda kullanılmış ve bir gruba ise plasebo 12 hafta süre ile uygulanmıştır. Çalışmanın ilk basamağı sonucunda isotretinoin 0,3 mg/kg dozda kullanımı ve doksisisiklin tedavisi plaseboya göre daha etkin bulunmuştur. Daha sonra isotretinoin 0,3 mg/kg ve doksisisiklin grubu ile çalışma sürdürülmüştür ve etkinlikleri benzer bulunmuştur. Ancak tedavi sonunda isotretinoin grubundaki olguların %24'ü, doksisisiklin grubundaki olguların ise %13,6'sında remisyona ulaşılmıştır. Hastalar tarafından yapılan değerlendirmede mükemmel yanıt isotretinoin grubunda %32,6, doksisisiklin grubunda ise %24 olarak bildirilmiştir. Sonuç olarak papülo-püstüler rozase ve fimatöz rozase tedavisinde 0,3mg/kg dozunda isotretinoinin oral antibiyotiğe alternatif olabileceği bildirilmiştir. İsoetretinoinin yüz dışında yerleşim gösteren rozase, erişkin ve çocuklarda fulminan rozase ve fimatöz rozase tedavisinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>6-9</sup> Rozase varyantlarından kabul edilen periorifisial dermatitte tedaviye dirençli olgularda isotretinoin kullanımı ile fayda gören bir olgu bildirilmiştir.<sup>10</sup>

**Hidradenitis Suppurativa:** Apokrin bezlerin bulunduğu alanlarda tekrarlayıcı, derin yerleşimli nodül ve apselerle karakterize, ilerleyen durumlarda sinüs hatları, fibröz skarlar, kontraktürler ve deride endüryasyona neden olan kronik yangısal bir deri rahatsızlığıdır. Hidradenitis suppurativa tedavisinde antibiyotikler, immunsupresifler, TNF- $\alpha$  reseptör blokörleri, isotretinoin, 5- $\alpha$  redüktaz inhibitörleri, botulinum toksin veya cerrahi tedaviler uygulanabilir. Yapılan bir sistematik derlemede toplam 174 hasta raporu değerlendirmeye alınmış, isotretinoin 0,5-1.2 mg/kg/gün dozunda 4-12 ay süre ile kullanıldığı bildirilmiştir.<sup>11</sup> İyileşme %18, orta düzeyde iyileşme %17 olguda gözlenirken, %64 olgunun yanıt vermediği görülmüştür. Tedaviye yanıt veren olguları 14'ünde rekürrens açısından takip yapılmamıştır. Rekürrens takibi yapılan 48 hastanın altısında ise tedavi kesildikten sonra birkaç ay içinde hastalığın tekrarladığı görülmüştür.

**Dissekan Sellülit (Hoffman'ın Perifollikülitis Kapitis Apsedens Suffodiensi):** Saçlı deride kronik, tekrarlayıcı, skatrizan alopesi ile sonuçlanan, foliküler tıkanma sonucunda gelişen yangısal bir tablodur. Hastalık saçlı deride püstül şeklinde başlayıp fluktuasyon veren ağrılı nodül şekline döner. Apseler arasında sinüsler oluşabilir ve saçlı deri düzensiz, kabarık, kıvrımlı görünüm alır.<sup>12</sup> İsoetretinoin 0,7-1 mg/kg/gün dozunda uzun süre kullanılarak hastalık kontrol altına alınabilir. Tedavi kesildikten sonra tekrarlama görülebilir.<sup>12,13</sup>

**Ofiji'nin Eosinofilik Püstüler Folikülit:** Sadece iki olgu raporu görülmektedir. İsoetretinoinin 1 mg/kg/gün dozda kullanımı ile iki hafta içinde hızla yanıt alındığı ve

ilacın kesilmesi ile hızla rekürrensiz izlendiği bildirilmektedir. İzotretinoin tedavisine yeniden başlanması ile yine yanıt alınmıştır.<sup>14</sup> Ancak başka bir olgu sunumunda ise isotretinoin tedavisine yanıt alınmadığı bildirilmiştir.<sup>15</sup>

### Keratinizasyon Bozuklukları Tedavisinde İzotretinin

**Pitriazis Rubra Pilaris (PRP):** Genellikle saçlı deriden başlayıp gövdeye doğru ilerleyen ve eritrodermi gelişebilen bir keratinizasyon bozukluğudur. Lezyon aralarında sağlam deri adacıklarının bulunması ile karakterizedir. Altı klinik tipi tanımlanmıştır. Altı vakalık olgu serisinde tip I klasik tip izlenen 4 olgu ve tip V juvenil tip hastalığı bulunan iki olgu 0,5-1 mg/kg/gün dozunda isotretinoin ile tedavi edilmiştir.<sup>16</sup> Olguların hepsi tedaviden fayda görmüşlerdir. İzotretinoin AIDS'li olgularda ve çocuklarda da etkin olduğunu gösteren olgu bildirileri mevcuttur.<sup>17,18</sup>

**Darier-White Hastalığı (Keratozis Folikülaris):** Otozomal dominant kalıtılan, epidermis, mukoza ve tırnakları tutan keratinizasyon bozukluğudur. Sarko/endoplazmik retikulum kalsiyum ATPaz isoform 2 (SARKO2) geninde bozukluk sonucu keratinosit adezyonu ve farklılaşması bozulur.<sup>19</sup> Genellikle ilk iki-on yılda klinik belirtiler görülür. Seboreik bölgelerde daha yoğun olan, simetrik dağılım gösteren hiperkeratotik papüller izlenir. Palmar pitting, tırnaklarda kırmızı veya beyaz çizgiler ve distalde V şeklinde ayrışma, ayrıca oral mukozada kaldırım taşı şeklinde papüler lezyonlar izlenir. Hastalık terleme, sıcak ve yaz aylarında şiddetlenir. Tedavide isotretinoin 0,5-4 mg/kg/gün dozunda kullanılabilir.<sup>19-21</sup> Genellikle 0,2 mg/kg/gün dozunda başlanıp ihtiyaç durumuna göre 1 mg/kg/gün dozuna çıkılarak kullanılması önerilmektedir.<sup>22</sup> İzotretinoin tedavisi kesildiğinde hastalığın tekrarması kaçınılmazdır bu nedenle remisyon elde edildikten sonra etkin olan en düşük dozda tedaviye devam edilmesi önerilebilir, ancak isotretinoinin uzun sürede görülebilecek komplikasyonları açısından dikkatli olunmalıdır.

**İktiyoziform Dermatozlar:** İktiyoziform dermatozlar edinsel, kalıtsal; konjenital, erişkin başlangıçlı; hafif, şiddetli; sınırlı, yaygın şekilde karşımıza çıkabilir. Tüm formlarda ortak olan keratinizasyonda bozukluk olmasıdır. Tanı klinik bulgular, genetik geçiş şekli ve ilişkili bulgulara dayanarak konabilir. Tedavide genel olarak nemlendiriciler, salisilik asit gibi soyucu ajanlar kullanılır. İktiyozis tedavisinde isotretinoin ve asitretin benzer etki gösterirler.<sup>22,23</sup> Ancak iktiyozis tedavisinde asitretin ilk tercih edilen ajandır. İzotretinoin yarılanma ömrünün az olması nedeni ile reproduktif çağıdaki bayan hastalarda tercih edilebilir. Lameller iktiyozis ve epidermolitik hiperkeratoz tedavisinde 2mg/kg/gün dozda isotretinoin kullanımı ile etkili sonuç alındığı bildirilmektedir.<sup>24,25</sup> Tedaviye etkin olan en düşük dozda uzun süre devam etmek gerekir, ancak uzun süreli tedavi sonucunda gelişebilecek yan etkiler nedeni ile hastalar yakından takip edilebilir. Yaz dönemlerinde tedaviye ara verilip nemlendiriciler kullanılarak yan etkilerden kaçınılabılır.



**Palmo-planter Keratoderma (PPK):** İktiyozis tedavisinde olduğu gibi asitretin PPK tedavisinde isotretinoine göre daha fazla tercih edilir. Pitriazis rubra pilaris, ve KID (keratozis, iktiyozis, saçlılık) sendromu ve kalıtsal PPK tedavisinde kullanımına ait olgu bildirimleri mevcuttur.<sup>22</sup> Papillon Lefevre sendromlu bir olguda 1,5 mg/kg/gün dozunda başlanmış ve iki hafta sonunda dramatik yanıt alınması nedeni ile doz iki hafta aralıklarla sırası ile 0,75, 0,5 ve 0,4 mg/kg/gün dozuna azaltılarak iki ay sonunda tam iyileşme olduğu için kesilmiştir. Yazarlar tedavi sırasında periodontal bulgular da gerileme olduğunu bildirmektedirler.<sup>26</sup> Diğer taraftan mutilan herediter PPK (Vohwinkel sendromu)'nda isoteretinoin kullanımının etkili olmadığı bildirilmiştir.<sup>27</sup>

**Psoriasis:** Diğer keratinizasyon bozukluklarında olduğu gibi asitretin psoriasis tedavisinde isotretinoine göre daha etkin bulunmaktadır. Yarılanma ömrünün kısa olması nedeni ile tedavide isotretinoin tercih edilebilir. Psoriasis tedavisi için 1,5-2 mg/kg/gün dozunda kullanılır. Püstüler psoriasisli 11 hastanın 10'unda tedavinin 3-5 gün gibi kısa sürede etkili olduğu bulunmuş, dozun azaltılması ile püstüllerin tekrarladığı, tekrar arttırılması ile yeniden kontrol altına alındığı görülmüştür.<sup>28</sup> Yine püstüler psoriasisli bir çocuk olguda 0,75 mg/kg/gün dozunda hastalığın etkili bir şekilde kontrol altına alındığı bildirilmiştir.<sup>29</sup> Diğer taraftan kronik plak tip psoriasis tedavisinde darbant ultraviyole B (db-UVB) kombinasyonunu değerlendiren randomize tek kör klinik bir çalışmada isotretinoin + db-UVB kombinasyonu ile plasebo + db-UVB tedavisi karşılaştırılmıştır. 14 haftalık tedavi sonrasında yapılan değerlendirmede her iki tedavi yöntemi de etkin olarak bulunmuş ve tedavi yöntemleri arasında etkinlik açısından fark belirlenememiştir. Ancak isotretinoin tedavisinin hem db-UVB seansını, hem de total dozu anlamlı olarak azalttığı bildirilmiştir.<sup>30</sup> İsoetretinoin psoriasis tedavisinde alternatif olabilir.

## **Deri Kanserlerinin Tedavisinde İsoetretinoin**

**Non-melanom Deri Kanseri (NMDK):** Yılda beşten fazla NMDK gelişen, baş-boyun bölgesinde çok sayıda NMDK olan, çok sayıda NMDK'ne çok sayıda arsenik keratozun eşlik ettiği, NMDK sıklığı artan, metastatik ve agresif lezyonu bulunan ve erüptif keratoakantom gözlenen hastalarda retinoidlerle profilaktik tedavi önerilmektedir.<sup>31</sup>

Retinoidler NMDK gelişimini çeşitli mekanizmalarla önlerler;

1. Hücre çoğalması, farklılaşması ve apoptozunu düzenler.
2. Keratinositlerin büyüme ve farklılaşmasını düzenler.
3. Hücre büyüme ve farklılaşmasında rol oynayan gen ifadelerini değiştirir.
4. Proapoptotik genleri düzenler.
5. G1 siklin ifadesini baskılar.
6. Caspas aktivitesini baskılar.<sup>31</sup>

Yüksek risk grubunda yer alan ve yılda en az dört veya daha fazla NMDK görülen 525 olgu ile yapılan; retinol 25.000 ü/gün, isotretinoin 10 mg/gün ve plasebo kullanılarak yapılan çalışma sonunda her üç tedavinin de kanser gelişimi engellemediği belirtilmiştir.<sup>32</sup> İzotretinoinin etkili olmasının nedeni olarak düşük dozda kullanımı ileri sürülmüştür. Aynı dozda bazal hücreli karsinom profilaksisi amacı ile yapılan ve 10 mg/gün isotretinoin ile plaseboyu karşılaştıran bir çalışmada da isotretinoin etkisiz bulunmuştur.<sup>33</sup> Kseroderma pigmentozumu olan olgularda iki yıl süre ile 2 mg/kg/gün dozunda oral isotretinoin kullanımı ile NMDK gelişimi %63 azalmıştır.<sup>34</sup> İzotretinoin epidermodisplasia verrüsiformis ve nevoid bazal hücreli karsinoma gibi NMDK gelişimi sık olan genetik hastalıklarda da tümör gelişimini engellemek için kullanılabilir.<sup>22</sup> Sistemik retinoidler deri tümörlerinde tedavi edici değil destekleyici tedavilerdir. İzotretinoin izole deri kanseri tedavisi için uygun değildir fakat bağışıklık sistemi baskılanmış olan hastaların tedavisinde ve DNA onarım bozukluğu olanlarda faydalıdır.

**Derinin T Hücreli Lenfoması (DTHL):** Epidermotropizm gösteren atipik CD4+ yardımcı T hücre klonunun deriyi infiltre etmesi ile karakterize bir hastalıktır. İnsidansı 100000 kişi/yıl da 0.45'dir. Özellikle vücut yüzey alanı %10'dan daha az tutulmuşsa hastalık çok yavaş ilerler. Tümöral dönem veya eritrodermik hastalarda hastalığa bağlı ölüm görülebilir. Beksaroten dirençli olgularda kullanılan bir retinoidtir. Oral isotretinoin ile tedavi edilen DTHL'sında tam kür oranı %19-58 arasında değişmektedir.<sup>35</sup> İzotretinoin tek başına kullanılabilceği gibi IFN- $\alpha$  veya PUVA tedavisi ile kombine olarak da kullanılabilir. Retinoidler ile IFN- $\alpha$  kombinasyonunun etkisi net değildir. Kombine tedavi uygulanan 7 hastada yanıt oranı %57, tam yanıt %29 olarak bildirilmiştir.<sup>36</sup> PUVA ile kombinasyon tedavisinde yanıt oranı %73 olarak bildirilmiştir. Bu oran tek başına PUVA tedavisi uygulanmasından farklı değildir, ancak kombinasyon tedavisinde hastalara daha az PUVA dozu uygulanmakta ve sonrasında retinoid tedavisinin sürdürülmesi ile remisyon süresi daha uzun devam etmektedir.<sup>35</sup> İzotretinoine ek olarak IFN- $\alpha$  ve total vücut elektron ışını veya kemoterapi kombinasyonu uygulanan 28 olguda ise toplam yanıt oranı %82 olarak bildirilmektedir.<sup>35</sup>

**Melanoma:** IFN- $\alpha$  3 milyon ünite günası ve isotretinoin 1mg/kg/gün dozunda 25 metastatik melanomalı olguda 16-48 hafta kullanılmış, iki olguda tam yanıt, üç olguda tama yakın kısmi yanıt alınmıştır. Yanıt hastalığı deri ve lenf nodlarında sınırlı olanlarda görülmüştür.<sup>37</sup> Yapılan deneysel bir çalışmada isotretinoinin B16F-10 melanoma hücrelerinde belirgin apoptotik etki gösterdiği ve melanomaya karşı potansiyel, hatta tedavi edici veya kemoterapötik ajan olduğu ileri sürülmüştür.<sup>38</sup> IFN- $\alpha$  ve isotretinoin kombine tedavisinin ve tek başına IFN- $\alpha$  kullanımının stage IIA ve IIB primer melanoma olgularında etkinliğini değerlendirmek amacı ile çok merkezli ve 407 olguda yapılan bir çalışma yürütülmüştür. Olgular randomize olarak iki gruba ayrılmıştır. IFN- $\alpha$  3 milyon ünite hafta da üç gün 24 ay, isotretinoin 73 kilonun altına olanlarda 20 mg/gün, üzerinde olanlarda 30 mg/gün dozunda 24 ay boyunca kulla-

nılmıştır. Beş yıllık hastalık görülme oranı isotretinoin grubunda %55, plasebo grubunda %67, toplam 5 yıllık yaşam süresi ise sırası ile %76 ve %81 bulunmuştur. Oranlar arasında istatistiksel olarak fark belirlenmemiştir. İso-tretinoin ilavesinin IFN- $\alpha'$  ya katkı sağlamaması nedeni ile kombine kullanım önerilmemiştir.<sup>39</sup> Bu çalışmada kullanılan isotretinoin dozu daha önceki klinik çalışmaya göre düşüktür fakat sonuçlar çıkartımda bulunmak için yeterli değildir.

**Keratoakantoma:** Genellikle güneş gören bölgelerde ve ileri yaşta görülen, morfolojik olarak SCC andıran, biyolojik olarak benign seyir gösteren bir hastalıktır. Lezyon tek olabileceği gibi bazen fazla sayıda ve tekrarlar şeklinde de görülebilir. İso-tretinoinin keratoakantom tedavisinde kullanılabileceği ilk olarak 1980 yılında bildirilmiştir.<sup>40</sup> Tedavide genellikle 1 mg/kg/gün dozunda kullanılmaktadır. Tedaviye yanıt genellikle iki ay içinde gözlenmektedir.<sup>41,42</sup>

## **Kollagen Doku Hastalıklarında İso-tretinoin**

**Lupus Eritematosus:** Farklı kliniklerle karşımıza gelen sistemik bir hastalıktır. Tedavide genellikle hidroklorokin ve sistemik kortikosteroidler kullanılmaktadır. Tedaviye dirençli olan hipertrofik diskoid lupus eritematosus ve subakut lupus eritematosus olgularında isotretinoin ile tedaviye 40 mg/gün dozda başlanmış, klinik olarak hastalık kontrol altına alındıktan sonra doz 20 mg/gün dozuna azaltılmıştır.<sup>43,44</sup> Tedavi kesildikten sonra rekürrens gözlenebilir. Bu durumda düşük dozda baskılama tedavisi uygulanabilir.

**Progressif Sistemik sklerozis:** İso-tretinoinin vasküler gelişim üzerine olumlu etkisi nedeni ile üç sistemik sklerozlu olguda isotretinoin 20-50 mg/gün dozunda kullanılmış ve birkaç hafta sonra deri lezyonlarında azalma olduğu, parmak hareketlerinin arttığı, parmak uçlarındaki "fare ısırığı" nekrotik yapıların düzeldiği bildirilmiştir.<sup>45</sup> Başka bir çalışmada isotretinoin 13 sistemik sklerozlu olgunun tedavisi için kullanılmıştır. Olguların dokuzu ilacı 6-14 gün süre ile kullanmış ve deri şikâyetlerinde azalma gözlenirken, iç organ şikâyetlerinde yararlı bulunmamıştır.<sup>46</sup> Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte tip I kollagen sentezini baskılayarak veya bilinmeyen bir mekanizma ile etki gösterdiği ileri sürülmektedir.

## **Foto-Yaşlanma Ve İso-tretinoin**

Topikal retinoidler foto-yaşlanma tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta ve etkinlikleri iyi bilinmektedir. Robello-Fonseca ve arkadaşları<sup>47</sup> tarafından yapılan çift kör bir çalışmada 10 ve 20 mg isotretinoin haftada üç kez verilerek üç ay süre ile kullanılmışlar ve foto-yaşlanma üzerine etkilerini araştırmışlardır. Çalışmaya Glogau skoru II ve III olan 30 sağlıklı kadın alınmış. Çalışma sonunda hasta, doktor ve fotoğraf değerlendirmesi, histopatolojik inceleme yapılmış. İso-tretinoin 10 ve 20 mg kul-

lanan grupta hastalara göre iyi ve mükemmel iyileşme oranı sırası ile %78,6 ve %80, araştırmacılara göre bu oran 71,4 ve 46,7 olarak bildirilmiştir. Tedavi sonunda deri gevşekliği azalmış, ince çizgiler ve kırışıklıklar düzelmiş, gözenekler küçülmüş ve deri kıvamı düzelmiş, pigmentasyon azalmıştır. Histolojik olarak bazofillerdeki bazofilik dejenerasyon azalmış, miktarı artmıştır. Tedavi grupları arasında etkinlik açısından fark belirlenememiştir. Sonuç olarak oral isotretinoin kullanımının hücre dışı matriks yeniden yapılanmasında faydalı olduğu ifade edilmiştir. Begatin ve arkadaşları<sup>48</sup> tarafından yapılan açık, randomize kontrollü, değerlendirici kör çalışma dizaynı ile 32 Glogau skoru II ve III olan hastalar iki gruba ayrılmış. Birinci gruba (21 hasta) isotretinoin 20mg/gün, haftada üç gün, 12 hafta ve gece nemlendirici, gündüz güneş kremi, ikinci gruba (11 hasta) ise sadece nemlendirici ve güneş kremi uygulanmış. Hasta ve hekim değerlendirmesi, digital fotoğraf değerlendirme ve histopatolojik değerlendirme yapılmıştır. Hasta değerlendirmesinde gruplar arasında fark bulunmazken, hekim değerlendirmesinde ince kırışıklıklar ve solar melanoziste anlamlı fark belirlenmiştir. Fotoğraf değerlendirmesinde ve histopatolojik incelemede gruplar arasında fark belirlenmemiştir. Sonuç olarak isotretinoin güvenli fakat etkinliği düşük bulunmuştur. İzotretinoinin foto-yaşlanma üzerine etkinliğini değerlendirmek için topikal ve sistemik retinoidleri karşılaştıran ve maliyet analizi yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

## **İnsan Papiloma Virusu ve İzotretinoin**

**Kondiloma akuminata:** Rekürren kondiloma akuminatası bulunan 86 hastada IFN- $\alpha$  (haftada 3 milyon ünite) ile birlikte isotretinoin (1 mg/kg/gün) ve sadece isotretinoin kullanılarak yapılan bir çalışmada ilaçlar iyileşme olana kadar veya üç ay süre ile kullanılmıştır. İzotretinoin ve IFN- $\alpha$  kombine kullanılan grupta remisyona ulaşmak için gereken süre daha kısa ve rekürrens oranı daha düşük olarak bulunmuştur.<sup>49</sup> Aynı grubun kadınlarda aynı metodoloji ile yapılan çalışmasında ise remisyon oranları yönünden istatistiksel olarak fark belirlenemezken, kombine tedavi yapılan grupta tedavi süresi anlamlı olarak kısa bulunmuştur.<sup>50</sup> Dirençli servikal kondiloma akuminata tedavisinde isotretinoinin etkinliğini değerlendiren randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada isotretinoin 0,5 mg/kg/gün ve plasebo 12 hafta süre ile kullanılmıştır. İzotretinoin grubundaki olguların %71,3'ünde tam veya kısmi yanıt gözlenirken plasebo grubunda sadece %8 oranında kısmi yanıt elde edilmiştir. Sonuç olarak düşük doz isotretinoin tedavisi dirençli servikal kondiloma akuminata tedavisinde etkin bulunmuştur.<sup>51</sup> Ülkemizden yapılan bir olgu sunumunda da isotretinoin ve IFN- $\alpha$  kombinasyonu kondiloma akuminata tedavisinde etkin bulunmuştur.<sup>52</sup>

**Plan Verrü:** Plan verrü tedavisinde isotretinoin kullanımına dair 2012 yılında yapılan bir olgu sunumunda 20 mg/gün kullanım ile bir ay içinde lezyonların iki olguda tamamen düzeldiği ve altı ay ve bir yıl sonunda rekürrens izlenmediği bildirilmekte-

dir.<sup>53</sup> Bir başka çalışmada tedaviye dirençli 31 olguda 0,5 mg/kg/gün dozunda, toplam kümülatif doz 30 mg/kg olacak şekilde iki ay süre ile tedavi uygulaması yapılmış, olguların %73'ü (19 hasta) tam yanıt verirken 7 hastada yanıt gözlenmemiştir. Dört aylık izlem süresi sonunda tam yanıt veren olguların %79'unda rekürrens gözlenmemiştir.<sup>54</sup> İsoetretinoin düşük doz ve kısa süre kullanılmış olmasına rağmen plan verrü tedavisinde etkindir. Süre ve doz artırıldığında hastaların tamamında etkili olabilir.

**Epidermodisplazia verrüsiformis:** Epidermodisplazia verrüsiformis yaygın ve inatçı insan papilloma virus enfeksiyonuna anormal genetik yatkınlıkla karakterize nadir görülen bir deri hastalığıdır. Neden olarak hücresel bağışıklık sisteminde defekt olduğu ileri sürülmektedir. Bir olgu sunumunda isotretinoin 0.8mg/kg/gün dozunda kullanılmış, beş ay sonunda lezyonların tamamen iyileştiği görülmüş. Tedavi bir ay daha sürdürülmüş, ilaç kesildikten 4 ay sonra rekürrens izlenmiş. Tedavi aynı doz ve süre uygulanması sonucunda yine iyileşme oluşmuş ve isotretinoin tedavisine 0,3 mg/kg/gün (20 mg/gün) dozunda devam etmesi önerilmiştir.<sup>55</sup> Yazarlar lezyonların tekrarlamaması için uzun süre baskılayıcı olarak kullanılmasını önermişlerdir.

## **Sistemik İsoetretinoinin Tedavide Daha Az Sıklıkla Kullanıldığı**

### **Hastalıklar**

**Morbihan Hastalığı:** Yüzde odun sertliğinde ödem, eritem ve akne lezyonları ile karakterize bir hastalıktır. Rozase ve Melkersson-Rosenthal sendromunda da bildirilmiştir. Rozaseye bağlı gelişen bir olguda isotretinoin ve ketotifen ile etkin sonuç alındığı bildirilmiştir.<sup>56</sup>

**Atrofoderma Vermiculatum:** Nadir görülen foliküler bir hastalıktır, primer olarak çocukları etkiler. Genelde yanaklarda bazen kulak önü ve alna yayılım gösteren, retiküler veya bal peteği şeklinde simetrik yerleşimli atrofi ile karakterizedir. Piloseb üniteye anormal keratinizasyon nedeni ile oluştuğuna inanılmaktadır. Tedavisinde isotretinoin kullanımına dair iki olgu sunumu mevcuttur.<sup>57,58</sup> Her iki olguda da 0,5-0,7 mg/kg/gün dozunda altı ay süre ile kullanım sonunda hastalığın ilerlemesinin durduğu bildirilmektedir.

**Sarkoidozis:** Birçok sistemi etkileyebilen granümatöz bir hastalıktır. Deri lezyonlarının tedavisinde isotretinoinin etkili olduğunu gösteren sadece olgu sunumları mevcuttur. 31 yaşında sadece deri lezyonu bulunan bir olgu 1 mg/kg/gün dozunda 8 ay süre ile tedavi edilmiş deri lezyonları tamamen düzelmiştir. 15 aylık izlem sonunda deride veya akciğerde rekürrens gözlenmemiştir.<sup>59</sup> Deri ve pulmoner tutulumu olan ve kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen bir olguda İsoetretinoin tedavisi ile dört ay sonunda deri lezyonlarının düzeldiği, solunum fonksiyon testlerinde düzelme olmadıği bildirilmiştir.<sup>60</sup>

**Granüloma Annülar:** iyi huylu, genelde kendi kendini sınırlayan, nedeni bilinmeyen, sıklıkla annüler şekilde görülen nekrobiyotik dermal papüllerle karakterize bir hastalıktır. İzotretinoinin tedavide kullanılabileceği ilk olarak dissemine granüloma annülarli bir olguda 1985 yılında bildirilmiştir.<sup>61</sup> İzotretinoin genellikle tedaviye dirençli dissemine granüloma annülarli olgularda kullanılmıştır. Ülkemizden de iki olgu bildirim mevcuttur.<sup>62,63</sup> Pimekrolimus krem ile kombine kullanıldığında etkin olduğu bildirilmiştir<sup>63</sup>

**Konfluent ve Retiküler Papilomatozis:** İlk defa Gourerot ve Carteau tarafından tanımlanmıştır. Nadir görülen derinin papüloskuamöz hastalığıdır. Tedavisinde isotretinoin kullanımına dair az sayıda olgu sunumu mevcuttur. Sunulan iki olguda isotretinoin 1 mg/kg/gün dozunda ve birlikte %10 laktik asit kullanılarak yapılan uygulamada 14 ve 18 hafta süre ile tedavi yapılmış ve hastalar iyileştikten sonra 18 ve 19 hafta süre ile yapılan takip sonucunda rekürrens gözlenmemiştir.<sup>64</sup> Ülkemizden yapılan bir olgu sunumunda isotretinoin 0,25 mg/kg/gün gibi çok düşük dozda gün aşırı uygulanmasına rağmen birinci ayda lezyonlarda hafifleme, ikinci ayda ise tamamen düzelme gözlenmiştir.<sup>65</sup> Tedavide çok düşük dozda kullanılması hasta uyumunu arttırmıştır.

**Sebase Hiperplazi:** Sebase hiperplazi sık görülen, iyi huylu sebase bez hastalığıdır. Sarı veya deri renginde göbekli papüllerle karakterizedir. İzotretinoinin tedavide kullanımına dair çok sayıda olgu bildirim mevcuttur. Bir ailede isotretinoin tedavisi önce 0,5 mg/kg/gün tedaviye başlanmış, 4-6 hafta sonrasında lezyonlar iyileştikten sonra doz hafta 3 kez 10-20 mg, sonra haftada iki kez 10-20 mg olacak şekilde devam edilmiş. Etkin olan en düşük dozda tedavi sürdürülmüştür.<sup>66</sup> Böbrek nakli nedeni ile kullanılan siklosporine bağlı gelişen sebase hiperplazi tedavisinde de isotretinoin kullanılmıştır.<sup>67</sup>

**Sebore:** Aşırı yağlanma, deri gözeneklerinde belirginleşme, minimal akne ve saçların yağlı olması ile karakterize bir tablodur. İzotretinoin 5 mg/gün, 2,5 mg/gün ve 2,5 mg haftada üç kez uygulama ile yapılan bir çalışmada, sebum üretimi, akne lezyonları, mikro komedon sayısı, sebase bez çapı 2,5, 5 mg/gün dozunda azalırken 2,5 mg haftada üç gün uygulanan grupta etki gözlenmemiştir.<sup>68</sup> Yazarlar günde 2,5 veya 5 mg dozda isotretinoin kullanımının seborde yararlı olduğunu vurgulamışlardır.

**Steatokistoma multipleks:** Genellikle birinci dekattan sonra veya ikinci dekatta görülen, otozomal dominant kalıtılan, genital bölgede veya gövdede görülen kistlerle karakterize bir hastalıktır. Tedavisinde isotretinoin 1 mg/kg/gün dozunda ve inflame lezyonlara kriyoterapi yapılarak altı ay sonunda lezyonların iyileştiği gözlenmiştir.<sup>69</sup> Bir yıl sonra hastalıkta rekürrens gözlenmiştir. Steatokistoma multipleks ve Fordyce lekelerinin birlikte görüldüğü bir erkek hastada 10 mg/gün dozda isotretinoin altı ay kullanımı ile hem kistik lezyonların hem de ektopik sebase bezlerin azaldığı gözlemlendi ancak tedavi kesildikten bir yıl sonra lezyonlarda tekrar artış oldu-

ğu görülmüştür.<sup>70</sup> Steatokistoma tedavisinde isotretinoin etkinliğin devam etmesi için uzun süreli kullanılmalıdır.

**Muir-Torre Sendromu:** Çok sayıda internal malignite ile birlikte deride sebace tümörler ve keratoakantomlarla karakterize genodermatozdur. Tedavisinde isotretinoin kullanımı ile ilgili üç makalede dört olgu sunulmuştur.<sup>71-73</sup> Çok sayıda sebace tümörü, keratoakantomu, burunda verrüköz karsinomu, böbrek tümörü, kolon adenomu bulunan bir olgu haftada üç kez IFN- $\alpha$  2a ve 50 mg/gün isotretinoin ile tedavi edilmiş ve 29 aylık izlem süresince sadece bir sebace tümör gelişmiştir. Tedavi öncesindeki üç yılda ise otuzdan fazla tümör gelişmiştir.<sup>71</sup> Diğer bir makalede ise familial iki olgu isotretinoin ile tedavi edilirken, internal malignite gelişimini engellediği vurgulanmıştır.<sup>73</sup>

**Progressif Maküler Hipomelanozis:** Sık görülen bir deri rahatsızlığıdır. Sıklıkla gövdede, bazen boyun, yüz, kalça ve üst ekstremitelerin yarısına kadar yayılabilen, simetrik dağılım gösteren, sınırları net olmayan, hipopigmente maküllerle karakterizedir. Nedeni bilinmemekle birlikte *Propionibacterium* suçlanmıştır. Tedavide darbant UVB tedavisi uygulanmış ve hasta yarar görmemiş. Hastaya rozase yakınmaları için İsoeteretinoiin 10 mg/gün dozunda başlanmış ve bir ay sonunda progressif maküler hipomelanozlarının düzeldiği görülmüş. Hasta tedavisini kendisi kesmiş ve on aylık izlem sonunda rekürrens izlenmemiştir.<sup>74</sup>

**Hiperkeratozis Lentikularis Perstans (Flagel Hastalığı):** Boynuzumsu skuamalar içeren küçük keratotik papüllerle karakterizedir. Genellikle ekstremitelerin ekstansör yüzeyine yerleşir. Üzerindeki skuam kaldırıldığında parlak kırmızı tabanda topluigüne ucu şeklinde kanama izlenir. 20 mg/gün tedavi ile lezyonların iki hafta içinde belirgin şekilde iyileştiği bildirilmiştir.<sup>75</sup> Tedavi iki ay uygulandıktan sonra kesilmiş ve altı aylık izlem sonunda rekürrens gözlenmemiştir.

Yukarıda sıralanan onlarca hastalık dışında Kaposi sarkomu, lökoplaki, langerhans hücreli histiyositoz, liken planus, liken sklerozus, subkorneal püstüler dermatoz, uleritema ofriogenezis, Hailey Hailey hastalığı, papüler musinozis, Fordyce lekeleri, Kirle hastalığı, skleromiksödem, displastik nevus, Behçet hastalığı ve IgA pemfigus gibi hastalıklarda da kullanımına dair kısıtlı sayıda makale mevcuttur.<sup>1,22,70,76,77</sup>

Bilindiği gibi isotretinoin sadece şiddetli akne ve diğer tedavilere yanıt vermeyen akne tedavisinde endikasyona sahiptir. Ancak isotretinoinin anti-inflamatuar, bağı-şıklık düzenleyici, damar gelişimini önleyici ve anti-kanser etkileri nedeni ile onlarca hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Otuz yılı aşkın süredir kullandığımız ve farmakolojik özelliklerini iyi bildiğimiz bir ilacı yukarıdaki etki mekanizmaları nedeni ile yeni endikasyonlarda biraz daha rahatça denememize neden olmakta ve giderek kullanım alanı genişlemektedir. Gelecekte bu endikasyon alanlarında rondonize, çift kör, kontrollü çalışmaların yapılması bu hastalıklarda daha güvenle kullanılmalarına neden olacaktır.

### **Kaynaklar**

1. Rademaker M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? *Australas J Dermatol* 2012 Sep 26. doi: 10.1111/j.1440-0960.2012.00947.x
2. Plewig G, Nikolowski J, Wolff HH. Action of isotretinoin in acne rosacea and gram-negative folliculitis. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:766-785.
3. Park H, Del Rosso JQ. Use of oral isotretinoin in the management of rosacea. *J Clin Aesthet Dermatol* 2011;4:54-61.
4. Uslu M, Şavk E, Karaman G, Şendur N. Rosacea treatment with intermediate-dose isotretinoin: follow-up with erythema and sebum measurements. *Acta Derm Venereol* 2012;92:73-77.
5. Gollnick H, Blume-Peytavi U, Szabó EL, ve ark. Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea - doxycycline- and placebo-controlled, randomized clinical study. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8:505-515.
6. Bostanci O, Borelli C, Schaller M. Treatment of extrafacial rosacea with low-dose isotretinoin. *Acta Derm Venereol.* 2010;90:409-410.
7. Sanz-Motilva V, Martorell Calatayud A, Rivera R, Vanaclocha-Sebastián F. Rosacea fulminans: report of two cases. *Rev Med Chil.* 2012;140:637-639.
8. Firooz A, Firoozabadi MR, Dowlati Y. Rosacea fulminans (pyoderma faciale): successful treatment of a 3-year-old girl with oral isotretinoin. *Int J Dermatol.* 2001;40:203-205.
9. Husein-Elahmed H, Armijo-Lozano R. Management of severe rhinophyma with sculpting surgical decortication. *Aesthetic Plast Surg.* 2013 Mar 1. doi:10.1007/s00266-012-0055-3.
10. Smith KW. Perioral dermatitis with histopathologic features of granulomatous rosacea: successful treatment with isotretinoin. *Cutis.* 1990;46:413-415.
11. Blok JL, van Hattem S, Jonkman MF, Horváth B. Systemic therapy with immunosuppressive agents and retinoids in hidradenitis suppurativa: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2013;168:243-252.
12. Mundi JP, Marmon S, Fischer M, Kamino H, Patel R, Shapiro J. Dissecting cellulitis of the scalp. *Dermatol Online J.* 2012;18:8.
13. Khaled A, Zeglaoui F, Zoghalmi A, Faza'a B, Kamoun MR. Dissecting cellulitis of the scalp: response to isotretinoin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:1430-1431.
14. Berbis P, Jancovici E, Lebreuil G, Benderitter T, Dubertret L, Privat Y. Eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji's disease): efficacy of isotretinoin. *Dermatologica.* 1989;179:214-216.
15. Malanin G, Helander I. Eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji's disease): response to dapsone but not to isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol.* 1989;20:1121.
16. Sehgal VN, Srivastava G, Aggarwal AK, Sardana K, Jain M. Efficacy of isotretinoin in pityriasis rubra pilaris: unapproved use. *Int J Dermatol.* 2006;45:1238-1240.
17. De D, Dogra S, Narang T, Radotra BD, Kanwar AJ. Pityriasis rubra pilaris in a HIV-positive patient (Type 6 PRP). *Skinmed.* 2008;7:47-50.
18. Allison DS, El-Azhary RA, Calobrisi SD, Dicken CH. Pityriasis rubra pilaris in children. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:386-389.
19. Bhat RM, Ullal KR, Pinto AC, Sukumar D. Darier-White disease in siblings responding to isotretinoin. *Indian Dermatol Online J.* 2010;1:18-20.
20. Kim C, Fangman W. Keratosis follicularis (Darier-White disease), with an unusual palmoplantar keratoderma. *Dermatol Online J.* 2007;13:7.
21. Eimer L, Lagodin C, Bonavia P, Stringa M, Rébora I, Anaya J. Darier-White disease treated with oral isotretinoin. *Arch Argent Pediatr.* 2011;109:e63-66.



22. Sehgal VN, Srivastava G, Sardana K. Isotretinoin--unapproved indications/uses and dosage: a physician's reference. *Int J Dermatol.* 2006;45:772-777.
23. Digiovanna JJ, Mauro T, Milstone LM, Schmuth M, Toro JR. Systemic retinoids in the management of ichthyoses and related skin types. *Dermatol Ther.* 2013;26:26-38.
24. Baden HP, Buxman MM, Weinstein GD, Yoder FW. Treatment of ichthyosis with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 1982;6:716-720.
25. Gilgor RS, Chiaramonti A, Goldsmith LA, Lazarus GS. Evaluation of 13-cis retinoic acid in lamellar ichthyosis, pityriasis rubra pilaris and Darier's disease. *Cutis.* 1980;25:380-381, 385.
26. Sethuraman G, Malhotra AK, Khaitan BK, Sharma VK. Effectiveness of isotretinoin in papillon-lefevre syndrome. *Pediatr Dermatol.* 2005;22:378-379.
27. Goldfarb MT, Woo TY, Rasmussen JE. Keratoderma hereditaria mutilans (Vohwinkel's syndrome): a trial of isotretinoin. *Pediatr Dermatol.* 1985;2:216-218.
28. Halverstam CP, Leibold M. Nonstandard and off-label therapies for psoriasis. *Clin Dermatol.* 2008;26:546-553.
29. Al-Shobaili H, Al-Khenaizan S. Childhood generalized pustular psoriasis: successful treatment with isotretinoin. *Pediatr Dermatol.* 2007;24:563-564.
30. Mortazavi H, Khezri S, Hosseini H, Khezri F, Vasigh M. A single blind randomized clinical study: the efficacy of isotretinoin plus narrow band ultraviolet B in the treatment of psoriasis vulgaris. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2011;27:159-161.
31. Lens M, Medenica L. Systemic retinoids in chemoprevention of non-melanoma skin cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9:1363-1374.
32. Levine N, Moon TE, Cartmel B, ve ark. Trial of retinol and isotretinoin in skin cancer prevention: a randomized, double-blind, controlled trial. *Southwest Skin Cancer Prevention Study Group. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997;6:957-961.
33. Tangrea JA, Edwards BK, Taylor PR, ve ark. Long-term therapy with low-dose isotretinoin for prevention of basal cell carcinoma: a multicenter clinical trial. *Isotretinoin-Basal Cell Carcinoma Study Group. J Natl Cancer Inst.* 1992;84:328-332.
34. Bettoli V, Zauli S, Virgili A. Retinoids in the chemoprevention of non-melanoma skin cancers: why, when and how. *J Dermatolog Treat.* 2013 Feb 3. [Epub ahead of print]
35. Zhang C, Duvic M. Retinoids: therapeutic applications and mechanisms of action in cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther.* 2003;16:322-330.
36. Zhang C, Duvic M. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with retinoids. *Dermatol Ther.* 2006;19:264-271.
37. Triozzi PL, Walker MJ, Pellegrini AE, Dayton MA. Isotretinoin and recombinant interferon alfa-2a therapy of metastatic malignant melanoma. *Cancer Invest.* 1996;14:293-298.
38. Guruvayoorappan C, Pradeep CR, Kuttan G. 13-cis-retinoic acid induces apoptosis by modulating caspase-3, bcl-2, and p53 gene expression and regulates the activation of transcription factors in B16F-10 melanoma cells. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2008;27:197-207.
39. Richtig E, Soyer HP, Posch M, ve ark. Prospective, randomized, multicenter, double-blind placebo-controlled trial comparing adjuvant interferon alfa and isotretinoin with interferon alfa alone in stage IIA and IIB melanoma: European Cooperative Adjuvant Melanoma Treatment Study Group. *J Clin Oncol.* 2005;23:8655-8663. Epub 2005 Oct 31.
40. Haydey RP, Reed ML, Dzubow LM, Shupack JL. Treatment of Keratoacanthomas with Oral 13-cis-Retinoic Acid. *N Engl J Med* 1980; 303:560-562.

41. Vandergriff T, Nakamura K, High WA. Generalized eruptive keratoacanthomas of Grzybowski treated with isotretinoin. *J Drugs Dermatol.* 2008;7:1069-1071.
42. Schaller M, Korting HC, Wolff H, Schirren CG, Burgdorf W. Multiple keratoacanthomas, giant keratoacanthoma and keratoacanthoma centrifugum marginatum: development in a single patient and treatment with oral isotretinoin. *Acta Derm Venereol.* 1996;76:40-42.
43. Narang T, Sharma M, Gulati N, Kaur A. Extensive hypertrophic lupus erythematosus: atypical presentation. *Indian J Dermatol.* 2012;57:504.
44. D'Erme AM, Milanese N, Difonzo EM, Lotti T, Gola M. Treatment of refractory subacute cutaneous lupus erythematosus with oral isotretinoin: a valid therapeutic option. *Dermatol Ther.* 2012;25:281-282.
45. Bahmer FA, Zaun H. Isotretinoin therapy for progressive systemic sclerosis. *Arch Dermatol.* 1985;121:308.
46. Maurice PD, Bunker CB, Dowd PM. Isotretinoin in the treatment of systemic sclerosis. *Br J Dermatol.* 1989;121:367-374.
47. Rabello-Fonseca RM, Azulay DR, Luiz RR, Mandarim-de-Lacerda CA, Cuzzi T, Manela-Azulay M. Oral isotretinoin in photoaging: clinical and histopathological evidence of efficacy of an off-label indication. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:115-123.
48. Bagatin E, Parada MO, Miot HA, Hassun KM, Michalany N, Talarico S. A randomized and controlled trial about the use of oral isotretinoin for photoaging. *Int J Dermatol.* 2010;49:207-214.
49. Cardamakis E, Kotoulas IG, Relakis K, ve ark. Comparative study of systemic interferon alfa-2a plus isotretinoin versus isotretinoin in the treatment of recurrent condyloma acuminatum in men. *Urology.* 1995;45:857-860.
50. Cardamakis EK, Kotoulas IG, Dimopoulos DP, Stathopoulos EN, Michopoulos JT, Tzingounis VA. Comparative study of systemic interferon alfa-2a with oral isotretinoin and oral isotretinoin alone in the treatment of recurrent condylomata acuminata. *Arch Gynecol Obstet.* 1996;258:35-41.
51. Georgala S, Katoulis AC, Georgala C, Bozi E, Mortakis A. Oral isotretinoin in the treatment of recalcitrant condylomata acuminata of the cervix: a randomised placebo controlled trial. *Sex Transm Infect.* 2004;80:216-218.
52. Yildirim M, Inaloz HS, Baysal V, Kesici D, Candir O. A case of condyloma acuminatum treated successfully with low-dose isotretinoin and interferon. *Int J Clin Pract.* 2004;58:889-891.
53. Miljkovic J. A novel therapeutic approach to plane warts: a report on two cases. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat.* 2012;21:63-64.
54. Al-Hamamy HR, Salman HA, Abdulsattar NA. Treatment of plane warts with a low-dose oral isotretinoin. *ISRN Dermatol.* 2012;2012:163929.
55. Rallis E, Papatheodorou G, Bimpakis E, Butanska D, Menounos P, Papadakis P. Systemic low-dose isotretinoin maintains remission status in epidermodysplasia verruciformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:523-525.
56. Mazzatenta C, Giorgino G, Rubegni P, de Aloe G, Fimiani M. Solid persistent facial oedema (Morbihan's disease) following rosacea, successfully treated with isotretinoin and ketotifen *Br J Dermatol.* 1997;137:1020-1021.
57. Apalla Z, Karakatsanis G, Papageorgiou M, Kastoridou C, Chaidemenos G. A case of atrophoderma vermiculatum responding to systemic isotretinoin. *J Dermatol Case Rep.* 2009;3:62-63.

58. Weightman W. A case of atrophoderma vermiculatum responding to isotretinoin. *Clin Exp Dermatol.* 1998;23:89-91.
59. Georgiou S, Monastirli A, Pasmatzis E, Tsambaos D. Cutaneous sarcoidosis: complete remission after oral isotretinoin therapy. *Acta Derm Venereol.* 1998;78:457-459.
60. Waldinger TP, Ellis CN, Quint K, Voorhees JJ. Treatment of cutaneous sarcoidosis with isotretinoin. *Arch Dermatol.* 1983;119:1003-1005.
61. Schleicher SM, Milstein HJ. Resolution of disseminated granuloma annulare following isotretinoin therapy. *Cutis.* 1985;36:147-148.
62. Sahin MT, Türel-Ermertcan A, Oztürkcan S, Türkdoğan P. Generalized granuloma annulare in a patient with type II diabetes mellitus: successful treatment with isotretinoin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:111-114.
63. Baskan EB, Turan A, Tunalı S. A case of generalized granuloma annulare with myelodysplastic syndrome: successful treatment with systemic isotretinoin and topical pimecrolimus 1% cream combination. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:693-695.
64. Solomon BA, Laude TA. Two patients with confluent and reticulated papillomatosis: response to oral isotretinoin and 10% lactic acid lotion. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35:645-646.
65. Erkek E, Ayva S, Atasoy P, Emeksiz MC. Confluent and reticulated papillomatosis: favourable response to low-dose isotretinoin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:1342-1343.
66. Weisshaar E, Schramm M, Gollnick H. Familial nevoid sebaceous gland hyperplasia affecting three generations of a family. *Eur J Dermatol.* 1999;9:621-623.
67. McDonald SK, Goh MS, Chong AH. Successful treatment of cyclosporine-induced sebaceous hyperplasia with oral isotretinoin in two renal transplant recipients. *Australas J Dermatol.* 2011;52:227-230.
68. Geissler SE, Michelsen S, Plewig G. Very low dose isotretinoin is effective in controlling seborrhea. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2003;1:952-958.
69. Apaydin R, Bilen N, Bayramgürler D, Başdaş F, Harova G, Dökmeci S. Steatocystoma multiplex suppurativum: oral isotretinoin treatment combined with cryotherapy. *Australas J Dermatol.* 2000;41:98-100.
70. Özcan H, Demirdağ HG. Steatokistoma multipleks ve Fordyce lekelerinin birlikteliği: olgu sunumu. XX. Prof.Dr. A. Lütü Tat Sempozyumu Bildiri Kitabı, 95, Ankara, 2011.
71. Graefe T, Wollina U, Schulz H, Burgdorf W. Muir-Torre syndrome - treatment with isotretinoin and interferon alpha-2a can prevent tumour development. *Dermatology.* 2000;200:331-333.
72. Marcusson JA, Bjarnason B, Ros AM. Isotretinoin for sebaceous skin lesions in Muir-Torre syndrome: a case report. *Acta Derm Venereol.* 1998;78:479-480.
73. Spielvogel RL, DeVillez RL, Roberts LC. Oral isotretinoin therapy for familial Muir-Torre syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1985;12:475-480.
74. Kim YJ, Lee DY, Lee JY, Yoon TY. Progressive macular hypomelanosis showing excellent response to oral isotretinoin. *J Dermatol.* 2012;39:937-938.
75. Krishnan A, Kar S. Photoletter to the editor: Hyperkeratosis lenticularis perstans (Flegel's disease) with unusual clinical presentation. Response to isotretinoin therapy. *J Dermatol Case Rep.* 2012;6:93-95.
76. Lowenstein EB, Lowenstein EJ. Isotretinoin systemic therapy and the shadow cast upon dermatology's downtrodden hero. *Clin Dermatol.* 2011;29:652-661.

77. Akyol M, Ozçelik S. Non-acne dermatologic indications for systemic isotretinoin. Am J Clin Dermatol. 2005;6:175-184.



---

## Akne ve Retinoidler

### Güvenli İstretinoin Kullanımı

#### Ülker GÜL

Oral isotretinoin başta akne olmak üzere birçok hastalıkta kullanılan önemli bir tedavi ajanıdır.<sup>1-4</sup> Bir ilacın tedavideki gerçek başarısı güvenli kullanımına bağlıdır. Hiçbir ilaç doğru hastada, doğru endikasyonda, doğru dozda ve doğru takip ile kullanılmaz ise güvenli olmaz. İlaçların güvenli kullanımı son yıllarda 'akılcı ilaç kullanımı' olarak da isimlendirilmektedir. Güvenli kullanım için dikkat edilecek ana parametreler şunlardır:

1. Doğru endikasyon, doğru doz ve doğru kullanım
2. İlacın güvenilirliği ve tedavinin hasta için uygunluğunun belirlenmesi
3. İlaç-ilaç etkileşimi
4. Maliyeti

#### Doğru Endikasyon, Doğru Doz ve Doğru Kullanım

Oral isotretinoin tedavisinin FDA onaylı endikasyonu 'nodülokistik akne'dir.<sup>1-4</sup> Ancak endikasyon açısından değerlendirildiğinde diğer akne tiplerinde ve birçok hastalıkta kullanılmaktadır<sup>1-4</sup>:

- Skar oluşturabilen orta derecede akne
- Tedaviye dirençli orta derecede akne
- Klasik tedavi ile iyileşme sonrası hızla tekrarlayan akne
- Solid fasial ödemin eşlik ettiği akne
- Gram negatif folikülit
- Rozase
- Hidradenitis suppurativa
- Piyoderma fasiale
- Saçlı derinin disekan selülit
- Eozinofilik püstüler folikülit
- AIDS ile birlikte olan eozinofilik folikülit
- Sebore
- Fotoyaşlanma
- ...

İstretinoinin dozu hastanın klinik durumuna göre 0,5-1 mg/kg/gündür. Bir tedavi kürü için önerilen total doz 120-150 mg/kg'dır. İstretinoin lipofiliktir, iyi yanıt alınabilmesi için günde 2 kez ve yağlı gıdalar ile alınmalıdır. İlacın etki yapısı yapmadığının takibi, kabaca mukokutanöz kuruluk ile takip edilmektedir. Eğer mukokutanöz

kuruluk oluşmamışsa, ya hasta ilacı kullanmıyordur ya da ilacın gastrointestinal absorpsiyonu iyi değildir.<sup>1-4</sup>

## **İsotretinoinin Güvenilirliği Ve Tedavinin Hasta İçin Uygunluğunun**

### **Belirlenmesi**

İsotretinoinin güvenilirliği ve tedavinin hasta için uygunluğu için aşağıdaki parametrelerin gözden geçirilmesi gerekir:

1. Hastanın kontrendikasyon yönünden değerlendirilmesi
2. Reçeteleme kurallarına uyulması ve hastanın tedavinin özellikleri açısından bilgilendirilmesi
3. Hastayı yan etki/etkilerden koruma

### **Hastanın Kontrendikasyon Yönünden Değerlendirilmesi**

Tedaviye başlanmadan önce ilacı kullanacak hasta için kontrendikasyonun bulunup bulunmadığının belirlenmesi önemlidir. Güvenli (akılcı) ilaç kullanımı açısından ABD’de isotretinoin için ‘zorunlu kayıt takip sistemi’ bulunmaktadır. Diğer bazı ülkelerde de benzeri uygulamalar bulunmaktadır.<sup>1-13</sup>

Oral retinoid tedavisinin kontrendikasyonları şunlardır<sup>1</sup>:

#### **A. Kesin Kontrendikasyonlar:**

1. Gebeler
2. Yakın zamanda gebelik planlayanlar
3. Kontrasepsiyona razı olmayanlar
4. Emzirenler
5. İlaç etken maddesi ya da prezervatifine karşı hipersensitivite öyküsü olanlar

#### **B. Kısmi Kontrendikasyonlar:**

1. Lökopeni
2. Orta ya da şiddetli hiperkolesterolemi veya hipertrigliseridemi
3. Belirgin hepatik ya da renal fonksiyon bozukluğu
4. Hipotiroidizm (Özellikle beksaroten için)
5. Küçük çocuklarda intihar eğilimi
6. Psödötümör serebri

Kesin kontrendikasyon parametrelerinin varlığında kesinlikle tedavi verilmemelidir. Kısmi komplikasyon varlığında ise hasta için kar/zarar hesabı yapılmalı ve kullanımında hasta dikkatli takip edilmelidir.

### Reçeteleme Kurallarına Uyulması ve Hastanın Tedavinin Özellikleri Açısından Bilgilendirilmesi

Teratojenitesi ve fetal deformitelere neden olması nedeni ile ilacın yazımı sırasında, reçete dışında ayrı 'bilgilendirme ve onam belgesi' imzalatılması yasal olarak gereklidir. Bu belge olmaksızın ilacın parasını SGK ödememektedir.

Önemli bir sorun da dermatolojik muayene sırasında diğer tedavilerin yazılmasının bazen unutulmasıdır:

- Deri ve dudaklara nemlendirici
- Gerekli ise güneşten koruyucular (Yaz ayları gibi)
- Göz kuruluğu için dermatologlar 'suni gözyaşı' ürünleri yazmadığı için, göz kliniğine konsültasyona gönderilmelidir.

Bu nedenlerle tedavi sırasında 'ilacın kullanım şekli, tedavi sırasında uyması gereken kurallar ve uygulaması gereken diğer tedavileri' içeren ayrı bir bilgilendirme formunun verilmesi, birçok sorunun çözümü olabilir.

### Hastayı Yan Etki/Etkilerden Koruma

Güvenli isotretinoin kullanımı için yan etkiler yönünden hastanın uyarılması, klinik ve laboratuvar tetkikleri ile aylık takibi önemlidir. Tedavi sırasında doktora danışılmadan başka ilaç kullanımı ya da bitkisel ürün kullanmaması gerekliliği anlatılmalıdır. Tedavi sırasında ve tedavi kesiminden en az 6 ay geçmeden ağda, kimyasal peeling, dermabrazyon, mikrodermabrazyon, epilasyon ve lazer uygulamaları gibi kozmetik uygulamalar yapılmamalıdır. Bu kurala uyulmaması durumunda hem epitelizasyon gecikecek ve hem de skar oluşumu fazla olacaktır. Başka olguların da yan etkilerden korunması amacı ile tedavi sırasında emzirmemesi ve kan bağışında bulunmaması yönünde hasta uyarılmalıdır.<sup>1-6</sup>

### İsoetretinoinin Yan Etkileri

#### 1. Teratojenite<sup>1,4-13</sup>:

İsoetretinoin için en önemli gevenilirlik parametresi 'teratojen' olmasıdır. İsoetretinoinin gebelikte kullanma kategorisi X'dir. Yani gebe olanlar, gebe kalma planı olanlar ve kontrasepsiyon kurallarına uymayacağını söyleyenlere bu ilaç kesinlikle verilmemelidir. Literatürde eşleri isotretinoin kullanırken hamile kalan bayanların çocuklarında belirgin fetal deformite gözlenmediği bildirilmektedir. Buna karşın çocuk sahibi olmayı düşünen erkeklerin de ilacı kullanmamaları önerilmektedir. İsoetretinoin kullanımı sırasında fetusda oluşan defektler 'retinoid embriyopatisi' olarak isimlendirilir. Retinoid embriyopatisinde gözlenen deformiteler şunlardır:



- Kraniofasial bozukluklar: Mikrognoti, yarık damak, kulak kanalının atrezisi, anoti, mikroti.
- Görme bozuklukları: Mikroftalmi, görme bozuklukları.
- İşitme bozuklukları
- SSS bozuklukları: Hidrosefali, mikrosefali, kortikal agenezi, serebral hipoplazi, mental retardasyon
- Kardiyovasküler sistem bozuklukları: Kardiyak septal defektler, büyük damar transpozisyonu, fallot tetralojisi gibi çeşitli malformasyonlar
- Timus bezi anomalileri
- İskelet anomalileri
- Anal ve vaginal atrezi

Deformitelerin ciddiyetine göre fetal ölüm, spontan abortus veya prematüre doğum gözlenebilir.

Teratojen yan etkiden korunmada dikkat edilecek kurallar şunlardır:

- Gebelik testi ile güvenliğin sağlanması: Tedaviye başlamadan önce 2 ve tedavi sırasında ayda bir (ABD’de önerilmekte).
- Doğru ve güvenli kontrasepsiyon:
  - Tedaviden bir ay önce başlamalı, tedavi süresince sürdürülmeli ve tedaviden bir ay sonraya kadar devam etmeli.
  - Hastalar mutlaka 2 kontrasepsiyon yöntemi ile korunulmalıdır: Asitretin progestin içeren oral kontraseptiflerin etkisini azaltır. Mikrodoz progesteron preparatları tedavi sırasında gebelikten korunmada yeterli olmayabilir. Kantaron gibi bazı bitkisel ürünler, kontraseptiflerin etkinliğini azaltabilir.

Gebeliği önleme ve hastaları yakından takip edebilmek için sadece 1 aylık reçete yazılmalıdır. Her muayene sırasında gebelik testi tekrarlanmalı ve doğru kontrasepsiyon uygulayıp uygulamadığı denetlenmelidir.

## **2. Mukokütanöz yan etkileri<sup>1,4-7,14</sup> :**

Oral retinoidlerin en sık gözlenen etkisi deri ve mukoza üzerindeki bulgularıdır. Bu yan etki doz bağımlıdır. İsoetretinoinin akne için istenen etkisi, aslında deri ve mukoza sağlığı için sıkıntı yaratır: Sebum üretiminde azalma, stratum korneum kalınlığında azalma ve sonucunda deri bariyer bozukluğu gibi.

İsoetretinoinin mukokütanöz yan etkileri şunlardır:

- Keilit: Mukokütanöz yan etkilerin içinde en sık gözlenen ve en erken ortaya çıkan yan etki keilittir. Sigara içimi gibi bazı durumların da keiliti arttıracığı unutulmamalıdır.
- Mukozal kuruluk: Ağız kuruluğu, burun kuruluğu, epistaksis.
- Deride kuruluk. : Palmoplanter deskuamasyon, vücut derisinde kserozis.
- Deri frajilitesinde azalma: Özellikle parmak uçlarında fissürlere neden olur.
- Stafilokokus aureus kolonizasyonunda artma ve enfeksiyonlar: Sebumun azalması deri florasındaki dengenin bozulmasına neden olarak Stafilokokus aureus kolonizasyonunun artması ile sonuçlanır. Bu nedenle atopik kişilerde kserozisin ve deri lezyonlarının artmasına neden olabilir.
- Alopesi: Telojen effluvium, diffüz alopesi (nadir, yüksek dozda).
- Tırnak ve tırnak çevresi: İncelme, frajilite, periungual granülasyon dokusu, paronişi.
- Fotosensitivite: Oluşum mekanizması tam olarak bilinemese de stratum korneum kalınlığındaki azalmanın neden olduğuna inanılmaktadır.
- Yara iyileşmesinde gecikme.

### 3. Sistemik etkiler<sup>1-7,15-28</sup> :

- a. **Hiperlipidemi**<sup>1-7,15-17</sup>: Retinoid tedavisinde gelişen hiperlipideminin asıl nedeni bilinmemektedir, ancak retinoidlerin lipid yıkımını etkileyerek hiperlipidemiye neden olduğu varsayılmaktadır. Retinoid tedavisi sırasında en sık gözlenen sistemik yan etki hiperlipidemidir. Olguların %50'sinde trigliserid, %30'unda kolesterol yükselir. Eş zamanlı olarak, total ve düşük dansiteli lipoprotein kolesterol de yükselir. Lipid paneli yüksekliği olan olgularda ayrıca AKŞ ve TSH bakılmalıdır. Hipotroidi de hiperkolesterolemi oluşturabilir. Tedavi öncesi lipid paneline bakılmalı ve hasta hiperlipidemiye neden olan risk faktörleri yönünden değerlendirilmelidir. Tedaviye başlanmadan önce tespit edilen orta ya da şiddetli hiperkolesterolemi veya hipertrigliseridemi kısmi kontrendikasyon oluşturur.

Hiperlipidemiye eşlik eden obezite, diyabetes mellitus, alkol kullanımı gibi risk faktörleri olan olgularda daha da dikkatli davranılmalıdır. Tedavi sırasında da lipit paneli dikkatlice takip edilmelidir. Tedavi başlangıcında lipit düzeyleri normal olan ve obezite, diyabetes mellitus, alkol kullanımı gibi risk faktörleri bulunan olgularda ilk 2 ay ayda bir, değerler normale daha sonra 2-3 ayda bir lipit düzeylerine bakılmalıdır. Tedavi sırasında doz artırımı yapılacaksa daha sık aralar ile takip edilmelidir. Trigliserid düzeylerine 12 saatlik açlıktan sonra bakılmalıdır. Tedavi sırasında açlık trigliserit düzeyi 800mg/dl (8gr/lt)'yi aşarsa tedavinin sonlandırılması önerilir. Daha az düzeydeki yükselmelerde hastanın durumuna göre aşağıdaki önlemlere başvurulmalıdır:

- Dozu azaltma,
- Düzeyler normal sınıra inene dek tedaviye ara verilmesi,
- Lipid düzeyini arttırmayan diyet,
- Varsa alkol, sigara gibi faktörlerden uzaklaşılması,
- Egzersiz,
- Lipid düşürücü ajanlar (Bazen).

Tedavi sırasında şiddetli hiperlipidemi gelişen olgularda erüptif ksantomlar ve akut hemorajik pankreatit gelişebilir. Retinoid tedavisine bağlı hiperlipideminin ya da birlikte kullanılan hiperlipidemi tedavisinin, hastanın tedavi sonrası yaşamında aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini arttırıp arttırmadığı tam olarak bilinmemektedir. Karşılaştırmalı kesitsel bir çalışmada akneli olgularda tedavi sırasında hiperlipidemi gelişen olgularda, tedavi sonrası yaşamlarında hiperlipidemi ve metabolik sendrom yönünden riskli oldukları gözlenmiştir.

**b. Gastroenterolojik yan etkiler<sup>1-7, 17-19</sup> :**

- **Hepatotoksisite:** Tedavi sırasında genellikle karaciğer fonksiyon testlerinde hafif yükseklik gözlenir. Sıklıkla serum transaminazlar, daha az sıklıkta da alkalen fosfataz, laktik dehidrogenaz ve bilirubinler yükselir. Bu yükseklik(ler) genellikle tedavinin 2.-8. haftaları arasında ortaya çıkar. Sıklıkla tedaviyi kesmeye gerek kalmaksızın ya da dozu azaltmaya gerek kalmaksızın 2-4 hafta içinde normal değerlere döner. Olguların sadece %1'inden azında, serum transaminaz düzeylerinde şiddetli ve/veya direngen yükselme gelişir. Serum düzeyi normalin üst sınırından 2-3 kat artarsa, tedavi kesilmelidir. Tedavisiz dönemde karaciğer fonksiyon testleri normale inmiş olursa, hastanın ve lezyonun özelliği göz önüne alınarak tedaviye tekrar başlanabilir. Ancak bu hastaların daha yakından takip edilmesi unutulmamalıdır. Buna karşın karaciğer toksisitesinin takibi için karaciğer biyopsisi önerilmemektedir.
- **İnflamatuvar barsak hastalığı:** Retinoid tedavisi nadiren inflamatuvar barsak hastalığı olmaksızın karın ağrısı, bulantı, diare gibi bulgulara neden olmaktadır. Bazı yayınlarda retinoid tedavisinin çok az sıklıkta inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkisi bildirilmiştir. Ancak neden-sonuç ilişkisi bulunamamıştır.

**c. Nöropsikiyatrik yan etkiler<sup>1-7,20-22</sup> :**

- **Santral sinir sistemi üzerine yan etkileri:** Nadir gözlenen yan etkilerden biridir. Bulantı, kusma, görme bozukluğu ve persistan baş ağrısı varlığında santral sinir sistemine ait bulgular araştırılmalıdır. Retinoid tedavisinde sık gözlenen santral sinir sistemi bulgusu, psödötümör serebridir. Akne tedavisinde kullanı-

lan tetrasiklin, doksisisiklin ya da minosiklin de psödötümör serebri bulgusuna neden olacağı için, bu ilaçlar ile birlikte retinoidler kombine edilmemelidir.

- **Psikiyatrik yan etkiler:** Depresif bulgular ve intihar eğilimi ile ilgili yayınlar bulunmaktadır. Ancak bu bulgular çalışmalarda istatistiki veriler ile desteklenmemiş gibi görülmektedir. İso tretinoin tedavisi ile ciddi aknenin yarattığı yaşam kalitesindeki bozukluğun iyileştiği de bildirilmektedir. Yine de tedavi başlangıcında hastanın ruh durumu hakkında bilgi edinmede yarar vardır: Depresyon, psikoz, intihar düşüncesi gibi bulguların varlığında isoretinoin tedavisini başlamamak uygun olabilir. Tedavi sırasındaki muayenelerinde duygulanım durumu takip edilmeli, hasta ve/veya ailesi uyarılmalıdır. Tedavi öncesi ve tedavi sırasında şüphelenilen durum varlığında mutlaka psikiyatri kliniği konsültasyonu yapılmalıdır.

### d. Oküler yan etkiler<sup>1-7,23,24</sup> :

- **Kuruluğun ve bakteriyel kolonizasyonun göz üzerine etkisi:** Tedavi sırasında sebase bez aktivitesindeki azalmaya benzer olarak meibomian bezinin sekresyonunda azalma ortaya çıkar. Böylece kseroftalmi ortaya çıkar. Özellikle kontak lens kullananlarda ciddi sorunlar ortaya çıkabilir: Kuruluğa bağlı kontak lensin oluşturacağı tahriş ve enfeksiyon riskinde artış gibi. İso tretinoin kullananlarda farklı düzeylerde blefarokonjunktivit oluşur. Literatürde isoretinoin kullanan olguların yaklaşık 1/3'ünde komplikasyon olarak 'korneal ülser' oluşabileceği belirtilmektedir. Tedavi başlangıcında suni gözyaşı damlaları da reçete edilmeli ve kontak lens kullanımı ile ilgili uyarılarda bulunulmalıdır. Ayrıca göz kuruluğunu arttıran bazı aktiviteler ile ilgili uyarılarda bulunulmalıdır: Uzun süre bilgisayar ekranına bakılması gibi. Rozase gibi temelde gözde kuruluk olabilecek hastalıklarda kullanıldığında daha da dikkatli olunmalıdır. Tedavinin başında hastaya suni gözyaşı kullanımının önemi anlatılmalı ve gözdeki yan etkilerden korunma yolları anlatılmalıdır. Ayrıca ilacın göz üzerindeki yan etkileri konusunda bilgi verilmeli ve sorun olduğunda en kısa sürede oftalmoloğa başvurmaları yönünde uyarılmalıdır.

- **Görme bozuklukları**
- **Fotofobi**
- **Karanlığa uyum bozukluğu (gece görüşünde azalma)**
- **Lentiküler katarakt**
- **Keratit**

**e. Kas-iskelet sistemine etkisi<sup>1-7,25,26</sup> :**

- **Kaslar üzerine etki:** Nadiren kas ağrısı ve kramplar gözlenir. Bu bulgu özellikle yüksek fiziksel aktivite gösteren olgularda ortaya çıkar. Nadiren serum kreatinin kinaz düzeylerinde yükselme ortaya çıkar.
- **Kemik toksisitesi:** En sık gözlenen yan etki kemik ağrısıdır. Kemik ağrısı görülen olgular görüntüleme yöntemleri ile incelenmelidir. Genellikle kemik ağrısına eşlik eden bir bulgu gözlenirse de, bazen retinoid kullanımına bağlanan bulgular da tespit edilebilir. Ancak bazı bulguların kesin olarak retinoid kullanımına bağlanamayacağı da bildirilmektedir. Çalışmalara göre retinoide bağlı spesifik kemik toksisitesi bulgu tanımı farklıdır: Hiperostozis, tendon ve ligaman kalsifikasyonu ve osteoporoz. Çalışmalarda bu bulgulardan en sık olarak hiperostozis yer almaktadır. Bazı yazarlarca hiperostozun retinoidlerin etken olduğu bir değişiklikten çok, daha önceden mevcut olan iskelet büyümelerini şiddetlendirdiği yönünde bir yorum yapılmaktadır. Ling ve arkadaşlarının çalışmalarında uzun süreli isotretinoinin kullanımının nadiren anlamlı radyolojik bulgulara neden olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada hiperosteoze tesbit edilen olguların genellikle semptomsuz olduğu ve olguların çoğunda klinik olarak önemsiz bulunduğu bildirilmiştir. Osteoporoz açısından değerlendirildiğinde yayınlarda farklı bulgular yer almaktadır. Osteoporozu neden olmadığını bildiren yayına karşın kemik dansitesinde %4,4 düzeyinde bir azalma bildiren çalışma da vardır. Çocukluk dönemi kemik toksisitesi açısından özel dikkat gerektiren yaş grubudur: Olgu sunuları şeklinde prematür epifizyal kapanma, periostal kalınlaşma, uzun kemiklerde incelme ve osteoporoz bildirilmiştir. Rehberlerde tedavi başlangıcında kemik toksisitesi yönünden herhangi bir tetkik önerilmemektedir. Yine de uzun süre yüksek doz tedavi verilecek olgular da dikkat edilmelidir. Tedavi sırasında kemik ağrısı olan olgular da incelenmelidir.
- f. Renal toksisite<sup>1</sup>:** Genel kural olarak isotretinoinin renal toksisiteye neden olmadığı ya da nadiren minimal bozukluk yapabileceği kabul edilmektedir. Tedavi öncesi renal fonksiyon bozukluğu olan olgularda, tedavi sırasında renal fonksiyonlar yakından takip edilmelidir.
- g. Hematolojik yan etkiler<sup>1</sup>:** Hematolojik yan etki olarak lökopeni gözlenebilir, ancak nadirdir.
- h. Duyuma bozukluğu<sup>1,27</sup>:** Nadir olarak belli frekansları duyma bozukluğu gözlenebilir.
- i. Hipotiroidi<sup>1,28</sup>:** Daha çok beksaroten kullanımında gözlenir. İso-tretinoin kullanımında gözlenirse de reversibldir.

### İlaç-İlaç Etkileşimi

İstretinoinin bazı ilaçlar, alkol ve kantaron başta olmak üzere bitkisel ürünler ile kullanımında dikkat edilmelidir.

İstretinoin aşağıdaki ilaçlar ile kullanılmamalıdır<sup>1-6</sup>:

- Tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin (kafa içi basıncını artırır). Tetrasiklin ile birlikte ya da hemen sonra istretinoin kullanılmamalıdır. Tetrasiklinden en az 3-4 gün sonra istretinoin başlanabilir.
- Alkol: Hepatotoksisiteyi artırır.
- Metotreksat: Hepatotoksisiteyi artırır.
- A vitamini (A hipervitaminozu)
- Azoller ve makrolidler gibi CYP 3A4 inhibitörleri: İlaç seviyesi ve toksisiteyi artırır.
- CYP 3A4 indüksiyonu yapanlar- Rifampin gibi antitüberküloz ilaçlar ve fenitoin, karbamazepin gibi antikonvülzanlar retinoid seviyesini azaltır.
- CYP 3A4 metabolizması için yarışmaya giren ilaçlar: Siklosporin ilaç seviyesini artırır.
- Retinoid kullanımında fotosensitivite olmaktadır. Tedavi sırasında fotoduyarlandırıcı ilaçlar kullanılmamaya dikkat edilmelidir.
- Akne için önerilen deri bakım ürünleri derinin yağını alma özelliğini taşıyan kurutucu ürünlerdir. Bazı topikal akne preparatları da kuruluk ve irritasyona neden olur. Tedavi sırasında akne için önerilen temizleyiciler ve topik tedavi ajanları kullanılmamalıdır.

### Maliyeti

Oral istretinoin kullanımı eskiden pahalı bir tedavi idi. Ancak son yıllarda oldukça ucuzladı. Maliyet yüksek olsa bile şiddetli aknedeki klinik yararı ve yaşam kalitesi açısından yararı oldukça fazladır.

### Kaynaklar

1. Thielen AM, Saurat JH. Retinoids. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Eds. Dermatology. Third edition, Elsevier. 2012: 2089-2092.

2. Kunynetz RA. A review of systemic retinoid therapy for acne and related conditions. *Skin Therapy Lett.* 2004;9:1-4.
3. Rademaker M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? *Australas J Dermatol.* 2012 Sep 26. doi: 10.1111/j.1440-0960.2012.00947.x. [Epub ahead of print].
4. Berk DR. On isotretinoin dosing, adverse effects, and efficacy. *Australas J Dermatol.* 2011;52:147-148.
5. Tripathi SV, Gustafson CJ, Huang KE, Feldman SR. Side effects of common acne treatments. *Expert Opin Drug Saf.* 2013;12:39-51.
6. Rademaker M. Adverse effects of isotretinoin: A retrospective review of 1743 patients started on isotretinoin. *Australas J Dermatol.* 2010;51:248-253.
7. Gan EY, Koh WP, Jin AZ, ve ark. Isotretinoin is safe and efficacious in Asians with acne vulgaris. *J Dermatolog Treat.* 2012 Apr 12. [Epub ahead of print].
8. Troncoso Sch M, Rojas H C, Bravo C E. Isotretinoin embryopathy. Report of one case. *Rev Med Chil.* 2008 ;136:763-766.
9. Kanelleas AI, Thornton S, Berth-Jones J. Suggestions for effective contraception in isotretinoin. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 67:137-138.
10. Choi JS, Koren G, Nulman I. Pregnancy and isotretinoin therapy. *CMAJ.* 2013 Jan 7. [Epub ahead of print].
11. Maloney ME, Stone SP. Isotretinoin and iPledge: a view of results. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:418-419.
12. European regulatory agencies. Implementation of the harmonized EU isotretinoin Pregnancy Prevention Programme: a questionnaire survey among. *Drug Saf.* 2012;35:27-32.
13. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, ve ark. Oral isotretinoin and pregnancy prevention programmes. *Br J Dermatol.* 2012;166:466-467.
14. Larson DL, Flugstad NA, O'Connor E, ve ark. Does systemic isotretinoin inhibit healing in a porcine wound model? *Aesthet Surg J.* 2012;32:989-998.
15. Schmitt JV, Tavares M, Cerci FB. Adult women with acne have a higher risk of elevated triglyceride levels with the use of oral isotretinoin. *An Bras Dermatol.* 2011;86:807-810.
16. Bérard A, Azoulay L, Nakhai-Pour HR, Moussally K. Isotretinoin and the risk of cardiovascular, cerebrovascular and thromboembolic disorders. *Dermatology.* 2011;223:45-51.
17. Vieira AS, Bejjani V, Melchior AC. The effect of isotretinoin on triglycerides and liver aminotransferases. *An Bras Dermatol.* 2012;87:382-387.
18. Crockett SD, Gulati A, Sandler RS, Kappelman MD. A causal association between isotretinoin and inflammatory bowel disease has yet to be established. *Am J Gastroenterol.* 2009 ;104:2387-2393.
19. Alikhan A, Henderson GP, Becker L, Scialis GF. Acne treatment and inflammatory bowel disease: what is the evidence? *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:650-654.
20. McGrath EJ, Lovell CR, Gillison F, ve ark. A prospective trial of the effects of isotretinoin on quality of life and depressive symptoms. *Br J Dermatol.* 2010;163:1323-1329.
21. Magin P, Pond D, Smith W. Isotretinoin, depression and suicide: a review of the evidence. *Br J Gen Pract.* 2005;55:134-138.
22. Bremner JD, Shearer KD, McCaffery PJ. Retinoic acid and affective disorders: the evidence for an association. *J Clin Psychiatry.* 2012 ;73:37-50.
23. Neudorfer M, Goldshtein I, Shamai-Lubovitz O, ve ark. Ocular adverse effects of systemic treatment with isotretinoin. *Arch Dermatol.* 2012;148:803-808.

24. Fraunfelder FW. Ocular side effects associated with isotretinoin. *Drugs Today (Barc)*. 2004;40:23-27.
25. DiGiovanna JJ. Isotretinoin effects on bone. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:S176-82.
26. White SI, MacKie RM. Bone changes associated with oral retinoid therapy. *Pharmacol Ther*. 1989;40:137-144.
27. Rosende L, Vereá-Hernando MM, de Andrés A, Piñeyro-Molina F, ve ark. Hypoacusia in a patient treated by isotretinoin. *Case Rep Med*. 2011;2011:789143.
28. Masood MQ, Hakeem H. Isotretinoin associated reversible hypothyroidism. *Thyroid*. 2011;21:1039-1040.





### Ozon Tedavisi Dermatolojide Etkili Midir?

**Cemal BİLAÇ, Mehmet ATEŞ**

Ozon, 1839 yılında Christian Friedrich Schönbein tarafından tanımlanan, dünya yüzeyinden 25-30 km yükseklikte stratosfer tabakasında ultraviyole (UV) etkisiyle sürekli olarak üretilen, kötü kokulu, mavimsi renkli bir gazdır. Ozonun moleküler ağırlığı 48 olup, suda oksijene göre 10 kat daha fazla çözünür. 20°C'de yarılanma ömrü 40 dakikadır. Endüstriyel olarak kullanılan ozon atmosfer havasından elde edilebilirken, medikal olarak kullanılan ozon, atmosfer havasından üretilirse nitrik oksit gibi toksik gazlar açığa çıkabileceğinden, sadece medikal oksijenden üretilmektedir.<sup>1</sup> Medikal ozon (saf O<sub>2</sub> ve O<sub>3</sub>'ten meydana gelen ozon/oksijen karışımı), farmasötik yönetmeliklere uygun medikal oksijenden, medikal ozon jeneratörü aracılığı ile 1-100 µg/ml (mg/L) konsantrasyonda üretilir. 10-40 µg/ml konsantrasyonda fizyolojik etkilere sahip olan ve sistemik olarak (otohemoterapi) kullanılabilen ozon, 60-100 µg/ml gibi daha yüksek konsantrasyonlarda antibiyotik etkiye sahip olduğu için topikal olarak enfekte yaralar, diyabetik ayak, dekübit ülserleri ve yanıkların tedavisi gibi daha geniş bir kullanım alanı bulmaktadır.<sup>2</sup> Günümüzde karbonmonoksit, karbondioksit, nitrik oksit gibi ozonun da hem yararlı hem zararlı etkileri olduğu bilinmekte ve medikal olarak kullanımı yaygınlaşmaktadır.<sup>3</sup> Ozonun potent bir bakterisidal, antifungal ve antiviral bir gaz olduğu 19. yüzyıldan beri bilinmektedir ve I. Dünya Savaşı'nda Alman askerlerde gelişen Clostridium'a bağlı gazlı gangren tedavisinde kullanılmıştır.<sup>4,5</sup>

Medikal ozon üretimini ilk olarak fizikçi Joachim Hansler gerçekleştirmiştir. Ozon tedavisi 40 yıldır otohemoterapi (O<sub>3</sub>-AHT) şeklinde kullanılmakta olup ozon tedavisi ile ilgili ilk çalışma 1974 yılında Wolff tarafından yapılmıştır.<sup>6</sup> Deri ve solunum yolu, ozon gibi çevresel gazlara doğrudan maruz kalır ve ozonun hem deri üzerinde hem de sistemik olarak çeşitli etkileri vardır. Çalışmalarda çevresel ozona maruziyetin tokoferol, askorbik asit gibi lipofilik ve hidrofilik antioksidanları azalttığı, lipid peroksidasyonu ve protein modifikasyonunu artırdığı gösterilmiştir.<sup>7,8</sup> Oksidatif stresi tetikleyen ozonun aynı zamanda kısa süreli deri maruziyeti toksisiteye neden olmadan deri üzerinde bir takım etkilere neden olmaktadır.<sup>9</sup> Ozon, parenteral (intraarteriyel, intramuskuler, intraperitoneal, intraplevral, intraartiküler, intradiskal, intraforaminal, intratümöral ve subkutan) veya topikal/bölgesel (kutanöz, nazal, aurikuler, oral, vaginal, üretral, rektal ve dental) olarak çok farklı yollarla uygulanabilmektedir.<sup>1</sup> Ozon, kutanöz dokulara doğrudan penetre olamaz. Deriye maruziyeti sonrası hızla

stratum korneumu kaplayan poliansatüre yağ asitleri ve su ile reaksiyona girer ve bunun sonucu reaktif oksijen radikalleri ile lipooligopeptidler meydana gelir.<sup>10,11</sup>

Ozonun toksisitesi ile tedavi edici etkinliği arasındaki çizgiyi belirleyen oksidatif stres gücüdür. Şiddetli oksidatif stres, Nükleer faktör kapa  $\beta$ 'yi aktive ederek inflammatuar yanıt ve siklooksijenaz 2, prostaglandin E2 ve bazı sitokinlerin üretimi yoluyla doku hasarına neden olur. Orta derecede oksidatif stres ise bir başka nükleer transkripsiyonel faktör olan nükleer faktör-eritroid 2-ilişkili faktör 2'yi aktive ederek, antioksidan yanıt elementlerinin transkripsiyonu yoluyla süperoksid dismutaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon-S-transferaz, katalaz, hem-oksijenaz-1, NADPH-kinon oksiredüktaz, ilaç metabolizmasının faz II enzimleri ve ısı şok proteinleri gibi çok sayıda antioksidan enzimin üretimine yol açar. Serbest antioksidanlar ve antioksidatif enzimler sadece hücreleri oksidasyon ve inflamasyondan korumakla kalmaz, aynı zamanda kronik oksidatif stresi de geri döndürebilir.<sup>12</sup>

Kutanöz yaraların iyileşme fazları karmaşık aşamalardan oluşmaktadır. Hemoraji, inflamasyon, reepitelizasyon, granülasyon dokusu oluşumu ve remodelling fazları birçok hücre tipi ve matriks proteinlerinin birbiri ile uyumlu fonksiyon göstermesi sonucu gerçekleşir. Yara yerinde makrofajlar, fibroblast ve keratinositlerden salınan FGF, PDGF, TGF- $\beta$ , VEGF yara iyileşmesinde önemli düzenleyici polipeptidlerdir.<sup>13</sup> Ozonun, bakteriyel enfeksiyonları önlemesi ve yara yerinde oksijenizasyonu düzenlemesi, iskemik ülser ve diyabetik ayak gibi kronik yaralarda kullanımını gündeme getirmiştir. Ozon, yara iyileşmesinde inflammatuar fazda granülasyon dokusunu, direkt ve indirekt olarak kollajen sentezini ve fibroblast sayısını artırır. Özellikle erken remodelling fazında olumlu etki gösterir. Keratinosit proliferasyonu ve diferansiyasyonuna katkıda bulunur. Yara iyileşmesinde rolü olan polipeptidleri düzenler ve yara iyileşmesinin tüm süreçlerinde etkili olan transkripsiyon faktörü NF-kapa  $\beta$ 'yi aktive eder.<sup>14,15</sup> Ozonun FGF, PDGF, VEGF ve TGF- $\beta$  gibi büyüme faktörlerini uyararak yara iyileşmesini arttırdığı gösterilmiştir.<sup>16</sup> Ozon tedavisi sonrası iskemik ülseri bulunan hastaların plazmasında PDGF ve TGF- $\beta$  seviyeleri yüksek bulunmuştur.<sup>14,17</sup> Hayvan modeli ile yapılan bir çalışmada ozon maruziyeti sonrası yaşlı farelerde yara iyileşmesi gecikirken, genç farelerde önemli bir etki göstermemekle beraber 3, 4 ve 5. günlerde yara yeri iyileşmesinde hızlanma olduğu gösterilmiştir. Bu hızlanma ozonun bakteriyel enfeksiyonları azaltıcı ve yara yerinde oksijen miktarını artırıcı etkisine bağlanmıştır.<sup>18</sup> Yine bir başka çalışmada ozon tedavisinin yara yerinde sadece bakterisidal etkisi olmadığı, aynı zamanda lokal immüniteyi aktive ederek de yara iyileşmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir.<sup>19</sup>

Ozon, dermatolojik hastalıkların tedavisinde topikal olarak ozonize su, ozonize yağlı solüsyonlar, transkutanöz gaz immersiyonu (poşetleme) ve subkutan uygulama şeklinde, sistemik olarak ise major otohemoterapi, minör otohemoterapi ve rektal insüflasyon yöntemleri ile kullanılmaktadır.

### **Topikal Ozon Tedavisi**

**Ozonize su:** Oda sıcaklığında 20 µg/ml şeklinde hazırlanır ve deri ile temas eder etmez etkileşime girer.<sup>2</sup> Monodistile suda ozon çok hızlı ayrıştığı için kullanımı pratik değildir. Bu nedenle 4°C'de bir şişe içerisinde saklanan iki kez distile edilmiş su kullanımı daha uygundur.<sup>19</sup> Distile su ile hazırlanması su hacmine ve gaz akışına göre 5 ile 20 dakika arasında değişmektedir. Ozon, herhangi bir kimyasal reaksiyona girmeden distile suyun içerisinde çözünür. Teflon ile kaplı cam şişelerde 0°C'de saklandığında yarılanma ömrü 300 saat iken, 20°C'de 10 saattir.<sup>20</sup> Ozonize su antibakteriyel etkinlik göstermektedir.<sup>21,22</sup> Ozonize su temel olarak enfekte veya temiz, akut ve kronik yaralarda yara iyileşmesini hızlandırma etkisi için olduğu kadar, ağrıyı azaltıcı, dezenfektan ve antiinflamatuvar etkileri için de kullanılmaktadır. Endikasyonları; lokal enfeksiyonlar, ulkus kruris, dekübit ülserleri, mikotik enfeksiyonlar, herpes simpleks, herpes zoster, yanıklar, sekonder enfekte yanıklar, cerrahi skarlar, travmatik veya bakteriyel orijinli ödemler şeklinde sıralanabilir.<sup>2</sup> Ozonize suyun yara iyileşmesine etkisiyle ilgili yapılan bir çalışmada, 50 fare modelinin beş gruba ayrılarak, kontrol grubuna herhangi bir tedavi uygulanmadan, enfekte yaralara 48. saatten itibaren dokuz gün süreyle günlük olarak bir gruba klorheksidin ve diğer üç gruba sırasıyla 5, 10, 20 mg/L ozonize edilmiş su uygulanarak tedavilerin etkinliği tedaviden önce, tedavinin 3, 6 ve 9. günlerinde kan lökosit düzeyi, deri ve kas dokusundan alınan örneklerin patolojik incelemesi ile değerlendirildiğinde yara iyileşmesinin özellikle 10 mg/L ve 20 mg/L dozunda ozonize su ile tedavi edilen grupta daha iyi olduğu gösterilmiştir.<sup>23</sup>

**Ozonize yağlı solüsyonlar:** Ozon molekülünün monoansatüre yağ asitleri ile çift bağ oluşturarak stabilize edilmiş formu olan ozonid topikal olarak kullanılabilir.<sup>9</sup> Bu formlar su ile hazırlanan formlara göre daha uzun etkilidir. Ozonize edilmiş yağların hazırlanması sulu formların hazırlanmasına göre daha uzun bir süreç gerektirir ve iyi standardize edilmiş şartlarda hazırlanmalıdır. Ozon konsantrasyonu, yağ volumü ve ısı önemli faktörlerdir. Ozonun topikal kullanım için en az yirmi farklı bitkisel yağ ile hazırlanmış formları mevcuttur ve en uygun formlar ozonize edilmiş zeytinyağı, ayçiçeği yağı veya susam yağı şeklindedir.<sup>24</sup> Zeytinyağı ile hazırlanan form 4°C'de iki yıl saklanabilir.<sup>9</sup> Pek çok fiziksel ve kimyasal kriterler, stabilite, etki ve maliyet açısından değerlendirildiğinde susam yağı ile hazırlanan form daha avantajlıdır.<sup>24</sup> Ozonun bu şekilde topikal kullanımı ile ilgili insanlarda herhangi bir yan etki henüz bildirilmemiştir.<sup>13</sup> Ozon içeren yağlar günümüzde tedavi amaçlı yara iyileşmesi, anaerobik enfeksiyonlar, herpetik enfeksiyonlar, selülit, yanıklar, ülserler, dekübit ülserleri, buruli ülseri, abseler, anal fissür, fistül, fungal hastalıklar (tinea pedis, onikomikoz), furonkül, vulvovajinit, gingivitis, radyodermatit gibi hastalıklarda topikal olarak kullanılmaktadır.<sup>17,25-27</sup> Ozonize ayçiçeği yağının antifungal (mikrosporum, trikofiton, epidermofiton ve kandidalara karşı),<sup>26-28</sup> antibakteriyel<sup>29,30</sup> ve antiparaziter<sup>31</sup> etkinlik gösterdiği bilinmektedir. Tinea pedisli 200 hasta ile yapılan bir çalışmada altı hafta

süreyle günde iki kez ozonize edilmiş ayçiçeği yağı solüsyonu (Oleozon®) ve %2'lik ketokonazol krem (Nizoral®) tedavilerinin etkinlikleri karşılaştırılmış, klinik ve mikolojik kür oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadığı bildirilmiştir (Ozonize ayçiçeği yağı ile %75, ketokonazol krem ile %81 kür). Altı ay sonra tekrar değerlendirilen hastalarda ozonize ayçiçeği yağı uygulanan grupta rekürrens saptanmazken, ketokonazol grubunda %4 rekürrens olduğu rapor edilmiştir. Sonuç olarak fungusidal kapasitesi, yan etkisinin olmaması ve düşük tedavi maliyeti nedeni ile ozonize ayçiçeği yağı yüzeysel mantar enfeksiyonlarında alternatif bir tedavi yöntemi olarak önerilmiştir.<sup>26</sup>

Klinik ve mikolojik olarak onikomikoz tanısı alan hastalarda yapılan benzer bir çalışmada ise üç ay süreyle günde iki kez uygulanan ozonize ayçiçeği yağı ile %2'lik ketokonazol krem tedavilerinin etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Ozonize ayçiçeği yağı grubunda ilk ay sonunda klinik belirtilerde düzelme başlarken, üç ay sonunda hastaların %90,5'inde tam iyileşme, %9,5'inde ise düzelme olduğu, %2'lik ketokonazol krem grubunda ise ilk iki ay sonunda klinik bulgularda bir düzelme olmazken üç ay sonunda hastaların sadece %13,5'inde tam iyileşme, %27,5'inde düzelme olduğu ve %59'unda ise herhangi bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir. Bir yıllık izlem süresi sonunda ozonize ayçiçeği yağı grubunda relaps oranı %2,8 iken, ketokonazol grubunda ise bu oranın %44,4 olduğu rapor edilmiştir.<sup>27</sup>

Matsumoto ve ark. nın, dirençli fistül ve kronik cerrahi yaralarda topikal ozon tedavisinin etkinliği ile ilgili yaptıkları bir çalışmada, ozonize zeytinyağı tedavisinin 20 hastadan 19'unda herhangi bir yan etkiye sebep olmadan etkili olduğu gösterilmiştir. Pilonidal sinüs olan bir olgu hariç inguinal herni, akut apandisit, enfekte epidermal kist, enfekte urakal kist insizyonu, perianal abse, pilonidal sinüs, alt ekstremitte ülseri debridmanı gibi çeşitli cerrahi olgularda postoperatif fistül ve cerrahi yaralara ozonize zeytinyağı uygulamasının (1-3 günde bir, toplamda 5-73 uygulama) herhangi bir yan etkiye neden olmadan iyileşme sağladığı bildirilmiştir.<sup>32</sup> Sırt bölgesinde 6 mm.lik punch biyopsi ile tam kalınlıkta deri ülseri oluşturulan 60 kobay faresi ile yapılan bir çalışmada, ozonize zeytinyağının yara iyileşmesine olan etkileri araştırılmış ve ozon kullanılan grupta yara boyutu ve rezidüel yara alanı saf zeytinyağı uygulanan kontrol grubuna göre beşinci günde ( $p<0.05$ ) ve yedinci günde ( $p<0.01$ ) daha düşük saptanmıştır. Yedinci günde ozon grubunda yara yeri ve yara çevresinde daha yüksek olarak saptanan kollajen miktarı, fibroblast sayısı ve PDGF, VEGF, TGF- $\beta$  düzeyleri ile ozonun yara iyileşmesini hızlandırıcı etkisi olduğu ifade edilmiştir.<sup>13</sup>

Farelerin sırt bölgesinde deri biyopsisi alınan yerlerde ozonize susam yağının iyileşme üzerine etkileri araştırıldığı, Valacchi ve ark. nın (2011) yapmış oldukları bir çalışmada orta derecede peroksidasyon değerine sahip ( $1.631\pm64$  mEq/1000 gr) ozonize yağın uygulandığı biyopsi alanlarının ilk yedi gün içinde, herhangi bir uygu-

lama yapılmayan kontrol grubu ile birlikte saf susam yağı, hafif derecede ve yüksek derecede peroksidasyon değerine sahip ozonize susam yağı uygulanan alanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek bir iyileşme oranına sahip olduğu saptanmıştır.<sup>33</sup>

**Transkutanöz gaz immersiyonu (Banyo, poşetleme):** Geniş ve derin enfeksiyonların tedavisinde kullanılan bir topikal yöntemdir. Tedavi edilecek ekstremitte veya organın üzeri nemlendirildikten sonra ozona dirençli plastik bir torba içinde kapalı olarak veya düşük basınçlı özel bir kılıf veya kap kullanılarak özel küçük bir vakumla direkt O<sub>3</sub> gazı immersiyonu uygulaması yapılır. Endikasyonları arasında yanıklar, süperenfeksiyon bulunan ülserler, cerrahi yaralar, diyabetik ayak, erizipel, geniş yüzeyle açık ve derin kronik ülserler ve dekübit ülserleri yer almaktadır.

Transkutanöz gaz immersiyonu veya düşük basınçlı uygulamalar, enfekte ülserlerin tedavisinde başlangıçta 70-100 µg/ml gibi yüksek konsantrasyonlarda O<sub>3</sub>/O<sub>2</sub> karışımı uygulanır. İyileşme başladıktan sonra konsantrasyona azaltılarak 20 µg/ml altına düşürülebilir. Düşük basınçlı ozon tedavisi monoterapi olarak düşünülmemeli, ülserin durumuna göre diğer tedavi seçenekleri ile eş zamanlı uygulanmalıdır. Dekübit ülserlerinde düşük basınçlı vakum tedavisinin 2-10 dakikalık seanslarla, diyabetik gangrende ise ozonun düşük basınçlı kılıf (veya plastik torba) yönteminin 10-20 dakikalık seanslarla başlangıçta 80-100 µg/ml konsantrasyonlarda, önce günlük, daha sonra haftada 1-2 seans şeklinde uygulanması, ülser temizliği sağlandıktan sonra ise 20-30 µg/ml konsantrasyonlarda uygulamaya devam edilmesi önerilmektedir.

Ulkus kruris ve ülserlerin tedavisinde düşük basınç olmadan plastik torba yöntemi ile ozon uygulaması (başlangıçta 80-100 µg/ml, daha sonra 20-30 µg/ml konsantrasyonlarda, başlangıçta günlük daha sonra haftada 1-2 seans, 10-20 dakika) ve ozonize su ile kompres+durulama kombinasyonu (günde birçok kez, 1-5 dakika), evre 1 ve 2 yanıkların tedavisinde ise düşük basınç olmadan plastik torba yöntemi ile ozon uygulaması (20-30 µg/ml konsantrasyonlarda, günde 1-2 seans, 10-20 dakika) ve ozonize su ile kompres+durulama kombinasyonu (günde birçok kez, 1-5 dakika) uygulanması önerilmektedir.<sup>2</sup> Izzo ve Bertolotti, Buruli ülserli olgularda ozonize su (30 µg/ml) ile yıkama ve sonrasında uygulanan kapalı torba ozon tedavisi (25-30 µg/ml, 20 dakika) ile mükemmel sonuçlar elde ettiklerini rapor etmişlerdir.<sup>34</sup>

**Subkutan uygulama:** Ozon, ağrı tedavisinde akupunktur noktaları ile tetik noktalara uygulamada ve herpes zosterde 2-5 µg/ml konsantrasyonda subkutan olarak kullanılabilir.<sup>2</sup>

## **Sistemik Ozon Tedavisi**

Ozon her zaman toksik değildir ve gerçek bir ilaç gibi kullanılabilir.<sup>35</sup> Ozon, sistemik kullanımda farmakolojik olarak düşük konsantrasyonlarda etki gösterirken yüksek konsantrasyonlarda etkisi azalmaktadır ve reaktif oksijen radikallerine bağlı toksik etkilere neden olmaktadır. Hayvan deneylerinde uzun süreli ozon inhalasyonunun oksidatif stres yaratıp reaktif oksijen radikalleri, lipoperoksidazlar ve bazı sitokinleri arttırdığı gösterilmiştir.<sup>2</sup> Hücrelerin düşük dozlarda toksik maddelere maruz kalması antioksidan mekanizmaları aktive eder ve hemodinamiyi artırır. Düşük konsantrasyonda tek doz ozon kullanımı pozitif oksidatif stres üreterek kısa dönemde eritrosit ve lökositlerde metabolizmayı arttırmakta ve antioksidan enzimleri düzenlemektedir. Kan, birkaç dakika süre ile medikal oksijen ve ozon karışımına maruz bırakıldığında, ozonun biyomoleküller ile ani reaksiyonu sonucu yeni bir formda hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve lipid oksidasyon ürünleri meydana gelir. Oluşan bu toksik ürünlerin intrasellüler konsantrasyonları önemlidir, çünkü optimal konsantrasyonda bazı biyokimyasal yolları aktive ederken yüksek konsantrasyonda sitotoksik etki gösterirler. Bu ürünler sekonder mesajı görevi görerek eritrositlerde oksijen taşınmasını, trombositlerde otokoid ve büyüme faktörleri salınımını, endotelde NO salınımını ve dokularda antioksidan enzim aktivitesini artırırlar, lökositlerde immün aktivasyonu sağlarlar.<sup>35</sup> Fareler üzerinde yapılan bir deneyde intraperitoneal ozonun 2300  $\mu\text{g/ml}$  konsantrasyonda sitotoksik etkileri olduğu gösterilmiştir. Bir başka çalışmada 1400  $\mu\text{g/ml}$  dozunda farelerde kromozomları kırıcı etkisi olduğu belirtilmiş, aynı çalışmada ozonun 4, 11, 20, 35  $\mu\text{g/ml}$  dozunda ardışık olarak uygulanması ile herhangi bir toksisite saptanmamıştır.<sup>2</sup>

Ozon sistemik tedavide major otohemoterapi, minör otohemoterapi ve rektal insufasyon şeklinde kullanılmaktadır. Ozon sistemik olarak arteriyel dolaşım bozuklukları, diyabetik anjiyopati, herpes simpleks ve herpes zoster enfeksiyonları ve kronik inflamatuvar hastalıklarda kullanılmaktadır. Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, kontrolsüz hipertiroidizm, gebeliğin ilk üç ayı ve lösemi varlığında ozonun sistemik kullanımı kontrendikedir.<sup>2</sup> Ozon, otohemoterapi amacıyla 10-30  $\mu\text{g/kg}$  dozunda kullanılır. Gaz embolisi riski nedeniyle kesinlikle intravenöz olarak gaz şeklinde enjekte edilmemelidir.<sup>1</sup> Uygulanacak ozon 50 ml'lik silikon ile kaplanmış enjektörlerde hazırlanır ve yarı ömrü 55 dakikadır. Antikoagülan olarak içerisinde sodyum sitratın bulunduğu enjektöre 50-100 ml venöz kan alınır ve ozon ile oksijen karışımı ile kapalı bir steril sistem içerisine eklenir. Ozon ve oksijen molekülleri hızla mikro kabarcıklar oluşturarak kandaki hücresel komponentlerle reaksiyona girerler, kan yeniden dolaşıma verildiğinde bu ürünler dolaşıma katılır. Ozon konsantrasyonu  $1 \mu\text{g/ml} = 1 \text{ mg/L} = 1 \text{ g/m}^3$  formülü ile hesaplanır. Kullanılan kan miktarı 50-100 ml arasında olup ozon konsantrasyonu 500-4000  $\mu\text{g/ml}$  doz aralığındadır.<sup>2</sup>

**Major otohemoterapi:** Steril koşullarda vakumlu bir şişeye hastadan alınan 50-100 ml venöz kanın 10-40 µg/ml konsantrasyonda ozon içeren O<sub>2</sub>/O<sub>3</sub> karışımı ile ozonlandıktan sonra hastaya tekrara geri verilmesi yöntemidir. Arteriyel dolaşım bozuklukları, anjiyopati, viral hastalıklar (hepatit B ve C), genel immün yetmezlik ve kronik inflamatuvar hastalıklarda kullanılan bu yöntemin dermatolojik endikasyonları herpes simpleks ve herpes zosterdir. Akut herpes zosterde 40 µg/ml, postakut dönemde ise 20-30 µg/ml konsantrasyonda, haftada iki seans şeklinde uygulanması önerilmektedir. Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, kontrolsüz hipertiroidizm, gebeliğin ilk üç ayı ve lösemide kullanılmamalıdır.<sup>2</sup>

**Minör otohemoterapi:** Minör otohemoterapi, non-spesifik bir immün reaksiyon oluşturarak akne vulgaris, allerjiler ve immünaktivasyonda kullanılabilir. Minör otohemoterapi, 2-5 ml venöz kanın 10-20 µg/ml konsantrasyonda 10 ml ozon ile karıştırılarak gluteal bölgeye intramuskuler olarak yavaşça uygulanması şeklinde yapılır. Akne ve furonküloz tedavisinde 10-20 µg/ml konsantrasyonda haftada 1-2 seans, alerjilerde 20 µg/ml konsantrasyonda haftada 1 seans uygulanması önerilmektedir.<sup>2</sup>

**Rektal insuflasyon:** Ozon tedavisinin en eski uygulama yöntemlerinden biri olan rektal uygulama ülseratif kolit, proktit, anal fistül ve anal fissürlerde lokal etkileri için (70-100 µg/ml konsantrasyonda 50 ml), sistemik etkili olarak (10-25 µg/ml konsantrasyonda 150-300 ml) da majör otohemoterapi ile aynı endikasyonlarda kullanılmaktadır. Herpes zosterde 25 µg/ml konsantrasyonda 300 ml olacak şekilde haftada iki seans uygulanması önerilmektedir.<sup>2</sup> Diyabetik ayak hastaları ile yapılan bir çalışmada bir gruba ozon tedavisi (rektal yoldan 50 mg/L konsantrasyonda ve topikal olarak transkutanöz [poşetleme yöntemi ile] uygulama ve ozonize yağlı solusyon ile), diğer gruba ise sistemik antibiyotik tedavisi uygulandığında ozon tedavisinin hem ampütasyona gidecek hastaların sayısını azalttığı, hem de amputasyon derecelerini düşürdüğü belirtilmiştir. Ozonun antioksidan kapasiteyi artırıp insülin direnci üzerine de olumlu etki gösterdiği belirtilmiştir. Sadece sistemik antibiyotik kullanılan grupta ortalama glikoz konsantrasyonlarında değişme saptanmazken, ozon kullanan grupta glikoz konsantrasyonlarında azalma olduğu saptanmış, ozon tedavisi alan grupta ülserlerde iyileşme oranında artış ve hastanede yatış sürelerinde kısalma olduğu görülmüştür. Medikal ozon tedavisinin diyabet ve komplikasyonlarının tedavisinde alternatif olabileceği ifade edilmiştir.<sup>36</sup>

Literatürde topikal ozon kullanımının deney hayvanlarında yara iyileşmesi üzerine olumlu etkilerinin bildirildiği ve insanlarda tinea pedis ve onikomikoz gibi yüzeysel mantar enfeksiyonlarının tedavisinde çok etkili olduğunun saptandığı araştırmalar bulunmakla birlikte, bu yayınların sayısı oldukça yetersizdir. Yapılan araştırmalar işiğında, ozon uygulamasının özellikle yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olduğunu söyleyebilmek mümkün olmakla birlikte diğer dermatolojik hastalıklarda ozon tedavisinin etkinliği hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç bulunmaktadır. Türki-



ye'de sistemik ozon tedavisi uygulayan çok sayıda merkez mevcuttur. Fakat literatürde sistemik ozon tedavilerinin herpes labialis ve herpes zoster endikasyonlarında kullanılabileceğini belirten bir makale<sup>2</sup> ve diyabetik ayak tedavisinde rektal insuflasyon yöntemi ile ozon uygulamasının amputasyona gidiş oranlarında azalma sağladığını bildiren bir araştırma<sup>36</sup> dışında dermatolojik hastalıklarda sistemik ozon tedavisinin etkinliği ile ilgili randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır.

2010 yılında Madrid'de gerçekleştirilen Uluslar arası Ozon Tedavisi Okulları Toplantısı'nda, 26 ülkenin ozon tedavisi dernekleri ile birlikte Afrika, Amerika, Asya ve Avrupa Uluslar arası Federasyonları tarafından onaylanan ve Uluslar arası Ozon Tedavisi Bilimsel Komitesi (International Scientific Committee of Ozonotherapy, IS-CO3)'nin yol gösterici ve çalışma kılavuzu olan "Ozon Tedavisinde Madrid Deklarasyonu"nda ozon tedavisinin temel ilkeleri 'öncelikle zarar vermemek, dozu kademeli olarak artırmak ve gerekli konsantrasyonu uygulamak' olarak belirlenmiştir. Bu deklarasyonda ozon kullanımının terapötik sınırları (önerilen uygulama yöntemleri, doz aralıkları, endikasyonlar) belirlenmiş, tedavi sahasında meydana gelen olumlu ve olumsuz her bilgi, araştırma ve deneyimin paylaşılması, araştırma sonuçlarının bu konuda uzmanlaşmış tıbbi dergilerde yayınlamasının sağlanması ve kontrollü klinik çalışmaların gerçekleştirilmesi konusunda fikir birliğine varılmıştır. Deklarasyonda kabul edilen hedeflerin gerçekleşmesi halinde ozon tedavisinin hem diğer endikasyonlarında, hem de dermatolojik hastalıklarda etkinliği ile ilgili daha fazla bilimsel veriye ulaşmak mümkün olabilecektir.

## **Kaynaklar**

1. Bocci V, Borrelli E, Travagli V, Zanardi I. The ozone paradox: Ozone is a strong oxidant as well as a medical drug. *Med Res Rev* 2009; 29: 646-682.
2. Viebahn-Hänsler R, León Fernández OS, Fahmy Z. Ozone in Medicine: The low-dose ozone concept-guidelines and treatment strategies. *Ozone: Science & Engineering, J Int Ozone Assoc* 2012; 34: 408-424.
3. Ryter SW, Morse D, Choi AM. Carbon monoxide: to boldly go where NO has gone before. *Sci STKE* 2004; 2004: RE6.
4. Stoker G. The surgical use of ozone. *Lancet* 1916; 188: 712.
5. Stoker G. The surgical use of ozone. *Lancet* 1917; 189: 797.
6. Wolff HH. Die Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen mit Ozon. *Erfahr Hk* 1974; 23: 181-184.
7. Thiele JJ, Traber MG, Re R, ve ark. Macromolecular carbonyls in human stratum corneum: a biomarker for environmental oxidant exposure? *FEBS Lett* 1998; 422: 403-406.
8. Weber SU, Thiele JJ, Cross CE, Packer L. Vitamin C, uric acid, and glutathione gradients in murine stratum corneum and their susceptibility to ozone exposure. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 1128-1132.

9. Valacchi G, Fortino V, Bocci V. The dual action of ozone on the skin. *Br J Dermatol* 2005; 153: 1096-1100.
10. Nicolaides N. Skin lipids: their biochemical uniqueness. *Science* 1974; 186: 19-26.
11. Downing DT, Stewart ME, Wertz PW, ve ark. Skin lipids. *Comp Biochem Physiol B* 1983; 76: 673-678.
12. Sagai M, Bocci V. Mechanisms of action involved in ozone therapy: is healing induced via a mild oxidative stress. *Medical Gas Research* 2011; 1: 29.
13. Kim HS, Noh SU, Han YW, ve ark. Therapeutic effects of topical application of ozone on acute cutaneous wound healing. *J Korean Med Sci* 2009; 24: 368-374.
14. Valacchi G, van der Vliet A, Schock BC, ve ark. Ozone exposure activates oxidative stress responses in murine skin. *Toxicology* 2002; 179 (1-2): 163-170.
15. Janic B, Umstead TM, Phelps DS, Floros J. Modulatory effects of ozone on THP-1 cells in response to SP-A stimulation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 288: L317-325.
16. Sen CK, Khanna S, Babior BM, Hunt TK, Ellison EC, Roy S. Oxidant-induced vascular endothelial growth factor expression in human keratinocytes and cutaneous wound healing. *J Biol Chem* 2002; 277: 33284-33290.
17. Bocci V. *Ozone: A New Medical Drug*. Dordrecht: Springer; 2005: 32-35.
18. Lim Y, Phung AD, Corbacho AM, ve ark. Modulation of cutaneous wound healing by ozone: Differences between young and aged mice. *Toxicol Lett* 2006; 160: 127-134.
19. Dmitrieva NA, Zyrianova NV, Grigor'ian AS, Vasilishina Slu. Microflora dynamics in purulent skin wound in rats after ozonized perflorane applications. *Stomatologia (Mosk)* 2009; 88: 14-16.
20. Viebahn-Hänsler R. In: *The Use of Ozone in Medicine*. ODREI Publishers, 5th edition, 2007: s.166.
21. Minguez F, Gómez-Lus ML, Andre J, ve ark. [Antimicrobial activity of ozonized water in determined experimental conditions]. *Rev Sanid Hig Publica (Madr)* 1990; 6: 415-423.
22. Velano HE, do Nascimento LC, de Barros LM, Panzeri H. In vitro assessment of antibacterial activity of ozonized water against *Staphylococcus aureus*. *Pesqui Odontol Bras* 2001; 15: 18-22.
23. Huang HJ, Yu B, Lin QR, Wang BW, Chen HQ. Effect of ozone water on the inflammation and repair in infected wounds. 2010; 30: 515-518.
24. Travagli V, Zanardi I, Valacchi G, Bocci V. Ozone and ozonated oils in skin diseases: a review. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 610418.
25. Bertolotti A, Izzo A, Grigolato PG, Iabichella ML. The use of ozone therapy in Buruli ulcer had an excellent outcome. *BMJ Case Rep* 2013; pii: bcr2012008249.
26. Menéndez S, Falcón L, Simón DR, Landa N. Efficacy of ozonized sunflower oil in the treatment of tinea pedis. *Mycoses* 2002; 45: 329-332.
27. Menéndez S, Falcón L, Maqueira Y. Therapeutic efficacy of topical OLEOZON® in patients suffering from onychomycosis. *Mycoses* 2011; 54: e272-277.
28. Geweely NSI. Antifungal activity of ozonized olive oil (Oleozone). *Int J Agri Biol* 2006; 8: 670-675.
29. Lezcano I, Núñez M, Espino M, Gómez M. Antibacterial activity of ozonized sunflower oil, against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermis*. *Ozone Sci Eng* 2000; 2: 207-214.
30. Sechi LA, Lezcano I, Núñez M, ve ark. Antibacterial activity of ozonized sunflower oil (oleozone). *J Appl Microbiol* 2001; 2: 279-284.

31. Hernández F, Hernández D, Zamora Z, ve ark. Giardia duodenalis: effects of an ozonized sunflower oil product (Oleozone) on in vitro trophozoites. *Exp Parasitol* 2009; 121: 208-212.
32. Matsumoto A, Sakurai S, Shinriki N, ve ark. Therapeutic effects of ozonized olive oil in the treatment of intractable fistula and wound after surgical operation. Proceedings of the 15th Ozone World Congress, London, UK, 11–15 September 2001, Medical Therapy Conference (IOA 2001, Ed). Ealing, London: Speed print MacMedia Ltd, 2001: 77-84.
33. Valacchi G, Lim Y, Belmonte G, ve ark. Ozonated sesame oil enhances cutaneous wound healing in SKH1 mice. *Wound Rep Reg* 2011; 19: 107-115.
34. Izzo A, Bertolotti A. Oxygene-ozone therapy: a hope turns into reality. *Int J Ozone Ther* 2007; 6: 43-48.
35. Bocci V. Is it true tha tozone is always toxic? The end of a dogma. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006; 216: 493-504.
36. Martínez-Sánchez G, Al-Dalain SM, Menéndez S, ve ark. Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. *Eur J Pharmacol* 2005; 523: 151-161.

### Fotodinamik Tedavi

#### Oya OĞUZ

Fotodinamik tedavi (FDT) birçok tümörün tanı ve tedavisinde giderek yaygın biçimde kullanılmaya başlanmış olan yeni bir tedavi modalitesidir. Geniş uygulama alanı nedeniyle geleceğin tedavileri arasında yer alacağı kuşkusuzdur. Etki mekanizması Tip II fotooksidatif reaksiyon olan fotodinamik tedavinin patogeneğinde yer alan temel bileşenler, ışık, ışığa duyarlandırıcı ve oksijendir. Temel uygulama alanı tümör dokusunun belirlenmesi ve haraplanması hedefine yönelmiş olan fotodinamik tedavi, tümöre lokalize ve metabolik sentezi gereken (*pro-drug*) bir ışık duyarlandırıcı ajanın verilmesini takiben, bu ajanın spesifik bir dalga boyu aracılığıyla aktive edilmesi esasına dayanır. Bu tedavi, tümör dokusunda dönüşümsüz bir ışık hasarıyla sonuçlanan bir dizi fotokimyasal ve fotobiyolojik süreci kapsar.

Yaklaşık 35 yıllık bir geçmişi olan fotodinamik tedavi, 1993 yılından itibaren bir hematoporfirin türevinin (*photophrin*) akciğer, sindirim sistemi ve ürogenital sistem kanserlerinin erken ve ileri dönemlerinin tanı ve tedavisinde kullanımının onaylanmasının ardından, onkoloji alanında yaygınlaşan bir uygulama dönemi başlamıştır.<sup>1</sup> Biyolojik ortamda fotodinamik eylem, oksijenin tüketilmesine dayanan bir fotokimyasal reaksiyondur. Spesifik dalga boylarına maruz kalındığında, ışığa duyarlandırıcı sabit konumdan (*S0*), uyarılmış konuma (*S1*) geçer. Bundan sonra sistemler arası çapraz reaksiyonla uzun süreli uyarılmış *triplet* (*T1*) konuma gelir. *T1* konumundaki ışığa duyarlandırıcı, çevresindeki moleküllerle 2 tip reaksiyona girer.

**Tip 1 reaksiyon:** Hidrojen ve elektron transferi sonucu serbest radikaller oluşur.

**Tip 2 reaksiyon:** Oksijene enerji transfer ederek tekli oksijen ( $^1O_2$ ) oluşur.

$^1O_2$  biyolojik sistemlerde yüksek aktiviteye sahip olup, oldukça kısa sürede inaktive olur (<40 ns.). Bu nedenle hücre içinde çok kısa mesafeye yayılabilir (0.02 *mikro* m). Dolayısıyla  $^1O_2$ 'nin ortaya çıktığı bölgede aynı zamanda hasarlandırıcı etki gerçekleşir ve bütün hücre içi bileşenler, proteinler, lipitler ve DNA etkilenir.<sup>2,3</sup> Fotodinamik tedavinin etki mekanizmasının temelini Tip II reaksiyondaki sitotoksik mekanizma ( $^1O_2$ 'ye bağlı) oluşturmakla birlikte, Tip I reaksiyonla açığa çıkan serbest radikaller de oksidatif hasardan sorumludur. Temel bir fotobiyoloji kuralı olarak, dalga boyu uzadıkça, biyolojik dokuya penetrasyon derinliği artar. Deri, iç organlara kıyasla, ışığı daha çok geçirir. Bu yüzden fotodinamik tedavi uygulamalarında, dermatolojik endikasyonlarda çeşitli dalga boyları kullanılmaktadır. Örneğin tedavi araçlarından *Blu-U* (*DUCA Pharmaceuticals Inc.*), mavi ışık ile fotodinamik tedavi için 405-420

nm. Dalga boylarında ve epidermal lezyonlar için, kırmızı ışık ise 600-800 nm. dalga boylarıyla dermal lezyonlar için kullanılmaktadır. Günümüzde fotodinamik tedavide kullanılan ışık kaynakları lazerler, katı-fazlı ışık yayan diodlar (LED), gaz-fazlı lambalar ve akkor lambalardır. Fotodinamik tedavide sık kullanılan lazerler *pulsed dye* lazerler (595 nm.) ve diod (632-670) lazerlerdir. Işığa duyarlandırıcının maksimum absorpsiyon yaptığı monokromatik emisyonu sahip lazerlerle oldukça etkili bir tedavi imkânı sağlanabilir. Lazerlerle fotodinamik tedavi uygulamasının en önemli avantajı, yüksek ışınma kapasiteleri nedeniyle terapötik maruziyet süresinin kısa oluşudur. Bir diğer önemli avantajı ise fiber optik sisteme uyarlanabilirliğinden dolayı iç organ tümörlerine yönlendirilebilir olmasıdır. Lazer cihazlarının en önemli dezavantajı tedavi maliyetinin yüksek oluşudur. Kolay taşınamamaları, derinin küçük bir bölgesini aydınlatabilmeleri ve bu yüzden kullanımlarının ancak küçük çaplı lezyonlarla sınırlı olması da diğer dezavantajlarıdır. Dermatolojik lezyonlara uygulanan fotodinamik tedavide lazerler bu sebeplerle tercih edilmemektedir. En ucuz, en kolay taşınabilir ve geniş yüzeye uygulama yapılabilecek ışık kaynakları, LED ışık kaynakları yaygın olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda kullanıma giren inkoheran bir ışık kaynağı olarak, *LumaCare LC-122M (CiTech Ltd.)* özellikle melanom dışı deri kanserlerinin fotodinamik tedavisinde kullanılabilir bir LED kaynağı olarak dikkati çekmektedir.<sup>4-6</sup>

Fotodinamik tedavideki ideal ışık dozu, hedeflenen tümör alanında öldürücü etkiyi yaratırken, komşu dokularda minimal hasarı yaratmayı hedeflemelidir. Ancak optimum dozu tanımlamak kolay değildir çünkü fotodinamik tedavinin etki mekanizması oldukça karmaşıktır. Bu mekanizmada ışığın dozundan başka ışığa duyarlandırıcının miktarı ve oksijenin kullanılabilirliği de önemlidir. Bugüne dek fotodinamik tedavide yerleşik bir uygulama kılavuzundan ziyade ampirik bir yaklaşım uygulanmaktadır. Bu nedenle klinik uygulamada ya yetersiz tümör tedavisi, ya da komplikasyon oluşma olasılığı yüksektir. Tekrarlanabilir sonuçların elde edilebilmesi gerçek zamanlı dozimetrik sistemin kullanılmasına bağlıdır.<sup>4-6</sup>

### **Işığa Duyarlandırıcılar**

Fotodinamik tedavi de kullanılan ışığa duyarlandırıcının hücre çekirdeğinde birikmesi ve bu suretle DNA hasarı, mutasyon ve karsinogenezise yol açmama gibi özellikleri bulunmalıdır. Fotodinamik tedavi için kullanımları onaylanmış olan ışığa duyarlandırıcılar Tablo 1'de görülmektedir.

Birinci kuşak ışığa duyarlandırıcılar porfimer sodyum olup, başlangıçta sistemik yoldan kullanılmak suretiyle deri malignitelerinde denenmiştir. Ancak sistemik kullanımı, 6-10 hafta gibi uzun süren bir fototoksik uyarıya yol açtığından kullanımları kısıtlı bulunmuştur.

İkinci kuşak ışığa duyarlandırıcılar (benzoporfirin türevi, m-tetrahidroksimetilklorin, ftalosiyaninler, ve klorinler gibi) saf bileşikler olup, 660-690 nm. dalga boylarıyla aktive olurlar. Birinci kuşaktakilerden en önemli farkları uzun süreli fototoksositeye yol açmamalarıdır. Üçüncü kuşak ışığa duyarlandırıcılar (lutesyum teksafirin ve anti-kora bağlı ışık duyarlandırıcılar) 700-800 nm. dalga boylarını absorbe ederek, derin dokulara penetre olma özelliğini taşırlar ve tümör dokusuna seçici olarak verilebilirler.

Topikal ışık duyarlandırıcılar uzun süreli fototoksosite riskini engellemek amacıyla kullanıma girmiştir. En önemlileri ALA ve onun metil ester formudur( metil 5-aminolevulinat-MAL). Blu-U ışık kaynağıyla birlikte *Levulan (DUSA Pharmaceuticals)* kullanılarak uygulanan ALA-fotodinamik tedavisi, 1999'da saçlı deri ve yüzdeki hiperkeratozik olmayan aktinik keratozların tedavisi için FDA onayı almıştır.<sup>7-10</sup>

**Tablo 1.**Fotodinamik Tedavi İçin Uygulama Onayı Almış Işık Duyarlandırıcılar<sup>11</sup>

Tip	Kimyasal Adı	Ticari Adı	Jenerik Adı	Ülke ve onay tarihi
<b>Sistemik ışık duyarlandırıcılar</b>	HpD	<i>Photofrin</i> ®	<i>Porfimer sodium</i>	İlkin Kanada'da, 1993; halen 40'tan fazla ülkede
	BPD-MA	<i>Visudyne</i> ®	<i>Verteporfin</i>	A.B.D.'de, 2000
	mTHPC	<i>Foscan</i> ®	<i>Temoporfin</i>	Avrupa, Norveç ve İzlanda'da, 2001
<b>Topikal ışık duyarlandırıcılar</b>	ALA	<i>Levulan</i> ®	<i>Aminolevulinic acid</i>	A.B.D'de, 1999
	MAL	<i>Metvix</i> ®	<i>Methyl aminolevulinate</i>	Avrupa'da, 2001

*ALA: 5-aminolevulinic acid; BPD-MA: Benzoporphyrin türevi monoasit halkası A; HpD: Hematoporphyrin türevi; MAL: Methyl 5-aminolevulinate; mTHPC: m-tetrahydroxyphenylchlorin.*

### Deri Neoplazilerinin Tedavisinde Fotodinamik Tedavi (FDT) Uygulamaları

Diğer anatomik alanlardan farklı olarak derideki neoplazilerin tedavilerinde, klinik etkinlik ve başarı kadar kozmetik sonuçlar da önemlidir. FDT bu ikinci yönüyle ön plana çıkarak, cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi alternatiflerine göre giderek yaygınlaşan biçimde tercih edilebilir bir tedavi uygulaması haline gelmektedir. FDT premalign, malign ve inflamatuvar karakterdeki deri neoplazilerinin tedavisinde kullanılmaktadır. En çok kullanıldığı tablolar, aktinik keratoz (AK), bazal hücreli karsinom (BHK), Bowen hastalığı (BH; in situ skuamöz hücreli karsinom) ve deri lenfomasıdır. Topikal FDT AK ve melanom dışı deri kanserlerinin tedavisinde uygulama alanına girmiştir. Her ne kadar uygulama giderek yaygınlaşsa da, FDT halen yeni bir tedavi yöntemidir. Tablo 2'de FDT'nin uygulama alanlarına göre etkinliği ve kozmetik iyileşme başarısı gösterilmiştir.<sup>11-15</sup>

Uzun süreli takipte de FDT diğer tedavi yöntemlerinin sonuçlarıyla eşdeğer sonuçlara sahiptir. Yalnızca nodüler BHK'da cerrahi yöntemle kıyasla nüks riski daha yüksek

olabilir. Skuamöz hücreli karsinom tedavisi açısından FDT'nin uygulama sonuçlarına ilişkin henüz yeterli veri yoktur. FDT'nin dezavantajlarından biri bazı hastalarda ön plana çıkabilen ağrı ve rahatsızlık hissidir.

FDT'nin etkinliği:

- Kullanılan ışığa duyarlandırıcının dokuya selektif olarak penetre olma özelliğine ve uygulamanın süresine,
- Işık kaynağının istenen hedefe yeterince penetre olabilme özelliğine ve maruziyet süresine,
- Hedeflenen hücrelerin tipine ve oksijenlenme durumuna bağlıdır.

Etkin olabilmesi için FDT'nin yarattığı hasarın hücresel onarım mekanizmalarını aşması gerekir. Bu durum minimal fotodinamik doz olarak adlandırılmaktadır. Topikal FDT 18 ülkede en az bir melanom dışı deri kanserinin tedavisinde kullanım onayı almıştır. Onaylı 2 ışık duyarlandırıcı ise, ALA formülasyonu (LEVULAN) AK için, esterlenmiş formülü olan MAL (*Metvix*) AK, BH, yüzeyel ve nodüler BHK içindir.

**Tablo 2.** Melanom Dışı Deri Kanserlerinin Tedavisinde FDT Etkinliğinin Kanıta Dayalı Değerlendirilmesi

Endikasyon	Tedavinin Değerlendirilmesi ve Öneriler
AK	Oldukça etkin Kriyoterapiye kıyasla üstün kozmetik sonuç Birinci basamak tedavi olabilir
BH	Kriyoterapi veya 5-FU kadar etkin, yan etki daha az İyi kozmetik sonuç Birinci basamak tedavi olabilir
yBHK	Etkin ve güvenli, çok iyi kozmetik iyileşme Büyük çaplı ve yaygın lezyonlar için elverişli
nBHK	Derinliği <2 mm olan nBHK için etkin ve güvenilir kozmetik iyileşme derecesi iyi 5 yıla kadar olan izlemde uzun süreli etkinlik
SHK	SHK'de rutin FDT uygulamasını destekleyen yeterli kanıt henüz yoktur

5-FU: 5-fluorouracil; AK: Aktinik keratoz; BH: Bowen hastalığı; nBHK: İnce nodüler bazal hücreli karsinom; FDT: Fotodinamik tedavi; yBHK: Yüzeyel bazal hücreli karsinom; SHK: Skuamöz hücreli karsinom.

## Deri Kanseri Tanısı Ve Koruyucu Tıpta FDT

Işığa duyarlandırıcı uyarılmış konumdan sabit konuma geçerken floresans verir. Bu floresans dermatoloji alanında tümörün saptanması amacıyla da kullanılabilir. Topikal olarak ALA veya MAL uygulandıktan sonra 408 nm dalga boyundaki mavi ışığa maruz kalındığında porfirin ppIX'a bağlı bir kırmızı floresans seçilir. Pre-kanseröz ve kanseröz hücreler ALA ve MAL'ı daha fazla alarak, normal çevre dokuya

kıyasla oldukça fazla miktarda ppIX floresansı verirler. ALA ile uyarılmış porfirin ile floresan tanı (FT) deri maligniteleri ve başka malignitelerde (ağız içi maligniteleri, mesane ve serviks kanserleri) kullanılmıştır. FT özellikle sınırları iyi seçilmeyen kanserlerin cerrahi sınırlarının daha iyi belirlenmesine katkı sağlayabilmektedir. Özellikle baş ve boyun bölgesindeki BHK'ların sınırlarının belirlenmesinde de FT önemli bir tanı yöntemi olabilir. Bu konuda sorunlar, ppIX'un çeşitli dokularda birikebilmesi ve bilinmeyen başka faktörlerin de etkisiyle floresansın oluşmasının yalancı pozitifliğe yol açabilmesidir. Özellikle inflamasyon alanları ppIX'un birikebildiği bölgelerdir. Yine de yakın bir gelecekte FT ve FDT geniş yüzeyleri ilgilendirebilen ve UV hasarı ile tetiklenebilen premalign ve malign oluşumların tanı ve tedavisinde umut vericidir. Ayrıca farelerde gösterildiği gibi ALA-FDT fotokarsinogenezisi geciktirmektedir. Bu durumda da örneğin aktinik keratozlarda yalnızca görünen lezyonları tedavi etmek değil, yeni lezyon oluşumlarını da engellemek gibi, biyolojik yanıtı tetikleyen bir özellik de gündeme gelmiş olmaktadır.<sup>16,17</sup>

### Fotodinamik Tedavinin Dermatolojide Alternatif Kullanım Alanları

FDT Avrupa Birliği ve ABD'de onaylanmış tedavi endikasyonları dışında da, etki mekanizmasının ilgi çekici yönleri nedeniyle dermatologlar tarafından başka endikasyonlarda da kullanılmaktadır. Çeşitli kullanım alanlarına ilişkin artan sayıda veri mevcuttur. FDT'nin diğer kullanım alanları fotorejuvenasyon, akne vulgaris ve akne suppurativa başta olmak üzere dissemine süperfisyal aktinik porokeratoz, psoriasis vulgaris, skleroderma ve liken sklerozus, alopesia areata, T hücreli deri lenfoması, bakteri infeksiyonları, mantar infeksiyonları ve viral infeksiyonları kapsamaktadır. Aktinik keratozların yanı sıra kırışıklık, telanjiektazi, elastozis, solar lentigo ve diskromi gibi bulguları da kapsayan ve özellikle foto yaşlanmaya bağlı dokusal değişiklikler bulunan olgularda %70 glikolik veya %50 piruvik *peeling*'in ardından %5'lik ALA polietilen film ile tüm yüze uygulanarak, aktinik keratoz ve dokusal değişikliklerde iyileşme kaydedilmiştir.

FDT'nin sitokin sekresyonunda PUVA tedavisiyle kıyaslanabilir bir azalma yapabileceği gösterilmiş olmakla birlikte, angiogenik uyarısının bulunması ve tedaviden sonra inflamasyona yol açması dolayısıyla, özellikle tümör tedavisinde istenmeyen etkileri azaltmak için kombinasyon tedavileri gündeme gelebilir. Örneğin angiogenezisi sınırlayan ajanlarla (*VEGF* veya *COX-2* inhibitörleri gibi) birlikte uygulanan FDT sonrası prostaglandin E2 ve *VEGF* düzeyinde azalma ve tümörü haraplayıcı yanıtta artma saptanmıştır. Keza oral ALA kullanımı sitokin ekspresyonunda azalmaya yol açabilirken, sistemik yoldan kullanımın yol açtığı fototoksosite, uygulamayı kısıtlayıcı bir sonuçtur. Tedavi sonucunda ortaya çıkabilecek yan etkilerin engellenmesi için tedavi protokolünde modifikasyonlara gereksinim vardır. Öte yandan, FDT'nin uygulama alanı çevresinde yarattığı akut inflamasyon, immünoterapi ile kombine edildiğinde, tümöre karşı yönelen anti-tümör immün yanıt (tümör odaklı



olarak) güçlendirilmiş olabilir. ALA-FDT'nin *imiquimod* krem ile immün modülasyon tedavisiyle kombinasyonunun daha iyi klinik sonuçlara olanak verebileceği yönünde izlenimler mevcuttur.<sup>18</sup>

Topikal olarak uygulanabilen bir duyarlandırıcı ile FDT'nin, hedefe yönelik tedavide giderek önem kazanması beklenmektedir. Işığa duyarlandırıcı, doğrudan kansere karşı kullanılan ilaca bağlanarak da kullanılabilir. Özellikle hedefe yönelik kemoterapide bu tür bir kombinasyon nanoteknolojiyle sağlanabilir ve tedavinin etkinliğini arttırabilir. Nanoteknolojik ilaçlarda sirkülasyon süresi uzamakta, fagosite edilme veya degradasyon engellenebilmektedir. FDT'de kullanılacak nanopartiküller (lipozomlar, polimerik partiküller veya hidrofilik polimer ışık duyarlandırıcılar), silisyum bazlı nanopartiküller olabilir. Bu suretle FDT dermal melanom tedavisinde çok önemli bir noktaya getirilebilir. Bu alanda yapılan çalışmalarda silika nanopartiküllerle hidrofob ışığa duyarlandırıcıyı uygun bir şekilde taşıtıp, bu partiküllerin gözenekli yapısı suretiyle <sup>1</sup>O<sub>2</sub> geçirgen olmaları sayesinde melanom hücresine verildiğinde uzun süre fotoaktif kalabilecekleri saptanmıştır. Bu bulgular melanomun erken tanı ve tedavisi için önemlidir.

Fotodinamik tedavi fizikten kimyaya uzanan bir süreci kapsamaktadır. Bu süreçte en önemli eleman ise tekli oksijendir. Tekli oksijenin deaktive edilmesi, kanserlerin oksidatif strese daha duyarlı olmaları, tekli oksijenin doğrudan ve dolaylı oksidatif hasarın fizyopatolojisindeki rolü, fotodinamik tedavinin gelişmiş bir biçimde kullanımının kilit noktalarıdır.<sup>19-21</sup>

### **Fotodinamik Tedavi Uygulamalarının Sonuçları ve Uygulama Protokolleri**

FDT hastane ve ofis ortamında kullanılabilir. Aktinik keratoz endikasyonlu uygulamalarda etkin bir tedavi için hiperkeratozun uzaklaştırılması önem taşımaktadır. Hiperkeratoz, %5-10 konsantrasyonda salisilik asit içeren pomad 1-2 gün süreyle lezyon üzerine uygulanmasının ardından, küretaj veya yapışkan bantlar aracılığıyla uzaklaştırılabilir. Işığa duyarlandırıcının uygulanmasından sonra hasta oda ısısında kalmalıdır. FDT sırasındaki ağrıyı etkileyen faktörler arasında ışık kaynağı ve hastanın cinsiyeti (erkeklerde ağrı daha fazladır) sayılabilir. Ağrıyı azaltmak için uygulama sabahı ve FDT'den 1 saat önce 1 gr. parasetamol verilebilir. Ağrı kontrolü için soğuk hava veya buz torbalarıyla uygulama alanı rahatlatıldığı gibi, tedavi etkinliği de arttırılabilir. FDT uygulamasından sonra, nemlendirici bir krem uygulanması hastayı rahatlatırken, antibiyotik uygulanması gerekmez.

Bowen hastalığının tedavisinde FDT'nin 5-FU ve kriyoterapiden daha uygun bir seçenek olduğu gösterilmiştir. MAL-FDT tek lezyona uygulandığında ağrı kontrolü gerekli olmamaktadır. Ancak çok sayıda veya geniş yüzeyli lezyonlar için durum farklı olabilir. MAL-FDT uygulamaları yüzeye BHK tedavisi için onay almıştır. Uygulamadan 3 ay sonra %80'in üzerinde tam iyileşme sağlanabilmektedir. Yüzeyel bazal

hücreli karsinomun (BHK) FDT veya cerrahi uygulama sonrası tedavi edilebilirlik oranları birbirine yakın bulunmuştur. FDT sonrası kozmetik iyileşme daha iyidir. Saçlı deride çok sayıda veya geniş yüzeyli lezyonlara uygulama yapıldığında ağrı kontrolü için sinir bloğu gerekebilir. Alan tedavisinde imiquimod, 5-FU, diklofenak jel veya FDT uygulanabilir. Alan tedavisinde tedavi seçimi hastanın klinik durumu, lezyonların sayısı ve kalınlığı, önceden uygulanmış olan tedavilerin sonuçları ve hastanın tercihi dikkate alınarak yapılmalıdır. Bu yönden düşünüldüğünde kombine tedaviler daha uygun gibi görünmektedir. FDT de 5-FU veya imiquimod ile kombine edilerek tedavi başarısı arttırılabilir.

Farklılaştırılmış FDT, pratik kullanım alanlarını genişletmek amacıyla, değişik ışık kaynaklarıyla, değişik uygulama ve aydınlatma süreleri kullanılarak FDT uygulamalarında yapılan modifikasyonları kapsamaktadır. Işık kaynağı olarak gün ışığı, fraksiyonel lazer veya taşınabilir LED cihazları kullanılabilir. Değiştirilen her parametreye göre elde edilen sonuç farklı olmaktadır. Farklılaştırılmış FDT her duruma ve hastalığa uygun tedavi protokolleriyle gelişebilecek bir uygulama alanıdır. FDT akne tedavisinde de değişik inkübasyon süreleri, değişik ışık dozları, değişik ışık duyarlandırıncıları, oklüzyonla veya oklüzyon yapılmaksızın kullanılmaktadır. Akne tedavisinde FDT uygulamaları için oluşturulmuş bir protokol olmamakla birlikte, 3 saat süreyle MAL ile oklüzyon sonrası kırmızı ışık kullanılarak yapılan FDT uygulaması inflamatuvar lezyonlarda %65'e varan bir azalma sağlamaktadır. Yan etkileri azaltmak amacıyla tüm yüze oklüzyonla MAL uygulama süresi 1,5 saate indirilebilir ve kırmızı ışık uygulanabilir (37J/cm<sup>2</sup>). Tedaviden sonra güneşten koruyucu kullanılmasıdır. Seanslar 4 hafta arayla 3-4 kez uygulanabilir. Toleransa göre inkübasyon süresi 2,5-4 saate kadar arttırılabilir.

FDT'nin giderek yaygınlaşabilecek bir diğer uygulama alanı organ transplantasyonu yapılan olgulardır. Bu olgularda, immunosupresif ajanlar deri kanseri riskini arttırmakta olduğu için önlemler tedaviler önemlidir. Bu olgularda alan tedavisi için FDT ön plana çıkabilecek bir uygulamadır. FDT'nin etkinliğini etkileyen kimyasal sonuçlar serbest oksijen radikallerinin hedef dokudaki konsantrasyonudur. Bu konsantrasyon, kullanılan ışık duyarlandırıncının doku konsantrasyonu ve ışığa maruziyet süresiyle doğru orantılıdır. Saniyedeki serbest oksijen radikali oluşumu ışığın şiddetiyle de (W/cm<sup>2</sup>) doğru orantılıdır. FDT'nin etkin bir şekilde uygulanabilmesi için dozimetre şarttır. Ölçülemeyen şiddetteki ışık uygulamaları tedavi etkinliğinin düşük olmasına yol açabilir.<sup>22</sup>

## **Kaynaklar**

1. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW ve ark. Photodynamic therapy. *J Natl Cancer Inst* 1998;90: 889-905.
2. Moan J. On the diffusion length of singlet oxygen in cells and tissues. *J Photochem Photobiol B Biol.* 1990;6: 343-347.
3. Foote CS. Definition of type I and type II photosensitized oxidation. *Photochem Photobiol.* 1991;54: 659
4. Brancalion L, Moseley H. Laser and non-laser light sources for photodynamic therapy. *Lasers Med Sci.* 2002;17: 173-186
5. Zhu TC, Finlay JC, Hahn SM. Determination of the distribution of light, optical properties, drug concentration, and tissue oxygenation *in-vivo* in human prostate during motexafin lutetium-mediated photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B Biol.* 2005;79:231-241
6. Panjehpour M, Overholt BF, Phan MN, Haydek JM. Optimization of light dosimetry for photodynamic therapy of Barrett's esophagus: efficacy vs. incidence of stricture after treatment. *Gastrointest Endosc.* 2005;61: 13-18.
7. Dragieva G, Scharer L, Dummer R, Kempf W. Photodynamic therapy – a new treatment option for epithelial malignancies of the skin. *Onkologie.* 2004;27: 407-411.
8. Fritsch C, Goerz G, Ruzicka T. Photodynamic therapy in dermatology. *Arch Dermatol.* 1998;134:207-214.
9. Kormeili T, Yamauchi PS, Lowe NJ. Topical photodynamic therapy in clinical dermatology. *Br J Dermatol.* 2004;150:1061-1069.
10. Morton CA. Methyl aminolevulinat (Metvix) photodynamic therapy – practical pearls. *J Dermatolog Treat.* 2003;14: 23-26.
11. Zhao B, He YY. Recent advances in the prevention and treatment of skin cancer using photodynamic therapy. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010; 10: 1797-1809. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010; 10: 1797-1809. 11.
12. Basset-Seguın N, Ibbotson SH, Emtestam L, ve ark. Topical methyl aminolaevulinat photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma: a 5 year randomized trial. *Eur J Dermatol.* 2008;18: 547-553.
13. Morton C, Campbell S, Gupta G, ve ark. Intraindividual, right-left comparison of topical methyl aminolaevulinat-photodynamic therapy and cryotherapy in subjects with actinic keratoses: a multicentre, randomized controlled study. *Br J Dermatol.* 2006;155:1029-1036
14. Wang I, Bendsoe N, Klinteberg CA, ve ark. Photodynamic therapy vs. cryosurgery of basal cell carcinomas: results of a Phase III clinical trial. *Br J Dermatol.* 2001;144:832-840.
15. Soler AM, Warloe T, Berner A, Giercksky KE. A follow-up study of recurrence and cosmesis in completely responding superficial and nodular basal cell carcinomas treated with methyl 5-aminolaevulinat-based photodynamic therapy alone and with prior curettage. *Br J Dermatol.* 2001;145: 467-471.
16. Oseroff A. PDT as a cytotoxic agent and biological response modifier: implications for cancer prevention and treatment in immunosuppressed and immunocompetent patients. *J Invest Dermatol.* 2006;126:542-544.
17. Gollnick SO, Brackett CM. Enhancement of anti-tumor immunity by photodynamic therapy. *Immunol Res.* 2010;46: 216-226.

18. Buggiani G, Troiano M., Rossi R, Lotti T. Photodynamic therapy: Off-label and alternative use in dermatological practice. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2008;5: 134-138.
19. de Leeuw J, de Vijlder HC, Bjerring P, Neumann HA. Liposomes in dermatology today. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23: 505–516.
20. Konan YN, Gurny R, Allemann E. State of the art in the delivery of photosensitizers for photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B Biol.* 2002;66:89–106.
21. Zhao B, Yin JJ, Bilski PJ, Chignell CF, Roberts JE, He YY. Enhanced photodynamic efficacy towards melanoma cells by encapsulation of Pc4 in silica nanoparticles. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2009;241:163–172.
22. Jori G. 8th International Symposium on Photodynamic Therapy and Photodiagnosis in Clinical Practice. *Clinical Photodynamics* 2011;2: 4-6.



# Ürtikerde Omalizumab

## Ercan ARCA

Ürtiker, geçici, tekrarlayan kaşıntılı makülopapüler lezyonlarla karakterize sık görülen bir deri hastalığıdır. Bazen derialtı dokunun tutulmasıyla karakterize anjioödem ile birlikte olabilir. Sadece Avrupa'da 5 milyondan fazla hastada kronik ürtiker hastalığı bulunmaktadır.<sup>1,2</sup> Ürtiker tipleri ile ilgili birçok sınıflama yapılmıştır ancak son kabul gören sınıflamaya göre spontan, fiziksel ve diğer ürtiker tipleri olarak ayrılmaktadır (Tablo 1)<sup>1</sup>. Kronik ürtiker, belirtilerin ve atakların 6 haftadan daha uzun sürmesidir. Kronik spontan ürtiker terimi, kronik idiyopatik ürtiker ve kronik otoimmün ürtiker terimlerini kapsamaktadır. Ayrıca basınç, UV ışını, sıcak ve soğuk gibi fiziksel uyanlarla veya diğer nedenlerle oluşabilen kronik indüklenebilir ürtiker terimi de vardır. Kronik ürtiker, ürtikerlerin %25'ini oluşturmaktadır ve prevalansı %0,1-%0,6 arasındadır.<sup>3,4</sup> Kronik ürtikerin yaşam kalitesi üzerine oldukça önemli etkisi vardır. Uyku düzeni, günlük aktiviteler, okul/iş yaşamı ve sosyal çevre üzerine negatif etkileri saptanmıştır.<sup>2,4</sup>

**Tablo 1:** Ürtiker sınıflaması

Tipleri	Alt tipleri
Spontan ürtiker	Akut spontan ürtiker
Fiziksel ürtiker	Kronik spontan ürtiker
	Soğuk kontakt ürtiker
	Gecikmiş basınç ürtikeri
	Sıcak kontakt ürtikeri
	Solar ürtiker
	Faktisial ürtiker
Diğer ürtiker tipleri	Vibratuar ürtiker
	Akuajenik ürtiker
	Kolinerjik ürtiker
	Kontakt ürtiker
	Egzersiz ile indüklenen ürtiker

Kronik ürtikerde belirti ve bulgular deri mast hücrelerinden degranülasyon ile oluşmaktadır. Bu patogenez ile ilgili çeşitli mekanizmalar tanımlanmıştır. Bir grup kronik ürtikerli hastada saptanan IgE'ye karşı oluşmuş IgG otoantikoları, mast hücrelerinde bağlı IgE ile çapraz bağlanmaya girerek mast hücre degranülasyonuna neden olabilmektedir. Bir diğer grup hastada da mast hücreleri üzerindeki yüksek afiniteli IgE reseptörü FcεR1'nin α-subünitine karşı IgG otoantikoları saptanmıştır. Yakın zamanda da kronik ürtikerli bazı hastalarda tiroperoksidaza karşı IgE otoantikoları tanımlanmıştır. Sonuçta kronik ürtikerli olguların yaklaşık % 45'inin patogenezinde

otoimmün faktörlerin rol oynadığı ve diğer %55'i ise idiyopatik olarak belirtilmiştir.<sup>4-</sup>  
<sup>6</sup> Kronik ürtiker tedavisinde genel kılavuzların eşliğinde altta yatan nedenin veya başlatan olayın belirlenmesi ve eliminasyonu ilk adımdır. Semptomatik tedavide ilk seçenek setirizin, desloratadin, feksofenadin, levosetirizin, acrivastin, ebastin, mizolastin ve rupatadin gibi ikinci kuşak H1 antihistaminlerdir. Yetersiz kaldığında 4 kat kadar artırılabilir. Akut ataklar sırasında sistemik kortikosteroid kullanılabilir. Antihistaminlere yanıt alınmadığında, H2 reseptör antagonistleri, lökotrien antagonistleri, hidroksiklorokin, dapson, kolşisin, sulfasalazin, siklosporin ve omalizumab tercih edilebilir (Tablo 2).<sup>4,7</sup>

**Tablo 2:** Kronik ürtikerin tedavi seçenekleri

Metod	
Nedenin/tetikleyenin belirlenmesi ve eliminasyonu	İlaçlar Fiziksel etmenler Enfeksiyöz ajanların eradikasyonu İnflamatuar olayların tedavisi Fonksiyonel otoantikörlerin azaltılması Diyet düzenlemesi
Semptomatik tedavi	H1 antihistaminler (1. Ve 2. Kuşak) H2 reseptör antagonistleri Lökotrien antagonistleri Hidroksiklorokin Dapson Kolşisin Sulfasalazin Siklosporin Omalizumab

Dirençli, tedavilere iyi yanıt vermeyen kronik ürtikerli olgular için en yeni ve en ümit verici tedavi omalizumab kullanımudur. Omalizumab, IgE molekülünün Cε3 kısmını hedefleyen rekombinant humanize monoklonal bir antikördür. İmmunoglobulin kristalize olabilen kısmını oluşturan insan rekombinant antikörleri (%95) ile murinden oluşan tamamlayıcı rekombinant antikörleri (%5) içeren bir IgG proteindir.<sup>8,9</sup> Omalizumabın allerjik hastalıklardaki etki mekanizmasında serbest IgE'nin Cε3 kısmına bağlanarak gösterir. Bunun sonucunda serbest IgE ve FcεRI seviyelerini azaltarak mast hücreleri, bazofiller ve dendritik hücreler gibi efektör hücrelerden ekspresyonları azalır. Bu da alerjenlerin işleyişi ve T-lenfositlere sunumunu azaltarak Th2 hücre diferansiyasyonunda azalma ile IL-4 ve IL-5 gibi sitokinlerin ekspresyonunu düşürür. Sonucunda mast hücre ve eozinofillerin aktivasyonunu inhibe eder.<sup>9</sup>

Omalizumab 2003 yılında 12 yaşından büyük orta veya şiddetli astım hastalarının tedavisinde FDA onayı aldı. 2005 yılında da Avrupa'da 6 yaşından büyük şiddetli allerjik astım tedavisinde endikasyon onayı aldı. Daha sonraki çalışmalar, bazofil ve mast hücrelerindeki FcεRI fonksiyonunu azaltma yoluyla alerjen ile ilişkili deri reak-

siyonlarını baskıladığını göstermiştir. Omalizumabın kronik ürtiker olgularında kullanımı ile ilgili ilk kanıta dayalı, randomize, plasebo-kontrollü, çift-kör çok merkezli çalışma Maurer ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada, standart antihistamin tedavisine dirençli, tiroperoksidaza karşı IgE antikoru olan 49 kronik ürtikerli olgu, omalizumab (75-375 mg, doz astım hastalarında kullanılan doz şemasına göre ayarlanmış) veya plasebo subkutan enjeksiyonlarını 2 veya 4 haftada bir olmak üzere 24 haftalık bir programla randomize edilmişlerdir. Sonuçta omalizumab tedavisi haftalık ürtiker aktivite skorlarında plaseboya göre belirgin şekilde azaltmış ve ürtika lezyonlarının tamamen görülmemesi omalizumab grubunda 19 (%70,4), plasebo grubunda 1 (%4,5) olguda görülmüştür.<sup>6</sup> Daha sonraki olgu serileri ve çalışmalarda kronik ürtikerli olgularda omalizumab tedavisinin total IgE ve kiloya bağlı olmadığı kanaatine varılmış ve doz araştırması ile ilgili randomize, plasebo kontrollü, Almanya ve Amerika'dan çok merkezli bir çalışma yapılmıştır. Almanya'dan 18-75, USA'dan 12-75 yaşları arasında antihistamin tedavisine rağmen belirtileri devam eden 90 kronik ürtikerli olgu 1:1:1:1 şeklinde randomizasyon ile tek doz subkutan 75, 300 ve 600 mg omalizumab veya plasebo almışlar ve 4. hafta sonunda haftalık ürtiker aktivasyon skoruna göre 300 mg omalizumabın etkili olduğunu belirtmişlerdir.<sup>10</sup> Bu iki araştırmanın dışında daha küçük, kontrolsüz çalışmalar ile olgu serilerinde yaklaşık 80 kronik ürtikerli olguda da omalizumab kullanımı ile ilgili etkili ve güvenilir olduğu bildirilmiştir.<sup>11-19</sup>

Şubat 2013'de yayınlanan, kronik idiyopatik veya spontan ürtiker tedavisinde omalizumabın etkinliği ve güvenilirliği hakkında faz 3, çok merkezli, randomize, plasebo-kontrollü, çift-kör bir çalışma en kapsamlı çalışmadır. Bu çalışmada H1-antihistamin tedavisine rağmen belirtileri devam eden orta veya şiddetli kronik idiyopatik ürtikerli 323 olgu randomize şekilde 4 hafta ara ile 3 subkutan enjeksiyon ile 75 mg, 150 mg veya 300 mg omalizumab ya da plasebo tedavilerini almışlar ve ardından 16-haftalık gözlem dönemi ile takip edilmişlerdir. Haftalık kaşıntı şiddet skoru başlangıçta her 4 grupta da ortalama 14 (0-21 arasında) iken, 12. Haftada plasebo grubunda -5,1, 75mg grubunda -5,9, 150mg grubunda -8,1 ve 300 mg grubunda -9,8'e değişmiştir. Sonuçta 4 hafta aralıklarla 3 doz şeklinde 150 mg veya 300 mg omalizumabın belirtileri belirgin olarak azalttığını bildirmişlerdir.<sup>20</sup> Tablo 3'de kronik spontan ürtiker hastalarda omalizumab kullanımı ile ilgili olgular, olgu serileri, kontrolsüz çalışmalar ve randomize plasebo-kontrollü çift kör çalışmalar gösterilmiştir.

Omalizumabın indüklenebilir kronik ürtikerlerde de etkili olabileceği üzerine olgular da yayınlanmıştır. İlk olgu Boyce tarafından 2006 yılında dirençli astım ve şiddetli soğuk ürtikeri olan 12 yaşındaki bir kız olguda etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>21</sup> Bu olgu raporu ve indüklenebilir ürtikerde IgE'nin potansiyel rolü nedeniyle dermografizm, sıcak ve soğuk ürtiker, basınç ürtikeri ve solar ürtiker olgularında da omalizumabın etkili olduğu ile ilişkili olgular yayınlanmıştır (Tablo 4).<sup>22-30</sup>



**Tablo 3:** Kronik spontan ürtikerde omalizumab tedavisi ile ilgili makaleler

Makale	Hasta Sayısı	Metod	Yorumlar
Randomize kontrollü çalışmalar			
Maurer M ve ark (2013) <sup>20</sup>	323 (79 plasebo, 82 75mg OMZ, 83 150mg OMZ, 79 300mg OMZ)	Standart dozlarla etkinlik çalışması	150 ve 300 mg OMZ grubu haftalık kaşıntı skorunda plaseboya göre belirgin azalma
Saini ve ark <sup>10</sup>	90 (21 plasebo, 23 75mg OMZ, 25 300mg OMZ ve 21 600mg OMZ)	Doz ayarlama çalışması	300 ve 600 mg OMZ grubu haftalık ürtiker aktivite skorunda plaseboya göre belirgin azalma
Maurer M ve ark (2011) <sup>6</sup>	49 (22 plasebo, 27 Omalizumab)	Astım protokolüne göre	19 (%70,4) OMZ, 1 (%4,5) plasebo grubunda tam yanıt
Küçük çalışmalar ve olgu serileri			
Nam ve ark <sup>3</sup>	26 kronik ürtikerli	Astım protokolüne göre	22 olgu tam remisyon,
Büyüköztürk ve ark <sup>11</sup>	14 (2 anjioödem ve 12 KIU)	Astım protokolüne göre	Tüm olgularda başarı
Kaplan ve ark <sup>12</sup>	12 kronik otoimmün ürtikerli olgu	4 hf plasebodan sonra her 2-4 haftada bir 150mg, 16 hafta	Ürtiker aktivite skoru 7ç5'den 2.66'ya azalma; 7 olguda tam remisyon, 4 olgu kısmi remisyon ve 1 olguda yanıt yok
Groffik ve ark <sup>13</sup>	9 kronik spontan ürtiker	Astım protokolüne göre	Tüm olgularda başarı
Ferrer ve ark <sup>14</sup>	9 kronik non-otoimmün ürtiker	300 mg 2-4 haftada bir	Tüm olgularda başarı
Magerl ve ark <sup>15</sup>	8 kronik spontan ürtiker	150-300 mg 2-4 haftada bir	Tüm olgularda başarı
Godse <sup>16</sup>	5 kronik spontan ürtiker	300 mg 2-4 haftada bir, 4 ay boyunca	Tüm olgularda başarı
Al-Ahmad <sup>17</sup>	3 kronik otoimmün ürtiker	300 mg 4 haftada bir	3 olguda da başarı
Ivyanskiy ve ark <sup>18</sup>	19 kronik ürtikerli	150 mg 2haftada bir	11 olguda tam remisyon, 5 olgu kısmi remisyon, 3 olgu yanıt yok
Iemoli ve ark <sup>19</sup>	1 kronik idiyopatik ürtiker	300 mg 2 haftada bir	Başarı

**Tablo 4:** İndüklenebilir kronik ürtikerlerde omalizumabın etkinliği ile ilgili makaleler

Makale	Hasta Sayısı	Metod	Yorumlar
Boyce <sup>21</sup>	1 (12 yaşında kız çocuk)	Soğuk ürtikeri ve astım; 375mg 2 haftada bir,	5 ay sonunda başarı
Metz ve ark <sup>22</sup>	7 (2 solar, 2 dermografizm, 1 soğuk, 1 sıcak, 1 basınç ürtikeri)	Astım hastalarında kullanılan protokole göre	1 sıcak ve 1 dermografizm olgusu dışında 5 olguda başarı
Güzelbey ve ark <sup>23</sup>	1 (52 yaşında kadın olgu)	Solar ürtiker; 150 mg 4 haftada bir	İlk enjeksiyon sonrası başarı
Bindslev-Jensen ve Skov <sup>24</sup>	1 (39 yaşında kadın olgu)	Basınç ürtikeri; 150 mg 2 haftada bir	İlk enjeksiyon sonrası başarı
Demirtürk ve ark <sup>25</sup>	1 (46 yaşında kadın olgu)	İdiyopatik anafilaksi; 375mg 2 haftada bir	3 ay sonunda başarı;
Brodská ve Schmid-Grendelmeier <sup>26</sup>	2 (30 ve 53 yaşlarında iki kadın olgu)	Soğuk ürtikeri; 300mg 4 haftada bir	53 yaşındaki hastada başarı, diğer hastada yanıt yok
Krause ve ark <sup>27</sup>	1 (48 yaşında kadın olgu)	Dermografizm; 300mg 2 haftada bir	İlk enjeksiyondan 4 hafta sonra başarı
Waibel ve ark <sup>28</sup>	1 (16 yaşında erkek çocuk)	Solar ürtiker; 400 mg 2 haftada bir, 3 ay	6. enjeksiyon sonrası kısmi başarı
Bullerkotte ve ark <sup>29</sup>	1 (42 yaşında erkek olgu)	Sıcak ürtikeri; 300 ve 400 mg 2 haftada bir	İlk enjeksiyondan itibaren başarı; 38 enjeksiyonla hala başarı
Metz ve ark <sup>30</sup>	1 (25 yaşında erkek olgu)	Kolinerjik ürtiker; 300mg 2 haftada bir	2. enjeksiyon sonrası başarı

Omalizumabın, bazı kronik ürtikerli olgularda yanıt alınmadığı ile ilgili olgu raporları da bulunmaktadır.<sup>31-33</sup> Metz<sup>22</sup> ve ark.'nın olgu serisinde iki fiziksel olguda yanıt alınmamıştır. Aynı şekilde vibratuar anjioödemli, kolinerjik ürtikerli ve solar ürtikerli birer olguda da omalizumab tedavisinin etkili olmadığı bildirilmiştir<sup>31-33</sup> (Tablo 5).

**Tablo 5:** Omalizumabın etkisiz olduğuna ilişkin olgu raporları

Makale	Hasta Sayısı	Metod	Yorumlar
Pressler ve ark <sup>31</sup>	36 yaşında kadın olgu	Vibratuar anjioödem; 300 mg 4 haftada bir, 3 ay boyunca	Yanıt yok
Sabroe <sup>32</sup>	27 yaşında erkek olgu	Kolinerjik ürtiker; 300 mg 2 haftada bir, 4 ay boyunca	Yanıt yok
Duchini ve ark <sup>33</sup>	24 yaşında erkek olgu	Solar ürtiker; 150 mg 4 haftada bir, 4 enjeksiyon	Yanıt yok

Omalizumabın ürtikerde kullanımında ciddi bir yan etki bildirilmemiştir. İlk yapılan randomize kontrollü çalışmada tedavi süresince yan etki insidansı omalizumab grubunda %81,5 (22/27) iken plasebo grubunda %86,4 (19/22) idi. En sık görülen yan etki diare (omalizumab grubunda 4, plaseboda 2), nazofarenjit (OMZ 9, plasebo 11)

ve baş ağrısı (OMZ 10, plasebo 6) idi.<sup>6</sup> Saini ve ark. yaptıkları çalışmada da omalizumab iyi tolere edilmiş ve yan etki insidansı tedavi gruplarında benzer şekilde idi.<sup>10</sup> En geniş kapsamlı çalışmada da en az bir yan etki insidansı tedavi gruplarında benzer şekilde plasebo grubunda %61, 75mg OMZ grubunda %59, 150mg OMZ grubunda %67 ve 300mg OMZ grubunda %65 idi. Yirmi sekiz haftalık tedavi periyodunda 9 ciddi yan etki (5'i 300 mg OMZ grubunda, 2'si plasebo grubunda, birer de diğer iki grupta) bildirilmiştir.<sup>20</sup> Omalizumabın güvenilirliği ile ilgili bilgiler daha çok astım hastalarındaki kullanımından elde edilmiştir.

En sık yan etki subkutan enjeksiyona bağlı lokal reaksiyonlardır ve olguların yaklaşık %40'nda- ki bunların %12'si şiddetli kutanöz reaksiyonlardır. En şiddetli yan etki, örneğin anafilaksi, 2003-2006 yılları arasında üretici firmanın öncü çalışmalarındaki 57,300 olguda %0,2 olarak bildirilmiştir.<sup>8</sup> Sonuçta omalizumab, tedaviye dirençli kronik ürtikerli olgularda etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. "European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI), Global Allergy and Asthma European Network (GA<sup>2</sup>LEN), European Dermatology Forum (EDF) ve World Allergy Organization (WAO)" gruplarının ortak yaptıkları ürtikerin tedavisini kılavuzunda da omalizumab kronik ürtikerli olguların tedavi algoritmasında 4. seviyede bir seçenek olduğunu belirtmişlerdir.<sup>7</sup>

## **Kaynaklar**

1. Zuberbier T, Asero R, Blindslev-Jensen C, ve ark. EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009;64: 1417-1426.
2. Metz M, Maurer M. Omalizumab in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12: 406-411.
3. Nam Y, Kim J, Jin H, ve ark. Effects of omalizumab treatment in patients with refractory chronic urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4: 357-361.
4. Kaplan AP. Treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4: 326-331.
5. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009;39: 777-787.
6. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, ve ark. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:202-209.
7. Zuberbier T, Asero R, Blindslev-Jensen C, ve ark. EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009;64: 1427-1443.
8. Vichyabond P. Omalizumab in allergic diseases, a recent review. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2011;29: 209-2019.
9. Sanchez J, Ramirez R, Diez S, ve ark. Omalizumab beyond asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012;40: 306-315.

10. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, ve ark. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H<sub>1</sub>-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128: 567-573.
11. Büyükoztürk S, Gelincik A, Demirtürk M, ve ark. Omalizumab markedly improves urticaria activity scores and quality of life scores in chronic spontaneous urticaria patients: a real life survey. *J Dermatol* 2012;39: 439-442.
12. Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, ve ark. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122: 569-573.
13. Groffik A, Mitzel-Kaoukhov H, Magerl M, ve ark. Omalizumab-an effective and safe treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria. *Allergy* 2011;66: 302-303.
14. Ferrer M, Gamboa P, Sanz ML, ve ark. Omalizumab is effective in nonautoimmune urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127: 1300-1302.
15. Magerl M, Staubach P, Altrichter S, ve ark. Effective treatment of therapy resistant chronic spontaneous urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126: 665-666.
16. Godse KV. Omalizumab in treatment-resistant chronic spontaneous urticaria. *Indian J Dermatol* 2011;56: 444.
17. Al-Ahmad M. Omalizumab therapy in three patients with chronic autoimmune urticaria. *Ann Saudi Med* 2010;30: 478-481.
18. İvyanskiy I, Sand C, Thomsen SF. Omalizumab for chronic urticaria: a case series and overview of the literature. *Case Rep Dermatol* 2012;4: 19-26.
19. İemoli E, Piconi S, Fusi A, ve ark. Immunological effects of omalizumab in chronic urticaria: a case report. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2010;20: 252-254.
20. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, ve ark. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013, Feb 24, DOI:10.1056/NEJMoa1215372.
21. Boyce JA. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1415-1418.
22. Metz M, Altrichter S, Ardelean E, ve ark. Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;154:177-180.
23. Güzelbey O, Ardelean E, Magerl M, ve ark. Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008;63:1563-1565.
24. Bindslev-Jensen C, Skov PS. Efficacy of omalizumab in delayed pressure urticaria: a case report. *Allergy* 2010;65:138-139.
25. Demirtürk M, Gelincik A, Çolakoğlu B, ve ark. Promising option in the prevention of idiopathic anaphylaxis: omalizumab. *J Dermatol* 2012;39:552-554.
26. Brodska P, Schmid-Grendelmeier P. Treatment of severe cold contact urticaria with omalizumab: case reports. *Case Rep Dermatol* 2012;4:275-280.
27. Krause K, Ardelean E, Kessler B, ve ark. Antihistamine-resistant urticaria factitia successfully treated with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2010;65:1494-1495.
28. Waibel KH, Reese DA, Hamilton RG, Devillez RL. Partial improvement of solar urticaria after omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2009;125:490-491.
29. Bullerkotte U, Wiczorek D, Kapp A, Wedi B. Effective treatment of refractory severe heat urticaria with omalizumab. *Allergy* 2010;65: 931-932.
30. Metz M, Bergmann P, Zuberbier T, Maurer M. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008;63: 247-249.
31. Pressler A, Grosber M, Halle M, ve ark. Failure of omalizumab and successful control with ketotifen in a patient with vibratory angio-oedema. *Clin Exp Dermatol* 2012;38: 151-153.

32. Sabroe RA. Failure of omalizumab in cholinergic urticaria. Clin Exp Dermatol 2009;35:e127-e129.
33. Duchini G, Baumler W, Bircher AJ, Scherer K. Failure of omalizumab (Xolair®) in the treatment of a case of solar urticaria caused by ultraviolet A and visible light. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2011;27: 336-337.

### Biyolojik Ajanların Endikasyon Dışı Kullanımları

#### Şemsettin KARACA

Toplu olarak TNF üst ailesi olarak bilinen sinyal molekül ailesi yaşam hastalık ve sağlık için elzemdir. Bu sinyal ağındaki bozulma birçok patolojik durumla ilişkili olması nedeniyle terapötik avantaja çevirmek için daha fazla çalışmalar yapılması gerektiği açıktır. Bu yazıda anti TNF ajanların Psoriasis inflamatuvar barsak hastalıkları ve romatolojik endikasyonları dışında kullanımı hakkında bilgilendirme maksadıyla yazılmıştır. Elbette talidomid ve pentoksifilin gibi TNF üzerinden etki eden ajanların dışındaki biyolojikler ele alınacaktır. TNF'nin vücudumuz üzerindeki etkileri birçok buluş gibi rastlantısal bir şekilde keşfedilmiştir. İlk defa yazan kişi, yaygın osteosarkomalı hastasının streptokokal enfeksiyona yakalanmasıyla remisyona girdiğini gözlemleyen New York'lu cerrah Wiliam Coley'dir. Daha sonra bu konuya ilişkin streptokok izolatları enjeksiyonundan sonra remisyona giren, 3 yaygın sarkomlu vaka sunumunu 189'de yayınlamıştır.<sup>1</sup> TNF özellikle proliferasyon, apoptozis ve hatta granümatöz inflamasyon süreçleri TNF-  $\alpha$  kontrolü altındadır.<sup>2,3</sup> TNF-  $\alpha$  etkisini p55 ve p75 reseptörlerine bağlanarak gösterir. Dermatolojik tedavide ise özellikle p55 (TNFR1), granülom oluşumunda ve mikobakteriyel enfeksiyon cevabında kritik öneme sahiptir. Bu yazıda üzerinde durulacak Anti TNF'ler, -başka moleküller de olmasına rağmen- etanersept, infliximab ve adalimumab olacaktır.<sup>4</sup>

#### Granümatöz Hastalıklar

- *Sarkoidoz*

Sarkoidoz hastalığı tüm organları tutabilen fakat deri ve akciğerin nispeten daha sık tutulduğu bir nonkazeifiye granülomlarla karakterize inflamatuvar bir hastalıktır. Etiyolojisi bilinmemekte olup genetik ve çevresel faktörlerin hazırlayıcı olduğu bilinmektedir. Granülomlarda var olan makrofajlarda özellikle TNF- $\alpha$  olmak üzere sitokinler artmıştır. TNF- $\alpha$ 'nın bu hastalığın patogeneğinde kritik bir rol oynaması nedeniyle anti TNF'lerin faydalı bir tedavi olabileceği düşüncesini akla getirmiştir. Ancak TNF- $\alpha$ 'nın inhibisyonu granülom içinde var olabilen tüberküloz reaksiyonuna yol açabileceği göz ardı edilmemelidir.<sup>5</sup> Sarkoidozda infliksimab'ın etkinliğiyle ilgili birçok vaka sunumu ve randomize kontrollü çalışmalar bulunmaktadır. Anti TNF'ler sarkoidozun akciğer tutulumu dışındaki tüm formlarında etkili bulunmuştur. Fakat etanersept ve adalimumab ile yapılan çalışmalarda infliksimab kadar etkin bulunmamıştır.<sup>6</sup>

- *Granuloma annulare*

Granuloma annulare, asemptomatik ve kendini sınırlayan sık görülen bir granulomatöz bir hastalıktır. Lokalize, generalize, maküler, perforan ve malignensi ve HIV'e bağlı formları vardır. Etyolojisi bilinmemekle beraber, böcek ısırığı ve travma gibi farklı antijenlere karşı gelişmiş gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu olabileceği düşünülmektedir. Anti TNF özellikle generalize ve kronik formu gibi problem olan vakalarda kullanılmaktadır. Literatürde sadece vaka raporları vardır. Anti TNF'lerin her üçüyle de başarılı tedavi sunumları mevcuttur.<sup>7,8</sup>

- *Nekrobiozis lipoidika*

Daha önce diabetle direk ilişkili olduğu düşünülen NL, patolojik olarak kollajen demetlerinin yıkımına ve nekrobiozise sekonder dermiste granülatöz inflamasyonla karakterize bir hastalıktır. Literatürde kontrollü çalışmalar olmamasına rağmen infliksimab ve etanerseptle başarılı tedavi edilen vaka sunumları mevcuttur.<sup>9-12</sup> Gerçek etkinliğini ve etki mekanizmasını göstermek için çalışmalar ihtiyaç vardır.

### **Hidradenitis Suppurativa**

Hidradenitis suppurativa hastayı ve hekimi fiziksel ve psikolojik sıkıntıya sokan ve tedavi seçeneklerinin sınırlı olduğu bir hastalıktır. Apokrin bezlerde abse formasyonu ve pürülan akıntının eşlik ettiği kronik ve skatrisyel bir hastalıktır. Pilonidal sinüs ve nodulokistik akne eşlik edebilir. Daha önceki çalışmalarda HS'lı hastaların serumunda TNF- $\alpha$  seviyelerinde yükseklik tespit edilmesi, TNF- $\alpha$  inhibisyonunun hastalık kliniğindeki iyileşmeyi açıklaması açısından önemlidir. İnfliximab ve adalimumab'la yapılan çalışmalarda hastalığı şiddetinde, ağrı düzeyinde, yaşam kalitesinde ve inflamasyon belirteçlerinde orta ve yüksek düzeyde gerileme sağlanmıştır. Ancak etanersept ile aynı sonuçlar elde edilememiştir. Nüks görülmüş ama küratif cerrahiye hazırlık açısından önemli bulunmuştur.<sup>13-16</sup>

### **Nötrofilik Dermatozlar**

- *Pyoderma gangrenozum*

Pyoderma gangrenozum (PG), etrafını eritemli bir halonun sardığı, ani başlayan ve pürülan akıntılı ülser ve nekrozla giden ağrılı papül ve püstülle karakterize nadir idyopatik bir dermatozdur. Vakaların yarısı, inflamatuvar barsak hastalıkları, artrit, solid ve hematolojik malignensi, HIV ve hepatit ile ilişkilidir. Püstüler, ülseratif, bülöz ve vejetatif gibi klinik varyantları varsa da histopatolojik görünümleri benzerdir. Altta yatan patofizyoloji çok iyi anlaşılmamış olmasına rağmen, immunsupresiflerle gerilemesi, nonspesifik bir uyarana karşı aşırı cevabın neden olduğu muhtemel bir immundisfonksiyona işaret etmektedir.<sup>2</sup> Başlangıçta IBH'ları anti TNF'lerle tedavisi sırasında eşlik eden PG lezyonlarının gerilemesi gösterilmiştir. Kontrollü çalışmalar

olmamasına rağmen her üç Anti TNF- $\alpha$  ile tedavi edilmiş çok sayıda olgu sunumları mevcuttur. HS'da olduğu gibi infliximab en başarılı ajandır. Etanersept ile tedavi edilen olgu sunumlarında başarılı sonuçlar yayınlanmış olsa da infliximab kadar etkili bulunmamıştır. Dozlar psoriasis dozları şeklinde olmalı, aksi takdirde düşük doz düşük başarı demektir.<sup>17-19</sup> Adalimumab, infliximaba karşı duyarlılığın olduğu ve de etanerseptin de etkisiz olduğu vakada etkili olmuştur. Başka bir olgu sunumunda ise infliximabın etkisiz olduğu IBH'li ve multiple PG nin bulunduğu bir olguda 2 ayda remisyon sağlamıştır.<sup>20</sup>

- *Sweet sendromu*

Akut febril nötrofilik sendrom olarak da bilinen Sweet sendromu, keskin sınırlı papül, plak ve püstüllerle karakterize SSS, kemik böbrek ve akciğerleri tutabilen bir dermatozdur. Patofizyolojisi bilinmemekle beraber ilaç veya enfeksiyona sekonder gelişen sitokin üretimindeki disregülasyonun tetiklediği düşünülmektedir. Bu hastalığın malignensi ile birlikteliği Anti TNF lerin tedavide kullanılabilir olduğunda maligniteyi alevlendirebileceği noktasında dikkat edilmesi gereken husustur. Bu hastaların deri lezyonlarında TNF- $\alpha$  seviyelerindeki yükseklik etanersept ile tedavisine dayanak olmuş ve klinik etkinliğine ilişkin vaka sunulmuştur. Ayrıca infliximab ile de tedavi edilen olgular bildirilmiştir.<sup>21</sup>

- *Subkorneal püstüler dermatoz*

Subkorneal püstüler dermatoz (SPD) etyolojisi bilinmeyen ancak, birçok hastada yüksek IgA seviyeleri nedeniyle mikrobiyal bir neden çok immünolojik bir süreç sonucunda olduğu düşünülmektedir. SPD lezyonlarında ve kanda yüksek TNF seviyelerini bildiren az sayıda çalışma mevcuttur.<sup>23</sup> Dolayısıyla bu bulgular anti TNF'lerin lökosit adezyonu, migrasyonu ve birikimini engelleyerek etki ettiğini düşündürmektedir. Rutin başarılı tedavi seçeneği Dapson olmasına rağmen literatürde Dapson'a cevap vermeyen bir SPD'li olgunun 2 doz infliximab infüzyonu sonrasında kontrol alınmış ve sonrasında asitretinle idame tedavisi rapor edilmiştir.<sup>22-26</sup>

- *Vaskülitler*

Birçok vaskülitte TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin etkinliğini gösteren çok sayıda olgu sunumu ve derlemeler mevcuttur. Başarıyla tedavi edilen vakalar; ANCA ilişkili küçük damar vaskülitleri, dev hücreli arterit, Churge Straus sendromu, Takayasu arteriti, Kawasaki hastalığı, romatoid artrit ilişkili vaskülit ve nekrotizan vaskülitler.<sup>27-37</sup> Wegener's granulomatozu'nda, adından da anlaşılacağı TNF- $\alpha$  inhibitörleri daha önce anlatılan mekanizmalarla etkili olur.<sup>38</sup> TNF- $\alpha$  inhibitörleri, romatolojik hastalıkların tedavisinde kullanıldıklarında, paradoksik olarak yine aynı gruplarla tedavi edilebilen advers olaylara neden olurlar. Bazı rapor edilen olgularda infliximab ve etanersept kutanöz



lenfosittik vaskülit, lökositoklastik vaskülit ve Henoch-Schonlein Purpura'ya neden olmuşlardır.<sup>39-43</sup>

### **Otoimmün Bağ Dokusu Hastalığı**

- *Behçet Hastalığı*

TNF- $\alpha$  inhibitörleri, Behçet Hastalığı(BH)' nda konvansiyonel tedavilerin yetersiz olduğu durumlarda kullanılabilirler. Özellikle göz tutulumlu BH' de infliximab etkili ve güvenlidir.<sup>44,45</sup> Dikkat edilmesi gereken bir nokta tedavi sırasında sistoid makuler ödeme neden olması ihtimaline karşın, tedavi öncesinde hasta bu açıdan değerlendirilmelidir. 3 biyolojik molekül de tedavide etkilidirler.<sup>46,47</sup>

SLE' de anti TNF- $\alpha$  etkinliği konusu tartışmalı olmaya devam etmektedir. Her ne kadar infliximab lupus nefritinde ve de deri ve artritte üçüncü basamak tedavi olsa da etkinliği 2 aydan az sürmektedir. Ayrıca hastalar tedavi sırasında enfeksiyonlar, malignite ve paradoksik ilaçla indüklenen lupus açısından yakın takipte olmalıdırlar.<sup>48,49</sup> İBH'lıklı 180 hasta anti TNF' lerle tedavi edilmiş. %44.4 ünde ANA titresi en az 1:240 tespit edilmiş olmasına rağmen %9 hastada hafif lupus semptomları izlenmiş, ancak %1.1 inde tedaviyi kesecek düzeyde şiddetli semptomlar izlenmiştir. Bu durum her 3 molekül için de geçerlidir.<sup>50-56</sup>

Skleroderma/Morfeada infliximab ve etanersept ile bildirilen başarılı olgular var olmasına rağmen iki hastada, tedavi sırasında gelişen ateşli bir hastalık ve takiben SLE serolojisi ve bulguları gösteren miks bağ doku hastalığı gelişimi bildirilmiştir.<sup>57</sup> Dermatomyozit hastaları anti TNF' lardan fayda görebilirler. Ancak, bu moleküllerin immunsupresif etkileriyle beraber dermatomyozit veya polimiyozitte lenfoma başta olmak üzere malignite gelişme riskini arttıracak dikkate alınmalıdır. Bu nedenle sonuçlar hala tartışmalıdır.<sup>58</sup>

### **Otoimmün Büllöz Hastalıklar**

Tedaviye dirençli büllöz pemfigoid ve skatrisyel pemfigoid vakalarında infliximab ve etanerseptle başarıyla tedavi edilmiş sunumlar yapılmıştır. Hailey-Hailey Hastalığı'na dair tek bir olgu sunumu mevcuttur. HHH olgu tüm alternatif tedavilere rağmen düzelmemiş, haftada 25-75mg etanersept ile 10 ayda iyileşme sağlanmıştır. Fakat hasta aynı zamanda yaklaşık 25 kg zayıflaması da tedaviye katkı sağlamış olabileceği belirtilmiş olsa da yazarlar iyileşmenin kilo verme öncesinde başladığını belirtmişlerdir.<sup>59</sup>

## **Diğer inflamatuvar hastalıklar**

Pitriazis rubra pilaris, SAPHO sendromu, Eritema annulare sentrifujum, Multisentrik retikülohistiyositoz hastalarında da anti TNF lerle tedavi edilmiş olgular sunulmuştur.<sup>60-81</sup>

## **Sonuç**

Dermatolojide TNF- $\alpha$  inhibitörlerin rolü genişlemeye ve gelişmeye devam edecek gibi görünmektedir. Bu yazıda da görüldüğü gibi TNF- $\alpha$  inhibitörleri birçok inflamatuvar dermatozun tedavisinde etkin ve güvenli şekilde kullanılmaktadır. Bu yazıya temel olarak alınan vaka sunumları çoğu itibarıyla kullanımında başarı ve etkinlik görülenlerdir. Ancak unutulmamalıdır ki bu tedavileri kullanarak kötüleşen veya etkisiz kalan belki birçok vakadan haberdar değiliz. Bu nedenle ihtiyaç halinde endikasyon dışı kullanım endikasyonu olduğunda değerlendirme, maliyet, enfeksiyon, malignite ve ilaca bağlı diğer istenmeyen olaylar açısından ayrıntılı yapılmalıdır.

## **Kaynaklar**

1. McCarthy EF. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. *Iowa Orthop J* 2006;11: 154-158
2. Beutler B, Cerami A. Cachectin and tumour necrosis factor as two sides of the same biological coin. *Nature* 1986;320:584-588
3. Beutler B, Cerami A. Cachectin and tumour necrosis factor as two sides of the same biological coin. *Nature* 1986;320:584-588
4. Wallis RS. Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. *Lancet Infect Dis* 2008;8: 601-611
5. Alexis AF, Strober BE. Off-label dermatologic uses of anti TNF-a therapies. *J Cutan Med Surg* 2005;9: 296-302
6. Toussiot E, Pertuiset E. TNFalpha blocking agents and sarcoidosis: An update. *Rev Med Interne* 2010;31: 828-837
7. Hertl MS, Haendle I, Schuler G, Hertl M. Rapid improvement of recalcitrant disseminated granuloma annulare upon treatment with the tumour necrosis factor-alpha inhibitor, infliximab. *Br J Dermatol* 2005;152:552-555
8. Werchau S, Enk A, Hartmann M. Generalized interstitial granuloma annulare-response to adalimumab. *Int J Dermatol* 2010;49: 457-460
9. Cummins DL, Hiatt KM, Mimouni D, ve ark. Generalized necrobiosis lipoidica treated with a combination of split-thickness autografting and immunomodulatory therapy. *Int J Dermatol* 2004;43: 852-854
10. Zeichner JA, Stern DW, Lebwohl M. Treatment of necrobiosis lipoidica with the tumor necrosis factor antagonist etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(3 Suppl 2):S120-121
11. Suarez-Amor O, Perez-Bustillo A, Ruiz-Gonzalez I, Rodriguez-Prieto MA. Necrobiosis lipoidica therapy with biologicals: an ulcerated case responding to etanercept and a review of the literature. *Dermatology* 221:117-121

12. Hu SW, Bevona C, Winterfield L, ve ark. Treatment of refractory ulcerative necrobiosis lipoidica diabetorum with infliximab: report of a case. *Arch Dermatol* 2009;145:437-439
13. Moschella SL. Is there a role for infliximab in the current therapy of hidradenitis suppurativa? A report of three treated cases. *Int J Dermatol* 2007;46: 1287-1291
14. Blanco R, Martinez-Taboada VM, Villa I, ve ark. Long-term successful adalimumab therapy in severe hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol* 2009;145:580-584
15. Adams DR, Yankura JA, Fogelberg AC, Anderson BE. Treatment of hidradenitis suppurativa with etanercept injection. *Arch Dermatol* 2010;146:501-504
16. Poulin Y. Successful treatment of hidradenitis suppurativa with infliximab in a patient who failed to respond to etanercept. *J Cutan Med Surg* 2009;13: 221-225
17. Ljung T, Staun M, Grove O, ve ark. Pyoderma gangrenosum associated with crohn disease: effect of TNF-alpha blockade with infliximab. *Scand J Gastroenterol* 2002;37: 1108-1110
18. Chan JL, Graves MS, Cockerell CJ, Pandya AG. Rapid improvement of pyoderma gangrenosum after treatment with infliximab. *J Drugs Dermatol* 2010;9: 702-704
19. Rogge FJ, Pacifico M, Kang N. Treatment of pyoderma gangrenosum with the anti-TNF alpha drug - Etanercept. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008;61: 431-433
20. Alkhoury N, Hupertz V, Mahajan L. Adalimumab treatment for peristomal pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15: 803-806
21. Rahier JF, Lion L, Dewit O, Lambert M. Regression of Sweet's syndrome associated with Crohn's disease after anti-tumour necrosis factor therapy. *Acta Gastroenterol Belg* 2005;68: 376-379
22. Vaccaro M, Cannavo SP, Guarneri B. Subcorneal pustular dermatosis and IgA lambda myeloma: a uncommon association but probably not coincidental. *Eur J Dermatol* 1999;9: 644-646
23. Voigtlander C, Luftl M, Schuler G, Hertl M. Infliximab (anti-tumor necrosis factor alpha antibody): a novel, highly effective treatment of recalcitrant subcorneal pustular dermatosis (Sneddon- Wilkinson disease). *Arch Dermatol* 2001;137:1571-1574
24. Grob JJ, Mege JL, Capo C, ve ark. Role of tumor necrosis factor-alpha in Sneddon-Wilkinson subcorneal pustular dermatosis. A model of neutrophil priming in vivo. *J Am Acad Dermatol* 1991;25: 944-947
25. Cheng S, Edmonds E, Ben-Gashir M, Yu RC. Subcorneal pustular dermatosis: 50 years on. *Clin Exp Dermatol* 2008;33: 229-233
26. Berk DR, Hurt MA, Mann C, Sheinbein D. Sneddon-Wilkinson disease treated with etanercept: report of two cases. *Clin Exp Dermatol* 2009;34: 347-351
27. Airo P, Antonioli CM, Vianelli M, Toniati P. Anti-tumour necrosis factor treatment with infliximab in a case of giant cell arteritis resistant to steroid and immunosuppressive drugs. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41: 347-349
28. Andonopoulos AP, Meimaris N, Daoussis D, ve ark. Experience with infliximab (anti-TNF alpha monoclonal antibody) as monotherapy for giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1116
29. Cantini F, Niccoli L, Salvarani C, ve ark. Treatment of longstanding active giant cell arteritis with infliximab: report of four cases. *Arthritis Rheum* 2001;44: 2933-2935
30. Docken WP. Treatment of resistant giant cell arteritis with etanercept. *Ann Rheum Dis* 2004;63:469; author reply 469-470

31. Tan AL, Holdsworth J, Pease C, ve ark. Successful treatment of resistant giant cell arteritis with etanercept. *Ann Rheum Dis* 2003;62: 373-374
32. Arbach O, Gross WL, Gause A. Treatment of refractory Churg-Strauss-syndrome (CSS) by TNF-alpha blockade. *Immunobiology* 2002;206:496-501
33. Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, ve ark. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 2004;50: 2296-2304
34. Weiss JE, Eberhard BA, Chowdhury D, Gottlieb BS. Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease. *J Rheumatol* 2004;31: 808-810
35. Lamprecht P, Moosig F, Adam-Klages S, ve ark. Small vessel vasculitis and relapsing panniculitis in tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS). *Ann Rheum Dis* 2004;63: 1518-1520
36. Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, ve ark. Efficacy of the anti-TNF-alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41: 1126-1232
37. Mang R, Ruzicka T, Stege H. Therapy for severe necrotizing vasculitis with infliximab. *J Am Acad Dermatol* 2004;51: 321-322
38. Lamprecht P, Voswinkel J, Lilienthal T, ve ark. Effectiveness of TNF-alpha blockade with infliximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41: 1303-1307
39. Galaria NA, Werth VP, Schumacher HR. Leukocytoclastic vasculitis due to etanercept. *J Rheumatol* 2000;27: 2041-2044
40. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, ve ark. Leukocytoclastic vasculitis associated with tumor necrosis factor-alpha blocking agents. *J Rheumatol* 2004;31:1955-1958
41. Fujikawa K, Kawakami A, Hayashi T, ve ark. Cutaneous vasculitis induced by TNF inhibitors: a report of three cases. *Mod Rheumatol* 2010;20: 86-89
42. Juan A, Ribas B, Nadal C, Ros I. Treating leukocytoclastic vasculitis associated with etanercept therapy. Is it necessary to stop etanercept? *J Rheumatol* 2005;32: 2061; author reply 2061-2062
43. McIlwain L, Carter JD, Bin-Sagheer S, ve ark. Hypersensitivity vasculitis with leukocytoclastic vasculitis secondary to infliximab. *J Clin Gastroenterol* 2003;36: 411-413
44. Alokaily F, Alsaleh S, Al-Balawi M, Al-Rashidi S. Efficacy of infliximab on the acute attack of uveitis. *Saudi Med J* 2010;31: 82-85
45. Takamoto M, Kaburaki T, Numaga J, ve ark. Long-term infliximab treatment for Behcet's disease. *Jpn J Ophthalmol* 2007;51: 239-240
46. Kikuchi H, Aramaki K, Hirohata S. Effect of infliximab in progressive neuro-Behcet's syndrome. *J Neurol Sci* 2008;272: 99-105
47. Belzunegui J, Lopez L, Paniagua I, ve ark. Efficacy of infliximab and adalimumab in the treatment of a patient with severe neuro Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(4 Suppl 50):S133-134
48. Matsumura R, Umemiya K, Sugiyama T, ve ark. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult-to-treat lupus nephritis: a prospective series of nine patients. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27: 416-421
49. Aringer M, Smolen JS. Efficacy and safety of TNF-blocker in systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7:411-419
50. Luong JM, Tan BT, Buchanan RR, Schachna L. Tumour necrosis factor inhibitor-related lupus: safety of switching agents. *Clin Rheumatol* 2010;29: 551-553

51. Porfyridis I, Kalomenidis I, Psallidas I, ve ark. Etanercept-induced pleuropericardial lupus-like syndrome. *Eur Respir J* 2009;33: 939-941
52. Martin JM, Ricart JM, Alcacer J, ve ark. Adalimumab-induced lupus erythematosus. *Lupus* 2008;17: 676-678
53. Soforo E, Baumgartner M, Francis L, ve ark. Induction of systemic lupus erythematosus with tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol* 2010;37: 204-205
54. Wetter DA, Davis MD. Lupus-like syndrome attributable to anti-tumor necrosis factor alpha therapy in 14 patients during an 8-year period at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc* 2009;84: 979-984
55. Neradova A, Stam F, van den Berg JG, Bax WA. Etanercept-associated SLE with lupus nephritis. *Lupus* 2009;18:667-668
56. Williams EL, Gadola S, Edwards CJ. Anti-TNF-induced lupus. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48: 716-720
57. Christopher-Stine L, Wigley F. Tumor necrosis factor-alpha antagonists induce lupus-like syndrome in patients with scleroderma overlap/mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 2003;30: 2725-2727
58. Kuru S, Inukai A, Liang Y, ve ark. Tumor necrosis factor-alpha expression in muscles of polymyositis and dermatomyositis. *Acta Neuropathol* 2000;99: 585-588
59. Norman R, Greenberg RG, Jackson JM. Case reports of etanercept in inflammatory dermatoses. *J Am Acad Dermatol*
60. Barth D, Harth W, Treudler R, Simon JC. Successful treatment of pityriasis rubra pilaris (type 1) under combination of infliximab and methotrexate. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7: 1071-1073
61. Muller H, Gattringer C, Zelger B, ve ark. Infliximab monotherapy as first-line treatment for adult-onset pityriasis rubra pilaris: case report and review of the literature on biologic therapy. *J Am Acad Dermatol* 2008;59(5 Suppl):S65-70
62. Garcovich S, Di Giampetruzzi AR, Antonelli G, ve ark. Treatment of refractory adult-onset pityriasis rubra pilaris with TNF-alpha antagonists: a case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24: 881-884
63. Ruzzetti M, Saraceno R, Carboni I, ve ark. Type III juvenile pityriasis rubra pilaris: a successful treatment with infliximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22: 117-118
64. Davis KF, Wu JJ, Murase JE, ve ark. Clinical improvement of pityriasis rubra pilaris with combination etanercept and acitretin therapy. *Arch Dermatol* 2007;143:1597-1599
65. Seckin D, Tula E, Ergun T. Successful use of etanercept in type I pityriasis rubra pilaris. *Br J Dermatol* 2008;158:642-644
66. Cox V, Lesesky EB, Garcia BD, O'Grady TC. Treatment of juvenile pityriasis rubra pilaris with etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2008;59(5 Suppl):S113-114
67. Walling HW, Swick BL. Pityriasis rubra pilaris responding rapidly to adalimumab. *Arch Dermatol* 2009;145: 99-101
68. Wagner AD, Andresen J, Jendro MC, ve ark. Sustained response to tumor necrosis factor alpha-blocking agents in two patients with SAPHO syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46: 1965-1968
69. Olivieri I, Padula A, Ciancio G, ve ark. Persistent efficacy of tumor necrosis factor alpha blockage therapy in SAPHO syndrome: comment on the article by Wagner, ve ark. *Arthritis Rheum* 2003;48: 1467; author reply 1467-1468

70. Iqbal M, Kolodney MS. Acne fulminans with synovitis-acne pustulosis-hyperostosis-osteitis (SAPHO) syndrome treated with infliximab. *J Am Acad Dermatol* 2005;52 (5 Suppl 1) :S118-120
71. Sabugo F, Liberman C, Niedmann JP, ve ark. Infliximab can induce a prolonged clinical remission and a decrease in thyroid hormonal requirements in a patient with SAPHO syndrome and hypothyroidism. *Clin Rheumatol* 2008;27: 533-535
72. Moll C, Hernandez MV, Canete JD, ve ark. Ilium osteitis as the main manifestation of the SAPHO syndrome: response to infliximab therapy and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2008;37 :299-306
73. Ben Abdelghani K, Dran DG, Gottenberg JE, ve ark. Tumor necrosis factor-alpha blockers in SAPHO syndrome. *J Rheumatol* 2010;37: 1699-1704
74. Minni J, Sarro R. A novel therapeutic approach to erythema annulare centrifugum. *J Am Acad Dermatol* 2006;54 (3 Suppl 2) :S134-135
75. Goltz RW, Laymon CW. Multicentric reticulohistiocytosis of the skin and synovia; reticulohistiocytoma or ganglioneuroma. *AMA Arch Derm Syphilol* 1954;69: 717-731
76. Kalajian AH, Callen JP. Multicentric reticulohistiocytosis successfully treated with infliximab: an illustrative case and evaluation of cytokine expression supporting anti-tumor necrosis factor therapy. *Arch Dermatol* 2008;144:1360-1366
77. Lee MW, Lee EY, Jeong YI, ve ark. Successful treatment of multicentric reticulohistiocytosis with a combination of infliximab, prednisolone and methotrexate. *Acta Derm Venereol* 2004;84: 478-479
78. Shannon SE, Schumacher HR, Self S, Brown AN. Multicentric reticulohistiocytosis responding to tumor necrosis factor-alpha inhibition in a renal transplant patient. *J Rheumatol* 2005;32: 565-567
79. Lovelace K, Loyd A, Adelson D, ve ark. Etanercept and the treatment of multicentric reticulohistiocytosis. *Arch Dermatol* 2005;141:1167-1168
80. Kovach BT, Calamia KT, Walsh JS, Ginsburg WW. Treatment of multicentric reticulohistiocytosis with etanercept. *Arch Dermatol* 2004;140:919-921
81. Sellam J, Deslandre CJ, Dubreuil F, ve ark. Refractory multicentric reticulohistiocytosis treated by infliximab: two cases. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23: 97-99



---

## **Atopik Dermatit**

### **Atopik Dermatitte Bilinen Risk Faktörleri Ne Kadar Önemli?**

#### **Kontrol Edilebilir mi?**

##### **Mustafa Turhan ŞAHİN**

Çoğunlukla genetik yatkınlığı olan bireylerde beliren atopik dermatit (AD), tipik inatçı kaşıntı yakınması ve tekrarlayıcı karakteri ile kronik, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Hanifin-Rajka kriterleri ile tanı konulabilmektedir. Son yıllarda atopik dermatit görülme sıklığı giderek artmaktadır.<sup>1,2</sup> Karmaşık bir sendrom olan AD'de eksojen faktörler olarak da adlandırılan çeşitli risk faktörleri başlatıcı rol oynamaktadırlar. Genetik yatkınlık, epidermal bariyer fonksiyon bozukluğu, bağışıklık sisteminin çeşitli antijenlere karşı artmış ve anormal reaksiyonu, gıda ve çevresel allerjenlere IgE ilişkili duyarlılık, AD oluşumunda görev almaktadır.<sup>3-5</sup> Bu derlemede, bilinen risk faktörlerinin ne kadar önemli oldukları ve kontrol edilebilirlikleri sorgulanacaktır.

Atopik dermatitte risk faktörleri denilince akla gelen faktörler: sosyoekonomik durum, kalabalık aile, emzirme/emzirmeme, gıdalar, inhalan allerjenler, iklim, çevre kirliliği, kontakt ajanlar, bakteriler, mantarlar, viruslar, stres, annenin sigara ve alkol kullanımı.<sup>6</sup>

#### **Sosyoekonomik Durum**

Sosyoekonomik açıdan nispeten daha iyi durumdaki ailelerde daha sık görülür.<sup>7,8</sup> Hijyen hipotezine göre sanayileşmiş ülkelerde erken yaşta azalmış mikrobiyal maruziyet nedeniyle atopik dermatit sıklığında artış olduğu ileri sürülmektedir. Toplumdaki sosyoekonomik gruplar arasındaki beslenme, alışkanlıklar, giyim, barınma ve sağlık hizmetlerinden yararlanma tercihleri hastalığı etkileyebilmektedir. Ev tozu akarlarının çoğalmasına neden olan kentsel ev ortamı farklılıklarında atopik dermatit riski artar. Özellikle sabunlanarak ve sık yapılan banyo ya da duş, evde evcil hayvan besleme ve ultraviyole maruziyeti de risk faktörleri arasındadır.<sup>6,9,10</sup> Bu risk faktörü hastalık gelişimi açısından önemlidir ve dikkatli yaklaşırsa kontrolü mümkündür.

#### **Kalabalık Aile**

Ailedeki çocukların doğum sırasının atopik dermatitte önemi olduğunu vurgulayan yayınların bir kısmında kardeş sayısı fazlalığı ile atopik dermatit görülme sıklığı ters orantılı bulunmuş, diğer bazı çalışmalarda da geniş ailelerde atopik dermatit daha



az tespit edilmiştir.<sup>11-14</sup> Bu ilişkinin anlamlı olup olmadığı kesin değildir; çelişkili sonuçlar vardır. O nedenle, çok dikkate alınmamalıdır.

### **Emzirme / Emzirmeme**

Anne sütü ile beslenen bebeklere göre, inek sütü ya da soya sütü ile beslenen bebeklerde daha erken yaşta atopik dermatit ortaya çıktığına dair tespitler vardır. Ancak bu ilişki net değildir. Bu konuda çelişkili sonuçlar gözlenmiştir. Uzun süre anne sütüyle beslenen bebeklerde atopik dermatit daha hafif seyretmektedir. 4 aydan kısa süreli emzirme söz konusu olan durumlarda, bebek hipoallerjik mama ile beslendiğinde gıda alerjisi ve atopide anlamlı azalma olmaktadır.<sup>15-18</sup> Farklı sonuçlar mevcut olmasına rağmen, anne sütünü mümkün olduğu kadar uzun süre kullanarak ve eğer kısa sürede kesilmesi gerekiyorsa hipoallerjik mamalarla bebeği besleyerek atopinin erkenden ortaya çıkışına engel olunabilmektedir.

### **Gıdalar**

Atopik dermatit patogeneğinde gıdalar önemlidir. Yumurta, inek sütü, buğday, soya, fındık, fıstık, ve ceviz en fazla suçlanan gıdalardır. Yapılan çalışmalarda, atopik dermatitli bebeklerde ve genç ergenlerde neredeyse yarı yarıya oranda gıda alerjisi gösterilmiştir. İki yaşın altındaki atopik dermatitli çocuklarda gıdalarla, 2-5 yaş arası çocuklarda ise hem gıdalarla hem de aeroallerjenlerle atopik dermatit arasında ilişki bildirilmektedir. Ergenler ve erişkinlerde de gıdalara karşı reaksiyonlar gelişebilmektedir. Ancak bu reaksiyon, çocuklarda izlenen ve klasik süt ve yumurta allerjenleriyle oluşan reaksiyon kadar yaygın izlenmemektedir.<sup>1,19-21</sup> Olayı tetikleyen gıdalar tespit edilerek, diyetten elimine edilebilirse, atopik dermatit kontrol altına alınabilir.

### **İnhalan allerjenler**

İnhalan allerjenler, atopik dermatitlilerde zaten bozulmuş olan epidermal bariyere penetre olarak kontakt allerjen reaksiyonlara neden olmaktadır. Atopik dermatitin şiddetindeki mevsimsel alevlenmeler, çoğunlukla polenlere maruz kalınmasıyla açıklanmaktadır. İnhalan allerjenleri sıralamak gerekirse: ev tozu akarları, hayvan tüyleri (kedi, at), polenler (çimen, huş ağacı), ve bazı küfler. Atopik dermatitliler bu allerjenlerden uzak durmalıdırlar. Ev tozu akarlarının bronşiyal provokasyon testinde bronşlara ulaşması durumunda, yeni atopik dermatit lezyonları ortaya çıkmakta ve eski lezyonlar da alevlenmektedir. Aeroallerjenlere duyarlılığın derecesi atopik dermatitin şiddeti ile doğrudan ilişkili bulunmuştur.<sup>8,19,22</sup> Özellikle belirli mevsimlerde aeroallerjenlerden uzak durmak alevlenmeleri engellemek açısından önemli olabilir.

### **İklim**

Atopik dermatit semptomlarının yaygınlığı bulunulan enlem ile pozitif ilişkili, ortalama yıllık sıcaklık değeriyle ile negatif ilişkili olarak değerlendirilmektedir. Atopik dermatitin şiddetlenmesinde ya da gerilemesinde mevsimsel değişiklikler de rol oynamaktadır. Kış aylarında ortam neminin azalmasıyla birlikte deri kurumakta ve atopik dermatit şiddetlenmekte, yaz aylarında ise sıcaklık artışı ve terlemeyle birlikte ortam nemi arttığı için sıklıkla spontan remisyon oluşmaktadır. Nadiren güneş ve terlemeyle birlikte bazen atopik dermatit şiddetlenebilmektedir.<sup>19,22-24</sup> Kış aylarında şiddetlenen bu durum, bol nemlendirici kullanılarak kontrol altına alınabilir.

### **Çevre Kirliliği**

Atopik dermatit ile çevre kirliliği arasındaki ilişki çok güçlü değildir. Bu konuda çelişkili çalışma sonuçları mevcuttur. Bazı çalışmalarda, otomobil egzosu ve nitrojen dioksit yoğunluğu fazla olan şehirlerde atopik dermatit prevalansı yüksek olarak bulunmuştur.<sup>25</sup> Bu duruma çare olacak şekilde büyük metropollerde oturan atopik kimseler, atopik dermatitleri alevlenmesin diye kendilerini çevre kirliliğinden korumak durumundadırlar.

### **Kontakt Ajanlar**

Kuru deri ve bozulmuş epidermal bariyer iritanlarla ve diğer dış faktörlerle etkileşimde önemli bir rol oynar. Atopik dermatit için en önemli ekzojen risk faktörleri iritanlar ve allerjik maddelerdir. Atopik dermatit kliniğinin şiddetlenmesinde rol oynayan iritanlar: düşük nem, sabun ve benzeri yağ çözücülerine aşırı maruz kalınması, hava kirliliği, havuzlardaki klor ve çözücüler. Atopik dermatitlilerde tipik olarak yün intoleransı da görülebilir. Sentetik giysiler, deterjanlar, topikal ilaçlar, deri bakım ürünleri, nikel, kokular, koruyucular ve Peru balzamu, atopik dermatiti uyarak şiddetlendirebilmektedir.<sup>19,26-28</sup> Burada bahsedilen kontakt ajanların tamamından uzak durmaya çalışmak atopik dermatitten uzak durmak için önemli bir ön şarttır. Bu amaçla pamuklu giysiler giymek, kokusuz ve koruyucusuz kozmetolojik ürünler uygulamak, deterjan içermeyen temizlik ajanlarını kullanmak, ilaçları topikal olarak uygulamaktan kaçınmak ve gündelik hayatta kullandığımız kemer, kol saati, kolye ve bileklik gibi takıların nikelsiz olmasına dikkat etmek önemlidir.

### **Bakteriler**

Atopik dermatitlilerin bakteriyel deri floraları sağlıklı kişilerden farklıdır. Deri de kolonize olan *Stafilokokkus aureus*, süperantijenler üreterek ve Th2 benzeri sitokin oluşturarak atopik dermatitin kötüleşmesinde önemli rol oynar. *S. aureus* suşlarının ürettiği enterotoksinin de atopik dermatit şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Konak direncinde önemli rolü olan antimikrobiyal peptidlerin eksik olması nedeniyle *S. aureus* atopik dermatitli deride kolonize olabilmektedir.<sup>29-32</sup> Bu nedenle, atopik dermatitlilere normal tedavilerine ek olarak uygulanacak antistafilokokkal bir tedavi, hastalığın iyileşme hızını belirgin şekilde artıracaktır.

## **Mantarlar**

**Malassezia:** Atopik dermatitlilerdeki epidermal bariyer hasarı nedeniyle, mayalar immun sistemle temas kurabilmektedir. Özellikle üst gövde yerleşimli *Malassezia*ların atopik dermatitteki rolleri gösterilmiştir. Buna karşın antifungal tedavinin atopik dermatit tedavisindeki yeri tartışmalıdır.<sup>33-35</sup>

**Kandida:** Özellikle *Kandida albicans*ı içeren *Kandida* türleri, sağlıklı bireylere oranla atopik dermatitlilerin normal ve lezyonlu derilerinde daha sık üretilmektedirler.<sup>36</sup>

**Dermatofitler:** Atopik dermatitlilerde dermatofitozlar daha şiddetli seyretmekte ve tedavileri daha zor olmaktadır. Th2 yolağındaki artış bu durumdan sorumlu tutulmaktadır. Atopik dermatit kliniği antimikotik tedavi ile düzelebilmektedir.<sup>34,36</sup>

Mantarların doğrudan atopik dermatite neden olmadıkları, ancak allerjik veya immunolojik olmayan bir mekanizmayla alevlenmesini sağladıkları gözlenmiştir.<sup>19</sup> Çeşitli bilgilere rağmen, mantarların da rolü olduğunu düşündüğümüz durumlarda, atopik dermatit tedavisine antimikotik tedavinin de eklenmesi iyileşme hızını olumlu yönde etkileyecektir.

## **Virüsler**

Atopik dermatitlilerde, Herpes simpleks ve suçiçeği virusuyla dissemine reaksiyon gelişme riski artmıştır. Suçiçeği aşısından bu hastalarda kaçınmak gerekir. Atopik dermatitin alevlenmesini tetiklediği bildirilen diğer virüsler: Epstein-Barr, Paraenfluenza, Respiratuvar sinsitiyal virus, CMV.<sup>8,37</sup> Bu virüslardan özellikle kaçınmazsak da, en azından aşı anlamında suçiçeğinde olduğu gibi virüslardan uzak durabiliriz.

## **Stres**

Dermatolojide pek çok hastalıkta stresin rolü olduğu gibi, atopik dermatitin oluşumunda da psikolojik faktörlerin önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Stresin, artmış IgE ve Th2 yanıtına kaymayla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Utanma, gerginlik veya stres kaçınma hissinde artışa neden olmaktadır. Atopik dermatitlilerin yarısında hastalığın stresle tetiklenebildiği bildirilmiştir. Psikolojik destek ve davranış modifikasyonu tedavide yararlı olmaktadır.<sup>19,25,38,39</sup> Stresten mümkün olduğunca uzak durmak, ve gerekirse psikolojik destek almak, var olan atopik dermatit yakınmasına da iyi gelecektir.

### Sigara ve Alkol

Gebelikte veya emzirme döneminde annenin sigara kullanımı, çocuklarda atopik dermatit gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Gebelikte pasif sigara içiminin de aynı etkiyi gösterdiği ileri sürülmektedir.<sup>40,41</sup> Bu nedenle, gebelikte ne annenin ne de yakın çevresinin sigara içmemesi önerilmelidir.

Alkol tüketiminin atopik dermatit üzerine etkisi tam bilinmemektedir. Ancak gebeliği sırasında alkol alan astımlı annelerin çocuklarında yaşamın ilk 7 yılında atopik dermatit görülme riskinin arttığı bildirilmiştir.<sup>42</sup> Bu bilgiyi tüm atopik dermatitli annelere geneller isek, gebelik sırasında alkol tüketilmemesi atopik dermatit gelişme riskini azaltacaktır.

### Kaynaklar

1. Taşkapan O. Çocuklarda Atopik Dermatit. *Türkderm* 2011;45 Özel Sayı 2: 90-98.
2. Taşkapan O. Besin Allerjileri ve Atopik Dermatit. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2: 32-40.
3. Şenol M, Özerol E, Şaşmaz S, Şahin K, Turan F, Soytürk D. Serum Immunoglobulin and Complement Levels in Atopic Skin Diseases. *J Turgut Ozal Medical Center* 1997;4:47-49.
4. Aral M, Arıcan Ö, Gül M, Şaşmaz S, Koçtürk SA, Kastal Ü, ve ark. The Relationship between Serum Levels of Total IgE, IL-18, IL-12, IFN gamma and Disease Severity in Children with Atopic Dermatitis. *Mediators Inflamm* 2006;4:73098.
5. Fry L. Atopik Ekzema Atlası. New York: Parthenon publishing 2004; 25-33.
6. Şaşmaz S, Can İ. Atopik dermatit ve ekzojen faktörler. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2012; 5: 71-76.
7. Aragonés AM, Toledo RF, Calatayud AM, Cerda Mir JC. Epidemiologic, Clinical and Socioeconomic Factors of Atopic Dermatitis in Spain: Alergologica-2005. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19suppl:27-33.
8. Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New Insights into Atopic Dermatitis. *J Clin Invest* 2004;113:651-657.
9. Mercer MJ, Joubert G, Ehrlich RI, Nelson H, Poyser MA, Puterman A, ve ark. Socio-economic status and prevalence of allergic rhinitis and atopic eczema symptoms in young adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:234-241.
10. Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M. Breast feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:520-527.
11. Olesen A, Ellingsen A, Olesen H, Juul S, Thestrup-Pedersen K. Atopic Dermatitis and Birth Factors: Historical Follow up by Record Linkage. *Br Med J* 1997;314:1003-1008.
12. Strachan DP. Hay Fever, Hygiene, and Household Size. *Br Med J* 1989;299:1259-1260.
13. Jarvis D, Chinn S, Luczynska C, Burney P. The Association of Family Size with Atopy and Atopic Disease. *Clin Exp Allergy* 1997;27:240-245.
14. Harris J, Cullinan P, Williams H, Mills P, Moffat S, White C, ve ark. Environmental Associations with Eczema in Early Life. *Br J Dermatol* 2001;144:795-802.

15. Friedman NJ, Zeiger RS. The Role of Breast- Feeding in The Development of Allergies and Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1238-1248.
16. Civelek E, Şahiner ÜM, Yüksel H, ve ark. Prevalence, burden, and risk factors of atopic eczema in schoolchildren aged 10-11 years: a national multicenter study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:270-277.
17. Amri M, Elhani I, Doussari S, Amir A. Atopic Dermatitis and Prolonged Exclusive Breast-Feeding. *Ann Dermatol Venereol* 2012;139:257-260.
18. Host A, Halken S. Primary Prevention of Food Allergy in Infants Who Are at Risk. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:255-259.
19. Guttman-Yassky E. Atopic Dermatitis. In: Tur E, ed. *Environmental Factors in Skin Diseases*. *Curr Probl Dermatol* 2007;35:154-172.
20. Cudowska B, Kaczmarski M. Atopy Patch Test in The Diagnosis of Food Allergy in Children with Atopic Eczema Dermatitis Syndrome. *Rocz Akad Med Bialymst* 2005;50:261-267.
21. Werfel T, Breuer K. Role of Food Allergy in Atopic Dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:379-385.
22. Peroni DG, Piacentini GL, Bodini A, Rigotti E, Pigozzi R, Boner AL. Prevalence and Risk Factors for Atopic Dermatitis in Preschool Children. *Br J Dermatol* 2008;158:539-543.
23. Weiland SK, Husing A, Strachan DP, Rhezak P, Pearce N, ISAAC Phase One Study Group. Climate and The Prevalence of Symptoms of Asthma, Allergic Rhinitis, and Atopic Eczema in Children. *Occup Environ Med* 2004;61:609-615.
24. Simpson EL, Hanifin JM. Atopic Dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:115-128.
25. Schultz Larsen F, Holm NV, Henningsen K. Atopic Dermatitis: A Genetic-Epidemiologic Study in A Population-Based Twin Sample. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:487-494.
26. Hanifen J, Saurat JH. Understanding Atopic Dermatitis: Pathophysiology and Etiology. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(suppl):1-68.
27. Dei-Cas I, Dei-Cas P, Acuna K. Atopic Dermatitis and Risk Factors in Poor Children From Great Buenos Aires, Argentina. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:299-303.
28. Loeffler H, Pirker C, Aramaki J, Frosch PJ, Happle R, Effendy I. Evaluation of Skin Susceptibility to Irritancy by Routine Patch Testing with Sodium Lauryl Sulfate. *Eur J Dermatol* 2001;11:416-419.
29. Şenol M, Özerol İH, Şaşmaz S, Şahin K, Soytürk D, Özcan A. Staphylococcus Aureus Colonization in Atopic Skin Diseases. *J Turgut Ozal Medical Center* 1996;3:299-302.
30. Leung DY, Hauk P, Strickland I, Travers JB, Norris DA. The Role of Superantigens in Human Diseases: Therapeutic Implications for The Treatment of Skin Diseases. *Br J Dermatol* 1998;139 (suppl s53):17-29.
31. Tomi NS, Kranke B, Aberer E. Staphylococcal Toxins in Patients with Psoriasis, Atopic Dermatitis, and Erythroderma, and in Healthy Control Subjects. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:67-72.
32. Ong Py, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, ve ark. Endogenous Antimicrobial Peptides and Skin Infections in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1151-1160.
33. Kim TY, Jang IG, Park YM, Kim HO, Kim CW. Head and Neck Dermatitis: The Role of Malassezia Furfur, Topical Steroid Use and Environmental Factors in Its Causation. *Exp Dermatol* 1999;24:226-231.
34. Faergemann J. Atopic Dermatitis and Fungi. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:545-563.

35. Ikezawa Z, Kondo M, Okajima M, Nishimura Y, Kono M. Clinical Usefulness of Oral Itraconazole, An Antimycotic Drug, for Refractory Atopic Dermatitis. *Eur J Dermatol* 2004;14:400-406.
36. Gupta AK, Batra R, Bluhm R, Boekhout T, Dawson TL Jr. Skin Diseases Associated with *Malassezia* species. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 785-798.
37. Beltrani VS, Boguniewicz M. Atopic Dermatitis. *Dermatol Online J* 2003; 9(2): 1.
38. Wong W, Chuh A, Zawar V. The Skin and The Mind. *Aust Family Physician* 2006;35:723-725.
39. Gieler U, Niemeier V, Brosig B. Psychoimmunology and Evaluation Therapeutic Approaches. In: Bieber T, Leung DYM, eds. *Atopic Dermatitis*. New York: Marcel Dekker, inc; 2002. p.43-66.
40. Schäfer T, Dirschedl P, Kunz B, Ring J, Uberla K. Maternal Smoking During Pregnancy and Lactation Increases The Risk for Atopic Eczema in The Offspring. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:550-556.
41. Lee SL, Lam TH, Leung TH, Wong WH, Schooling M, Leung GM, ve ark. Foetal Exposure to Maternal Passive Smoking is Associated with Childhood Asthma, Allergic Rhinitis, and Eczema. *Scientific World Journal* 2012;2012:542983. Epub 2012 Aug 13.
42. Carson CG, Halkjaer LB, Jensen SM, Bisgaard H. Alcohol Intake in Pregnancy Increases the Child's Risk of Atopic Dermatitis. The COPSAC Prospective Birth Cohort Study of a High Risk Population. *PLoS One* 2012;7: e42710.



---

## **Atopik Dermatit**

### **Atopik Dermatiti Olan Çocuklarda Tedavi,**

### **Atopik Yürüyüşü Önleyebilir mi?**

#### **Emine DERVİŞ**

Atopik dermatit(AD) çocukların %10-20'si, erişkinlerin % 1-3'ünde görülen belirgin deri kuruluğu, yoğun inatçı kaşıntı ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Olguların % 75' inde puberteden sonra spontan gerilirken erişkin dönemde de devam edebilir.<sup>1</sup> Genetik eğilim, bozulmuş immunité, epidermal bariyer fonksiyon bozukluğu ve çevresel faktörler etyoloji ve patogeneze yakından ilişkilidir.<sup>2</sup> Çocuklarda AD sıklığı son yıllarda artmıştır ve bu artış astım, alerjik rinokonjunktivit, eozinofilik özofajit ve gastroenterit sıklığındaki artışla paraleldir.<sup>1</sup> Öte yandan bazı ülkelerde 5-10 yıl içinde atopi prevalansında değişiklikler ortaya çıkmıştır. Daha önce atopik hastalık oranlarının yüksek olduğu Yeni Zelanda ve İngiltere'de prevalansta azalma olurken Afrika, Latin Amerika ve Asya'nın bazı bölgelerinde hastalık oranlarında artma görülmüştür. Yaşam alanının kırsal, kentsel alanda veya çiftlikte olması, diyet alışkanlıkları, hijyen durumu, infeksiyon etkenleri ve allerjenlerle temas, hava kirliliğine maruz kalma ile genetik faktörlerin kombinasyonu atopi gelişmesinde belirleyici faktörlerdir.

Çocukluğunda ev hayvanları, çiftlik hayvanları ile teması olan, pastörize edilmemiş süt içen, endotoksinlerle karşılaşmış kişilerde alerjik belirti sıklığı azalmaktadır. Mikrobiyal temasın artması ile alerjik sensitizasyonun azalması arasında açık bir ilişki vardır.<sup>3</sup> Trafikte ortaya çıkan gazlar, sigara dumanı gibi kimyasal kirleticilerle yoğun teması olan çocuklarda da hem atopi hem astım riskinde artma gözlenmektedir.<sup>4</sup> Atopik dermatit, astım ve alerjik rinitten oluşan atopik triadın ilk bulgusu AD' dir. Bu birliktelik hakkında, ortak bir fenotipin birbirinden bağımsız olarak birlikte görülebilen hastalıkları olduğu görüşü yanı sıra birbirini takip eden hastalıklar olduğu şeklinde iki görüş bulunmaktadır. İkinci görüş atopik yürüyüş olarak tanımlanır ve infantlarda atopik dermatitin çocuklukta astım ve/ veya alerjik rinite progresyonunu ifade eder.<sup>1</sup>

#### **Atopik Dermatitli Çocuklarda Tedavi**

Atopik dermatit tedavisinde amaç belirti ve semptomların azaltılması, alevlenme derecesinin ve sıklığının önlenme ve azaltılması, hastalık seyrinin değiştirilmesi ve olası atopik yürüyüşün engellenmesidir. Çocuğun yaşı, ihtiyaçları, lezyon dağılımı ve genel hastalık seyri dikkate alınarak kişisel tedavi stratejileri oluşturulmalıdır. Hastalığın seyrindeki değişiklikler yakından izlenerek akut alevlenme veya kronik idame



tedavileri ve bunların geçişleri ayarlanmalıdır. Başarılı bir tedavi için hasta ve ailenin eğitimi şarttır. Hem hastalığın seyri hem tedavi seçenekleri ve bunların yan etkileri hakkında doğru bilgi sahibi olmaları hasta ve ailenin tedaviye uyumunu arttıracaktır gibi özellikle ebeveynlerde yan etkiler konusunda oluşan anksiyeteyi azaltacaktır.<sup>1</sup>

Atopik dermatit hasta ve ailelerinin yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen bir hastalıktır. Erken yaşta AD gelişen çocuklarda 10 yaş civarında hiperaktivite ve dikkat eksikliği riski artmaktadır. Uyku problemleri nedeniyle emosyonel ve davranışsal bozuklukların gelişmesi kolaylaşmaktadır. Bu nedenlerle tedavi planlamalarında gereğinde hasta ve yakınlarının psikolojik destek almaları sağlanmalıdır.<sup>2</sup>

### **Dermatiti Tetikleyebilen Faktörlerden Korunma**

Hastalığı tetikleyen faktörler hastalar arasında değişkendir. Ev tozları, hayvan epiteli gibi aeroallerjenlerin rolü net olmamasına rağmen şüphe edilen olgularda önlemler alınabilir.<sup>1,5</sup> Yiyecek allerjenleri bazı hastalarda tetikleyici olabilir, iki yaş altı çocuklarda gıda kısıtlamasının AD gelişimini % 20 civarında azaltabileceğini ileri süren araştırmacılar vardır.<sup>2</sup> Ancak çocukta malnutrisyon sebebi olabilecek sıkı diyetler önerilmemeli, fark edilen tetikleyicilerden kaçınılmalıdır. Yiyeceklerden inek sütü, yer fıstığı, fındık, soya, buğday, balık, kabuklu deniz hayvanları potansiyel uyarıcı olabilir.<sup>1,5</sup>

AD için; deterjan, sabun, alkol, koku maddesi içeren temizlik malzemelerinin teması, yün ve sentetik içeren giysiler, psikolojik stres, aşırı ısı ve terleme tetikleyici olabilen diğer faktörler olup hastalara sakınmaları doğrultusunda bilgiler verilmelidir.<sup>1</sup>

### **Deri Bakımı**

Nemlendiricilerin AD' i doğrudan iyileştirdiğine dair kesin veriler olmamasına rağmen AD' de görülen deri kuruluğunu iyileştirdikleri için sık kullanılırlar. Merhemler yüksek konsantrasyonlarda lipid içerdikleri için genellikle krem veya losyonlardan daha etkilidirler. Seramidli ürünler deride nemi tutmada oldukça yararlıdır.<sup>1,6</sup> Banyolar deri hidrasyonu ve temizliğini sağlar. İnfekte ekzemanın debridmanını ve stafilokok kolonizasyonunun azalmasını sağlarlar, topikal uygulamalardan önce yapılması ürünün penetrasyonunu artırır. Ilık banyolar tercih edilmeli, çok sıcak, kokulu, köpüren banyolardan kaçınılmalıdır. Kullanılan temizlik ürününün nötr veya hafif asidik Ph'da olmasına dikkat edilmelidir. Banyo sonrası deriyi ovalamaksızın hafif dokunmalarla kurulayıp üç dakika içinde bol miktarda emülsiyon uygulanması nemin en iyi şekilde muhafazasını sağlar. Bir emülsiyonun diğerine üstünlüğünü gösteren çalışma yoktur.<sup>1,6</sup>

### **Ataklarda Topikal Tedavi**

Düzgün deri bakımına ve korunma stratejilerine rağmen çocukların çoğu tedavi gerektiren ataklar yaşar. Hafif-orta yoğunluktaki alevlenmelerde kaşıntı, eritem, ekskoriye papüller gözlenir. Daha şiddetli alevlenmelerde sürekli kaşıntı, yoğun eritem, ekskoriyasyon, sızıntı, kabuklanma ve likenifikasyon bulguları mevcuttur. Ataklarda inflamatuvar cevabı inhibe etmek üzere topikal kortikosteroidler ve topikal kalsinörin inhibitörleri kullanılır.<sup>1,2,5</sup>

### **Topikal Kortikosteroidler**

Pediyatrik popülasyonda AD alevlenmelerinde ilk sırada kullanılacak ilaç grubu topikal kortikosteroidlerdir. Antiinflamatuvar, antiproliferatif, immunsupresif ve vazokonstriktör etkileriyle etkin atak kontrolü sağlarlar. En çok önerilen metilprednisolon aseponattır. Topikal kortikosteroidlerin (KS) uzun yıllardan beri kullanılmaları nedeniyle tolerabilite ve güvenilirlikleri iyi bilinmektedir. Atrofi, stria, telenjektazi, akne gibi lokal yan etkiler özellikle yüz, boyun, kasık gibi hassas alanlarda daha sık görülebilir. Hipotalamo-hipofizer-adrenal aks supresyonu, büyüme geriliği, kemik dansite azalması gibi sistemik yan etkiler nadirdir. Tedavi sonrası relaps, steroid duyarsızlığı nadir de olsa görülebilir. 12 yaş altı çocuklarda çok güçlü KS'ler kullanılmamalı, infantlarda hafif güçtekiler tercih edilmelidir. Kullanım süreleri 5-10 gün ile sınırlanmalıdır. Ailelerde sık görülen steroid fobisi ilacın optimal dozun altında kullanılmasına neden olabileceği için ailelerin doğru bilgilendirilmesi önemlidir.<sup>1,5,6</sup>

Topikal kortikosteroidlerin kullanım şekli hekimler arasında değişiklik gösterebilir. Bazıları daha güçlü KS ler ile tedaviye başlayıp hastalık aktivitesi azaldığında gücünü azaltır. Bazı hekimler kısa süre güçlü steroid kullanıp ardından relaps görülene kadar emülsiyon kullanımına geçer. Bazıları ise daha az güçlü steroidi daha uzun süre kullanır. Günde bir veya iki kez uygulama arasında fark görülmemiştir.<sup>1</sup>

### **Topikal Kalsinörün İnhibitörleri (TKİ)**

Takrolimus ve pimekrolimus FDA tarafından ikinci basamak AD tedavisinde, topikal kortikosteroidlere alternatif olarak, iki yaş üstü hastalara kullanımı önerilen TKİ'dir. TKİ antijen spesifik veya nonspesifik T hücre ve mast hücre aktivasyonuna bağlı proinflamatuvar sitokinlerin üretimini ve salınımını bloke ederler.<sup>1</sup> Kısa süreli ve aralıklı kronik tedavide, orta-şiddetli AD tedavisinde, diğer topikalere yeterince cevap vermeyen veya bu tedavilerin verilemediği, immun yetmezliği olmayan kişilerde kullanılır. Genellikle iki yaş üstü hafif-orta şiddetli AD'li hastalarda %1 pimekrolimus krem; 2-15 yaş arası orta-şiddetli AD'li çocuklarda %0.03 takrolimus merhem; 16 yaş üstü orta-şiddetli AD'li hastalarda %0.03-%1 takrolimus merhem önerilir.<sup>6</sup> Topikal kalsinörin inhibitörleri özellikle persiste hastalığı, sık alevlenmeleri olan, sürekli topikal steroid ihtiyacı gösteren hastalarda ve özellikle göz çevresi, yüz, boyun, genital

bölge gibi topikal KS kullanımında yan etki riski yüksek bölgelerin tedavisinde önemlidir. Sistemik kalsinörin inhibitörlerine benzer etki mekanizmaları ve nadir malignite bildirilerine bağlı olarak 2006 yılında FDA tarafından TKİ' nin emniyeti hakkında uyarı konmuştur. Aslında klinik çalışmalar minimal sistemik absorpsiyon gösterir, sistemik immunsupresyonu ve gecikmiş tip hipersensitivite cevabının etkilendiğini ve deri kanseri riskinin arttığını destekleyen bulgular yoktur.<sup>1,5</sup> Kısa süreli veya uzun süreli- aralıklı(4 yıla varan) kullanımlarda etkin ve güvenli oldukları gösterilmiştir. Hastalık alevlenmelerinde düzenli kullanım yanı sıra relapsları engellemek için aralıklı tedavi rejimlerinin (haftada 2 gün) etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>2</sup>

## **İlave Tedaviler**

Atopik dermatitte pruritis tedavisinde sistemik antihistaminiklerin direkt etkileri olmasa da sedasyon yapıcı antihistaminikler (hidroksizin-difenhidramin) uyku bozukluklarına etkileri nedeniyle tercih edilirler. İkinci kuşak antihistaminikler daha az yararlıdır, ancak alerjik uyarılardan etkilenen hastalarda faydalı olabilirler. Şiddetli AD' li hastalarda H1 reseptör antagonist etkisi yüksek olan, trisiklik antidepresan, doksepin önerilebilir.<sup>1</sup> AD lezyonları bakteriyel kolonizasyon ve proliferasyon için uygun bir ortam sağlar. Lezyonlarda %90' lara varan oranlarda stafilokokus aureus izole edilebilir. Dilue edilmiş sodyum hipoklorit içeren banyolar lokal infeksiyon gelişimini engelleyebilir, sistemik antibiyotik ihtiyacını azaltabilir. Folikülit, piyoderma, bal rengi krutlar gibi belirgin infeksiyon bulguları görüldüğünde kısa süreli sistemik antibiyotikler kullanılmalıdır. 7-10 gün süre ile 1.-2. kuşak sefalosporinler veya semisentetik penisilinler, alerjik kişilerde klindamisin veya fusidik asid önerilebilir.<sup>1,7</sup> Geniş alanlarda topikal antibiyotik kullanımından direnç riski nedeniyle sakınılmalıdır. Küçük bölgelerde lokalize infeksiyonlarda 7-10 gün kullanılabilirler. Duyarlılıkları nadir olduğu için kullanımları tercih edilen topikal antibiyotikler fusidik asid ve mu-pirosindir.<sup>2</sup>

AD'li hastalar rekürren viral infeksiyonlara, fungal infeksiyonlara yatkındır. İnfeksiyon bulgularının oluşması durumunda disseminasyon riski nedeniyle uygun tedaviler hemen yapılmalıdır. AD'li hastalarda çiçek aşısı veya aşılanmışlarla temas fatal yaygın döküntüye neden olabilir. Bu yüzden çiçek aşısı kontrendikedir.<sup>1</sup> Şiddetli AD' li hastalar veya standart topikal tedaviye direnç gösteren hastalarda ıslak bandaj uygulamaları faydalı olabilir. Bu tedavi deri hidrasyonunu artırır, kaşımayı engelleyici bir engel oluşturur, okluzif bariyer olarak etki eder, deriye topikal steroidlerin penetrasyonunu artırır. Dikkatsiz kullanımda maserasyona, sekonder infeksiyona, deri kuruluşuna neden olabileceği için bu tedavinin uygulandığı hastalar tecrübesi olan hekimler tarafından izlenmelidir.<sup>1,5</sup> Atopik dermatitli hastaların tedavisinde fototerapi önemli bir tedavi seçeneği olmakla beraber 12 yaş altı çocuklarda önerilmemektedir.<sup>5</sup>

### **Sistemik Tedavi**

Atopik dermatitli hastaların çoğu hafif şiddette olup genellikle standart tedavi yeterli olur. Orta şiddetteki AD prevalansı %7-33, şiddetli AD prevalansı % 0-13 civarındadır. Orta- şiddetli dermatiti olan ve topikal tedaviye dirençli bir grup hastada sistemik tedavi gerekebilir. Uluslararası kılavuzlar; akut alevlenmelerde kısa süreli olarak sistemik steroidin kullanılabileceğini, fakat uzun süreli kullanımdan kaçınmak gerektiğini bildirir.<sup>7</sup> Dirençli AD'li hastalarda siklosporin etkinliği çok iyi çalışılmış bir immunsupresandır. T hücre fonksiyonlarının inhibisyonu ile immun sistem hücrelerini doğrudan etkiler. Standart topikal tedavi ile kontrol edilemeyen hastalarda siklosporin AD semptom skorlarını belirgin azaltır; hastalığın yaygınlığı, kaşıntı ve uyku bozuklukları azalır ve hastalarda yaşam kalitesi düzelir. Tavsiye edilen başlama dozu 5 mg/ kg/gün olup klinik iyileşme görüldükten sonra 1,5-3 mg/kg/gün dozuna düşürülür. Tedavi süresi 6-12 ay olabilir.<sup>5,7</sup> Pediatrik çalışmalarda çocuklarda renal toksisite ve hipertansiyon nadirdir. 3 aylık çok sayıda kürler veya 1 yıla kadar uzayan kullanımlarda yan etki farkı görülmemiştir.<sup>8</sup> En sık görülen yan etkiler; hipertansiyon, renal fonksiyon bozukluğu, baş ağrısı, hipertrikoz, gingival hiperplazi ve parestezi-dir. Şiddetli AD' li çocuklarda güvenli, etkin ve iyi tolere edilen bir ilaçtır, ancak olası maligniteler için uzun süreli izleme çalışmaları yetersizdir.<sup>7</sup>

Azotiopürin; siklosporinin uygun olmadığı veya cevapsız olduğu hastalarda kısa süreli kullanılabilir. 1-3 mg/kg/gün dozunda, bireysel thiopurin metil transferaz seviyesine göre doz ayarlanarak tedavi planlanmalıdır. Miyelosupresyon, hepatotoksisite, infeksiyon yatkınlığı gibi yan etkileri olan immunsupresif etkili bu ilacın aslında AD için endikasyonu yoktur. Çocukluk AD'i için saptanmış protokoller yoktur. Bir çalışmada şiddetli AD' li 48 çocukta azotiopürin kullanılması sonucu 28 hastada mükemmel, 13 hastada iyi cevap elde edilmiş, belirgin yan etki görülmemiş ve tedavi 2 yıl kadar sürdürülmüştür.<sup>9</sup> Siklosporine cevapsız hastalarda diğer bir seçenek interferon(IFN) $\gamma$  dir, ancak çalışmalar yetersizdir. Intravenöz Immunglobulinle (IVIg) küçük çalışmalar yapılmış ancak sonuçları başarılı bulunmamıştır.

Sistemik steroid, siklosporin, azotiopürine veya IFN- $\gamma$  ya cevapsız hastalarda anti-tümör nekrozis faktör (infliksımab) önerilmiştir. Az sayıda hasta ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Lökotrien inhibitörlerinin AD tedavisinde aktüel bir etkisi görülmemiştir. Metotreksatin çocukluk atopik dermatiti deneyimi nadirdir. Mikofenolat mofetil mikofenolik asitten derivelenen bir immunsupresan olup immunmodulatuar etkilere sahiptir. 2007'de Heller ve arkadaşları şiddetli dirençli AD' li 14 çocukta mikofenolat mofetil (30-50 mg/kg/gün) kullanmış, başarılı sonuçlar bildirmiştir. En sık görülen yan etkiler %10-30 hastada bulantı, kusma, diyare, abdominal rahatsızlıktır.<sup>10</sup> Omalizumab, humanize monoklonal anti-IgE antikorudur. Serumda sirküle serbest IgE miktarında önemli azalma meydana getirir. 12 yaş ve üstü hastalarda astım, allerjik rinit, yiyecek allerjisi ve lateks allerjisinde etkinliği gösterilmiştir. AD'de rolü tam

anlaşılmamıştır. Az sayıda olgu ile yapılmış çocukluk dönemine ait çalışmalar bulunmaktadır.<sup>11</sup> AD ve yiyecek allerjisi olan hastalarda faydalı olabileceği ileri sürülmektedir. Sonuçta şiddetli inatçı AD'in sistemik tedavisinde kanıtlarla ikna edici tek ilaç siklosporindir. Sistemik KS' ler kısa süreli tedavide kullanılır, kanıta dayalı çalışmalar yoktur. Azotiopürin, IFN- $\gamma$ , IVIg veya infliksimab siklosporine cevap alınmadığında veya kullanılmıyorsa alternatif olabilirler. Mikofenolat mofetil, omalizumab konusunda daha ileri çalışmalar gerekmektedir.<sup>7</sup>

## **Atopik Yürüyüş**

Atopik yürüyüş; atopik dermatitli infantlarda zaman içinde astım ve alerjik rinokonjunktivit şeklinde gelişen progresyonu tanımlamak için kullanılır. Dermatit çocukların %80'inde spesifik gıda allerjileri ile beraber ilk bir yılda başlar. Astım daha geç başlar, ilk yılda %42 oranında iken 8 yaşından önce çocukların %92' sinde semptomlar gelişir. Rinokonjunktivit birinci yılda %35 oranında görülürken, 5 yaşına kadar % 59 civarında görülür.<sup>4</sup>

Ekzemanın şiddeti astım gelişme riskiyle doğru orantılıdır. En şiddetli ekzema olgularında hafif ekzema olgularına göre 4,8 kat fazla astım krizi görülür. 1950'den 2006'ya 26 ekzema izleme çalışmasının sistemik derlemesinde tüm ekzemalı hastaların yaklaşık %30 unda 6 yaşına kadar astım geliştiği ve atopik olanların astım gelişimine daha yatkın olduğu saptanmıştır.<sup>4</sup> Yaşamın erken dönemlerinde ekzema, şiddetli ekzema, alerjik sensitizasyon (atopi- IgE duyarlılığı), erken dönemde wheezing, alerjik rinit, erkek cinsiyet ve yiyecek allerjisi (özellikle inek sütü ve tavuk yumurtası) astım gelişimi için bağımsız risk faktörleridir.<sup>12</sup> Atopik yürüyüşün varlığı doğum kohort çalışmaları ile gösterilmiştir. Ancak tüm hastalarda ekzemadan astıma doğru değildir. Bazı hastalarda revers alerjik yürüyüş (astımdan ekzemaya) ve bazı hastalarda ekzema olmadan rinit ve astımdan oluşan respiratuar alerjik yürüyüş şeklinde görülebilir.<sup>4</sup>

Son zamanlarda atopik yürüyüşün başlangıcı ile ilgili dikkatler epidermisin bariyer fonksiyonuna yönelmiştir. Stratum korneumda her korneosit sıkı çapraz bağlantılarla ve bunların üzerini örten iskelet proteinleriyle bir arada tutulur. Bariyer fonksiyonunda önemli rolü olan diğer yapılar; kladin, desmoglein, filaggrin, seramid ve proteazlardır. Deri bariyerinin anahtar görevleri allerjen ve iritan girişinden koruma ile transepidermal su kaybının kontrolüdür. AD'li hastaların yaklaşık % 50 sinde filaggrin gen defektleri saptanmıştır. Filaggrin stratum granulozum korneositlerinin lameller cisimciklerinde bulunan önemli bir proteindir. Stratum korneumun ekstraseküler matriksinin vital komponentini oluşturur.<sup>13</sup> Filaggrin mutasyonunda keratin çapraz bağlantıların zayıflığı epidermis bariyer fonksiyonunu bozar. İnfeksiyon direnci azalır, transepidermal su kaybı artar, allerjen ve iritan absorpsiyonu artar. Bariyerdeki fonksiyon bozukluğu lokal epidermal TH-2 inflamasyona ve sonra sis-

temik inflamasyona yol açabilir.<sup>4</sup> Hayvan modellerinde filaggrin defekti lezyonal deriden allerjen girişini kolaylaştırmış, spesifik IgE oluşumuna ve TH-17 ekspresyonuna neden olmuştur.<sup>13</sup> Filaggrin mutasyonlarının tanımlandığı bir infant grubu okul yaşına kadar izlenmiş ve zaman içinde bu çocuklarda ekzema, astım, allerjik rinit geliştiği görülmüştür.<sup>4</sup> Bu sonuçlar; deri bariyer bozukluğunun allerjen penetrasyonunda artmaya neden olup, riskli bireylerde IgE duyarlılığı, allerji ve astım gelişimini kolaylaştırabileceği hipotezine neden olmuştur.<sup>4,13</sup>

### **Atopik Yürüyüşün Önlenmesine Yönelik Yaklaşımlar**

#### **Deri Bariyerinin Onarımı**

Atopik dermatit riski yüksek infantlarda doğumdan itibaren deri bariyerinin korunması sağlanabilirse bu infantlarda AD'in önlenebileceği veya seyrinin değişebileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Örnek bir çalışmada bir yıldan uzun süre emülsiyon kullanan çocuklarda herhangi bir yan etki gelişmemiş ve takiplerde benzer gruplardan daha düşük düzeyde AD gelişmiştir.<sup>14</sup> Emülsiyonların düzenli kullanılması AD'in önlenmesinde yeni bir stratejidir. Riskli infantlarda emülsiyonların düzenli kullanımı bariyer fonksiyonunu iyileştirerek yiyecek alerjisi, allerjik astım gibi IgE aracılı hastalıkların gelişimini önleyebilir.<sup>14</sup> Emülsiyonlar krem veya merhem formunda olup içeriklerindeki su ve lipidlerle stratum korneumu destekleyerek bariyer fonksiyonunu iyileştirir. Çeşitli deri bariyer onarım kremleri geliştirilmiş olmasına rağmen bunların vazelin gibi hidrokarbon yapısındaki nemlendiricilerden üstün olduğu gösterilmemiştir.<sup>6</sup>

#### **İlaçlarla Tedavi**

İlaçlarla ilgili en önemli çalışmalardan biri AD'li 1-2 yaş grubu çocuklara 18 ay setrizin tedavisi verildikten sonra 18 ay izlendikleri çalışmadır. İzlenen tüm AD'li çocuklarda değil, ancak çimen poleni ve ev tozu akarı duyarlılığı olan çocuklarda astım başlangıcı gecikmiş ve iyilik hali ortalama 3 yıl devam etmiştir.<sup>15</sup> Daha sonra levosetrisinle yapılan benzer bir çalışmada ise olumlu yönde sonuç elde edilmemiştir.<sup>16</sup> Atopik yürüyüş risk grubundaki çocuklarda inhaler steroid kullanımı ve pimekrolimus krem kullanımı da yürüyüşü durdurmada başarısız bulunmuştur.<sup>4</sup> Allerjik rinokonjunktivitli çocuklarda spesifik immunoterapi, rinokonjunktivitinin hafiflemesini ve ileriye yönelik astım riskinin azalmasını sağlamıştır.<sup>17</sup>

#### **Probiotikler**

Probiotiklerin intestinal bariyer fonksiyonunu normalize etmede ve allerjik inflamatuvar sitokin üretimini azaltmada etkili olabilmesine dayanılarak yiyecek alerjisi, ekzema, allerjik rinit önlenmesi ve tedavisinde yararlı olabilecekleri ileri sürülmektedir.

Özellikle atopi kişisel öyküsü, atopili çocuğu olan, sezaryan doğum planlanan, erken membran rüptür hikâyesi ve yakın zamanda intestinal bakteri infeksiyonu hikâyesi olan annelerde doğumdan 4-6 hafta önce ve doğum sonrası probiotik kullanımının yeni doğan atopisini önlemede yararlı olabileceğini destekleyen çalışmalar bulunmaktadır.<sup>4</sup> Kukkonen ve arkadaşlarının çalışması laktobasil ve bifidobakter içeren probiotiklerle yenidoğan ve anne diyetinin 2 yaşa kadar genel atopik hastalık sıklığını azaltmadığını, ancak özellikle IgE ile ilişkili AD sıklığını azalttığını göstermiştir.<sup>18</sup> Lee ve arkadaşları bu konuda yapılmış çeşitli çalışmalarını değerlendirerek oluşturdıkları 1581 olguluk araştırmada probiotiklerin AD'yi önleyici olabileceğini göstermişlerdir.<sup>19</sup>

## **Beslenme**

Atopik yürüyüşün engellenmesinde infantların emzirilmesi de incelenmiştir. Anne sütünde allerjiden koruyucu immun yapıların bulunduğu bilinmektedir ve çalışmalar infantların en az 4 ay emzirilmesinin atopi koruyucu olduğunu desteklemektedir. Emziremeyen annelerin atopi riskli infantlarında allerji riski düşük hidrolize formüllerin kullanılması önerilmektedir.<sup>4,20</sup> Çocuklarda katı gıdaların daha geç verilmesinin atopik yürüyüş üzerinde etkili olmadığı gösterilmiştir. Beslenmede sağlıklı gebe ve çocuk diyeti teşvik edilmelidir. Meyve, sebze, bakliyat, yağlı balık, tam tahıllar, düşük trans yağlar, basit şekerlerle beslenme bir strateji olabilir. Yiyecek antijenlerinden sakınmanın atopi gelişme olasılığını azalttığına dair inancı arttırmak için daha fazla kanıt gerekmektedir.<sup>20</sup>

## **İlaçlardan Sakınma**

Atopi gelişmesinde bazı ilaçların rolü üzerinde durulmuştur. Özellikle çocuk ve gebelerde yoğun kullanılan asetaminofenle atopik hastalık gelişme riskinde artış olduğunu destekleyen bazı çalışmalar bulunmaktadır. Maternal ve çocukluk döneminde mümkünse antibiyotik ve asetaminofenden kaçınılmalıdır.<sup>20</sup>

## **Kaynaklar**

1. Krakowski AC, Eichenfield LF, Dohil MA: Management of atopic dermatitis in the pediatric population. *Pediatrics* 2008;122:812-824.
2. Garnacho-Saucedo G, Salido-Vallejo R, Moreno-Gimenez JC: Atopic dermatitis: Update and proposed management algorithm. *Actas Dermosifiliogr* 2013;104:4-16.
3. Spergel JM: From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:99-106.
4. Gordon BR: The allergic march: can we prevent allergies and asthma? *Otolaryngol Clin N Am* 2011;44:765-777.

5. Ring J, Alomar A, Bieber T, ve ark: Guidelines for treatment of atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1176-1193.
6. Simpson EL: Atopic dermatitis: a review of topical treatment options. *Curr Med Res Opin* 2010;26:633-640
7. Ricci G, Dondi A, Patrizi A, Masi M: Systemic therapy of atopic dermatitis in children. *Drugs* 2009;69:297-306.
8. Harper JI, Ahmed IA, Barclay G, ve ark: Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol* 2000;142:52-58
9. Murphy LA, Atherton D: A retrospective evaluation of azathioprine in severe childhood atopic eczema, using thiopurine methyltransferase levels to exclude patients at high risk of myelosuppression. *Br J Dermatol* 2002;147:308-315.
10. Heller M, Shin HT, Orlow SJ, ve ark: Mycophenolate mophetil for severe childhood atopic dermatitis: experience in 14 patients. *Br J Dermatol* 2007;157:127-132.
11. Lane JE, Cheyney JM, Lane TN, et al. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with omalizumab. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:68-72
12. Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z: The atopic march: Progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3:67-73.
13. Hogan MB, Peele K, Wilson NW: Skin barrier function and its importance at the start of the atopic march. *J Allergy* 2012;1-7.
14. Simpson EL, Berry TM, Brown PA, Hanifin JM: A pilot study of emollient therapy for the primary prevention of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:587-593.
15. Warner JO, Etac Study Group. Early treatment of the atopic child. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108: 929-937.
16. Simons FE: Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: an 18 month study. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:535-542.
17. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, ve ark: Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma:10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007;62:943-948.
18. Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, ve ark: Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:192-198.
19. Lee J, Seto D, Bielory L: Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:116-121.
20. Ciaccio CE, Portnoy JM: Strategies for primary prevention of atopy in children. *Pediatric allergy and immunology* 2008;8: 493-499.





---

## **Atopik Dermatit**

### **Kalsinörin İnhibitörlerinin Önemi,**

### **Güvenilirliği ve Kullanım Süreleri**

#### **Mustafa KULAÇ**

Topikal kalsinörin inhibitörleri takrolimus pomat ve pimekrolimus krem sırasıyla 2000 ve 2001 yıllarında topikal steroidlere yanıt vermeyen vakalarda, hastaların topikal steroidi tolere edemediği veya kullanımı uygun olmayan atopik dermatit vakalarında kullanılması için FDA onayı almıştır.<sup>1,2</sup> Plasebo kontrollü kısa dönem<sup>3,4</sup> ve uzun dönem<sup>5,6</sup> çalışmalarda her ikisinin de etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca takrolimus pomat hem yetişkin hem de çocuk atopik dermatitli hastalarda 1 yıla kadar kullanımlarda güvenli ve atak sayısını azaltma, yaşam kalitesini yükseltme açısından etkin bulunmuştur.<sup>7,8</sup> Reitamo ve ark.<sup>9</sup> takrolimus pomat ile hidrokortizon butiratu karşılaştırdıkları çalışmada her ikisini de benzer etkinliğe sahip bulmuşlardır. Hilary ve ark.<sup>10</sup> tarafından yapılan meta analizde takrolimus %0,1 pomat orta-yüksek potent kortikosteroidlere benzer etkinlikte bulunmuştur. Yapılan bazı çalışmalarda takrolimus %0,1 pomat kortikosteroid tedavilerinden daha etkin olduğu gözlenmiştir.<sup>11-17</sup> Bununla birlikte bir meta analiz<sup>10</sup> ve iki çalışmada<sup>18,19</sup> pimekrolimus krem orta-şiddetli atopik dermatitte kortikosteroidlere göre daha az etkili bulunmuştur. Chen ve ark. tarafından yapılan takrolimus %0,1 pomat ve pimekrolimus %1 kremin etkinliğinin karşılaştırıldığı meta analizde takrolimusun pimekrolimusa oranla anlamlı şekilde etkin olduğu gösterilmiştir.<sup>20</sup> Yapılan farklı çalışmalar da bu durumu destekler nitelikte bulundu.<sup>21,22,23</sup>

Topikal kalsinörin inhibitörleri atopik dermatitli hastalardaki kaşıntının giderilmesinde de önemli katkı sağlar. Kullanımın ilk günlerinden itibaren hem çocuk hem de yetişkin hastalarda kaşıntının kontrolünde etkili bulunmuştur. Hem takrolimusun<sup>24,25</sup> hem de pimekrolimusun<sup>19,26</sup> bu etkinliği çalışmalarla gösterilmiştir. Henüz 12-13 yıldır kullanımda olan topikal kalsinörin inhibitörlerinin uzun vadede ne kadar güvenilir olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Topikal kalsinörin inhibitörlerine bağlı akut dönem yan etkileri anafaksi, iritasyon, ağrı ve diğer lokalize reaksiyonları içerir.<sup>27</sup> En sık görülen yan etkisi genellikle ilk günlerde olan uygulama alanındaki geçici sıcaklık ve yanma hissidir.<sup>3-9,20</sup> Hem takrolimus krem<sup>11,12,14,15</sup> hem de pimekrolimus pomat<sup>18,19</sup> topikal kortikosteroidlere oranla bu duruma daha çok neden olurken, topikal takrolimus kullanımı bu yan etkiye pimekrolimus'a oranla daha fazla neden olmaktadır.<sup>21-23</sup> Bu durum ilacın kullanılmana devam edilmesiyle bir hafta içinde ortadan kalkar veya azalır.<sup>23</sup> Diğer olası yan etki enfeksiyon gelişimidir. Topikal kalsinörin inhibitörleriyle egzama herpetikum ve egzama molluskatum gelişimi bildirilmiştir.<sup>28,29</sup> Buna karşın takrolimus pomat ile topikal kortikosteroidlerin karşılaştırıl-

diğı çalışmalarda lokal enfeksiyon riskini artırma oranı benzer bulunmuştur.<sup>11,12,15</sup> Pimekrolimus ile kortikosteroidlerin karşılaştırılmasında benzer bulunmakla birlikte bir çalışmada vücut yüzey alanının %30 dan fazlasına kullanıldıkları durumda pimekrolimusa bağlı lokal enfeksiyon riski topikal kortikosteroidlere oranla artmış bulunmuştur.<sup>18</sup> İki kalsinörin inhibitörünün karşılaştırıldığı çalışmalarda ise enfeksiyon riski açısından anlamlı fark bulunamamıştır.<sup>21-23</sup> Hem takrolimus pomat hem de pimekrolimus krem kortikosteroidlerin aksine cilt atrofisine neden olmamaktadır.

Malignite gelişimine neden olma ihtimali halen kalsinörin inhibitörlerinin güvenlik açısından en önemli tartışma nedenidir. Kalsinörin inhibitörlerinin kullanımıyla ilişkilendirilen 22 lenfoma ve 9 non melanotik deri kanseri vakası mevcuttur.<sup>10</sup> Yapılan hayvan deneylerinde lenfoma gelişiminin artmış olduğunu gösterse de bu hayvanların serum kalsinörin inhibitörü düzeyleri topikal kalsinörin inhibitörlerini kullanan atopik dermatitli hastalardan 30 kat daha yüksek bulunmuştur.<sup>30</sup> Altı yılı aşkın klinik ve prelinik verilerde lenfoma riskinde herhangi bir artış gözlenmemiştir.<sup>31</sup> Bu konu ele alınırken atopik dermatitli hastaların lenfoma riskinin normal popülasyondan yüksek olduğu da göz ardı edilmemelidir. Bir diğer tartışma konusu fotokarsinogenite veya non melanotik deri tümörü oluşma riskindeki artıştır. Bu birlikteliği gösteren vakalar olsa da yapılan klinik çalışmalar bu ilişkiyi doğrulamamaktadır.<sup>32-34</sup> 2 yaş altı çocuklarda kalsinörin inhibitörlerinin kullanımıyla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.<sup>35,36</sup> Güvenli kullanım açısından en uzun süreli verileri içeren çalışmalar takrolimus için 4 yıl<sup>37</sup>, pimekrolimus içinse 26 haftadır.<sup>38</sup>

Klasik atopik dermatit tedavisinde esas olan inaktif dönemlerde nemlendiricilerle cilt bariyerini güçlendirmek egzama ortaya çıktığıdaysa topikal steroid veya kalsinörin inhibitörlerini kullanmak şeklindedir. Topikal kortikosteroidlerin uzun süre kullanımları sonucu cilt atrofisi ve stria geliştirme riskinden dolayı idame tedavi mümkün olmamaktadır. Topikal kalsinörin inhibitörlerinin birinci basamak tedavide kullanılmaları cost-efektivite açısından tartışmalı olmakla birlikte orta-şiddetli atopik dermatitli çocuk hastalarda proaktif dönemde haftada iki kez %0,03 takrolimus pomat kullanımının atak sayısını azalttığı ve ataksız geçen süreyi uzattığını ve bu şekilde ek maliyet getirmenin aksine daha cost-efektif olduğunu gösteren yayınlar da mevcuttur.<sup>39,40</sup>

Sonuç olarak;

- Topikal kalsinörin inhibitörleri atopik dermatitte etkinliği kanıtlanmış ilaçlardır.
- Kortikosteroidlere göre akut dönemde lokal irritasyon bulguları daha çok rastlansa da uzun dönem kullanımda atrofi ve stria gelişiminin olmaması bu ilaçların özellikle yüz, intertrijinal bölgeler gibi problemlili alanlarda kullanımına olanak sağlamaktadır.

- Topikal kalsinörin inhibitörleri kendi aralarında karşılaştırıldığında takrolimusun pimekrolimusa oranla daha etkin olduğu, pimekrolimusun ise daha az lokal irritasyon yaptığı gözlenmiştir.
- Lenfoma ve kutanöz malignite gelişimine neden olabilecekleri şüphesi yapılan çalışmalarda doğrulanamamıştır.
- Son yapılan çalışmalarda topikal takrolimusun haftada 2 kez kullanımının orta-şiddetli atopik dermatitli hastalarda atak sıklığı ve sayısını azalttığı gösterilmiştir.

### Kaynaklar

1. US FDA. New drug application 21 -202 approval letter [online]. Available from URL: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2001/21-302\\_ELIDEL\\_Approv.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2001/21-302_ELIDEL_Approv.pdf) [Accessed 2011 Apr 3]
2. US FDA. New drug application 50-777 approval letter [online]. Available from URL: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2000/507771tr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2000/507771tr.pdf) [Accessed 2011 Apr 3]
3. Ruzicka T, Bieber T, Schoepf E ve ark. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. N Engl J Med 1997; 337: 816–821.
4. Van Leent EJ, Graber M, Thurston M, Wagenaar A, Spuls PI, Bos JD. Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. Arch Dermatol 1998; 134: 805–809.
5. Reitamo S, Wollenberg A, Schoepf E ve ark. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. Arch Dermatol 2000; 136: 999–1006.
6. Meurer M, Foellster-Holst R, Wozel G ve ark. Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six-month study. Dermatology 2002; 205: 271–277.
7. Wollenberg A, Reitamo S, Girolomoni G ve ark. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. Allergy 2008; 63: 742–750.
8. Thaci D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA ve ark. Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study. Br J Dermatol 2008; 159: 1348–1356.
9. Reitamo S, Rustin M, Ruzicka T ve ark. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with hydrocortisone butyrate ointment in adult
10. Hillary C, Frankef and Abrar A. Qureshi. Comparative Effectiveness of Topical Calcineurin Inhibitors in Adult Patients with Atopic Dermatitis. Am J Clin Dermatol 2012; 13
11. Mandelin J, Remitz A, Virtanen H, ve ark. One-year treatment with 0.1% tacrolimus ointment versus a corticosteroid regimen in adults with moderate to severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, comparative trial. ActaDerm Venereol 2010; 90: 170-174
12. Doss N, Reitamo S, Dubertret L, ve ark. Superiority of tacrolimus 0.1 % ointment compared with fluticasone 0.005% in adults with moderate to severe atopic dermatitis of the face: results from a randomized, double-blind trial. Br J Dermatol 2009;161:427-434

13. Neumann E, Amtage D, Bruckner-Tuderman L, ve ark. A single-center open label long-term comparison of tacrolimus ointment and topical corticosteroids for treatment of atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6:548-553
14. Reitamo S, Ortonne JP, Sand C, ve ark. A multi centre, randomized, double blind, controlled study of long-term treatment with 0.1 % tacrolimus ointment in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2005;152:1282-1289
15. Reitamo S, Rustin M, Ruzicka T, ve ark. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:547-555
16. FK506 Ointment Study Group. Phase III comparative study of FK506 ointment versus betamethasone valerate ointment in atopic dermatitis (trunk/extremities). *Nishinihon J Derm* 1997;59:870-879
17. FK506 Ointment Study Group. Phase III comparative study of FK506 ointment versus alclometasone dipropionate ointment in atopic dermatitis (face/neck). *Hihuka Kiyo [Dermatology Bulletin]* 1997;92:277-282
18. Luger TA, Lahfa M, Folster-Holst R, ve ark. Long-term safety and tolerability of pimecrolimus cream 1 % and topical corticosteroids in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Dermatol Treat* 2004;15:169-178
19. Luger T, Van Leent EU, Graeber M, ve ark. SDZ ASM 981: an emerging safe and effective treatment for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001;144:788-794
20. Chen SL, Yan J, Wang FS. Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Dermatolog Treat* 2010;21:144-156.
21. Abramovits W, Fleischer Jr AB, Jaraez E, ve ark. Adult patients with moderate atopic dermatitis: tacrolimus ointment versus pimecrolimus cream. *J DrugsDermalol* 2008 Dec; 7: 1153-1158
22. Fleischer Jr AB, Abramovits W, Breneman D, ve ark. Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream in adult patients with moderate to very severe atopic dermatitis. *J Dermatol Treat* 2007; 18: 151-157
23. Palier AS, Lebwohl M, Fleischer Jr AB, ve ark. Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream with a similar safety profile in the treatment of atopic dermatitis: results from 3 randomized, comparative studies. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:810-822
24. Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S, Lawrence ID, Leung DY, Hanifin JM. A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. *Pediatric Tacrolimus Study Group. J Allergy Clin Immunol* 1998;102:637-644.
25. Nakagawa H, Etoh T, Ishibashi Y ve ark. Tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *Lancet* 1994;344:883.
26. Eichenfield LF, Thaci D, de Prost Y, Puig L, Paul C. Clinical management of atopic eczema with pimecrolimus cream 1% (Elidel) in paediatric patients. *Dermatology* 2007; 11: 3-17.
27. Qureshi AA, Fischer MA. Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: balancing clinical benefit and possible risks. *Arch Dermatol* 2006;142: 633-637
28. Luübbe J, Pournaras CC, Saurat JH. Eczema herpeticum during treatment of atopic dermatitis with 0.1% tacrolimus ointment. *Dermatology* 2000; 201: 249-251.
29. Wetzel S, Wollenberg A. Eczema molluscatum in tacrolimus treated atopic dermatitis. *Eur J Dermatol* 2004; 14: 73-74.

30. Hultsch T, Kapp A, Spergel J. Immunomodulation and safety of topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. *Dermatology* 2005;211:174-187.
31. Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, Fernández C, Paul CF. Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 808-816.
32. Thaçi D, Salgo R. Malignancy concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28: 52-56.
33. Margolis DJ, Hoffstad O, Bilker W. Lack of association between exposure to topical calcineurin inhibitors and skin cancer in adults. *Dermatology* 2007; 214: 289-295.
34. Ring J, Barker J, Behrendt H ve ark. Review of the potential photocarcinogenicity of topical calcineurin inhibitors. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 663-671.
35. Patel RR, Vander Straten MR, Korman NJ. The safety and efficacy of tacrolimus therapy in patients younger than 2 years with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1184-1186.
36. Reitamo S, Mandelin J, Rubins A ve ark. The pharmacokinetics of tacrolimus after first and repeated dosing with 0.03% ointment in infants with atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 2009; 48: 348-355.
37. Reitamo S, Rustin M, Harper J ve ark. A 4-year follow-up study of atopic dermatitis therapy with 0.1% tacrolimus ointment in children and adult patients. *Br J Dermatol* 2008; 159: 942-951.
38. Langley RG, Eichenfield LF, Lucky AW ve ark. Sustained efficacy and safety of pimecrolimus cream 1% when used long-term (up to 26 weeks) to treat children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2008; 25: 301-307.
39. Thaçi D, Chambers C, Sidhu M ve ark. Twice-weekly treatment with tacrolimus 0.03% ointment in children with atopic dermatitis: clinical efficacy and economic impact over 12 months. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 1040-1046.
40. Healy E, Bentley A, Fidler C, Chambers C. Cost-effectiveness of tacrolimus ointment in adults and children with moderate and severe atopic dermatitis: twice-weekly maintenance treatment vs. standard twice daily reactive treatment of exacerbations from a third party payer (U.K. National Health Service) perspective. *Br J Dermatol* 2011; 164: 387-395.



---

## Atopik Dermatit

### Atopik Dermatitte Yardımcı Tedaviler

#### Suhan GÜNAŞTI

Atopik dermatit (AD) günümüzde, tüm dünyada çocukluk çağında yaklaşık %20, erişkin döneminde ise %2 sıklıkla görülen kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. AD, immün sistemin bozulmuş işleyişi ve deri bariyerinin kusurunu içeren karmaşık bir etyolojiye sahiptir. AD' in kronik olması, geleneksel tedavi yöntemlerinin semptomatik olup hastaları memnun etmemesi ve ayrıca yan etkileri gerek hastaları gerekse hekimleri alternatif, yardımcı tedavi arayışına yönlendirmiştir. Hastalar, doktorların kendilerini yeterince dinlemedikleri, fazla sayıda ağır ilaç kullandıkları, reçete ettikleri ilaçlar ile kür sağlayamadıkları için ayrıca doğal yöntemlerin zararsız olduğu ve hastalığı tamamen ortadan kaldıracığı ile ilgili reklamlardan etkilendiklerinden dolayı alternatif tedaviyi tercih etmeye yönelmişlerdir. Tavsiye edilen tedaviler konvansiyonel ana tedavilerin yerine geçmekten çok onları tamamlayıcı tedavilerdir. İki ana gruba ayrılırlar; bitkisel ve bitkisel olmayan tedaviler.

#### Fitoterapi

Bitkisel tedaviler oral, topikal veya enjeksiyon yoluyla uygulanabilirler. Bitkinin kök, yaprak, çekirdek, çiçek, sap, tohum gibi herhangi bir parçası kullanılabilir. Sık kullanılanlar ve literatürde adı geçenler genellikle Çin bitkisel tedavileridir. Birçok bitkisel ürünün bilimsel değeri ve klinik yararı olabilir. Ancak çoğu bitkisel tedavide altın standart kontrollü klinik çalışma yoktur. Bu nedenle etkinlikleri ve güvenilirlikleri ile ilgili doğru bilgiler yoktur. Bunlardan **Zemaphyte** adlı ürün 10 bitkinin bileşiminden oluşmuştur. Mekanizmasının dendritik hücreleri modüle etmesi, kutanöz Langerhans hücrelerini, dolaşan serum IgE'yi ve vasküler adezyon moleküllerini azaltması olarak gösterilmiştir.<sup>1</sup> Yapılan çalışmalarda kaşıntı, eritem ve yüzey hasarını düzeltmede plasebodan daha etkili olduğu gösterilmiştir. Zemaphyte ve diğer Çin bitki tedavilerinin karışımı kullanımı sonrası diare, transaminazlarda yükselme, geriye dönüşümlü dilate kardiyomyopati, fatal hepatik nekroz, nefropati ve hastalığın alevlenmesi gibi yan etkiler bildirilmiştir. **Sarı papatyanın** (Kamillosan) özü lipooksijenaz, siklooksijenaz yolaklarını ve aynı zamanda histamin salınımını inhibe eder. Topikal olarak uygulanmaktadır.<sup>1</sup> Orta derecede AD'li hastalarda kamillosan %0,5 hidrokortizon ve plasebo ile karşılaştırıldığında hidrokortizondan hafif derecede, plasebodan ise ileri derecede daha etkili olduğu gösterilmiştir. Yan etki olarak alerjik kontakt dermatit bildirilmiştir. **Çuha çiçeği yağının** (Efamol) sadece taşıyıcı olarak yağ içerisinde su emülsiyonları kullanıldığında stratum korneum bariyerini sağlamlaştırdığı ve AD'li hastaların bulgu ve semptomlarında etkili olduğu gösterilmiştir. Delta-6-desaturaz enzimi linoleik asidi gama linoleik aside dönüştürür ve çuha



çiçeği yağı gama linoleik asit bakımından zengindir. AD gelişiminde delta-6-desatüráz enzim fonksiyonunda bozukluğun da rol oynayabileceği saptanmıştır.<sup>2,3</sup> Çuha çiçeği yağının oral olarak verilmesinin epidermisteki yağ asitleri üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir.

**Hodan yağı** da (borage oil)<sup>4</sup> gama linoleik asit içerir ancak AD'de etkisi tartışmalıdır. **Sarı kantaron yağının** (St. John's wort) hafif-orta derecede atopik ekzemada belirgin pozitif terapötik etkisi olduğu bildirilmiştir.<sup>3,5</sup> **Hindistan cevizi yağının** nemlendirici etkisi yanında stafilokok kolonizasyonunu azaltıcı etkisinden, **ayçiçeği tohumu yağının** ise anti-inflamatuar ve bariyer onarıcı etkisinden dolayı AD'li hastalarda yararlı olabileceği bildirilmiştir.<sup>2</sup>

**Palmiye çekirdeği yağının** özünden (Ecsafe) elde edilen özel yağ asidi karışımının AD'de etkili olduğu konusyla ilgili bulgular henüz çalışma aşamasındadır. Atopik dermatitli 27 yenidoğan ve çocuk ile 4 yetişkinden oluşan toplam 31 hastayı içeren çalışmada hastaların derilerinde gözle görülür iyileşmenin olduğu ve hastaların yarısının da semptomatik iyileşme gösterdiği bulunmuştur. Etkinlik ve güvenilirlik değerlendirmeleri için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## **Diyet**

İntestinal mikroflora immün gelişim için önemlidir ve alerjik rahatsızlıkların gelişiminde rolü olabilir. Hijyen hipotezine göre infantların intestinal kolonizasyonundaki değişiklikler atopik hastalıkların son 10-20 yılda artışına neden olmuştur. Gastrointestinal sistemin normal florasında olan mikroorganizmaların yenidoğanın immün sistemini eğittiğine inanılır. Bu eğitim, Th2 eğilimli prenatal cevabı "dengelenmiş immün cevaba" dönüştürmektir. Bu da self antijenlere toleransı ve diğer dokulara immün cevabın olgunlaşmasının arttırılmasını içerir. **Probiyotikler** canlı yararlı mikroorganizmalardır (*Lactobacillus* ve *Bifidobacteria* türleri), **prebiyotikler** ise komensal bakterilerin patojenik olmayan suşlarının selektif olarak büyümesini sağlar. Her ikisi de immün cevabı modüle eder. Pre, probiyotiklerin veya ikisinin birlikte kullanımının (**sinbiyotikler**) AD'li çocukların hastalığının önlenmesinde veya tedavisinde etkili olduğunu gösteren çalışmalarla birlikte plasebodan farksız olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.<sup>3,5</sup> AD'de diyet ile ilgili tedaviler birçok çalışmada tanımlanmıştır. İnek sütünün eliminasyonunun tedavisel değerinin kanıtlandığı çalışmalar mevcuttur. Ancak doğal aromaların, yiyecek katkı maddelerinin eliminasyonunun yararlı olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte, etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. **Eliminasyon diyeti**, tıbbi öykü, pozitif deri testi veya spesifik serum IgE testi olan ve plasebo kontrollü yapılan oral provokasyon testleri sonucu pozitif olan hastalarda yarar zarar oranı göz önünde bulundurularak dikkatlice uygulanmalıdır.

### **Vitamin B12**

AD' lilerde serum nitrat seviyesinin atopik olmayanlara göre daha yüksek olduğu saptanmış ve topikal nitrik oksit sentetaz uygulanan 15 hastada eritem ve kaşıntıda azalma gözlenmiştir. 41 erişkin AD'li hastaya nitrik oksiti inaktive etme özelliğinden dolayı vitamin B12 topikal olarak uygulanmış ve vitamin B12'nin hastalığın süresinde ve şiddetinde plasebodan daha etkili olduğu bulunmuştur.<sup>3,6</sup>

### **Vitamin D**

Vitamin D' nin aktif formu koruyucu antimikrobiyal peptidlerin ekspresyonunu indükler. Topikal vitamin D3'ün farelerde erken ve geç hipersensitivite reaksiyonlarını inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca bir grup hastada ekzemanın kış aylarında kötüleştiği saptanmış ve bu durumun kısmen vitamin D yetersizliğine bağlı olabileceğini düşünülmüştür. Yine bir çalışmada vitamin D seviyesi ile ekzemanın şiddeti arasında ters bir ilişki saptamışlardır. Bu bilgiler ışığında yapılan çalışmalarda oral vitamin D takviyesinin AD' nin bulgu ve semptomlarını düzeltebileceğini saptamışlardır.<sup>3,6</sup>

### **Homeopati**

Homeopati yönteminin temeli benzeri ile tedavi etmektir. Ultra dilüsyon ve mikrodozlar kullanılarak tedavi uygulanır. Dilüsyon o kadar fazladır ki çoğu ilaç tek bir molekül içermeyebilir. Buna rağmen bazı hastalarda (plasebonun gücü de denebilir) gerçek düzelmeye gözlenmiştir. Harvard Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılan bir çalışmada hastalar plasebo aldıklarını bilseler bile hastalıklarında ölçülebilir bir düzelmeye saptandığı gözlenmiştir.<sup>7,8</sup>

### **Bariyer Kremler**

Formüllerinde aktif ilaç içermeyen moleküllerdir. Deriyi nemlendirir, hasarlı stratum korneumu onarır ve epidermal bariyerin bütünlüğünü düzeltirler. Bunlardan Atopiclair % 2 glycyrrhetic asit ve fındık yağı içerir, Mimyx N-palmitoylethanolamindir (PEA) ve PEA anti-inflamatuar özellikleri olan doğal esansiyel yağ asididir.<sup>9</sup>

### **Mozart Müziği**

Bir çalışmada AD'li 50 hastadan 25'ine Mozart'ın piyano konçertosu, 25'ine de Beethoven'ın senfonisi dinletilmiş ve Mozart dinleyen gruptaki hastaların prick test deri ödem yanıtlarının, lateks spesifik IgE yanıtlarının ve IL-4, -13 ve -10 düzeylerinin anlamlı düzeyde azaldığı bildirilmiştir.<sup>10</sup>

## **Kaynaklar**

1. Vender RB. Alternative Treatments For Atopic Dermatitis: A Selected Review. *Skin Therapy Letter* 7: 1-8; 2002.
2. Lio PA. Alternative Therapies in Atopic Dermatitis Care: Part 2. *Practical Dermatology* 48-50; 2011.
3. Lee J, Bielory L. Complementary and Alternative Interventions in Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin N Am* 30: 411-424; 2010.
4. Foster RH, Hardy G, Alany RG. Borage oil in the treatment of atopic dermatitis. *Nutrition* 26: 708-718; 2010.
5. Boneberger S, Rupec RA, Ruzicka T. Complementary therapy for atopic dermatitis and other allergic skin diseases: facts and controversies. *Clinics in Dermatology* 28: 57-61; 2010.
6. Ong PY, Boguniewicz M. Investigational and Unproven Therapies in Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin N Am* 30: 425-439; 2010.
7. Lio PA. Alternative Therapies in Atopic Dermatitis Care, Part I. *Practical Dermatology* 40-42; 2011.
8. Rossi E, Bartoli P, Bianchi A, Da Fre M. Homeopathy in paediatric atopic diseases: long-term results in children with atopic dermatitis. *Homeopathy* 101: 13-20; 2012.
9. <http://rosacea-support.org/atopicclair-eletone-mimyx-barrier-creams-with-no-active-ingredients.html>.
10. Kimata H. Listening Mozart reduces allergic skin wheal responses and in vitro allergen-specific IgE production in atopic dermatitis patients with latex allergy. *Behavior Med* 2003;29: 15-19.

# Pemfigus Tedavi Takibinde Kullanılan Yöntemlerin Değeri

Rıfkiye KÜÇÜKOğLU

Pemfigus, deri ve mukozaları tutan otoimmün büllü bir hastalıktır. Bu grup hastalıklar içinde ülkemizde sık görölmesi ve uzun süreli tedavi gerektirmesi nedeniyle tedavisi ve takibi, hem hasta hem de hekim için zorlu bir süreç demektir. Pemfigusun tanısında kullanılan direkt ve indirekt immunfloresan testler, artık günümüzde yaygınlaşmış olup tedavi takibinde ise indirekt immunfloresan test kullanılmaktadır.<sup>1</sup> Serumda dolaşan IgG tipi antikorların gösterildiği indirekt immunfloresan (İİF) test için bir substrat gereklidir. Substrat olarak maymun ösofagusu, kobay ösofagusu, sıçan mesanesi veya normal insan derisi kullanılır. İİF inceleme, kullanılan substrata göre farklılık gösterse de tanı amaçlı yapıldığında hastaların yaklaşık %80'inde pozitiflik saptanır. Ancak yanık, fungal infeksiyon, ilaç reaksiyonları, miyastenia gravis, sistemik lupus eritematozus, büllöz pemfigoid, sikatrisyel pemfigoidde yalancı pozitiflikler görülebilmektedir.

İİF incelemede saptanan antikor titrasyonları genellikle hastalığın aktivitesi ile paralellik göstermekte olup tedavi takibinde kullanılır.<sup>2,3</sup> Ancak teknolojinin gelişmesiyle birlikte ELİSA tekniği ile yapılan, serumda Desmoglein 1 (Dsg 1) ve Desmoglein 3 (Dsg 3) antikor düzeylerini saptamaya yönelik testler, hem laboratuvar tekniğinin kolay olması hem de kantitatif bir sonuç vermesi nedeniyle ön plana çıkmıştır. ELİSA kiti ile hasta serumundan bakılabilen bu tetkikte herhangi bir substrata gerek yoktur, bu nedenle İİF incelemede olduğu gibi substrata ait farklı sonuçlar gözlenmez. Ayrıca sayısal olarak elde edilen sonuçlar, tedavinin objektif olarak değerlendirilmesini sağlar. Pemfigusta tedavi takibi, kullanılan kortikosteroid veya immunsupresif ilaç dozlarının azaltılmasını hatta kesilmesini hedefler. Bu nedenle hastanın klinik durumunun yanısıra bazı objektif bulgulara da gereksinim vardır. Hastaya belirli aralıklarla dolaşan antikor takibi (İİF veya ELİSA ile) yaptırmak, doz azaltılmasında veya aktivasyonu haber verdiği için doz artırılmasında hekimin işini kolaylaştıracaktır. Testlerin yapılamadığı durumlarda ise her zamanki gibi klinik bulgular öncelik taşıyacaktır.

## Tanı

Bilindiği gibi sensitivite (duyarlılık), hasta olan kişiler arasında testin pozitif sonuç verme oranıdır. Spesifite (özgüllük) ise hasta olmayan kişilerde testin, negatif sonuç verme oranıdır.<sup>4</sup> Pemfigus tanısında İİF teknik ile substrat olarak özellikle maymun ösofagusu kullanıldığında, sonuçlar oldukça başarılıdır. İnsan derisi ile sensitivite %83 iken, maymun ösofagusu ile bu oran %90 olmaktadır.<sup>5</sup> Tanı amaçlı yapılan

serum testlerinde, Dsg ELİSA ile sensitivite %100, spesifite %94 bulunmuştur. Aynı çalışmada İİF ile tanı sensitivitesi %81, spesifitesi %81 olarak saptanmıştır.<sup>6</sup> 2012 yılında yapılan bir meta analizde, tanı amaçlı olarak ELİSA testi uygulanan 1058 pemfigus vulgarisli hastada Dsg 3 antikorunun sensitivitesi %97, spesifitesi %98 bulunmuştur.<sup>7</sup> Pemfigus vulgariste, yalnız oral mukoza tutulumu olan hastalarda Dsg 3, deri ve oral mukoza tutulumlu olanlarda ise hem Dsg 3 hem de Dsg 1'e karşı antikorlar bulunur. Pemfigus foliaceus'ta ise yalnızca Dsg 1'e karşı antikor oluşur. ELİSA tekniği ile pemfigusun bu alt tiplerini ayırt etmek mümkün olabilmektedir. Oysa İİF teknik ile yalnızca pemfigus tanısı konulabilmektedir. Tüm bunlara rağmen, pemfigus şüphesi olan hastalarda Dsg ELİSA incelemesi negatif geldiğinde, İİF testi ile de dışlanması gerektiği vurgulanmaktadır.

### **Tedavi Takibi**

İİF test, pemfigusta tedavi takibinde kullanıldığında, serum örnekleri titre edilerek her dilusyon için ayrı ayrı pozitiflik saptaması yapılır. Serum, 1/10 dan başlanarak pozitifliğin bittiği noktaya kadar sulandırılır. Titrasyon oranı arttıkça (örneğin 1/360) pozitiflik azalır. Remisyona giren bir hastada pozitiflik, 1 /10 titrasyona kadar düşer, hatta negatifleşir. Semikantitatif olan bu testte, mikroskopta okuyan kişinin dokudaki floresanı objektif olarak değerlendirmesi, floresan veren dokuyu iyi tanması ve artefaktları değerlendirebilmesi gerekir. Tüm bunlar, yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Dsg ELİSA testinde ise hasta serumundaki antikorlar, renk okuyucusu ile sayısal olarak değerlendirilir.Sayı yüksek ise antikor oranı da yüksek demektir. Bu testte başlangıçta hasta serumu saf olarak kullanılmış, yüksek antikor düzeyi olan hastalarda kit, doyumluğa ulaştığı için belli bir düzeyden sonra artmamış ve sabit kalmıştır.<sup>8,9</sup> Bu durum ELİSA tekniğinde sınırlayıcı özellik taşıdığı için kitlerde serumun sulandırılarak kullanılmasına başlanmış ve bu teknik ayrıntıya bağlı hataların da önüne geçilmiştir.<sup>10</sup>

Son yapılan çalışmalar, Dsg ELİSA testinin pemfigus tedavi takibinde İİF teste göre daha üstün olduğunu belirtir niteliktedir.<sup>10,11</sup> Dsg ELİSA testi, tedavi öncesi en yüksek, remisyona giren hastalarda en düşük düzeyde, relapsta ise artmış bulunur.<sup>12</sup> Ayrıca Dsg'ler, hastalar klinik remisyona girmiş olsa dahi, İİF incelemeye göre,yüksek kalabilirler.<sup>10</sup> Mukokutan tutulumu olan pemfigus vulgarisli hastalarda serum ile birlikte tükrük Dsg antikorlarına da bakılmış, tükrükteki Dsg1 antikorlarının, mukoza tutulum şiddeti ile artarken deri tutulumu şiddeti ile birlikte yükselmediği bulunmuştur. Aynı çalışmada tükrükteki anti Dsg-3, mukoza tutulum şiddeti ile ilişkisiz bulunmuştur.<sup>13</sup> Bu konuda son yapılan bir çalışmada ise anti Dsg-1' in pemfigus takibinde daha değerli olduğu, ancak yine de her iki antikorun da izlenmesi gerektiği vurgulanmıştır. Relapslar sırasında anti Dsg 1'in sensitivitesi %79, spesifitesi %87 olarak bildirilmiş, diğer taraftan anti Dsg-3, mukozal tutulum ve alevlenmelerde artış göstermemiştir.<sup>14</sup> Sonuç olarak, Dsg ELİSA testinin İİF tekniğe göre bazı üstün-

lükleri olduğu görülmektedir. Dsg ELİSA testi teknik olarak daha kolay, az zaman alıcı ve ucuz olma özelliğinin yanında, objektif ve sayısal sonuca ulaşmayı sağlamakta olup daha sensitif ve spesifiktir. Ancak tedavi seyrinde, Dsg'lerin remisyonadaki hastalarda, İİF incelemeye göre yüksek kalmasının yanısıra, relapslarda ve remisyonlarda anti Dsg3'ün hastalığın şiddeti ile dalgalanma göstermediği konusundaki çalışmalar, bu tekniğin kısıtlayıcı yönleridir. Oysaki relapslar sırasında anti Dsg-1 'de görülen anlamlı artışlar, hekim için aktivasyon habercisi olacağından, tedavi takibi açısından anti Dsg-1 daha iyi bir gösterge gibi görünmektedir. Dsg antikoru her hastada farklı değerlerde bulunduğu için, hastaya özgü bir antikor düzey haritası, bu uzun tedavi sürecinde izlem açısından çok değerli olacaktır.

### **Kaynaklar**

1. Pohla-Gubo G, Hintner H. Direct and indirect immunofluorescence for the diagnosis of bullous autoimmune diseases. *Dermatol Clin* 2011;29:365-372.
2. Bystryń JC. Interpretation of immunofluorescence tests in dermatology. *Prog Dermatolgy* 1985;19:1-8.
3. Ioannides D., Lazaridou E., Rigopoulos D. Pemphigus, *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:1478-1496.
4. IlstrupDM. Statistical methods in microbiology. *Clin Microbiol Rev* 1990;3:219-226.
5. Harman KE, Seed PT, Gratian MJ, Bhogal BS, Challacombe SJ, Black MM. The severity of cutaneous and oral pemphigus is related to desmoglein 1 and 3 antibody levels. *Br J Dermatol.* 2001;144:775-780.
6. Zagorodniuk I, Weltfriend S, Shtruminger L, ve ark. A comparison of anti-desmoglein antibodies and indirect immunofluorescence in diagnosis of pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol.* 2005;44:54-544.
7. Tampoia M, Giavarina D, Di Giorgio C, Bizzaro N. Diagnostic accuracy of enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) to detect anti-skin autoantibodies in autoimmune blistering skin diseases: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2012;12:121-126.
8. Bystryń JC, Akman A, Jiao D. Limitations in enzyme-linked immunosorbent assays for antibodies against desmogleins 1 and 3 in patients with pemphigus. *Arch Dermatol* 2002;138:1252-1253.
9. Cheng SW, Kobayashi M, Kinoshita-Kuroda K, Tanikawa A, Amagai M, Nishikawa T. Monitoring disease activity in pemphigus with enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant desmogleins 1 and 3. *Br J Dermatol.* 2002;147:261-265.
10. Kwon EJ, Yamagami J, Nishikawa T, Amagai M. Anti-desmoglein IgG autoantibodies in Patients with pemphigus in remission. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:1070-1075.
11. Erdoğan B, Mat C. Pemfigus vulgaris seyrinde serum Desmoglein- 1 ve Desmoglein-3 antikor düzeylerinin takibi ve indirekt immunfloresan yöntemi ile ilişkisi. *Dermatoz* 2012;3:81-120.

12. Anand V, Khandpur S, Sharma VK, Sharma A. Utility of desmoglein ELISA in the clinical correlation and disease monitoring of pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1377-1383.
13. Hallaji Z, Mortazavi H, Lajevardi V ve ark. Serum and salivary desmoglein 1 and 3 enzyme linked immunosorbent assay in pemphigus vulgaris: correlation with phenotype and severity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:275-280.
14. Bracke S, Speeckaert R, Van Geel N, De Bacquer D, Lambert J. Evaluation of commercially available ELISA assays as a tool for monitoring and managing pemphigus patients: a prospective study. *Eur J Dermatol* 2013;23:33-39.

### **Pemfigus'ta Adjuvan Tedaviler: IVIG, Rituksimab**

**M. Cem MAT, Ayşegül SEVİM**

Sistemik kortikosteroidler pemfigus tedavisinde kullanılan halen bütün tedavi rejimlerinde yerini koruyan ilaçlardan biridir. Kortikosteroid ihtiyacını azaltan ilaçlar yada diğer bir deyişle adjuvan ilaçlar; azotiyopürin, mikofenolat mofetil, siklofosamid, altın, metotreksat, klorambusil ve siklosporindir. Dapson, antimalaryal ajanlar ve çeşitli antibiyoterapiler de denenmiştir. Hastalığın kontrol altına alınamadığı durumlarda plazmaferez, ekstrakorporeal fotoferez, pulse kortikosteroid tedavisi veya immunadsorpsiyon gibi tedavi yöntemleri zaman zaman kullanılmaktadır.<sup>1</sup> Son yıllarda kullanıma giren rituximab ve intravenöz immünoglobulin ile ilgili ümit verici ajanlar olarak gözükmetedir.

#### **IVIG**

Her üretim siklusunda 10000-20000 donör insan plazmasından ayrıştırılan steril globulinleri içeren bir solusyondur. IVIG solusyonları IgG, ama eser miktarda IgA, sitokinler ve diğer çözünebilir, immunolojik olarak aktif partiküller içerir.<sup>2</sup> Yarı ömrü 3-5 hafta arasındadır. IVIG'in endikasyonları arasında idiyopatik trombositopenik purpura, primer ve sekonder immün yetmezlikler, Kawasaki hastalığı, kronik inflammatuar demiyelinizan polinöropati, GVHD ve kemik iliği nakli sonrası görülen enfeksiyonlar sayılabilir. Bunlardan başka, IVIG nekrotizan fassit, piyoderma gangrenozum, atopik dermatit, dermatomyozit, toksik epidermal nekroliz/Steven's Johnson sendromu ve kronik otoimmün büllü hastalıkların tedavisinde de başarıyla kullanılmıştır.

#### **Patogenez**

IVIG; Fc reseptörlerinin fonksiyonel blokajı, kompleman bağımlı lizis inhibisyonu, sitokin ve sitokin antagonistlerinin profilinde değişiklik, Fab bağımlı anti-idiotyp antikorlarla dolaşımdaki antikor seviyesinin düşürülmesi ve otoantikor üretimini tetikleyen toksinlerin nötralize edilmesi başlıca immunomodulator etkileridir.

IVIG antiinflammatuar etkilerini sitokin ve sitokin antagonistlerinin üretimini modifiye ederek gerçekleştirir. IVIG'in proinflammatuar sitokinlerden IL-1 $\alpha$  ve IL-6 seviyelerini değiştirmezken, monositler tarafında üretilen IL-1 reseptör antagonisti ve IL-8 üretimini selektif olarak arttırdığı görülmüş. Bu etkiden IgG'nin Fab ve Fc parçalarının sorumlu olduğu düşünülmüştür.<sup>3</sup> Fab parçasının aynı zamanda anti desmoglein-3



antikorunun desmogleine bağlanmasından da sorumlu olduğu gösterilmiştir.<sup>4</sup> IVIG ve standart tedavi olmak üzere 2 gruba ayrılan 22 hastalık bir çalışmada, 18 aylık tedavi süresi boyunca her iki grupta da sitokin düzeyleri belirgin oranda düşerken, IVIG alan grupta TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  düzeyi anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Th1 aktivasyonuna bağlı IFN- $\gamma$  düzeylerinde artış görülmüştür.<sup>3</sup> IVIG sadece sitokinler üzerinden değil, aynı zamanda Th1-2, B hücreler ve monositler üzerinde de etki göstermektedir. IVIG'in T hücre reseptörlerine, sitokin reseptörlerine, CD4, CD5, HLA-1, CD40, Fas ve kemokin reseptörlerine karşı antikor içerdiği gösterilmiştir. Sitokin seviyelerinde yaptığı değişikliklerle otoreaktif T hücre üretimini de azaltır.<sup>5</sup> IVIG'in hedeflerinden biri olan dendritik hücrelerden IL-12 üretimini azaltırken, IL-10 üretimini artırdığı saptanmıştır. IVIG'in pemfigus vulgariste meydana gelen IgG aracılı akantolizi, kaspaz ve kalpain inhibitörlerini aktive ederek önlediği tespit edilmiştir.<sup>6</sup>

IVIG anti-idiotipik antikorlar aracılığıyla otoantikorları nötralize ederek, serumdaki otoantikor seviyesini hızlı ve selektif bir şekilde düşürür. Bu etkiyi IgG katabolizmasını hızlandırarak gerçekleştirdiği düşünülmektedir.<sup>7,8</sup> Hastaların ilk IVIG küründen 2 hafta sonra, anti desmoglein-3 antikor düzeylerinde %40-70 arasında düşüş görülür. Bu da IVIG'in ortalama yarı ömrü 3 hafta olan immünglobulinlerin sentezini inhibe etmektense, katabolizmasını hızlandığını kanıtlar. Antikor katabolizmasında monosit, makrofaj ve dendritik hücreler üzerinde bulunan FcRn reseptörleri rol oynar.<sup>9</sup>

IVIG'in sağladığı otoantikor düzeyindeki düşüşe cevaben feedback mekanizmaları devreye girer ve antikor düzeyinde paradoksik zaman zaman gözlenir. Bunu önlemek için sitotoksik ilaçlarla kombine kullanım önerilmektedir.<sup>10</sup> Dolaşımdaki pemfigus antikor seviyeleri ilk infüzyondan bir hafta sonra %70 oranında düşer. Bu oran konvansiyonel tedavi (sistemik steroid ve sitotoksik ilaç) alan hastalarda 3. haftanın sonunda sadece %16 olarak bulunmuştur.<sup>11</sup> IVIG antikor düşüşünü selektif bir şekilde yaparken, plazmaferezde serumdaki tüm immunoglobulinleri uzaklaştırır. IVIG tedavisi sonrası kanda sadece patojen anti desmoglein 1-3 antikorlarının seviyelerinde hızlı bir düşüş olurken, total immünglobulin seviyeleri etkilenmez.<sup>9,12</sup> Buna karşın IVIG otoantikor üretiminin uzun süreli baskılanmasında etkili olmadığından, çoğu olguda sistemik steroid ve immunsupresan tedaviyle birlikte kullanılması gerekmektedir.<sup>7,8</sup>

IVIG kompleman aktivitesini de değiştirir. Yüksek doz IVIG immunkompleksleri inaktive ederek, kompleman aktivasyonunu önler. IVIG Fc reseptörüne bağlanarak, antikorların Fc reseptörüne bağlanmasını ve hücrel sitotoksikite aracılı fagositozu engeller. Fc reseptör bağlanması aynı zamanda endojen IgG katabolizmasını da hızlandırır.<sup>5</sup> IVIG Fc reseptörlere her bireyde aynı affiniteyle bağlanmayabilir. Farklı hasta serilerinde IVIG başarı oranının aynı olmaması da, Fc reseptör gamma polimorfizmi ile açıklanabilir.<sup>13</sup>

### **Endikasyonlar**

IVIG'in pemfigus vulgaris tedavisindeki kullanım endikasyonları; konvansiyonel tedavilere (sistemik steroid ve immunsupresif tedaviler) cevapsız, yaygın tutulumu olan hastalarda hastalığın kısa sürede kontrol altına alınması amacıyla, yan etkiler nedeniyle klasik tedavi ajanlarının kullanılmadığı veya bu ajanlarla ilgili kontrendikasyonların bulunduğu durumlardır.

### **Preparat Seçimi ve Doz**

Farklı IVIG preparatlarının içeriği değişkenlik gösterdiği için, yan etki profilleri de farklılık gösterebilir. IVIG preparatlarını birbirinden ayıran özellikler arasında şeker içeriği, sodyum konsantrasyonu, volüm yükü, osmolalite ve IgA miktarı sayılabilir. Preparatlar arasındaki farkın başlıca nedeni IgG agregat oluşumunu en aza indirmek ve preparatı stabilize etmek amacıyla yapılan modifikasyonlardır. Agregat oluşumunu önlemek için sorbitol, maltoz, sukroz veya aminoasitler eklenir. Solüsyonun pH'ı da stabilitede önemlidir ve pH 4-4,5 arasında IgG molekülleri monomerler halinde bulunur.

Özellikle diyabetik hastalarda glukoz içeren ürünler tercih edilmezken, sukroz içeren ürünler ayrıca renal yan etkilere yol açabilmektedir. Şeker ve sodyum konsantrasyonu osmolalite artışına yol açarak renal yetmezlik, hipertansiyon ve kalp yetmezliği durumlarında yan etki riskini artırır. Liyofilize formların osmolalitesi de sıvı formlara göre daha yüksektir. Kardiyak ve renal fonksiyon bozukluğu durumlarında aşırı sıvı yüklenmesinden kaçınmak için yüksek konsantrasyonlu preparatlar kullanılmalıdır.<sup>11,14</sup> IgA eksikliği olan hastalarda IgE tipi anti-IgA antikor üretimi anafilaksiye yol açabildiğinden, düşük IgA içeren ürünler tercih edilmelidir.

Otoimmün büllü hastalıkların tedavisinde kullanılan standart doz, kür başına 2 gr/kg şeklindedir. Bu doz 2 ila 5 güne bölünerek verilir. Günlük doz 4-5 saatte verilmelidir. Daha az güne bölünerek ve daha hızlı infüzyonlar şeklinde vermek hasta başına düşen maliyeti azaltsa da, komplikasyon oranını arttırır. Siklusların hangi aralıklarla tekrarlanması gerektiği konusunda fikir birliği yoktur. Hastalığı hızlı bir şekilde kontrol altına almak için, 2 hafta arayla 3-5 infüzyon yapılabileceği gibi idame tedavide aylık veya daha uzun aralıklı tedaviler de yapılabilir.<sup>15,16</sup>

Pemfigus vulgaris ve foliaseus tanılı 61 hastayla yapılan randomize çift kör çalışmada, 20 hastaya 5 gün süreyle serum fizyolojik verilmiş, 20 hastaya 200 mg/kg dozunda IVIG ve 21 hastaya da 400 mg/kg/gün dozunda IVIG verilmiş. Hastalar klinik ve antikor düzeylerine göre değerlendirildiğinde, 400 mg grubunda plasebo ve 200 mg grubuna göre belirgin düzelleme saptanmıştır. Yüksek doz ve tek kür,

400mg/kg/gün, 5 gün süreyle yapılan IVIG infüzyonunun, etkili ve güvenli bir protokol olduğu bildirilmiştir.<sup>17</sup>

### **Etkinlik**

12 ve 21 hastalık iki farklı seride yapılan çalışmalarda, IVIG ile akut hastalığın kontrol edilmesinde ve monoterapi olarak uzun süreli remisyon sağlamada başarılı sonuçlar alınmıştır.<sup>15,18</sup> IVIG otoimmün büllöz hastalıklarda diğer sitotoksik ilaçlarla kombine şekilde de kullanılabilir. Pemfigus vulgaris ve foliaseus'tan oluşan 20 hastalık bir grupta IVIG tedavisinin ilk 14 küründe ek olarak siklofosamid veya azotiyopürin verilmiş. Dolaşımdaki otoantikör seviyesi azotiyopürin veya siklofosamid içeren kürlerden sonra tek başına IVIG'e oranla anlamlı ölçüde düşmüştür. Sitotoksik ilaçların IVIG'le beraber kullanılması ile dolaşımdaki antikör seviyesinde daha hızlı ve belirgin bir düşüş sağladığı gözlenmiştir.<sup>10</sup>

7 hastalık bir seride, rituximab ve immunadsorpsiyon kombinasyonuna cevapsız 3 hastada IVIG tedavisi ile tam remisyon elde edilmiş.<sup>19</sup> Rituximab'a dirençli vakalarda da, IVIG tedavisi alternatif olabilmektedir. Rituximab ve IVIG tedavisinin kombine kullanıldığı başka bir çalışmada, hastaların %80'inde 37 aya kadar olan izlemlerde tedavisiz remisyon gerçekleşmiştir. Rituximab ve IVIG tedavisinin sinerjistik etkisi ile hastalık kısa sürede başarılı bir şekilde kontrol altına alınmış ve ciddi yan etkilere rastlanmamıştır. Yapılan ölçümlerde IgG4 tipi anti keratinosit antikör seviyeleri hastalık aktivitesiyle korele bulunmuştur.<sup>20</sup>

IVIG'in başka bir kombinasyonu da plazmaferez ile yapılmıştır. Klasik tedavilere dirençli bir pemfigus vulgaris hastasında serum antikör düzeylerinde hızlı bir düşüş sağlanması amacıyla 40 gün arayla iki kez plazmaferez uygulanmış, ikinci plazmaferez sonrasında *de novo* IgG sentezini önlemek için de yüksek doz IVIG tedavisi verilmiş. Hastanın ilk plazmaferez sonrasında özellikle serum anti desmoglein-3 seviyelerinde belirgin artış olurken (rebound fenomeni ile), ikinci plazmaferez uygulaması sonrası IVIG tedavisi sayesinde uzun süreli düşük antikör düzeyi elde edilmiştir.<sup>21</sup>

IVIG tedavisi pemfigus vulgaris haricinde pemfigus foliaseus, paraneoplastik pemfigus, mukoz membran pemfigoidi, büllöz pemfigoid ve akkiz epidermolizis büllöza hastalarında da başarıyla kullanılmıştır.<sup>13,22,23</sup> Paraneoplastik pemfigusta özellikle altta yatan hematolojik maligniteye sekonder immünyetmezlik geliştiği için klasik immünsupresan tedavilerin kullanımı tercih edilmez. Bu vakalarda IVIG tedavisi monoterapi olarak veya kortikosteroidlerle kombine olarak uygulanabilir.<sup>22</sup>

Juvenil pemfigus vulgaris vakalarında da IVIG tedavisinin güvenli ve etkin bir şekilde kullanıldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. 15-18 yaş arasında, 8 juvenil pem-

figuslu hastada yapılan bir çalışmada, hastalara ortalama 28,5 kür IVIG tedavisi ortalama 43,4 ayda verilmiş ve tedavi sonrası da 30 ay süreyle takip edilmiş. Hastaların 7'sinde uzun süreli remisyon elde edilmiş ve ciddi yan etkiye rastlanmamış.<sup>24</sup> Pediyatrik populasyonda konvansiyonel tedavinin büyüme geriliği, cushing sendromu gibi yan etkileri erişkinlere göre daha dramatik olduğundan, IVIG gibi alternatif tedavi yöntemlerinin önemi artmaktadır.

9 hastalık bir çalışmada hastalara tek kür IVIG verildikten sonra anti dsG1 ve 3'e karşı IgG1 ve IgG4 tipi antikor seviyeleri ölçülmüş, desmoglein 3'e karşı oluşan IgG4 seviyesinin hastalık aktivitesiyle maksimum korelasyon gösterdiği saptanmış. Klinik iyileşmenin IgG4'te %70 ve üzerinde düşüş olan hasta grubunda izlendiği, bundan daha az düşüş olan grupta ise klinik düzelme görülmediği tespit edilmiş.<sup>25</sup> IVIG'in pemfigus tedavisindeki etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalar, Tablo-1'de özetlenmiştir.

**Tablo-1:** IVIG Çalışmalarının Etkinliği

Hasta Sayısı	Kür Sayısı	Ek Tedaviler	Takip süresi	Sonuç	Yan Etki
21 <sup>15</sup>	18 kür	Sistemik kortikosteroid ve immunosupresan	20 ay	Tüm hastalarda IVIG monoterapi olarak kullanılıp kademeli olarak kesilmiş.	Enfeksiyon, miyopati
12 <sup>29</sup>	6-10 kür	Sistemik kortikosteroid ve immunosupresan	22 ay	6 tam remisyon 4 kısmi remisyon	Baş ağrısı, vazovagal senkop
7 <sup>30</sup>	?	Sistemik kortikosteroid	1-7 ay	1 kısmi remisyon, 6 cevapsız	Bulantı, ateş, flushing
6 <sup>18</sup>	9 kür	Sistemik kortikosteroid ve immunosupresan	2-4 ay	Deri lezyonlarında %80 düzelme, 3 hafta sonunda kortikosteroid dozunda %41 azalma	Geçici nörolojik olay
11 <sup>20</sup>	6 kür	Rituximab, sistemik kortikosteroid, MMF, siklofosfamid	15-37 ay	9 tedavisiz klinik remisyon	Yok
15 <sup>31</sup> 20 <sup>10</sup>	1-2 gr/kg 4 kür (2 hafta arayla)	Sistemik kortikosteroid ve siklofosfamid veya azotiyoprin	74 ay 4 ay	15 tam remisyon Son dozdan bir ay sonra hastalık skorunda %61 azalma	Yok Anemi, Hipertansiyon
7 <sup>19</sup>	?	Sistemik kortikosteroid, azotiyoprin, rituximab ve immuno-adsorpsiyon	30hafta	3 hasta cevapsız, 3 hastada kısmi cevap, 1 hasta tedavisiz remisyonunda,	S. aureus bakteriyemisi, DVT, pulmoner emboli
10 <sup>13</sup>	3-22 kür	Sistemik kortikosteroid	?	2 hastada tam remisyon, 5 hastada kısmi cevap, 3 hasta cevapsız	DVT, bulantı, kusma, ateş
8 P. Folia-seus hastası <sup>23</sup>	8-16 kür	Sistemik kortikosteroid	18 ay	Tüm hastalarda tedavisiz remisyon	Yok

## **Kontrendikasyonlar**

IgA içeren preparatlar hipersensitivite öyküsü olanlarda, anti-IgA antikoruna varlığında veya IgA eksikliğinde anafilaksi gelişim riski olduğundan kontrendikedir.

## **Yan Etkiler**

İnfüzyona bağlı minör yan etkiler hastaların %5-15'inde görülür. (Tablo-2) Bunlar arasında ateş, baş ağrısı, miyalji, artralji, bulantı-kusma, halsizlik, kan basıncı değişiklikleri, taşikardi, flushing, ürtiker, dispne sayılabilir.<sup>11</sup> Bu etkiler daha çok infüzyonun ilk 30 dakikasında görülür.

Tedavi öncesi hidrasyon, asetaminofen gibi analjezikler ve difenhidramin gibi anti-histaminikler verilmesi infüzyonla ilgili reaksiyonları azaltır. Mevcut tedavinin başka bir preparatla değiştirilmesi de alternatiflerden biridir. Majör yan etkiler arasında ise anafilaksi, aseptik menenjit, renal yetmezlik (osmotik nekroza yol açan sukroz içeren preparatlar), enfeksiyon, hemoliz, şiddetli baş ağrısı, tromboembolik olaylar, hiper-viskozite sendromları, kardiyak yetmezlik ve pulmoner ödem sayılabilir. Şiddetli baş ağrısı ve aseptik menenjit özellikle bilinen migren öyküsü olanlarda daha sık görülür. Aseptik menenjit infüzyondan 2-3 gün sonra görülür ve antiinflamatuvar ve sumatriptan kullanımı ile kontrol altına alınabilir. İnfüzyon hızının azaltılması infüzyonla ilişkili yan etkileri azalttığı gibi, tromboembolik olay, renal ve kardiyak yan etkileri de minimuma indirir.

Artmış osmotik basınca bağlı oluşan akut tübüler nekroz böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilir. Akut böbrek yetmezliği görülen vakaların %90'ında sukroz içeren preparatlar kullanılmıştır. Bu hastaların çoğunda renal yetmezlik, hipertansiyon ve diyabet saptanmıştır. Miyokard enfarktüsü ve inme gibi belirtiler de yine artmış serum viskozitesine bağlı görülen nadir komplikasyonlardandır. Yan etkileri Tablo-1 de özetlenmiştir. IgA eksikliği olanlarda anafilaksi riski arttığından, tedavi öncesi Ig ölçümü yapılmalıdır.

IVIG'in akut miyokard enfarktüsü, inme, santral retinal ven oklüzyonu gibi birçok tromboembolik yan etkiye neden olduğu bilinmektedir. Bunun muhtemel nedenleri arasında; hiperproteinemiye bağlı plazma viskozitesinde artma, arteriyel vazospazm, trombosit sayısı ve aktivasyonunda artma, koagülasyon faktör 11'in aktive olması, IVIG uygulamasının tek seferde, yüksek dozda ve hızlı yapılması sayılabilir. Otoimmün büllöz hastalık bulunan 10 kişilik bir grupta, 2 yıl süren IVIG tedavisi boyunca, infüzyon öncesi ve sonrası hidrasyon uygulanmış, hastalara oral asetil salisilik asit ve subkutan heparin verilmiş. Hastaların hiç birinde yüzeysel veya derin, arteriyel veya venöz tromboz gelişimi gözlenmemiştir.<sup>26</sup> Canlı aşılarla karşı bağışıklık cevabını azaltabilir. Gebelik kategorisi C'dir. Şiddetli pemfigus vulgarisi olan 8 gebe hastada

yapılan bir çalışmada, 2gr/kg dozdan IVIG tedavisi gebelik boyunca ve postpartum ilk 2 ay verilmiş ve hastalardan 7'sinde lezyonlarda tamamen gerileme görülmüş. (1 hasta yan etkiler nedeniyle tedaviyi tolere edemediğinden, tedavi yarıda kesilmiş) Hastaların postpartum ortalama 11,6 yıllık izlemlerinde gebelikte, doğumla ya da bebeklerin durumuyla ilgili herhangi bir yan etkiyle karşılaşılmamış, bebeklerde neonatal pemfigus görülmemiş ve hastalarda nöks izlenmemiştir.<sup>27</sup>

**Tablo-2:** Yan Etkiler

<b>İnfüzyonla İlişkili Yan Etkiler</b>	<b>Majör Yan Etkiler</b>	<b>Nadir Görülen Yan Etkiler</b>
Ateş	Anafilaksi	Dishidrotik egzema
Baş ağrısı	Akut renal yetmezlik	Serum hastalığı
Artralji-miyalji	Aseptik menenjit	Hemolitik anemi
Bulantı-kusma	Tromboembolik olaylar	Lökopeni
Kan basıncı değişiklikleri	Miyokard enfarktüsü	Nötropeni
Taşikardi	Pulmoner ödem	
Flushing	Hiperviskozite sendromları	
Dispne	Enfeksiyon	
Ürtiker	Şiddetli baş ağrısı	
Halsizlik		

### Maliyet

Pahalı bir tedavi seçeneği olan IVIG tedavisinin bir kür maliyeti 10000\$ dolar civarında olup, bir hasta için birçok kür gerekmektedir.<sup>11</sup> Dünya genelinde IVIG preparat üretimi, ihtiyacı karşılamada yetersiz kaldığından maliyet de artmaktadır. IVIG ve konvansiyonel immunsupresif tedavi maliyetlerini karşılaştıran bir çalışmada, konvansiyonel tedavi grubundaki maliyet analizine ilaçların maliyetine ek olarak, komplikasyonlar ve yan etkilere bağlı hospitalizasyon ile tedavi maliyetleri de dahil edilmiş, IVIG grubunda ise belirgin bir yan etki görülmediğinden sadece ilacın maliyeti esas alınmıştır. Pemfigus vulgaris, mukozal membran pemfigoidi ve büllöz pemfigoidden oluşan 72 hastalık bir seride total tedavi maliyeti ve yıllık maliyet IVIG grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.<sup>28</sup> Yaşam kalitesi açısından da IVIG tedavisi hospitalizasyon gerektirmediğinden klasik tedavilerin aksine hastaların yaşam kalitelerini düşürmemektedir.

### Ritüksimab

Rituximab (Mabthera®) matür B hücrelerinin yüzeyinde bulunan CD20 antijenine karşı geliştirilen kimerik monoklonal IgG1 tipinde bir antikordur. İlk olarak 1997 yılında foliküler B hücreli lenfomada kullanılan Rituximab, pemfigus vulgaris ve paraneoplastik pemfigusta 2000'li yılların başında kullanılmış ve klasik tedavilere dirençli hastalarda başarılı sonuçlar elde edilmiştir.<sup>32,33</sup>

## **Patofizyoloji**

CD20, B hücreleri üzerinde eksprese edilen bir transmembran glikoproteindir. Hidroforobik fosfoproteinlerden oluşan 35 kDa ağırlığında bir moleküldür. Rituximab B hücre yüzeyindeki CD20 molekülüne bağlanarak bu hücrelerin apoptozuna neden olur ve bu şekilde patojen antikör seviyesini düşürür. CD20 molekülü pre-B, aktive B hücreleri ve bellek hücrelerinde bulunurken, pro-B, kök hücreler ve plazma hücrelerinde eksprese edilmez. Kök hücreler rituximab'dan etkilenmediğinden, B hücre sayısı 6 ay-1 yıl içinde normale döner.<sup>34</sup> Plazma hücrelerini etkilemediği için serum IgG seviyesinde düşüş olmaz.<sup>35</sup>

## **Rituximab Etki Mekanizması**

Rituximab, hücre lizisini kompleman bağımlı sitotoksiste veya antikör bağımlı hücre aracılı sitotoksiste üzerinden gerçekleştirir. Pemfigus olgularında rituximab, anti desmoglein-3 antikör düzeyini azaltır, B hücre sayısını düşürür ve desmoglein-3'e özgü otoreaktif CD4+ T hücre sayısını azaltır.<sup>36</sup> Aynı zamanda, IFN- $\gamma$  üreten Th-1 hücrelerin ve desmoglein-3'e spesifik IL-4 üreten Th2 hücrelerin sayısı rituximab infüzyonundan 1 ay sonra düşer ve bu düşüş 6-12 aya kadar devam eder. Th1 ve Th2 hücrelerin sayılarının hastalık aktivitesiyle paralellik gösterdiği düşünülmektedir.<sup>37</sup> 19 ve 22 hastalık iki farklı seride de, rituximab sonrası görülen nükslerde hastaların kanında desmoglein-3'e karşı oluşan IgG'ler tespit edilmiş. Bu da nüks görülen vakalarda, desmogleine karşı patojen B hücre cevabındaki azalmanın geçici olduğunu düşündürmektedir.<sup>38-40</sup>

Tek doz Rituximab infüzyonundan birkaç saat sonra periferik kandaki CD20+ B hücre sayısı düşmeye başlar ve 2 hafta içinde ölçülemeyecek seviyelere geriler. Tedavinin başlangıcından sonraki 10-12 ay içinde normal seviyelere döner ancak çoğu hastada patojenik otoantikör oluşumu durur.<sup>20,36,41</sup>

## **Endikasyonlar**

Rituximab'ın kullanım endikasyonları arasında B hücreli non-Hodgkin lenfoma, kronik lenfositik lösemi, romatoid artrit, Wegener granulomatozu ve mikroskopik polianjitis sayılabilir. Otoimmün büllöz dermatozların (pemfigus vulgaris, büllöz pemfigoid ve paraneoplastik pemfigus gibi) tedavisinde, SLE, kütanöz lupus eritematozus, kronik GVHD, küçük damar vaskülit ve dermatomiyozit tedavisinde de kullanılır. Kütanöz B hücreli lenfomaların tedavisinde de başarılı sonuçlar elde edilmiştir.<sup>42</sup>

Rituximab otoimmün büllü hastalıkların tedavisinde,<sup>43</sup> klasik tedaviye yanıtız olgularda, konvansiyonel ilaç tedavisi altında nüks gelişen durumlarda, sistemik korti-

kosteroid ve diğ er immünsüpresanların kontrendike olduğ u veya ciddi yan etkiler nedeniyle bu tedavilerin sonlandırılması gereken durumlarda kullanılabilir.

Çocukluk çağ ı pemfigusunda rituximab tedavisiyle ilgili geniş hasta serileriyle yapılan çalış malar bulunmamaktadır. Vaka serilerinde toplamda 8 hastada rituximab kullanılmış ve 4-18 ay arasında değ iş en tam remisyon süreleri ile başarılı sonuçlar elde edilmiş tir. Rituximab'la tedavi edilen pediyatrik vakaların çoğ unda azotioprin, mikofenolat mofetil, metilprednizolon, siklofosfamid, iv immunoglobulin gibi ek tedaviler de kullanılmış tir.<sup>44,45</sup>

### **Doz**

Tedavi protokolları<sup>34</sup>

1. Lenfoma protokolü: 375 mg/m<sup>2</sup> haftada 1 kez olmak üzere 4 kez yapılır.
2. Romatoid artrit protokolü: 15 gün ara ile 1 gr rituximab, 2 doz uygulanır. Dermatologlar tarafından daha sık kullanılan bir protokoldür.
3. Rituximab IVIG, immunoabsorbsiyon, metotreksat ve deksametazon ile kombine olarak kullanılabilir.
4. Haftalık indüksiyon sonrasında, uzun süreli tedavide infüzyonlar 4-12 haftada bir tekrarlanmalıdır.

Lenfoma ve romatoid artrit protokolünün pemfigus tedavisindeki etkinlikleri benzerdir.<sup>46-48</sup> Romatoid artrit protokolünde daha az sayıda infüzyon olması maliyet ve infüzyon reaksiyonlarının daha az olması nedeniyle avantajlı gözük mektedir.<sup>41</sup> Romatoid artrit protokolünün bir kür maliyeti, lenfoma protokolüne göre ortalama %35 daha azdır.<sup>41,49</sup> Romatoid artrit dozunun yarısı kullanılarak yapılan bir çalış mada (2 hafta arayla 500 mg), hastaların tamamında remisyon elde edilmesine rağ men, remisyon için gereken süre belirgin derecede uzamış tir.<sup>50</sup> Rituximab tedavisi başlanmadan önce hastalara hemogram, karaciğ er ve böbrek fonksiyon testleri, akciğ er grafisi, PPD testi, viral enfeksiyon taraması (HbsAg, Anti Hbc, Anti HCV, HIV-1, HIV-2), elektrokardiyografi ve ekokardiyografi yapılabilir. Bazı yazarlar Ig seviyesi ölçümünü de önermektedirler.<sup>40</sup> Rituximab infüzyonu öncesi hastaya premedikasyon olarak hidrokortizon (100 mg), feniramin maleat (22,5 mg IV), paracetamol (500 mg oral) verilmelidir. İnfüzyona saatte 50 mg ile başlanır ve her 30 dakikada bir 50 mg artırılarak, 400 mg/saat'e çıkılır. Total infüzyon süresi 5-6 saattir. İlk infüzyondan sonraki infüzyonlar 100mg/saat ile başlatılabilir.<sup>34</sup>



## **Etkinlik**

Rituximab'ın etkinliği ile ilgili randomize kontrollü klinik çalışma bulunmamaktadır. Bulgular büyük ölçüde geniş hasta serilerinden elde edilen verilere dayandırılmaktadır. Rituximab'ın etkisi ortalama 8 haftada başlar.<sup>45</sup> Yapılan derlemelerde pemfigus hastalarının %98'inin rituximab tedavisinden fayda gördüğü ve %80'inde lezyonların tamamının kaybolduğu ve %40 oranında tam remisyona elde edildiği görülmüştür. Pemfigus foliaceus'ta ise başarı oranları %100'e yaklaşmaktadır.<sup>48,51</sup> Rituximab tedavi etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalar Tablo-3'te özetlenmiştir. Rituximab sadece pemfigus vulgaris ve foliaceus'ta değil, mukozal membran pemfigoidi ve büllöz pemfigoidde de etkili bir şekilde kullanılmıştır.<sup>52</sup> 45 hastalık geniş bir seride 4 aylık izlemde %76, 8 aylık izlemde ise %91 oranında remisyona görülmüştür. Remisyona görülen bu hastaların %22'sinde ortalama 8 aylık izlemde relaps görülmüştür.<sup>41</sup> Relaps görülen hastalarda uygulanan tekrarlı rituximab kürleri tam remisyona elde etmede etkili olmuştur.<sup>20,46,53,54</sup> Bu nedenle hastalar ilk uygulamada "rituximab-resistan" olarak kabul edilmemelidir. Yapılan çalışmalarda, 2 infüzyon yapılan hastalarda remisyona ulaşma süresi daha uzun, nüksler ise daha fazla bulunmuştur. Klinik etkinlik açısından bakıldığında, 3 infüzyon ve 3 veya daha fazla infüzyon arasında ise anlamlı bir fark yoktur. Bu nedenle ilacın yüksek maliyeti de göz önüne alındığında 3 infüzyon pemfigusta remisyona sağlamak için yeterli bir doz olarak saptanmıştır.<sup>47,48</sup>

Daha önce sistemik steroid veya immunsupresif tedavi almamış yeni tanı pemfigus hastalarında da, monoterapi olarak rituximab kullanımı sonrası tam remisyona görülmesi, rituximabın birinci seçenek tedavi olarak kullanılabilme ihtimalini gündeme getirmiştir.<sup>34,41,45,55,56</sup>

Yeni tanı koyulmuş pemfigus vulgaris hastasında lenfoma dozunda, 8 hafta süreyle haftalık infüzyonlar yapılmış, sonrasındaki 4 aylık sürede aylık infüzyonlarla devam edilmiştir. Hasta ilk 6 hafta sonunda remisyona girmiş ve 16 aylık tedavisiz takipte nüks görülmemiştir.<sup>56</sup> Rituximab tedavisi sonrasında tamamen tedavisiz tam remisyona sağlanabildiği gibi, düşük doz sistemik steroid desteği de gerekebilmektedir.<sup>20,35,53</sup>

Rituximab tedavisi sonrası tam remisyona giren hastalarda görülen nüks oranı, konvansiyonel tedavi alanlarla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır.<sup>35,53,57</sup>

Öte yandan rituximab için seçilen vakalar daha önce konvansiyonel tedaviye yanıt-sız, dirençli pemfigus grubundan oluştuğu için, birinci seçenek tedavi olarak kullanımıyla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Anti desmoglein antikor seviyelerinde de tedaviyle birlikte anlamlı düşüş olmuştur.<sup>38,39</sup> Anti desmoglein-1 antikor seviyesindeki düşüşün anti-desmoglein 3'e göre daha belirgin olduğu saptandığından, uzun

dönem takip açısından anti-desmoglein-1 titreleri daha güvenlidir.<sup>40,45,51,53</sup> Klinik olarak tam remisyonda olduğu halde anti desmoglein-3 titrelerinin yüksek olduğu vakalar da bulunmaktadır. Bu yüksek antikor seviyesi daha az patojen anti-desmoglein antikorlarının varlığı ile veya pemfigus patogenezinde rol oynayan tek mekanizmanın B hücre ve otoantikolar olmadığı ile açıklanabilir.<sup>51,54,58,59</sup> Rituximab çalışmalarının çoğunda hastalar eş zamanla olarak sistemik kortikosteroid, iv immunoglobulin, azotiyoprin, mikofenolat mofetil gibi tedaviler de almaya devam etmişlerdir.<sup>40,41,44,49,52</sup> 2000-2012 yılları arasında pemfigus vulgaris tedavisinde rituximab kullanılan çalışmalar incelendiğinde, toplamda 180 hastanın lenfoma protokolü ile tedavi edildiği tespit edilmiş. Bu hastaların ortalama 15 aylık takiplerinde %66,6 oranında, romatoid artrit protokolü ile tedavi edilen 92 hastada ise % 75 oranında tam remisyon elde edilmiş. Lenfoma protokollerinde genel olarak tedaviye cevap oranı daha düşükken, nüks ve ciddi enfeksiyon riski de daha az bulunmuş, fakat mortalite daha yüksek çıkmıştır. Lenfoma protokolünde, romatoid artrit protokolüne göre mortalitenin daha yüksek olması, adjuvan kortikosteroid ve immunsupresif tedaviyi daha fazla alması açıklanabilir.<sup>58</sup>

Fare proteinlerine veya rituximaba aşırı duyarlılık, HIV enfeksiyonu veya CD4 hücre sayısının 250 altında olduğu diğer immun yetmezlik durumları, aktif veya latent enfeksiyon (tüberküloz, sepsis, hepatit, fırsatçı enfeksiyonlar gibi), ciddi kalp yetmezliği veya kontrolsüz kalp hastalığı, aritmi ve anjina pectoris, malignite ve gebelik rituximab kontrendikasyonları arasında sayılabilir. (Tablo-4)

Rituximab tedavisinin pemfigus vulgaris hastalarında yol açabileceği uzun dönem yan etkiler bilinmemektedir. Kullanım sırasında görülen yan etkiler hastanın genel durumu, ek komorbidite varlığı, pemfigus lezyonlarının yaygınlığı, ek immunsupresan kullanımı gibi faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Bu gibi durumların eşlik etmediği hastalarda yan etki riski minimaldir. En sık görülen yan etkiler infüzyon reaksiyonları ve enfeksiyonlardır (Tablo-5). İnfüzyon reaksiyonları arasında ateş, üşüme titreme, bulantı-kusma, hipotansiyon, karın ağrısı sayılabilir. Bu yan etkilerin çoğu geçicidir ve infüzyon hızının azaltılması ile geriler. Anjiyoödem ve anafilaksi gibi yan etkilerse infüzyonun kesilmesini gerektirir. İnfüzyondan sonraki ilk 24 saat içinde rituximab'a bağlı mortaliteler görülebilir. En önemli ölüm nedeni bakteriyel enfeksiyonlar olup, diğer mortalite sebepleri arasında hipoksi, pulmoner infiltrasyon, akut respiratuar distres sendromu, miyokard enfarktüsü, ventriküler fibrilasyon ve kardiyojenik şok gibi infüzyon reaksiyonları da sayılabilir.

Tablo-3: Pemfigus'ta Rituximab Tedavi Etkinliği 23,35,41,45,46,47,48,49,53,54,59

Hasta Sayısı	Ek Tedaviler	Sonuç	Takip Süresi	Nüks	Yan Etkiler	Antikor Seviyesi
136	24 hasta sadece kortikosteroid 99 hasta kortikosteroid ve immünosupresan 11 hasta IVİg 2 hasta ek tedavi yok	27 hastada steroid kesilerek, 55 hastada steroid kesilmeden tam kür 15 hastada parsiyel cevap (ek tedavilerin dozu %50'den daha az düşürülebilmiş) 7 hasta cevapsız	21 aya kadar takip	33 hasta da nüks	7 hastada enfeksiyon 2 hastada nötropeni 1 hastada DVT 1 hasta pneumocystis carini pnömonisinden 1 hasta septik şoktan ex	Dsg 1: 37 hastada düşmüş, 10 hastada aynı kalmış. Dsg 3: 91 hastada düşmüş, 16 hastada aynı kalmış
120	53 hasta sadece kortikosteroid 38 hasta kortikosteroid ve immünosupresan 23 hasta immunadsorpsiyon ve kortikosteroid	62 hastada steroid kesilerek, 25 hastada steroid kesilmeden tam kür 22 hastada parsiyel cevap (ek tedavilerin dozu %50'den daha az düşürülebilmiş) 4 hasta cevapsız	18 ay	51 hasta da nüks	16 hastada enfeksiyon 6 hastada infüzyon reaksiyonu 1 hasta sepsisten ex	Dsg 1 ve 3: 66 hastada düşmüş
61	2 hasta sadece kortikosteroid 33 hasta kortikosteroid ve immünosupresan 25 hasta belirsiz	9 hastada steroid kesilerek, 10 hastada steroid kesilmeden tam kür 15 hastada parsiyel cevap (ek tedavilerin dozu %50'den daha az düşürülebilmiş) 27 hasta belirsiz	23 aya kadar takip	18 hasta da nüks	1 hastada nötropeni 1 hastada kardiyak yan etki 1 hastada enfeksiyon	Dsg 1 ve 3: 33 hastada düşmüş

**Tablo-4:** Rituximab Kontrendikasyonları:

Fare proteinlerine veya rituximaba karşı aşırı duyarlılık
İmmun yetmezlik durumları (CD4 hücre sayısı < 250)
Aktif veya latent enfeksiyon varlığında (tüberküloz, sepsis, hepatit, fırsatçı enfeksiyonlar)
Ciddi kalp yetmezliği veya kontrolsüz kalp hastalığı, aritmi ve anjina pektoris
Malignite varlığı
Gebelik

Gerek fatal komplikasyonlar gerekse infüzyon reaksiyonlarının %80'i ilk infüzyon ile ilişkili olarak görülür. İnfüzyon sonrası pemfigus alevlenmesi de nadir görülebilen yan etkilerdendir.<sup>41,60</sup> Stevens-Johnson sendromu veya toksik epidermal nekroliz benzeri ciddi mukokütanöz yan etkiler nadir olarak bildirilmiştir.

Progresif multifokal lökoensefalopati, hipogamaglobulinemi, nötropeni, pulmoner emboli, derin ven trombozu diğer yan etkilerdendir.<sup>48,61,62,63,64</sup> Özellikle ek immun-supresif tedavi alanlarda enfeksiyon riski ve sepsiste artış görülür. Pnömosistis carini enfeksiyonuna yatkınlık bildirilmiştir, bu nedenle trimetoprim sulfametoksazol profilaksisi verilebilir.<sup>40,48</sup> Listeria, mikobakteri, varisella enfeksiyonları da görülebilir. CMV reaktivasyonu da literatürde bildirilmiştir.<sup>65</sup> Ciddi yan etkiler, 136 hastalık bir seride hastaların %13'ünde görülmüştür.<sup>48</sup>

Altta yatan kalp hastalığı bulunan olgularda aritmi ve infarkt gibi kardiyovasküler yan etkiler görülebilir. Malignite riskini artırdığına dair yayınlar olmakla beraber<sup>66</sup> bu konuda karşıt görüşler de mevcuttur.<sup>67,68</sup> Gebelik kategorisi C'dir, gebelik ve laktasyon döneminde kullanımı ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Rituximab tedavisi sırasında canlı aşı yapılması kontrendikedir. Diğer immunmodulatorlerle beraber kullanılması enfeksiyon riskini artıracığından tercih edilmez.

**Tablo-5:** Rituximab Yan Etkileri

İnfüzyon Reaksiyonları	Diğer Yan Etkiler	Nadir Yan Etkiler
Ateş, üşüme-titreme	Bakteriyel enfeksiyonlar, sepsis	Stevens-Johnson sendromu veya toksik epidermal nekroliz lezyonlar
Bulantı-kusma	Pnömosistis carini pnömonisi	Progresif multifokal lökoensefalopati
Hipotansiyon	Listeria	Hipogamaglobulinemi
Karın ağrısı	Mikobakteri	Nötropeni
Anjiyoödem ve anafilaksi	Varisella	Pulmoner emboli
Hipoksi	CMV reaktivasyonu	Derin ven trombozu
Pulmoner infiltrasyon, akut respiratuar distres sendromu	Artmış malignite riski?	
Miyokard enfarktüsü, ventriküler fibrilasyon ve kardiyojenik şok		

## **Sonuç**

Pemfigus vulgariste kullanılan alternatif tedavi seçenekleri ile ilgili yapılmış çok az sayıda randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır. Randomize kontrollü çalışmaların yapılamamasının sebebi hastalığın oldukça nadir görülmesi, hastalık şiddetinin değişken olması ve hastalık aktivitesini değerlendirmede kullanılacak standart bir yöntem bulunmamasıdır. Birçok merkezde bu hastalar uzun süre takip edilmediğinden, rituximab tedavisinin sonlanmasından aylar sonra ciddi yan etkiler ve relapslar olabilmekte ve bunlar gözden kaçırılabilir. Bu nedenle tedavi süresince ve sonrasında dolaşımdaki B hücre (CD19+ / CD20+) ve immunoglobulin seviyelerinin takibi önerilir. Otoimmün mukokütanöz büllü hastalıklarda rituximab tedavisinde uygulanan doz rejimi, infüzyon sayısı, infüzyonlar arası interval, ek immunsupresif veya sistemik kortikosteroid kombinasyonları açısından kesin bir protokol olmakla birlikte, hastaların %50-60'ında ilk infüzyon sonrası tam remisyona elde edilmiştir. Ortalama %40-50 hastada bir veya daha çok relaps gözlenmiş ancak bu relapslar da ek rituximab uygulamalarıyla başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir.

Maliyet açısından klasik tedavilerden daha yüksek olmasına rağmen, klasik tedavilerdeki uzun hospitalizasyon, hasta uyumsuzluğuna bağlı sık nüksler ve tekrarlı hospitalizasyon ihtiyacı ve uzun dönem ciddi yan etkiler düşünüldüğünde, diğer tedavilerle kıyaslanabilir maliyette olduğu görülebilir. Optimal rituximab tedavisinde amaç, hastalığın kontrol altına alınması, relapsların önlenmesi ve tedavisiz uzun dönem sürdürülebilir klinik remisyonun sağlanmasıdır. Çalışmalar yeterli düzeyde olmasa da, rituximab dirençli hastalığın kontrol altına alınmasında etkili bir tedavi seçeneğidir. Bu etkinliğin uzun dönem olup olmadığı ise henüz bilinmemektedir. Rituximab tedavisinde klinik yanıt klasik tedavi protokollerine göre daha hızlı ortaya çıkacağı için, hastaların takiplere düzenli gelmeleri, nükslerin erken tespit edilmesi ve geç dönem yan etkilerin kontrol altına alınabilmesi açısından önemlidir.

## **Kaynaklar**

- 1) Bystryn JC, Steinman NM. The adjuvant therapy of pemphigus. Arch Dermatol 1996; 132: 203-212.
- 2) Jackson JM, Callen JP. Immunomodulators. Dermatology'de. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. 3. Baskı. Çin, Elsevier Saunders, 2012; 2147-2149.
- 3) Keskin DB, Stern JN, Fridkis-Hareli M, Razzaque Ahmed A. Cytokine profiles in pemphigus vulgaris patients treated with intravenous immunoglobulins as compared to conventional immunosuppressive therapy. Cytokine 2008; 41: 315-321.
- 4) Mimouni D, Blank M, Ashkenazi L, Milner Y, Frusic-Zlotkin M, Anhalt GJ, David M, Shoenfeld Y. Protective effect of intravenous immunoglobulin (IVIg) in an experimental model of pemphigus vulgaris. Clin Exp Immunol 2005; 142: 426-432.
- 5) Jolles S, Sewell WA, Misbah SA. Clinical uses of intravenous immunoglobulin. Clin Exp Immunol 2005; 142: 1-11.

- 6) Arredondo J, Chernyavsky AI, Karaouni A, Grando SA. Novel mechanisms of target cell death and survival and of therapeutic action of IVIg in pemphigus. *Am J Pathol* 2005; 167: 1531-1544.
- 7) Aoyama Y. What's new in i.v. immunoglobulin therapy and pemphigus: high-dose i.v. immunoglobulin therapy and its mode of action for treatment of pemphigus. *J Dermatol* 2010; 37: 239-245.
- 8) Aoyama Y, Moriya C, Kamiya K, Nagai M, Rubenstein D, Iwatsuki K, Kitajima Y. Catabolism of pemphigus foliaceus autoantibodies by high-dose IVIg therapy. *Eur J Dermatol* 2011; 21: 58-61.
- 9) Czernik A, Beutner EH, Bystryń JC. Intravenous immunoglobulin selectively decreases circulating autoantibodies in pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 796-801.
- 10) Lolis M, Toosi S, Czernik A, Bystryń JC. Effect of intravenous immunoglobulin with or without cytotoxic drugs on pemphigus intercellular antibodies. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 484-489.
- 11) Bystryń JC, Rudolph JL. IVIg treatment of pemphigus: how it works and how to use it. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 1093-1098.
- 12) Arnold DF, Burton J, Shine B, Wojnarowska F, Misbah SA. An 'n-of-1' placebo-controlled cross over trial of intravenous immunoglobulin as adjuvant therapy in refractory pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2009; 160: 1098-1102.
- 13) Segura S, Iranzo P, Martínez-de Pablo I, Mascaró JM Jr, Alsina M, Herrero J, Herrero C. High-dose intravenous immunoglobulin for the treatment of autoimmune mucocutaneous blistering diseases: evaluation of its use in 19 cases. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 960-967.
- 14) Wu E, Frank MM. The mystery of IVIg. *The Rheumatologist*, 2012.
- 15) Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of patient with pemphigus vulgaris unresponsive to conventional immunosuppressive treatment. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 679-90.
- 16) Jiao, D. Natow S. Bystryń, JC. Treatment of pemphigus with IVIg. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 358-363.
- 17) Amagai M, Ikeda S, Shimizu H, Iizuka H, Hanada K, Aiba S ve ark. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 595-603.
- 18) Bystryń JC, Jiao D, Natow S. Treatment of pemphigus with IVIg. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 358-363.
- 19) Shimanovich I, Nitschke M, Rose C, Grabbe J, Zillikens D. Treatment of severe pemphigus with protein A immunoadsorption, rituximab and intravenous immunoglobulins. *Br J Dermatol* 2008; 158: 382-388.
- 20) Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, Posner MR. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2006; 355: 1772-1779.
- 21) Aoyama Y, Nagasawa C, Nagai M, Kitajima Y. Severe pemphigus vulgaris: successful combination therapy of plasmapheresis followed by intravenous high-dose immunoglobulin to prevent rebound increase in pathogenic IgG. *Eur J Dermatol* 2008; 18: 557-560.
- 22) Nanda M, Nanda A, Al-Sabah H, Dvorak R, Alsaleh QA. Paraneoplastic pemphigus and hepatitis C: favorable response to intravenous immunoglobulins and prednisolone. *Int J Dermatol* 2007; 46: 767-769.

- 23) Sami N, Bhol KC, Ahmed AR. Influence of IVIg therapy on autoantibody titers to desmoglein 1 in patients with pemphigus foliaceus. *Clin Immunol* 2002; 105: 192-198.
- 24) Asarch A, Razaque Ahmed A. Treatment of juvenile pemphigus vulgaris with intravenous immunoglobulin therapy. *Pediatr Dermatol* 2009; 26: 197-202.
- 25) Green MG, Bystry J. Effect of intravenous immunoglobulin therapy on serum levels of IgG1 and IgG4 anti desmoglein 1 and anti desmoglein 3 antibodies in pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 2008; 144: 1621-1624.
- 26) Mignogna MD, Fortuna G, Leuci S, Ruoppo E, Adamo D, Fedele S. Analysis of thromboembolic risk related to high-dose intravenous immunoglobulin treatment: a preliminary clinical study of 10 patients with autoimmune mucocutaneous blistering diseases. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 145-50.
- 27) Ahmed AR, Gürcan HM. Use of intravenous immunoglobulin therapy during pregnancy in patients with pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 1073-1079.
- 28) Daoud YJ, Amin KG. Comparison of cost of immune globulin intravenous therapy to conventional immunosuppressive therapy in treating patients with autoimmune mucocutaneous blistering diseases. *Int Ummunopharmacol* 2006; 6: 600-606.
- 29) Baum S, Scope A, Barzilai A, Azizi E, Trau H. The role of IVIg treatment in severe pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 548-552.
- 30) Wetter DA, Davis MD, Yiannias JA, Gibson LE, Dahl MV, el-Azhary RA ve ark. Effectiveness of intravenous immunoglobulin therapy for skin disease other than toxic epidermal necrolysis: a retrospective review of Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 41-47.
- 31) Sami N, Qureshi A, Ruocco E, Ahmed AR. Corticosteroid-sparing effect of intravenous immunoglobulin therapy in patients with pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1158-1162.
- 32) Salopek TG, Logsetty S, Tredget EE. Anti-CD20 chimeric monoclonal antibody (rituximab) for the treatment of recalcitrant, life-threatening pemphigus vulgaris with implications in the pathogenesis of the disorder. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 785-788.
- 33) Heizmann M, Itin P, Wernli M ve ark. Successful treatment of paraneoplastic pemphigus in follicular NHL with rituximab: report of a case and review of treatment for paraneoplastic pemphigus in NHL and CLL. *Am J Hematol* 2001; 66: 142-144.
- 34) Kanwar AJ, Vinay K. Rituximab in pemphigus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012; 78: 671-676.
- 35) Joly P, Mouquet H, Roujeau JC, D'Incan M, Gilbert D, Jacquot S ve ark. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med* 2007; 357: 545-552.
- 36) Zambruno G, Borradori L. Rituximab immunotherapy in pemphigus: therapeutic effects beyond B-cell depletion. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 2745-2747.
- 37) Eming R, Nagel A, Wolff-Franke S, Podstawa E, Debus D, Hertl M. Rituximab exerts a dual effect in pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 2850-2858.
- 38) Müller R, Hunzelmann N, Baur V, Siebenhaar G, Wenzel E, Eming R ve ark. Targeted immunotherapy with rituximab leads to a transient alteration of the IgG autoantibody profile in pemphigus vulgaris. *Dermatol Res Pract* 2010; 2010: 321950.
- 39) Nagel A, Podstawa E, Eickmann M, Müller HH, Hertl M, Eming R. Rituximab mediates a strong elevation of B-cell-activating factor associated with increased pathogen-specific IgG but not autoantibodies in pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 2202-2210.

- 40) Feldman RJ, Christen WG, Ahmed AR. Comparison of immunological parameters in patients with pemphigus vulgaris following rituximab and IVIG therapy. *Br J Dermatol* 2012; 166: 511-517.
- 41) Leshem YA, Hodak E, David M, Anhalt GJ, Mimouni D. Successful treatment of pemphigus with biweekly 1-g infusions of rituximab: a retrospective study of 47 patients. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 404-411.
- 42) Bonnekoh B, Schulz M, Franke I, Gollnick H: Complete remission of primary cutaneous B-cell lymphoma of the lower leg by first-line monotherapy with the CD20-antibody rituximab. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002; 128: 161-166.
- 43) Strowd LC, Taylor SL, Jorizzo JL, Namazi MR. Therapeutic ladder for pemphigus vulgaris: emphasis on achieving complete remission. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 490-494.
- 44) Fuertes I, Guilabert A, Mascaró JM Jr, Iranzo P. Rituximab in childhood pemphigus vulgaris: a long-term follow-up case and review of the literature. *Dermatology* 2010; 221: 13-16.
- 45) Kanwar AJ, Tsuruta D, Vinay K, Koga H, Ishii N, Dainichi T, Hashimoto T. Efficacy and safety of rituximab treatment in Indian pemphigus patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 17-23.
- 46) Kasperkiewicz M, Shimanovich I, Meier M, Schumacher N, Westermann L, Kramer J ve ark. Treatment of severe pemphigus with a combination of immunoabsorption, rituximab, pulsed dexamethasone and azathioprine/mycophenolate mofetil: a pilot study of 23 patients. *Br J Dermatol* 2012; 166: 154-160.
- 47) Kim JH, Kim YH, Kim MR, Kim SC. Clinical efficacy of different doses of rituximab in the treatment of pemphigus: a retrospective study of 27 patients. *Br J Dermatol* 2011; 165: 646-651.
- 48) Schmidt E, Goebeler M, Zillikens D. Rituximab in severe pemphigus. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1173: 683-691.
- 49) Matsukura S, Knowles SR, Walsh S, Shear NH. Effect of a single-cycle alternative dosing regimen for rituximab for recalcitrant pemphigus: a case series of 9 patients. *Arch Dermatol* 2012; 148: 734-739.
- 50) Horvath B, Huizinga J, Pas HH, Mulder AB, Jonkman MF. Low dose rituximab is effective in pemphigus. *Br J Dermatol* 2012; 166: 405-412.
- 51) Feldman RJ, Christen WG, Ahmed AR . Comparison of immunological parameters in patients with pemphigus vulgaris following rituximab and IVIG therapy. *Br J Dermatol* 2012; 166: 511-517.
- 52) Carvalho R, Maio P, Cunha D, Freitas I, Afonso A, Cardoso J. Rituximab in pemphigus foliaceus with autoantibodies against both Desmoglein 1 and Desmoglein 3. *Eur J Dermatol* 2011; 21: 415-416.
- 53) Kasperkiewicz M, Shimanovich I, Ludwig RJ, Rose C, Zillikens D, Schmidt E. Rituximab for treatment-refractory pemphigus and pemphigoid: a case series of 17 patients. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 552-558.
- 54) Reguiat Z, Tabary T, Maizières M, Bernard P. Rituximab treatment of severe pemphigus: long-term results including immunologic follow-up. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 623-629.
- 55) Cianchini G, Corona R, Frezzolini A, Ruffelli M, Didona B, Puddu P. Treatment of severe pemphigus with rituximab: report of 12 cases and a review of the literature. *Arch Dermatol* 2007; 143: 1033-1038.



- 56) Hertl M, Eming R, Borradori L. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) ultimate or first choice in pemphigus? *Dermatology* 2007; 214: 275-277.
- 57) Craythorne EE, Mufti G, DuVivier AW. Rituximab used as a first-line single agent in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 1064-1065.
- 58) Stamm C, Thivolet J. Weaning of systemic steroid treatment in pemphigus: a twelve-year retrospective study on 270 French patients. *Eur J Dermatol* 1995; 13: 664-670.
- 59) Zakka LR, Shetty SS, Ahmed AR. Rituximab in the Treatment of Pemphigus Vulgaris. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2012; 2: 17.
- 60) Cianchini G, Lupi F, Masini C, Corona R, Puddu P, De Pità O. Therapy with rituximab for autoimmune pemphigus: results from a single-center observational study on 42 cases with long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 617-622.
- 61) Belgi AS, Azeez M, Hoyle C, Williams RE. Response of pemphigus vulgaris to anti-CD20 antibody therapy (rituximab) may be delayed. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 143.
- 62) Schmidt E, Seitz CS, Benoit S ve ark. Rituximab in autoimmune bullous diseases: mixed responses and adverse effects. *Br J Dermatol* 2007; 156: 352-356.
- 63) Carson KR, Evens AM, Richey EA ve ark. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood* 2009; 113: 4834-4840.
- 64) Looney RJ, Anolik JH, Campbell D ve ark. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2580-2589.
- 65) Maloney DG, Liles TM, Czerwinski DK ve ark. Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma. *Blood* 1994; 84: 2457-2466.
- 66) Chiu HY, Chang CY, Hsiao CH, Wang LF. Concurrent Cytomegalovirus and Herpes Simplex Virus Infection in Pemphigus Vulgaris Treated with Rituximab and Prednisolone. *Acta Derm Venereol* 2012. [Epub ahead of print]
- 67) Keystone E, Fleischmann R, Emery P, Furst DE, van Vollenhoven R, Bathon J, ve ark. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3896-3908.
- 68) Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, Keystone EC, Fleischmann R, Furst DE, ve ark. Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol* 2010; 37: 558-567.

## **Pemfigusta Adjuvan Tedaviler II: Azatiyoprin, Mikofenolatlar**

**Emel BÜLBÜL BAŞKAN**

Pemfigus grubu hastalıklar, keratinosit desmozomlarına karşı oto antikor gelişimi ile karakterize hücre adezyon kaybı sonucu klinik olarak bül oluşumunun görüldüğü nadir ve ölümcül olabilen bir grup hastalıktır.<sup>1</sup> Uzun süreli sistemik steroid tedavisi tedavinin belkemiği sayılmakla beraber steroidlerin uzun dönem yan etkilerini kontrol altına alabilmek ve etkinliği arttırabilmek için azotiyopürin (AZP) ve mikofenolat gibi immün baskılayıcı özellikte adjuvan tedaviler tedavi şemasına eklenmektedir.<sup>2</sup>

### **Azotiyopürin**

AZP, pemfigus tedavisinde en sık kullanılan adjuvan tedavidir. 50 yılı aşkın süredir reçetelenmesine rağmen farmakoloji ve farmakogenetiği hakkında gelişmeler devam etmektedir. Oral alımından sonra eritrositlerde 6-Merkaptopürine (6-MP) dönüşen bir önilaçtır. 6-MP üç enzimatik yolla (tiyopürin metil transferaz ve ksantin oksidaz ile inaktif metabolitlere, hipoksantin guanine fosforibosil transferaz ile aktif pürin analoglarına) dönüşüme uğrar.<sup>3</sup> Tiyopürin metil transferaz (TPMT) enzim geni polimorfizmleri enzim aktivitesinde ağır etkilere yol açar ve DNA'ya yalancı bazlar olarak birleşerek biyolojik etkilere yol açan tioguanin nükleotidlerin sentezini arttırabilir veya azaltabilir. TPMT gen aktivitesinin tedaviye başlamadan önce test edilmesi önemli hayati yan etkilerin ve myelosupresyonun önlenmesinde yararlıdır, ancak enzim aktivitesi tam olanlarda da myelosupresyon gelişebileceği unutulmalıdır.<sup>4</sup>

AZP'nin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber T ve B hücre fonksiyonlarını ile antijen sunan hücre sayı ve fonksiyonlarını baskılamaktadır. B hücrelerinde antikor oluşumunu engellemesi pemfigustaki kullanım mekanizmasını açıklar. Pemfigus vulgarisin hafif formlarında AZP tek başına kullanılabilir, ancak çoğunlukla oral veya i.v. steroid tedavisine adjuvan olarak tercih edilir.<sup>2</sup> Steroidden kurtarıcı etkisinin mikofenolatlardan üstün olduğu iki farklı çalışma ile gösterilmiştir.<sup>5,6</sup> Beissertve ark. İki kombinasyon protokolünü (Steroid ve AZP 2 mg/kg/gün dozlarında ve steroid 2 mg/kg/gün ve mikofenolat mofetil 2 g/gün) karşılaştırmış ve klinik olarak son değerlendirme noktasında etkinlik farkı bulamamıştır.

2011 yılı İngiliz Dermatologlar Birliği rehberi düşük TPMT aktivitesi olanlarda AZP kullanılmamasını, orta derecede TPMT aktivitesi olanlarda 1-1,5 mg/kg/gün, normal aktivitesi olanlarda 2-3 mg/kg/gün dozlarında kullanımını önermektedir. AZP'nin teröpatik etkisi 6-12 hafta sonra ortaya çıkmaktadır.<sup>7</sup> AZP'nin dermatolojik kullanı-

mında malignite riskinde artışa yol açtığına dair bir veri yoktur, ancak lenfoproliferatif kanserler ve derinin skuamöz hücreli kanseri ile ilişkisinden dolayı hasta seçiminde dikkatli olunmalıdır.<sup>8</sup> Önceden alkilleyici ajanlarla tedavi hikâyesi olanlarda kullanımı malignite riskini arttırabilir. AZP'nin FDA gebelik kategorisi D olduğundan ve hem plasentaya hem de süte geçtiğinden dolayı gebelik ve emzirme döneminde kullanımı kontrendikedir. Myelosupresyon özellikle TPMT aktivitesi düşük veya olmayanlarda düşük dozlarda bile görülebilmektedir ve tedavi sırasında akut veya kronik olarak gelişebilir. İlaç tedavisi, lökosit sayısı 3500-4000/mm<sup>3</sup>, hemoglobin 10g/dL ve trombosit sayısı 100000/mm<sup>3</sup> altına indiğinde kesilmelidir. AZP'nin en önemli ilaç etkileşimi allopurinol ile dir. Birlikte kullanıldıkları takdirde myelosupresyon riski artmaktadır. Ayrıca AZP'nin ACE inhibitörleri, varfarin, sulfasalazin, pankroniyum ve diğer myelospuresif ilaçlarla birlikte kullanımı da yan etki riskini arttırmaktadır.<sup>9</sup>

AZP kullanan hastalarda tedavi izleminin ana prensipleri Tablo-1'de özetlenmiştir.

**Tablo-1.** AZP izlem önerileri

<b>Başlangıç</b>
Klinik değerlendirme
Hasta ile yarar-zarar profilini tartışın
Güneşten korunma ve doğum kontrolünün önemini anlatın
Önceden alkilleyici ilaç kullanıp kullanmadığını veya halen allopurinol alıp almadığını sorgulayın
Dermatolojik muayenede deri kanseri riskini araştırın ve lenforetiküler sistem muayenesini de yapın
<b>Laboratuvar</b>
Gebelik testi (cinsel aktif bayanlarda)
Tam kan sayımı
Rutin biyokimya testleri
İdrar testi
PPD (şüpheli durumlarda)
<b>Özel testler (TPMT testi)</b>
TPMT < 6.3 U/mL = tedavi etme
TPMT 6.3-15 U/mL arası = 1 mg/kg/gün
TPMT 15.1-26.4 U/mL arası = 2-2.5 mg/kg/gün maksimum doz
<b>Takip</b>
<b>Klinik değerlendirme</b>
Lenfoma ve deri kanseri açısından yıllık genel muayene
<b>Laboratuvar</b> (İlk 2 ay iki haftada bir sonra 2-3 ayda bir)
Tam kan sayımı
Karaciğer fonksiyon testleri

*! Glomerüler filtrasyon oranı 10-50 mL/dk. nın altında ise AZP dozunu %25, 10 mL/dk. nın altında ise %50 azalt*

*!! TPMT testi yapılmamışsa hematolojik parametreler daha yakından takip edilmeli*

## **Mikofenolatlar**

AZP ile karşılaştırıldığında Mikofenolatlar daha yeni immun baskılayıcılar olup transplant ve psoriasis tedavisinde ilk olarak kullanılmışlardır.<sup>2</sup> Oral alımını takiben mikofenolik aside hidrolize olan bir ön ilaçtır ve ilk kan pik düzeyine bir saat sonra ulaşır.<sup>10</sup> Mikofenolik asid enterohepatik dolaşıma girdiğinden yani oral alımından 6-12 saat sonra ikinci kan pik düzeyine ulaşır. Bu süreçte yoğunlukla epidermis ve gastrointestinal kanalda bulunan glukuronidaz enziminin etkisi ile biyolojik aktif hale gelir. Mikofenolik asit, T ve B lenfositlerin de novo purin sentezindeki inozin mono fosfat dehidrojenaz enzimini baskılayarak özellikle aktif lenfositleri baskılar. Diğer hücreler *salvage* yolağını kullanarak purin sentezine devam edebilmesi Mikofenolatları AZP'den daha seçici ilaç grubuna sokar.

Mikofenolatlar ayrıca hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu baskılayarak veya bozarak inflamasyon alanına hücre göçünü engeller ve aktif B lenfositlerinden antikor üretimini de baskılar. Doku fibrozisinde rol oynayan birçok fibroblast fonksiyonunu da baskılamaktadır.<sup>11</sup>

Pemfigusda Mikofenolatlar üç randomize kontrollü çalışmada kullanılmıştır. Beis-sertve ark. 40 olguluk çalışmada mikofenolat mofetilin etkinlik ve güvenliğini AZP ile karşılaştırmıştır ve benzer profilde bulmuştur. *Intent-to-treat* analizinde ise Mikofenolat mofeti lindüksiyon sağlamada AZP'den daha etkili bulunmuştur.<sup>6</sup> İkinci randomize kontrollü çalışmada aynı araştırmacı 94 olguyu kortikosteroidlere adjuvan placebo veya mikofenolat mofetil vererek iki gruba ayırmış ancak cevap süresinde kısalma veya remisyon süresinin uzaması gibi sonlanım noktalarında etkisiz görülmüştür.<sup>12</sup> 47 olguyu kapsayan son çalışmada ise mikofenolat mofetil eklenmesinin monoterapi uygulamaya üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir.<sup>13</sup> Çalışma sonuçlarındaki değişkenlikler mikofenolatların değişken emilim ve kan düzeyleri ile açıklanabilir.

Pemfigusta önerilen doz 2 g/gündür ancak gastrointestinal toleransı arttırmak için 500 mg/gün geceleri tek doz başlanıp bir hafta sonra 1 g/güne ve takiben 2-4 haftada bir 2-2,5 g/güne kadar doz artımı yapılabilir. Mikofenolatın etki başlangıcı 6-8 haftayı bulmaktadır. Mikofenolat mofetilin yan etkileri doza bağlıdır ve en sık bulantı, kusma ve diare gibi GIS yan etkilerine rastlanır. Daha az sıklıkla ve geri dönüşümlü olarak trombositopeni ve lökopeniye rastlanır. Enterik kaplı mikofenolat sodyumun GIS yan etkilerinin daha az olduğu ileri sürülmektedir.<sup>14</sup> Mikofenolatlar FDA gebelik D kategorisindedir ve bu dönemde kullanımı ile düşükler, kulak ve yüz anomalileri ile iç organ ve ekstremiteler anomalileri de bildirilmiştir. Hayvanlarda süte geçtiği gösterilmiştir ancak insanlarda süte geçişi hakkında bilgi yoktur. Tablo-2'de mikofenolat mofetil için takip önerileri sunulmuştur.

**Tablo-2.** Mikofenolat mofetil izlem önerileri

---

**Başlangıç**

**Klinik değerlendirme**

Hasta ile yarar-zarar profilini tartışın  
Tam fizik muayene

**Laboratuvar**

Gebelik testi (cinsel aktif bayanlarda)  
Tam kan sayımı  
Rutin biyokimya testleri (karaciğer enzimleri ve serum kreatinin dahil)  
Hepatit B ve C tarama testleri  
PPD

**Takip**

Klinik değerlendirme (3-6 ayda bir)  
Tam fizik muayene  
Laboratuvar (doz değişiminde 2-4 haftada bir, sabit dozda 2-3 ayda bir)  
Tam kan sayımı  
Rutin biyokimya testleri (karaciğer enzimleri ve serum kreatinin dahil)

---

**Kaynaklar**

1. Stanley JR, Amagai M. Pemphigus, bullous impetigo and staphylococcal scalded skin syndrome. *N Engl J Med* 2006; 355:1800-1810
2. Hammers CM, Lunardon L, Schmidt E, Zillikens D. Contemporary management of pemphigus. *Exp Opin Orph Drugs* 2013; 4:295-314
3. Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *Eur J ClinPharmacol* 1992;43:329-339
4. Gisbert JP, Luna M, Mate J ve ark. Choice of azathioprine or 6-mercaptopurine dose based on TPMT activity to avoid myelosuppression. *Hepatogastroenterology* 2006;53:399-404
5. Chams Davatchi C, Esmaili N, Danesh pazhooh M ve ark. Randomized controlled open label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 622-628
6. Beissert S, Werfel T, Frieling U ve ark. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolatemofetil for the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1447-1454
7. Meggitt SJ, Anstey AV, Mohd Mustapa MF ve ark. British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing azathioprine 2011. *Br J Dermatol* 2011; 165:711-734
8. Gruber SA, Skjei KL, Sothorn RM ve ark. Cancer development in renal allograft recipients treated with conventional and cyclosporine immunosuppression. *Transplant Proc* 1991; 23:1101-1103
9. Kennedy D, Hayney M, Lake K. Azathioprine and allopurinol: the price of an avoidable drug interaction. *Ann Pharmacother* 1996;30:951-954
10. Sokumbi O, El-Azhary RA, Langman LJ. Therapeutic dose monitoring of mycophenolate mofetil in dermatologic diseases. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68:36-40

11. Allison AC, Almquist SJ, Muller CD ve ark. In vitro immunosuppressive effects of mycophenolic acid and an ester prodrug, RS-61443. *Transplant Proc* 1991; 23:10-14
12. Beissert S, Mimouni D, K Anwaraj ve ark. Treating pemphigus vulgaris with prednisone and mycophenolate mofetil: a multicenter, randomized, placebo controlled trial. *J Invest Dermatol* 2010; 130:2041-2048
13. Ioannides D, Apalla Z, Lazaridou E, Rigopoulos D. Evaluation of mycophenolate mofetil as a steroid sparing agent in pemphigus: a randomized, prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26. 855-860
14. Bongiorno MR, Pistone G, Doukaki S, Arico M. Enteric-coated mycophenolate sodium in the treatment of refractory pemphigus. *Int J Dermatol* 2010; 49:693-699



### **Büllöz Pemfigoidde Tedavi Seçimi**

**Bengü Nisa AKAY**

Büllöz pemfigoid (BP), inflamatuvar ürtiker benzeri zemin üzerinde gergin büllerle prezente olan, kutanöz bazal membran zonu boyunca subepidermal ayrılma ile karakterize otoimmün büllöz bir hastalıktır. Genellikle yaşlılık döneminin bir hastalığı olup çok nadiren daha genç bireyleri ve çocukları da etkileyebilmektedir. Hastalık cinsiyet farkı gözetmez. İnsidansının yılda milyonda 6-7 olgu olduğu tahmin edilmektedir. BP' de skar bırakmayan gergin büller, fleksural dağılım gösterir. Hastalık genelize veya lokalize olabilir. Mukoz membran tutulumu %30 oranındadır. Büll oluşumu ürtikeryal veya egzamatöz bir döküntüye eşlik edebileceği gibi öncü de olabilir. Kaşıntı şiddeti değişken olup deri lezyonları ortaya çıkmadan, haftalar hatta aylar önce de başlayabilir. Olguların büyük çoğunluğunda hastalığın doğal seyri tedavi yapılsın ya da yapılmazın nihai olarak remisyon ile sonuçlanır. Remisyon genellikle 5 yıl içerisinde gözlenir. Ancak relaps ve alevlenmeler olabilir. İlk yıl için mortalite oranı çeşitli serilerde % 0-40 arasında bildirilmiştir.

#### **Patogenez**

BP' de hemidesmozomal proteinler olan BP180 ve BP230, anti bazal membran zon (BMZ) otoantikörleri için başlıca hedefdir. BP 180 antijeni, ekstraselüler bölgesi olan transmembran protein iken, BP230 plakin ailesine ait sitoplazmik bir proteindir. Bu iki antijen deri ve müköz membran gibi stratifiye ve diğer kompleks epitelin epitelial-stromal adezyonunu destekleyen adezyon kompleksleridir. IgG, BP 180 antijenin NC16 A kısmına yönelen patojenik oto-antikörlerdendir. Yalnızca IgG antikörleri kullanılarak BP oluşturulmaya çalışılan fare modellerinde, dermiste eosinofil infiltrasyonu ve spontan büll oluşumu gibi insanlarda görülen BP bulgularının tam anlamıyla ortaya çıkmadığı, IgE antikörlerinin de BP patogenezinde rol aldığı gösterilmiştir.<sup>1</sup> BP hastalarında BP 180 ve BP 230 antijenlerine karşı otoreaktif T hücre cevabı gelişir ve bu da B hücrelerini patojenik oto-antikör üretmeye teşvik eder.<sup>2</sup> T lenfositler CD4 fenotipinde olup hem TH1 (interferon-alfa), hem de Th2 ( IL-4, IL-5, IL-13) sitokinlerini üretirler.<sup>2</sup> Patogenezde TH2 sitokinler özellikle önemli olup lezyonlu deride ve hasta serumunda bulunurlar. IgG4 alt sınıfı patojenik anti-BP180 otoantikörlerinin salınımları Th2 sitokinler tarafından düzenlenir. Otoantikörlerin hedef antijenlere bağlanması ile kompleman aktivasyonu, başlıca nötrofil ve eozinofillerden oluşan inflamatuvar hücre göçü ve birçok sitokin, matriks metalloproteinaz-9 ve nötrofil elastaz gibi proteazların salınımını kapsayan bir seri olaylar zinciri gelişir. Bu proteinazlar proteolitik olarak çeşitli matriks proteinlerini ve BP180'i yıkıma uğrattırır. İnfiltrattaki eozinofiller, proteaz, IL-5 ve eotaksin gibi proinflamatuvar medyatör-



leri salgılayarak doku hasarına katkıda bulunur. BP'de IgE antikorlarının da patojenik olduğu belirlenmiştir. Dimson ve ark.'ları<sup>3</sup> tedavi edilmeyen BP'li olguların %70'inde IgE düzeylerinin yüksek olduğunu (ortamla 399 U) saptamışlardır. Bu IgE'nin hastaların % 96'sında (31/32), BP 180 antijeni üzerinde aynı patojenik NC16A bölgesine bağlandığını göstermişlerdir. Dahası saflaştırılmış BP IgE'nin enjeksiyonu, insan deri nakli yapılan timusu olmayan farelerde, erken BP lezyonlarının oluşumunu sağlamıştır. İlk defa Fairley ve ark.'ları, BP'li bir olguda in vivo olarak IgE'nin patojenitesini göstermişler ve hastalığı omalizumab ile başarıyla tedavi etmişlerdir.<sup>4</sup>

### **Tedavi Seçenekleri**

Tedavide amaç deri ve mukoz membran lezyonlarında hızlı iyileşmenin sağlanması, kaşıntının baskılanmasıdır. Olguların çoğunda 5 yıl içerisinde uzun dönem hastalık remisyonu elde edilebilmektedir. BP genellikle kendini sınırlayan bir hastalık olduğundan semptomların minimal yan etki ile baskılanması tedavideki bir diğer amaç olmalıdır. Lever,<sup>5</sup> 1953 yılında sistemik steroidlerin kullanımına girmesinden önce BP'de mortalite oranının %24 olduğunu bildirirken, bugün mortalite oranları %6-41 arasında değişmektedir.<sup>6</sup> BP'li olguların büyük çoğunluğu yaşlıdır ve sıklıkla multipl ilaç kullanmaktadırlar. Bu nedenle bu gurup hastalarda ölüm de dahil olmak üzere ilaç reaksiyonu gelişme riski fazladır. Yüksek doz immünosupresanlar bu hastaları hastalığın kendisinden daha çok yaşamı tehdit eden yan etkilere maruz bırakabilir.

BP'de sistemik kortikosteroidler, antibiyotikler (örn. tetrasiklinler, sülfonlar) inflamatuvar süreci baskılamayı hedeflerken diğer immünosupresif tedaviler (yüksek doz kortikosteroidler, azotiyopürin, metotreksat, siklofosfamid, ve siklosporin gibi) patojenik antikor üretimini baskılamayı hedefler. Plazmaferez, immunoabsorbsiyon patojenik antikorları ve inflamatuvar mediatörleri uzaklaştırır. IVIG immün modulatuar ve patojenik otoantikorların yıkımını artırır. Rituksimab CD20'yi bağlayarak B hücrelerini ve B hücre kökenli Ig'leri azaltır. Hastalığın başlangıç kontrolünü sağlamak için 2 yaklaşım bulunmaktadır. Bazı klinisyenler sistemik tedavide en düşük dozları kullanarak hastalığı kontrol altına isterken diğerleri tüm hastalarda yüksek dozların gerekliliğini savunur ve hastalık kontrol altına alınca tedavi dozları düşürülür. Uzamış idame tedaviler sırasında yeni çıkan tek tük bülleler tedavi dozunun artırılmasını ya da tedavi değişimini gerektirmez. Hastalık kontrol altına alınır alınmaz bir ay içerisinde tedavi dozları düşürülmelidir. BP tedavisinin değerlendirildiği sistematik bir derlemede 3 sonuç çıkarılmıştır.<sup>7</sup> İlk olarak prednizon dozunun 0.75 mg/kg'dan fazla olması ilave katkı sağlamamakta aksine mortaliteyi artırmaktadır.<sup>8</sup> İkinci olarak azotiyopürin ve plazma değişiminin etkinliğinin değerlendirilmesi zor olmaktadır.<sup>9-11</sup> Üçüncül olarak tetrasiklin ve nikotinamid etkili olabilir, ancak geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Burada BP'de tedavi farklı seçenekleri ve her bir tedavi ile oluşabilecek yan etkiler gözden geçirilecektir.

### Sistemik Kortikosteroidler

BP'de sistemik steroidlerin immunomodulator etkileri büllerin hızla supresyonuna neden olmaktadır. Randomize kontrollü 7 çalışmada sistemik kortikosteroidler diğer tedavilerle karşılaştırılmıştır. İki farklı formülasyon olan metilprednizolon ve prednizolon arasında etkinlik açısından fark bulunamamıştır.<sup>12</sup> Azotiyopürin veya plazma değişimi ile tedavi edilen olgularda hastalık kontrolünün sağlanmasında prednizolon dozunun yarıya indirelemediği gösterilmiştir.<sup>8,9</sup> Bir çalışmada 0.75 mg/kg/gün dozda verilen prednizolon ile 1.25 mg/kg/gün dozda verilen prednizolonun etkinliği karşılaştırılmış etkinlik açısından fark bulunamazken, daha yüksek dozda verilen prednizolonun yan etki sıklığını artırdığı gözlenmiştir.<sup>9</sup> Oldukça potent topikal steroid tedavisi ile oral kortikosteroidlerin etkinliğinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada 0,5 mg/kg/gün dozda verilen prednizolonun hastalığı kontrol etmede yeterli olduğu gözlenmiştir.<sup>13</sup> Genellikle yaygın hastalıkta önerilen, tedaviye 1 mg/kg/gün dozunda başlayıp yeni bül çıkışı durana kadar bu dozdan devam edilmesi daha sonra klinik seyre göre doz azaltılması şeklindedir.<sup>14,15</sup> Ancak yüksek dozlarda kortikosteroid tedavisi mortaliteyi artırabilir. Pek çok çalışmada kortikosteroid dozu vücut ağırlığına göre ayarlanmamış, onun yerine 40-80 mg/gün arası (ortalama günlük 60 mg) dozda verilmiştir. Son zamanlarda ise önerilen 20-40 mg/gün başlangıç dozudur.<sup>16</sup> Kortikosteroidlerin dozu arttıkça ölüm de dahil olmak üzere yan etkilerin arttığı gözlenmiştir. Yan etkiler diabetes mellitus, hipertansiyon, obezite, psikoz, oftalmik etkiler, peptik ülser ve osteoporozu içermektedir. Bu nedenle tedavi sırasında düzenli kan şekeri, kan basıncı ve kilo ölçümleri yapılmalıdır. Özellikle tüberküloz gibi enfeksiyonlar tedavi öncesi dışlanmalıdır. Tedavi öncesi ve takiplerde kemik mineral dansitometri ölçümleri osteoporoz gelişimini saptayabilmek açısından önemlidir. Özellikle 3 aydan fazla ve 7,5 mg/gün üzerinde prednizolon verilen olgularda egzersiz, kalsiyum, vitamin D ve bifosfonat ürünleri tedaviye mutlaka eklenmelidir. Düşük kalorili ve yağdan fakir diyet yan etki gelişme riskini azaltacaktır.

### Topikal Kortikosteroidler

Kontrollü ve kontrolsüz çalışmalarda özellikle hafif şiddetli ve lokalize hastalıkta topikal kortikosteroid kullanımı önerilmektedir.<sup>17,18</sup> Özellikle son yıllarda yapılan geniş katımlı randomize kontrollü bir çalışmada, 342 orta veya şiddetli BP'i olan hastalarda oldukça potent topikal kortikosteroidler ile sistemik kortikosteroidlerin etkinliği karşılaştırılmıştır. %0.05 klobetazol propionat krem günde 2 kere (40 g/gün) tüm vücuda uygulanmış, vücut yüzey alanının %60'dan fazlasının tutulduğu olgular çalışmaya alınmamıştır. Hastalık kontrol edilince doz dereceli olarak azaltılmıştır. Çalışma sonunda topikal kortikosteroidlerin orta ve şiddetli hastalıkta etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Potent steroid verilen hastalar ile sistemik prednizolon (orta şiddette hastalıkta 0,5 mg/kg/gün, şiddetli hastalıkta 1 mg/kg/gün) verilen

grup arasında etkinlik farkı saptanmamıştır.<sup>13</sup> Topikal kortikosteroidlerin absorpsiyonunu multipl faktörler etkiler ve hastadan hastaya değişiklik gösterir. Günde 50 g'dan fazla ve 10 haftadan daha uzun süren potent kortikosteroid tedavisi verilen olgularda; kortizol konsantrasyonunun düştüğü veya pik insülin stres test düzeylerinin azaldığı görülmüştür. Bununla birlikte Joly ve ark'ları<sup>13</sup> % 0.05 klobetazol propionat ile tedavi ettiği hastalarında birinci yılda, ciddi yan etki insidansının sistemik kortikosteroid tedavisi verilen grup ile karşılaştırıldığında daha az olduğunu belirtmişlerdir. Ancak bu durum yalnızca 1 mg/kg/gün dozunda sistemik steroid tedavisi alan grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu da oldukça potent topikal steroid uygulanan olgularda adrenal supresyon derecesinin 0,5 mg/kg/gün dozda prednizon ile tedavi edilen olgularla benzer olup olmadığı sorusunu akla getirmiştir. Uzun süre günlük 40 g klobetazol propionatın geniş vücut alanlarına uygulanması özellikle deride belirgin atrofi gelişimine neden olur. Deri bariyeri BP hastalarında ve yaşlılıkta bozulacağından, topikal klobetazol propionat deriden penetre olarak sistemik kortikosteroid etkisi gösterir.<sup>19</sup> Topikal kortikosteroidlerin yaygın hastalıkta kullanımını kısıtlayan bir diğer durum ise bu hastaların genellikle düşükün hastalar olması, kendileri yapamayacağından geniş vücut alanlarına uygulamayı yapacak bir yardımcıya ihtiyaç duymalarıdır.

### **Takrolimus**

BP'de takrolimus kullanımı ile ilgili çalışmaların sayısı azdır. Bir çalışmada tetrasiklin, niasinamid ve prednizolon kullananlara eklenirken, 1 olguda ise 1,5 gr/gün mikofenolat mofetil tedavisine adjuvan olarak eklenmiştir.<sup>20,21</sup> Takrolimus ürtikeryal lezyonları azaltır. Bu sayede kortikosteroidlerin hastalık alevlenmesi olmaksızın kesilmesine olanak sağlar. %0.1'lik topikal takrolimus ürtikeryal lezyonlar ve yeni büllerin üzerine günde 2 kez uygulanması önerilmektedir. Topikal takrolimusun maliyeti süperpotent topikal steroidlere göre 4 kat fazladır. Bu nedenle BP tedavisinde önerilmeden önce topikal ve sistemik tedavide etkinliğin karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **Azotiyopürin**

İki randomize kontrollü çalışmada azotiyopürinin kortikosteroid sparing etkileri hakkında çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Hasta sayısının daha az olduğu birinci çalışmada prednizon ile prednizon+azotiyopürin karşılaştırılmış ve azotiyopürin+prednizon grubunda kümülatif prednizon dozunda %45 azalma gözlenmiştir.<sup>8</sup> Tersine, daha fazla hasta sayısının tedavi edildiği bir başka çalışmada 6 aylık periyod süresince gruplar arasında farklılık gözlenmemiştir.<sup>11</sup> Küçük, kontrolsüz bir seride tek ajan olarak azotiyopürinin BP'de remisyonu sağlamada etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>22</sup> BP'de azotiyopürin etkinliğini gösteren randomize ve kontrollü ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Azotiyopürin dozu, çalışmalarda 1-2,5 mg/kg/gün arasında değişmektedir. Rando-mize kontrollü bir çalışmada azotiyopürin 2,5 mg/kg/gün ve 30-80 mg/gün predni-zolon kombine edilirken,<sup>8</sup> bir diğer çalışmada 100-150 mg/gün ve 1 mg/kg/gün prednizolon şeklinde tedaviler düzenlenmiştir.<sup>11</sup> Azotiyopürin kemik iliğini baskı-layabilir, bunun dışında hepatotoksik ve karsinojeniktir. Tiyopurin metil transferaz (TMTP) aktivitesi düşük olan hastalarda kemik iliği supresyonu gelişebilir. Enzim düzeyi çok yüksek olgularda ise azotiyopürin dozu artırılmalıdır. Ancak bu enzimin aktivitesini değerlendiren testler tüm dünyada az sayıda laboratuarda yapılabilmek-tedir.

### **Mikofenalat Mofetil**

Mikofenolat mofetil (MMF) aktive T ve B hücrelerde pürin sentezini baskılayan bir ilaçtır. Bu nedenle otoimmün büllöz hastalıklarda azotiyopürinden daha etkili olması beklenir. Teropatik yanıt genellikle 1-2 gr/gün dozda tedaviye başlandıktan 6-8 hafta sonra elde edilir. BP tedavisinde MMF kullanımı tek başına veya kortikostero-idlerle kombine edildiğinde pek çok olgu sunumunda etkili bulunmuştur.<sup>23-25</sup> Geniş, prospektif, randomize 73 BP'li hastanın değerlendirildiği bir çalışmada MMF korti-kosteroidlerle kombine edildiğinde remisyonu sağlamada azotiyopürin ile eşit bu-lunmuştur. Azotiyopürin grubunda ortalama tam remisyona ulaşma süresi daha kısa olmasına rağmen MMF grubunda çok daha az karaciğer toksisitesi görülmüştür. Antiasitler MMF'nin emilimini azaltmaktadır. Eğer steroidlerle kombine edilecekse mideyi korumak amacıyla antiasit etkisi olan ilaçlarla eş zamanlı alınmaması gerek-mektedir.<sup>26</sup> MMF'nin bir avantajı azotiyopürinin aksine mutajenik olmaması ve solid organ transplantasyonu yapılan ve uzun dönem MMF tedavisi verilen olgularda belirgin anti-tümöral etkisi bulunmaktadır. Anti-tümöral etkisi nedeniyle uzun dö-nem immüsupresyon planlanan hastalarda bir adım öne çıkmaktadır.<sup>27-29</sup> MMF genellikle hastalar tarafından iyi tolere edilir. En önemli yan etkileri gastrointestinal rahatsızlıklar ve doz ile ilişkili hematolojik (tam kan sayımı) yan etkiler ve viral, bakte-riyel enfeksiyonlara yatkınlık sağlamasıdır.

### **Siklofosamid**

Siklofosamid ile yapılan randomize kontrollü çalışmalar, kontrollü çalışmalar veya geniş kontrolsüz çalışmalar yoktur. En geniş kontrolsüz çalışma 10 hastadan oluş-maktadır.<sup>30,31</sup> Siklofosamid genellikle sistemik kortikosteroidlerle oral veya intrave-nöz yolla verilerek kombine edilmiştir. Ancak kortikosteroid sparing etkisini değer-lendirmek bildirilen raporlardaki olgu sayısının azlığı nedeniyle zordur. Ciddi yan etki profilinin de olması nedeniyle (alopesi, miyelosupresyon, hemorajik sistit, muta-jenik ve karsinojenik etkiler) yalnızca diğer tedavilere yanıt alınamayan veya kont-rendikasyon durumlarında düşünülmelidir.

## **Metotreksat**

Bir folik asit analogu olan metotreksat dihidrofolat redüktazı inhibe eder. Sitotoksik ve anti-inflamatuar etkileri vardır. Metotreksatın BP'de kortikosteroid sparing etkisi olduğu, hastalığı daha düşük dozlarda kortikosteroid verilmesini sağlayarak ve kortikosteroidlerle ilişkili yan etkileri azalttığı bildirilmiştir. Özellikle monoterapi olarak kısa dönem topikal kortikosteroidlerle kombinasyonu etkili bulunmuştur.<sup>32,33</sup> Fransız grubunun yaptığı multi-merkezli 70 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, günlük 26 gr süperpotent topikal kortikosteroid ile haftalık ortalama 10 mg metotreksat kombine edilmiş.<sup>34</sup> Topikal steroidler ortalama 12 hafta (ortanca 6 hafta) uygulanırken, metotreksat tedavisi ortalama 8 ay (ortanca 8 ay) verilmiş ve bu kombinasyon ile hastaların %100'ünde tam yanıt tedavinin ortalama 21. gününde alınmıştır. Tedavi amacıyla kullanılan metotreksat dozları 5-12.5mg/hafta arasında olmuş ve etki genellikle 1-4 hafta arasında ortaya çıkmıştır. Hastaların 1 yıllık takibinde %76'sında relaps olmazken, relaps olan %24'lük kısımda superpotent topikal steroidlerin tekrar başlanması veya metotreksat dozunun hafif artırılması ile tekrar remisyona girmiş. Relaps eden hasta sayısı sistemik steroidlerde bildirilen relaps oranına göre (%60-80) oldukça az bulunmuştur. Gastrointestinal yan etkiler, miyelosupresyon, enfeksiyon riskinde artış, karaciğer toksisitesi, ve nefrotoksiste en önemli yan etkileridir. Metotreksatın verilmediği günlerde günlük 1-5 mg folik asitin tedaviye eklenmesi yan etkileri azaltmaktadır. Metotreksatın aspirin, NSAİİ ile etkileşime girdiği unutulmamalıdır.

## **Klorambusil**

Klorambusil alkilleiyici, kortikosteroid sparing bir ajandır. BP tedavisinde klorambusil ile ilişkili az sayıda olgu sunumu ve bir açık kontrolsüz çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada 26 hasta klorambusil ile tedavi edilmiştir.<sup>35</sup> Klorambusil dozları 0.075-0.15 mg/kg/gün etkili bulunmuş ve idame tedavi günlük 2 mg olarak yapılmıştır. Kemik iliği supresyon riskinin artması (trombositopeni 26 hastanın 9'unda gözlenmiş) tam kan sayımının yakından takibini gerektirmektedir. Klorambusil DNA mutasyonlarına neden olabilir. Bu da beraberinde kemik iliği malignitelerini artışı getirmektedir. Bu riski azaltmak için 1 gr'lık kümülatif doz ve tedavi süresinin 1 yılı aşmaması gerekmektedir.

## **Dapson ve Sulfonamidler**

Birkaç retrospektif çalışma ve küçük kontrollü olmayan serilerde BP tedavisinde dapson ve sulfonamidlerin monoterapi olarak veya kortikosteroidlerle kombine edilerek etkili olabileceği bildirilmiştir.<sup>36,37</sup> Dapson 50-200 mg/gün dozunda veya sulfapiridin 500-2000 mg/gün dozunda verilmiştir. Alternatif olarak verilen sulfame-toksipiridin 1-1,5 g/gün dapsone göre daha az hemoliz yapıcı etkiye sahiptir. Yanıt

2-12 hafta içinde alınmıştır. BP'de dapsona yanıt oranı bu çalışmalarda % 45 civarında iken, bir başka seride bu oran %15 olarak bulunmuştur.<sup>22</sup> Dapson ile ilişkili doz bağımlı hemoliz özellikle tedavinin ilk haftalarında pek çok olguda görülür. Bu yan etki tedaviye 2x400 mg/gün simetidin veya yüksek doz vitamin E (800IU/gün) eklenerek azaltılabilir. Probenisid dapsonun atılımını azaltarak yan etki riskini artırır. Nadiren dozdan bağımsız hayatı tehdit eden agranulositöz ve hipersensitivite sendromu (yüksek ateş, lenfadenopati, döküntü, hepatit ve eosinofili) gelişebilir. Bu durumda erken tanı ve ilacın derhal sonlandırılması çok önemlidir. Diğer yan etkiler hepatit, kolestaz, ve nöropatidir. Hastaların tedavinin ilk 3 ayında yakın laboratuvar analizleri gerekir. Bu ilaçların yan etkileri özellikle yaşlı hastalarda tehlikeli sonuçlar doğurabilir.

### **Tetrasiklin**

BP tedavisinde bir küçük randomize kontrollü çalışmada tetrasiklin ve niasinamid sistemik kortikosteroidlerle karşılaştırılmıştır.<sup>22</sup> Sistemik antibakteriyeller sıklıkla niasinamid ve topikal veya sistemik kortikosteroidlerle kombine edilir. Genellikle önerilen tetrasiklin + topikal veya düşük doz sistemik kortikosteroidle (0,5 mg/kg/gün) tedaviye başlanıp birkaç hafta sonra niasinamidin eklenmesi yönündedir. Bunun nedeni hem kortikosteroidlerin hem de niasinamidin gastrointestinal yan etkileridir. Bül oluşumu yeterli oranda baskılandığında her seferinde 50 mg olacak şekilde ilacın dozu yavaşça azaltılıp kesilir. Tetrasiklinlerin immunomoduluar etkileri vardır. Nötrofil ve eosinofil kemotaksisini baskırlar. Dermoepidermal bileşkenin kohezyonunu artırıcı etkileri in vivo olarak gösterilmiştir.<sup>38</sup> BP'de tetrasiklinler 500-2000 mg/gün dozunda kullanılır. BP'li 20 olgudan oluşan küçük randomize kontrollü bir çalışmada; günlük 2 gr tetrasiklin tedavisine günlük 2 gr niasinamid ve 40-80 mg arasında prednizon eklenmiş, her iki grup arasında istatistiksel bir fark bulunamamıştır.<sup>39</sup> Tetrasiklinler renal fonksiyonları bozuk hastalara verilmemelidir. Fotosensitiviteyi artırır, doğum kontrol haplarının daha az etkili olmasına neden olabilir, antiasitler ve kalsiyum tetrasiklin emilimini azaltır.

### **Doksisiklin**

BP tedavisinde doksisiklin 200 mg/gün + 1,2 g/gün niasinamid + topikal kortikosteroidler dapson + prednizolon ile karşılaştırılmış, tedavinin 4. haftasında her iki grupta pek çok hastada (doksisiklin grubunda 5/6, dapson grubunda 8/9) düzelme elde edilmiştir.<sup>40</sup>

### **Niasinamid**

BP tedavisinde niasinamid (nikotinamid, Vitamin D3) genellikle antibakteriyellerle kombine edilerek kullanılır. Küçük randomize kontrollü bir çalışmada tetrasiklin ile

kombinasyonu başarılı bulunmuştur.<sup>39</sup> Tedavi etkinliği ile ilişkili diğer yayınları olgu sunumları ve bir küçük kontrolsüz çalışma oluşturmaktadır.<sup>22</sup> Niasinamidin etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Dokuda oksidayon-reduksiyon reaksiyonlarını katalize eder. BP'de tedaviye eklenmesinin değerli olup olmadığı tam olarak anlaşılamamıştır. Önerilen doz genellikle 500-2500 mg arası olup emniyetli bir tedavidir. Günlük 3-9 gr niasinamid hepatotoksisite ile sonuçlanabilir. Diğer yan etkileri bulantı, midede yanma, baş ağrısı, nadiren kan glukozu düzeylerinde bozulmadır. Diğer yan etkileri, flushing, kaşıntı ve yanmadır.

### **Rituximab**

Rituximab, CD20'nin hücre yüzey glikoproteinini hedef alan kimerik monoklonal bir antikor olup, B hücre kökenli Ig'leri azaltır. Başlangıçta B hücre kökenli maligniteleri tedavi etmek amacıyla geliştirilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda steroid tedavisine dirençli pemfigus olgularında tek başına rituximab veya IVIG ile kombinasyonunun hastalarda %86'ya ulaşan oranlarda remisyon sağladığı bildirilmiştir.<sup>41</sup> Ancak büllöz pemfigoidde kullanımı ile ilişkili veriler son derece az olup olgu sunumları şeklindedir.<sup>42</sup> Otoimmün büllöz hastalıklarda genellikle lenfoma protokolü (haftada bir 375 mg/ m<sup>2</sup> 4 hafta üst üste ) tercih edilirken, romatoid artrit protokolünü de (1000mg/ m<sup>2</sup> 2 haftada bir 2 uygulama) benimseyen çalışmalar literatürde yerini almıştır. Rituximab ile enfeksiyon riski artmasına rağmen hastalar rituximab tedavisi sırasında almış oldukları immünsupresif tedavilere devam etmişlerdir. Bir çalışmada Rituximab tedavisi sonrası relaps ortalama 16. ayda gözlenmiş ve tedavi sırasında herhangi bir yan etki ile karşılaşılmamıştır.<sup>43</sup> Rituximab infantil dönem tedaviye refrakter BP olgularında da güvenle kullanılmış ve tam yanıt elde edilmiştir.<sup>44</sup>

### **İntravenöz İmmünoglobulin**

BP tedavisinde IVIG etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü çalışma veya kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Yararlı etkilerinin olduğunu gösteren deliller az sayıda kontrolsüz çalışma ve olgu sunumlarından gelmektedir.<sup>45,46</sup> IVIG tedavisi genellikle generalize, tedaviye dirençli olgulara verilmiştir. IVIG tedavisine iyi ve hızlı yanıt olguların 2/3'ünde elde edilmiştir. 15 olguluk bir seride ciddi yan etki olmaksızın olguların tümünde iyi yanıt ve kortikosteroid sparing etki elde edilmiştir.<sup>46</sup> Tedavi süresi ortalama 24 ay olurken, hasta başına toplam 15 siklus verilmiştir. IVIG tedavisi dereceli olarak azaltılmıştır. Başlangıçta doz 0,5-2 g/kg/gün (bölünmüş dozlarda 3-5 ardışık gün) aylık olarak uygulanmıştır. Birçok olguda kortikosteroidler gibi diğer sistemik tedaviler ile kombine edilmiştir. Monoterapi olguların 1/3'üne verilmiş ve %60'ında yanıt alınmıştır. Yan etkiler genellikle hafif ve kendini sınırlayıcı düzeyde olmuştur. Genellikle infüzyondan kısa süre sonra ortaya çıkan yan etkiler başlıca flushing, baş ağrısı, döküntü, bulantı, kan basıncı değişiklikleri ve taşikardi

olarak gözlenmiştir. Aseptik menenjit, kardiyovasküler yan etkiler ve anafilaksi nadiren ortaya çıkmıştır. IVIG tedavisi pahalı bir tedavi olmakla birlikte düşük yan etki profili nedeniyle tedaviye dirençli olgularda bir seçenek olabilir.

### Plazmaferez

İki küçük randomize kontrollü çalışmada sistemik kortikosteroid tedavisine plazmaferezin eklenmesinin sonuçları karşılaştırılmıştır. Bunun dışında birkaç küçük seride ve olgu sunumlarında plazmaferezin BP'de etkili bir tedavi seçeneği olabileceği bildirilmiştir. Bir çalışmada başlangıçta düşük doz prednizolon (0,3 mg/kg/gün) kullanılmıştır. Hastalık kontrolü bu dozda plazmaferez ile kombine edilen olguların 13/22'sinde elde edilirken, sadece prednizolon alan hastaların hiçbirisinde düzelmeleri olmamıştır.<sup>10</sup> Plazmaferez uygulanan hastalarda yarıdan az prednizolon dozu ile hastalık kontrol altına alınabilmektedir. Her iki grupta yan etkiler benzer olmuştur. Bir diğer çalışmada 1 mg/kg/gün prednizolon ile prednizolon + plazmaferez karşılaştırılmış; 6. ayda her iki grup arasında tedaviye yanıtta istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (sırayla 13/31 ve 9/31).<sup>11</sup> Plazmaferez pahalı bir tedavidir. Özelleşmiş kliniklerde, spesifik ünitelerde uygulanmalıdır. Enfeksiyon ve volüm yüklenmesi gibi yan etkiler dikkatlice monitörize edilmelidir.

### İmmünadsorbsiyon

2005 yılında yapılan Konsensus Buluşmasında adjuvan immünadsorbsiyon (IA) akut ve çok şiddetli pemfigusta ve edinsel epidermolizis büllözada klinik remisyonu sağlamak amacıyla ilk basamak tedavi kategorisine alınmıştır. BP' de immünadsorbsiyon (IA) tedavisinin etkinliği literatürde 5 olgu sunumu ile kısıtlıdır.<sup>47-49</sup> Eğer hastalık en az iki immünosupresif tedaviye dirençli ise ve 3 aydan uzun süredir sebat ediyorsa kullanımı önerilmektedir.<sup>50</sup>

Plazmaferezin aksine IA tedavisi, IgG'yi selektif olarak plazmadan ayırır. Plazmaferez ile karşılaştırıldığında plazma bileşenleri olan taze donmuş plazma ve insan albuminini ortamdaki uzaklaştırmadığı için replasman gerektirmez. Bir seansta daha fazla plazma volümü işlem görür ve bu nedenle daha az yan etki oluşur. Tedavi edilen olgularda antikor düzeylerinde çok hızlı azalma sağlanırken, belirgin klinik iyileşme elde edilmiştir. Böylece birlikte verilen immünosupresif tedavilerin dozları azaltılabilmektedir. Müller ve ark. ilk siklustan 48 saat sonra BP-180 antikorunda %90 azalma elde etmişler bir sonraki gün antikor düzeyleri tekrar artmıştır. Bu fenomen dokuda bulunan otoantikörlerin periferik kana tekrar dağılımı ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bu karşıt regülatuar artışı önüne geçmek için önerilen tedavi protokolü işlemin 3 gün üst üste yapılması ve 15 gün sonra tekrarlanmasıdır.



## **Omalizumab**

BP'de bazı hastalarda sadece kaşıntı veya kaşıntı ile birlikte ürtikeryal plaklar gelişmektedir. Bu hastalarda sıklıkla dolaşan IgE düzeyleri yüksektir ve kanda eosinofili bulunmaktadır. Eğer bül formasyonu olmazsa tanı koymak immünfloresan ve ELİSA çalışmaları yapılmadığından güçleşebilmektedir. Bugün için BP'li pek çok olgunun hastalıklarının bir döneminde BP180'e karşı IgE yapısında otoantikolar oluşturdukları bilinmektedir. Bu IgE anti BMZ otoantikoları BP hastalarındaki IgG anti BMZ otoantikolarına benzer şekilde BMZ'da BP 180 antijeni yanında mast hücrelerinin yüzeyinde bulunan yüksek afiniteli IgE reseptörleri olan FcεRI' ne bağlanmaktadır. BP' de histopatolojik olarak papiller dermiste mast hücre sayısı artar. Papiller dermiste bulunan BP 180 antijeni ve fragmanlarının mast hücre yüzeyinde bulunan 2 IgE reseptörü arasında köprü görevi gördüğü ve reseptörler arasında çapraz bağ ile aktif dimerlere dönüşerek, mast hücrelerinin uyarılmasına ve neticesinde inflamatuvar mediatörlerin salınımının indüklenmesi yoluyla ödem, ürtiker ve kaşıntı gibi klinik semptomların ortaya çıkmasını sağladığı düşünülmektedir.<sup>51,52</sup>

Omalizumab insan IgE'sine karşı rekombinant humanize IgG1 monoklonal antikorudur olup astım tedavisinde onaylanmış bir tedavi ajanıdır. Omalizumab FcεR1 bağlanma bölgesinde dolaşan IgE' leri bağlayarak IgE'nin reseptörüne bağlanmasını önler ve muhtemelen BP inflamatuvar kaskadını etkileyerek mast hücreleri üzerinde IgE etkilerini yok eder.<sup>53</sup> Ayrıca in vitro deneysel çalışmalarda omalizumabın eosinofil apoptozisini indüklediği ve T lenfositlerce sentezlenen proinflamatuvar sitokinleri azalttığı gösterilmiştir.<sup>54</sup> Omalizumab; prednizon, mikofenolat mofetil, metotreksat, azotiyopürin ve siklofosamid gibi diğer geniş spektrumlu immünosupresiflerle karşılaştırıldığında rölatif olarak selektif olup spesifik olarak IgE' yi inaktive eder. Bu nedenle geniş spektrumlu immünosupresif ajanlarla karşılaştırıldığında rölatif olarak daha tercih edilebilir yan etki profiline sahiptir.

Omalizumab verilen hastalarda kaşıntı şiddetinde hızla azalma olması, yeni bül formasyonunun durması ve eosinofil düzeylerinin hızla normale dönmesi omalizumabın standart immünosupresanlardan daha hızlı etki başlangıcı oluşturduğu görüşünün ortaya atılmasına neden olmuştur. Literatürdeki olgu sunumlarında ilacın dozu astım protokolüne (total IgE düzeyi ve hastanın kilosu kullanılarak hesaplanan bir çizelge) göre ayarlanmış ve 15 günde bir veya ayda bir subkutan olarak en az 4 ay süreyle verilmiştir.<sup>52, 55, 56</sup> Omalizumab infüzyonlarının arasının 6-8 haftaya açılması sonrası nüks gelişen bir olguya aylık omalizumab enjeksiyonlarına devam edilmiş ve almış olduğu tüm immünosupresif ajanlar kesilebilmiştir.<sup>55</sup> Omalizumabın BP'de kullanımının olgu sunumları ile sınırlı olması nedeniyle tüm BP hastalarında etkili olup olmayacağı konusunda bilgiler net değildir. Eosinofili olmayan ve IgE düzeyi normal olan olgularda aynı etkiyi gösterip göstermeyeceği bilinmemektedir.

### Sonuç

Sonuç olarak BP' de iyi organize edilmiş kaliteli çalışmaların eksikliği nedeniyle en iyi tedavinin belirlenmesi güçtür. Literatürdeki çalışmaların yorumlanması ile ilişkili olarak aşağıdaki pratik öneriler verilebilir. Lokalize hastalıkta potent topikal kortikosteroidler ilk olarak denemeye değerdir. %0.05 klobetazol propionat krem başlangıç tedavisi olarak günde 2 kere uygulamak üzere hastalığı kontrol etmede yeterli görünmektedir.

Hafif-orta şiddetli hastalıkta, oral tetrasiklinlerin niasinamid ile kombinasyonu tedavide ilk basamak olabilir. Yan etki profilleri oldukça az olup bazı vakalarda BP'yi başarıyla baskıladıkları gösterilmiştir. Daha hızlı yanıt elde edebilmek amacıyla topikal potent steroidler eklenebilir. Çocuklarda ve ilaç rezistansı varsa eritromisin veya dapsone denenebilir.

Bu rejim etkisizse düşük dozlarda sistemik kortikosteroidler eklenebilir. Doz genellikle 0,5 mg/kg/günü aşmamalıdır.

Tedavinin 4-8 haftası arasında hiçbir yanıt alınamamışsa, yeni bül çıkışı devam ediyorsa sistemik steroid dozu artırılmalıdır. Sistemik steroid dozu hastalık aktivasyonu nedeniyle düşülemiyorsa immünosupresifler tedaviye eklenmelidir. Azotiyopürin, MMF ve metotreksat bu konuda en çok çalışma yapılan ve en etkili bulunan immünosupresiflerdir. Klorambusil ve siklofosfamid ile ilişkili deneyimler azdır ve yan etki profilleri oldukça yüksektir. Yeni bir ajan olan MMF, otoimmün büllöz hastalıkların tedavisinde azotiyopürinden daha etkili olabilir ve yan etki profili çok daha azdır. Antimutajenik etkileri önemli bir avantaj oluşturmaktadır.

Dirençli hastalıkta IVIG, rituximab, veya bunların kombinasyonları, plazmaferez, immünoadsorbsiyon diğer tedavi seçenekleri arasındadır. Yeni geliştirilen bir ajan olan omalizumab da umut vaat etmektedir.

Tedavide amaç BP'in klinik bulgularının hasta için tolere edilebilir düzeye getirmek olmalıdır. Hastalık etkin bir şekilde baskılandıktan sonra tedavi yavaşça azaltılarak kesilmelidir ki bu süre aylar hatta bazen yıllar alabilmektedir.

### Kaynaklar

1. Heimbach L, Li N, Diaz A, ve ark. Experimental animal models of bullous pemphigoid. G Ital Dermatol Venereol 2009;144:423-431.
2. Ujiie H, Nishie W, Shimizu H. Pathogenesis of bullous pemphigoid. Immunol Allergy Clin North Am 2012;32:207-215.

3. Dimson OG, Giudice GJ, Fu CL, ve ark. Identification of a potential effector function for IgE autoantibodies in the organ-specific autoimmune disease bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 2003;120:784-788.
4. Fairley JA, Burnett CT, Fu CL, ve ark. A pathogenic role for IgE in autoimmunity: bullous pemphigoid IgE reproduces the early phase of lesion development in human skin grafted to nu/nu mice. *J Invest Dermatol* 2007;127:2605-2611.
5. Lever WF. Pemphigus. *Medicine* 1953; 32: 2-123.
6. Korman NJ. Bullous pemphigoid. The latest in diagnosis, prognosis and therapy. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1137-1141.
7. Khumalo NP, Murrell DF, Wojnarowska F, Kirtschig G. A systematic review of treatments for bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2002; 138: 385-389.
8. Morel P, Guillaume J-C. Treatment of bullous pemphigoid with prednisolone only: 0.75 mg/kg/day versus 1.25 mg/kg/day. A multicenter randomized study. *Ann Dermatol Venereol* 1984; 111: 925-928.
9. Burton JL, Harman RR, Peachey RD, Warin RP. Azathioprine plus prednisone in treatment of pemphigoid. *Br Med J* 1978; 2: 1190-1191.
10. Roujeau JC, Guillaume J-C, Morel P ve ark. Plasma exchange in bullous pemphigoid. *Lancet* 1984;2: 486-488.
11. Guillaume J-C, Vaillant L, Bernard P ve ark. Controlled trial of azathioprine and plasma exchange in addition to prednisolone in the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1993; 129:49-53.
12. Dreno B, Sassolas B, Lacour P, ve ark. Methyl prednisolone versus prednisolone methyl-sulfobenzoate in pemphigoid:a comparative multicenter study. *Ann Dermatol Venereol* 1993;120:518-521.
13. Joly P, Roujeau JC, Benichou J, A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med* 2002;346:321-327.
14. Chosidow O, Saada V, Diquet B ve ark. Correlation between the pretreatment number of blisters and the time to control bullous pemphigoid with prednisone 1 mg/kg/day. *Br J Dermatol* 1992;127: 185-195.
15. Fine J-D. Management of acquired bullous skin diseases. *N Engl J Med* 1995; 333: 1475-1484.
16. Wojnarowska F, Eady RAJ, Burge SM. Bullous eruptions. In: *Textbook of Dermatology* (Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds.), 6th edn. Oxford: Blackwell Science, 1998;1817-1898.
17. Westerhof W. Treatment of bullous pemphigoid with topical clobetasol propionate. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:458-461.
18. Zimmermann R, Faure M, Claudy A. Prospective study of treatment of bullous pemphigoid by a class I topical corticosteroid. *Ann Dermatol Venereol* 1999;126: 13-16.
19. Nilsson JE, Gip LJ. Systemic effects of local treatment with high doses of potent corticosteroids in psoriatics. *Acta Derm Venereol* 1979;59: 245-248.
20. Chu J, Bradley M, Marinkovich MP. Topical tacrolimus is a useful adjunctive therapy for bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2003; 139: 813-815.
21. Lebeau S, Mainetti S, Masouye C, ve ark. Localized childhood vulval pemphigoid with tacrolimus ointment. *Dermatology* 2004; 208: 273-275.
22. Wojnarowska F, Kirtschig G, Highet AS, ve ark. British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 2002; 147:214-221.

23. Grundmann-Kollmann M, Korting HC, Behrens S, ve ark. Mycophenolate mofetil: a new therapeutic option in the treatment of blistering autoimmune diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;40: 957-960
24. Bohm M, Beissert S, Schwarz T, ve ark. Bullous pemphigoid treated with mycophenolate mofetil. *Lancet* 1997; 349:541.
25. Nousari HC, Griffin WA, Anhalt GJ. Successful therapy for bullous pemphigoid with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol* 1998;39: 497-498.
26. Beissert S, Werfel T, Frieling U, ve ark: A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2007;143: 1536-1542.
27. Carter SB, Franklin TJ, Jones DF ve ark. Mycophenolic acid: an anti-cancer compound with unusual properties. *Nature* 1969;223:848-850.
28. Robson R, Cecka JM, Opelz G, ve ark. Prospective registry-based observational cohort study of the long-term risk of malignancies in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Am J Transplant* 2005;5: 2954-2960.
29. Cherikh WS, Kauffman HM, McBride MA ve ark. Association of the type of induction immunosuppression with posttransplant lymphoproliferative disorder, graft survival, and patient survival after primary kidney transplantation. *Transplantation* 2003;76: 1289-1293.
30. Appelhans M, Bonsmann G, Örgе C, ve ark. Dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy in bullous autoimmune dermatoses. *Hautarzt* 1993;44: 143-147.
31. Taieb A, Klene C, Maleville J. Immediate treatment of bullous pemphigoid with a corticosteroid-cyclophosphamide combination. *Ann Dermatol Venereol* 1986;113:1123-1129.
32. Heilborn JD, Stahle-Baeckdahl M, Albertioni F, ve ark. Low-dose oral pulse methotrexate as monotherapy in elderly patients with bullous pemphigoid. *J Dermatol* 1991; 30: 339-342.
33. Dereure O, Bessis D, Guillot B, ve ark. Treatment of bullous pemphigoid by low dose methotrexate associated with short-term potent topical steroids: an open study of 18 cases. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1255-1256.
34. Du-Thanh A, Merlet S, Maillard H Combined treatment with low-dose methotrexate and initial short-term superpotent topical steroids in bullous pemphigoid: an open, multicentre, retrospective study. *Br J Dermatol* 2011;165:1337-1343.
35. Milligan A, Hutchinson PE. The use of chlorambucil in the treatment of bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 796-801.
36. Bouscarat F, Choisdow O, Picard-Dahan C, ve ark. Treatment of bullous pemphigoid with dapsone: retrospective study of thirty-six cases. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 683-684.
37. Jeffes EW, Ahmed AR. Adjuvant therapy of bullous pemphigoid with dapsone. *Arch Dermatol* 1993; 129: 49-53 *Clin Exp Dermatol* 1989; 14: 132-136.
38. Humbert P, Treffel P, Chapuis JF, ve ark. The tetracyclines in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 691-697.
39. Fivenson D, Breneman D, Rosen G, ve ark. Nicotinamide and tetracycline therapy of bullous pemphigoid. *J Am Arch Dermatol* 1994; 130: 753-758.
40. Schmidt E, Obe K, Brocker EB, ve ark. Serum levels of autoantibodies to BP180 correlate with disease activity in patients with bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2000;136:174-178.

41. Joly P, D'Incan M, Musette P. Rituximab for pemphigus vulgaris. *N Engl J Med* 2007; 356: 521-522.
42. Lourari S, Herve C, Doffoel-Hantz V ve ark. Bullous and mucous membrane pemphigoid show a mixed response to rituximab: experience in seven patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25: 1238-1240.
43. Kasperkiewicz M, Shimanovich I, Ludwi RL, ve ark. Rituximab for treatment-refractory pemphigus and pemphigoid: A case series of 17 patients *J Am Acad Dermatol* 2011;65: 552-558.
44. Schulze J, Bader P, Henke U, Rose MA Severe bullous pemphigoid in an infant--successful treatment with rituximab. *Pediatr Dermatol* 2008;25: 462-465.
45. Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 825-835.
46. Jolles S. A review of high-dose intravenous immunoglobulin (hdIVIg) in the treatment of the autoimmune blistering disorders. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 127-131.
47. Ino N, Kamata N, Matsuura C, Shinkai H, Okada M: Immunoabsorption for the treatment of bullous pemphigoid. *Ther Apher* 1997;1: 372-376.
48. Herrero-González JE, Sitaru C, Klinker E, Bröcker EB, Zillikens D: Successful adjuvant treatment of severe bullous pemphigoid by tryptophan immunoabsorption. *Clin Exp Dermatol* 2005;30: 519-522.
49. Müller PA, Bröcker EB, Klinker E. Adjuvant Treatment of Recalcitrant Bullous Pemphigoid with Immunoabsorption. *Dermatology* 2012;224: 224-227.
50. Zillikens D, Derfler K, Emig R, ve ark. Recommendations for the use of immunoapheresis in the treatment of autoimmune bullous diseases. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6: 881-887.
51. Dimson OG, Giudice GJ, Fu CL, ve ark. Identification of a potential effector function for IgE autoantibodies in the organ-specific autoimmune disease bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol*. 2003;120: 784-788.
52. Fairley JA, Burnett CT, Fu CL, Larson DL, Fleming MG, Giudice GJ. A pathogenic role for IgE in autoimmunity: bullous pemphigoid IgE reproduces the early phase of lesion development in human skin grafted to nu/nu mice. *J Invest Dermatol* 2007;127: 2605-2611.
53. Holgate S, Smith N, Massanari M, Jimenez P. Effects of omalizumab on markers of inflammation in patients with allergic asthma. *Allergy* 2009;64: 1728-1736.
54. Noga O, Hanf G, Brachmann I, ve ark. Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:1493-1499.
55. London VA, Kim GH, Fairley JA Successful treatment of bullous pemphigoid with omalizumab. *Arch Dermatol* 2012;14: 1241-1243.
56. Dufour C, Souillve ark, Chaneliere C, ve ark. Successful management of severe infant bullous pemphigoid with omalizumab. *Br J Dermatol* 2012;166:1140-1142.

### **Fotoğraflama ve Arşivleme**

**Nadir GÖKSÜGÜR, Bengü TUMAN**

*"A picture is worth a thousand words"*

*Arthur Brisbane (1911)*

Dermatoloji kuşkusuz görüntünün çok önemli olduğu tıp alanlarından biridir. İlk olarak Arthur Brisbane'nin ifade ettiği "Bir resim binlerce kelimeye bedeldir" sözü artık anonim hale gelmiştir.<sup>1</sup> Zaten fotoğraf kelimesi de etimolojik olarak "ışıkla yazı yazmak" anlamına gelen "photo" ve "graphy" kelimelerinden oluşmaktadır.

Dünya bir teknoloji ve iletişim devrimi yaşarken fotoğraf ve dermatolojinin bundan etkilenmemesi mümkün değildir. Dijital fotoğraf ilk ortaya çıktığında kabul görmemiş, klasik fotoğraf ile karşılaştırıldığında ise haklı olarak aşağılanmış ve dışlanmıştı. Bu dönemlerde yapılan bir fotoğraf toplantısının adı "Dijital Fotoğraf (m)? İdi. Günümüzde geline noktada ise klasik film kullanılan fotoğraf makineleri artık antika niyetiyle vitrinleri süslemektedir. Bu dönemlerde 1 megapiksel çözünürlüğe sahip fotoğraf makineleri 500 dolar civarında bir fiyata sahipken günümüzde 14-16 megapiksel çözünürlüğe sahip kaliteli marka fotoğraf makineleri 100-250 dolar civarında temin edilebilmektedir. O yıllarda bilimsel yayınlar için kullanılacak fotoğrafların ideal çözünürlüğü için 768x512 piksel (0,4 megapiksel) yeterli olduğu belirtiliyordu.<sup>2,3</sup> Günümüzde ise cebimizde taşıdığımız telefonlar 5-8 megapiksel aralığında çözünürlüğe sahiptir.

Fotoğraf ve fotoğrafçılık başlı başına bir bilim ve sanat dalıdır. Elbette bu konunun bir sunuya sığdırılması imkansızdır. Bu sunuda daha çok dermatoloji penceresinden fotoğrafın önemi, farklılıkları, geldiği nokta ve bu alandaki yeniliklerden bahsedilecektir. Ayrıca dermatolojik fotoğraf çekiminde dikkat edilmesi gereken kurallar ile sık yapılan hatalar özetlenecektir. Fotoğrafçılık eğitimi için günümüzde eğitim kursları, kitaplar ve videolar gibi sınırsız kaynağa özellikle internet yoluyla ulaşmak mümkündür. Burada sadece klasik fotoğraf sanatında vurgulanan ama dermatolojik fotoğraflar için uygun olmayan noktalara değinilecektir.

- 1- Siyah-beyaz fotoğraf: Sanat fotoğraflarında siyah-beyaz resimler büyük beğeni toplamaktadır. Dermatolojide ise her bir renk kıymetlidir. Hele söz konusu olan ABCD skorlaması yapılan bir atipik nevüs ise.
- 2- Üçler kuralı: Kadraj dikey ve yatay olarak 2 çizgi ile eşit olarak bölündüğünde 3x3=9 karelik bir alan ortaya çıkar. Önerilen fotoğrafın ana objesinin resmin ortasında değil ortaya çıkan 4 kesişim noktasından birine

denk gelmesidir. Dermatolojide ise amaç gerçekliğin, lezyonun adeta göze sokulurcasına resmin merkezinde olmasıdır.

- 3- Alan derinliği: Resimdeki ana obje dışındaki alanların odak dışı kalarak bulanık bir görüntü elde edilmesi ile fotoğrafa canlılık, gerçeklik ve üç boyutlu resim havası katılır. Dermatolojide ise burun üzerinde lezyonlu derinin resmini veriyorsak yanaklardaki derinin de normal ya da hastalıklı olduğunun görülmesini isteriz?

### **Doğru dermatolojik fotoğrafıma için öneriler ve örnekler**

1. Doğru bir kompozisyon ve kadraj oluşturma; Öncelikle orta mesafede genel görünümü içeren fotoğraflar çekilmelidir. Kolay tanınacak referans noktaları eklemeye çalışılmalıdır. Örneğin karında bir lezyon çekilirken göbek deliği de kadrajda olmalıdır. İkinci olarak en tanı koydurucu lezyonun yakın çekimi yapılmalıdır. Bu lezyon genellikle biyopsi yapılan lezyondur. Makro çekimlerde mümkün olduğunca bir cetvel kullanılmalıdır (Resim 1). Yakın çekimlerde birkaç açıdan çekim yapılmalıdır.<sup>4,5</sup>



**Resim 1:** Doğru fotoğraf örneği; lezyon büyüklüğünü algılamamıza yarayacak referans noktası resim içinde yoksa özellikle cetvel kullanımı önem taşır.

2. Işığı iyi kullanma; Fotoğraf için ideal ışık diffüz yayılan günışığıdır. Ancak hastane ortamında genellikle ışık yetersizdir ve flash kullanımı gereklidir. Ancak özellikle makro çekimlerde mümkün olduğunca flash kullanmaktan kaçınılmalıdır. Çünkü yakın çekimde flash genellikle objektifin gölgesinin çekilen alana düşmesine neden olur. Ayrıca alanı çok aydınlatarak detayları kaybeder ve parlamalara sebep olur. Deriden kabarık lezyonlarda yandan aydınlatma daha etkili resim alınmasını sağlar.<sup>6,7</sup>
3. Sade arka plan; Hasta dışında resimde görülen alanlarda sabit bir zemin olması konuyu daha net ortaya çıkarır. Bunun için genellikle mavi, gri veya yeşil zeminler seçilir. Bu amaçla hasta eğer ayakta olacaksa muayene odalarının kapıları veya muayene masasına serilecek cerrahi örtüler iyi seçimlerdir.<sup>8,9</sup>

4. Dikkat dağıtıcıların uzaklaştırılması; her zaman sağlamak zor olsa da, elden geldiğince hastaların saat, yüzük, küpe ve kıyafet gibi özel eşyaları resime girmemelidir (Resim 2).<sup>10</sup>



**Resim 2:** Yanlış fotoğraf örneği; çok sayıda dikkat dağıtıcı öge, odaklama yanlış ve el üzerinde flaşa bağlı parlamalar mevcut.

5. Net bir odaklama ve alan derinliği; Fotoğraf makinalarının otomatik odaklama özelliği kullanılmalıdır. Bazen deri yüzeyi tek renk olduğu durumlarda veya büyük lezyonlarda otomatik odaklama iyi çalışmayabilir. Bu durumda kontrast oluşturan yakın bir noktada odaklama sağlanıp kadraj sonra ayarlanabilir. Elden geldiğince derideki tüm alanlar net olarak görülmelidir. Alan derinliği azaltılarak hasta dışında geri plandaki nesnelere bulanıklaştırılabilir. Bu da dikkat dağıtıcıları uzaklaştırma yöntemi olarak kullanılabilir.<sup>11,12</sup>

**Tablo 1:** Dermatolojik fotoğraf için kurallar

Doğru bir kompozisyon ve kadraj oluşturma	Cetvel kullan
Işığı iyi kullanma	Makro çekimlerde flash kullanma
Sade arka plan	Cerrahi örtü kullan
Dikkat dağıtıcıların uzaklaştırılması	Saat, yüzük, küpe çıkar
Net bir odaklama ve alan derinliği	Tüm alan derinliği net olsun

Günümüzde fotoğraflama ve dermatolojik görüntüleme anlamında yaygın kullanım alanı bulamamış polarize ışık ve ultraviyole ışık ile görüntüleme gibi bazı yeni yöntemler denenmektedir. Görünen yüzey dışında, cilt derinliklerini inceleyebilmek amacıyla kullanılan epilüminesans yüzey mikroskopisi, dermatoskopi ve videodermatoskopi yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunlar dışında ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme, spektrofotometri, lazer doppler perfüzyon görüntüleme, konfokal mikroskopisi ve optik koherens tomografi diğer görüntüleme yöntemleri olarak sayılabilir.<sup>13</sup>



## **Arşivleme ve veritabanı oluşturma**

Günümüzde sağlık sistemleri hastane otomasyon yazılımları ile hastalara ait tüm klinik laboratuvar ve radyolojik bilgileri tek bir havuzda toplama, erişme ve yedekleme eğilimindedir. Klasik dosyalama yöntem ile yazma ve radyolojik görüntülerin filme basılması artık neredeyse tamamen ortadan kalkmıştır. Bu bilgilerin ulusal çapta sağlıkçıların erişimine açılması düşünülmüş fakat hasta hakları ve gizlilik endişeleri ile uygulamaya geçmemiştir. Özellikle radyolojik görüntüleme ile ilgili "PACS (Picture Archiving and Communication System) ve DICOM (Digital Imaging Communications in Medicine) sistemleri yaygın olarak kullanılmaktadır.<sup>14</sup> Dermatolojik ve dermatoskopik hasta fotoğraflarının otomasyon sistemine yüklenmesi ve tüm hasta bilgileri ile birlikte bunlara erişimi de sağlayan yazılımlar mevcuttur. Fakat ülkemizde bu sistemlerin yaygınlaşma ihtimali zayıftır. Öncelikle bu verilere tüm hastane tarafından erişim olmasını pek çok meslektaşımız kabul etmeyecektir. Sadece dermatoloji kliniği içinde kullanılacak bir sistem için lisans ücreti ödenmesi çok pratik ve akılcı gözükmemektedir.

Dijital fotoğraf hayatımıza kattığı kolaylıklar ile birlikte bir kaç önemli sorunu da beraberinde getirmiştir.

1. Disorganizasyon; Çekilen fotoğraf sayısı ek maliyet oluşturmadığı için gerekenin çok üstünde resim çekilmektedir. Bir süre sonra içinden çıkılmaz, aranın bulunamadığı çöp evlere benzer çöp bilgisayarlar ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle fotoğrafçılığa zaman ayıranların güvenilir bir arşivleme ve indekslemeye de vakit ayırmaları hayati önem taşımaktadır. Bu anlamda en çok kullanılan yöntem genelde işletim sisteminin klasörleme yöntemleridir. Ayrıca hasta ile ilgili bir bilgi notunun (biyopsi istem formu gibi) fotoğrafının alınması da basit bir çözüm olabilir. Gerçek anlamda bir veri tabanı oluşturulmak isteniyorsa gerek ücretli gerekse ücretsiz pek çok yazılım bulunmaktadır. Bu yazılımlar ile fotoğraflar bilgisayara aktarma aşmasında sınıflandırılmaktadır. Her bir fotoğraf grubu için anahtar kelimeler, hasta kimlik ve klinik bilgileri girilebilmektedir. Özellikle hasta sayısı arttıkça bu sınıflamalar hayat kurtarıcı ek bilgiler kolayca erişimi sağlamaktadır. Bu programlardan bazıları şunlardır; Picasa, Xnview, Faststone, irfanview, Gimp, netPaint, AcdSee, Photoshop. Bu programlardan Picasa fotoğrafları ve veritabanını online yedekleme özelliği ile oldukça kullanışlıdır.<sup>15</sup>
2. Veri kaybı; Megapikseller arttıkça veri boyutu da arttığı için fotoğraflarımızı biriktirecek yer sıkıntısı ortaya çıkmaktadır. Fotoğrafları ve tüm dijital verilerinizi yedeklemek en akılcı yöntemdir. Bu konuda biraz obsesif davranıp yedeğinizin de yedeğini almayı önerenler de vardır (*You should always backup your backup*). Bunun için DVD gibi optik medyalar, harici

hard diskler kullanılabilir. Ancak unutulmamalıdır ki bir hard disk ne kadar büyükse o kadar çabuk dolacaktır. Ayrıca günümüzün yükselen trendi online Bulut (Cloud) yedekleme sistemleridir (Dropbox, Google Drive, Skydrive vs.).

3. Etik Sorunlar; Dijital fotoğraflar bilgisayar ortamına kaydedildikten sonra hasta kimliği belli olacak şekilde istenmeyen kişilere ulaşabilir. Eğer resimler yayıncılıkta veya internet ortamında kullanılacaksa mutlaka hasta kimliğini gizleyecek şekilde kullanılmalıdır. Hastalardan onam formu alınması gerekliliği tartışmalı bir konudur. Fotoğrafların yayıncılık ve internet ortamında kullanım söz konusu ise telif hakkı potansiyel sorunlar ortaya çıkarabilir. Bunun dışında dijital dosyalar kolaylıkla iyi ya da kötü niyetle manipüle edilebilmektedir. Bu da özellikle yayıncılık açısından ciddi etik riskler ortaya çıkarabilir.<sup>16</sup>

### Kaynaklar

1. Mann T, Colven R. A picture is worth more than a thousand words: enhancement of a pre-exam telephone consultation in dermatology with digital images. *Academic Medicine*, 2002; 77: 742-743.
2. Bittorf A, Fartasch M, Schuler G, Diepgen TL. Resolution requirements for digital images in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:195-8.
3. Siegel DM. Resolution in digital imaging: enough already? *Semin Cutan Med Surg*. 2002;21:209-15.
4. Taberner R, Contesti T. Digital photograph storage systems in clinical dermatology. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101:307-14.
5. Miot HA, Paixão MP, Paschoal FM. Basics of digital photography in Dermatology. *An Bras Dermatol* 2006;81:174- 80.
6. Kaliyadan F, Manoj J, Venkitakrishnan S, Dharmaratnam AD. Basic digital photography in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008;74:532-6.
7. Visscher MO. Imaging skin: past, present and future perspectives. *G Ital Dermatol Venereol*. 2010;145:11-27.
8. Witmer WK, Lebovitz PJ. Clinical photography in the dermatology practice. *Semin Cutan Med Surg*. 2012;31:191-9.
9. Kaliyadan F. Digital photography for patient counseling in dermatology—a study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:1356-8.
10. McKeown HF, Murray AM, Sandler PJ. How to avoid common errors in clinical photography. *J Orthod*. 2005;32:43-54.
11. Persichetti P, Simone P, Langella M, ve ark. Digital photography in plastic surgery: how to achieve reasonable standardization outside a photographic studio. *Aesthetic Plast Surg* 2007;31:194–200.
12. Chilukuri S, Bhatia A. Practical digital photography in the dermatology office. *Semin Cutan Med Surg*. 2008;27:83-5.
13. Aspres N, Egerton IB, Lim AC, Shumack SP. Imaging the skin. *Australas J Dermatol*. 2003;44:19-27.

14. Khavkin J, Ellis DA. Standardized photography for skin surface. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2011;19:241-6.
15. Niamtu J. Image is everything: pearls and pitfalls of digital photography and PowerPoint presentations for the cosmetic surgeon. *Dermatol Surg.* 2004;30:81-91.
16. Lakdawala N, Fontanella D, Grant-Kels JM. Ethical considerations in dermatologic photography. *Clin Dermatol.* 2012;30:486-91.

### **Konfokal Mikroskop**

**Mehmet Salih GÜREL, Aslı ERDEMİR**

Malign deri tümörlerine erken dönemde tanı konulması tedavinin başarısını etkileyen en önemli faktörlerden birisidir. Bu durum bilim adamlarını deri tümörlerinin takibi ve tanısında etkin ve yeni teknikler geliştirmeye yöneltmiştir. Dermoskopi bu alanda en yaygın olarak kullanım alanı bulmuş çıplak gözle görülemeyen yüzey yapılarını analiz edebilen tanısıl gücü artıran, klinik olarak gerekliliği kanıtlanmış bir tanı aracıdır. Dermoskopi gibi noninvaziv bir görüntüleme tekniği olan Reflektans Konfokal Mikroskop (RKM) yüksek çözünürlüğü, invivo ve gerçek zamanlı bir yöntem olması nedeniyle dermatologlara büyük bir avantaj sağlamaktadır. Epidermisten papiller dermise kadar derinin hücresel ve yapısal özelliklerini gösterebilmesi en önemli özelliğidir.<sup>1,2</sup>

#### **Konfokal Mikroskop Çalışma Prensipleri**

Reflektans konfokal mikroskop, monokromatik ışık kaynağı (lazer), dikroik ayna (beamsplitter), ışının istenilen noktaya odaklanmasını sağlayan objektif lensler (kondansatör), sadece odaklanılan noktadan gelen ışınların geçmesine izin veren iğne deliği (pin-hole) ve bunun ardında geri dönen ışınları saptayan fotodedektör bölümlerinden oluşur. Konfokal mikroskopinin temel prensibi görüntülenmesi istenilen optik düzlemdaki tek noktanın görüntülenebilmesi sayesinde lazer ışığının ulaşabildiği derinliğe kadar mesafedeki dokuyu düzlemsel biçimde görüntüleyebilmesidir. RKM'deki kontrast oluşumu dokulardaki kimyasal ve moleküler yapıların lazer ışınlarını yansıtıcılık farklılıklarından kaynaklanır. Yansıtıcılık indeksindeki bu farklılıklar ışınların sadece belli bir miktarının yansımaya neden olur. Yüksek yansıtıcılık indeksine sahip yapılar RKM görüntülemeye parlak beyaz olarak görünür. Melanin ve melanozomlar RKM' de beyaz rengi veren en güçlü doğal kaynaklardır.<sup>3</sup>

Derinin derin kısımlarını görüntülemek için deriye penetre olabilecek özellikte bir lazer ışın kaynağı gereklidir. Kullanımdaki RKM mikroskop 830 nm dalga boyunda, dokuya zarar vermeyen fakat deri bölgesine göre değişmekle birlikte 200-300 mikrometre derinliğe kadar inebilen diod lazere sahiptir. RKM ile lezyonların incelenmesi diğer yöntemlere göre kolay, hızlı ve ağrısızdır. Artefaktlar en az düzeydedir. Kaliteli ve artefaktsız bir görüntü deriye immersiyon yağı onun üzerine ortasında şeffaf polimer veya camdan yapılmış bir pencere bulunan metal bir halka yapıştırılır. Metal halkanın iç kısmına su bazlı bir jel koyularak mıknatis yardımıyla objektif lens yuvası ile bağlantı sağlanır. Her bir görüntü ekranda 500 mikrometre x 500 mikrometre büyüklüğünde bir alanı gösterir. Bu pencere yardımıyla 8X8 mm. alan

500X500 mikronluk alanlar halinde taranabilir. Bu alanların bilgisayar yardımıyla otomatik olarak birbirini takip eden görüntülerinin birleştirilmesiyle mozaik görüntüler yani lezyonların deri yüzeyine paralel horizontal düzlemler halinde RKM görüntüleri elde edilir. Aynı düzlem üzerinde farklı derinliklerde alınan görüntülerle de küp şeklinde üç boyutlu görüntüler oluşturulabilir(blok görüntüleme). Belli bir noktadan tek düzlemde derinlemesine görüntü de alınabilmekte ve kaydedilebilmektedir. Buna da vertikal görüntüleme (stak) adı verilir. RKM nin diğer bir özelliği ise saniyede 15-25 görüntü kaydı yapabilen video kaydı olup damar çapı, vasküler kan akımı, lökosit göçü gibi dinamik olayların görüntülenmesinde kullanılabilir.

### **Normal Derinin Görüntülenmesi**

Stratum korneum tabakası konfokal görüntüleme ilk parlak görüntüyü sağlayan tabakadır. Deri yüzeyinden 0-15 mikrometre aşağıda yer alan iyi seçilebilen, deri çizgileri ile sınırlanmış yansıtıcı, oldukça parlak bir tabaka olarak görülür. Korneositler büyük poligonallı şekilli, her biri 10-30 mikrometre boyutlarındadır.<sup>3-5</sup> Stratum granulozum deri yüzeyinden 10-20 mikrometre aşağıda görülür, hücreler geniş ve nukleusludur, sınırları net olarak seçilebilir. Granüler tabaka hücreleri poligonaldır ve çapları 25-35 mikrometre arasında değişir. Stoplazmalarında 0,5-1 mikrometre boyutlarında organeller ve keratohyalin granüllerini tanecikler şeklinde görmek mümkündür.<sup>6</sup> Keratinositlerin iyi sınırlı dış hatları konfokal görüntülerde ızgara benzeri bir yapı oluşturur, bu görüntü bal peteği manzarası olarak adlandırılır.<sup>3,7</sup> Yüzeysel epidermisten derin tabakalara doğru inildikçe hücre nükleusları küçülür, hücre yoğunluğu artar. Stratum spinosum deri yüzeyinden 20-100 mikrometre aşağıdadır. Spinöz keratinositler 15-25 mikrometre boyutunda, poligonallı şekilli, koyu oval merkezi nukleuslu, ince bir parlak sitoplazma ile çevrili olarak görülürler. Bu düzenli yapıları ile bal peteği görüntüsü oluştururlar.<sup>6,8</sup>

Stratum spinosumun altında, deri yüzeyinin yaklaşık 50-100 mikrometre altında, dermoepidermal bileşkede tek tabakalı bazal hücre tabakası yer alır. Bazal tabaka hücreleri şekil ve boyut olarak benzer yapıda, 7-12 mikrometre boyutlarında, nukleuslar üzerinde bulunan melanin şapkası nedeni ile spinöz keratinositlerden daha parlak görünürler. Dermoepidermal bileşkede yuvarlak-oval koyu alanlar dermal papillalarla uyumludur, bu alanlar bazal keratinositlerce sirküler bir şekilde çevrelenmiştir, ortalarında kan akımı gözlenebilir.<sup>3,6-8</sup> Deri yüzeyinin 100-350 mikrometre altında papiller dermis içerisinde kollajen lifleri ve kümeleri görülür. Kollajen, parlak elonge fibriller yapılarının oluşturduğu retiküler ağ yapıları şeklinde gözlemlenebilir. Kıl shaftı silindirik veya tübüler uzun yapılar şeklinde görülür. Ekrin ter bezleri parlak, oval, epidermisten dermise inerken spiral yapılar şeklinde ortaya çıkar, apokrin kanallar net olarak görülemez. Sebace glandlar en fazla yüzde görülür, oldukça refraktil morula yapıları şeklinde karşımıza çıkar.<sup>3,7</sup>

## **Konfokal Mikroskopinin Günümüzdeki Kullanım Alanları**

### **a) Melanositik Deri Lezyonlarının Değerlendirilmesi**

RKM'in esas kullanım alanı benign ve malign melanositik lezyonların tanınması ve ayırt edilmesidir. Melaninin sağladığı kuvvetli kontrast nedeniyle melanositler kolaylıkla değerlendirilebilir. Bu da melanositik lezyon tanısını koymada, cerrahi eksizyon sonrası lokal rekürrenslerin tespitinde ve in vivo tümör takibinde avantajlar sağlar.<sup>9</sup> Pigmente lezyonlar melanosit, pigmente keratinosit ve melanofaj gibi üç farklı bileşenle oluşurlar. Pigmente keratinositler poligonal, parlak granüler sitoplazmalı hücreler şeklinde görülürken; melanositler parlak, yuvarlak, oval, fusiform veya dentritik şekildedir. Melanositler dermo-epidermal bileşkede veya yüzeysel dermis içinde birbiri içine geçmiş büyüme paterni gösteren kümeler oluşturmaları ile ayırt edilebilirler. Bunun yanında dermoepidermal bileşkede birbirinden bir miktar keratinositle ayrılmış tekli hücreler şeklinde de karşımıza çıkarlar. Melanofajlar büyük, parlak, sitoplazmik sınırları seçilemeyen genellikle yüzeysel dermiste damarlar çevresinde yerleşmiş hücrelerdir.<sup>4,6</sup>

Dermoskopik olarak nevuslardaki pigment ağı tipik ve atipik olmak üzere 2 ye ayrılır. RKM' de **tipik pigment** ağı parlak hücrelerle sınırlanmışsa halkalı patern (ringed) veya bileşke kalınlaşmaları şeklinde ise ağ örgüsü (meshwork) paterni olarak adlandırılmıştır. Halkalı paternin histolojisi bazal tabakadaki melanosit sayısında artışla giden rete uzaması yani lentijinöz paterndir. Diğer taraftan bileşke kalınlaşması ile oluşmuş ağ örgüsü paterni interpapiller boşlukların kompakt agregate hücrelerden oluşmuş genişlemeleridir. Bu görüntü histopatolojik olarak küçük, rete ridgelerin tepelerinde dağınık olarak yerleşmiş hücre yuvalarını gösterir. **Atipik pigment** ağı dermoskopide düzensiz, heterojen dermal papilla yapılarını gösterirken RKM'de interpapiller boşluklardaki düzensiz birikimleri ifade eder. Genellikle bu papillaların parlak halkası yoktur ve hücreler genişlemiş interpapiller alanlara dağılmış şekilde karşımıza çıkar.<sup>10</sup>

Dermoskopideki **düzenli pigment globülleri** RKM'de yoğun melanositik kümeler ile uyumludur. Histopatolojide tipik ve monomorf hücrelerden oluşan, dermoepidermal bileşkeye ve papiller dermise yerleşmiş melanositik yuvalardır. Şekil, boyut ve pigmentasyon açısından **düzensiz globüller** melanomların ve spitz nevusların önemli özellikleridir. RKM'de düzensiz kümeler, sıklıkla gevşek olarak bir araya (dense and sparsenest) gelmiş hücreler şeklinde karşımıza çıkar. Histopatolojide atipik globüller dermoepidermal bileşkeye ve papiller dermise dağılmış şekil ve boyutları farklı hücre kümelerine karşılık gelir. **Pigmente noktalar** genellikle maligniteyi düşündürse de benign lezyonlarda da tespit edilebilir. RKM ile bu noktaların yapısı hakkında bilgi edinmek mümkündür. Benign lezyonlarda siyah noktalar RKM ile ovoid, homojen parlak yapılar şeklinde görülür histolojide melanin kümelerini

veya stratum korneumdaki pigmente keratinositleri işaret eder. Bunun yanında RKM ile epidermis içindeki iyi sınırlı, koyu nükleuslu pajetoid hücreler kolaylıkla ayırt edilebilir.<sup>10</sup> Dermoskopideki **ışınsal uzantılar**, RKM'de elonge bileşke kalınlaşması veya interpapiller bazal hücrelerin periferde doğru yaptığı çıkıntılara denk gelirken histolojide ince uzamış yuvalar veya paralel düzenli epidermal kristalleri gösterir. **Pseudopodlar RKM'** de globuler benzeri bir görüntü gösterir. Histolojide iyi sınırlı hücre yuvalarının paralel şekilli ve genişlemiş kristallerin tepesinde olduğu görülür.<sup>4</sup>

## **b) Epitelyal Tümörlerin Değerlendirilmesi**

### **Seboreik Keratoz (SK)**

RKM ile epiderminin mozaik görüntüsü iyi sınırlı serebriform bir yapı gösterir. Bir beyin sulkusunu andıran koyu alanlar dermoskopideki fissürlerle ve histopatolojide keratin dolu yüzey invajinasyonları ile örtülür. Komedo benzeri açılımlar ve milia benzeri kistler RKM de iyi sınırlı parlak refraktil, yuvarlak sarmal materyal birikimleri ve onu çevreleyen keratinosit şeritleri şeklinde görülür. Normal deri ile karşılaştırılacak olursa SK normal deriden daha fazla refraktil pigment içerir. Pigmente seboreik keratozda stratum spinosumda kaldırım taşı manzarası gözlenir. Dermoepidermal bileşkede genişlemiş, bozulmuş dermal papillalar oldukça refraktil hücrelerle çevrelenmiştir.<sup>11,12</sup>

### **Aktinik Keratoz ve Skuamoz Hücreli Karsinoma**

Aktinik keratozlar (AK) üzerinden skuamoz hücreli karsinom gelişebilen keratinositik displazilerdir. İki tablonun birbirinden ayrılmasında RKM büyük bir önem taşımaktadır. AK' da yapısal bozukluk, epidermal hücrelerde pleomorfizme eşlik eden parakeratoz görülebilir. Ancak RKM'in penetrasyon derinliğinin yetersiz olması nedeni ile AK ile SHK ayırımı her zaman mümkün olmamaktadır. RKM'de tam kat displastik özelliklerin saptanması, vasküler patern ve keratin incilerinin varlığı SHK tanısı için yol göstericidir.<sup>13</sup>

### **Bazal Hücreli Karsinoma (BHK)**

Bazal hücreli karsinomların RKM için karakteristik özellikleri polarize görüntü veren biçimde ve nükleusu uzamış monomorfik tümör hücrelerinin oluşturduğu adacıklardır. Bu polarize hücre adacıkları deri kalınlığı boyunca devam eder. Epidermiste normal bal peteği görüntüsü kaybolmuştur. Histopatolojide de hücrelerin polarizasyonu şeklinde görülür. Dermal papilla yapısı gözlenmez. Yüzeysel kan damarları belirginleşmiş, genişlemiş ve kıvrımları artmıştır, lökositlerin endotel duvarı boyunca hareketi gözlemlenebilir. Dermoskopide yuvarlak hücre yuvaları ve mavi globüller şeklinde görülen BHK'daki tümör adacıkları çevredeki stroma ile karşılaştırıldığında (koyu silüet benzeri adalar) hiporefraktil alanlar şeklinde görülür.<sup>14,15</sup>

### **c) Enflamatuvar Deri Hastalıklarının Değerlendirilmesi**

Enflamatuvar deri hastalıklarının özelliklerini spongiotik dermatitler (alerjik ve iritan kontakt dermatitler), hiperkeratotik hastalıklar (psoriasis ve seboreik dermatit), interface değişikliklerle karakterize hastalıklar (lupus eritematozus, liken planus, morfea) ve vitiligo, melazma gibi tümöral olmayan pigmentasyon hastalıkları olarak dört grupta belirlemek mümkündür.<sup>16</sup>

#### **Allerjik ve İritan Kontakt Dermatit**

RKM de spongiöz hücreler arası parlaklık olarak görülür. Epidermal inflamatuvar hücre infiltratı keratinositlerin arasına yayılmış, parlak yuvarlak veya oval 9-12 mikron çapında yapılar olarak tanımlanır. Allerjik kontakt dermatitte (AKD) stratum korneumda koyu nükleus içeren epidermal hücreler parakeratozu, epidermis içinde koyu boşluklar şeklinde görülen vezikülleri, lenfosit ve langerhans hücreleri ile örtüşen beyaz, yuvarlak ve dentritik hücreler görmek mümkündür. Vezikül formasyonu ve inflamatuvar infiltrat iritan kontakt dermatitte (İKD)'den daha fazladır. Spongiöz ise İKD de daha anlamlıdır. Nekrotik epidermis alanları, perivasküler inflamatuvar infiltrat ve bazal keratinositlerin artmış boyut ve parlaklığı her iki tip reaksiyonunda da gözlenir. İKD stratum korneumu içeren yüzeysel değişikliklerle karakterlidir. Korneosit demarkasyonu, ayrışması ve parakeratoz görülür.<sup>17,18</sup>

**Psoriasisde** korneositler içinde mevcut koyu küçük nükleuslar şeklinde görülen parakeratoz, stratum korneum içinde toplanmış oldukça refraktil yapılar şeklinde görülen Munro mikroabseleri, kalınlaşmış epidermis (akantoz), dermal papillada kapiller dilatasyon, papillomatozudur. Yapılan çalışmalarda bu bulguların histopatoloji ile yüksek oranda uyum gösterdiği tespit edilmiştir.<sup>19,20</sup>

**Liken Planusda** papiller halkaların yoğun inflamatuvar hücrelerce silinmesi sonucu kenarsız papilla görüntüsü karakteristiktir. Granüler hücreler çok büyük poligonal yapılar şeklinde karşımıza çıkarken, epidermal seviyede inflamatuvar hücreler yuvarlak-poligonal parlak yapılar şeklinde görülür. Melanofajlar dermiste parlak refraktil, tombul, oval veya yıldızvari görünümde olup genişlemiş kan damarları lineer koyu kanaliküler yapılar oluştururlar.<sup>21</sup>

**Vitiligo** lezyonlarının RKM incelenmesinde normal dermoepidermal bileşkede gözlenen parlak papiller halkaların kaybolduğu tespit edilirken vitiligolu hastaların normal derilerindeki papillalarda da bazı değişiklikler görülebilir. Bunlar parlak papiller halkalarda yarım halka görüntüsü ve taraksı sınır benzeri görüntüdür. Repigmente alanlarda ise dentritik melanositler tespit edilebilir.<sup>22</sup>



#### **d) Enfeksiyöz, Paraziter ve Fungal Hastalıklar**

**Skabiesde** konfokal görüntülerde oval bir gövde, ön segmentte 2 çift kısa bacak ve bacaklar arasında daha refraktif görülen baş, dorsal bölgede refraktif kıllar ve çıkıntılar tespit edilebilir.,Sillonlar ve sillon içerisindeki sarkopt yumurtaları ve çevrede oldukça refraktif daha küçük oval yapılar halinde sarkopt dışkısı kolaylıkla görülebilir.<sup>23</sup>

**Tinea enfeksiyonları ve onikomikozda** RKM'de parlak yansıma veren lineer yapılar şeklindeki parlak dallanan hifler görülebilir.<sup>24</sup>

**Demodikozisde** demodexler kıl folikülü içerisine yerleşmiş çok sayıda, yuvarlak, (Çapı 6 mikron) parlak çeperli yapılar şeklinde görülebilir. Yuvarlak yapılar folikül içerisinde baş aşağı yaşayan demodeksin arka kısmını temsil eder.<sup>25</sup>

**Folikülitlerde** Püstüler subkorneal folikülitte kıl folikülü çevresinde lökositleri gösteren infiltran parlak hücreler, püstüller, spongioz ve kapillerdilatasyon tespit edilebilir.<sup>26</sup>

**Verrukalarda** hiperkeratotik stratum korneum ve çok sayıda hiperrefraktif 20-40 mikrometre boyutlarında yuvarlak yapılar tespit edilebilir. Bu yapıların keratohyalin granülleri veya enfekte keratinositler içerisinde bulunan viral partiküller olduğu düşünülmektedir.<sup>27</sup>

#### **Konfokal Mikroskopinin Gelecekteki Kullanım Alanları**

RKM günümüzde daha çok tanısal amaçlı kullanılmaktadır. Konfokal mikroskopinin tanısal yönü yanında, cerrahi tedavilerde ve tümörlerin noninvaziv tedavi cevaplarının takibinde, cerrahi öncesi tümör sınırlarının belirlenmesinde kullanılabilmesi önemli özellikleridir. Teknolojinin gelişmesi ile bu işlemlerin rutin olarak hayatımıza girmesi kaçınılmazdır. Kozmetik alanda da RKM yaşlanmaya bağlı epidermis ve papiller dermisin histolojik özelliklerinin belirlenmesinde, yeni ürünlerin kullanımından sonra ortaya çıkan değişikliklerin tespiti ve takibinde kullanılabilir. Penetrasyon gücünün papiller dermise sınırlı olması ve aletin bazı alanlarda ki hareket kısıtlılığı, RKM'nin sınırlayıcı özellikleridir. Zamanla yeni kontrast maddelerle farklı dalga boylarında lazerlerin kullanımı ile bazı hücrelerin ayırt edilmesi tanısal gücünü artıracaktır. Ayrıca gelecekte cihaz boyutunun küçülmesi, fiyatın ucuzlaması ile daha fazla dermatolog bu yeni tekniği kullanabilecektir.

## **Kaynaklar**

1. Pellacani G, Longo C, Malveyh J, ve ark. In vivo confocal microscopic and histopathologic correlations of dermoscopic features in 202 melanocytic lesions. *Arch Dermatol* 2008;144:1597-1608.
2. Gonzalez S, Swindells K, Rajadhyaksha M, ve ark. Changing paradigms in dermatology: confocal microscopy in clinical and surgical dermatology. *Clin Dermatol* 2003;21:359-369.
3. Gareau DS, Patel YG, Rajadhyaksha M: Basic principles of reflectance confocal microscopy. In: Gonzalez S, Gill M, Halpern AC, eds. *Reflectance confocal microscopy of cutaneous tumors, an atlas with clinical, dermoscopic and histological correlations*. 1 ed. London: Informa Healthcare, 2008:1-7.
4. Busam KJ, Charles C, Lee G, ve ark. Morphologic features of melanocytes, pigmented keratinocytes, and melanophages by in vivo confocal scanning laser microscopy. *Mod Pathol* 2001;14:862-868.
5. Scope A, Benvenuto-Andrade C, Agero AL, ve ark. In vivo reflectance confocal microscopy imaging of melanocytic skin lesions: consensus terminology glossary and illustrative images. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:644-658.
6. Rajadhyaksha M, Gonzalez S, Zavislan JM, ve ark. In vivo confocal scanning laser microscopy of human skin II: advances in instrumentation and comparison with histology. *J Invest Dermatol* 1999;113:293-303.
7. Calzavara-Pinton P, Longo C, Venturini M, ve ark. Reflectance confocal microscopy for in vivo skin imaging. *Photochem Photobiol* 2008;84:1421-1430.
8. Huzaira M, Rius F, Rajadhyaksha M, ve ark. Topographic variations in normal skin, as viewed by in vivo reflectance confocal microscopy. *J Invest Dermatol* 2001;116:846-852.
9. Curiel-Lewandrowski C, Williams CM, Swindells KJ, ve ark. Use of in vivo confocal microscopy in malignant melanoma: an aid in diagnosis and assessment of surgical and nonsurgical therapeutic approaches. *Arch Dermatol* 2004;140:1127-1132.
10. Pellacani G, Cesinaro AM, Longo C, ve ark. Microscopic in vivo description of cellular architecture of dermoscopic pigment network in nevi and melanomas. *Arch Dermatol* 2005;141:147-154.
11. Ahlgrimm-Siess V, Hofmann-Wellenhof R, Cao T, ve ark. Reflectance confocal microscopy in the daily practice. *Semin Cutan Med Surg* 2009;28:180-189.
12. Elgart GW. Seborrheic keratoses, solar lentigines, and lichenoid keratoses. Dermatoscopic features and correlation to histology and clinical signs. *Dermatol Clin* 2001;19:347-357.
13. Aghassi D, Anderson RR, Gonzalez S. Confocal laser microscopic imaging of actinic keratoses in vivo: a preliminary report. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:42-48.
14. Gonzalez S, Tannous Z. Real-time, in vivo confocal reflectance microscopy of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:869-874.
15. Sauermann K, Gambichler T, Wilmert M, ve ark. Investigation of basal cell carcinoma by confocal laser scanning microscopy in vivo. *Skin Res Technol* 2002;8:141-147.
16. Ardigo M, Agozzino M: Inflammatory skin diseases. In: Hofmann-Wellenhof R, Pellacani G, Malveyh J, Soyer P, eds. *Reflectance confocal microscopy for skin diseases*. 1st ed. Berlin, Germany: Springer-Verlag, 2012:347-365.
17. Astner S, Gonzalez E, Cheung A, ve ark. Pilot study on the sensitivity and specificity of in vivo reflectance confocal microscopy in the diagnosis of allergic contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:986-992.

18. Swindells K, Burnett N, Rius-Diaz F, ve ark. Reflectance confocal microscopy may differentiate acute allergic and irritant contact dermatitis in vivo. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:220-228.
19. Ardigo M, Cameli N, Berardesca E, ve ark. Characterization and evaluation of pigment distribution and response to therapy in melasma using in vivo reflectance confocal microscopy: a preliminary study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010.
20. Wolberink EA, van Erp PE, Teussink MM, ve ark. Cellular features of psoriatic skin: imaging and quantification using in vivo reflectance confocal microscopy. *Cytometry B Clin Cytom* 2011;80:141-149.
21. Moscarella E, Gonzalez S, Agozzino M, ve ark. Pilot study on reflectance confocal microscopy imaging of lichen planus: a real-time, non-invasive aid for clinical diagnosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1258-1265.
22. Ardigo M, Malizewsky I, Dell'anna ML, ve ark. Preliminary evaluation of vitiligo using in vivo reflectance confocal microscopy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:1344-1350.
23. Turan E, Erdemir AT, Gurel MS, ve ark. The detection of *Sarcoptes scabiei* in human skin by in vivo confocal microscopy. *Eur J Dermatol* 2011.
24. Turan E, Erdemir AT, Gurel MS, ve ark. A new diagnostic technique for tinea incognito: in vivo reflectance confocal microscopy. Report of five cases. *Skin Res Technol* 2013;19:e103-107.
25. Sattler EC, Maier T, Hoffmann VS, ve ark. Noninvasive in vivo detection and quantification of Demodex mites by confocal laser scanning microscopy. *Br J Dermatol* 2012;167:1042-1047.
26. Gonzalez S, Rubinstein G, Mordovtseva V, ve ark. In vivo abnormal keratinization in Darier-White's disease as viewed by real-time confocal imaging. *J Cutan Pathol* 1999;26:504-508.
27. Liu H, Chen S, Zhang F, ve ark. Seborrheic keratosis or verruca plana? A pilot study with confocal laser scanning microscopy. *Skin Res Technol* 2010;16:408-412.

### **Excimer Lazer**

#### **Gonca GÖKDEMİR**

Son yıllarda fototerapi alanındaki en önemli gelişmelerden birisi lokalize fototerapi sistemlerinin geliştirilmesidir. Excimer lazer bu amaçla geliştirilmiş bir cihazdır.<sup>1-3</sup> Ultraviyole spektrumu içinde opere edilebilen farklı excimer lazer tipleri bulunmaktadır. Excimer kelime anlamı: excited dimers = eskite ışık demeti (uyarılmış dimerler). Sistem halogen ve noble gazların indüklenmesi ile çalışmaktadır. Elektrik akımı, stabil olmayan ve yüksek enerjili ışık demetleri oluşturur. Bu ışık demetleri de kısa süre içinde lazer ışığına dönüşmektedir. Lazer ışığı fiber optik kablolar yoluyla salınır. Etki mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Termal mekanizma ya da selektif fototermoliz yoluyla etki göstermemektedir. Excimer lazerler soğuk ablyasyon yaparlar, minimal termal etki göstermektedirler. Excimer lazerlerden çıkan fotonların oluşturduğu enerji, kimyasal materyali bir arada tutmayı sağlayan kimyasal bağlar oluşturan bir enerjidir. Bu özelliğe "ablatif çözülme-fotoparçalanma" teorisi denilir ve excimer lazerler bu tekniğe göre çalışmaktadır.

Excimer lazerlerin dokulara derin penetrasyonu yoktur. Excimer lazerler atımlı dalga lazerleridir, kısa sürede yüksek enerji verirler ve kimyasal bağların hızlı parçalanmasına neden olurlar. Bu lazerlerin atım genişliği o kadar kısadır ki etraftaki dokunun ısısı değişmez.<sup>1-3</sup> Excimer lazer teknolojisinde uyarılan ışık demetleri birbirinden ayrıldıklarında, UV spektrumun 193-351 nm aralığına tekabül eden monokromatik koheran ışık formunu alır. Medikal amaçlar için: 193 nm argon florid; 248 nm kripton florid; 351 nm xenon florid; 308 nm xenon klorid excimer lazerler kullanılmaktadır. Excimer lazerler tıpta farklı alanlarda başarılı bir şekilde uygulanmaktadır: oftalmoloji, kardiyoloji, anjiyoloji, diş hekimliği, ortopedi ve son yıllarda dermatoloji. Son yıllarda 308nm xenon klorid lazerlerin dermatolojik hastalıklarda etkin olduğuna dikkat çekilmiştir.<sup>3</sup> Excimer lazerin ilk olarak Bonis tarafından 1997'de bir psoriasis hastasının tedavisinde kullanılmıştır. Psoriasis lezyonları en iyi 308 nm dalga boyundaki ışığa yanıt vermektedir. Excimer lazerin 308nm dalga boyu ışık yayması ile birlikte psoriasis ve vitiligoda etkinliğine dair çalışmalar başlamıştır.<sup>1</sup>

#### **Etki mekanizması**

Ultraviyole (UV) tedavisi T hücre apoptozunu indükleyerek bazı inflamatuvar hastalıklarda etkilidir. Novak ve ark. excimer lazerin ve diğer UVB kaynaklarının (darbant ve geniş bant) T hücre apoptozunu ne kadar indüklediklerini araştırdığı çalışmasında en fazla etkinin excimer lazere ait olduğunu göstermiştir. Bu durum excimer lazerin "süper darbant" şeklinde ekili olduğunu göstermektedir. Bianchi ve ark çalışmasında ise excimer lazerin, keratinosit proliferasyonunu azalttığı, T hücre apoptozunu

tozunu indüklediği ve dolayısıyla T hücrelerde anlamlı oranda deplesyon yaptığını saptamışlardır.<sup>3</sup>

Psoriasis tedavisinde Excimer lazerler

- Total kümülatif doz, geleneksel ışık tedavilerinden daha düşüktür
- Hastaliksız alanlar tedaviden etkilenmez
- Psoriatik plaklar MED' un birkaç katını tolere edebilirler

Bonis 1990'lı yılların sonunda 308 nm excimer lazerin psoriasis hastalarında etkili olduğunu göstermiştir. Lezyona yönelik UV tedavisi karsinojenite ve foto yaşlanma riskini azaltmaktadır. Kemeny, bu tedavi ile remisyon süresinin 2 yıldan fazla sürdüğünü bildirmiştir. Ayrıca excimer lazer tedavisi, konvansiyonel tedaviye göre düşük kümülatif dozlarda etkinlik göstermektedir. Lezyonlu deri, MED' un birkaç katını tolere edebilir ve yanık oluşturmaz. MED' un 3-4 katına çıkılabilir, bu durumun remisyon süresini artırdığını gösterilmiştir. MED'un 6 katının uygulandığı durumlarda yanık ve ağrı oluşmaktadır, hastanın tedaviye uyumu bozulmuş olduğu saptanmıştır. Feldman, 80 psoriasis hastasında MED' un düşük katlarında haftada 2 seans lazer uyguladığı hastalarda ortalama 6 seans tedavi ile hastaların %72'sinde %75 ten fazla oranda iyileşme gözlenmiştir.<sup>4-6</sup>

Psoriasis hastalığında excimer lazer endikasyon <sup>1</sup>

- Hafif ve orta şiddette psoriasis
- İnvers psoriasis
- Saçlı deri, palmoplantar tutulum (konvansiyonel db UVB ile tedavinin zor olduğu lokalizasyonlar)
- Dirençli plaklarda sistemik tedavi ile kombinasyon

Excimer lazer tüm deri tiplerinde kullanılabilir, en iyi yanıt deri tipi II, III ve IV gösterir. Açık tenli kişilerde yanık riski yüksektir, dikkatli olunmalıdır.<sup>1</sup> Tek kontrendikasyon, ışık tedavisi ile kötüleşen nadir psoriasis hastalarıdır.<sup>1</sup> Tedavide uyum önemlidir. Hastaların haftalık seanslar şeklinde doktora gelmesi tek kısıtlayıcı durumdur.<sup>1</sup>

Psoriasisde tedavi protokolü:

- Deri tipini belirleme
- MED hesaplama
- Haftada 2-3 gün tedavi (ardışık olmayan günlerde)
- Başlangıç dozu MED'un 3 katı olarak başla ve yanık olmadıkça her seans doz artırılır<sup>1</sup>

İlk olarak hastanın lezyonlarının dağılımı, önceki tedaviler değerlendirilmelidir. Başlangıç dozu MED'a göre ayarlanır. Ancak bazı lazer firmaları başlangıç dozunu psoriasis

riasis plak kalınlığı ve deri tipine göre ayarlamaktadır (Tablo 1,2). Tedavi haftada 2-3 seans şeklindedir ve tedavi günleri arasında aralıklar olmalıdır. Tedavi seansları klasik ışık tedavisine göre daha uzun sürer, bu durum kullanılan ışın çapına bağlı olarak değişmektedir. Ancak toplam seans sayısı klasik tedaviden daha azdır. Örneğin: 10 seans excimer lazer tedavisine karşılık 25 seans klasik UVB tedavi gerekmektedir.<sup>1</sup> Tedavi MED'un 3 katı doz ile başlar. Doz her seansta artırılır, amaç hafif eritem oluşmasıdır.

**Tablo 1.** Psoriasis Deri tipine göre ilk doz belirleme

Plak kalınlığı	Endurasyon skoru	1-3 (mJ/cm2)	4-6(mJ/cm2)
Hiç yok	0		
Hafif	1	300	400
Orta	2	500	600
Şiddetli	3	700	900

**Tablo 2.** Psoriasis tedavi protokolünde sonraki dozların belirlenmesi

Klinik gözlem	Etki yok	Minimal etki	İyi etki	Fark edilir iyileşme	Orta/şiddetli eritem
Tipik doz değişikliği	%25 artırma	%15 artırma	Aynı dozda devam	Aynı doz / %15 azaltma	%25 azaltma

## Vitiligo

- Excimer lazer PUVA kadar etkilidir. Riskleri daha azdır.
- Tedavi edilen hastaların %25'inden fazlasında %100 oranda repigmentasyon gözlenmiştir.

Vitiligo pek çok tedavi yöntemine dirençli bir hastalıktır. Hastalık multipl ışık tedavileri gerektirir, tutulmamış alanların da ışıktan etkilenmesine neden olur. Tedavide amaç melanosit stimülasyonu oluşturmaktır. Excimer lazer, darbant UVB tedavisi baz alınarak uygulanır ve yan etkileri PUVA'dan daha azdır. Hadi ve ark' nın yaptığı bir çalışmada 221 vitiligo hastasında ortalama 23 seansta %50,6'sında %75 ve üzerinde repigmentasyon gözlenmiştir. Hastaların 2 yıllık takibinde yeni pigmentasyon kaybı gözlenmemiştir. Kawalek ve ark. nın çalışmasında ise excimer lazer ile %0,1 takrolimus kombinasyonu kullanılmış, hızlı ve etkin bir yanıt alınmıştır.<sup>7,8</sup>

Vitiligo hastalarında excimer lazer endikasyonları

- %20'den az tutulumu olanlar
- Lokal vitiligo

Işık duyarlılığı olan kişilerde kontrendikedir. Lezyonların lokasyonu tedavi başarısını belirler. En iyi yanıt veren bölgeden en az yanıt veren bölgeye doğru yapılan sıralamada: yüz, saçlı deri, boyun, genital bölge, gövde, ekstremiteler, el ve ayaklar, özellikle

kemik çıkıntılarının olduğu bölgeler. Deri tipi önemlidir. Deri tipi III ve daha yüksek olan olanlar daha iyi yanıt verirler. Küçük boyuttaki lezyonlar tedaviye daha iyi yanıt verir. Yaş, cinsiyet ve lezyon süresi önemli bir faktör değildir. En ideal hasta grubu deri tipi III olan yüz-boyun ve gövde tutulumu olanlardır.<sup>1,3</sup> Vitiligo tedavisinde hastadan onam formu alınmalı, tedavi maliyeti hakkında bilgi verilmelidir. Tedavi seansları sırasında güneşten korunmalıdır. Tedavi seansı sırasında hasta ve odada bulunan herkes gözüne koruyucu gözlük takmalıdır.<sup>1</sup> Vitiligo tedavisinde MED doz hesaplanması gerekli değildir. Çünkü normal deri için hesaplanan MED, vitiligolu deri için geçerli değildir. Lezyonların yeri, süresi ve büyüklüğü lazer tedavisine cevabını etkilemektedir. Tedavinin başlangıç dozları lezyonun tutulum yerine göre değişmektedir (Tablo 3, 4). Eritem gelişinceye kadar doz her seansta 50mJ/cm<sup>2</sup> artırılır. Yanık olursa doz yarıya indirilir ya da tedavi seansı atlanır. Tedavi 20 hafta boyunca, haftada 2 -3 seans olacak şekilde ayarlanır. Çoğu hasta 4 haftada yanıt verir. Eğer 20 hafta süresince yanıt yoksa hastanın excimer lazer tedavisine yanıtız olduğu kabul edilir.<sup>1</sup>

**Tablo 3.** Vitiligo tedavisinde belirlenen ilk dozlar

Vitiligo bölgesi	Başlangıç dozu (mJ/cm <sup>2</sup> )
Perioküler	100
Yüz, saçlı deri, kulak, boyun, koltukaltı, kasık	150
Kol, bacak, gövde	200
El bileği	250
Dirsek	300
Diz	350
Eller, ayaklar	400
El ve ayak parmakları	600

**Tablo 4.** Vitiligo tedavisinde ilk seanstan sonraki dozları belirleme

Klinik gözlem	Etki yok	İyi yanıt	Orta derece eritem	Şiddetli eritem
Doz değişimi	50mJ/cm <sup>2</sup> artış	Aynı doza devam	50mJ/cm <sup>2</sup> azaltma	Tedaviyi ertele veya 100mJ/cm <sup>2</sup> azalt

Postresurfacing lökoderma ve stria tedavisinde excimer lazer

CO<sub>2</sub> lazer gibi resurfacing işlemlerinden sonra görülen hipopigmentasyonlara ilk olarak 2001 yılında Friedman ve Geronemus 308nm excimer lazer uygulamış, 8-10 seans tedavi sonrasında %50-75 oranında iyileşme gözlenmiştir.<sup>9</sup> Bu tedavi sınırlanmış kümülatif UVB etkisi yoluyla rezidüel melanositleri stimüle etmektedir. Alexiades-Armenakas, stria alba ve hipopigmente skarlarda excimer lazer kullanmış ve 9 seans tedavi sonrası kontrol grubuna kıyasla %61-68 oranında pigmentasyon artışı saptamıştır. Ancak tedavi kesildikten 6 ay sonra tedavi edilen alanlarda tekrar de-

pigmentasyon oluşmuştur.<sup>9</sup> Goldberg, stria hastalarında excimer lazer kullanmış, 8 seans sonunda hastalarda %76 oranında iyileşme gözlemiş ancak atrofi alanlarında değişiklik saptamamıştır. Matür hipopigmente strialarda ve hipopigmente skarlarda, excimer lazer tedavisi güvenli bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.<sup>10</sup>

Excimer lazer tedavisinde yan etkiler<sup>1,3</sup>

- Eritem: yaygın görülür. Yanma-batma hissi
- Güneş yanığı
- Korneal yanık
- Çillenme
- Düzensiz pigmentasyon
- Kanser riskinde artış
- Foto yaşlanma

### Kaynaklar

1. Bruce AM, Spencer JM. Lasers for psoriasis and hypopigmentation. *Lasers in Dermatology and Medicine*. Ed: Keyvan Nouri, Springer, London, 2011:192-197.
2. Jih MH, Friedman PM. Psoriasis. *Laser and Lights*. Ed: David Goldberg, Elsevier, Philadelphia, 2005:103-125.
3. Farkas A, Kemeny . Applications of the 308 nm Excimer laser in dermatology. *Laser physics*. 2006;16:876-883.
4. Kemény L, Bónis B, Dobozy A, Bor Z, Szabó G, Ignác F. 308-nm excimer laser therapy for psoriasis. *Arch Dermatol*. 2001;137: 95.
5. Bónis B, Kemény L, Dobozy A, Bor Z, Szabó G, Ignác F. 308 nm UVB excimer laser for psoriasis. *Lancet*. 1997;22;350:1522.
6. Mudigonda T, Dabade TS, Feldman SR. A review of targeted ultraviolet B phototherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:664-672
7. Hadi S, Tinio P, Al-Ghaithi K ve ark. Treatment of vitiligo using the 308-nm excimer laser. *Photomed Laser Surg*. 2006;24:354-357
8. Kawalek AZ, Spencer JM, Phelps RG. Combined excimer laser and topical tacrolimus for the treatment of vitiligo: a pilot study. *Dermatol Surg*. 2004;30: 130-135.
9. Alexiades-Armenakas MR, Bernstein LJ, Friedman PM, Geronemus RG. The safety and efficacy of the 308-nm excimer laser for pigment correction of hypopigmented scars and striae alba. *Arch Dermatol*. 2004;140:955-960.
10. Goldberg DJ, Marmor ES, Schmults C, Hussain M, Phelps R. Histologic and ultrastructural analysis of ultraviolet B laser and light source treatment of leukoderma in striae distensae. *Dermatol Surg*. 2005;31: 385-387.





### **Nevüs Takip Sistemleri**

**Tamer İrfan KAYA**

Deri kanserlerine bağlı ölümlerin büyük çoğunluğu melanoma bağlı gerçekleşmektedir. Melanom, erken tanı konulup 1 mm' den daha inceyken tespit edilip, eksize edilirse %95 üstünde kür elde edilir. Buna karşın metastatik melanom kötü bir prognoza sahiptir ve 5 yıllık survey %10 civarındadır. Bu yüzden melanom tanısının erken konulması ve melanom açısından yüksek riskli kişilerin sıkı takibi hayat kurtarıcıdır. Melanomun erken tanınabilmesi için erken bir melanositik lezyonun nevüs mü yoksa melanom mu ayırt edilmesi çok önemlidir. Erken dönemde bu iki lezyonu ayırt etmek bazen güç olduğundan lezyonun bu açıdan evolüsyonunun takibi çok önemlidir. Yine melanomların yaklaşık 1/3'ü nevüslerden geliştiği için nevüslerin takibi de önemlidir.

Dermatoskopi öncesi dönemde nevüs-melanom değerlendirmeleri genellikle klinik olarak ve ABCD kuralına göre yapılmaktaydı. Günümüzde ise dijital bilgisayarlı teknolojilerden faydalanılmaya başlanılmış ve lezyonun evolüsyonu bu teknolojiler sayesinde daha objektif bir şekilde yapılmaya başlanılmıştır. Çalışmalarda özel pigmente lezyon kliniklerinde bile 5 biyopsiden birisi melanom çıkmaktadır, pratisyenlerin değerlendirmelerinde ise 15 biyopsiden birisi melanom çıkmaktadır. Bu yeni teknolojilerin amacı klinik bulgulara oranla daha yüksek sensitivite ile riskli lezyonların tespit edilip, eksizyonunun sağlanması ve aynı zamanda yüksek spesifite sayesinde de benign lezyonların gereksiz eksizyonunu azaltmaktır.<sup>1-3</sup> Bu yazıda nevüs takip sistemlerine ek olarak nevüs-melanom ayırıcı tanısına yönelik diğer yeni teknolojik sistemlere de kısaca yer verilmiştir.

### **Bilgisayarlı Tüm Vücut Dijital Görüntüleme (BTVDG) (Computer-Enhanced Total Body Digital Imaging)**

Melanomları in situ olarak yakalamak çok önemlidir. Bu erken dönemde çoğu lezyon ABCD kriterlerini göstermeyebilir. Bu durumda çıplak gözle "E" kriterini yani evolüsyonu değerlendirmek mümkün olmayabilir. Prospektif olarak melanomlu hastaların %35'inin sadece evolüsyon bulgusu ile tanı aldıkları tespit edilmiştir.<sup>1-3</sup> Bu açıdan BTVDG hastaların takibinde 1988 yılından beri kullanılmaktadır. Çok sayıda displastik nevüslü hastaların kayıt ve takibinde özellikle önemlidir. Özellikle FAMMM (familial multiple mole melanoma syndrome) tanılı %50-90 melanom geliştirme riski olan hastaların takibinde çok faydalıdır. Melanom riski yüksek hastalarda tanınasal faydaları yapılan çalışmalarla da teyit edilmiştir. Ayrıca bilgisayarla takip gereksiz eksizyon ve buna bağlı skar oluşumunu da engeller. BTVDG'de standart ışık

ve vücut pozisyonu sağlanarak takip açısından standart görüntüler alınır. Riskli lezyonların yakın, yüksek çözünürlük resimleri daha ayrıntılı değerlendirilebilir. Seri takiplerde değişiklik ve yeni nevüsler tespit edilebilir ve eski fotoğraflar ile karşılaştırma yapılabilir. En önemli dezavantajları çok uzun zaman almasıdır. Bazı sistemler fotoğraf stüdyosu ve ayrı fotoğrafçı ile yürütülebilir. Bir diğer dezavantajı da değerlendirmenin subjektif olması ve değerlendirme yapan hekimin tecrübesine bağlı olmasıdır.<sup>1,2</sup> Bilgisayarlı Tüm Vücut Dijital Görüntüleme sistem örneklerinden birisi MoleMapCD© (DigitalDerm Inc.)'dir. Medikal fotoğrafçı, standart poz ve ışıpta 36 HD resim çeker. Bu fotoğrafları içeren 2 CD hazırlanır, bunlardan birisi doktor, diğeri hastada kalır. CD'deki program resimleri detaylı inceleme olanağı sağlar. Bu sayede hasta da zaman zaman kendisini muayene ederek CD'deki resimlerle lezyonlarını karşılaştırma imkânı bulur. Yeni ve değişiklik gösteren bir lezyon tespit ederse doktoruna başvurabilir.<sup>4</sup>

Bir diğer örnek sistem Mirror DermaGraphix© (Canfield Scientific)'dir. Vücut bölgesi, lezyon yakın çekim, dermatoskopik görüntüyü ilişkilendiren bir programa sahiptir. Tüm vücut fotoğraflama, yan yana karşılaştırma, CD hazırlama, hatta kitap hazırlama özellikleri vardır. Hazırladığı kitap bastırılarak hastaya verilir, bu şekilde hasta lezyonlarını daha pratik bir şekilde takip edebilir.<sup>5</sup> MoleMax (Derma Medical Systems, Vienna, Austria), FotoFinder (FotoFinder Systems, Inc, Columbia, MD, USA) gibi sistemler de bu amaçla kullanılmaktadır. Molemax'ın yazılımı pigmentle lezyonlarda bir risk skorlaması yapabilir, FotoFinder'ın yazılımı ise ilk fotoğraflarla sonrakileri karşılaştırıp yeni lezyonların tespitine yardımcı olur ve pigmentle bir lezyon için melanom olma olasılığı hesaplar.<sup>1</sup> Nevuscan (Vista Medical) ise Dermassist programı ile yine nevüsleri takip etmeye yarayan ve ABCD değerlendirmesi yapabilen özel bir kamera sistemidir.<sup>6</sup> BTVDG en çok yaşlı hastalarda faydalıdır. Yapılan bir çalışmada 50 yaş altı bireylerde fotoğraf ile saptanan 50 yeni lezyondan 1 tanesi melanom çıkarken, 50 yaş üstü bireylerde yeni lezyonların %30'unun melanom olduğu tespit edilmiştir.<sup>7</sup>

## **Dijital Dermatoskopi**

Dermatoskopi dermatologların melanom tanısını daha doğru koymalarına büyük katkı sağlamaktadır. Dermatoskopi uzmanlarının elinde tanı doğruluğunu %40'a kadar artırdığı tespit edilmiştir. Tanıya yaptığı katkılar meta-analizlerle doğrulanmıştır. Buna karşın erken küçük melanomların tanısını koyamayabilir. Dermatologların kullandığı çok sayıda algoritma (patern analizi, ABCD, 7 point checklist, CASH, Menzies) ile yüksek sensitivite(%96-100) ve spesifite (%68-87) tespit edilmiştir. Fakat dermatoskopinin en önemli dezavantajı kullanıcıya bağlı olması ve başarısı kullanıcının tecrübesi ile korole olmasıdır. Son yıllarda çeşitli bilgisayar bazlı tanı algoritmaları geliştirilmiştir. Tam otomatik değerlendirme yapması hedeflenen bu sistemlerin işlemlerinin çeşitli basamakları mevcuttur. Bu basamaklar başlıca;

görüntünün elde edilmesi, lezyon segmentasyonu (sınırların belirlenmesi), özelliklerin ekstraksiyonu (morfolojik özelliklerin tespiti ve değerlendirilmesi) ve son olarak da lezyonun benign veya malign olarak klasifikasyonudur. Bu sistemlerin bazılarında oldukça yüksek tanı sensitivite ve spesifiteleri bildirilmesine rağmen henüz rutine girecek şekilde çok merkezde çalışılmış ve dermatolog bazlı tanılara üstünlüğü netleşmiş bir yazılım mevcut değildir. Bu yüzden dermatoskopik değerlendirmelerde hala hekim bazlı değerlendirmeler güncelliğini korumaktadır.<sup>1-3</sup> Blum ve ark. 64 analitik parametre kullanarak geliştirdikleri algoritma ile 837 melanositik lezyonu değerlendirmişler ve dermatoskopi uzmanları ile benzer bir doğru tanı oranı elde etmişlerdir.<sup>8</sup> Perrinaud ve ark çalışmalarında 3 bilgisayar bazlı tanı sistemini karşılaştırmışlar ve tanısız açıdan aralarında belirgin farklılıklar tespit etmişlerdir. Bu sistemler klinik olarak belirgin melanoma genellikle doğru tanı koymakta başarılı olsalar da, özellikle seboreik keratozların çoğunu malignite potansiyeli olan lezyon olarak değerlendirmişlerdir.<sup>9</sup> Rajpara ve ark. yaptıkları metanalizde dermatoskopi ile bilgisayarın analiz yaptığı dijital dermatoskopi (Yapay zeka) sonuçlarını karşılaştırmıştır. Otuz çalışmanın değerlendirmesinde dermatoskopi ve yapay zekâ için sensitivite sırasıyla %88 ve %91 bulunmuştur, spesifite ise %86 ve %79 olarak tespit edilmiştir. Sonuçta iki tanısız yaklaşım arasında belirgin fark bulunmadığı vurgulanmıştır.<sup>10</sup>

Zaman içinde gelişen değişikliklerinin takibi için de bilgisayarlı dermatoskopi sistemleri geliştirilmiştir. Bunların bir örneği olan DermoGenius Ultra© (Linos AG, Biocam) aldığı görüntünün dermatoskopik özelliklerine dermatolojik bir puan vermektedir. Bu görüntüler ve puanlar daha sonra alınan görüntülerle ve puanlarıyla karşılaştırılmakta ve zaman içinde belirgin değişiklikler tespit edilmektedir.<sup>11</sup> FotoFinder (Teachscreen) ve Microderm (Visiomed) sistemleri de benzer bilgisayarlı algoritma analizleri yapmaktadır. Sonuç olarak bilgisayarın yaptığı analizlerde en göze batan olumsuzluk spesifitenin düşük olmasıdır, yani veritabanları melanoma göre hazırlandığı için dermatologların basitçe tanı koyduğu seboreik keratoz gibi sık benign lezyonları ayırt etmekte sorun mevcuttur. Yine dermatologların riskli lezyonlara yaklaşımda çok önem verdikleri çevre lezyonların benzer karakterde olup olmadığını, yani çirkin ördek yavrusu belirtisini bu sistemler doğal olarak değerlendirememektedir. Bu yüzden izole değerlendirme yapıp bir hastadaki benzer bütün displastik nevüslere eksizyon önerebilmektedirler. Bir diğer problemleri de hastanın ve lezyonun hikâyesini değerlendirmeye alamamalarıdır. Belki bu zayıf yönleri yeni yazılımlar ile gelecekte aşılabilecektir.<sup>1-3,12</sup>

### **Multispektral Dijital Dermatoloji Görüntü Analizi**

İşğin farklı dalga boyları deriye farklı derecelerde penetre olmaktadır. Multispektral incelemelerde farklı dalga boylarında (400-1000 nm arası) seri görüntüler alınmaktadır. Böylece in vivo lezyonun derinliği hakkında veriler elde edilmektedir. Lezyonun derinliği hakkındaki bu veriler lezyonun benign ya da malign olma potansiyeli

hakkında faydalı bilgiler sunmaktadır. Bu yöntem deri yüzeyinden 2.5mm derine kadar veriler vermekte ve bu açıdan çıplak göz muayenesine üstünlük sergilemektedir.<sup>1,2</sup>

## **MelaFind**

MelaFind® (MelaSciences Inc, Irvington, NY) görünen ve kızılötesi ışık kullanarak görüntüler alan tam otomatik bir analiz sistemidir. Aldığı görüntülerde segmentasyon yapar ve tescilli melanom ve benign pigmente lezyon veri bankaları ile karşılaştırarak bir sınıflama gerçekleştirir. El dermatoskoplarının subjektif özelliğinden farklı olarak bu sistem objektif bir değerlendirme yapar ve bu değerlendirme kullanan kişinin tanısallık kabiliyetinden bağımsızdır. MelaFind bir el cihazıdır ve 10 farklı spesifik dalga boyu (430-950nm arası) ışık veren bir aydınlatıcıya sahiptir. Bu dalga boylarından aldığı görüntüleri algoritmik analiz eden bir görüntü işlemcisi mevcuttur. MelaFind veri bankasında 7000 hastadan elde edilmiş 9000 biyopsili ve histolojik tanılı lezyonun in-vivo MelaFind görüntüleri mevcuttur. Her dalga boyunda alınan görüntü için 500 özellik algoritmik olarak değerlendirilir, yani 10 dalga boyunda toplam 5000 özellik değerlendirildikten sonra melanom ve non-melanom sınıflaması yapılır. Yazılım önce lezyonun sınırlarını belirler. Sistem görüntülerde en belirgin dalga boyu, asimetri, doku değişiklikleri, perifer özellikleri, renk varyasyonları gibi özellikleri değerlendirildikten sonra biyopsi gerekli veya biyopsi gerekli değil önerisinden birisini yapar.

Çalışmalarda MelaFind'in sensitivitesi %95-100, spesifitesi %70-85 arasında tespit edilmiştir.<sup>1,2</sup> Friedman ve ark. 990 küçük pigmente lezyonun değerlendirmesinde MelaFind ile 10 dermoskopi uzmanını karşılaştırmıştır ve dermoskopi uzmanlarının ve MelaFind'in sensitivitesi sırasıyla %71 ve %98 ve spesifitesiteler sırasıyla %49 ve %44 olarak tespit edilmiştir. Bu bulgularla MelaFind sensitivitesi oldukça yüksek bir araç olarak bildirilmiştir.<sup>13</sup> Yeni yapılan bir çalışmada ise melanom ve benign pigmente lezyon ayırt etmede MelaFind ve dermatologların sensitivite sırasıyla %96 ve %80 ve spesifiteleri sırasıyla %8 ve %43 olarak tespit edilmiştir.<sup>14</sup> MelaFind Avrupa'da Eylül 2011'de, A.B.D.'de Kasım 2011'de onay almıştır. FDA'dan premarket onayı çıkmıştır.<sup>1</sup> MelaFind'in diğer cihazlara en büyük üstünlüğü, diğer cihazlarda kullanıcının tecrübesi ve uzmanlığı önemliken, MelaFind' in bundan bağımsız sonuç verebilmesidir. Henüz hiç bir ülkede sosyal güvenlik kurumlarınca geri ödemesi de olmayan cihazın, bu sorun da aşılinca zamanla dermatoloji kliniklerinde kendine bir yer edinebileceği düşünülebilir.

## **SolarScan**

SolarScan® (Polartechnics Ltd, Sydney, Australia) 3 CCD (Charge Coupled Device) video kamerayı deriye yağ ile temas ettirerek görüntü alan bir sistemdir. Sistemin

1800 benign ve malign lezyon görüntüsü içeren bir veri tabanı mevcuttur. Renk, patern ve büyüklük kayıtları alınıp, takiplerde kullanılırlar. Dermatoskopik 14 renk tonu tespit edebilir. Toplam 2430 lezyonluk bir çalışmada melanomu %91 sensitivite, %68 spesifite ile tespit etmiştir.<sup>1,15</sup>

### **SIAscope (Spectrophotometric Intracutaneous Analysis)**

SIAscope™ (Astron Clinica) sisteminin el cihazı 400-1000 nm ışık verip, kromoforlardan görüntü alarak bilgisayar algoritması ile deri mikro yapısını analiz etmektedir. SIAscope bu şekilde kromoforları olan melanin, kollajen ve hemoglobinin epidermis ve dermiste lokalizasyonunu, miktarını ve dağılımını analiz edebilmektedir. Melaninin epidermiste sınırlı ya da dermise penetre olup olmadığını tespit edebilir. Melanom tanısı için %96 sensitivite ve %87 spesifite bildirilmiştir. Yapılan analizin haritası Siascan isimli bir çıktı olarak hazırlanır ve klinisyen tarafından değerlendirilir. Buna göre klinisyen biyopsi yapıp yapmayacağına karar verir.<sup>1,2</sup> Moncrieff ve ark 52 tanesi melanom olan 348 pigmente lezyonun SIAscope ile değerlendirilmesinde %83 sensitivite, %80 spesifite tespit etmişlerdir.<sup>16</sup> Haniffa ve ark daha geniş çalışmalarında melanom tanısında SIAscopy'nin dermatoskopi uzmanı dermatologların dermatoskopi sonuçlarıyla benzer bir sensitivite ve spesifiteye sahip olduğunu tespit etmişler ve bu yüzden kullanımının çok da faydalı olmadığı sonucuna ulaşmışlardır.<sup>17</sup> SIAscopy'nin en büyük dezavantajı seboreik keratoz ve hamanjiom gibi benign lezyonları şüpheli lezyon olarak sınıflayabilmesi olmuştur. Şu anda pratisyenler için SIAscopy'nin yeni bir skorlama sistemi geliştirilmektedir. Bu sistem ile ileride pratisyenlerin şüpheli lezyonları tespit edip dermatologlara yönlendirmeleri hedeflenmektedir.<sup>1</sup> MoleMate (Astron Clinica) SIAscopy içeren bir başka algoritmali bir sistemdir. Bu sistem de ümit verici bir sistemdir fakat kullanıcıların SIAscan okuma eğitim programından geçmeleri gerekmektedir.<sup>1,2</sup>

### **Konfokal Lazer Mikroskopi**

Konfokal lazer mikroskopi ise 830nm lazer ışığı kullanarak epidermal ve dermal görüntüler elde eder. Çalışmalarda melanositik lezyonlarda dermatoskopiden daha başarılı sensitivite oranları bildirilmiştir. Dezavantajı yüksek maliyet ve uygulamasının uzun sürmesidir.<sup>1-3</sup> Ayrı bir konu başlığı olduğu için burada değinilmeyecektir.

### **Cellular Electrical Resistance (Bio-Impedance)**

Benign ve malign deri lezyonlarının elektrik direnci (Bio-impedans) farklılık göstermektedir. Şüpheli pigmente lezyonların bio-impedans ölçümleri lezyondan ve referans ölçüm ise lezyonsuz çevre deriden yapılarak değerlendirme gerçekleştirilir. Beş derinlikte ölçüm yapılarak 0,1-2mm derinlikten elde edilen veriler bilgisayarda analiz edilir, bu işlem yaklaşık 7 dakika sürer. İn situ ve ince melanomların tanısında

bio-impedans analizi %100'e yakın yüksek sensitivite göstermiştir. Melanom ile benign nevüsü %92-100 sensitivite ve %67-75 spesifite ile ayırt etmiştir.<sup>1,2</sup> Bu sistemde noninvaziv prob yerine mikroinvaziv prob kullanılarak %92 sensitivite ve %80 spesifite gibi melanom tanısında daha başarılı sonuçlar bildirilmiştir.<sup>18</sup> İnsan deri impedansları lokalizasyon, cinsiyet, yaş gibi çok sayıda faktörden etkilendiği için bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **Electrical Impedance Spectroscopy (EIS)**

SciBase AB (Stockholm, Sweden) elektronik biyopsi tekniği olarak da bilinir. Probu stratum korneuma ağrsız bir şekilde penetre olan bir sistemdir. Prob alterne akım ve farklı frekanslarda doku rezistanslarını ölçer. Hücrelerin rezistansını ölçerek melanom tanısı koymayı hedefleyen bu teknolojinin henüz FDA onayı yoktur. In vitro melanom hücrelerinin düşük membran kapasitansı göstermesi melanom tanısında kullanılabilirliğini akla getirmiştir.<sup>1,2</sup> Bu konuda yapılan çalışmalarda melanomu benign lezyonlardan ayırt etme sensitivitesi %91-95 ve spesifitesi %49-64 olarak tespit edilmiştir.<sup>19,20</sup> Lezyon değerlendirilmeden önce perilezyonel deride kalibrasyon yapılır, daha sonra lezyonun ölçümleri yaklaşık 5 dakika sürer. Hazırlık aşamaları da hesaba katılınca bazen biyopsiden daha zaman alıcı olabilir<sup>1</sup>

### **Reflex Transmission Imaging (RTI)**

Yüksek çözünürlük B-mod ultrason primer olarak melanom kalınlığını tespit etmede kullanılır. RTI yüksek çözünürlüklü ultrasonun, beyaz ışık dijital fotoğrafı ile kombine edilip pigment lezyonların klasifikasyonunda kullanılması tekniğidir. Bu teknikle melanomun benign pigment nevüslerle, seboreik keratozla ve pigment bazal hücreli karsinomla ayırımı konusunda yapılan ilk çalışmalarda olumlu sonuçlar bildirilmiştir.<sup>1,2</sup> Sensitivite parametreleri %100'e ayarlandığında RTI seboreik keratoz ve melanomu ayırt etme spesifitesi %79 oranında, benign pigment lezyon ile melanomu ayırt etme spesifitesi %55 oranında tespit edilmiştir.<sup>21</sup> Bu tekniğin daha fazla geliştirilmesine hala ihtiyaç vardır.

### **Optical Coherence Tomography (OCT)**

Dokuların ışığı farklı yansıtmasını kullanan bir sistemdir. Farklı dokular ışığı farklı yansıtarak CT' de farklı kontrastlara sebep olurlar. OCT hücre morfolojisini değerlendiremeye de doku yapısını değerlendirir. Melanomun yapısı benign nevüslere göre düzensizlikler gösterir, sınırları belirsizdir. OCT bunu tespit etmeyi hedefler. Oftalmolojide kendisini kanıtlamıştır ve uveal melanomların tanısında kullanılmaktadır. Eleve ve hiperkeratozik lezyonları değerlendirmedeki başarısı düşüktür.<sup>1,2</sup> Bir çalışmada melanositik lezyonların OCT ile in vivo değerlendirilmesi ile dermatoskopi ve histopatolojik bulgular arasında korelasyon tespit edilmiştir.<sup>22</sup> Bu tekniğin bilgi-

sayar bazlı analiz algoritmaları geliştirilmekteler. SkinDex 300 (ISIS Optronics, Mannheim, Germany) 3×5 µm'lik rezolüsyona sahiptir. Gelecekte melanom tanısında ne derece etkili bir araç olabileceğini zaman gösterecektir.<sup>1,2,12</sup>

### **Epidermal Genetic Information Retrieval (EGIR)**

EGIR (DermTech International, La Jolla) tekniği ile şüpheli pigmente lezyonun üzerinden yapışkanlı bant ile noninvaziv şekilde hücre örneği alınır. Melanom, nevüs, normal deri ayrımı için 312 gen analizi yapılmıştır. Daha sonra nevüs melanom ayrımı için 17 gen analizinin yeterli olduğu tespit edilmiştir. EGIR tekniği ile 17-gen sınıflayıcı ile yapılan analizde melanom ile nevüs ayrımının sensitivitesi %100, spesifitesi %88 olarak tespit edilmiştir. Noninvaziv olması, çok sayıda lezyona hızlı bir şekilde yapılabilmesi ve yüksek tanı oranları en önemli avantajlarıdır, fakat laboratuvar sonucu bekleme süresi bir dezavantajdır.<sup>1,23</sup>

Sonuç olarak ileri teknoloji her konuda olduğu gibi nevüs takibi ve nevüs-melanom ayırıcı tanısında da yer edinmeye başlamıştır. BTVDG ve dijital dermatoskopi sistemleri bu konuda belirli bir yere gelmişlerdir. Tam otomatik değerlendirme yapan Me-laFind'in FDA onayı alması dikkat çekicidir. Yukarıda bahsedilen diğer teknolojik yöntemler henüz rutin kullanıma girebilecek seviyelere gelememişlerdir ama teknoloji bu hızla ilerlerse başarılı yazılımların hazırlanması ile ileride bu sistemlerin daha da yaygınlaşabileceği varsayılabilir.

### **Kaynaklar**

1. Ferris LK, Harris RJ. New diagnostic aids for melanoma. *Dermatol Clin* 2012;30: 535-545.
2. King SC, Curiel-Lewandowski C, Chen SC. Computer-Aided Diagnosis for Cutaneous Melanoma. In: Rigel RS, Robinson JK, Ross M, ve ark (eds). *Cancer of the Skin*. Elsevier Inc., 2nd Ed, 2011. Chapter 37, p400-406.
3. Wang SQ, Hashemi P. Noninvasive imaging technologies in the diagnosis of melanoma. *Semin Cutan Med Surg* 2010;29: 174-184.
4. MoleMap CD. İnternet adresi: <http://www.digitalderm.com> (20.03.2013'de ulaşıldı).
5. Canfield Scientific. Total body photography from Canfield. İnternet adresi: [http://www.canfieldsci.com/FileLibrary/BodyMap\\_Brochure.pdf](http://www.canfieldsci.com/FileLibrary/BodyMap_Brochure.pdf) (20.03.2013'de ulaşıldı).
6. NevuScan. <http://www.vistamedical.com/Romedix/NevuScan.htm> (20.03.2013'de ulaşıldı).
7. Banky JP, Kelly JW, English DR, ve ark. Incidence of new and changed nevi and melanomas detected using baseline images and dermoscopy in patients at high risk for melanoma. *Arch Dermatol* 2005;141:998-1006.
8. Blum A, Luedtke H, Ellwanger U, ve ark. Digital image analysis for diagnosis of cutaneous melanoma. Development of a highly effective computer algorithm based on analysis of 837 melanocytic lesions. *Br J Dermatol* 2004;151:1029-1038.



9. Perrinaud A, Gaide O, French L, ve ark. Can automated dermoscopy image analysis instruments provide added benefit for the dermatologist? A study comparing the results of three systems. *Br J Dermatol* 2007;157:926–933.
10. Rajpara SM, Botello AP, Townend J, Ormerod AD. Systematic review of dermoscopy and digital dermoscopy/ artificial intelligence for the diagnosis of melanoma. *Br J Dermatol* 2009;161:591-604.
11. BIOCAM. DermoGenius Ultra. İnternet adresi: [http://www.elmed.ro/upload/products/pdf/product\\_1620.pdf](http://www.elmed.ro/upload/products/pdf/product_1620.pdf) (20.03.2013'de ulaşıldı).
12. Psaty EL, Halpern AC. Current and emerging technologies in melanoma diagnosis: the state of the art. *Clin Dermatol* 2009;27: 35-45.
13. Friedman R, Gutkowitz-Krusin D, Farber M, ve ark. The diagnostic performance of expert dermoscopists vs a computer-vision system on small diameter melanomas. *Arch Dermatol* 2008;144:476–482.
14. Wells R, Gutkowitz-Krusin D, Veledar E, ve ark. Comparison of diagnostic and management sensitivity to melanoma between dermatologists and MelaFind: a pilot study. *Arch Dermatol* 2012;148:1083-1084.
15. Menzies SW, Bischof L, Talbot H, ve ark. The performance of SolarScan: an automated dermoscopy image analysis instrument for the diagnosis of primary melanoma. *Arch Dermatol* 2005;141:1388–1396.
16. Moncrieff M, Cotton S, Claridge E, ve ark. Spectrophotometric intracutaneous analysis: a new technique for imaging pigmented skin lesions. *Br J Dermatol* 2002;146:448–457.
17. Haniffa MA, Lloyd JJ, Lawrence CM. The use of a spectrophotometric intracutaneous analysis device in the real-time diagnosis of melanoma in the setting of a melanoma screening clinic. *Br J Dermatol* 2007;156:1350–1352.
18. Aberg P, Geladi P, Nicander I, ve ark. Non-invasive and microinvasive electrical impedance spectra of skin cancer – a comparison between two techniques. *Skin Res Technol* 2005;11: 281–286.
19. Aberg P, Birgersson U, Elsner P, ve ark. Electrical impedance spectroscopy and the diagnostic accuracy for malignant melanoma. *Exp Dermatol* 2011; 20: 648–652.
20. Har-Shai Y, Glickman YA, Siller G, ve ark. Electrical impedance scanning for melanoma diagnosis: a validation study. *Plast Reconstr Surg* 2005;116:782–790.
21. Rallan D, Bush NL, Bamber JC, ve ark. Quantitative discrimination of pigmented lesions using three-dimensional high-resolution ultrasound reflex transmission imaging. *J Invest Dermatol* 2007;127:189–195.
22. de Giorgi V, Stante M, Massi D, ve ark. Possible histopathologic correlates of dermoscopic features in pigmented melanocytic lesions identified by means of optical coherence tomography. *Exp Dermatol* 2005;14: 56–59.
23. Wachsman W, Morhenn V, Palmer T, ve ark. Noninvasive genomic detection of melanoma. *Br J Dermatol* 2011;164:797–806.

## Veneryen Hastalıklar

### Herpes Genitalis: Klinik ve Tedavi

#### Berna ŞANLI

Herpesviridae büyük, zarflı, çift sarmallı bir DNA virus ailesidir.<sup>1</sup> Sekizi insan için patojen olan seksenden fazla herpesvirus tanımlanmıştır.<sup>2</sup> Herpes simplex virus tip-1 (HSV-1) ve tip-2 (HSV-2) tekrarlayan ataklar ve latent dönemlerle karakterize genital lezyonlara neden olur.<sup>3</sup> HSV-2 genital herpesin başlıca nedenidir ve cinsel yolla bulaşır. Prevalansı ergenlikte cinsel aktivitenin başlamasıyla artar, erişkin yaşam boyunca artış devam eder. Kadınlar HSV-2 enfeksiyonuna erkeklerden daha hassastır. Birden fazla cinsel eş, daha önceden cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü, ilk cinsel ilişkinin erken yaşta olması diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklarda olduğu gibi HSV-2 için de risk faktörleridir.<sup>4</sup>

HSV-1 başlıca oral enfeksiyona neden olur, çocukluk çağında kazanılır, gelişmekte olan ülkelerde erişkinlerde HSV-1 prevalansı %100'e ulaşmıştır. Ancak geçtiğimiz dekada bazı gelişmiş ülkelerde genital HSV-1 prevalansında belirgin artış olmuştur.<sup>4</sup> HSV-2, 536 milyon enfekte kişi ile tüm dünyada en sık görülen cinsel yolla bulaşan hastalıklardan biridir. Yıllık insidansı 15-49 yaş arası kişilerde 23,6 milyon olgudur.<sup>5</sup> HSV-2 epizodik reaktivasyonlarla yaşam boyu süren enfeksiyona neden olur.<sup>6</sup> Amerika Birleşik Devletleri'nde erişkinlerin %16'sı HSV-2 seropozitifdir, ancak HSV-2 enfeksiyonlu hastaların yalnızca %10-25'i genital herpesinin farkındadır. Dolayısıyla çoğu, klinik olarak genital herpes öyküsü olmayan kişilerden bulaşır. Bu nedenle cinsel yolla bulaşma riski fark edilebilen klinik belirti ve bulgularla değil, daha büyük olasılıkla viral mukozal saçılımla koreledir.

Cinsel eşe herpes genitalis bulaşmasını kısmen azaltan birkaç yöntem tanımlanmıştır. Kondom kullanımı, günlük valasiklovir tedavisi ve HSV-2 pozitifliğinin cinsel eşe açıklanması HSV-2 bulaşma riskini yaklaşık yarıya indirir.<sup>5</sup> Ancak antiviral tedaviler tek başlarına HSV'nin subklinik reaktivasyonlarını tam olarak baskılayamamaktadırlar.<sup>6</sup> Enfekte kişilerde başlangıçtaki enfeksiyondan sonra, klinik semptomlara bağlı olmaksızın çeşitli anatomik bölgelerden periyodik HSV saçılımı olabilir.<sup>9</sup> Bu, "asemptomatik" veya "subklinik" saçılma olarak isimlendirilir. Kişinin hücresel immünitelerinin durumu viral replikasyonun önlenmesinde en önemli faktördür. Subklinik reaktivasyon cinsel yolla bulaşma riskini artırır.<sup>3</sup> Hastaların çoğunda hastalık aktivitesi ve HSV saçılması HSV enfeksiyonundan sonraki ilk 6-12 ayda en yüksektir. Semptomatik rekürrens oranı ve subklinik viral dökülme immünesupresyonda artar, ancak primer enfeksiyondan sonra zaman geçtikçe azalır, ama yıllarca sürebilir.<sup>4,9</sup> Daha önce geçirilmiş HSV-1 enfeksiyonu HSV-2'ye karşı az bir miktar koruma sağlarken, HSV-2 enfeksiyonu HSV-1'e karşı koruma sağlar. Daha önceden HSV-1 ile enfeksiyon geçirilmesi, semptomatik HSV-2 kazanılmasına karşı koruma sağlar.<sup>4</sup> Daha önceden var

olan HSV-2'nin cinsel yolla HIV-1 infeksiyonu bulaşma riskini arttırdığı gösterilmiştir.<sup>1,7</sup> HSV infeksiyonunun belirti ve bulguları oldukça değişkendir ve kişiden kişiye sıklık ve şiddeti çok farklılık gösterir. İlk klinik atak sıklıkla asemptomatik ve atipik olsa da, semptomatikse HSV'ye maruz kalınmasından 2 gün-2 hafta sonra görülür. HSV'ye karşı daha önceden immun yanıt olmadığı için genital bölgede yaygın vezikül ve ülserler görülür. Akıntı, disüri ve inguinal lenfadenopati siktir. Ateş, myalji, letarji, fotofobi gibi sistemik semptomlar da hastaların yaklaşık %70'inde görülebilir, kadınlarda daha siktir.<sup>4,8</sup> Tekrarlayan ataklar infeksiyon, travma, stres, ultraviyole ve menstruasyonla tetiklenebilir ve genellikle hassasiyet, ağrı ve yanma gibi, 2 saatten 2 güne kadar süren prodromal belirtiler görülür. Herpetik genital veziküller krutlanana kadar 4-15 gün devam eder ve ortalama 12 günlük bir viral saçılma süresi ile reepitelizasyon meydana gelir.<sup>3</sup> Semptomatik HSV-2'lilerin %70-90'ı, semptomatik HSV-1'lilerin %20-50'si ilk yıl içinde tekrarlar. Antiviral tedavi kullanılmazsa ilk HSV-2 epizodundan sonra ortalama rekürrens sayısı yılda 4'tür. Hastaların yaklaşık %40'ında ilk yılda 6 rekürrens, % 20'sinde ilk yılda 10'dan fazla rekürrens görülür.<sup>4</sup> Bazı kişilerde karıncalanma, kaşıntı, parestezi ve lumbosakral dermatomlarda ağrı gibi prodromal semptomlar olabilir. Bu dönemde başlanan antiviral tedavi ile bazı hastalarda lezyonların gelişimi önlenir. Rekürrens lezyonları genellikle tek taraflıdır, ilk atağa göre daha az sayıdadır ve hastaların çoğunda sistemik semptomlar yoktur. Ağrı hafiftir ve antiviral tedavi olmaksızın lezyonlar 5-10 günde iyileşir.<sup>4</sup>

Genital herpes tanısı laboratuvar testleriyle doğrulanmalıdır. Hastalığa kesin tanı konması tedavi seçimine rehberlik eder ve HSV'nin tipinin tanımlanması prognozu hakkında fikir verir. Genital lezyonlu hastalar sifilis ve yumuşak şankr gibi diğer genital ülser nedenleri için de test edilmelidir.<sup>4</sup> Genital örnekte doğrudan virüsü gösteren bir metotla laboratuvar doğrulaması genital herpesi olan tüm hastalarda önerilmektedir. HSV-1 ve HSV-2 için tiplendirme ilk atak genital herpeste önerilir. Hücre kültüründe virus izolasyonu uzun süredir tanı koydurucu altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak spesivitesi yüksek, sensitivitesi düşük bir testtir. Virus saçılma düzeyleri sensitiviteyi önemli oranda etkiler.<sup>2</sup> Mukokutanöz sürüntüde polimeraz zincir reaksiyonu ile virus DNA'sının saptanması viral kültürle karşılaştırıldığında HSV saptanma oranlarını artırır ve tercih edilen tanısal yöntemdir.<sup>2</sup> Viral antijen, floresein işaretli monoklonal antikorların kullanıldığı doğrudan immünfluoresan yöntemle veya enzim "immunoassay" ile de saptanabilir. Ancak bu yöntemler viral kültüre göre 10-100 kat daha az sensitif olduğu için önerilmemektedir. Tzanc, papanicolaou smear gibi sitolojik incelemeler orta düzeyde spesivite ve sensitiviteye sahiptir ve tanı için önerilmemektedir.<sup>2</sup> Tipe spesifik HSV serolojisi asemptomatik hastada rutin olarak önerilmez. Doğrudan virüsü gösteren metodların negatif olduğu tekrarlayan veya atipik genital hastalıkta, ilk genital herpes atağında infeksiyonun primer mi sekonder mi olduğuna anlamak amacıyla, cinsel eşle serolojik farklılık varsa infeksiyon riskini azaltmak için yapılabilecekler konusunda hastayı bilgilendir.

dirmek amacıyla önerilir. HSV-2 antikoru genital herpes tanısını destekler, ancak HSV-1 antikoru genital ve orofaringeal hastalığı ayırt ettirmez.<sup>10</sup>

Asiklovir, valasiklovir hidroklorid ve famsiklovir HSV infeksiyonlarının tedavisinde rutin olarak kullanılan 3 antiviral ilaçtır. Yalnızca viral hücrelerde viral timidin kinaz yoluyla aktif ilaca dönüştükleri için oldukça güvenlidirler.<sup>10</sup> Asiklovir ve türevleri HSV infeksiyonlarının tedavisinde tercih edilen ilaçlardır. Kür sağlayacak herhangi bir formülasyon bulunmamaktadır.<sup>11</sup> Oral antivirallerle başlangıç primer infeksiyon tedavisi lezyonların görülmesinden sonraki ilk 72 saat içinde başlanırsa etkilidir.<sup>10</sup> Hala yeni lezyonlar çıkıyorsa daha geç olsa da başlanmalıdır. Önerilen dozlar 5 gün boyunca aşağıdaki gibidir:<sup>2</sup>

Asiklovir 5X200 mg/gün;

Asiklovir 3X400 mg/gün;

Famsiklovir 3X250 mg/gün; veya

Valasiklovir 2X500 mg/gün.

Tekrarlayan ataklar kendi kendini sınırlar ve genellikle daha hafif semptomlara neden olur. Bu dönemde rekürrensin sıklığı, semptomların şiddeti, ilişki durumuna göre en uygun tedavi yöntemi hastayla işbirliği yaparak belirlenmelidir. Hastaların çoğu basit destekleyici tedaviyi tercih etse de, epizodik antiviral tedavi veya baskılayıcı antiviral tedavi uygulanabilir.<sup>2</sup> Topikal asiklovir krem primer genital herpese veya tekrarlayan atakların tedavisinde kullanılmıştır ama bu konudaki randomize çalışmaların sonuçları farklılıklar göstermiş ve sonuç olarak oral asiklovir kadar güvenli bulunmamıştır.<sup>10</sup>

Tekrarlayan ataklarda epizodik antiviral tedavide 5 gün boyunca aşağıdaki dozlar önerilmektedir:<sup>2</sup>

Asiklovir 5X200 mg/gün;

Asiklovir 3X400 mg; 3-5 gün/gün;

Valasiklovir, 2X500 mg/gün; veya

Famsiklovir 2X125 mg/gün.

Hastaların çoğu uzun süreli baskılayıcı tedaviye ihtiyaç duymasa da uzun süren bulguları olan veya şiddetli ağrı ve rahatsızlığı olan hastalarda, ataklar hastayı psikolojik olarak etkiliyorsa uygulanır. Uzun süreli profilaktik tedavi hastanın cinsel eşine geçiş riskini azaltmak amacıyla da uygulanabilir.<sup>10</sup> Supresif tedavide deneyimlerin çoğu asiklovirdir. Supresif asiklovir tedavisinde optimal günlük total doz 800 mg'dır.

Günde 4 kez 200 mg asiklovirin günde 2 kez 400 mg asiklovirle karşılaştırıldığında supresif tedavide daha başarılı olduğu saptanmışsa da, günde 4 kez kullanımda hasta uyumu göz önüne alınmalıdır. Günde bir kez asiklovir genital herpes rekürrenslerini baskılamamaktadır. Günde iki kez 250 mg valasiklovirin günde iki kez asiklovir kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Günde 500 mg valasiklovir ile günde iki kez 250 mg famsiklovir arasında da klinik olarak önemli bir fark bulunmamıştır. Supresif tedaviye devam kararı en az yılda bir kez gözden geçirilmelidir.<sup>2</sup>

### **Kaynaklar**

1. Nguyen N, Burkhart CN, Burkhart CG. Identifying potential pitfalls in conventional herpes simplex virus management. *Int J Dermatol* 2010; 49: 987-993.
2. Patel R, Alderson S, Geretti A ve ark. European guideline for the management of genital herpes, 2010. *Int J STD AIDS* 2011;22: 1-10.
3. Viera MH, Amini S. Herpes simplex virus and human papillomavirus genital infections: new and investigational therapeutic options. *Int J Dermatol* 2010; 49: 733-749.
4. Gupta R, Warren T, Wald A. Genital herpes. *Lancet* 2007; 370: 2127-2137.
5. Tronstein E, Johnston C, Huang ML ve ark. Genital shedding of herpes simplex virus among symptomatic and asymptomatic persons with HSV-2 infection. *JAMA*. 2011; 305: 1441-1449.
6. Van de Perre P, Nagot N. Herpes simplex virus: a new era? *Lancet* 2012; 379: 598-599.
7. de Jong MA, de Witte L, Taylor ME, Geijtenbeek TB. Herpes Simplex Virus Type 2 Enhances HIV-1 Susceptibility by Affecting Langerhans Cell Function. *J Immunol* 2010; 185:1633-1641.
8. Brown TJ, Yen-Moore A, Tyring SK. An overview of sexually transmitted diseases. Part I. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 41: 511-532.
9. Fatahzadeh M, Schwartz RA. Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57:737-763.
10. Cernik C, Gallina K, Brodell RT. The treatment of herpes simplex infections: an evidence-based review. *Arch Intern Med* 2008; 168:1137-1144.
11. Wilson SS, Fakioglu E, Herold BC. Novel approaches in fighting herpes simplex virus infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009; 7: 559-568.

---

## Veneryen Hastalıklar

### Genital Siğiller: Klinik ve Tedavi

#### Giuseppe MİCALİ

Dış genital siğiller (DGS) Human papillomavirüslerin (HPV) ano-genital bölgede neden olduğu infeksiyöz oluşumları ifade eder.<sup>1</sup> Virüsler nedeniyle gelişen bütün klinik paternleri değil de, sadece bir klinik görünümü ifade eden kondilomata terimi yerine, uluslararası kabul görmüş olan DGS terimi tercih edilmelidir. Şimdiki konuşma, DGS tanı ve tedavi yaklaşımları açısından en yeni güncellemeler ile ilgilidir.

DGS tanısında, yanıtıcı tek veya tuhaf lezyonlar olmadıkça, edinilmiş yavaş büyüyen papül hikayesiyle birlikte klinik görünüm çoğu kez yeterlidir. DGS'ye % 3 - % 5'lik asetik asit uygulaması tanıyı kolaylaştırabilir fakat bu teknik nonspesifiktir. İmmunohistokimyasal ve PCR teknikleri pahalı ve zaman alıcı olduğundan maliyet etkinlik açısından uygun değildir ve kullanımları genel olarak araştırmalarla sınırlıdır. Videodermatoskopi (VD) derinin hızlı ve büyütülmüş in vivo gözlemine olanak veren uygun maliyetli ve invazif olmayan bir tekniktir. Dört kattan 1000 kata kadar büyütmeyi sağlayan optik fiber ve lenslerle donatılmış küçük bir video kamera aracılığıyla, çıplak gözle farkedilemeyen morfolojik özellikleri görüntülemeyi sağlar.<sup>2</sup> VD pigmente deri lezyonlarında ve son zamanlarda genital hastalıkları da içeren çok çeşitli deri hastalıklarında tanısal doğruluğu çok arttırmıştır.<sup>1-5</sup> DGS tanısında güvenilir, güvenli ve non invazif bir teknik olduğu gösterilmiştir.<sup>6</sup>

Papüler DGS de, VD ortadaki dilate glomeruler damarları çevreleyen beyaz ağ yapısını gösterir. Karnıbahar benzeri DGS de, bazı alanlar papüler DGS deki gibi görünürken, genellikle periferde olan diğer bazı alanlar ise bir tabandan doğan çoklu düzensiz beyaz uzantılar şeklinde uzamış ve genişlemiş damarları gösterir. Papüler DGS deki beyaz retiküler ağın mikroskopik incelemesi hiperkeratoz, akantoz, ve papiler dermisteki kıvrıntılı ve genişlemiş kapilerlere karşılık gelen glomeruler damarlar ile uyumludur. Karnıbahar benzeri DGS nin tipik özelliği olan beyaz projeksiyonlar, belirgin papilomatozis, hiperkeratoz ve akantozu karşılık gelir. VD de görülen genişlemiş damarlar, mikroskopik incelemede uzamış papilalarda görülenlerle uyumludur. VD klinik olarak benzer, VD teknikleri ile farklı özellikler gösteren lezyonları (incimsi penil papüller, Fordyce noktaları, molluskum kontagiyozum, anjiyokeratomlar, seboreik keratoz, lenfanjiyomlar, cerrahi sonrası skatrisler) ayırd etme gücüne sahiptir ve bu durum biyopsi ve diğer invazif işlemlere olan ihtiyacın en aza inmesini sağlar. DGS'nin insidans ve prevelansı artarken, hastalığın yayılımını önlemek ve doğru, hızlı yönetim için erken ve doğru tanı koymak esastır.

DGS tedavisinde birçok seçenek mevcuttur. Tedavi seçimi genel olarak lezyonların boyutu, şekli, yerleşim yeri ve yayılımı, hasta tercihi, sağlıkçının tecrübesi, tedavi maliyeti gibi çok yönlü bir incelemeyle yapılır. En sık kullanılan tedavi yaklaşımları kriyoterapi, electrokoter ve topikal podofilin/podofilotoksin dir. Bununla birlikte bu tedaviler genel olarak yüksek tekrarlamaya oranlarıyla ilişkilidir (% 60 a kadar).

DGS tedavisinin hedefi klinik olarak görünür siğillerin yok edilmesinin yanında, immün sistemin virüslere karşı uyarılması ve sonraki gelişmelerin önlenmesi olmalıdır. İmmün cevap düzenleyici olan % 5 lik imiquimod krem, bu duruma uyan orjinal, etkili bir tedavi şeklidir. Güçlü bir toll-like reseptör 7 (TLR-7) agonisti gibi davranır ve Langerhans hücreleri, monosit/makrofajlar ve dendritik hücrelerden IFN- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-12 ve TNF- $\alpha$  salınımını uyarır ve böylece antiviral aktiviteyle sonuçlanan hücre aracılı immün yanıt (CD4+ ve CD8+) uyarılmış olur.<sup>7,8</sup> Krem 3 aya kadar veya gerekliyse daha uzun, haftada 3 kez yatmadan önce uygulanır.

İmiquimodun DGS deki etkinliği bir çok çalışma ile doğrulanmıştır.<sup>9-13</sup> 311 hastalık en geniş çalışmada (RCT) tam iyileşme vakaların % 50'sinde elde edilmiştir.<sup>10</sup> Tam iyileşme için ortalama süre 8 haftadan (kadınlar için) 12 haftaya (erkekler için) kadardı. Tedavi sonlandıktan 12 hafta sonraki tekrarlamaya hızı % 13 idi. 20 ülke 114 klinikten 943 hastanın yer aldığı uluslararası, açık, çok merkezli faz IIIIB çalışmada<sup>11</sup>, % 5 imiquimod krem 16 haftaya kadar haftada 3 kez uygulandı ve tam iyileşme hızı yaklaşık % 48 olarak bulundu. 6. Aydaki takipte tekrarlamaya hızı % 23 idi. İmiquimodun etki şekli çeşitli derecelerde eriteme ve ödemi de içeren diğer deri reaksiyonlarına neden olabilmektedir. Bunlar immün aktivasyonun ve tedavi etkinliğinin göstergeleridir.

Hekimler, gelişen bu eritemin immün tanımanın bir işareti olduğu konusunda hastalarını rahatlatmalıdır. Hastalara ciddi reaksiyon durumlarında (eritem, vezikül gelişimi, soyulma, kabuklanma) tedaviye ara verme, soğuk kompres ve ıslak sargı uygulamaları konusunda tavsiyeler verilebilir. İmiquimod tarafından uyarılan immün yanıtı azalttıkları için topikal steroidler kullanılmamalıdır.

## **Kaynaklar**

1. Micali G, Cusini M, Donofrio P, Dinotta F (Eds.). Atlas of Male Genital Disorders. Springer-Verlag New York, 2012.
2. Micali G, Lacarrubba F, Massimino D, Schwartz RA. Dermatoscopy: alternative uses in daily clinical practice. J Am Acad Dermatol 2011;64:1135-1146.
3. Micali G, Lacarrubba F. Augmented diagnostic capability using videodermatoscopy on selected infectious and non-infectious penile growths. Int J Dermatol. 2011 ;50:1501-1505.

4. Lacarrubba F, Dinotta F, Nasca MR, Fabbrocini G, Micali G. Localized vascular lesions of the glans in patients with lichen sclerosus diagnosed by dermatoscopy. *G Ital Dermatol Venereol* 2012;147:510-511.
5. Lacarrubba F, Tedeschi A, Francesconi L, Micali G. Canal versus cysts of the penile median raphe: advancing diagnostic methods using videodermatoscopy. *Pediatr Dermatol*. 2010;27:667-669.
6. Lacarrubba F, Dinotta F, Nasca MR, Micali G. Enhanced diagnosis of genital warts with videodermatoscopy: histopatologic correlation. *G Ital Dermatol Venereol*. 2012;147:215-216.
7. Lacarrubba F, Nasca MR, Micali G. Advances in the use of topical imiquimod to treat dermatologic disorders. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2008;4:87-97
8. Micali G, Lacarrubba F, Dinotta F, Massimino D, Nasca MR. Treating skin cancer with topical cream. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:1515-1527
9. Beutner KR, Tyring SK, Trofatter KF Jr, ve ark. Imiquimod, a patient-applied immune-response modifier for treatment of external genital warts. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:789-794.
10. Edwards L, Ferenczy A, Eron L, ve ark. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. HPV Study Group. *Human PapillomaVirus. Arch Dermatol* 1998;134:25-30.
11. Garland SM, Sellors JW, Wikstrom A, ve ark. 2001. Imiquimod Study Group. Imiquimod 5% cream is a safe and effective self-applied treatment for anogenital warts – results of an open-label, multicentre Phase IIIb trial. *Int J STD AIDS*, 12:722-729.
12. Sauder DN, Skinner RB, Fox TL, ve ark. 2003. Topical imiquimod 5% cream as an effective treatment for external genital and perianal warts in different patient populations. *Sex Transm Dis*, 30:124-128.
13. Komericki P, Akkilic-Materna M, Strimitzer T, Aberer W. Efficacy and safety of imiquimod versus podophylotoxin in the treatment of anogenital warts. *Sex Transm Dis* 2011;38:216-218.





---

## Veneryen Hastalıklar

### Sifilizde Kullanılan Testlerin Tanı ve Tedavi Takibindeki Yeri

#### Osman KÖSE

Sifiliz, en eski, en meşhur ve en yaygın venereal hastalıktır. Etken bir spiroket olan *Treponoma pallidum* olup bulaşma genellikle cinsel temas, kan ve kan ürünleri ve nadiren plasental geçiş yolu ile olmaktadır. Etken, oldukça hareketli, dış etkenlere dayanıksız olup dış ortamlarda fazla yaşayamaz. Etkenin bulaşması için bir epitelyal defekt olması gerekir. Ancak sağlam mukoza ve kıl follikülünden de etken girebilir.

#### Klinik Sınıflama

Sifiliz, özellikle son yıllarda yeniden artış göstermekte olup belli yaş gruplarında risk daha da artmaktadır. Sifilizin sınıflaması aşağıda gösterilmiş olup bilindiği üzere ana olarak edinsel sifiliz ve konjenital sifiliz olarak sınıflanır. Edinsel sifiliz; erken, latent ve geç dönemlere ayrılırken konjenital sifiliz; erken ve geç konjenital sifiliz olarak ayrılır.

#### Sifilizde Klinik Sınıflama

##### Sınıflama ve Klinik Belirtiler

##### I-Edinsel sifiliz

1. Erken sifiliz
  - a) Primer Sifiliz (1. Devir)
  - b) Sekonder Sifiliz (2. Devir)
2. Latent Sifiliz
3. Geç (Tersiyer) Sifiliz (3. Devir)

##### II-Konjenital Sifiliz

- a) Erken Konjenital Sifiliz
- b) Geç Konjenital Sifiliz

#### Sifilizde Tanı Testleri

Sifiliz tanısında kullanılan serolojik testlerin duyarlılığı hastalığın devirlerine göre değişmektedir. Bu gruptaki testler nontreponemal testler (VDRL, RPR) ve treponemal testler (TPHA, FTA-Abs, EIA) olarak bilinirler. Nontreponemal testler, flokulasyon yöntemi ile hasarlanmış hücrelerden salınan lipoidal madde ve etkene karşı

gelişen Ig M ve Ig G'e karşı gelişir. Serolojik testlerden ilk pozitifleşen primer dönemde temastan 2 hafta sonra FTS-Abs (Ig M Ab) dir. Yine bu dönemde şankrardan karanlık saha mikroskopisinde de etken görülebilir. 5-6 hafta gibi ise VDRL ile etken karşı pozitif sonuç alınabilir. Sekonder dönemde ise serolojik testler % 100 pozitifleşir. Bunlardan FTA-Abs ve TPHA en kesin sonuç veren testlerdir. Sifiliz tanısında kullanılan testler içinde tarama amacı ile TPHA ve EIA, doğrulama amaçlı olarak FTA-Abs, EIA ve aktivasyon amaçlı olarak ise VDRL ve FTA-Abs testleri önerilmektedir. VDRL nontreponemal testler içinde 1/32 titre ile aktif hastalığı gösterir. Tedavide 1/64 titreden 1/16 titreye düşmesi tedavideki başarıyı gösterir. Ancak tedavi bittikten sonra 1/8 titrasyonda uzun süre devam edebilir. Uygulanan tedaviye karşın 1/32 titrasyonda devam etmesi nörosifiliz düşündürür. Tedaviden sonra, başlangıç titresine göre 4 kat artışı reinfeksiyonu ya da başarısız tedaviyi akla getirmelidir.

**Tablo 1.** Sifilizde serolojik testlerin duyarlılıkları

	Test	1.dönem	2.dönem	3. dönem	Özgüllük
<b>Nonspesifik</b>	<b>RPR</b>	75-86	99-100	70-73	98
	<b>VDRL</b>	59-87	99-100	37-75	98
<b>Spesifik</b>	<b>TPHA</b>	80	99-100	95	99
	<b>FTA-Abs</b>	81-100	99-100	95-98	98

Tanıda kullanılan serolojik testlerin duyarlılıkları Tablo 1'de gösterilmiştir. 1.dönemde FTA-Abs, 2.dönemde tüm testler ve 3. dönemde ise yine FTA-Abs en duyarlı testlerdir. Tüm bu testlerin yalancı pozitiflikleri bulunmaktadır. Yalancı reaksiyonlara neden olan reaksiyonlar 2 bölümde incelenebilir. Akut biyolojik reaksiyonlar: lepra, sıtma, tifüs, pnömöni, tüberküloz ve varisella gibi hastalıklar olup kronik durumlar ise otoimmün hastalıklar, ileri yaş, gebelik ve HIV pozitifliğidir. Tanıda yukarıda özetlenen durumlar dışında tedavi sonrası takip amaçlı kullanılan serolojik testler özellikle tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi açısından önemlidir. Bu amaçla en sık VDRL, TPHA ve FTA-Abs testleri kullanılmaktadır.

Takipte en sık kullanılan test VDRL olmakla beraber yalancı (+) lik nedeni ile yardımcı nontreponemal testler daha yardımcı olmaktadır. Başlangıçtaki titrenin en az 2 basamak aşağıya düşmesi tedavideki başarıyı gösterir. FTA-Abs primer ve sekonder sifilizli hastaların % 80'inde tedavi sonrası (+) kalabilir. Bu nedenle takipte kullanılmaları önerilmez. 6. ve 12. aylarda yapılacak VDRL testleri takip için en güvenilir yöntemdir. Özellikle ilk titrenin 6. Aylık takip süresi sonunda 4 kat azalmaması durumunda ve beraberinde hastalık bulgularının devam etmesi veya reinfeksiyon şüphesi varsa bu durumda BOS incelemesi ile nörosifiliz varlığı araştırılmalı ve tedavi

yinelenmelidir. Geç latent sifilizde ise nontreponemal testler 6. ve 12. ayda tekrarlanmalıdır. Nörosifilizli hastalarda ise BOS incelemeleri önemlidir. Eğer BOS bulgularında 6 ayda bir azalma veya 2 yılda tam bir düzelme olmaz ise tedavi tekrarlanmalıdır.

### **Kaynaklar**

1. Serdaroğlu S. Sifiliz serolojisinde yenilikler. 4. Dermatolojide Gelişmeler Semp. 1999
2. Lautenschlager S. Diagnosis of syphilis: Clinical and laboratory problems JDDG 2006;12: 1058-1072.
3. Sary A.Cinsel yolla bulaşan infeksiyonlar. Dermatology'de Ed Bologna JL. Jorizzo JL. London Mosby 1241-1250.
4. Tüzün Y. Sifiliz. Dermatoloji 2011 Nobel Kitabevi İstanbul 480-490.
5. Young H. Syphilis serology. Dermatol Clin 1998;16: 691-698.
6. Saral Y, Dilek AR, Dilek N ve ark. Serologic diagnosis of syphilis: comparison of different diagnostic methods. Acta Dermatovenereol Crat 2102;20: 84-88.
7. Özbek OA, Doğan Y. Evaluation of a syphilis testing algorithm using a treponemal test for screening. Mikrobiyoloji Bülteni 2011;45: 93-103.
8. Workowski KA, Berman S, Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010 MMWR Recommen Rep 2010;59;1-110.



---

## **Veneryen Hastalıklar**

### **Cinsel İlişki ile Bulaşan Hastalıklarda Korunma Yöntemleri**

#### **Bilal DOĞAN**

CYBH'in 1/3'ü 25 yaşın altında ortaya çıkar. Bunun temel nedenleri;

- Korunma konusunda bilgi/beceri yetersizliği,
- Koruyucu yöntemlere ulaşmadaki engeller,
- Grup dinamiğine uymak amaçlı cinsellik,

olarak sayılabilir.

Ayrıca bazı kişiler bu tür hastalıklara daha yüksek oranda yakalanma şanssızlığına sahiptirler. Bunlar;

- Sosyokültürel/eğitim düzeyi düşük olanlar,
- Birden fazla cinsel partneri olanlar,
- İlaç bağımlılığı olanlar,
- Paralı seks yapanlar,
- Geçirilmiş CYBH olanlar,
- Koruyucu önlem almayanlar,
- Oral kontraseptif kullanan kadınlardır.

Korunmanın temel olarak 2 açıdan çok önemli olduğu söylenebilir. İlki, CYBH olanlarda ciddi tıbbi (PİD, infertilite, epididimit, displazi, kanser,...) ve psikososyal etkilerin olması. İkincisi ise CYBH'in, özellikle genital ülserlerin HIV bulaşmasını kolaylaştırmasıdır.

Korunma önlemlerini üç ana başlıkta incelemekte yarar vardır.

1. Kişinin bu konuda eğitilmesi,
2. Kondom önerme, kullanımını öğretme, dağıtma,
3. Risk altındakilerin aşıyla önlenebilen CYBH açısından aşılmasının sağlanması.

#### **Kişinin Eğitimi**

2005 yılında ABD'de yapılan bir çalışmada lise öğrencilerinin %63'ünün aktif bir cinsel hayata sahip olduğu, kızların %21'inin doğum kontrol hapi ve erkek öğrencilerin de %70'inin kondom kullandığı bildirilmiştir.<sup>1</sup> Bu oranlar da göstermektedir ki eğitim programları, özellikle erken dönemde başlayan programlar mutlaka gereklidir. Eğitim programları ile ilk cinsel ilişki yaşı geciktirilebilir, ilişki sıklığı ve partner

sayısı azaltılabilir, kondom vb bariyer koruma yöntem kullanımı da artırılabilir. Eğitim programlarının kişilerin aktif cinsel hayatı başlamadan önce verilmesinin gerekliliği de tartışılmaz gibi görülmektedir. Yapılan bir başka çalışmada (n=5758, ≥14yaş (ort:25y), CYBH Kliniği), 2-4 seans interaktif danışmanlığın bile yeni CYBH riskini belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir.<sup>2</sup> Eğitim programlarında CYBH'ın uzun vadede kanser ile ilişkisi, oluşabilecek psikoseksüel, psikososyal faktörler, riskli cinsel davranışlardan kaçınma, ilk cinsel deneyimde acele edilmemesi gibi konular vurgulandığında kişiye ömür boyu sürecek sağlıklı bir yaşam sağlanabilir.

Korunmada ABC stratejisi adı altında, eğitim programına da konulması önerilen bir yaklaşımda bazı yazarlar tarafından önerilmiştir.<sup>3</sup> Buna göre;

**A= "Abstinence":** Adolesanlarda ilk cinsel deneyim yaşını geciktirme

**B= "Be faithful":** Partner azaltma

**C= "Condom":** Kondom kullanma

Bu yaklaşım Uganda'da CYBH' larla savaşta halkı eğitirken kullanılmıştır.

### **Kondom vb. Bariyer Kullanımı**

Kondomlar erkek ve kadın kondomları olarak iki ana grupta incelenir.

#### **Erkek Kondomları**

Halk arasında kılıf, kaput, lastik gibi adlarla anılırlar. Tarihine bakarsak;

- M.Ö. 1200'de Eski Mısır'da suda ıslatılmış papirüs, Çin'de yağlanmış ipek kâğıt,
- M.S. 200'lerde Avrupa'da balığın idrar torbası,
- 17-18nci yy.da kuzu barsağı,
- 1800'lerde kauçuk kükürtle işlenerek kullanılmış
- 1900'lerin ortalarına doğru sıvı lateks kullanımına başlanmış

Kondomların 20.yy.'a kadar sadece CYBH'lardan korunma için kullanıldığını da hatırlatmakta yarar var. Lateks kondomlar bulaşma riskini %80-90 azaltırken, cinsel ilişki sırasında yırtılma riskleri %2'dir.

Bu risk lateks dışı malzemeden yapılanlarda daha yüksektir ve bu ürünler daha pahalıdır. Lateks dışı kondomlar poliüretan/diğer sentetik materyelden ya da doğal membranlardan yapılır. Poliüretan veya diğer sentetik materyel kondomlar, lateks allerjisi olanlar tarafından kullanılırlar ve CYBH ve gebelikten koruma oranları aynıdır. Doğal membran kondomlar ise koyun çekumundan yapılırlar ve gebeliğe karşı eşit, CYBH 'a karşı daha zayıf koruma sağlarlar. Kondom kullanılmasının özendirilmesinde devlet politikalarına da önemli görevler düşmektedir. Örneğin Japonların

%80'i gebelikten korunma amacıyla kondom kullanmaktadır. Bu yüksek orana ulaşılmasında, oral kontraseptiflerin (OK) 1960'larda çıkmasına rağmen, Japonya devletinin 1999'a kadar OK'lerin ülkeye girmesine izin vermemiş ve daha sonra da kullanımını kısıtlamış olması büyük rol oynar.

### **Kadın Kondomları (Femidom)**

Vajinaya yerleştirilen, ortalama 18cm boyunda, poliüretan bir cep şeklindedir ve 2 halkası vardır. Yerleştirildikten sonra vücut ısısıyla iç duvara yapışır ve ilişki kalitesini çok az etkilediği bildirilmektedir. İlişkidен saatler öncesinde takılabilmesi de büyük bir avantaj sağlamaktadır. İlk defa 1992'de Avrupa'da kullanılmıştır.

### **Diyafram Ve Servikal Başlık**

Gonore, klamidya ve trikomonasa karşı koruyuculuk sağlayabilir. Kullanımları zor değildir! Hastaların çoğu, vajinal spermisidler, spermisidli kondomlar (kadında ürener enf nedeni), histerektomi, cerrahi kısırlaştırma, acil kontrasepsiyon, gibi yöntemlerin CYBH koruduğunu düşünür. Bu yöntemlerin CYBH'lardan korunmada hiçbir katkısının olmadığı hastalara belirtilmelidir.

### **Kondomun Dezavantajları**

Deri temasıyla (ss= "skin to skin"; "skin to söre") oluşan bulaşmayı engellemeyeceği açıktır. Dolayısıyla özellikle Sy, HPV, HSV ve şankroidde koruyuculuğu yeterli değildir. (Aynı nedenle, bir zamanlar korunma için önerilen birleşme olmadan (nonintercourse) cinsel aktiviteler de aynı riski taşımaktadır) Ayrıca doğru ve uyumlu kullanılmadığında ya da mekanik nedenlerle koruyucu özelliği bozulabilir. Yine özellikle gençlerin prezervatifi düzenli kullanmadığı da gösterilmiştir. Hatta bu konuda sürekli eğitilen HIV riski yüksek yetişkinlerde (Partneri HIV+ olanlar) bile sürekli kullanım oranının %43,3 olarak bulunduğu düşünüldüğünde bu durumun da yüksek risk oluşturduğu görülebilir. Zaten yapılan çalışmalar da kondomun düzensiz kullanımının CYBH korunmasında etkili olmadığını göstermiştir.

### **CYBH'da Aşılar ve Aşı Çalışmaları**

Genital HPV, HSV-2, HIV ile ilgili aşı/aşı çalışmaları vardır. Ayrıca cinsel yolla bulaşabildiği gösterilen HBV ve erkek homoseksüellerde ve ilaç bağımlılığı olanlarda sık gözlenen HAV enfeksiyonuna karşı da riskli kişilerin aşılınmaları gerekmektedir.

### **HPV Aşısı**

Kuadrivalan aşı (Gardasil)L1 kapsid proteininden oluşan HPV-tip spesifik rekombinant virüs benzeri partiküller ve adjuvandan oluşmaktadır. Yapılan randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalarda aşılamayla; bu virüslerle enfeksiyon, CIN, servi-



kal kanser ve anogenital verrülerde %90 azalma saptanmıştır. (Confidence Interval %95) Bu aşı ABD’de ve Avrupa’da birçok sigortanın tam veya kısmi olarak kapsamındadır. Ülkemizde ise SGK tarafından ödenmemektedir. Türkiye’de etiket fiyatı: 268,72 TL/doz (268,72x3= 806,16 TL + uygulama ücreti) şeklindedir. Aşılar tek kullanımlık vial şeklindedir (0,5 ml/doz) ve im uygulanır. 2-8°C de saklanmalıdır, raf ömrü 36 aydır. 0, 2, 6. aylar şeklinde uygulanır. Doz şeması; 1 ve 2. doz arasında en az 4 hafta, 2 ve 3. doz arasında ise en az 12 hafta ara olacak şekilde planlanarak kişiselleştirilebilir. Aşılama şeması aksarsa, yeni baştan aşılama gerektirmez, en kısa zamanda devam önerilir. Primer aşı şemasından sonra rapel önerilmemektedir. (Gardasil’in 5 yıllık koruyuculuğu gösterilmiştir. Yapılan bir model çalışmada tespit edilebilir antikör seviyesinin aşılama kadınlarda %99’unda ömür boyu devam edeceği öngörülmüştür).<sup>4</sup> Antikör seviyesi 3ncü dozdan sonra pik yapar, sonra düşmeye başlar ve 24 ay sonunda en düşük seviyeye ulaşır, fakat yine de doğal enfeksiyondan sonra elde edilenden daha yüksektir. Başka aşılarla etkileşimi bildirilmemiştir. Kuadrivalan aşının HPV 6, 11, 16, 18’ e bağlı CIN-2/3 de % 90-98, kondilomada % 96-100, VIN-2/3 veya VaIN-2/3 de % 91-100 etkili olduğu gösterilmiştir. İlgili HPV’ler ile karşılaşmayan kadınlarda başarı şansı çok daha yüksektir. HPV 31,33 ve 45’e de, aşı içeriğinde olmamasına rağmen, önemli fakat sınırlı koruyucu etkisi gösterilmiştir. FDA onayı olmasa da kuadrivalan aşının 24-45 yaş kadınlarda, daha önce servikal hastalık ya da genital verrü hikâyesi olmayanlarda da %90 etkili olduğu gösterilmiştir.

Yüksek riskli cinsel yaşamı olanlarda bile riski yaşla azalması hastalığı baskılayan bazı immünolojik mekanizmaların varlığını düşündürmektedir. Erkeklerde ise genital verrüden korunmada %90,4; inatçı HPV enfeksiyonlarından korunmada %85,6, anal İN den korunmada ise etki %77,5 olarak bildirilmiştir. Ayrıca orofarengeal kanser riskinin erkeklerde daha çok ve %50 HPV ile ilgili olması da aşının bu riski de azaltabileceğini düşündürmektedir.

Aşı, enfeksiyöz (canlı biyolojik ürün ya da viral DNA içermez) olmadığından, immünite durumuna bakılmaksızın uygulanabilir. Yan etki olarak klasik aşı yan etkilerine sahiptir. Tonik-klonik kasılmalarla seyreden bayılma bildirildiğinden 15 dk gözlem önerilmektedir. Çok ağır hastalarda ertelenebilir, hamilelik kategorisi “B”dir. Yanlışlıkla aşı olan hamilelerde diğer dozlar uygulanmamalıdır. Emzirme de kontrendike değil, dikkatli olunabilir. Lokal reaksiyonlar genellikle alüminyum içeriğine bağlıdır. Hipersensitivite, ürtiker (2,6/100.000, ortalama 17 gün içinde, sonraki aşılarla engel değil), anafaksi (0,1/100.000), otoimmün hastalıklar (0,2/100.000) (SLE, RA, Scl, dermatomyositis, vb), E. multiforme bildirilmiştir.

Uzun vadede güvenilirliği, aşıda olmayan HPV tiplerine karşı çapraz koruma varlığı olasılığı, genel aşılamanın maliyetinin uygun olup olmayacağı gibi konular ileri çalışmalarla gerektirmektedir.

### **HSV Aşılıarı**

Halen etkili bir aşı yok. Randomize, çift-kör,( n=8323 kadın, 18-30 yaş HSV-1 ve HSV-2 antikör negatif), bir aşı çalışmasında aşının HSV-1 genital enfeksiyon ve hastalığın önlenmesinde etkili, fakat HSV-2 genital enfeksiyon ve hastalığın önlenmesinde etkisiz olduğu tespit edilmiştir.<sup>5</sup> Çalışılan aşılarından biri olan "Simplirix "in Faz III çalışması durdurulmuştur. "ImmunoVex" in ise hayvan deneyleri başarılı olduğundan klinik ön çalışmaları devam etmektedir. "HerpV" ise CD4(+), CD8(+) T hücre yanıtını indükleyerek etkili olmakta ve faz II çalışmaları sürüyor. Umut vadeden bir aşı olarak görülmektedir. İmmünoterapötik aşılarından Lupidon H/G (H=HSV-1, G=HSV-2) FDA onaylı olmamasına rağmen birçok Avrupa ülkesinde kullanılmaktadır. Isıyla öldürülmüş tam virüs aşısıdır, sc uygulanır. Yapılan tek bir çalışma vardır ve hastaların % 80'inde hastalık şiddeti azalmış ya da relapsların arası açılmıştır (plasebo %30).<sup>6</sup> İlgili ürünün 2005 yılında güncellenen web sitesinde ilk 3 ay→ haftada bir, 4-5. ay→ 2 haftada bir, 6-9. ay→ ayda bir, daha sonra 2-6 ayda bir amp öneriliyor.<sup>7</sup>

### **HIV Aşısı**

"GeoVax" HIV-1 virüsüne karşı oluşturuluyor, koruyucu olarak ve Faz II çalışma tamamlanmış. HIV ile enfekte olanlarda ilaç ihtiyacını azaltabileceği prelinik çalışmalarda gösterilmiştir.

### **Mikrobisidler**

Bulaşmayı önlemek için aşılar tek yanıt olmayabilir. Topikal mikrobisidler mukozal bulaşmanın önlenmesinde iyi bir alternatif oluşturabilirler. Mukozal yüzeye (vajina, rektum...) uygulanırlar. Klinik ve prelinik çalışmalar devam etmektedir. (PRO 2000, ACIDFORM, "invisible condom", Vivagel, Tenofovir, vb...)

### **Kaynaklar**

1. Larsen L. Preventing sexually transmitted diseases. In: Larsen L, eds. Sexually transmitted diseases sourcebook. 4th ed. Detroit: Omnigraphics; 2009.P.147-233.
2. Kamb ML, ve ark. Efficacy of risk reduction counseling to prevent immunodeficiency virus and sexually transmitted diseases. JAMA.1998;280:1161-1167.
3. Genuis SJ, ve ark. Primary prevention of sexually transmitted disease: applying the ABC strategy. Postgrad Med J 2005;81: 299-301.
4. Fraser C. Modelling the long-term antibody response of a human papillomavirus virus-like particle type 16 prophylactic vaccine. Vaccine 2007;25: 4324-4333.
5. Belshe RB, Leone PA, Bernstein DI, ve ark. Efficacy results of a trial of a herpes simplex vaccine. N Eng J Med. 2012; 366: 34-43.
6. Weitgasser H. Controlled clinical study of the herpes antigens LUPIDON H and LUPIDON G. Z Hautkr. 1977; 52: 625-628.
7. <http://lupidon.info> (son güncelleme 2005)



---

## **Tedavi Güçlüğü Yaşanan Hastalıklar**

### **Toksik Epidermal Nekroliz ve Tedavisi**

**Ronni WOLF**

Bu makale Stevens Johnson sendromu ve epidermal nekroliz ile ilgili olacaktır. Her ikisi de %30 mortalitesi olan, hayatı tehdit eden hastalıklardır. Erken tanı, sorumlu ilaçların zamanında kesilmesi ve yoğun bakım veya yanık ünitesine sevk ile prognozun iyileştirilmesi ve hastanın hayatının kurtarılması sağlanabilir.

#### **Sınıflandırma**

Eritema multiforme 1866 yılında tanımlanmasına rağmen, Stevens-Johnson sendromu (SJS) 1922 yılında, toksik epidermal nekroliz (TEN) ise 1956<sup>1</sup> yılında tanımlanmıştır. Bu ciddi, akut ve hayatı tehdit eden durumlar 1992 yılına kadar klinik ve epidemiyolojik özelliklerine göre sınıflandırılmamıştır.<sup>2</sup> Bu hastalıkların sınıflandırılması günümüzde deri ayrışmasının vücut yüzdesine oranına ve tipik eritema-multiforme benzeri veya hedef lezyonların varlığına göre yapılır. Ayrışma yüzdesi hastanın en kötü durumunda yapılması gerektiğinden, hekimin hastayı gördüğü anda bu yüzdenin hesaplanması her zaman sağlıklı olmayabilir. Dolayısıyla en sık kullanılan ve en güvenilir sınıflama lezyonların paternlerinin incelenmesi ile yapılır. Eritema multiforme benzeri lezyonların klinik sınıflaması dört şekilde yapılabilir:

*"tipik hedef", "kabarık atipik hedef", "düz atipik hedef" ve "büllü veya bülsüz makül".<sup>2</sup>*

Eritema multiforme grubu tipik hedef veya kabarik atipik hedef tarzı lezyonlardan oluşurken, SJS/TEN grubu düz atipik hedef veya büllü veya bülsüz maküllerden oluşur.

Eritema multiforme grubu çoğunlukla infeksiyöz ajanlara (çoğunlukla herpes veya mikoplazma) bir reaksiyon olarak ortaya çıkarken, SJS/TEN ilaçlara bağlı gelişir. SJS/TEN grubunda da tipik düz hedef benzeri ve etrafında palpabl halka bulunan lezyonlar görülebilir. Bu düz tipik hedef lezyonlar genellikle kısa sürelidir ve birleşerek düz atipik hedef lezyonlara dönüşebilir. Bu nedenle biz mevcut sınıflandırmaya "düz tipik hedef" lezyon teriminin eklenmesini ve orjinal tipik hedef lezyonlara "kabarık tipik hedef" lezyon denmesini öneriyoruz.

Bu yeni sınıflandırma 5 çeşit lezyonu içermektedir:

1. Kabarik tipik hedefler
2. Düz tipik hedefler
3. Kabarik atipik hedefler

4. Düz atipik hedefler
5. Maküller (büllerle birlikte olabilir)

Eritema multiforme grubu kabarık tipik hedefler ve kabarık atipik hedeflerden oluşurken, SJS/TEN grubu ise tipik düz hedeflerden, atipik düz hedeflerden ve maküllerden oluşur.

**Neden yeni bir sınıflandırmaya ihtiyaç var?** Önerdiğimiz sınıflandırmanın tüm lezyonları içeren ve anlaması ve hatırlanması kolay olan bir sınıflandırma olduğunu düşünüyoruz.

Sınıflandırmayı genişletmek nasıl daha yoğun bir sınıflandırma oluşturabilir? Önerdiğimiz modifiye sınıflandırmada eritema multiforme grubundaki tüm lezyonlar kabarıkken, SJS/TEN grubundaki lezyonların tümü düzdür.

**Unutulmamalıdır ki** eğer hastada yüzeyden kabarık lezyonlar varsa (tipik veya atipik hedef), post-infeksiyöz eritema multiforme tanısına yöneliriz. Düz lezyonların varlığı ise (tipik veya atipik hedef) derhal ilaca bağlı SJS/TEN akla gelmelidir.

### **Zorluklar**

He ne kadar bu sınıflandırma ilk bakışta basit, anlaşılır ve mantıklı gözükse de, uygulamada bazı zorluklarla karşılaşılabilir. Hekim klinik pratikte bu sınıflandırmadaki grupların hiç birine tam olarak uymayan vakalarla karşılaşılabilir.

Örneğin Stevens Johnson sendromuna uyan döküntüleri olan genç bir kadın hastada bir hafta sonra, vücudunun % 90'dan fazlasında ayrışma görülmektedir ancak hastanın ilaç kullanım öyküsü yoktur.

Başka bir olguda ise herpes zoster infeksiyonu sonrası görülen nadir bir eritema multiforme vakası görülmektedir. Literatürde bu şekilde sadece 4 tane vaka bulunmaktadır. Burada lezyonlar düz ve atipik, bu da bu lezyonların herpes zoster infeksiyonu ilişkisiz olup, ilaca bağlı SJS varyantı olabileceği sorusunu akla getiriyor.

Bu hayatı tehdit eden hastalığın tanısı ve sınıflandırmasının bu kadar önemli olmasının nedeni, tüm hekimlerin hayatlarının belli bir döneminde bu tip hastalarla karşı karşıya gelme ihtimallerinin olmasıdır. Doğru tanı koyulması, vakit kaybedilmeden tedaviye başlanması açısından hayati öneme sahiptir.

### **Tedavi**

Tedavi intravenöz sıvı tedavisi, monitörizasyon, kültür, analjezi ve sedasyon, stres ülseri ve trombozun önlenmesi, göz bakımı, yüksek protein ve kalori içeren diyetle beslenme, solunum fizyoterapisini içerir.

Tedavinin detaylarına girmeyeceğim ancak topikal tedavi ile ilgili bazı tartışmaya açık konulara değineceğim.

Lokal tedavi yöntemlerinin amacı yaralardan ısı ve sıvı kaybını minimum indirmek, enfeksiyonu önlemek, ağrıyı azaltmak, re-epitelizasyonu sağlamak için nemli ve temiz bir ortam oluşturmaktır. Yanık merkezlerinde cansız dokunun erken dönemde debridmanı tercih edilir. Erode alanların üzerine 1-2 hafta süreyle biyolojik ve biyosentetik örtüler uygulanabilir. Antimikrobiyal örtüler ise günlük değiştirilir.

Buna karşın, çoğu dermatolog toksik epidermal nekrolizde geniş ve agresif debridmanın tercih edilmemesi gerektiğine inanır. Bunun nedeni yanıktaakinin aksine, burada nekrotik epidermal örtüler oldukça yüzeyledir ve re-epitelizasyon için herhangi bir engel oluşturmadıkları gibi, inflamatuvar sitokinler kök hücrelerin çoğalmasını hızlandırabilir.

Biz ayrılabilen epidermisi yerinde bırakmayı ve sadece yara örtüleri kullanmayı öneriyoruz. Yara örtüleri vazelin, gümüş nitrat veya hidrojel içerebilir. Sistemik kortikosteroid ve intravenöz immunoglobulin gibi hastalığı modifiye eden ajanların kullanımı da, TEN ve SJS tedavisinde tartışılan konulardan biridir. Tarihi olarak birçok dermatolojik merkezde kortikosteroidler TEN ve SJS tedavisinin temel basamağı olmuştur. Bu yaklaşım 1980'lerin başında değişmiştir.

1985 yılında Creteil, Fransa'da yapılan kütanöz büllü hastalıklarla ilgili yapılan ilk uluslararası sempozyumda, kortikosteroidlerin toksik epidermal nekroliz tedavisinde yeri olmadığı, ancak vücut yüzeyinin %20'sinden fazlasında tutulum varsa kullanılabilirliği söylenmiş. Bu değişimin sebebi aynı zamanda kortikosteroidlerin yan etkilerinin de oldukça geniş olmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca çoğunlukla kortikosteroidler çok geç, düşük dozda ve çok uzun süreyle verildiğinden yeterli etkiyi gösterememektedir. Tüm bunlardan dolayı, tedavide yüksek doz pulse tedavi seçeneği öne çıkmıştır. 100 mg/gün deksametazon veya 700 mg prednizolon 3 gün süreyle kullanılmış ve yüz güldürücü sonuçlar alınmıştır.<sup>3-6</sup>

EuroSCAR çalışmasında 281 SJS veya TEN hastasına sistemik kortikosteroid tedavisi verilmiş.<sup>7</sup> Yazarların ortak fikri "kortikosteroid kullanımının TEN ve SJS tedavisinde zararlı bir etkisi olmadığı" yönünde olmuştur. İleri çalışmalarla kortikosteroidlerin muhtemel faydalarının araştırılması gerektiği vurgulanmıştır. İntravenöz immunoglobulin kullanımı ile ilgili ise henüz kanıtlanmış çalışmalar bulunmamaktadır.

### **Kaynaklar**

1. Wolf R, Orion E, Marcos B, Matz H. Life-threatening acute adverse cutaneous drug reactions. Clin Dermatol 2005;23:171-181.

2. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993;129:92-96.
3. Criton S, Devi K, Sridevi PK, Asokan PU. Toxic epidermal necrolysis--a retrospective study. *Int J Dermatol* 1997;36:923-925.
4. van der Meer JB, Schuttelaar ML, Toth GG ve ark. Successful dexamethasone pulse therapy in a toxic epidermal necrolysis (TEN) patient featuring recurrent TEN to oxazepam. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:654-656.
5. Kardaun SH. Toxic epidermal necrolysis/Stevens Johnson syndrome: Positive outcome after treatment with dexamethasone pulse therapy [abstract]. *J Invest Dermatol* 2004;2:123.
6. Kardaun SH, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol* 2007;87:144-148.
7. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:33-40.

---

## **Tedavi Güçlüğü Yaşanan Hastalıklar**

### **Kronik Ürtiker Tedavisi**

#### **Emel Erdal ÇALIKOĞLU**

Kronik ürtiker, mast hücre degranülasyonunun plazmadan dermise ekstrasvazasyonu ile karakterli bir reaksiyon paterni olan ürtikerin, altı haftadan fazla sürmesi olarak tanımlanabilir.<sup>1</sup> Kronik ürtiker, fiziksel ürtiker (septomatik dermatografizm, kolinerjik ürtiker, basınç ürtikeri vb.), altta yatan medikal duruma sekonder ürtiker ve kronik idyopatik ürtiker olarak üç grup altında toplanabilir. Kronik idyopatik ürtiker tanısı alan hastaların hepsinin idyopatik olmadığı, %25-45'inde kronik otoimmün ürtiker olduğu bilinmektedir. Kronik ürtiker hastaların yaşam kalitesini olumsuz olarak etkilediği için dermatoloji uzmanları tarafından tedavisi büyük önem taşımaktadır.<sup>1,2</sup>

#### **Genel Önlemler**

Stresten, aşırı yorgunluktan, alkolden, non steroid al antiinflamatuvar ilaçlardan ve çok dar giysiler giyinilmesinden kaçınılması önerilmektedir.<sup>1</sup> Psikolojik stres kaşıntıyı tetikler ve artırır. Gece kaşıntısı ılık bir banyo yapılması ve oda ısısını serin tutmakla azaltılabilir. Mentol ve fenol içeren losyonlar bazı hastalarda kaşıntıyı ortadan kaldıracaktır.<sup>1,2</sup>

#### **İlaç tedavisi**

##### **1. Antihistaminik Grubu İlaçlar**

Sedatif olmayan 2. jenerasyon anti-H1 antihistaminikler (loratadin, setirizin, levosetirizin feksofenadin, olapatadin vb.)tedavinin temel taşıdır. Ülkemizde yeni jenerasyon antihistaminiklerden setirizin (zyrtec, virlix, allerset, cetryn, resital), levosetirizin (xyzal), loratadin (loritin, loradif, claritin, alarin), desloratadin (aeurius), feksofenadin (telfast) ve akrivastin (semprex) bulunmaktadır. Bu tedavi ajanları etkisiz olduğunda, daha yüksek dozlar (European Academy of Allergology ve Clinical Immunology' nin çalışma gruplarının önerdiği gibi dört katına kadar çıkarılabilir) denenebilir ya da başka sedatif olmayan antihistaminiklerle değiştirilebilir.<sup>1,2</sup> Günlük tedavi ihtiyacı duyulduğunda ilaç alınmasına göre yaşam kalitesini daha olumlu etkilemektedir.<sup>3</sup>

Sedatif olmayan antihistaminiklerle yapılan karşılaştırmalı çalışmalar intradermal histamin enjeksiyonu sonrasında plak ve eritem oluşumunun azalmasının sıralamasını etkiliden daha az etkisize göre levosetirizin, setirizin, terfenadin, feksofenadin ve



loratadin olduğunu göstermiştir. Bu etki ilacın plazmadaki konsantrasyonundan çok derideki konsantrasyonu ile ilgilidir.<sup>1</sup> Olapatadin (Allenil, 5mg)'in levosetirizin ile karşılaştırıldığı bir çalışmada olapatadin daha etkili ve güvenli bulunmuştur.<sup>4</sup> Bazı hastalarda kaşıntı gece daha rahatsız edicidir. Bu hastalarda sabah verilen sedatif olmayan antihistaminik ilacın yanı sıra gece sedatif antihistaminiklerden hidrokisizin (atarax, vistaril) veya doksepin eklenebilir. Klemastin (tavegyl), siproheptadin (praktin, sipraktin) ve klorfenoksamin (sistral İ.M.) ülkemizde bulunan diğer sedatif antihistaminiklerdir. Bir trisiklik antidepresan olan doksepin hem H1, hem de H2 reseptörlerini bloke eder ancak glokomu olan hastalarda kullanılmamalıdır ve yaşlı kalp hastalarında ise çok dikkat edilerek verilmelidir.<sup>1,2</sup>

Yüksek doz sedatif olmayan antihistaminikler etkili olmadığında, başka bir sedatif olmayan antihistaminik ile değiştirme, H2 reseptör antagonistlerinin (simetidin, ranitidin ve famotidin) veya lökotrien antagonistlerinin tedaviye eklenmesi tercih edilebilir.<sup>1,2</sup> Setirizin, loratadin ve levosetirizin gebelik kategorisi B olan 2. jenerasyon sedatif antihistaminiklerdir ve gebelikte gelişen kronik ürtikerin tedavisinde kullanılabilirler.

Birinci jenerasyon sedatif antihistaminiklerden klorfeniramin, siproheptadin, dekslorfeniramin ve tripelenaminin de gebelik kategorisi de B' dir.<sup>1,5</sup> Setirizinin %60'ı levosetirizinin %85'i böbreklerden atıldığı için karaciğer ve böbrek rahatsızlığı olanlarda doz azaltılarak kullanılabilirler.<sup>1</sup> Setirizin ve feksofenadin FDA (food drug administration) tarafından 6 aydan büyük çocuklarda onay almıştır. Desloratadin bir yaş üstü çocuklarda, loratadin ise iki yaştan büyük çocuklarda kullanılabilir. Çocuklarda hidrokisizin ikinci tedavi alternatifi olarak tercih edilebilir.<sup>1</sup>

## **2. Lökotrien Antagonistleri**

Kronik ürtiker tedavisinde lökotrien antagonistleri sedatif olmayan antihistaminiklerden daha az etkili bulunmuşlardır. Ancak sedatif olmayan antihistaminiklerle kombine edilebilirler. Bu amaçla 10 mg/gün montelukast (Singulair) özellikle NSAİ grubu ilaç veya aspirin kullanımı ile artış gösteren kronik ürtiker hastalarında tercih edilebilir. Çocuklarda allerjik rinit tedavisinde 6 aydan büyük çocuklarda onaylanmıştır.<sup>1,2</sup>

## **3. Kolşisin ve Dapson**

Antihistaminik tedaviye zayıf cevap veren veya inflamatuvar infiltratta nötrofil hâkimiyeti olan olgularda kolşisin (0,6 mg, 2x1) veya dapson (50-150 mg/gün) tedavisi denenebilir.<sup>1</sup>

### **4. Sistemik Kortikosteroidler**

Antihistaminik tedavi başarısız olduğunda denenebilir. Düşük doz ya da alterne günlük doz tedavileri tercih edilebilir. Genellikle uzun süreli tedavi önerilmez.<sup>1</sup>

### **5. Siklosporin ve Metotreksat**

Otoimmün ürtikeri olan hastalar metotreksat veya siklosporin tedavisinden (4-6mg/kg/gün) fayda görebilirler. Siklosporin ciddi ve tedaviye dirençli hastalarda üç ayı geçmeyecek şekilde kullanılabilir. Ancak yan etkileri çok iyi monitörize edilmelidir ve oportunistik enfeksiyonların aktivasyonuna neden olabilir<sup>1,2</sup>

### **6. Levotiroksin**

Kronik ürtiker hastalarının yaklaşık olarak üçte birinde antitiroid antikorları (anti-TG ve anti-M) olabilir. Bu hastalar levotiroksin tedavisinden fayda görebilirler.<sup>1</sup>

### **7. Omalizumab ( Xolair)**

Mart 2013'de The New England Journal of Medicine' de kronik ürtiker tedavisinde ilk faz 3 çalışması yayınlanan omalizumab mast hücre ve bazofil fonksiyonlarını etkileyen bir anti IgE monoklonal antikorudur.<sup>6</sup> Daha önceleri allerjik astım, eozinofilik pnömoni ve atopik dermatit tedavisinde denenmiştir. Haftada bir, 3 doz olmak üzere, 150mg ve 300 mg enjeksiyon tedavisi uygulandığında 16 haftalık takiplerde kronik ürtiker tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>6,7,8</sup>

### **8. Mizoribine ( Bredinin)**

Antihistaminiklere dirençli kronik otoimmün ürtiker hastalarında eupenicillium bre-faldianumdan elde edilmiş bir imidazol nükleotid olan immünsüpresif ajan mizorobin kullanılabilir.<sup>9</sup>

### **9. PUVA ve dar band UVB**

Kronik ürtiker tedavisinde hem PUVA hem de darband UVB' nin benzer etkiler gösterdiği bildirilmiştir.<sup>10</sup>

### **10. Helikobakter eradikasyonu**

Helikobakter eradikasyonu ile gastrit ve ürtiker remisyonun sağlandığı çalışmalar bildirilmiştir.<sup>11</sup> İlginç olarak helicobakter tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin ürtikere neden olduğu bir vaka bildirisi de vardır.<sup>11,12</sup>

### **11. Diğer**

D vitamini tedavisi ile kronik ürtikerin gerilediği ile ilgili bir makale bildirilmiştir.<sup>13</sup> Otolog serum tedavisi, intravenöz immüno globulin tedavisi, plazmaferez ve miko-fenolat mofetil ve plazmaferez antihistaminiklere cevap vermeyen ürtiker hastalarında kullanılabilecek diğer tedavi yöntemleridir.<sup>1,2</sup>

## **Kaynaklar**

1. <http://emedicine.medscape.com/article/1050052-treatment>
2. Godse VK. Chronic urticaria and treatment options. *Indian J Dermatol* 2009; 54: 310-312
3. Weller K, Ardelean E, Scholz E ve ark. Can On-demand sedating antihistamines improve urticaria symptoms? A Double-blind, randomized, single-dose study. *Acta Derm Venereol* 2013; 93: 168-174
4. Sil A, Tripathi SK, Chaudhuri A ve ark. Olapatadine versus levocetirizine in chronic urticaria: an observer-blind, randomized, controlled trial of effectiveness and safety. *J Dermatolog Treat* 2013; Feb 3
5. Kar S, Krishnan A, Preetha K, Mohankar A. A review of antihistamines used during pregnancy. *J Pharmacol Pharmacother* 2012; 3: 105-108
6. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ ve ark. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013; 1-12
7. Kim DH, Park KY, Kim BJ ve ark. Anti-immunoglobulin E in the treatment of refractory atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2012; 1365-2230
8. Nam Y-H, Kim J-H, Jin HC ve ark. Effects of Omalizumab Treatment in Patients With Refractory Chronic Urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2012; 4: 357-361
9. Hashimoto T, Kawakami T, Ishii K ve ark. Mizoribine treatment for antihistamine-resistant chronic autoimmune urticaria. *Dermatol Ther* 2012; 25: 379-381
10. Khafagy NH, Salem SA, Ghaly EG. Comparative study of systemic psoralen and ultraviolet A and narrowband ultraviolet B in treatment of chronic urticaria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2013; 29: 12-17
11. Persechino S, Annibale B, Caperchi C ve ark. Chronic idiopathic urticaria and *Helicobacter pylori* eradication. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012; 25: 765-770
12. Magen E, Schlesinger M, Hadari I. Chronic urticaria can be triggered by eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2013; 18: 83-87
13. Sindher SB, Jariwala S, Gilbert J ve ark. Resolution of chronic urticaria coincident with vitamin D supplementation. *Ann Allergy Astma Immunol* 2012; 109: 359-360

---

## **Tedavi Güçlüğü Yaşanan Hastalıklar**

### **Vitiligo Tedavisi**

#### **Ayşe BOYVAT**

Vitiligo fonksiyonel melanositlerin kaybıyla ortaya çıkan edinsel bir pigmentasyon bozukluğudur. Cins ve ırk ayrımı gözetmeksizin genel popülasyonun %0,5-2'sinde görülmektedir. Vitiligo hastaların %50 sinde 20 yaş altında %25'inde ise 8 yaş altında başlangıç göstermektedir.<sup>1</sup> Generalize vitiligoda en çok etkilenen bölgeler sıklıkla simetrik olarak diz, dirsek, el, ayak ve periorifisyel alanlardır.

Genel olarak mukozal tutulum, aile öyküsü, köbnerizasyon ve nonsegmental vitiligosu olan ve tedavi almayan hastalarda hastalığın progresyonu izlenir. Genç hastalar, tedaviye erken başlanan hastalar, koyu deri tipi olanlarda tedavi cevabı daha iyi olmaktadır. Yüz, boyun ve gövde yerleşimli lezyonlar tedaviye en iyi yanıt verirken ekstremitelerin distalinde yerleşen lezyonlar tedaviye dirençlidir.<sup>2</sup>

Estetik kaygıların ön planda olduğu günümüzde vitiligo önemli kozmetik ve psiko-sosyal problemler yaratabilmektedir. Çok eski yıllarda izlenen önceki hayatında büyük günah işleyenlerin sonraki hayatlarında vitiligo oldukları inancı veya özellikle orta çağda vitiligonun lepra ile klinik olarak karıştırılması nedeni ile hastaların toplum dışına itilmesi belki günümüzde yok ancak vitiligo hala hastalarda utanma, suçluluk ve depresyon gibi yoğun emosyonel reaksiyonlara neden olabilmektedir. Özellikle hastalığın sık görüldüğü çocukluk ve adolesan dönemi benlik saygısı ve kendine güvenin kazanıldığı bir dönem olduğundan hastalık başarı ile tedavi edilebilse bile sonraki yıllara uzanan kalıcı problemler oluşturabilmektedir. Vitiligoda hastalığın seyri genel olarak öngörülemez ancak sıklıkla progresif seyir gösterir ve yaşam boyu sürme potansiyeli vardır. Hastaların %10-20'sinde spontan pigmentasyon görülebilse de bu genellikle perifoliküler paternde olmakta ve kozmetik olarak kabul edilebilir düzeye erişememektedir. Bu nedenle tedavi planlanırken hastalığın bir yaşam boyu neden olduğu psikososyal etkiler mutlaka göz önüne alınmalı ve bu yönden destek tedaviler de sağlanmalıdır.

Günümüzde vitiligo tedavisinde topikal steroidler, topikal takrolimus ve pimekrolimus gibi kalsinörin inhibitörleri, kalsipotriol, PUVA, dar bant UVB tedavisi, 308 nm excimer laser ve cerrahi yöntemler gibi çok çeşitli tedavi alternatifleri bulunmaktadır. Tedavi yöntemi belirlenirken vitiligonun klinik tipi, lokalizasyonu, hastanın yaşı, etkilenen vücut yüzey alanı, daha önce kullanılan tedaviler ve tedavilerin olası yan etkileri göz önüne alınmalıdır.

## **Topikal Steroidler**

Genellikle hem çocuklarda hem de erişkinlerde lokalize vitiligonun ilk basamak tedavisini potent topikal steroidler oluşturmaktadır. Tek başına kullanıldıkları gibi diğer tedavilerle birlikte de kullanılabilirler. Topikal steroid tedavisinin melanosit destrüksiyonunu azalttığı, melanosit proliferasyonu ve melanin sentezinde artışa neden olduğu gösterilmiştir.<sup>3</sup> Çalışmalarda topikal steroid etkinliği %30–79 arasında değişmektedir.<sup>3-7</sup> Ucuz bir tedavi olması, evde kolaylıkla uygulanabilmesi gibi önemli avantajları olmakla birlikte özellikle uzun süre kullanımda atrofi, stria ve telenjektazi gibi yan lokal yan etkilere ve geniş alanlara uygulandığında ciddi sistemik etkilere neden olabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle vitiligoda topikal steroid tedavisinin genellikle 2 aydan daha uzun süre uygulanmaması önerilmektedir.<sup>8</sup> Topikal steroid tedavisinin fototerapi ile kombinasyonunda etkinliğin belirgin derecede arttığı gözlenmiştir. Westerhof ve ark. topikal fluticasone propionate ile UVA'nın tek başına ve kombine kullanımının etkinliğini araştırdıkları kontrollü çalışmalarında tek başına 8 ay süre ile topikal steroid tedavisi veya tek başına UVA uygulandığında benzer şekilde ortalama % 8 repigmentasyon elde etmişler ancak kombine tedavi ile bu oranın % 31'e çıktığını bildirmişlerdir.<sup>9</sup>

## **Topikal Kalsinörin İnhibitörleri**

Topikal steroidlerde gözlenen yan etkileri oluşturmadan immunmodulator etki göstermeleri nedeni ile vitiligo tedavisinde tercih edilmektedirler. Vitiligoda T hücre aktivasyonunun gösterilmiş olması ve melanosit antijenlerine karşı sitotoksik T hücrelerin hem serumda hem de perilezyonel olarak gösterilmiş olması kalsinörin inhibitörlerinin vitiligo tedavisinde kullanımını gündeme getirmiştir. Kalsinörin inhibitörlerinin vitiligoda T hücre aktivasyonunu ve proinflamatuvar sitokinlerin üretim ve salınımını azaltarak etki gösterdikleri düşünülmektedir.

Çalışmalarda genellikle topikal steroidlere yakın bir etkinlik saptanmakta ve fototerapi ve lazer tedavilerinin de etkinliklerini arttırdıkları gözlenmektedir.

## **Takrolimus**

Takrolimusun vitiligoda etkinliği ilk olarak Grimes ve ark tarafından bildirilmiştir.<sup>10</sup> Bundan sonra takrolimusla ilgili çalışmalar hız kazanmış ve genel olarak çalışmalarda ve olgu sunumlarında özellikle topikal steroidlerin kullanılması tercih edilmeyen yüz ve göz kapağı gibi bölgelerde tedaviden çok iyi yanıt alındığı bildirilmiştir. Lepe ve ark. nin kontrollü çift kör çalışmasında %0,1 takrolimus pomad ve %0,05 clobetasol propionat yaşları 4–17 arası değişen 20 çocuk hastada 2 ay süre ile günde 2 kez sağ sol karşılaştırmalı olarak uygulanmış ve her iki tedavinin de aynı derecede etkili olduğu (%49, %41) gösterilmiştir.<sup>11</sup> Takrolimusla 3–6 aylık tedaviler sonrası % 63–89 arasında değişen etkinlik oranları saptanmıştır.<sup>2,12</sup> Özellikle çocuk hastalarda ve yüz,

boyun lezyonlarında etkinin daha fazla olduğu görülmüştür. Ekstremitelerde lokalizasyonunda ise gece yapılan oklüzyon tedavisi ile etki artırılabilir.<sup>2</sup>

Takrolimusun etkinliği kombine tedavilerde de araştırılmıştır. Fai ve ark 110 kronik ve 1 yıldan uzun süredir spontan pigmentasyonu olmayan hastada takrolimus ve dar bant UVB etkinliğini araştırmışlar. Yüzde %0.03 diğer bölgelerde %0,1 takrolimus pomad günde 1 kez kullanılmıştır. Yüz, ekstremitelerde ve gövde lezyonlarında daha iyi cevap elde edilen çalışmada lezyonların %42'sinde %50'den fazla pigmentasyon sağlanmıştır. Takrolimus ve dar bant UVB kombinasyonunda yüz lezyonlarında 6 aya uzayan pigmentasyon kalıcılığı görülebilirken diğer bölge lezyonları genellikle 3–6 ay içinde tekrarlamıştır.<sup>13</sup> Takrolimus %0,1 ile 308 nm excimer laserin kombine tedavisinin etkinliğinin araştırdığı bir çalışmada 24 laser seansı sonrası tek başına laser tedavisi uygulanan lezyonlarda %20 oranında repigmentasyon sağlanırken, kombine tedavi alan olguların %70'inde %75 üzeri repigmentasyon sağlanmış ve kombine tedavinin tek başına laserden daha etkili olduğu gösterilmiştir. Kombine tedavi alanlarda repigmentasyonun daha erken başladığı gözlenmiştir.<sup>14</sup> Ostovari ve ark bugüne kadar takrolimusla elde edilen iyi yanıtların hep güneş gören bölgelerdeki lezyonlarda olduğuna dikkat çekmişler ve güneş görmeyen bölge lezyonlarında karşılaştırmalı olarak haftada 2 kez 308nm excimer laser ile kombine takrolimus tedavi etkinliğini tek başına takrolimus tedavisi ile karşılaştırmışlar. 12 hafta sonunda kombine tedavi uygulanan lezyonların hepsinde değişik derecelerde repigmentasyon sağlanırken sadece takrolimus tedavisi uygulanan lezyonların hiçbirinde repigmentasyon gözlenmemiştir. Bu yüzden takrolimusun etkili olabilmesi için immunmodulator yanıtı ek olarak UV ile melanoblastların proliferasyon ve migrasyonunun stimülasyonunun da gerekli olduğu görüşünü ileri sürmüşlerdir.<sup>15</sup> Kombine tedavi etkili bulunmakla birlikte uzun dönemde foto karsinogenezle ilgili soru işaretlerini de beraberinde getirmektedir.

### Pimekrolimus

Vitiligo tedavisinde kullanılan diğer bir kalsinörin inhibitörü pimekrolimusdur.<sup>16–24</sup> Coşkun ve ark. %0.05 clobetasol propionat ve %1 pimekrolimus tedavi etkinliğini simetrik lezyonları olan 10 hastada sağ sol karşılaştırmalı olarak araştırmışlardır. 10 hastanın 8'inde topikal pimekrolimus ile %50–100 repigmentasyon gözlenen bu çalışmada etki clobetasol propionatla benzer bulunmuştur.<sup>16</sup>

Topikal %1 pimekrolimusun 6 ay süre ile baş ve boyun lezyonlarına günde 2 kez uygulandığı diğer bir çalışmada ise 26 çocuk ve erişkin hastanın %50'sinde hedef lezyonda total repigmentasyon bildirilmiştir. Bu çalışmada hastalık süresi ile tedavi etkinliğinin ters yönde korelasyon gösterdiği saptanmıştır.<sup>17</sup> Yirmi simetrik generalize vitiligolu yetişkin hastada yürütülen randomize plasebo kontrollü bir çalışmada yüz dışında başlıca ekstremitelerde lezyonlarında 6 ay süre ile %1 pimekrolimus ve bazın

etkinliği karşılaştırıldığında ise sadece pimekrolimus grubunda 2 hastada orta derecede pigmentasyon sağlanmışır.<sup>18</sup> Günümüze kadar yapılan çalışmalar pimekrolimusun özellikle yüzde daha etkili olduğunu ortaya koymaktadır.<sup>18,22-24</sup> Topikal steroidlerde gözlenen atrofi gibi yan etkiler oluşturmaması ve genellikle hafif bir iritasyon dışında belirgin bir yan etkiye neden olmaması nedeniyle topikal kalsinörin inhibitörleri vitiligo tedavisinde iyi birer alternatif olarak yer almaktadır. Ancak topikal steroidlere göre pahalı olmaları nedeniyle yaygın deri lezyonu olan hastalar için uygun değildir. Uzun dönem kullanımları ile ilgili güvenilirlik bilgileri de yeterli olmadığından bugün için daha çok topikal steroidlerin kullanılmaması istenen yüz, boyun, deri kıvrımı ve genital bölgede kullanımları önerilmektedir.

Psoriasisli hastalarda fototerapi ve kalsipotriol kombine tedavisi uygulanan hastalarda hiperpigmentasyon gözlenmesi üzerine kalsipotriolün vitiligo tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Kalsipotriolün melanositler üzerinde 1,25 dihidroksi vitamin-D3 reseptörleri üzerine etki ederek ve  $Ca^{2+}$  hemostazını düzelterek etkili olabileceği ileri sürülmüştür. Chiaverini ve ark. lokalize ve generalize vitiligosu olan 24 hastada kalsipotriolün etkinliğini randomize sağ-sol karşılaştırmalı olarak araştırmışlardır. Bu çalışmada 3-6 ay süre ile günde bir kez kalsipotriol uygulaması sonrasında 25 hastanın 21'inde tedavinin etkisiz olduğu görülmüş ve repigmentasyon gözlenmemiştir.<sup>25</sup> Bununla birlikte 9-16 ay süre ile kalsipotriol kullanımı ile hastaların %50'sinden fazlasında %50'den fazla pigmentasyon sağlandığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Çalışmalarda bu kadar farklı sonuçların elde edilmesinin hastaların demografik özellikleri, hasta sayısı ve tedavi süresindeki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Çocuk hastalarda daha iyi yanıtların elde edildiği bildirilmiştir.<sup>26</sup> Genel olarak tek başına uygulandığında topikal steroidlere göre etkinin daha az olduğu görüldüğünden günümüzde kalsipotriol daha çok kombine tedavilerde kendine yer bulmaktadır.

Literatürde kombine tedavilerde kalsipotriolün etkinliğini araştıran çok sayıda araştırma yer almaktadır. Kırk dokuz hastada 3 ay süre ile kalsipotriol, betameton dipropionat ve her iki ajanın kombine tedavisinin etkinliği karşılaştırıldığında %75'in üzerinde pigmentasyon hastaların hiçbirinde sağlanamamıştır. %50-75 arası pigmentasyon topikal steroidde %13,3 kalsipotriolde %6,7 oranında bulunurken kombine tedavi uygulanan hastalarda %26,7 olarak yüksek bulunmuştur ve tedavi cevabının da daha hızlı olduğu gözlenmiştir. Tedavi sonrası izlem döneminde de kombine tedavi uygulanan hastalarda daha stabil bir seyir izlenirken monoterapi alanlarda yeni lezyon çıkışının daha fazla olduğu görülmüştür. Topikal steroidle birlikte kalsipotriol uygulamasının diğer bir avantajının da kalsipotriole bağlı iritasyonda azalma olduğuna dikkat çekilmiştir.<sup>27</sup> Kalsipotriolün topikal steroidlerle kullanımı tercih edilirken fototerapi ile kombine kullanımındaki etkinliği ise hala tartışmalıdır. Kalsipotriolün dar bant UVB, PUVA ve excimer laserle kombine kullanımı ile ilgili literatür verilerine bakıldığında çalışmalarda oldukça çelişkili sonuçların elde edildiği görül-

mektedir. Kalsipotriolle kombinasyonun tedavi etkinliğini artırdığını ortaya koyan çalışmalar olduğu gibi kalsipotriolün etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar da vardır.<sup>26,27-35</sup> Kalsipotriol kombinasyonunda genel olarak repigmentasyonun daha erken başladığına dikkat çekilmektedir ancak tedavi sonunda etkinliği arttırdığına yönelik bugün için çok kesin kanıtlar bulunmamaktadır.

### Fotokemoterapi

İlk olarak 1948 yılında El Mofty 8-MOP ile güneş ışığını birlikte kullanarak vitiligoyu başarı ile tedavi etmiştir. Bundan 20 yıl kadar sonra 8-MOP yapay UVA ışık kaynağı ile birlikte kullanılmaya başlanmış ve PUVA tedavisi uzun yıllar vitiligo tedavisinin temelini oluşturmuştur. Fototerapinin vitiligoda sitotoksik T hücre apoptozisine neden olarak, kıl foliküllerinde melanosit proliferasyonu ve migrasyonunu sağlayarak etkili olduğu ve bu şekilde foliküler repigmentasyona neden olduğu düşünülmektedir. PUVA tedavisi özellikle yaygın lezyonu olan hastalar için uygun bir tedavi alternatifidir. Tedavi cevabı çok değişken olup yüz ve boyun lezyonlarında %78-%100 gibi yüksek tedavi yanıtları elde edilirken total repigmentasyon olguların sadece %15-20'sinde elde edilebilmektedir.<sup>2,8</sup> Hastaların bulantı, kusma, kuruluk, kaşıntı, deri yaşlanması, katarakt, karsinogenite riski gibi bilinen kısa ve uzun dönem yan etkiler hakkında bilgilendirilmeleri gereklidir.

Psoralen dışında topikal veya oral khellin ve L-fenilalanin de UVA tedavisi ile birlikte kullanıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Khellin vazodilatatör etkili organik bir bileşiktir. Vitiligoda etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte UVA ile birlikte kullanıldığında melanosit proliferasyonunu stimule ettiği gösterilmiştir.<sup>2</sup> Psoralene benzer etki göstermekle birlikte DNA zincirleri arasında daha az çapraz bağlanma oluşturur. Dolayısıyla karsinojenik etkisi azdır.<sup>36</sup> Khellinle yapılan çalışmalarda psoralene benzer etkinlik oranları saptanan çalışmalar olduğu gibi özellikle topikal khellinin etkinliğin gösterilemediği çalışmalar da bulunmaktadır. Bu durum topikal khellin konsantrasyonundaki farklılıklar ve topikal khellinin yüksek konsantrasyonlarda sitotoksik etkisiyle açıklanmaya çalışılmıştır.<sup>36,37</sup> Fenilalanin melanositlerde melano-genezde önemli yeri olan bir aminoasittir. Oral veya topikal fenilalaninin UV tedavisi ile birlikte kullanımı ile %50-100 arası değişen yüksek etkinlik oranlarının bildirildiği çalışmalar vardır. En iyi yanıt yüz lezyonlarında saptanmaktadır.<sup>2</sup>

### Dar Bant UVB Tedavisi

İlk olarak 1997 yılında Westerhof ve Nieuweboer-Krobotova tarafından vitiligo tedavisinde kullanılmış<sup>38</sup> ve günümüzde generalize vitiligo tedavisinin altın standardı haline gelmiştir. Geniş bant UVB ye göre daha az eritem ve iritasyon oluşturma avantajı vardır.



Günümüze kadar çok sayıda çalışmada dar bant UVB tedavisinin etkinliği gösterilmiştir. Literatürde 6–12 ay süre ile uygulandığında etkinlik %50–70 arasında değişmektedir ve hastaların %12–75'inde >%75 repigmentasyon bildirilmiştir.<sup>39–43</sup>

Njoo ve ark. nin meta analitik çalışmasında dar bant UVB ile %63, oral PUVA ile %51 oranında etkinlik saptanmış ve dar bant UVB'nin PUVA' dan daha etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>39</sup> Vitiligoda PUVA ve dar bant UVB tedavilerinin etkinliğinin karşılaştırıldığı randomize çift kör bir çalışmada 56 hastaya haftada 2 seanstan toplam 48 seans tedavi uygulanmıştır. %50'nin üzerinde repigmentasyon dar bant UVB alan hastalarda %64, PUVA alan hastalarda ise %36 bulunmuştur. Repigmentasyon sonrası renk uyumu ve kozmetik sonuç ise dar bant UVB tedavisi alanların hepsinde çok iyi olarak değerlendirilirken PUVA hastalarının %44'ünde iyi olarak bulunmuştur.<sup>44</sup>

Dar bant UVB tedavisinde tedavi cevabı 1–2 ayda başlar ve optimum tedavi cevabı 6–12 ayda elde edilir. Yüz, boyun, gövde ve ekstremitelerin proksimali tedaviye daha iyi cevap verirken el, ayak, diz, dirsek ve periorifisyel alanlar tedaviye daha dirençlidir. Tedavi cevabı erken gözlenen hastalarda genellikle tedavi etkinliği de daha fazla bulunmaktadır.

PUVA tedavisi ile karşılaştırıldığında psoralen alımının gerekmemesi, sistemik yan etki olmaması, iyi tolere edilmesi, tedavi sonrası gözlerin korunmasının gerekmemesi, hamile kadın hastalarda ve çocuklarda da kullanılabilmesi, diğer fototerapi yöntemlerine göre eritemin daha az görülmesi gibi çeşitli avantajları vardır. UV ışınları tek başına uygulanabildiği gibi kortikosteroid ve kalsinörin inhibitörleri gibi diğer tedavilerle birlikte kullanılabilirler. Dar bant UVB tedavisi vitiligoda etkinliği gösterilmiş bir tedavi yöntemi olmakla birlikte tedavinin süresi ve hastanın haftanın 2 ya da 3 günü hastaneye gelme zorunluluğu gibi dezavantajları da bulunmaktadır. Bu nedenle hangi hastanın tedaviye iyi yanıt vereceğini önceden bilmemizi sağlayan parametreleri belirlemek amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Ancak genel olarak çalışma sonuçları değerlendirildiğinde hastanın yaşı, cinsiyeti, deri tipi, ailede vitiligo öyküsü, tiroit hastalığının olup olmaması, hastalık süresi, lezyonların yaygınlığı ve progresyon olup olmaması ile tedavi cevabı arasında net bir ilişki gösterilememiştir. Kısaca bugün için hangi hastanın dar bant UVB tedavisinden fayda göreceğini belirlememizi sağlayan bir kriter bulunmamaktadır. Diğer bir problem ise tedavi ile elde edilen repigmentasyonun kalıcılığının da önceden bilinmemesidir. %75'in üzerinde tedavi cevabı elde edilen hastaların 24 aylık izleminde %50–55'inde tekrar depigmentasyon geliştiği gösterilmiştir.<sup>45–48</sup>

### **UVB Mikrofototerapi**

Sadece depigmente alanlara dar bant UVB tedavisi uygulamaya olanak veren UVB mikrofototerapi tüm vücuda uzun süre uygulanan fototerapinin getirebileceği yan etkileri azaltmak amacı ile geliştirilmiştir. Bu yöntemle çevre sağlıklı deride hiper-

pigmentasyon gelişmesi engellenir. Bu tedavinin diğer bir avantajı da farklı deri bölgelerine farklı UVB dozlarının uygulanabilmesidir. Bu şekilde tedaviye dirençli olan el ayak gibi bölgelere daha yüksek dozlar verilebilmektedir. Özellikle lokal, segmental vitiligo ve total vücut alanının %20'den azını etkileyen bilateral simetrik vitiligoda etkilidir. Menchini ve ark. 734 vitiligo hastasında dar bant UVB mikrofototerapi uygulamışlar ve hastaların %69,8'inde %75'in üzerinde repigmentasyon sağladıklarını bildirmişlerdir. Hastaların %21.12'sinde ise %50-75 arası pigmentasyon saptanmıştır.<sup>49</sup>

### 308 nm Excimer Laser ve Monokromatik Excimer Işık

308 nm excimer laser ve monokromatik excimer ışık her ikisi de 308 nm UVB verdikleri için dar bant UVB ile benzer biyolojik ve klinik etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Çalışmalarda da benzer klinik etki bulunmuştur. Le Duff ve ark. 20 hastanın 104 lezyonunda gerçekleştirdikleri çalışmada 308 nm excimer laser ve 308 nm excimer ışık tedavilerinin etkinliğini benzer bulmuşlar ancak 308 nm excimer ışık tedavisinde eritemin daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.<sup>50</sup> 308 nm excimer laser kullanılmaya başlandığında öncelikle tedavi yanıtının erken başlamasıyla dikkat çekmiştir. Normalde vitiligoda tedavi yanıtı 6 haftadan önce beklenmezken excimer laser ile 3-5 haftada yaklaşık 10 tedavi sonrası etki başlamaktadır. Tedavi cevabı da daha erken başladığından daha düşük kümülatif dozlarla tedavi imkanı vermektedir. Ayrıca kıvrım bölgeleri gibi diğer fototerapi yöntemlerinin zor uygulandığı bölgelere uygulanabilme avantajına da sahiptir. Vitiligoda excimer laserle yapılan çalışmalarda %75'in üzerinde repigmentasyon hastaların %20-60'ında bildirilmiştir.<sup>51-54</sup> Elde edilen sonuçlardaki bu belirgin farkın lezyon lokalizasyonu, hasta sayısı ve tedavi süresi ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür.

### Sistemik Steroid Tedavisi

Vitiligonun otoimmün hastalıklar arasında değerlendirilmeye başlanmasıyla birlikte sistemik steroid tedavisi ve immunsupresif ilaçlar tedavi alternatifleri arasında düşünölmeye başlanmıştır. Aktif generalize vitiligosu olan 25 hastada yürütölen bir çalışmada haftada 2 gün üst üste 10 mg dexamethasone tedavisi 24 hafta süre ile uygulandığında 25 hastanın 22'sinde hastalığın ilerlemesinin durdurulabildiği gözlenmiştir. Repigmentasyon olguların sadece %37,6'sında gözlenirken %50'nin üzerinde repigmentasyon sadece 2 hastada elde edilebilmiştir.<sup>55</sup> Seiter ve ark. aktif vitiligosu olan hastalarda 3 gün üst üste 8mg/kg metilprednisolon tedavisi uyguladıkları çalışmalarında 14 hastanın %85'inde ilerlemenin durdurulabildiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada repigmentasyon daha yüksek oranda, olguların %71'inde gözlenmiştir.<sup>56</sup> Progresif generalize vitiligoda Lee ve ark 25mg/kg/gün metilprednisolon tedavisini 3 gün üst üste verip 2 hafta sonra haftada 2 seans olarak uygulanan PUVA tedavisiyle progresyonun durdurulabildiğini ve hastaların %36,1'inde

%50'den fazla repigmentasyon sağlandığını bildirmişlerdir.<sup>57</sup> Sistemik steroid tedavisinin etkinliği fototerapi ile birlikte de araştırılmıştır. Farklı fototerapi yöntemlerinin sistemik steroid tedavisiyle kombinasyonunun etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada tek başına oral minipulse steroid tedavisi ile etki %15 düzeyinde kalırken en iyi yanıt dar bant UVB kombinasyonunda %81 oranıyla elde edilmiştir.<sup>58</sup> Bugün için literatür verileri sistemik steroid tedavisinin hastalık progresyonunu durdurmada etkili olabileceğini ancak stabil vitiligosu olan hastalarda çok etkili olmadığını göstermektedir.

### **Antioksidan Tedavi**

Vitiligo patogenezinde oksidatif stresin önemini üzerinde durulmaya başlandıktan sonra tedavide de melanositleri serbest oksijen radikallerinden korumak amacıyla topikal veya sistemik antioksidanların kullanımı gündeme gelmiştir. Diyete vitamin E, vitamin C, alfa lipoik asit ve poliansature yağ asitlerinin eklenmesi ile başarılı sonuçların elde edildiğini gösteren çalışmalar vardır. Diğer tedavi yöntemleri ile özellikle de dar bant UVB tedavisi ile birlikte uygulandığında etkinliğin arttığı yönünde bulgular vardır. Ancak günümüzde oral antioksidan tedavinin hangi süre ve hangi dozlarda uygulanması gerekliliği, etkinlik oranları ve yan etki profili henüz tam olarak bilinmemektedir.<sup>2,59</sup>

Topikal olarak de katalaz-superoksit dismutaz kombinasyonunun etkinliğinin araştırıldığı çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Çalışma sonuçları çelişkili olup topikal steroidlere benzer etkinlik saptanan çalışmalar olduğu gibi, etkinliğin gösterilemediği çalışmalar da vardır.<sup>60-62</sup>

### **Cerrahi Tedaviler**

Tedaviye refrakter olan ve hastalığı en az son 2 yıldır stabil seyreden hastalarda cerrahi tedavi yöntemleri denenebilir. Özellikle distal ekstremiteler, diz, dirsek gibi genel olarak tedavilere dirençli bölge lezyonlarında ve segmental vitiligo tedavisinde cerrahi tedavilerle başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Vitiligoda cerrahi tedaviler otolog melanositlerin normal pigmente deri bölgesinden alınıp depigmente alalara aktarılması prensibine dayanmaktadır. Son yıllarda cerrahi tedaviler melanosit proliferasyonunu sağlamak için genellikle fototerapi ile kombine olarak uygulanmaktadır. Cerrahi yöntemlerin başlıca komplikasyonları keloid gelişimi, Koebner fenomeni, hiperpigmentasyon, kaldırım taşı görünümü, skatris gelişimi ve enfeksiyondur.<sup>8,36</sup> Cerrahi tedavide melanosit içeren normal deri, melanosit içeren epidermal veya kıl folikül süspansiyonu veya melanosit kültürleri kullanılabilir. Melanosit içeren normal deri lezyon bölgesine otolog punch graft (1-1,5mm), otolog emme bül graftleri veya kısmi kalınlıkta deri graftleri şeklinde aktarılabilir. Günümüzde en başarılı yanıtlar kısmi kalınlıkta deri graftleri ile elde edilmektedir.<sup>8</sup> Njoo ve ark. nın 39 çalışma

sonucunu değerlendirdikleri derlemede en yüksek başarı oranları kısmi kalınlıkta deri grefti (%87)ve emme bül greftlerinde (%87) bulunmuştur. Punch biopsilerle yapılan minigraftlerde ise özellikle renk uyumsuzluğu, kaldırım taşı görünümü, graftin tam tutmaması, skatris gelişimi veya Koebner fenomeni nedeniyle vitiligonun indüklenmesi gibi yan etkiler en fazla bulunmuştur.<sup>63</sup> Gupta ve Kumar 143 hastalık retrospektif çalışmalarında emme bül grefti ve sonrasında PUVA uygulamasının etkinliğini araştırmışlardır. Generalize vitiligoda %53, segmental/fokal vitiligosu olanlarda %91 oranında etkinlik saptanan çalışmada başarı oranının 20 yaş altı hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir.<sup>64</sup> Epidermal veya kıl folikül süspansiyonunda kalça veya baş saçlı deriden alınan tam kalınlıkta greft tripsin veya baş saçlı deri ise kollajenzla işleminden geçirildikten sonra elde edilen hücreler kültür yapılmadan direk olarak lezyon bölgesine eklenmektedir.

Literatürde laserle debride edilen lezyonlu deri bölgesine olog hücre süspansiyonu uygulaması ve sonrasında PUVA veya dar bant UVB tedavisi ile çok iyi kozmetik yanıtla başarılı etkinlik oranları elde edilmiştir. Kültür yöntemine göre daha basit ve hızlı bir işlem olup başarı oranları %30–75 arasında değişmektedir.<sup>65,66</sup> Özellikle stabil seyreden fokal/segmental vitiligolu hastalarda önerilmektedir. Van Geel ve ark. plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada epidermal hücre süspansiyon tedavisinin etkinliğini araştırmışlardır. Tedavilere dirençli 28 hastanın 33 simetrik çift lezyonu üzerinde gerçekleştirilen çalışmada tedavi edilen lezyonların %77'sinde en az %70 repigmentasyon sağlanmıştır. Hastaların %94'ünde difüz repigmentasyon geliştiği bildirilmiştir.<sup>65</sup> Kültür yöntemi ise küçük donör alanları ile geniş depigmente alanların kapatılmasına olanak veren bir tedavi yöntemidir. Uniform bir pigmentasyon sağlanır, doku yapısında da minimal değişikliği neden olduğundan genel olarak kozmetik yönden başarılı sonuç elde edilir. Tedavi sonrasında PUVA tedavisi de gerekmez, ancak maliyetin yüksek olması, spesifik laboratuvar testler gerektirmesi, kültür için 2-5 hafta arası bir sürenin gerekmesi gibi dezavantajları vardır. Bunun yanında hücre proliferasyonunun indüklenmesi için çeşitli mitojenlerin eklenmesini de gerektirmektedir.<sup>36</sup>

Dermabrazyon cerrahi tedavi yöntemlerinde graftin uygulanacağı vitiligolu lezyon bölgesini hazırlamak için kullanılan bir yöntemdir. Ancak çeşitli çalışmalarda melanosit transferi olmasa bile dermabrazyonun tek başına da etkili olabileceği gösterilmiştir. Dermabrazyonun foliküler melanosit rezervini aktive ederek, perifer epidermal melanositleri stimule ederek veya vitiligo alanlarında metabolik olarak inaktif melanositleri aktive ederek etkili olabileceği düşünülmektedir.<sup>36</sup>

### Depigmentasyon Tedavisi

Tedavilere dirençli ve vücudun %50'sinden fazlasını etkileyen yaygın vitiligosu olan olgularda uygulanabilecek bir tedavi yöntemidir. Bazı olgularda görünen el yüz gibi

bölgelerin büyük kısmı etkilenmişse de sadece görünen bölgelerin depigmentasyonu uygulanabilir. Depigmentasyon tedavisine karar verilirken pigment kaybının kalıcı olduğu, güneş yanığı, foto yaşlanma ve deri kanseri risklerini beraberinde getirebileceği unutulmamalıdır. Günümüzde %20 hidrokinonun monobenzen etheri p-(benzoxyl) phenol depigmentasyon amacıyla en sık kullanılan tedavi ajanıdır. Bu maddenin depigmentasyon yapıcı etkisi ilk olarak deri tabaklama fabrikasında çalışanlarda kimyasal lökoderma gelişince fark edilmiş ve vitiligo tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Günde 2 kez uygulama sonrası oluşan oksijen radikalleri nedeniyle zaman içinde epidermal melanosit destrüksiyonu gelişir. Etki genellikle 4-12 ayda belirgin hale gelir. Eritem, yanma, kaşıntı, kontakt dermatit, lökomelanoderma gibi yan etkiler bildirilmiştir. Nadir olarak konjunktival melanosis ve korneada pigment depolanması görülebilir. Bazı olgularda tedavi sonrası gelişebilen repigmentasyon sorun oluşturabilmektedir. Çalışmalarda olguların %44-69'unda total depigmentasyon elde edilmiş ancak bu olguların %30-40'ında izlemde 2 ay-3 yıl da repigmentasyon gelişmiştir.<sup>2</sup> Melanotoksik etkileri olan bir fenol derivesi olan 4-metoksifenolle de benzer sonuçlar elde edilmektedir. Son zamanlarda Q switched ruby laser ve Q switched alexandrite laser de melanin destrüksiyonu yaptıkları için depigmentasyon tedavisinde tercih edilmektedir. Diğer depigmentasyon yöntemlerine göre etki daha hızlı başlamakta ve 7-14 günde sonuç elde edilmektedir. Skatris gelişim riski ve genel olarak yan etkisi az bir yöntem olmakla birlikte ağrı görülebilmektedir.<sup>8</sup>

### **Kamufraj Yöntemi**

Hastalık üzerine direk etkisi olmamakla birlikte geçici, yarı kalıcı veya kalıcı kamufraj yöntemleri hastalığın psikososyal etkilerini azaltmak amacıyla tek başına veya diğer tedavilerle birlikte kullanılabilir. Otobronzan olan dihidroksiasetonla yarı kalıcı kamufraj oluşturulabilir. Demir oksit kullanılarak yapılan tatuajla da kalıcı açık-koyu kahverengi bir renk elde edilebilmektedir. Özellikle koyu tenli hastalarda ve mukozal lezyonlarda iyi sonuç elde edilmektedir.<sup>2,36</sup>

### **Kaynaklar**

1. Tamesis MEB, Morelli JG. Vitiligo treatment in Childhood: A state of the art review. *Pediatric Dermatology* 2010; 27: 437-445.
2. Felsten LM, Alikhan A, Petronic-Rosic V. Vitiligo: A comprehensive overview. Part II. Treatment options and approach to treatment. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 493-514.
3. Bleeheh SS. The treatment of vitiligo with topical corticosteroids. Light and electronmicroscopic studies. *Br J Dermatol* 1976;94 suppl 12: 43-50.
4. Kwinter J, Pelletier J, Khambalia A, Pope E. High-potency steroid use in children with vitiligo: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2007;56: 236-241.

5. Kumaran MS, Kaur I, Kumar B. Effect of topical calcipotriol, betamethasone dipropionate and their combination in the treatment of localized vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20: 269-273.
6. Clayton R. A double-blind trial of 0-05% clobetasol propionate in the treatment of vitiligo. *Br J Dermatol* 1977;96: 71-73.
7. Kandil E. Treatment of vitiligo with 0-1 per cent betamethasone 17-valerate in isopropyl alcohol--a double-blind trial. *Br J Dermatol* 1974; 91: 457-460.
8. Gawkrödger DJ, Ormerod AD, Shaw L, ve ark. Therapy Guidelines and Audit Subcommittee, British Association of Dermatologists; Clinical Standards Department, Royal College of Physicians of London; Cochrane Skin Group; Vitiligo Society. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *Br J Dermatol* 2008;159: 1051-1076.
9. Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L, Mulder PG, Glazenburg EJ. Left-right comparison study of the combination of fluticasone propionate and UV-A vs. Either fluticasone propionate or UV-A alone for the long-term treatment of vitiligo. *Arch Dermatol* 1999;135:1061-1066.
10. Grimes PE, Soriano T, Dytoc MT. Topical tacrolimus for repigmentation of vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2002;47: 789-791.
11. Lepe V, Moncada B, Castanedo-Cazares JP, Torres-Alvarez MB, Ortiz CA, Torres-Rubalcava AB. A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. *Arch Dermatol* 2003;139:581-585.
12. Kanwar AJ, Dogra S, Parsad D. Topical tacrolimus for treatment of childhood vitiligo in Asians. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 589-592.
13. Fai D, Cassano N, Vena GA. Narrow-band UVB phototherapy combined with tacrolimus ointment in vitiligo: a review of 110 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 916-920.
14. Passeron T, Ostovari N, Zakaria W, ve ark. Topical tacrolimus and the 308-nm excimer laser: a synergistic combination for the treatment of vitiligo. *Arch Dermatol* 2004;140:1065-1069.
15. Ostovari N, Passeron T, Lacour JP, Ortonne JP. Lack of efficacy of tacrolimus in the treatment of vitiligo in the absence of UV-B exposure. *Arch Dermatol* 2006; 142:252-253.
16. Coskun B, Saral Y, Turgut D. Topical 0.05% clobetasol propionate versus 1% pimecrolimus ointment in vitiligo. *Eur J Dermatol* 2005;15: 88-91.
17. Boone B, Ongenae K, Van Geel N, ve ark. Topical pimecrolimus in the treatment of vitiligo. *Eur J Dermatol*. 2007;17: 55-61.
18. Dawid M, Veensalu M, Grassberger M, Wolff K. Efficacy and safety of pimecrolimus cream 1% in adult patients with vitiligo: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006;4: 942-946.
19. Eryilmaz A, Seçkin D, Baba M. Pimecrolimus: a new choice in the treatment of vitiligo? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009; 23: 1347-1348.
20. Sendur N, Karaman G, Saniç N, Savk E. Topical pimecrolimus: a new horizon for vitiligo treatment? *J Dermatolog Treat* 2006; 17: 338-342.
21. Hui-Lan Y, Xiao-Yan H, Jian-Yong F, Zong-Rong L. Combination of 308-nm excimer laser with topical pimecrolimus for the treatment of childhood vitiligo. *Pediatr Dermatol* 2009; 26: 354-356.

22. Lubaki LJ, Ghanem G, Vereecken P, ve ark. Time-kinetic study of repigmentation in vitiligo patients by tacrolimus or pimecrolimus. *Arch Dermatol Res* 2010; 302: 131-137.
23. Köse O, Arca E, Kurumlu Z. Mometasone cream versus pimecrolimus cream for the treatment of childhood localized vitiligo. *J Dermatolog Treat* 2010; 21: 133-139.
24. Esfandiarpour I, Ekhlasi A, Farajzadeh S, Shamsadini S. The efficacy of pimecrolimus 1% cream plus narrow-band ultraviolet B in the treatment of vitiligo: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Dermatolog Treat* 2009; 20: 14-18
25. Chiavérini C, Passeron T, Ortonne JP. Treatment of vitiligo by topical calcipotriol. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:137-138.
26. Gargoom AM, Duweb GA, Elzorghany AH, ve ark. Calcipotriol in the treatment of childhood vitiligo. *Int J Clin Pharmacol Res* 2004;24: 11-14.
27. Kumaran MS, Kaur I, Kumar B. Effect of topical calcipotriol, betamethasone dipropionate and their combination in the treatment of localized vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 269-273.
28. Parsad D, Saini R, Verma N. Combination of PUVAol and topical calcipotriol in vitiligo. *Dermatology* 1998;197:167-170.
29. Yalçın B, Sahin S, Bükülmez G, ve ark. Experience with calcipotriol as adjunctive treatment for vitiligo in patients who do not respond to PUVA alone: a preliminary study. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 634-637.
30. Ermis O, Alpsoy E, Cetin L, Yilmaz E. Is the efficacy of psoralen plus ultraviolet A therapy for vitiligo enhanced by concurrent topical calcipotriol? A placebo-controlled double-blind study. *Br J Dermatol* 2001; 145:472-475.
31. Kullavanijaya P, Lim HW. Topical calcipotriene and narrowband ultraviolet B in the treatment of vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; 20: 248-251.
32. Goktas EO, Aydin F, Senturk N, ve ark. Combination of narrow band UVB and topical calcipotriol for the treatment of vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 553-557.
33. Baysal V, Yildirim M, Erel A, Kesici D. Is the combination of calcipotriol and PUVA effective in vitiligo? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17: 299-302.
34. Arca E, Taştan HB, Erbil AH, ve ark. Narrow-band ultraviolet B as monotherapy and in combination with topical calcipotriol in the treatment of vitiligo. *J Dermatol* 2006; 33: 338-343.
35. Ada S, Sahin S, Boztepe G, ve ark. No additional effect of topical calcipotriol on narrow-band UVB phototherapy in patients with generalized vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005 ;21:79-83.
36. Patel NS, Paghdal KW, Cohen GF. Advanced treatment modalities for vitiligo. *Dermatol Surg* 2012; 38: 381-391.
37. Saraceno R, Nisticò SP, Capriotti E, Chimenti S. Monochromatic excimer light 308 nm in monotherapy and combined with topical khellin 4% in the treatment of vitiligo: a controlled study. *Dermatol Ther* 2009; 22: 391-394.
38. Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L. Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol* 1997; 133:1525-1528.
39. Njoo MD, Spuls PI, Bos JD, ve ark. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol* 1998;134:1532-1540.
40. Kanwar AJ, Dogra S, Parsad D, Kumar B. Narrow-band UVB for the treatment of vitiligo: an emerging effective and well-tolerated therapy. *Int J Dermatol* 2005; 44: 57-60.

41. Parsad D, Kanwar AJ, Kumar B. Psoralen-ultraviolet A vs. narrow-band ultraviolet B phototherapy for the treatment of vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 175-177.
42. Bhatnagar A, Kanwar AJ, Parsad D, De D. Psoralen and ultraviolet A and narrow-band ultraviolet B in inducing stability in vitiligo, assessed by vitiligo disease activity score: an open prospective comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21: 1381-1385.
43. Nicolaidou E, Antoniou C, Stratigos AJ, et al. Efficacy, predictors of response, and long-term follow-up in patients with vitiligo treated with narrowband UVB phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 274-278.
44. Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TM, Hawk JL. Randomized double-blind trial of treatment of vitiligo: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs Narrowband-UV-B therapy. *Arch Dermatol* 2007;143:578-584.
45. Scherschun L, Kim JJ, Lim HW. Narrow-band ultraviolet B is a useful and well-tolerated treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2001;44: 999-1003.
46. Kanwar AJ, Dogra S. Narrow-band UVB for the treatment of generalized vitiligo in children. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30:332-336.
47. Natta R, Somsak T, Wisuttida T, Laor L. Narrowband ultraviolet B radiation therapy for recalcitrant vitiligo in Asians. *J Am Acad Dermatol* 2003;49: 473-476.
48. Sitek JC, Loeb M, Ronnevig JR. Narrowband UVB therapy for vitiligo: does the repigmentation last? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 891-896.
49. Menchini G, Tsourelis-Nikita E, Hercogova J. Narrow-band UV-B micro-phototherapy: a new treatment for vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 171-177.
50. Le Duff F, Fontas E, Giacchero D, et al. 308-nm excimer lamp vs. 308-nm excimer laser for treating vitiligo: a randomized study. *Br J Dermatol* 2010;163:188-192.
51. Baltás E, Csoma Z, Ignác F, et al. Treatment of vitiligo with the 308-nm xenon chloride excimer laser. *Arch Dermatol* 2002;138:1619-1620.
52. Taneja A, Trehan M, Taylor CR. 308-nm excimer laser for the treatment of localized vitiligo. *Int J Dermatol* 2003;42: 658-662.
53. Hong SB, Park HH, Lee MH. Short-term effects of 308-nm xenon-chloride excimer laser and narrow-band ultraviolet B in the treatment of vitiligo: a comparative study. *J Korean Med Sci* 2005;20: 273-278.
54. Casacci M, Thomas P, Pacifico A, et al. Comparison between 308-nm monochromatic excimer light and narrowband UVB phototherapy (311-313 nm) in the treatment of vitiligo a multicentre controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 956-963.
55. Radakovic-Fijan S, Fürsinn-Friedl AM, Hönigsmann H, Tanew A. Oral dexamethasone pulse treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 44: 814-817.
56. Seiter S, Ugurel S, Tilgen W, Reinhold U. Use of high-dose methylprednisolone pulse therapy in patients with progressive and stable vitiligo. *Int J Dermatol* 2000;39: 624-627.
57. Lee Y, Seo YJ, Lee JH, Park JK. High-dose prednisolone and psoralen ultraviolet A combination therapy in 36 patients with vitiligo. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 499-501.
58. Rath N, Kar HK, Sabhnani S. An open labeled, comparative clinical study on efficacy and tolerability of oral minipulse steroid (OMP) alone, OMP with PUVA and broad/narrow band UVB phototherapy in progressive vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74: 357-360.
59. Elgoweini M, Nour El Din N. Response of vitiligo to narrowband ultraviolet B and oral antioxidants. *J Clin Pharmacol* 2009; 49: 852-855.



60. Schallreuter KU, Wood JM, Lemke KR, Levenig C. Treatment of vitiligo with a topical application of pseudocatalase and calcium in combination with short-term UVB exposure: a case study on 33 patients. *Dermatology* 1995; 190:223-229.
61. Sanclemente G, Garcia JJ, Zuleta JJ, ve ark. A double-blind, randomized trial of 0.05% betamethasone vs. Topical catalase/dismutase superoxide in vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008; 22: 1359-1364.
62. Bakis-Petsoglou S, Le Guay JL, Wittal R. A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of pseudocatalase cream and narrowband ultraviolet B in the treatment of vitiligo. *Br J Dermatol*. 2009;161:910-917.
63. Njoo MD, Westerhof W, Bos JD, Bossuyt PM. A systematic review of autologous transplantation methods in vitiligo. *Arch Dermatol* 1998; 134:1543-1549.
64. Gupta S, Kumar B. Epidermal grafting in vitiligo: influence of age, site of lesion, and type of disease on outcome. *J Am Acad Dermatol* 2003;49: 99-104.
65. van Geel N, Ongenaes K, De Mil M, ve ark. Double-blind placebo-controlled study of autologous transplanted epidermal cell suspensions for repigmenting vitiligo. *Arch Dermatol* 2004;140:1203-1208.
66. Pianigiani E, Risulo M, Andreassi A, ve ark. Autologous epidermal cultures and narrow-band ultraviolet B in the surgical treatment of vitiligo. *Dermatol Surg* 2005;31: 155-159.

## **Tedavi Güçlüğü Yaşanan Hastalıklar**

### **Mikozis Fungoides Tedavisi**

#### **Hatice ERDİ ŞANLI**

Kutanöz T hücreli lenfomalar (KTHL) deriyi tutan ektranodal nonhodgin lenfomalarıdır. Atipik, serebriform CD4+ yardımcı T hücrelerinin klonal genişlemesi ve deride epidermotropik infiltrasyona neden olmasıyla ortaya çıkar. Mikozis fungoides KTHL ların en sık (%50) görülen formudur (nonhodgin lenfomaların %1-2.2'si). Sezary sendromu (SS) daha az (KTHL'ların %3-5) görülen lösemik formudur. Son yıllarda hastalığın daha agresif varyantları tanımlanmıştır.<sup>1,2</sup> MF insidansı her 100.000 kişide 0.36-0.90 olarak bildirilmiştir.<sup>3,4,5</sup> MF genellikle sessiz seyrederek. İlk bulguları deride ortaya çıkar. Hastalığın klinik evresine göre yaşam süresi birkaç aydan birkaç dekata kadar değişir. MF, diğer birçok inflamatuvar hastalığa benzediği için tanısı gecikir. Yavaş seyirlidir. Hastalığın yama, plak ve tümör olmak üzere 3 klasik fazı tanımlanmıştır. Tedavi edilmeyen olgularda makul ve plak lezyonlar tümörlere dönüşür veya eritroderma gelişir. Lenfadenopati, daha geç olarak da viseral tutulum görülebilir. Makul ve plak safha olmadan tümöral lezyonlarla başlayabilir. Tümörler viole, ekzofitik olup tercihen yüz ve vücut kıvrım bölgelerinde lokalize olur. Yüzeyleri ülser olur ve sekonder infeksiyon gelişir.

En sık görülen semptom kaşıntıdır. Tümörlerde CD30+ (Ki-1+) anaplastik büyük hücre transformasyonu gelişebilir. Hastalık ileri faza geçmedikçe ateş, halsizlik, kilo kaybı ve gece terlemesi gibi konstitusyonel semptomlar gelişmez.<sup>3,6</sup> Follikülotropik MF, pagetoid retikülozis, granulomatöz gevşek deri görümlü MF bazı varyantlarıdır. SS hastalığın lösemik formu olup eritrodermi, lenfadenopati, kanda sezary hücrelerinin sayısı  $1000/\text{mm}^3$  den fazladır, CD4/CD8 oranı 10'un üzerindedir. KTHL'nın küratif bir tedavisi yoktur ve hastalıkta relaps görülür. Hedef klinik remisyon, semptomların iyileştirilmesi, ilerlemeyi durdurmak, hastalısız sağ kalım süresini, sağ kalım süresini uzatmak ve yaşam kalitesini iyileştirmektir.<sup>3,7</sup> KTHL'da tedavi seçenekleri klinik evrelemeye, dayalı olarak belirlenmektedir (Tablo 1)<sup>2,8</sup>.

#### **Tedavi Zorlukları**

Mikozis fungoides tedavisinde en önemli zorluklar küratif tedavinin olmaması, hastalığın progresyonuna engel olabilecek immunsupresyon yapmayan tedavi yöntemlerinin olmaması, tedavi yan etkileri, var olan tedavilerle elde edilen remisyon sürelerinin kısa olması ve relapsa engel olunamamasıdır. Erken evrede refrakter olgularda tedavi seçimi dikkatli yapılmalı, agresif uygulamalardan kaçınılmalıdır. İleri evrelerde hastalık komplikasyonları da tedavi uygulamalarında kısıtlayıcı olabilir, İnatçı

kaşıntıların tedavisi de güçtür ve yaşam kalitesini bozar. Tedavi sırasında immun sistem korunmalıdır. Erken agresif tedavi yöntemleri hızlı tekrarlamalara neden olur ve tedaviyle ilgili morbidite ve mortalite artar. Erken evrede topikal deriye yönelik tedaviler ve fototerapi ile hastalık genellikle kontrol edilir, yaygın deri hastalığı veya periferik tutulum, tümör ve nodal hastalıkta ise biyolojik ajanlar, radyoterapi ve kemoterapi gibi sistemik tedavi ajanlarından yararlanır. Kombinasyon tedavileri ile tedavi cevabı daha yüksektir. Fakat ileri evrede genellikle kısa sürede relaps olur. Mikozis Fungoideste kullanılan tedavi yöntemleri ile elde edilen tam cevap oranları Tablo 2 de belirtilmiştir.<sup>9</sup>

**Tablo 1.** Mikozis Fungoides ve Sezary sendromunda klinik evreleme (TNMB sınıflaması) (B:Kan; M:Metastaz; N:Nodul; T:Tümör)

		T1:sınırlı yama/plak (vücut alanının <%10)	T2:generalize yama/plak (vücut alanının ≥%10)	T3:tümör	T4:eritroderma
N0:ele gelen lenf nodu yok	M0	IA	IB		IIIA
N1:ele gelen lenf nodu var, histoloji normal	M0	IIA		IIB	IIIB
N2-3: lenf nodu normal (N2) veya büyük (N3), histolojik tutulum var	M0	IVA			
N0-3 Viseral tutulum	M1	IVB			
B0:	Periferik kanda belirgin sezary hücresi yok				
B1:	Tümör yükü düşük, B2'den daha az hücre var				
B2:	Periferik kanda >1000/μL sezary hücresi var ve klonal				

Aşağıda kullanılan tedavi yöntemleri, tedavinin seçimi ve karşılaşılan güçlükler anlatılmıştır.

## Tedavi Yöntemleri

### Deriyi Hedefleyen Tedaviler

**Topikal kortikosteroidler:** Kortikosteroidler intersellüler molekülleri inhibe eder, lenfositlerin endotele bağlanmasını engeller ve lenfositlerde apoptozisi indükler. Topikal kortikosteroidler erken yama ve plak safhasında etkili olurlar. Ancak etkisi kısa sürelidir. İleri vakalarda (IB) veya refrakter olgularda adjuvan olarak kullanılabilirler. T1 hastalıkta %63, T2 hastalıkta %25 tam remisyona sağlar, etki ortalama 9 ay sürer.<sup>4</sup> Cevap süresi lezyonların yaygınlığı ve lezyon kalınlığıyla da ilgilidir. Klas II-III topikal steroidler PUVA ile kombine olarak sıklıkla kullanılır.<sup>9</sup>

**Topikal kemoterapötikler:** Erken evre hastalıkta dikkat çekici etkileri vardır ve birinci basamak tedaviler arasındadır. Ancak bu ilaçların uygulama sırasındaki güçlükler ve yan etkiler kullanımı kısıtlamaktadır.<sup>4</sup>

**Topikal mechlorethamin (chlormethin, nitrogen mustard):** Birçok ülkede erken evre MF de birinci basamak tedavidir.<sup>9</sup> Yüzeysel hastalıkta etkili olup %0.01 veya %0.02 aköz solüsyon veya yağ bazlı emülsiyonları kullanılır. Erken evre MF de tam cevap %72 dir ve remisyon uzun sürebilir. En uzun remisyon >8 yıldır. Deri lezyonları >6 ayda iyileşebilir ve idameye geçilir fakat uzun dönem idamenin yararı bildirilmemiştir.<sup>9</sup> Evre I' de %26-76, Evre III' de %22-49 tam cevap bildirilmiştir, yağ bazlı preparatları daha iyi tolere edilir.<sup>2</sup> Mechlorethamine %0.02 jel formunun da etkin ve emniyetli kullanımı vardır.<sup>10</sup> Sadece lezyonlara mı yoksa tüm vücuda mı uygulanması konusunda konsensus yoktur. En önemli yan etkisi iritan ve alerjik kontakt dermatit( %40 )ve sekonder deri maligniteleri gelişimidir ( % 4 ).<sup>2</sup>

**Topikal carmustin (BischlorethylNitrosurea-BCNU):** Alkilleyici bir ajan olup 10-20mg/dl konsantrasyonda aköz solüsyon veya merhem şeklinde kullanılır. T1 hastalıkta %86 tam cevap, T2 hastalıkta %47 tam cevap elde edilmiştir. Uygulanan bölgede hemen daima eritem gelişir ve topikal uygulamayı takiben gelişen eritem birkaç haftada yatıştır, takiben telenjektazi gelişebilir ve bu aylar hatta yıllarca sürebilir. Kemik iliği supresyonu hafif lökopeni (%3,7) yapabilir. İrritan ve alerjik kontakt dermatit ortaya çıkabilir. Carmustin karsinojendir. Solüsyonları hazırlarken buharıyla temastan kaçınılmalıdır. Solüsyon plastik eldivenlerle uygulanır. Yüze uygularken çok dikkatli olunmalıdır.

**Tablo 2.** KTHL 'da erken ve ileri evrede tam cevap oranları (%)

	Erken evre KTHL	İleri evre KTHL
Darband UVB	60	-
PUVA	80	-
Ekstrakorporeal fotoferez	70	20
İnterferon-alfa	70	30
EKF+İnterferon-alfa	60	25
Retinoid ( klasik )	30	30
Retinoid+PUVA	70	30
Bexaroten (oral)	60	60
Gemcitabin	-	22
Pegylated lipozomal doxorubicin (Peg-doxo)	55	55 ( evreIV sonrası %6.1)
Alemtuzumab	-	50
Zanolimumab	-	10
Histon-asetilaz inhibitörleri	-	5
Denileukin diftitox	-	10

**Bexaroten jel:** FDA tarafından %1 bexaroten jel diğer tedavilere dirençli veya peristan ya da önceki tedavileri tolere edemeyen evre IA ve IB KTHL hastalarında deri lezyonlarının topikal tedavisinde uygun bulunmuştur. Erken evre refrakter KTHL hastalarında yapılan faz III çalışmalarında toplam cevap %44 olarak bildirilmiştir.<sup>2</sup> Tam cevap %21, toplam cevap %63, tedavi naive hastalarda toplam cevap %75 olarak

bildirilmiştir. Bexaroten jel sadece uygulandığı bölgede etkilidir ve son derece irritandır. Önerilen uygulama sıklığı günde 4 kezdir. Ancak günde 2 kez nadiren 3 kez uygulanabilir. Optimal cevap için 6–12 ay (ort 10,5 ay )kullanılmalıdır. Bexaroten uygulanan bölgede kızarıklık ve kaşıntıya neden olabilir. Kortikostreoidli topikler ile kombine edildiğinde bu yan etkiler azaltılabilir. Remisyon süresi 24 aydır.<sup>9</sup>

**Radyoterapi:** KTHL son derece radyosensitif bir tümördür. Elektron beam radyoterapi izole lokalize deri lezyonlarında kullanılabilir. Kalın plaklar ve tümöral lezyonların küçültülmesinde de yararlı olabilir Nispeten düşük doz enerjili radyoterapi gerekir. Gerektiğinde tekrarlanabilir bir tedavidir.<sup>3</sup>

**Total Deri elektron beam tedavi (TDEBT):** Diğer deriye yönelik tedavilere dirençli diffüz plak lezyonlarda veya tümöral lezyonların tedavisinde Avrupa’da en sık kullanılan tedavi yöntemidir. Deriye homojen olarak verilir. Dermis altındaki yapılar korunur. Verilen dozun %80’i ilk 1 cm, %5’i 2cm derinliğe ulaşır. Doz 30-36 Gy fraksiyone olarak verilir. Akut toksisitesi bulantı, eritem, deskuamasyon, alopesi ve tırnak kaybidir. Uzun dönemde telenjiektazi, kuruluk ve karsinojenite riski vardır.<sup>2, 6</sup> Evre IA-IIA hastalıkta tam remisyon %56–96 arasında değişmektedir. Evre IA hastaların %33-52’sinde, IB hastaların %16’sında 10 yıl hastaliksız sağ kalım elde edilmiştir.<sup>1</sup> Daha ileri evre hastalıkta cevap hızı azalır ancak palyatif etkisi iyidir. İleri evrelerde TDEB tedavisi sonrası adjuvan PUVA tedavisi kullanılarak, hastaliksız sağ kalım süresinin iyileştirildiği bildirilmiştir.<sup>6</sup> TDEB tedavisi retinoidler, PUVA veya EKF gibi sistemik tedavilerle kombine edilebilir.<sup>2</sup> TDEBT erken evre MF’de etkin bir tedavi yöntemi olmakla birlikte oldukça kompleks bir teknik olması, interdisipliner işbirliği gerektirmesi, özel bir merkez ve deneyim gerektirmesi gibi zorlukları bulunmaktadır.

## **Fototerapi**

**PUVA:** Evre I ve II de en çok kullanılan tedavi yöntemidir. Evre I’de toplam cevap %95, tam cevap %65 olup ortalama cevap süresi 43 aydır. Haftada 2-4 seans remisyon elde edilene kadar ya da kabul edilebilir cevap alınan kadar uygulanabilir. İleri evrelerde tek başına etkili değildir. İnterferon alfa, bexaroten gibi tedavilerle kombinasyonlar etkinliğini artırır.<sup>3,6</sup> Nonmelanoma deri kanserlerinden korunmak için total PUVA dozu 200 seansdan az, total kümülatif doz 1200 J/cm2 ile sınırlanmalıdır.<sup>3</sup>

**UVB:** Etki mekanizması kesin değildir. Muhtemelen T hücrelerin apoptozisi induklenmektedir. UVB (290-320 nm) derin dermise yeterince penetre olamadığından evre I’ de kullanılabilir. Tam cevap %74 olarak bildirilmiştir. İyi tolere edilir, ancak karsinogenez induklenebilir.<sup>4</sup>

**Darbant UVB:** Darbant UVB (311-312 nm) son yıllarda erken MF tedavisinde kullanılmaktadır. Tam cevap %83 olarak bildirilmiştir. Erken evre MF tedavisinde relapsın ( %35,5 ) düşük olduğu ve relapsız sürenin uzun ( ort.55,5 ay ) olduğunu bildirilmiştir.<sup>11</sup> Darband UVB kullanımını kısıtlayan bir özellik kısa tedavi aralıkları gerektirmesidir.(<10 gün) Çünkü fototoksosite gelişebilir. Uzun dönemde fotoyaşlanma ve karsinojenite gelişebilir.<sup>4</sup>

### Fotodinamik tedavi

Topikal olarak 5-aminolevülenik asit uygulamasını takiben 630±15nm dalga boyu ışına tabi tutmaya dayalı bir tedavi yöntemidir. Çalışmalarda fotodinamik tedavinin selektif olarak malign T lenfositlerini hasarlandırma kapasitesinde olduğu gösterilmiştir. MF plaklarındaki derinde yerleşen lenfositlere ulaşamadığından çok büyük plak ve tümöral lezyonlarda önerilmez. Bu yöntemden son zamanlarda direk deriye etkili tedavilere refrakter yama/plakla sınırlı KTHL'da uygulanmıştır. Tedavi sonrası hastalar yakın takibe alınmalı klinik remisyona olduğu halde histopatolojik remisyonun görülmediği ve geç nüks görülen olgular bildirilmiştir. Erken evrede refrakter lezyonlar üzerine etkinliği bildirilmekle birlikte ileri çalışmalar gereksinim vardır.<sup>12</sup>

### Sistemik Tedaviler

**İnterferon-α:** KTHL'da primer kullanılan interferon, interferon-α'dır. Hücresel siklusun duraklamasını indükler, seçilmiş hücrelerde apoptozisi indükler. Sitotoksik T hücre aktivasyonu, makrofaj ve NK hücre aktivasyonu gibi immun sitümulator etkileri vardır.<sup>13</sup> KTHL'nin tüm evrelerinde etkilidir, ancak erken evrede etkinliği daha yüksektir. İnterferon-α, 3-18 milyon IU haftada 3 kez, subkutan uygulanmaktadır. Refrakter olgularda anti interferon antikolar nedeniyle etkinliği azalır. Nötralizan antikor gelişimi azaldığı için PUVA ile birlikte kullanılmalıdır. Bu şekilde etkinlik de artmaktadır.<sup>4,7,14</sup> 39 MF hastasında ( bütün evereler ve SS ) PUVA 3 kez/hafta + interferon-α ( maximum tolere edilen doz 12 milyon IU/ m2 ) ile yapılan faz I ve faz II çalışma sonucunda ortalama cevap %100 ( %62 tam remisyon ) bulunmuştur. Evre IB ve IIA da remisyon oranları ( %79, %80 ) daha yüksek bulunmuştur.<sup>15</sup> İnterferonun en sık karşılaşılan yan etkisi "flu like" semptomlardır. Ateş, halsizlik, artralji ve myalji gelişir. Genellikle ilk haftalardan sonra yatıştır. Yatarken asetaminofen alınarak önlenabilir. Kronik konstitusyonel semptomlar, yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı, diare, saç dökülmesi, depresyon yapabilir. Nadiren tiroit disfonksiyonu, lökopeni, trombositopeni, karaciğer enzimlerinde ve lipitlerde yükselmeye neden olabilir.<sup>4</sup>

**Ekstrakorporeal fotokemoterapi (EKF):**EKF'nin KTHL'da kullanımı, 1988 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. EKF etki mekanizması arasında DNA hasarı ve lenfosi-

totoksisite, apopitozun indüklenmesi, TH1/TH2 oranının normale döndürmesi, soluble interlökin-2 seviyesini artırması, TNF seviyesini artırması en iyi bilinenlerdir.<sup>7</sup>

İleri evre, eritrodermik KTHL (T4, evre III ) tek başına veya diğer tedavi modelleri ile kombine olarak birinci basamak tedavidir.<sup>4</sup> Erken evre MF'de kullanımı tartışmalıdır. EKF' nin KTHL'da kullanılan standart şeması 4 haftada bir ardışık 2 gün uygulanması şeklindedir. Tek başına uygulandığı gibi interferon, TDEBT, PUVA, kemoterapi, bexaroten gibi tedavi yöntemleri ile kombine uygulanabilir.<sup>2</sup>

KTHL'da EKF tedavisinin başarısını yükselten faktörler tanımlanmıştır. Bunlar: Hastalığın süresinin kısa olması (<2 yıl ), büyük LAP ve major organ tutulumu olmaması, lökosit sayısının 20.000/mm<sup>3</sup>'den az olması, sitotoksik lenfosit sayısının normale yakın olması, periferde sezary hücreleri bulunması (mononükleer hücrelerin %10-20'si ), NK hücre aktivitesi normal veya normale yakın olmalı, daha önce yoğun kemoterapi almamış olması, plak lezyonların vücudun %10-15 inden daha fazlasını kaplamamasıdır.<sup>16</sup>

**Oral Bexaroten:** Bexaroten insanlarda çalışılan ilk sentetik yüksek selektif RXR retinoididir. Primer olarak apopitozu indükler. İmmun supresyon yapmazlar anti tümör cevabı uyararak immunfonksiyonları artırır. 1999 yılında, daha önce en az bir sistemik tedavi almış tüm evrelerdeki refrakter KTHL olgularında FDA tarafından onaylanmıştır. Oral olarak alınmaktadır. Klinik çalışmalar sonunda önerilen doz 300 mg/ gündür, 5 gün süreyle kullanılır. Tedavi 3 haftada bir tekrarlanır. Bexaroten ile yapılan faz II ve Faz III çalışmalarda ortalama cevap tüm evreler için %48 olarak bildirilmiştir.<sup>17,18</sup> Bexaroten ile en iyi cevap maküler ve erken plak lezyonlarda bulunmuştur. Tek ajana refrakter KTHL da bexaroten topikal steroidler, topikal kemoterapötikler, PUVA, interferon- $\alpha$ , EKF, denileukin diftitox ile kombine edilebilir. Bexaroten yan etkileri sıklıkla laboratuvar anormalliklerle sınırlı, genellikle doz bağımlı ve tedavi kesilmeden kontrol altına alınmazlar. En sık görülen ve en önemli yan etkileri hipertrigliseritemi (%82), hiperkolesterolemi (%30), santral hipotiroidizm (%29), lökopeni (%11) ve baş ağrısı olarak bildirilmiştir. Hipertrigliseritemi yan etkisini gidermek için fenofibrate ve statinler, hipotiroidi için tiroid hormon replasmanı gerekir.<sup>3,4</sup>

**Denileukin Diftitox (DAB389IL-2, Ontak ):** IL-2 molekülü ile difteri toksinin bir bölümünden oluşmuş rekombinan füzyon proteindir. DD, T hücrelerinin üzerindeki yüksek veya orta affiniteli IL-2R ile bağlanır; hücre içine alınır; protein sentezi inhibe edilerek hücre ölümüne neden olur. Persistan veya rekürren IL-2 reseptörünün CD25 komponentini eksprese eden KTHL da 1999 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. IV infüzyon şeklinde uygulanır. Klinik çalışmalarda uygulanan dozaj 9 ve 18  $\mu$ g/kg/g, günde bir kez 5 gün süreyle uygulanır ve 3 haftada bir tekrar edilir. DD ile KTHL hastalarında yapılan faz III çalışmalarda toplam cevap %37 olarak saptanmıştır.<sup>19</sup> CD25 varlığı cevap verenler ile vermeyenler arasında fark göstermez.<sup>18</sup> DD ile en sık görülen yan etkiler hipoalbuminemi, 2/3 hastada ateş, titreme, hipotoni, bu-

lantı kusma, karaciğer enzimlerinde artış görülür. Nadiren alerjik reaksiyonlar (ürtiker, anafilaksi ) gelişir. DD sırasında ciddi reaksiyonlar görülebilir. Ateş, vasküler sızma sendromu, gastrointestinal olaylara sekonder dehidratasyon bunlar arasındadır.<sup>3,4</sup>

**Vorinostat:** Vorinostat bir histon deasetilaz (HDAC) inhibitörüdür. Histon asetilasyonunu indükleyerek indirekt yoldan hücre bölünmesini durdurur ve apoptozise yol açar. Persistan, rekürren veya progresif ve daha önce 2 sistemik tedavi ajanı almış KTHL'da 2007 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Klinik çalışmalarda önerilen doz oral yoldan günde 400 mg dir.<sup>21</sup> Faz IIB çalışmalarda ortalama cevap %30 olarak bildirilmiştir.<sup>22,23</sup> Vorinostat kullanımı sırasında olguların %10'undan fazlasında karşılan yan etkiler diare, yorgunluk, bulantı, kilo kaybı, alopesi, konstipasyon, kas spazmı, kusma, kaşıntı, baş ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonu, ağız kuruluğudur. Daha az görülen ancak ciddi yan etkiler arasında pulmoner emboli, derin ven trombozu, myokart infarktüsü, senkop, inme, dehidratasyon, gastrointestinal hemoraji, sepsis, streptokokkal bakteriyemi, enterokokal enfeksiyonlar sayılabilir.<sup>21,22,23</sup> Vorinostat interferon- $\gamma$ , bexaroten, fototerapi, EKF ile kombine edilebilir.

**Romidepsin (Istodax):** 2009 yılında daha önce bir sistemik tedavi almış olan KTHL tedavisinde FDA tarafından onaylanmıştır. Sadece KTHL da değil periferel T hücreli lenfomada da etkilidir. Ortalama cevap %34,14 mg/kg 4 saatte bir infüzyon, 1,8. ve 9. günlerde, 28 günlük sikluslar şeklinde verilir. Genelde iyi tolere edilmekte ve remisyon süresi uzundur( bazı hastalarda 3 yıl ).<sup>24</sup>

**Sitostatikler:** Pürin analogları (Pentostatin, Fludarabin, Gemsitabin ), Methotreksat, Doxorubisin ve Pegylated Doxorubisin tek ajan olarak kullanılan sitostatiklerdendir. İleri evre KTHL tedavisinde kullanılırlar.<sup>3</sup> Sistemik kemoterapötik kombinasyonları olarak ileri evre KTHL' da CHOP (Cyclophosphamide, doxorubicin, vinritine, prednisolone), VICOP-B (idarubicine, etoposide, cyclophosphamide, vincristine, bleomycine, prednisolone), EPOCH (etoposide, vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, prednisolone), COMP (cyclophosphamid, vincristine, methotreksat , prednisolone) ve CMED (cyclophosphamide, methotreksat, etoposide, dexamethasone) şemalarından yararlanılmaktadır.<sup>3,4</sup>

**Düşük doz methotreksat:** Özellikle eritrodermik MF (T4, evre III) de etkinliği gösterilmiştir. Nispeten iyi tolere edilen etkili refrakter erken safha MF de kullanımı önerilmektedir. Refrakter yama/plak/tümör 69 hastada, ortalama doz 25 mg/hafta, T2 olan 60 hastanın %12'si tam remisyon, %33 toplam cevap bulunmuştur.<sup>25</sup>

**Pegylated liposomal Doxorubicin (Peg-Doxo, Doxil):** Doxorubicin, antirasiklin grubundan, topoizomeraz inhibitörüdür(Ca hücrelerinde predominant). Terapötik indeksi düşük, hematolojik yan etki yüksek ve kardiyotoksik ve kümülatif dozla iliş-



kilidir(450-550 mg/m<sup>2</sup> yi aşmamalı). Peg doxo yarılanma ömrü uzatılarak dokulara daha fazla akümüle olması sağlanan bir formülasyondur. Hastaların %20sinde dozu kısıtlayan özellikle eritrosesstezi gibi mukokutanöz yan etkiler vardır. Faz II çalışmalarında toplam cevap %84,2, tam cevap %42 ( Evre I-IIA ve IIB-IV hastaları arasında fark bulunmamıştır.<sup>26</sup> EORTC tarafından planlanan Faz II çalışmalarında ileri evre 49 hasta ( 9 merkez ) da toplam cevap %40,8 bulunmuştur. Ortalama cevap süresi 6 ay bulunmuştur.<sup>27</sup> Peg-Doxo erken evre MF ve ileri evre ve agresif KTHL'da diğer kemoterapötik ajanlarla kombine edilmeye uygun aktif ve emniyetli bir ajandır (grade II-IV toksisite % 11).

**Pralatrexate:** Yeni hedeflenmiş antifolat (reduced folat carrier ( RFC ) için yüksek affinite ) kanserli hücrelere folat taşınmasını engeller. Pralatrexate relaps ve refrakter periferik T hücreli lenfomada( PTHL) FDA tarafından uygun bulunmuştur. Faz I çalışma ( açık, çok merkezli ) 17 KTHL da cevap % 53 ( 7 hasta parsiyel, 2 hasta tam remisyon ) tür. FDA tarafından daha önce bir veya iki sistemik tedavi alan refrakter ileri evre MFde kullanıma uygun bulunmuştur. En önemli yan etkisi mukozit, trombositopeni, bulantı, halsizliktir.<sup>28,29</sup>

**Allojenik hematopetik kök hücre transplantasyonu:** Yüksek riskli hastalık (tümör, eritrodermik, transforme MF, follikülotropik subtip ), biyolojik tedavilere dirençli olgular ve tedavilere dirençli genç hastalarda uzun süreli remisyon veya küratif tedavi olarak umut vadeden bir yöntemdir. Bu tedavinin graft versus lösemi/lenfoma etkisinden yararlanılmaktadır. İleri evre MF/SS AHCT –retrospektif çalışma, ilk büyük çok merkezli çalışmada toplam yaşam %66 1 yıl, %54 3 yıl olarak saptanmıştır. Bu çalışmada uygunsuz donör, ileri evre hastalık, myeloablatif hazırlık rejimlerinin ortalama yaşamı olumsuz etkilediği tespit edilmiştir. Diğer immunoterapi ve kemoterapilere dirençli ileri evre KTHLda azaltılmış hazırlık rejimi ile allojenik kök hücre nakli hastalığın uzun süreli kontrolünde yarar sağlayabilir.<sup>30</sup> Otolog kök hücre transplantasyonu ile tedavi edilen hastalarda relaps sık ve hızlı bulunmuştur.

## **Tedavi Seçimi**

Tedavi yöntemleri seçiminde evreleme esastır. Ancak mikozis fungoidesin follikülotropik formunda ve büyük hücre transformasyonu görülen olgularda tedavi ileri evre hastalarda yapılan tedavi yaklaşımları gibidir.

### **Erken Evre Hastalık**

Evre IA, IB, IIA hastalık erken evre olarak sınıflanmıştır. Bu safhada makül, papül veya plaklar (T<sub>1</sub>,T<sub>2</sub> hastalık ) vardır tümör eritrodermi yoktur ve klinik lenf nodu 1,5 cm altındadır (LN0-LN1). Ve visseral metastaz yoktur. Vücudun <%10'undan azını kaplayan makül ve plaklarda (T<sub>1</sub>) normal yaşam beklentisi vardır. Ancak hastaların %8-

23'ü büyük hücreli transformasyonu gösterebilirler ve bu da yaşam süresini, kısaltır ( 2–19 ay ). İleri evre hastalarda ortalama yaşam süreci 5 yıl transforme MF de ortalama 2 yıldır yani transforme MF prognozda ileri evre hastalıktan daha önde gelen seçkin bir yere sahiptir. Erken evre MF de normal yaşam beklentisi varken, 5 yıllık yaşam beklentisi evre IIa'da %70, IIb-IIb'de %49 IV'de %36 dır.<sup>9</sup>

Erken Evre (Evre IA, IB, IIA) MF de direk deriyi hedefleyen tedavi yöntemlerinden (opikal kortikosteroid, topikal kemoterapi, topikal retinoid, fototerapi, interferon, elektron beam tedavi) yararlanılmaktadır. Bu evre de kemoterapi küratif olmayıp, intrinsek anti tümör immunitiyi bozarak tümörün ilerlemesine neden olur. Deriye yönelik tedavi alternatiflerinin seçiminde doktorun deneyimleri, olanakları ve tercihi, hastanın tercihi önemlidir. Bu tedavi yöntemlerinden biri diğerinden daha üstün değildir.<sup>6,14</sup> Deriye yönelik tedavilerle T1 ve T2 (yama/plak) hastalarının çoğu remisyona girer. Ancak rekürrensler sıklıdır. Her tekrar farklı tedavi yöntemlerini ve kombinasyonlarını gündeme getirir. Hastaların çoğu yavaş yavaş bir üst evreye ilerler ve daha agresif ve toksik tedavilere ihtiyaç duyulur.

### **Erken evre refrakter olgular**

Tedavide en önemli grubu oluşturmaktadır. Bu dönemde tedavinin esas hedefi hastalığı deride tutabilmek ve hastalığın progresyon buna engel olabilmektir.<sup>31</sup> Bu hastalarda tedavide en çok PUVA+interferon-alfa ve retinoid kombinasyonlarından yararlanılmaktadır. Oral bexaroten KTHL tüm basamaklarında etkili olup erken evre refrakter olgularda etkili olmaktadır. Refrakter ve relaps erken evre MF lezyonlarında topikal bexaroten jel kullanılabilir. Düşük doz methotrexata,<sup>32</sup> pegylated liposomal doxorubicin<sup>33</sup> erken evre refrakter olgularda tolere edilebilen tedavilerdir. Denileukin diftitox, histon deasetilaz inhibitörleri bu dönemde kullanılabilir. Diğer topikal ajanlar arasında topikal tazaroten, topikal methotrexat, topikal imiquimod ve yine monoklonal antikorlar da erken evre refrakter olgularda değerli ajanlardır. Bu dönemde sistemik kemoterapilerden kaçınılmalıdır. Erken evrede ekstrakorporeal fotokemoterapi tartışmalı olmakla birlikte değişik çalışmalarda evre Ib KTHL hastalarında toplam cevap %64 tam cevap %28 olarak bildirilmiştir.<sup>31</sup>

Erken evre refrakter olgularda deriye yönelik tedaviler ile biyolojik ajanlardan oluşan kombinasyonlar en çok yararlanan tedavi yöntemleridir. PUVA + interferon alfa, PUVA+ bexaroten, TSEB tedavilerin eklendiği kombinasyonlar, topikal kemoterapötiklerle idame yapılabilir.

### **İleri Evre hastalık**

Evre IIB'deki hastalar daha agresiftir ve prognoz kötüdür. T3 ( tümöral ) lezyonlar az sayıda ise lokal radyoterapiye cevap verebilir. Ancak çoğu hastada tümörü temizle-

yecek daha agresif tedavilere gereksinim duyulur. Bu evrede total elektron beam, oral bexaroten, rekombinan füzyon toksin denileukin diftidox (DAB 389-interlökin-2) tedavilerinden yararlanılabilir. Bu tedavilere refrakter ise sistemik kemoterapi kullanılabilir.<sup>5,33</sup>

Evre III veya sezary sendromunda en iyi tedavi yöntemi ekstrakorporeal fotokemoterapidir. Birlikte biyolojik cevap düzenleyicilere gereksinim duyulabilir.

İleri evre MF ve SS' lu hastalarda prognoz kötüdür. Bu hastalarda öncelikle yaşam kalitesini bozmayacak palyatif tedavi rejimleri uygulanır. KTHL'da tümör biyolojisi ve moleküler genetik çalışmalardaki gelişmeler "hedef tedavi" konseptinin gelişmesini sağlamıştır. Bu tedavilerin daha etkili olması ve yan etkilerinin de daha az olması ümit edilmektedir. Bunlar arasında bexaroten, denileukin diftidox, alemtuzumab (anti CD-52), zanolimumab (anti CD4), vorinostat (süber oylanilide hydroxamic acid inhibitörü ), romidepsin , pralatrexate bulunmaktadır.<sup>13,15,28,34</sup>

İlerlemiş ekstrakutanöz tutulumlu hastalarda ise sistemik kemoterapi ve/veya yeni ajanları kullanılır.

## **Mikozis Fungoidesin Agresif Klinik Varyantlarında Tedavi Yaklaşımı**

### **1.Transforme MF**

Büyük hücre transformasyonu insidansı %8–55 arasında değişir. MF'in daha agresif seyirli olması ve yaşam süresinin kısalmasına neden olur. Erken tanınması ve uygunsa daha agresif tedavilerin gündeme getirilmesi gerekir. Dermatopatolojik olarak büyük hücrelerin (küçük lenfositlerin 4 katı büyüklüğünde) hücre popülasyonunun %25'i aşmasıdır. Bu hücreler yuvarlak veya oval santral nükleoluslu immunoblastik görünümlü, lobule serebriform nükleuslu pleomorfik T lenfosit veya CD30+ bol sitoplazmalı nükleolusu belirgin ve Reed-Sternberg benzeri ve dev hücre benzeri hücrelerdir. MF'in bütün evrelerinde görülebilir (Erken evre %14, Evre IIB %25, EvreIV %50 (En sık ileri evrede izlenir), TMF için risk faktörleri: CD25 pozitifliği, Clusterin ekspresyonu bulunması, Treg hücrelerin artması veya azalması, kromozomal tetraploidi ve anöpliodi, çevresel faktörlerle ilişkili bulunmamış.( viral enfeksiyon vs ) MF'li hastalarda yeni papüller, zararsız bile görünse biyopsi yapılmalı! Lenfadenopati varsa PET-CT ve şüphelilerden biyopsi yapılmalı ve lenf bezinde de büyük hücre transformasyonu aranmalıdır. KI incelemesi rutin değildir. İleri evrede gerekirse yapılmalıdır.<sup>35</sup>

Büyük hücre transformasyonu varsa, sistemik kemoterapi, otolog veya allojenik transplantasyon, fokal hastalıkta radyoterapi vs düşünülmelidir. Büyük hücre trans-

formasyonu genellikle agresif klinik seyir ve yaşam süresinin kısalması anlamına gelir. Ancak bazı olgular sessiz seyir de gösterirler !!!

### **2.Folikülotropik MF**

Folikülotropik mikozis fungoides (FMF) EORTC'de KTHL'lerin ayrı bir alt tipi olarak tanımlanmıştır. Dermatopatolojik olarak follikülotropizm ile karakterizedir. FMF'in tedaviye daha dirençli olduğuna ve hastalarda daha kısa yaşam beklentisi olduğuna dair bulgular saptanmıştır.<sup>36</sup> Yapılan çalışmalarda MF'in foliküler varyantının prognoz açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiş. FMF'in prognoz üzerindeki etkisi özellikle erken evre hastalarda belirgin. Doorn ve ark, erken evre MF, 15 yıllık sağ kalım; Konvansiyonel MF: %91, Foliküler MF: %41<sup>37,38</sup> Follikülotropik MF'de tedavi planlanırken ileri evre MF tedavisi gibi yaklaşılır.

### **KTHL'da Komplikasyonlar:**

Hastalığın ileri evrelerinde immun yetmezlik gelişir, bakteriyel enfeksiyonlara ve septisemi, persistan viral enfeksiyonlara yatkınlık gelişmeye başlar. Enfeksiyonlar hastalığın da şiddetlenmesine neden olur. Enfeksiyonlar uygun tedavilerle kontrol altına alınmalıdır. Sekonder malignite insidansı da artar. Tedavi hedeflerinin belirlenmesinde de immün yetmezlik durumu en önemli faktörlerden biri haline gelmiştir.<sup>9</sup>

### **KTHL'da Pruritus Tedavisi**

KTHL da kaşıntı çok şiddetli ve rahatsız edici olup yaşam kalitesini bozabilir. Genel prevalansı % 66 dır. MF' den çok SS'unda, erken evreden çok ileri evrede ortaya çıkar.<sup>39</sup> Kaşıntı tedavisinde esas hastalığı hedefleyen tedavilerdir ancak hastalık tedavisine yönelik ajanların kullanılmasına rağmen inatçı kaşıntılar devam edebilir. Kaşıntıya yönelik antihistaminikler ve topikal steroidler gibi standart tedavilere cevap alınmaz. Kaşıntının tam mekanizması üzerine fazla çalışma yoktur. İnterlökinler, (örneğin IL-31) nöropeptidler, (örn. Substans P) proteinazlar, gastrin-releasing peptid ve opioidlerin gibi mediatörler rol almaktadır.<sup>40</sup>

KTHL da kaşıntı tedavisinde hastalığı hedefleyen tedavi yöntemleri yukarda detaylı olarak anlatılmıştır. Kaşıntıyı hedefleyen tedaviler arasında MF ve SS daki kaşıntıyı baskılayan aprepitant (substans-P'nin nörokinin -1 reseptör antagonisti), naloxone/naltrexone ve butorphanol ün (μ-opioid reseptör antagonisti) yararlı etkileri gösterilmiştir. İleri evre MF ve SS da mirtazapine ve gabapentinin de yararından söz edilmektedir. Mirtazapine adrenerjik,seratonerjik ve ve H1-reseptör blokeridir. Gabapentin sinirlerdeki voltaj bağımlı kalsiyum kanallarına bağlanıp, kalsiyum akışı-

nı bloke ederek nörotransmitter salınımını bloke eder. Bazı çalışmalarda talidomidin de yararlı olduğu bildirilmektedir.<sup>40</sup>

## **Özet**

Mikozis fungoides tedavisi evrelemeye dayalı olarak yapılır. Tedavideki en önemli güçlük küratif tedavisinin olmamasıdır. Kombinasyon tedavileri ile başarı oranı artırılabilmesine rağmen hastalarda nüks olabilir. İleri evrelerde nüks oranı daha yüksektir. Erken dönemde deriyi hedefleyen tedavilerden yararlanılır ve bu dönemde agresif, immünsüpresif tedavilerden kaçınılmalıdır. Hastalığın ilerleyen evrelerinde immünsüpresyon ve enfeksiyonlara yatkınlık da ortaya çıkar. Erken agresif tedaviler hızlı tekrarlamalara ve tedaviyle ilgili morbidite ve mortalitede artışa neden olur.

## **Kaynaklar**

1. Keehn CA, Belongie IP, Shistik G, Glass LF. The Diagnosis, staging and treatment option for mycosis fungoides. *Cancer Control* 2007; 14: 102-111.
2. Lansigan F, Foss FM. Current and emerging treatment strategies for cutaneous T-cell lymphoma. *Drugs*. 2010;70: 273-286
3. McFarlane V, Friedmann PS, Illidge TM. What's new in the management of cutaneous T-cell lymphoma? *Clin Oncol* 2005; 17: 174-184.
4. Huber MA, Staib G, Pehamberger H, Scharffetter-Kochanek K. Management of refractory early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Clin Dermatol* 2006; 7: 155-169.
5. Kim EJ, Hess S, Richardson SK, Newton S ve ark. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. *J Clin Invest*. 2005 ; 115:798-812.
6. Parker RS, Bradley B. Treatment cutaneous T-cell lymphoma/ mycosis fungoides.. *Dermatol Nurs* 2006; 18: 566-575.
7. Pichardo DA, Querfeld C, Guitart J ve ark. Cutaneous T-cell lymphoma. A paradigm for biological therapies. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 1755-1765.
8. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, ve ark. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007; 110: 1713-1722.
9. Wollina U . Cutaneous T cell lymphoma: update on treatment . *Int J Dermatol* 2012; 51: 1019-1036
10. Lessin SR, Duvic M, Guitart J, Pandya G ve ark. Topical chemotherapy in cutaneous T-cell Lymphoma *Jama Dermatol* 2013; 149: 25-32
11. Elçin G, Duman N, Karahan S ve ark. Long-term follow up of early mycosis fungoides patients treated with narrowband ultraviolet B phototherapy . *J Dermatol Treat*. 2012; Early online: 1-6 )

12. Fernandez- Guarino M. Emerging treatment options for early mycosis fungoides Clinical, cosmetic and Investigational Dermatology 2013; 6: 61-69.
13. Apisarnthanarax N, Talpur R, Duvic M. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Current status and future directions. Am J Clin Dermatol. 2002; 3: 193-215.
14. Anadolu RY, Birol A, Şanlı H, Erdem C. Mycosis and sezary syndrome: Therapeutic approach and outcome in 113 patients. Int J Dermatol 2005; 44: 559-565.
15. Kuzel TM, Roenigk H, Samuelson E ve ark. Effectiveness of interferon alfa-2a combined with phototherapy for mycosis fungoides and the sezary syndrome. J Clin Oncol 1995; 13: 257-263
16. Knobler R, Jantschitsch C. Extracorporeal photochemo immunotherapy in cutaneous T-cell lymphoma. Transfus Apher Sci 2003; 28: 81-89.
17. Duvic M, Hymes K, Heald P ve ark. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. J Clin Oncol 2001; 19: 2456-2471
18. Duvic M, Martin AG, Kim Y. Phase 2 and 3 Clinical trial of bexarotene (targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. Arch Dermatol 2001;137:581-593
19. Olsen E, Duvic M, Frankel A ve ark. Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol 2001;19: 376-388.
20. Kaminetzky D, Hymes KB. Denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Biologics 2008;2: 717-724
21. Duvic M, Talpur R, Ni Xiao ve ark. Phase 2 trial of oral vorinostat ( suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA ) for refractory cutaneous T-cell lymphoma ( CTCL ). Blood 2007; 109: 31-39
22. Bhupinder S, Jhonson JR, He K ve ark. Vorinostat for treatment of cutaneous manifestation of advanced primary cutaneous T-cell lymphoma. Clin cancer Res 2007;13 :2318-2322,
23. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM ve ark. Phase II Multicenter Trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol 2007;25: 3109-3115
24. Prince HM, Dickinson M Romidepsin for cutaneous T-cell lymphoma. Clin Cancer Res 2012;18: 3509-3515
25. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Mcmillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: A retrospective study in 69 patients. J Am Acad Dermatol 2003; 49: 873-878
26. Pulini S, Rupoli S, Goteri G et al. Pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of primary cutaneous T cell lymphomas. Haematologica 2007; 92 :686-689
27. Dummer R, Quaglino P, Becker JC, ve ark. Prospective International Multicenter Phase II Trial of Intravenous Pegylated liposomal Doxorubicin Monochemotherapy in Patients with stage IIB,IIVA; or IVB advanced Mycosis Fungoides: Final Results From EORTC 21012. J Clin Oncol 2012; 30: 4091-4097

28. O'Connor OA, ProB, Pinter-Brown L, ve ark. Pralatrexate in patients relaps and refractory peripheral T-cell lymphoma : results from the pivotal PROPEL study . J Clin Oncol 2011; 29: 1182-1189
29. Foss F, Horwitz SM, Coiffier B ve ark. Pralatrexate is an effective treatment for relaps or refractory transformed mycosis fungoides: A subgroup efficacy analysis from the PROPEL study. Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia 2012; 12: 238-243
30. Duarte RF, Canals C, Onida F, ve ark. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and sezary syndrome: a retrospective analysis of the lymphoma working party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. J Clin Oncol 2010; 28:4492-4499
31. Huber MA, Staib G, Pehamberger H, Scharffetter-Kochanek K. Management of Refractory Early stage cutaneous T-cell lymphoma . Am J Clin Dermatol 2006;7:155-169
32. Zackheim HS, Kashani-sabet M, Mc Millan. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: A retrospective study in 69 patients J Am Acad Dermatol 2003; 49:873-878
33. Wollina U, Graefe T, Kaatz M. Treatment of relapsing or recalcitrant cutaneous T cell lymphoma with pegylated liposomal doxorubicin. J Am Acad Dermatol 2001;42:40-46
34. Prince HM, Dickinson M Romidepsin for cutaneous T-cell lymphoma. Clin Cancer Res 2012;18: 3509-3515
35. Hermann JL, Hughey LC Recognizing large-cell transformation of mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol 2012 ;67:665-672)
36. Classification of cutaneous T-cell lymphoma: from Alibert to WHO-EORTC. Willemze R, Meijer CJ. J Cutan Pathol. 2006;33 Suppl 1: 18-26.
37. Gerami P, Rosen S, Kuzel T, Boone SL, Guitart J Folliculotropic mycosis fungoides: an aggressive variant of cutaneous T-cell lymphoma Arch Dermatol 2008;144:738-746
38. van Doorn R, Scheffer E, Willemze R Follicular mycosis fungoides, a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis: a clinicopathologic and follow-up study of 51 patients. Arch Dermatol 2002;138:191-198.
39. Vij A, Duvic M Prevalence and severity of pruritus in cutaneous T cell lymphoma Int J Dermatol 2012; 51 : 930-934
40. Ahern K, Gilmore S, Poligone B. Pruritus in cutaneous T-cell lymphoma: A review. J Am Acad Dermatol 2012; 67: 760-768.

## **Melanomda Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri**

**Jasna LIPOZENČIĆ, Dijana CELIĆ, Daniela Ledić DRVAR**

Melanom vakalarının %30'u var olan nevuslar üzerinden gelişirken, geri kalanı de-novo olarak normal görünümlü deri üzerinden gelişir.<sup>1,3</sup> Melanom genelde makül veya nodül olarak gelişir. Erken evrede tanı koyulduğunda tedavisi mümkündür ve cerrahi olarak eksize edilir. Geç tanı durumlarında iç organlara disseminasyon görülebilir ve bu kötü prognozla ilişkilidir. Beyaz ırkta melanoma dışı deri kanserleri en sık görülen deri kanserleridir ve prognozları melanoma göre daha iyidir.<sup>3</sup> Melanom dışı deri kanserleri arasında aktinik keratoz, bazal hücreli kanser ve skuamöz hücreli kanser sayılabilir. Bu kanserler yaşlı hastalarda, güneş gören deri üzerinde gelişir ve uzun süren ultraviyole hasar sonucu derinin bozulmuş immün sistem mekanizmalarından kaynaklanır.<sup>3</sup> Melanom dışı deri kanserlerinde de erken tanı önemlidir.

Melanom dünya genelinde insidansı artan malign epidermal tümörler arasındadır. 1960 yılından 1980'lerin ortasına kadar melanom insidansında yıllık %3-7 artış görülmüştür.<sup>1</sup> Birleşik Devletlerde 1979-1998 yılları arasında melanoma insidansı %132 artmıştır.<sup>2</sup> Birleşik Devletlerde 2002 yılında 53600 yeni melanom teşhisi koyulmuş ve 7400 hasta melanom nedeniyle kaybedilmiştir. Birleşik Devletlerde melanoma erkeklerde 5., kadınlarda ise 6. Sıklıkta görülen malign tümörlerden olup<sup>3</sup>, Avrupa'da kadınlarda 11. sırada gelirken, erkeklerde 9. Sıradadır. (Globocan 2008) Son 25 yılda melanomla ilgili birçok epidemiyolojik ve etiyolojik çalışmalar yapılmıştır. Hastayla ilgili ve güneş maruziyeti gibi birçok çevresel faktör tespit edilmiştir.<sup>3,5</sup>

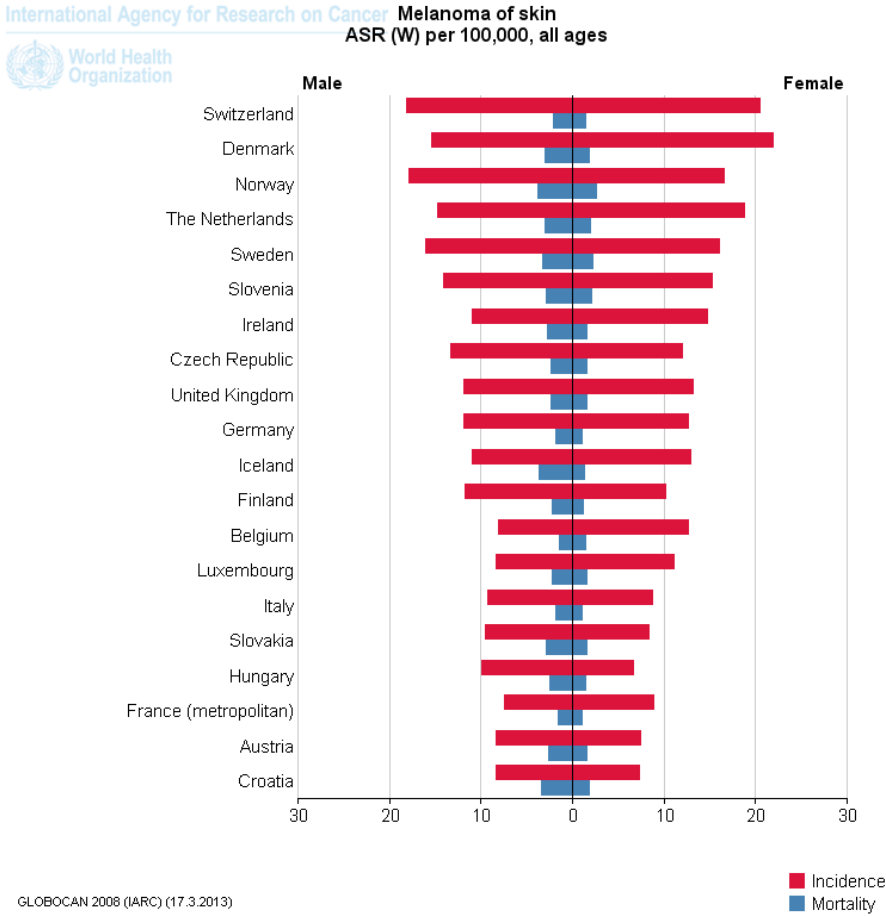
## **Melanom Epidemiyolojisi**

### **Dünyadaki insidans ve mortalite**

Melanom insidansı coğrafik bölgelere göre farklılık göstermekte ve ekvatora yakın enlemlerde yaşayanlarda populasyonun daha çok güneşe maruz kalması nedeniyle daha sık görülmektedir.<sup>3,5</sup> Amerika ve başka bazı ülkelerde melanoma insidansı hızla artarken, melanoma bağlı mortalitede bu artış gözlenmemektedir.<sup>2,6,7</sup> Amerika ve Avustralya'da yaşa bağlı melanom insidansı erkeklerde kadınlara oranla daha fazla artmaktadır.<sup>2,8</sup> Dünyada en yüksek melanom insidansı beyaz tenli ve Avrupa orijinli populasyonun yoğunlukta yaşadığı, ekvatora yakın olan Avustralya ve Yeni Zelanda'dadır.<sup>8,9</sup> Bu iki ülkede melanom epidemik boyutlarda görülmektedir.<sup>9</sup>



Avustralya'da melanom 15-44 yaş arası popülasyonda en sık görülen kanserdir.<sup>8</sup> Avustralya'da melanom insidansı her geçen yılla beraber alınan tüm önleyici tedbirlere rağmen artmaktadır. Asya ülkelerinde melanom insidansı düşüktür. Tüm dünyada Globocan 2008 verilerine göre erkekler için melanom insidansı %5, ASW (W) hızı 3,1, mortalite %0,6 (ASR (W) 0.8 ve 5 yıllık prevelans %2,8'dir. (15.7/100.000) Kadınlarda ise insidans %1,6 ASR (W) 2,7, mortalite %0,6, ASR (W) 0,5 ve 2,4 ve 5 yıllık prevelans 15.1/100.000'dir.<sup>4</sup> Melanomun Avrupa'daki insidans ve mortalitesi Şekil 1'de gösterilmiştir.



**Şekil 1.** Melanom insidans ve mortalitesi<sup>14</sup>

Avrupa'da erkeklerde melanom insidansı 2,3, ASR (W) 7,6, mortalite %1,1, ASR (W) 1,9 ve 5 yıllık prevelans 3,7'dir. Kadınlardaysa insidans 3,1, ASR (W) 7,8, mortalite %1,2 ASR (W) 1,3 ve 5 yıllık prevelans%4,2'dir.<sup>4</sup> Kuzey ve Güney Avrupa arasındaki ve Doğu ve Batı Avrupa arasındaki insidans farkları Tablo-1'de gösterilmiştir.<sup>10</sup>

104 dermatolog tarafından 30 ülkede yapılan çalışmalarda doktorların büyük çoğunluğunun melanom vakalarını kayıt altına alamadıkları saptanmış. Bu da melanom insidanslarının olduğundan düşük çıkmasına neden olabilmektedir.<sup>10</sup> Ortalama yıllık yeni tanı 24'tür.<sup>11</sup> Chiba ve arkadaşları tarafından Brezilya'da yapılan çalışmada kütanöz melanom epidemiyolojisi ile ilgili bilgilerin sınırlı olduğu ve Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından bulunan değerlerin ülkenin güneyinde daha yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>12</sup>

**Tablo 1.** Avrupa'da melanom insidansı, mortalite hızı ve 5 yıllık prevalansı<sup>10</sup>

		İnsidans			Mortalite			5-yıllık prevalans		
		Sayı	%	ASR(W)	Sayı	%	ASR(W)	Sayı	%	Oran
<b>Kuzey Avrupa</b>	Erkek	9088	3.7	12.3	2034	1.6	2.5	36371	6.1	92.8
	Kadın	10031	4.2	13.4	1566	1.3	1.6	39708	6.2	95.5
<b>Güney Avrupa</b>	Erkek	7293	1.8	6.5	2117	0.9	1.6	29161	2.9	46.2
	Kadın	7846	2.5	6.5	1638	1	1	30909	3.3	46.1
<b>Batı Avrupa</b>	Erkek	15049	2.7	10.6	3091	1.2	1.9	60672	3.8	79.3
	Kadın	17572	3.8	12	2510	1.2	1.2	69863	5	85.8
<b>Orta ve Doğu Avrupa</b>	Erkek	8284	1.7	4.4	3478	1	1.8	29477	3	25.5
	Kadın	10764	2.2	4.3	3653	1.3	1.3	37904	2.9	28.1

Yazar Manaus, Amazon'da iki farklı enstitüde tedavi edilen 55 melanom vakası incelenmiştir.<sup>12</sup> Lezyonlar çoğunlukla alt ekstremitelerde ve ileri evredeydi. (Breslow kalınlığı 1mm'den yüksek, Clark evre 5)<sup>12</sup> Almanya'da SCREEN çalışması sırasında pratisyen hekim ve dermatologlar tarafından yapılan tüm vücut muayenesi ile melanom insidansında artış görülmüştür.<sup>13</sup> İnvaziv melanom kadınlarda 8.9/100.000 oranında, erkeklerde 11.7/100.000 oranında görülür.<sup>13</sup> Avrupa'da melanoma prevalansındaki 5 yıllık tahmini oranların kadınlarda 100.000'de 25,9'dan 146,9'a, erkeklerde ise 21,9'dan 142,9'a çıkacağı öngörülmüştür.<sup>14</sup> Dünyada ise bu oranlar kadınlarda 257.5'e, erkeklerde 305.2'ye çıkacağı öngörülmüştür.<sup>14</sup>

### Hırvatistan'da Melanom İnsidansı ve Mortalite

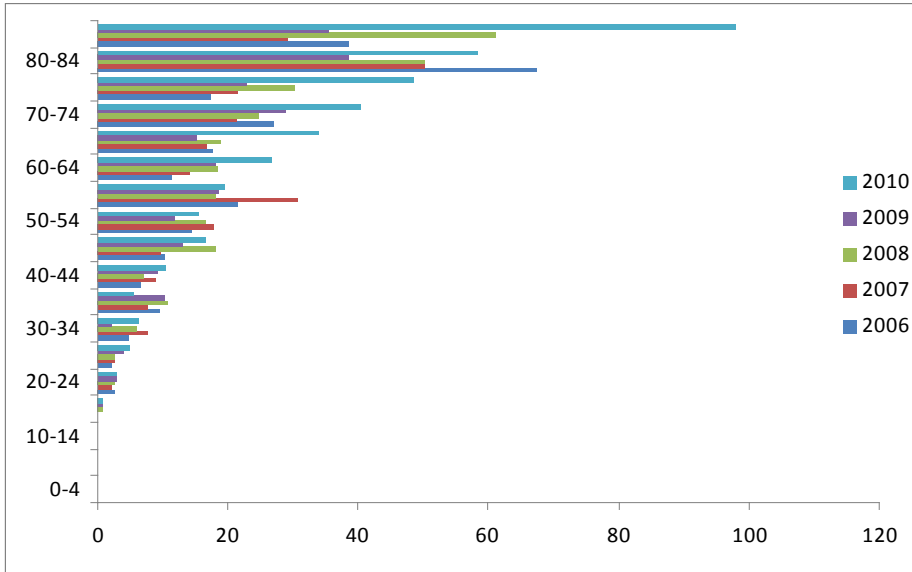
Hırvatistan'da 1968'den 1995'e melanom insidans ve mortalitesi 309 ve %310'a yükselmiştir. (yılıda 7,5 ve 6,8)<sup>9</sup> 2011'de Hırvatistan'da melanom insidansı 10,7 idi. (kadınlarda 10,3, erkeklerde 11,1) 2000 yılından melanomdan 156 kişi ölmüş, 2001 yılında ise 184 kişi yaşamını yitirmiştir.<sup>9</sup>

Hırvatistan'daki melanom insidansında coğrafi farklar bulunur. En yüksek melanom insidansı Zagreb, Dubrovnik ve Zadar'da bulunur.<sup>9</sup> 1993-2002 yılları arasındaki kanser kayıtları melanom insidansında artış olduğunu göstermektedir.<sup>9</sup> Globocan 2008 verilerine göre Hırvatistan'da kadınlardaki melanom prevalansı 272/100.000, erkeklerde ise 275/100.000'dir.<sup>14</sup> 2006 ve 2010 yılları arasındaki yeni tanı melanom vakalarının yaşa ve cinsiyete göre dağılımları Tablo-2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Hırvatistan'da 2006-2010 yılları arasında yeni melanom vakaları<sup>14</sup>

Yıl	Erkek		Kadın	
	Sayı	Ölüm Hızı	Sayı	Ölüm Hızı
2006	240	11.2	236	10.3
2007	251	11.8	245	10.6
2008	286	13.4	275	11.9
2009	296	13.9	295	12.8
2010	295	13.8	260	11.4

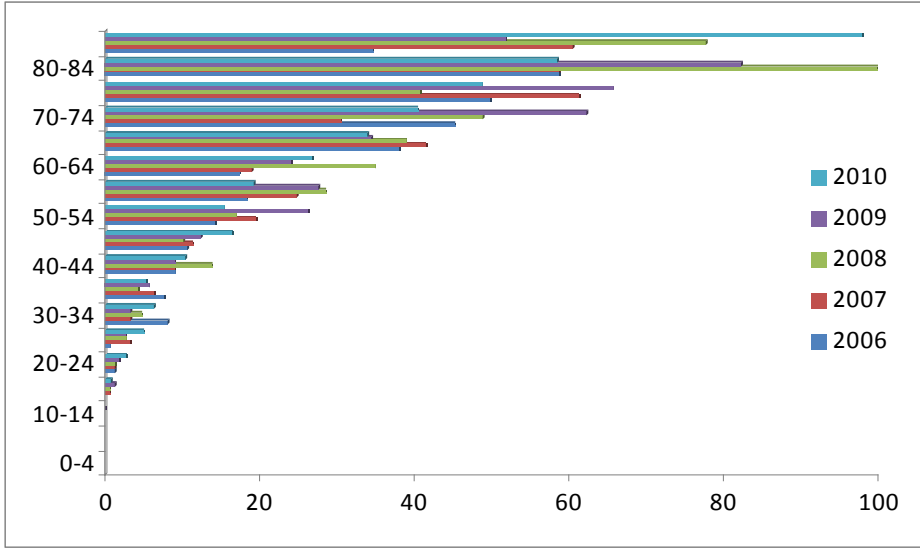
Kadın ve erkeklerdeki melanom insidansları Şekil 2 ve 3'te özetlenmiştir. Her iki cinste de en yüksek insidans 80-84 yaşları arasındadır.<sup>14</sup>



**Şekil 2.** 2006-2010 yılları arasında yaşa göre Hırvatistan'da kadınlarda melanom insidansı<sup>14</sup>

Hırvatistan'daki melanom insidansı melanomun benzer sıklıkta görüldüğü ülkelerdeki gibi sabit ve belirgin bir hızla artmaktadır. 25 yıllık periyotta kadınlarda yıllık %5,6 artarken, erkeklerde yıllık 5,9 artmıştır.<sup>15</sup> Toplam insidans son 5 yılda

erkeklerde % 149, kadınlarda ise % 130 artmıştır.<sup>15</sup> Hırvatistan'daki 25 yıllık melanom insidans ve mortalite oranları Tablo 3'te gösterilmiştir.<sup>15,16</sup>



Şekil 3. 2006-2010 yılları arasında yaşa göre Hırvatistan'da erkeklerde melanom insidansı<sup>14</sup>

### Melanom Gelişiminde Risk Faktörleri

Melanom gelişiminde çok sayıda nevusa sahip olmak, açık ten rengi, çilli olmak gibi bir çok risk faktörü vardır. Güneş ışığı, travma gibi ekzojen faktörlerin çok büyük etkisi vardır. Vakaların %50'sinde malign melanom var olan displastik nevuslardan gelişir. Yaşam boyu güneş ışığı gibi dış faktörler ve hormonal faktörler gibi etkilerle melanositik nevuslar melanoma dönüşebilir.<sup>16-19</sup>

Melanom gelişimini önlemede nevusların malign transformasyonunun, özellikle genetik olarak yatkınlığı olan bireylerde erken safhada dermatovenerolog veya aile hekimi tarafından tanınması önemlidir. Çocukluk veya ergenlik döneminde ciddi güneş yanığı melanom riskini belirgin artırır.<sup>18</sup>

İmmüsuprese hastalarda (sistemik kortikosteroid tedavisi, sitostatik tedavi, lenfoma veya lösemi veya organ transplantasyonu sonrası) deride melanom ve diğer epidermal deri tümörleri gelişim riski artar.<sup>18</sup> Fitzpatrick deri tipi 1 ve 2 olanlar, beyaz ten, mavi göz, kızıl saçlı bireyler güneşe maruz kaldıklarında bronzlaşamaz yanarlar.<sup>19</sup> Bu bireylerde melanom riski koyu tenlilere göre 12 kat artmıştır.<sup>16,18</sup>

Melanom gelişiminde genetik faktörlerin de önemli yeri vardır. Kseroderma pigmentozum, albinizm, Gorlin-Goltz sendromu gibi genetik hastalıklarda melanom riski %12 veya daha çok artar.<sup>19</sup>

Kimyasallar, iyonize radyasyon da melanom riskini arttırır. Katran, arsenik gibi kimyasallar, X-ray maruziyeti melanoma neden olabilir.<sup>19,20</sup> Direk ultraviyole maruziyeti en sık görülen nedenlerdendir. Birleşmiş Milletler Çevre Programının verilerine göre, 21. yüzyılın ilk yarısında ozon tabakasındaki incelmeye bağlı olarak deri kanserlerinde artış saptanmıştır.<sup>1</sup> UVB ışınları keratinosit DNA'sına direk hasar vererek hücre proteinlerinde mutasyona neden olur. Mutasyon oluşumunda 17. kromozom p kolunda bulunan p53 tümör supresör genin fonksiyonu önemlidir.<sup>20</sup> p53 apoptozu önlemek için DNA hasarının onarılmasında görevlidir. Keratinositlerin p53 geninde mutasyon varsa ultraviyole maruziyeti hasarlı hücrelerin çoğalmasına neden olur.<sup>20</sup>

Ultraviyole ışınlar direk olarak immune supresyona da sebep olurlar.<sup>18</sup> Çocukluk çağında uygulanan güneş koruma melanom ve diğer deri kanserlerinin önlenmesinde etkilidir. Bu nedenle özellikle melanositik lezyonların direk güneş ışığından korunması önemlidir.<sup>18,20</sup> Ultraviyole radyasyon sonrası melanogenez hayvan modellerinde çalışılmıştır ve melanom gelişiminde çevresel ve genetik faktörlerin birlikte rol oynadığı gösterilmiştir.<sup>20</sup> Hayvan ve insan modellerinde melanom gelişimi için CDK20 (INK 4a/ARF) lokusunun inaktivasyonu gereklidir.<sup>21,22</sup> Bu da p53 tümör supresör modelleri, p16 (INK4a) ve p14 (ARF) gen üretimini gerektirir.<sup>20,21</sup>

**Tablo 3.** Hırvatistan'da 1988-2002 ve 2004-2008 yılları arasında melanom insidans ve mortalite oranları<sup>15</sup>

Periyot	Kişi - yıl*	İnsidans			Mortalite		
		Sayı†	ASR(W)‡	Değişim (%)	Sayı§	ASR (W)‡	Değişim (%)
<b>Erkek:</b>							
<b>1988-1992</b>	2.19	85	3.1	-	51	1.9	-
<b>2004-2008</b>	2.13	255	7.8	149	91	2.7	45
<b>Kadın:</b>							
<b>1988-1992</b>	2.34	99	2.9	-	49	1.3	-
<b>2004-2008</b>	2.30	255	6.6	130	86	1.9	50

\*Risk altındaki milyon kişi-yıl şeklinde belirtilmiş erkek popülasyonu

†Yıllık ortalama yeni vaka sayısı

‡Yaşa göre standardize edilmiş hız

§Yıllık ortalama ölüm sayısı

Baş boyun bölgesinde melanositik lezyon, solar keratoz sıklığı ile gövdede malign melanom gelişim sıklığı farklıdır ve bu da kronik ultraviyole maruziyetine bağlı melanositik proliferasyon teorisini doğrular.<sup>22,23</sup> 16 yaşın üzerindeki populasyonda yüksek yoğunluklu elektromanyetik alandan kaynaklanan iyonize radyasyon etkisi ile melanom gelişimi arasında ilişki bulunmuştur ancak güneş ışığı ile olan ilişki kadar kuvvetli değildir.<sup>24</sup> İsveç'te 10.000.000 kişiyle yapılan bir çalışmada in situ melanom gövde, baş ve boyuna ek olarak kadınlarda bacaklarda sık görülmüştür.<sup>25</sup>

Melanom tipinden bağımsız olarak, kadınlarda 60 yaş civarı ve erkeklerde 80 yaş civarında en sık görülmektedir.<sup>25</sup> Baş-boyun bölgesinde en sık görülen melanom tipi lentigo malign melanom iken, gövde ve ekstremitelerde ise yüzeysel yayılan melanom görülür. Güneş gören yerlerde daha sıklıkla görülmesi, herediter etkinin daha az olduğunu gösterir.<sup>25</sup> Akdeniz ülkelerinde de melanom riskinde artış vardır. İtalya'da 183 melanom hastası ve 179 kontrol grubu ile (hastaların komşu ve arkadaşlarından oluşan) yapılan bir çalışmada, açık renk tenli ve mavi gözlülerin %95'inde displastik nevus saptanmıştır.<sup>26</sup> Ultraviyole maruziyeti sonrası bireysel DNA tamir kapasitesini ölçme amaçlı bir test kullanmışlar ve beyaz tenlilerde ve displastik nevusu olanlarda melanom riski belirgin derecede yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar Akdeniz ülkelerinde görülen artmış melanom riskini açıklamada kullanılabilir.<sup>26</sup>

Boston'da bir melanom merkezinde yapılan çalışmada melanositik nevusların melanoma dönüş riski incelenmiş ve bu riskin 80 yaş üzeri erkeklerde %0.03 (1/3164) ve kadınlarda %0.069 (1/10800) olduğu tespit edilmiştir. Gençlerde melanositik nevuslar kendiliğinden kaybolabilirken, erişkin yaşa ilerleyen lezyonlarda melanom için artmış risk söz konusudur. Genç yaşta sistematik ve progresif bir şekilde yapılan nevus eksizyonları ile bu risk azaltılabilir.<sup>27</sup> Holanda'da yapılan bir çalışmada melanom rekürrens insidansı %40 olarak bulunmuştur. Sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan 250 hastada rekürrens ve metastaz %18 oranında görülmüştür.<sup>28</sup> Stadius Muller ve arkadaşları sentinel lenf nodu biyopsisinin nüksleri önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir.

Nüks için risk faktörleri arasında Breslow kalınlığı, lenfatik invazyon ve ülserasyon sayılabilir.<sup>28</sup> Wei Q ve arkadaşlarının Kseroderma Pigmentozum hastalarında yaptığı bir çalışmada güneş gören yerlerde DNA tamir kapasitesinde belirgin azalma saptanmıştır.<sup>29</sup> Fransa'da melanom meme, kolon ve akciğer kanserinden sonra yılda 6000 yeni vakayla, üçüncü sırada gelir.<sup>30</sup> Fransa'da melanom sıklığı 100.000'de 7-9'dur.<sup>30</sup>

Deri kanserinin önlenmesinde risk faktörlerinin belirlenmesi en önemli basamaktır. Epidemiyolojik raporlar Avrupa'da melanom insidans ve mortalitesiyle ilgili varyasyonlar olduğunu göstermektedir.<sup>17</sup> Doğu ve Batı Avrupa arasında deri kanseri

ile ilişkili risk faktörleri ile ilgili büyük bir bilgi eksikliği vardır.<sup>9,16</sup> "2011 Euromelanom Günü" 34 ülkede deri kanseri risk faktörleri ve tarama programlarıyla ilgili pek çok bilgi vermektedir.<sup>31</sup> Nevus takibinde ABCDE kuralı önleme ve erken tanıda oldukça önemlidir. Dünya çapında yılda 130000 yeni melanom vakası görülmekte ve her yıl 37000 kişi melanom sebebiyle hayatını kaybetmektedir. Yeni tanılardaki yıllık artış, Avrupa'da %0-8 arasındadır. Erken tanı melanomda cerrahi eksizyon sonrası 5 yıllık sağ kalım oranları %90-95 arasındadır. İnsidans ve mortalite oranları arasında belirgin farklar bulunmaktadır.<sup>31</sup> :

- En düşük insidans Yunanistan'da (Erkeklerde 2.8/100000, kadınlarda 3.9/100000)
- En yüksek insidans erkeklerde Norveç (16,1) ve İsviçre (15,3), kadınlarda Danimarka (16,9) ve Norveç (15,7)
- Avustralya ve Yeni Zelanda'da erkeklerde 39,8, kadınlarda 32,3
- 5-yıllık sağ kalım oranları birçok ülkede artmıştır, %1-30 arasında değişir.<sup>10</sup>
- Mortalite oranları Norveç, Slovenya, Danimarka, Çek Cumhuriyeti ve Hırvatistan'da en yüksektir.<sup>14</sup>
- Ailesel Atipik Multiple Nevus Melanom görülen ailelerde tarama programları faydalıdır.
- Erken tanı ve eksizyon hayatta kalım süresini uzatır.

### **Melanom Önleme Tedbirleri<sup>31</sup>**

- Erken tanı ve cerrahi müdahale
- Hastanın periyodik olarak kendini muayene etmesi
- Ultraviyole maruziyetinden korunma
- Güneşe çıkarken kozmetik, parfüm, deodorant uygulamalarından kaçınma
- Hasta ve hekim eğitimi
- Kanser önleme ve araştırma stratejilerinin geliştirilmesi
- Halkın eğitilmesi ile ilgili toplum-tabanlı çalışmalar

### **Sonuç**

Epidemiyolojik bilgilerimizin daha net olması, deri kanserinin önlenmesinde ve sağlık hizmetinin verilmesinde gelişmelerin de daha hızlı olmasını sağlayacaktır. Yıllar içinde deri kanserinin epidemiyolojisinin anlaşılması sağlık hizmetlerinin bu yönde düzenlenmesinde rol oynayacaktır.

### **Kaynaklar**

1. Bevona C, Sober A. Melanoma incidence mortality among whites in United States. trends. Dermatol Clin 2002;20:589-595.

2. Jemal A, Devesa SS, Fears TR, Hartge P. Cancer surveillance series: changing patterns of cutaneous malignant melanoma *Nat Cancer Institute* 2000;92:811-818
3. Pašić A, Lipozenčić J. Epidemiologija i etiologija melanoma. In: Stanec S, Stanec Z. ve ark. *Melanoma, Medicinska naklada Zagreb* 2006:9-21
4. Globocan 2008: Country Fast Stat World. <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>
5. Tucker MA, Goldstein AM. Melanoma etiology: where are we? *Oncogene* 2003; 22:3042-3052.
6. MacKie RM, Bray CA, Hole DJ ve ark. Scottish Melanoma Group. Incidence and survival from malignant melanoma in Scotland: an epidemiological study. *Lancet* 2002;360:587-591.
7. Marks R. The changing incidence and mortality of melanoma in Australia. *Rec Res Cancer Res* 2002;160:113-121.
8. Marrett LD, Nguyen HL, Armstrong BK. Trends in the incidence of cutaneous malignant melanoma in New South Wales, 1983-1996. *Int J Cancer* 2001;92:457-462.
9. Strnad M. Epidemiologic characteristics of malignant melanoma in the Republic of Croatia. *Acta Dermatovenereol Croat* 2000; 8:38-39.
10. Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, Lemmans V, Siesling S, Coebergh JW. Recent trends of cancer in Europe: A combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer*. 2008;44:1345-1389
11. Cartee TV, Kini SP, Chen SC. Melanoma reporting to central cancer registries by US dermatologists: an analysis of the persistent knowledge and practice gap. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:S133-143.
12. Chiba FB, Schettini AP, Delfino AC, Chirano CA, Damasceno Sde A. Clinical and epidemiological profile of cutaneous malignant melanomas in two referral institutions in the city of Manaus, Brazil. *An Bras Dermatol*. 2011;86:1239-1241
13. Waldmann A, Nolte S, Weinstock MA ve ark. Skin cancer screening participation and impact on melanoma incidence in Germany – an observational study on incidence trends in regions with and without population-based screening. *Br J Cancer*. 2012;106: 970–974
14. Globocan 2008, IARC – 15.11.2012; [http://globocan.iarc.fr/summarytable\\_pop.html.asp.selection=47191&Croatia](http://globocan.iarc.fr/summarytable_pop.html.asp.selection=47191&Croatia)
15. Barbarić J, Znaor A. Incidence and mortality trends of melanoma in Croatia. *Croat Med J* 2012;53:135-140
16. Lipozenčić J, Celić D, Strnad M ve ark. Skin Cancers in Croatia, 2003-2005. Epidemiological study. *Coll Antropol* 2010;34:865-869
17. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol* 2009; 27:3-9
18. Lipozenčić J, Marinović Kulišić S, Pašić A. Prevencija i rizični čimbenici melanoma. In: Stanec S, Stanec Z ve ark. *Melanoma, Medicinska naklada Zagreb* 2006:22-28
19. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Malignant epithelial tumors. In: *ibidem. Dermatology*, 2 Ed., Berlin, Springer-Verlag 2000:1463-1489
20. Jhappan C, Noonan FP, Merlino G. Ultraviolet radiation and cutaneous malignant melanoma. *Oncogene* 2003; 22:3099-3112
21. Sharpless E, Chin L. The INK4a/ARF locus and melanoma. *Oncogene* 2003;22:3092
22. Tucker MA, Goldstein AM. Melanoma etiology: Where are we? *Oncogene* 2003; 22:3042-3052
23. Whitemann DC, Watt P, Purdie DM, Hughes MC, Hayward NK, Green AC. Melanocytic



- nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma. *J National Cancer Institute* 2003; 95:806-812
24. Tynes T, Klæboe L, Haldorsen T. Residential and occupational exposure to 50 Hz magnetic fields and malignant melanoma: a population based study. *Occupat & Environ Med* 2003; 60:343-347
  25. Hemminki K, Zhang H, Czene K. Incidence trends and familial risks in invasive and in situ cutaneous melanoma by sun-exposed body sites. *Int J Cancer* 2003; 104:764-771
  26. Baccarelli A, Landi MT. Risk factors of malignant skin melanoma in Italian population: review of results of a case-control study. *Epidemiologia e Prevenzione* 2002; 26:293-299
  27. Tsao H, Bevona C, Goggins W, Quinn T. The transformation rate of moles (melanocytic nevi) into cutaneous melanoma: a population-based estimate. *Arch Dermatol* 2003; 139:282-288
  28. Statius Muller MG, van Leeuwen PA, van Diest PJ ve ark. Pattern and incidence of first site recurrences following sentinel node procedure in melanoma patients. *World J Surgery* 2002; 26:1405-1411
  29. Wei Q, Lee JE, Gershenwald JE ve ark. Repair of UV light-induced DNA damage and risk of cutaneous malignant melanoma. *J Nation Cancer Institute* 2003; 95:308-315
  30. Dreno B, Wallon-Dumont G. Epidemiology of melanoma. *Presse Med* 2003; 32:30-32
  31. Euromelanoma Day 2011 Free Cancer Screening.  
<http://www.euromelanoma.org/upload/belgium/presse/01-Euromelanoma-Day-countries.pdf>

### **Displastik Nevus Takibi**

**Hana HELPPİKANGAS, Dragana STAROVIĆ, Mirsad BABIĆ, Azra KUDUMOVIĆ, Temeida ALENDAR**

Displastik nevuslar için literatürde BK ben (bu lezyonların ilk defa adlandırıldığı iki hastanın baş harfleri), Clark's nevus, atipik ben gibi birçok isim kullanılmıştır.<sup>1</sup> Tüm bu terimler, artmış melanom riskiyle karakterize klinikopatolojik özellikler gösteren lezyonları ifade eder. 1974 yılında Munro<sup>2</sup> bu lezyonların aile öyküsüyle ilişkisini tarif etmiştir. Bu lezyonlar atipik nevus özelliklerini göstermekteydi. 1978 ve 1981'de Clark ve arkadaşları<sup>1,3</sup> ailesel yatkınlık gösteren bu nevusları displastik nevus olarak adlandırmıştı. 1978'de Clark<sup>1</sup> multiple melanositik lezyonları olan ailelerde kütanöz melanom riskinin artmış olduğunu bildirmiş ve melanositik nevustan melanom progresyonunu gösteren yeni bir model geliştirmişlerdir.<sup>1,4</sup> Günümüzde atipik nevus, displastik nevus sendromu ve ailesel atipik multipl mol-melanom sendromu (FAMMM) terimleri kullanılmaktadır.<sup>4</sup> 1985 yılında Elder<sup>5</sup> nevus-melanom teorisini sporadik displastik nevusların sporadik melanomların prekürsörü olabileceği yönünde genişletmiştir.

Displastik nevus sendromu terimi de isteğe bağlı olarak kullanılabilir. Bazı klinisyenler sadece bir adet atipik nevusu olan hastalar için bile bu terimi kullansa da<sup>6</sup> esas olarak klasik displastik nevus sendromu demek için hastanın 100 veya daha fazla nevusu olması ve en az bir nevusun 6 mm veya daha büyük çapta olması ve yine en az bir nevusun atipik özellik göstermesi gerekmektedir.<sup>7</sup> Bu sendrom ailesel veya sporadik olarak görülebilmektedir. Sporadik displastik nevus sendromu tanısı koyabilmek için birinci derece aile bireylerinin de muayene edilmesi gerekir.<sup>8</sup> Birçok çalışma, displastik nevus varlığının melanom gelişme riskini belirgin oranda artırdığını gösterir. Bu da displastik nevusların prekürsör lezyon olmalarının yanı sıra, önemli risk belirleyicileri olduklarını da gösterir.<sup>3,9,10,16</sup> Literatürde halen displastik nevusların adlandırılması, klinik özellikleri, dermoskopik özellikleri, histopatolojik, genetik ve moleküler paternleriyle ilgili anlaşmazlıklar bulunmaktadır.<sup>9,11</sup>

### **Epidemiyolojik Özellikler**

Genel popülasyonda displastik nevuslara oldukça sık rastlanır.<sup>11</sup> Toplum tabanlı çalışmalarda atipik nevusların prevalansı %7-18 arasındayken<sup>17,18</sup> histolojik olarak melanosit displazisinin prevalansı ise %10 civarındadır.<sup>19,20</sup> Geçirilmiş melanom öyküsü olan hastalarda atipik nevus sıklığı daha yüksek olup, %34 ile %59 arasında değişir.<sup>18,21-24</sup> Displastik nevuslar genç popülasyonda (30-40 yaş altında) yaşlı popü-

lasyona oranla daha sık görülür.<sup>5,11</sup> Bu tip nevusların gelişiminde güneş ışınları ve genetik predispozisyon önemli rol oynar.<sup>11,15,25</sup> Klinik olarak atipik nevuslar normal görünümlü nevuslardan gelişebileceği gibi, direk olarak atipik şekilde de oluşabilirler.<sup>3</sup> Dinamik lezyonlar olan displastik nevuslar, daha az veya daha çok atipik özellik kazanabilse de, çoğunluğu stabil kalır veya zamanla regrese olur.<sup>26,27</sup> 30 yaş üstünde yeni displastik nevuslar ortaya çıkabilir.<sup>26</sup> Atipik nevusların daha çok gövde gibi aralıklı güneş alan bölgelerde oluşması, ağırlı güneş yanığı öyküsü olan, veziküler yanıkta veya güneşe hassas tipte deriye sahip olan insanlarda atipik nevuslara daha sık rastlanması bu nevusların gelişiminde akut ve yoğun güneş maruziyetinin önemli rol oynadığını göstermektedir.<sup>18,28</sup> Displastik nevus-melanom sendromu olan ailelerde otozomal dominant kalıtım paterni saptanması da genetik temelin önemini vurgulamaktadır.<sup>8</sup>

### **Klinik Tanı**

Klinikte displastik nevuslar 5 mm veya daha büyük çapta, düzensiz sınırlı, kahverenginin birden çok tonunu içeren, yer yer kırmızı gölgelenmelerin görüldüğü ve diaskopi ile renkte açılma görülen lezyonlardır.<sup>15</sup> Çoğunlukla pigmente maküler halkayla çevrili santral papül şeklinde görülerek, "tavada yumurta" manzarası gösterirler.<sup>15</sup> Melanomda kullanılan ABCDE tanı kriterleri burada da benzerlik göstermektedir. A: asimetri, B: düzensiz kenarlar C: değişken renk, D: çapın 6 mm'den büyük olması, E: yüzeyden kabarık, maküler ve papüler komponentlerin beraber görülmesi<sup>15,29,30</sup> Klinikte melanositik nevusla melanom arasında geçiş lezyonu olarak görülürler. Displastik nevusların biyolojik potansiyelleri ve histolojik kriterleri günümüzde hala tam olarak anlaşılamamıştır. "Atipik nevus" terimi, normalden farklı görünen nevuslar için de kullanılabilir.

Buna karşın aşağıdaki özelliklerin en az 3 tanesine sahip olan nevuslara atipik nevus adı verilebilir;

- Çapı 5 mm'den büyük
- Sınırları düzensiz, belirsiz
- Olağandışı görünüme sebep olan düzensiz kenarlar
- Birden çok renk (pembe, deri rengi, kahverengi ve siyah gibi)
- Düz ve zeminden kabarık komponentlerin bir arada bulunması

Atipik nevuslar kalıtsal olabileceği gibi (FAMM sendromu), sporadik olarak da ortaya çıkabilirler.<sup>6</sup>

#### *Sporadik Atipik Nevuslar:*

Sporadik atipik nevuslar daha çok sık güneş gören, açık tenli, açık renk saç ve çilleri olan (fototip 1–2) insanlarda görülür. Yaşamın herhangi bir döneminde görülebile-

ceği gibi çoğunlukla çocukluk döneminde, yaşamın ilk 15 yılında gelişirler. Sporadik atipik nevusları olan insanlarda tipik olarak 1 ila 10 arasında lezyon görülür.

### *Familyal Atipik Nevuslar:*

Aynı aile bireylerinde görülen atipik nevuslar FAMM sendromu ile ilişkili olabilir. (FAMM: Ailesel atipik nevus ve melanom) FAMM sendromunda aşağıdaki özellikler görülmelidir;

- Bir veya daha fazla birinci veya ikinci derece akrabalarda malign melanom varlığı
- Çoğunlukla 50'den fazla sayıda nevus, atipik nevuslar
- Histopatolojik incelemede displastik nevus varlığı

FAMM sendromu önceleri displastik nevus sendromu olarak da biliniyordu. FAMM sendromu hastalarında birkaç yüz adet atipik nevus bulunabilir.

## **Histopatoloji**

Melanositik tümörlerin tanısında histopatolojik inceleme altın standart olsa da, erken melanom ve displastik nevus ayrımı yapmak zor olabilir.<sup>30</sup> Displastik nevuslar klinik ve histolojik olarak melanomla karışabilir. Bir çalışmada, bir patoloğun histolojik incelemede displastik nevus tanısı koyduğu vakaların %21'i başka bir patoloğ tarafından melanom olarak nitelendirilmiş ve in situ melanomların %12'si de displastik nevus olarak raporlanmıştır.<sup>31</sup>

## **Dermoskopik Özellikler**

Son yıllarda dermoskopik melanom tanısı için Patern Analiz Metodu, ABCD kuralı, 7 nokta listesi, CASH algoritması ve Menzies metodu gibi pek çok algoritma geliştirilmiştir.<sup>32</sup> Annensi ve arkadaşlarının yaptığı üç farklı algoritmayı (Patern Analiz Metodu, ABCD kuralı, 7 nokta listesi) karşılaştıran bir çalışmada, erken dönem melanom için Patern Analiz Metodunun en yüksek sensitivite, spesifite ve doğruluğa sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>33</sup>

Dermoskopik muayene ve monitorizasyon bu tip lezyonların takibinde oldukça önemli bir yere sahiptir.<sup>30</sup> Dermoskopi yardımıyla displastik nevuslardaki hem benign hem de belirsiz paternler kolaylıkla görülebilir.<sup>34</sup> Patern analiziyle displastik nevuslarda en sık görülen özellikler arasında atipik pigment ağı, düzensiz ve periferik depigmentasyon alanları, santral heterojenite ve ani sonlanmalar gösteren pigmentasyon, düzensiz dağılım gösteren farklı şekil ve boyutlarda kahverengi globüller sayılabilir.<sup>35,36</sup> Displastik nevuslarda periferde siyah noktalanmalar, psödopodlar, dallanmış çizgiler ve mavi-beyaz perdelenme nadiren görülür. Bu bulgular daha çok kütanöz melanomlarda görülür.<sup>35,36</sup> Oldukça atipik veya nonspesifik dermoskopik

özellik gösteren pigmente deri lezyonlarında kesin tanı için eksizyon ve patolojik inceleme gerekmektedir.<sup>37,38</sup>

### **Takip ve Takip Önerileri**

Multiple displastik ve atipik nevusu olan, çok sayıda yeni çıkan nevusu olan hastalarda benign ve şüpheli lezyonların ayırımında dermoskopik muayene tek başına yeterli olmayabilir.<sup>11,39</sup> Bu nedenle yüksek riskli hastaları tüm vücut haritalama ve dijital dermoskopi ile monitorize etmek malign lezyonların erken tanısında ve benign lezyonlar için yapılan gereksiz biyopsilerin önlenmesinde önem taşır.<sup>40,41</sup> Tüm vücut haritalama ve dijital dermoskopi makroskopik ve dermoskopik görüntülerin saklanması zaman içinde karşılaştırma yapılabilmesine imkân tanır. Uzun ve kısa vadede takipler bu teknikle yapılabilir. Uzun süreli takip 9–12 ay aralıklarla yapılır ve multiple atipik nevusu olan hastalar için daha uygundur.<sup>42</sup> Bu tip takipte, eksizyon endikasyonları arasında; büyüme, şekil değişikliği, regresyon, renk ve dermoskopik görünümde malign yönde değişim sayılabilir.<sup>43</sup> Kısa dönem takip, dermoskopik olarak melanom özellikleri göstermeyen ancak şüpheli görünen melanositik lezyonun 3 ay sonra tekrar değerlendirilmesidir. Bu lezyonlar orta derecede atipik lezyonlar ve yakın zamanda değişiklik gösteren daha az atipik lezyonlar olabilir.<sup>42</sup> Millia kistlerinin sayısındaki değişiklik ve pigmentasyondaki global değişim haricindeki morfolojik değişikliklerin hepsi lezyonun eksizyonunu gerektirir.<sup>46</sup>

Melanomların büyük çoğunluğu de novo gelişirken, %20-30'u var olan nevus üzerinden geliştiği için atipik melanositik nevuslar önemli risk faktörleridir.<sup>44</sup>

Buna karşın birden çok nevusu olan hastada, klinik olarak displastik özellik gösteren tüm nevusların profilaktik olarak eksizyonu uygulanabilir bir yöntem değildir.<sup>15</sup> Bu yaklaşım hastaya gereksiz bir güven hissi de verecektir, ancak hastanın melanom gelişmesi riskindeki artış eksizyon sonrasında da devam edecektir. Displastik veya atipik nevusu olan hastalar için, risk spektrumuna göre 3–12 aylık aralarla, periyodik dermatolojik muayene önerilir.<sup>29</sup> Melanomların çoğu kapalı vücut alanlarında geliştiğinden ve tam olarak soyunmuş hastalarda melanomların 6 kat daha fazla tespit edildiği bilindiğinden, tüm vücudun fizik muayenesinin yapılması da önem taşır.<sup>29,45</sup>

### **Sonuç**

Günümüzde melanomların sadece %20-30'u var olan melanositik nevusların üzerinden geliştiği için, Clark' in progresyon teorisi melanom karsinogenezinin sadece bir yolunu aydınlatmaktadır.<sup>44</sup> Klinik olarak displastik nevusu olan bir hastada, hekim detaylı öyküde deri veya başka kanser öyküsünü, daha önce nevus eksizyonu yapıp yapılmadığını, güneş maruziyetini (erken çocukluk döneminde), ailede displastik nevus veya melanom olup olmadığını sorgulamalıdır. Tüm vücut muayenesinin

ardından nevusların sayısı, atipik nevus olup olmadığı kaydedilmelidir. Hastalar melanom riski açısından bilgilendirilmeli ve nevuslarındaki değişiklikleri takip etme konusunda eğitilmelidir (ABCD kuralına göre). Öğle saatlerinde (12:00–16:00 arasında) güneşten korunma, güneş koruyucu giysi, güneş gözlüğü ve güneş koruyucu krem kullanımı önerilmelidir.

### **Kaynaklar**

1. Clark WH, Reimer RR, Greene MH, Ainsworth AM, Mastrangelo MJ. Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions: 'the B-K mole syndrome.' *Arch Dermatol* 1978;114: 732–738.
2. Munro DD. Multiple active junctional naevi with family history of malignant melanoma. *Proc R Soc Med* 1974;67: 594–595.
3. Clark WH Jr, Elder DE, Guerry D 4th, Epstein MN, Greene MH, Van Horn M. A study of tumor progression: the precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma. *Hum Pathol* 1984;15: 1147–1165.
4. Burgdorf W, Stolz W, Landthaler M, Vogt T. Dermatoscopy of "dysplastic nevi": A beacon in diagnostic darkness. *Eur J Dermatol.* 2006;16: 479–493.
5. Elder DE. The dysplastic nevus. *Pathology.* 1985;17: 291–297.
6. Elder DE, Goldman LI, Goldman SC, Greene MH, Clark WH Jr. Dysplastic nevus syndrome: A phenotypic association of sporadic cutaneous melanoma. *Cancer* 1980;46: 1787–1794.
7. Kopf AW, Friedman RJ, Rigel DS. Atypical mole syndrome. *J Am Acad Dermatol*1990;22: 117–118.
8. Crijns MB, Vink J, Van Hees CLM, Bergman W, Vermeer BJ. Dysplastic nevi: occurrence in first- and second-degree relatives of patients with 'sporadic' dysplastic nevus syndrome. *Arch Dermatol* 1991;127:1346-1351.
9. Miller AJ, Mihm MC Jr. Melanoma. *N Engl J Med.* 2006;355: 51–65.
10. Tsoo H, Atkins MB, Sober AJ. Management of Cutaneous Melanoma. *N Engl J Med.* 2004;351: 998-1012.
11. Friedman RJ, Farber MJ, Warycha MA. The "dysplastic" nevus. *Clin Dermatol.* 2009;27: 103-115.
12. Rigel DS, Rivers JK, Friedman RJ, Kopf AW. Risk gradient for malignant melanoma in individuals with dysplastic naevi. *Lancet.* 1988;1: 352-353.
13. Kraemer KH, Greene MH, Tarone R, Elder DE, Clark WH Jr, Guerry D. Dysplastic naevi and cutaneous melanoma risk. *Lancet.* 1983; 2: 1076- 1077.
14. Carey WP, Thompson CJ, Synnestvedt M ve ark. Dysplastic Nevi as a Melanoma Risk Factor in Patients with Familial Melanoma. *Cancer.* 1994; 74: 3118-3125.
15. Naeyaert JM, Brochez L. Dysplastic Nevi. *N Engl J Med.* 2003; 349: 2233-2240.
16. Berwick M, Erdel E, Hay Jennifer. Melanoma Epidemiology and Public Health. *Dermatol Clin.* 2009;27: 205-214.
17. Halpern AC, Guerry D IV, Elder DE, ve ark. Dysplastic nevi as risk markers of sporadic (nonfamilial) melanoma: a case-control study. *Arch Dermatol* 1991;127: 995-999.
18. Augustsson A, Stierner U, Rosdahl I,Suurkula M. Common and dysplastic naevi as risk factors for cutaneous malignant melanoma in a Swedish population. *Acta Derm Venereol* 1991;71: 518-524.

19. Piepkorn MW, Barnhill RL, Cannon-Albright LA, ve ark. A multiobserver, population-based analysis of histologic dysplasia in melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:707-714.
20. Steijlen PM, Bergman W, Hermans J, Scheffer E, Van Vloten WA, Ruiter DJ. The efficacy of histopathological criteria required for diagnosing dysplastic naevi. *Histopathology* 1988;12: 289-300.
21. Holly EA, Kelly JW, Shpall SN, Chiu SH. Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1987;17: 459-468.
22. Grob JJ, Gouvernet J, Aymar D, ve ark. Count of benign melanocytic nevi as a major indicator of risk for nonfamilial nodular and superficial spreading melanoma. *Cancer* 1990;66: 387-395.
23. Garbe C, Büttner P, Weiss J, ve ark. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: Multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol* 1994;102: 695-699.
24. Tucker MA, Halpern A, Holly EA, ve ark. Clinically recognized dysplastic nevi: a central risk factor for cutaneous melanoma. *JAMA* 1997;277: 1439-1444.
25. Newton JA, Bataille V, Griffiths K ve ark. How common is the atypical mole syndrome phenotype in apparently sporadic melanoma? *J Am Acad Dermatol*. 1993;29: 989-996.
26. Halpern AC, Guerry D IV, Elder DE, Trock B, Synnestvedt M, Humphreys T. Natural history of dysplastic nevi. *J Am Acad Dermatol* 1993;29: 51-57.
27. Tucker MA, Fraser MC, Goldstein AM, Elder DE, Guerry D IV, Organic SM. The risk of melanoma and other cancers in melanoma-prone families. *J Invest Dermatol* 1993;100:350S-355S.
28. Richard MA, Grob JJ, Gouvernet J, ve ark. Role of sun exposure on nevus: first study in age-sex phenotype-controlled populations. *Arch Dermatol* 1993;129: 1280-1285.
29. Slade J, Marghoob AA, Salopek TG, Rigel DS, Kopf AW, Bart RS. Atypical mole syndrome: Risk factor for cutaneous malignant melanoma and implications for management. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32:479-494.
30. Roesch A, Burgdorf W, Stolz W, Landthaler M, Vogt T. Dermatoscopy of "dysplastic nevi": A beacon in diagnostic darkness. *Eur J Dermatol*. 2006;16: 479-493.
31. Brochez J, Verhaeghe E, Grosshans E, ve ark. Inter-observer variation in the histopathological diagnosis of clinically suspicious pigmented skin lesions. *J Pathol* 2002;196: 459-466.
32. Terushkin V, Halpern AC. Melanoma Early Detection. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23: 481-500.
33. Annessi G, Bono R, Sampogna F, Faraggiana T, Abeni D. Sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy of three dermoscopic algorithmic methods in the diagnosis of doubtful melanocytic lesions: the importance of light brown structureless areas in differentiating atypical melanocytic nevi from thin melanomas. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:759-767.
34. Malvehy J, Puig S, Braun R, Marghoob A, Kopf A. Lesiones Melanocíticas In: Malvehy J, Puig S, Braun R, Marghoob A, Kopf A, eds. *Manual de Dermatoscopia*. Barcelona: BCN Art Directe S.L.; 2006.p45-54.
35. Rezza GG, Soares de Sá BC, Neves RI. Dermatoscopia: o método de análise de padrões. *An Bras Dermatol*. 2006;81: 261-268.

36. Soares de Sá BC, Rezze GG. Dermatoscopia dos Nevos Atípicos. In: Rezze GG, Soares de Sá BC, Neves RI, eds. Atlas de Dermatoscopia Aplicada, 1st. ed. São Paulo, SP: Lemar-Martinari; 2009.p 103-107.
37. Nathansohn N, Orenstein A, Trau H, Liran A, Schachter J. Pigmented lesions clinic for early detection of melanoma: preliminary results. *Isr Med Assoc J.* 2007;9: 708–712.
38. Bowling J, Argenziano G, Azenha A, Bandic J, Bergman R, Blum A ve ark. Dermoscopy key points: recommendations from the international dermoscopy society. *Dermatology.* 2007;214: 3-5.
39. Haenssle HA, Vente C, Bertsch HP ve ark. Results of a surveillance programme for patients at high risk of malignant melanoma using digital and conventional dermoscopy. *Eur J Cancer Prev.* 2004;13:133-138.
40. Lucas CR, Sanders LL, Murray JC, Myers SA, Hall RP, Grichnik JM. Early melanoma detection: nonuniform dermoscopic features ad growth. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48: 663-671.
41. Banky JP, Kelly JW, English DR, Yetman JM, Dowling JP. Incidence of new and changed nevi and melanomas detected using baseline images and dermoscopy in patients with high risk for melanoma. *Arch Dermatol.* 2005;141: 998-1006.
42. Menzies SW. Cutaneous melanoma: Making a clinical diagnosis, present and future. *Dermatol Ther.* 2006;19: 32-39.
43. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital epiluminescence microscopy: patterns of modifications observed in early melanoma, atypical nevi, and common nevi. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43: 467-476.
44. Bevona C, Goggins W, Quinn T, Fullerton J, Tsao H. Cutaneous melanomas associated with nevi. *Arch Dermatol.* 2003;139: 1620-1624.
45. Rigel DS, Friedman RJ, Kopf AW ve ark. Importance of complete cutaneous examination for the detection of malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 1986;14: 857-860.
46. Menzies SW, Gutenev A, Avramidis M, Batrac A, McCarthy WH. Short-term digital surface microscopic monitoring of atypical or changing melanocytic lesion. *Arch Dermatol.* 2001; 137: 1583-1589.





## **Melanoma Tedavi ve Takibinde Dermatoloğun Yeri**

**Claus GARBE**

Melanom takibinde asıl rol dermatologlarındır. Bu konuda dermatologların rolü ülkeden ülkeye değişmektedir. Dermatologların rolündeki bu farklılığı iki örnekle açıklayacak olursak:

İngiltere’de melanom takibinde dermatologların minimal rolü vardır. Dermatolog, melanom tanısı koyar ve melanom tanılı hastaların takibini yapar. Melanomun cerrahi tedavisini plastik cerrahlar yaparken, sistemik medikal tedavisini ise medikal onkologlar düzenler. Almanya’da ise en büyük rol dermatologlarındır. Melanom tanısını dermatolog koyar ve melanomun primer eksizyonunu yine dermatolog yapar. Özelleşmiş dermatoloji merkezlerinde, melanomun kesin sınırlarla eksizyonu ve sentinel lenf nodu biyopsisi yine dermatologlar tarafından yapılır. Almanya’da, adjuvan interferon tedavisi, metastatik hastalıkta kemoterapi ve BRAF inhibitörleri, MEK inhibitörleri ve ipilimumab ile immunoterapi gibi yeni, hedefe yönelik bütün sistemik medikal tedavileri dermatologlar düzenler. Yine en son, melanom tanılı hastaların yaklaşık 10 yıl sürecek düzenli takip kontrollerini de dermatologlar yapar. Diğer ülkelerde çalışan dermatologların rolleri bu iki uç arasında değişmektedir.

### **Melanom Tanısında Dermatolog**

Dermatologlar pigmente deri lezyonlarının teşhisi ve melanom tanısında eğitim almaktadırlar. Pratisyen hekimler ve diğer branşlarda çalışan hekimler melanositik lezyonlar ile seboreik keratozun ayırıcı tanısını yapma yetisine sahip değildir ki bu ayırım bazen bir dermatolog için de zor olabilmektedir.

Son yıllarda pigmente deri lezyonlarının tanısında dermoskopinin önemi giderek artmaktadır. Dermoskopi kullanımı konusunda sadece dermatologlar eğitim almaktadır ve bu sayede tanı performansları daha yüksek düzeylere çıkmıştır (Avustralya’da deri kanseri merkezlerinde çalışan pratisyen hekimler de dermoskopi konusunda eğitim almaktadır).

Dermatologlar lezyonların % 80-90’ında doğru melanom tanısı koymaktadır. Buna rağmen lezyonların % 10’una yanlış tanı konulmaktadır. Bununla birlikte dermatologlar erken lezyonlara nasıl tanı konacağını öğrenmişlerdir. Günümüzde birçok Avrupa ülkesinde ve Amerika Birleşik Devletleri’nde tanı anında ortalama tümör kalınlığı 1 mm altında tespit edilmektedir.

## **Melanomun Cerrahi Tedavisi**

Melanomun birçok ülkede yerleşmiş cerrahi tedavisinde ilk yapılan pigmente lezyondan yaklaşık 2 mm sınırla biyopsi alınmasıdır. Bu uygulama Breslow tümör kalınlığı ölçümü ile histopatolojik tanının kanıtlanması için yapılmaktadır. Histopatoloji raporuna göre ikinci bir eksizyon ve tümör kalınlığı 1 mm fazla olanlarda sentinel lenf nodu biyopsisi planlanabilir. Avrupa Melanom Tanı ve Tedavi Rehberinin en son güncellemesinde in situ melanomda eksizyon sınırı 0,5 cm, tümör kalınlığı 2 mm ye kadar olan melanomlarda eksizyon sınırı 1 cm, tümör kalınlığı 2 mm den fazla olanlarda ise eksizyon sınırı 2 cm şeklinde önerilmektedir.<sup>1</sup> Sekonder eksizyon sıklıkla sentinel lenf nodu biyopsisi ile birlikte yapılmaktadır. Birçok ülkede bu uygulama dermatologlar tarafından yapılırken bazı ülkelerde plastik cerrahlar tarafından yapılmaktadır.<sup>2</sup>

## **Sistemik Tedaviler**

Almanya ve Fransa gibi bazı Avrupa ülkelerinde melanoma yönelik sistemik tedavi dermatologlar tarafından düzenlenmektedir. Bu ülkelerde interferon alfa verilen adjuvan tedaviler iyi bilinmektedir. Dermatologlar haftalık düşük doz 3x3 MIU interferon alfa uygulamasını tercih etmektedir. Diğer ülkelerde medikal onkologlar vücut yüzey alanına göre 20 MIU/m<sup>2</sup>, haftada 5 gün şeklinde daha yüksek doz interferon tedavisi uygulamaktadır. Çıkarılması mümkün olmayan metastatik melanomlu hastalarda kemoterapi ve hedefe yönelik tedaviler uygulanmaktadır. Almanya, Fransa ve bazı diğer Orta Avrupa ülkelerinde bu tedavileri yine dermatologlar düzenlemektedir.<sup>3</sup>

## **Melanom Takip Muayeneleri**

Melanom tanılı hastaların takibinde ana rol dermatologlarındır. Bu takip muayenelerinin amacı rekürrenslerin ve ikincil bir melanomun erken teşhisidir.<sup>4</sup> Rekürrens gelişimi öncelikle tümör kalınlığı ve ülserasyon ile yakından ilişkilidir, bu iki bulgu ayrıca primer tümörlerin sınıflandırılmasında da önemlidir. Tümör kalınlığı 1 mm'ye kadar olan melanomlarda 6 aylık aralıklarla yapılacak muayeneler yeterli görünmektedir. Daha kalın tümörlerde ilk 3-5 yıl muayene aralıklarınının 3 ay olması önerilmektedir.<sup>5</sup> Primer tümörlerde lenf nodu ultrasonu dışında görüntüleme önerilmemektedir. Bölgesel metastaz gelişiminde her 6 ayda 1, bilgisayarlı tomografi veya diğer görüntüleme yöntemleri ile tarama önerilmektedir. Rekürrens gelişmeyen hastalarda 5. yıldan sonra muayene aralıkları 6-12 ayda 1 olacak şekilde önerilmektedir. Atipik nevüs sendromu veya çok sayıda melanomu olan hastalarda hayat boyu, senelik takip önerilmektedir. Melanom tanısı alan hastalarda rekürrenslerin ve ikincil melanomların erken tanısı prognozu belirgin şekilde iyileştirmektedir ve dermatologlar için melanom takibinde önemli bir noktadır.

### **Kaynaklar**

1. Garbe C, Peris K, Hauschild A ve ark. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2012. *Eur J Cancer* 2012.
2. Leiter U, Buettner PG, Bohnenberger K ve ark. Sentinel lymph node dissection in primary melanoma reduces subsequent regional lymph node metastasis as well as distant metastasis after nodal involvement. *Ann Surg Oncol* 2010;17:129-137.
3. Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist* 2011;16:5-24.
4. Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Forschner A, Meier F, Garbe C. Is detection of melanoma metastasis during surveillance in an early phase of development associated with a survival benefit? *Melanoma Res* 2010;20:240-246.
5. Leiter U, Eigentler TK, Forschner A ve ark. Excision guidelines and follow-up strategies in cutaneous melanoma: Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28:311-315.



---

## **Saç Hastalıkları**

### **Trikogram**

#### **Adem KÖŞLÜ**

Trikogram yarı agresif bir araştırma yöntemidir. Alışkın ellerde nispeten az ağrılı olmakla birlikte hastalar tarafından da her zaman sempati ile karşılanmamaktadır. Ağrı yanında hastalar çekilen saçların yeniden gelmeyeceği konusunda endişe duyarlar. Bu özellikle kontrol trikogramları için bir handikap oluşturur. Ayrıca trikogramın doğru düzgün ve özenli yapılmaması halinde sağlıklı değerlendirme mümkün olmayacaktır. Doğru bir trikogram yapabilmek için doğru teknik uygulanmalı ayrıca bunun yanında kaliteli görüş sağlayacak bir mikroskoba da sahip olunmalıdır. Tabii bu mikroskop bulgularının tespit edilip korunması ve arşiv oluşturmak için bilgisayarla birlikte entegrasyonu da sağlanmalıdır.

#### **Trikogram İçin Gerekli Araçlar**

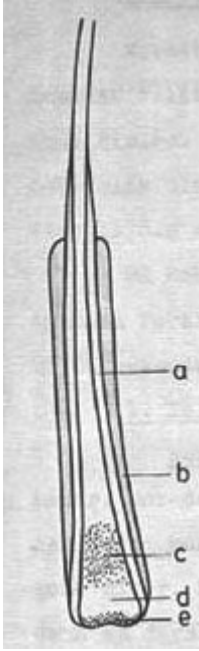
Klasik bir trikogram için iyi kalitede bir ışık mikroskobu yeterlidir. Çekilen saçlar bir lam lamel preparatı hazırlandıktan sonra mikroskopun küçük büyütme ( x4 ) objektifi ile incelenir. Bulguların hasta ile paylaşılması için monitör sistemi bulunan aparatlar daha da uygundur. Bundan yıllarca önce basit trikoskoplar kullanılırdı. Aşağıda örnek olarak ünlü Fransız kozmetik firması Rene Furterer'in ve İngiliz triko-lojistlerinin kullandığı aparatlar görülüyor. Daha sonraları mikroskoplar televizyonla entegre edildi. Ve nihayet en sonunda bilgisayarla birleştirildi.

Trikogram için saçları demet halinde koparabilmek kolay bir iş değildir. Her iki ucuna lastik manşon takılmış bir Koher pensi bu konuda idealdir. Çekilen saçlar lam lamel preparatı yapılarak hem inceleme için hem de koleksiyon oluşturmak için saklanır. Tabii "Kanada balsamı" ile hazırlamak en iyisidir. Ancak pahalı ve temini güç olduğundan, nalburdan alınacak, nispeten ucuz "Preparat verniği" de bu işi görür. Bazı otörler saçları Petri kutusu içinde yüzdürerek ya da naylon torbalar kullanılarak da trikogram yapmaktadır.<sup>1</sup>

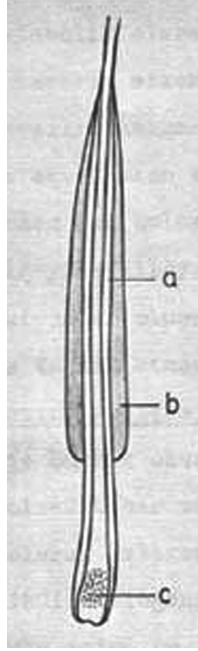
Trikogram uygularken mutlaka uyulması gereken kurallardan biri de örnek alınacak saçların 3 gün kadar yıkanmamış olmasıdır. Bunun sebebi yıkama sırasında telogen evre saçları dökülür. Bu konuya dikkat edilmediği takdirde, temiz saçtan alınacak örneklerde telogen oranı yapay olarak düşer. Bir diğer konu da saç örneklerinin doğru yerden alınmasıdır. Bunun için en uygun bölge frontoparietal üçgen olup saç ön çizgisinin 2 cm kadar gerisinden alınır. Doğru hesaplamalar için yaklaşık 50 kadarlık bir demet saç, ucuna lastik bir kılıf sarılmış bir hemostat veya portegü ile sıkıca kavranır ve saçların çıkış istikametinde hızla çekilerek koparılır.<sup>2</sup>

Yine ideal olanı bu çekimlerin kontralateral kısımdan ve oksipital bölgeden de yapılmasıdır. Saçların yavaş çekilmesi displastik, distrofik ve kırık saçların daha fazla görülmesine neden olur. Bazı yazarlar saçların önceden kısa kesilmesi ile bilhassa yavaş çekmelerde deforme saçlara mani olunabileceğini öne sürmüşlerdir.<sup>1,2</sup> Preparat mikroskopta küçük büyütme ile incelenerek veriler yüzde (%) olarak belirtilir. Trikogramdan sonra örneğin alındığı bölgede kısa süre eritem görülebilir ve daha sonra kaybolur. 3-6 hafta içinde buradan yeni saçlar çıkar. Mikroskopta muayene edilen kıl kökleri morfolojik görünümüne göre ayırt edilir ve sonuçlar yüzde (%) olarak ifade edilir. Ancak belirtmek gerekir ki, fizyolojik şartlarda görülen kıl kökü modelleri ile patolojik koşullarda izlenenler arasında çok önemli farklılıklar bulunmaktadır.

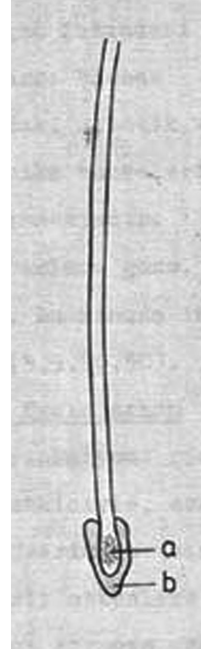
### **Trikogramda Fizyolojik Kıl Kökü Modeller**



a iç kılıf  
b dış kılıf  
c keratinize bölge  
d keratojen bölge  
e matriks



a iç kılıf  
b dış kılıf  
c pigmente bulbus



a pigmente bulbus  
b epitelyal kese

**Anagen kıl:** Pigmentli matriksleri (e), çok ince iç kılıf (a) ve kalın dış kılıfları (b) vardır. Koyu keratojen zon (d) ları kolayca fark edilir. Genellikle iyi görünen bir medul-

laları vardır. Anagen evre saç siklusunun en uzun evresi olup erkeklerde 2 yıl, kadınlarda 3–6 veya daha fazla yıl devam eder.

**Katagen kıl:** Bu kıllar katajen gelişmesinin safhasına göre farklı görünümlere sahiptir. Erken katagen 1'de displastik kıllar gibi görülürler. Normal anagen kıllara benzerler ancak daha incedirler. Kıl kökünün çapı gövdesinden küçüktür. Koyu renkli keratojen zon mevcut değildir. Çevrili olduğu kılıfta bir büzülme görülür. Katagen 2-3'de kıl kökleri telogen safhadaki kıllara benzerler. Genellikle bir keratojenzon (c) ile giderek kısalan kök kılıfları içerirler. Katagen evre 2–3 hafta sürer.

**Telogen kıl:** Bu evrede yuvarlak ve topuz şeklinde bir kıl topuzu (a) bulunur. Bu kıl topuzu (clubhair) erken telojende dışa doğru çıkıntılı, geç telojende düzgün görünür. Kıl topuzu ya serbesttir veya epitelyal bir torba (b) ile çevrilmiştir. Keratojen zon ile kök kılıfları mevcut değildir. Bazen topuz içinde melanin birikintileri bulunur. Folikülün dinlenme evresi olan bu evre 2–4 ay devam eder.<sup>1,2</sup>

### Patolojik Kıl Kökü Modelleri

Patolojik kıl kökü modelleri gerçekten çok değişik yapı ve görünümlere sahip olabilir. Bunlardan bir kısmı klasik kitaplarda örneklerini bulabileceğimiz ve tarifleri verilmiş kök modelleri olup, rutin trikogramlarda en sık rastladığımız patolojik kıl kökü tipleridir. Genelde distrofik kıllar adını alırlar.

**Tip I distrofik kıl:** Normal bir anagen kılla aynı strükture sahiptir, fakat kök daralmış, matriks çok incelmıştır. Sıklıkla kök kılıflarını da kaybetmiştir. Bu saçın morfolojik olarak erken katajen kıldan ayırt edilmesi güçtür.

**Tip II distrofik kıl:** Bulbusu ve kök kılıfları yoktur. Kıllar incedir ve proksimal uç sivrileşmiştir. Ucun uzunluğu ve küçülme açısının büyüklüğü matriks hücrelerinin uğradığı zararın süresi ve yoğunluğu için iyi bir ölçüdür.

**Tip III distrofik kıl:** Durmuş mitotik aktivite nedeniyle saçlar kendiliğinden kırılmış ve düşmüşlerdir. Orfanos bunların normal büyüyen, koparma esnasında kırılan anagen saçlar olduğu görüşündedir.

**Displastik kıl:** Bazı otörlere göre 1.tip matriks distrofinin kıl kökündeki eşdeğeri 'displastik kıllar' ise de Maguire ve Kligman'a göre bunlar çekme işleminin yol açtığı distorsiyon ve deformitelerdir. Displastik kıl bulbusu 90 dereceye varan çengel ya da baston sapı şeklinde bükülme gösterir.<sup>1,2</sup>



Ender olarak tarif edilenlerin dışında morfolojik görünümlere sahip ya da alışılmamış kök görüntülerine de rastlamamız mümkündür. Zaun ve Ludwig bu tip orijinal kıl kökü modelleri yayımlamışlardır.<sup>3</sup>



Mikroskop altında belirlenen değişik modeldeki kıl köklerinin sayımları ayrı ayrı yapılarak önceden hazırlanmış formlara kaydedilir. Bu formlarda hastaya ait kişisel bilgiler yanında saç dökülmesi ile ilgili olarak bazı notlar bulunmalıdır. Bu bölüm istendiği kadar geniş tutulabilir. Nihayet kıl kökünün değişik modelleri, fizyolojik ve patolojik modeller dikkatlice yazılır. Bir trikogramın hâkim olan bulguları dikkate alınarak, o trikogramın normal olup olmadığı ya da patolojik değerlere sahipse bunun telogen, distrofik ya da mikst bir trikogram mı olduğuna karar verilir.

### Normal Trikogram Değerleri

**Telogen** saçların yüzdesi için verilen örnekler standart değildir. Sağlıklı kişilerde Van Scott ve ark.<sup>4</sup> ortalama telogeni % 15 bulurken, Kligman<sup>5</sup> % 13 olarak kabul etmiştir. Aynı yazara göre, pratik olarak % 25 in üstü, telogen dökülme tanısı verir, % 20 nin üstü anormal sayılır.

**Distrofik** saçlara normal olarak muayene edilen kadınların % 40 ında, erkeklerin % 41 inde rastlanır. Nadir olduklarında bulunmaları zordur. Witzel ve Braun-Falco<sup>6</sup> anajen, katajen ve telogene oranla kadınlarda % 2,5 erkeklerde % 3,2 olarak distrofik saçlara rastlamışlardır.

**Katagen** saçların yüzdesi çok düşüktür ve her zaman rastlanmaz. Katagen saçlara kadınlarda % 2,1, erkeklerde % 2,9 olarak rastlanmıştır.<sup>2,3</sup>

### Patolojik Trikogram Değerleri

Kıl foliküllerinin zararlı etkenler karşısında davranış biçimini ayrıntılarıyla tanımlayan Zaun, bu yeni bilgiler ışığında alopesileri üç guruba ayırmıştır;<sup>4</sup>

**1-Telogen trikogram:** Anagen saç yüzdesinde bir azalma ve telogen saçlarda patolojik bir artışla karakterizedir. Mitotik aktif kıl matriksinin polietyolojik zayıf derecedeki zararlara karşı gösterdiği bir cevap olup, anagen fazın erken sona ermesi ve yoğun telogen atımı şeklindeki savunmasıdır. Ancak telogen kıllar fizyolojik şartlarda alışılacağı şekilde telogen evrenin sonlarına doğru, yani 2–3 ay sonra atılırlar. Böylece ‘geç tipte alopesi’ diye adlandırılması mümkün olan diffuz bir alopesi oluşur. Bu şekil saç dökülmeleri ‘telogen alopesiler’ adıyla anılır. En iyi bilinen klinik tipleri postfebril ve postpartum telogen dökülme, psikojenik telogen dökülme ve yenidoğanın telogen dökülmesidir. Bazı sistemik hastalıkların seyrinde bu tip dökülmeler görülürken, male-patern alopesilerinde progresif evrelerinde yoğun telogen dökülmesine rastlanır. Telogen alopesiler genellikle reversibldir, subklinik seyrederekler.

**2-Distrofik Trikogram:** Bu durum normal anagen kılların yüzdesinde bir azalma ve distrofik anagen kılların yüzdesinde patolojik bir artma ile karakterizedir. Bunun yanında telogen kılların yüzdesinde bir artış mevcut değildir. Distrofik kıl kökü modeli daima kıl kökünün polietyolojik yoğun biçimde, endojen ya da ekzojen zararlarının bir ifadesidir. Folikül içinde incelik kırılan saçlar, telogen dökülmenin aksine, hemen kısa bir zaman içinde (1–3 hafta) düşerler. Bu nedenle ‘erken tipte alopesi’ olarak bilinirler. Bu saç dökülmesi birçokları tarafından ‘anagen alopesi’ olarak adlandırılırsa da BraunFalco ‘distrofik alopesi” terimini tercih etmektedir. Distrofik

trikogram örnekleri veren en tipik saç dökülmeleri, sitotoksik alopesiler ile hızlı büyüyen alopesi areatadır.

**3-Mikst/Karma Trikogram:** Telogen ve distrofik anagen kıllarda patolojik, kantitatif olarak değişen bir yüzde artışı ve buna uygun olarak normal anagen kıllarda bir azalma ile karakterizedir. Telogen distrofili tipte telogen kıllar, distrofik telogen tipte distrofik kıllar relatif olarak fazla görülürler. Karma kıl kökü modelleri, tek bir anagen kıl matriksinin, bir ve aynı zararlı etkene karşı reaksiyonunun, aynı bireyde farklı olabileceğinin morfolojik ifadesidir. Bazı otörler, saf telogen ve distrofik alopesileri belirli kategoriler olarak görmezler; olsa olsa karışık kıl kökü modeli şeklinde kendini gösteren, aralarında birbirine geçiş durumları bulunan ekstremeler olabilirler. Braun-Falco<sup>7</sup> ya göre normal bir saçlı deride % 85 – 90 anagen, % 1 katagen , % 9 – 14 telogen saç bulunmalıdır. Ayrıca sağlam şahıslarda % 1 – 3 kadar distrofik saçlar bulunabilir. Grosshans ve ark'nın bir kaynak trikogram elde etmek için, sağlam ve gönüllü kişilerde elde ettikleri rakamlar Braun-Falco'nun önerdiği rakamlardan belirgin farklılık göstermekteydi. Anagen % 62, telogen % 10, katagen % 1 – 2 bulunurken; % 4 distrofik, % 2 – 13 arasında değişen kırık saçlara da rastlandığı ifade ediliyordu. En büyük farklılık ise % 15 kadar da tip 1 distrofik saçlara rastlamalarıydı.<sup>6</sup> Kişisel olarak biz anagen saçların yüzdesi % 60'dan yukarı ise, telogenler maksimum % 20 ise, tip 2 distrofikler ile kırık saçların sayısı % 10'u geçmiyor ise böyle bir trikogram normal kabul etmekteyiz.<sup>8</sup>

### **Alopesi Areata'da Trikogram**

Alopesi areatada araştırmacıların çoğu kıl matriks aktivitesinin anagen fazda durduğu ve erken bir şekilde katagen ve telogen evreye geçildiği yönünde düşünmektedirler. Bununla beraber olayları akut ve kronik evrelerde ayrı ayrı düşünmek gerekir. Histolojik verilere göre alopesi areata akut ve kronik (geç) evrelere ayrılır. Akut fazda alopesi areatanın aktif kenarından alınan biyopside anagen ve katagen kıl foliküllerinin dış kök kılıflarında lenfosit infiltrasyonu bulunur. Kronik evrede peribulber infiltrasyon azalır veya tamamen kaybolur ve telogen folikül hâkimiyeti görülür. Hastalık aktif olduğu süre içinde foliküller anagen fazda ilerleyemez. Dolayısıyla foliküller küçük kalır. Matriks boyunda ve papilla volümünde azalma olur.<sup>9</sup>

Alopesi areatada farklı tipte bazı saçlara da işaret edilmiştir. Bunlardan biri olan ünlem saç "exclamation point hair" aslında atrofik kırık saçlardan ibarettir. Sabouraud tarafından daha 1929 da "Peladik ünlem saç" olarak tarif edilmiştir.<sup>10</sup> Diğer "blackpoint" adını alan bu siyah nokta gibi görüntü, aslında bir saça bağlı kortikal hücreler ve granüler pigmentin bir karışımından ibarettir. Eskiden "kadaverize saçlar" olarak isimlendirilen bu durum özellikle patolojik sürecin çok şiddetli ilerlemesi sonucu bulbus pilinin birdenbire harap olmasına bağlıdır. Her iki tipteki farklı saç

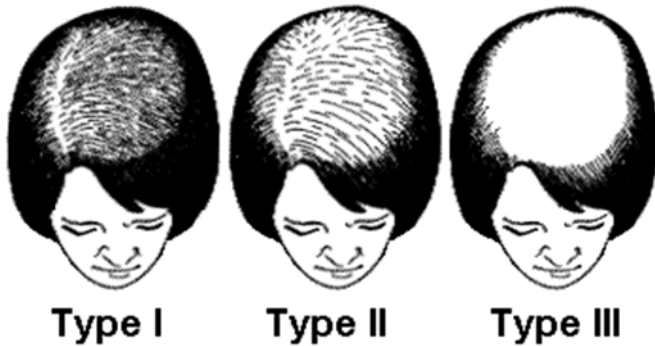
örnekleri aslında trikogramlar ile değil de makrofoto veya dermoskopi ile daha rahat görülürler.<sup>11</sup>

Alopesi areatalı hastalarda yapılan trikogramlar da bir anlamda histopatolojik durumu kıl köklerine yansıtırlar; Erken alopesi areata vakalarında daha çok distrofik kıl köklerine rastlanmaktadır. Bunlar genelde 2. tip kıl distrofileridir, diğer taraftan alopesi olgularında "arrowhair" adı verilen mızrak ucu tarzında sivri uçların görülmesi de nadir değildir, Bunun yanında atrofik bulbus hizasında incelen bazı kılların kırıldıkları görülür ve birçok kırık saça (tip III distrofi) da rastlanır, Geç dönemde yapılacak trikogramda telogen kıllar görülür.

Trikogram alopesi areatada diagnostik olduğu kadar prognostik bir değer taşır. Bu konuda yapılan 93 vakalık bir seride hastaların lezyon kenarından ve kontrol bölgesinden alınan trikogramlar değerlendirilmiştir. İlk vizitinde lezyonlu saç sınırında normal trikogram bulguları olan hastaların % 80 inde bir yıl sonra tamamıyla düzelleme görülürken, anormal trikogram bulguları verenlerde bu oran % 62,5 olmuştur. Kontrol bölgesinde normal trikogram bulguları olan hastaların %85 inde saç tamamıyla gelirken, anormal trikogram bulgularına sahip hastaların yalnızca %19 da saç çıkışı gözlenmiştir. Bu bulgular, kontrol bölgesinden yapılan trikogramın alopesi areata için değerli prognostik bir araç olduğunu göstermektedir.<sup>12</sup>

### Kadın Alopesilerinde (Female Pattern) Trikotogram

Kadınlardaki AGA paterni erkeklerden daha farklıdır. Ludwig 1977 yılında AGA'li kadınlarda frontal saç çizgisini göz önünde bulundurarak üç evre tanımlamıştır. Buna göre;<sup>13</sup> *Grade 1*, frontal saç çizgisinin korunması ile 1-3 cm'lik gerideki tepe bölgesindeki saçların fark edilebilir seyrekleşmesi, *Grade 2*, belirtilen alanda saçların bariz seyrekleşmesi, *Grade 3*, belirtilen alanda tam kelliştir.



Savin, 1994 yılında AGA olan kadınlarda yapmış olduğu çalışmasında santral bölgede orta hatta seyrelme sonucunda oluşan genişlemeyi esas alarak AGA'yi 8 ayrı grupta değerlendirmiştir. Savin saç dansite skalasında belirlenen alopesinin şiddeti evre 1'den evre 8'e doğru artmaktadır.<sup>14</sup>

Daha sonra Olsen, 2001 yılında kadınlarda görülen AGA'nın mutlaka difüz saç seyrelmesi şeklinde olmak zorunda olmadığını, frontal bölgede çam ağacı (christmas tree) şeklinde saç dökülmesi olabileceğini bildirmiştir.<sup>15</sup> Kadın alopesileri konusunda farklı yaklaşımlar devam etmektedir. Erkeklerde olduğu gibi kadınlarda da androjenetik alopeside esas patolojik olay foliküler minyatürizasyon sonucu terminal kıllardan vellüs kıllarına dönüşümdür. Klasik olarak bu süreç kısa anagen siklusa sekonder olarak gelişen minyatürleşme ile açıklanır. Bu durum klinik olarak görülür, histolojik olarak ispatlanabilir. Ancak telogen kıllarda kayıp ile anagen kıl gelişimi arasındaki latent periyodun uzun olması da önemlidir.<sup>16</sup>

Trikogramda, aktif veya erken dönemde telogen kıllar artar. Fakat dökülen saçlar telogen effluvium veya alopesi areatadan daha azdır ve genelde tutulan alana sınırlıdır.<sup>17</sup> Erken dönem kadın tipi androjenetik alopeside anormal kıl siklusları sonucu, anagen/telogen oranı değişmeye başlar ve 5 in altına düşer. Kıllar minyatürize oldukça anagen faz kısalır. Telogen sayısında artış minyatürize saçların kıl siklusunda telogen fazda daha çok kalmalarından dolayıdır. Genellikle distrofiklerin az çok yoğun olduğu mikst trikogram örnekleri oldukça sık olarak görülür. Geç evre androjenetik alopesilerde kısa, çapı azalmış ve ince saçların (vellus) artması sonucu total saç dansitesi azalır.<sup>1-2</sup>









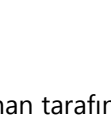
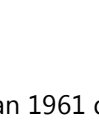
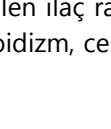
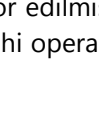
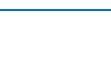

### **Erkek Alopesilerinde (Mail Pattern) Trikogram**

1951 yılında, Hamilton, New York'da yaşları 20-89 arasında değişen 312 beyaz erkek, 214 beyaz kadın hastayı inceleyerek androjenetik alopesinin değerlendirilmesi için ilk ve temel sınıflamayı önermiş, insidansları bildirmiştir.<sup>18</sup>

Uzun süre bu sınıflandırma dermatolog ve cerrahların günlük pratiğinde ve bilimsel araştırmalarda yeterli görüldü ve kullanıldı. Norwood 1975'de 1000 erişkin erkekte yaptığı araştırma sonucu Hamilton'un sınıflamasını modifiye etti. Hamilton sınıflamasına eklediği Tip A varyantı, incelenen 1000 vakanın % 3'ünde mevcuttu. Buna göre, Norwood IIA, IIIA, IVA ve VA olmak üzere toplam 4 tane A varyantı tanımlamıştır.<sup>19</sup>

Androjenetik alopesiler literatüre göre telogen alopesiler arasında yer almaktadır. Bu tip dökülmelerde kıl siklusu kısalmış ve yoğun olarak telogen faza girmiştir. Bu nedenle mikroskopik muayenede anagenlerin azaldığı oranda telogen saçların

arttığı görülür (telogen trikogram).<sup>20</sup> Burada telogenler Kligman'ın sınır olarak belirlediği % 25 in çok üstünde kalmaktadır.<sup>21</sup> Ayrıca bir çok vakada telogenler yanında distrofik anagenlerin de arttığı gözlemlenir (miks trikogram).<sup>22</sup> Bu konuda biz de yapmış olduğumuz 40 vakalık bir seride % 17.88 oranında distrofik saçlar tespit ettik.<sup>23</sup> Genellikle alopesi % 35 telogen sayımının üzerinde belirirken, alopesi ile telogen sayım arasında bir doğru orantı gözlediğini ifade eden Orfanos'un<sup>24</sup> bu tespitine katılmıyoruz. Araştırmalarımıza göre erkek alopesilerinde "miks trikogram" bulguları ortak bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır.

<b>Tip I</b>	Tam saç,			<b>Type I</b>
<b>Tip II</b>	Bitemporal çekilme ve alopesik olmayan skalp,			<b>Type II</b>
<b>Tip III</b>	Sınır tip, Derin fronto temporal çekilme, genellikle biraz da mid-frontal çekilme de olur.			<b>Type III</b>
<b>Tip IV</b>	Daha ilerlemiş vakalarda frontotemporal kayıp vertikal incelme ile beraber bulunabilir.			<b>Type IV</b>
<b>Tip V</b>	Artmış fronto-temporal çekilme ve vertexde belirgin açılma,			<b>Type V</b>
<b>Tip VI</b>	Her iki alandan artmış kayıp ve frontotemporal alanla vertex arasında birleşmeye eğilim,			<b>Type VI</b>
<b>Tip VII</b>	Genişlemiş fronto-temporal ve vertikal bölgeler, sadece seyrek saçlı bir band ile ayrılmış durumdadır,			<b>Type VII</b>
<b>Tip VIII</b>	Her iki bölgenin tam birleşmesi.			<b>Type VIII</b>

### Telogen Effluviumlarda Trikogram

Klasik telogen effluvium, ilk defa Kligman tarafından 1961 de ateşli hastalık, doğum, kronik sistemik hastalık, emosyonel stres, heparin alınması sonrası veya yenidoğanda fizyolojik fenomen olarak akut saç kaybı şeklinde tarif edilmiştir.<sup>21</sup> Sonradan çok sayıda telogen effluviuma sebep olabilen ilaç rapor edilmiştir. Telogen effluviumun diğer sebepleri hipotiroidizm, hipertiroidizm, cerrahi operasyonlar, anestezi ve ciddi

kısıtlayıcı diyetlerdir.<sup>22</sup> Telogen effluvium etyolojik olarak başlıca iki gruba ayrılabilir.<sup>23</sup>

**Birinci Tip (Fizyolojik Tip):** Yenidoğanın fizyolojik telogen effluviumu, postpartum effluvium ve belki androjenetik alopesinin erken evreleri.

**İkinci Tip:** Anagen folikülde telogen başlangıcını hızlandıran bazı hasar türleri ya da stres sonucudur.

Telogen effluviumu süresine göre de ikiye ayırmak mümkündür.<sup>24</sup>

- 1-Akut klasik telogen effluvium
- 2-Kronik telogen effluvium (altı aydan uzun sürer)

Saç yoğunluğunda azalmanın klinik muayenede farkedilir hale gelebilmesi için saç miktarında azalma %25 den fazla olmalıdır.<sup>25</sup> Dolayısıyla, telogen effluvium tanısında basit ofis şartlarında yapılan testler önem kazanmaktadır. Hairpull testinin aşikar saç dökülmeleri dışında yardımcı olmaması ve standardizasyonundaki zorluklar ve yine histopatolojinin invaziv bir yöntem olmasının dışında telogen folikül sayımlarının doğru rakamları verememesi nedeniyle trikogram telogen effluvium tanısında öne çıkmaktadır.

Ayrıca diffüz saç dökülme şikâyeti ile gelen hastalarda şikâyetin doğruluğunun araştırılmasında da trikogram etkili bir tanı aracıdır. Ve yine telogen effluviumların takibinde de kullanılabilir. Normal kişilerde yapılacak trikogramda telogen kıl yüzdesi ortalama 13-15 ir.<sup>26</sup> Kligman'a göre, akut telogen effluvium tanısı koymak için telogen oranı %25 in üzerine çıkmalıdır.<sup>21</sup>

## **Kaynaklar**

1. Köşlü A. Diffüz alopesilerin tanısında trikogramın katkıları. Doçentlik tezi, İstanbul, 1979.
2. Köşlü A. Trikogram. Deri Hastalıkları Frenji Arşivi 1992; 26: 225-8.
3. Zaun H, Ludwig E. Zur definitionungwöhnlicher haarwurzeln im trichogramm. Hautarzt 1976; 27: 606-8.
4. Van Scott EJ, Reinerston RP, Steinmuller R. The growing hair roots of the human scalp and morphologic changes therein following amethopterin therapy. J Invest Dermatol 1957; 29: 197-204.
5. Kligman AM. Pathologic dynamics of human hair loss. Arch of Dermatol 1961; 83: 175-98.
6. Witzel M, Braun-Falco O. Über der haarwurzelstatus am menschelichen capillitium unter physiologischen bedingungen. Arch Clin Exp Derm 1963; 216: 221-30.
7. Braun Falco O. Dynamik des normalen und pathologischen haarwachstums. Arch Clin Exp Derm 1966; 227: 419-52.
8. Köşlü A. Trikogram. Deri Hastalıkları Frenji Arşivi 1992; 26: 225-8.

9. Oğuz O, Tüzün Y, Mat C, Uygun N, Kotogyan A. Alopesi Areatada Kıl Siklusu Dinamiği ile Tedaviye Alınan Yanıt Arasındaki İlişki. *Deri Hast Arş* 1993; 27: 35-9.
10. Sabouraud R. *Diagnostic & traitement Des Affections du Cuir Chevelu*. Masson et Cie Paris 1932;327.
11. Falco OB, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. 2nd edition. Berlin, Springer, 2000.
12. Peereboom Wynia JDR, Beek CH, Mulder PGH, Stolz E. The trichogram as a prognostic tool in alopecia areata. *Acta Derm Venereol* 1993; 73: 280-2.
13. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol* 1977; 97: 247-54.
14. Olsen EA. Current and novel methods for assessing efficacy of hair growth promoters in pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 253-62.
15. Olsen EA. Female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 70-80.
16. Withing DA. Possible mechanisms of miniaturization during androgenetic alopecia or pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2001 45: 81-86.
17. Olsen EA. The midline part: an important physical clue to the clinical diagnosis of androgenetic alopecia in women. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 106-9.
18. Hamilton JB. Patterned long hair in man; types and incidence. *Ann NY Acad Sci* 1951; 53: 708-28.
19. Norwood OT. Male pattern baldness: classification and incidence. *Southern Med J* 1975; 68: 1359-65.
20. Braun Falco O. Dynamics of normal and pathological hair growth. *Arch Klin Exp Derm* 1966; 227:419-52.
21. Kligman AM: Pathologic dynamics of human hair loss. *Arch Dermatol* 1991; 83: 175-98.
22. Caperan D et Coll; La formule pilaire dans Quelques alopecies. *Bull Derm Syph* 1975; 82: 297-8.
23. Köşlü A. Yaygın saç dökülmelerinde "serde losyon" ile yapılan tedavinin trikogram ile değerlendirilmesi. *Şişli Çocuk Hastanesi Tıp Bülteni* 1986: 1-4; 111-6.
24. Fiedler WF, Gray AC. Diffuse alopecia: Telogen hair loss. *Disorders of hair growth*. Ed. Olsen EA. 2nd edition. New York, McGraw-Hill, 2003; 303-20.
25. Whiting DA. Chronic telogen effluvium: Increased scalp hair shedding in middle-aged women. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 899-906.
26. Orfanos CE. Androgenetic alopecia. *Clinical aspects and treatment*. *Hair and hair diseases*. Ed. Orfanos CE and Haple Berlin, Springer-Verlag, 1990; 487-520.





---

## Saç Hastalıkları

### Dermoskopi

#### Özlem DİCLE, Erkan ERGÜN

El dermatoskopu veya video dermatoskopi ile yapılan trikoskopik inceleme, saç kaybıyla giden hastalıklarda, hasta ve hekim açısından kolay uygulanabilir, tanıya katkıda bulunan modern, girişimsel olmayan bir yöntemdir. Bu yöntemde gözlenen bulgular; şaftlara, folikül açıklıklarına, perifoliküler epidermise ve kütanöz damarsal yapılara ait bulgular olmak üzere gruplandırılabilir.

#### Şaftlara Ait Bulgular:

Dermoskopik inceleme yapıldığında normal şaftlar üniformdur, medulla olmayabileceği gibi kesintili, parçalı medulla olabilir ve %10 oranında kısa, hipopigmente vellus şaftlar gözlenir.<sup>1</sup> Sağlıklı saçlı deride aynı folliküler açıklıktan birkaç şaftın çıktığı düzenli aralıklarla yer alan kıl grupları vardır. Bu kıl grupları temporal saçlı deride çoğunlukla tekli ve çiftli iken oksipital saçlı deride daha ziyade üçlü saç grupları gözlenmektedir.<sup>2</sup> Saç şaftlarına ve saçlı deri hastalıklarına ait patolojilerde şaftlardaki yapısal değişiklikler, şaft çaplarındaki ve bir foliküler üniteden çıkan şaft sayısındaki farklılıklar ve boş foliküler ünitelerin görülmesi tanıya yardımcı ipuçları oluşturur.

**Konjenital şaft anormallikleri:** Moniletrijs, trikoreksis nodosa, trikoreksis invajinata, pili torti ve pili annulati gibi konjenital saç şaftı anormallikleri dermatoskopik inceleme ile saptanabilir.<sup>1,3</sup> Moniletrijsde uniform eliptik düğümler ve şaft kalınlığında farklılıklara neden olan intermittan daralmalar gözlenir. Düğüm aralıkları düzenli olarak dağılmıştır. Trikoreksis nodoza da ise şaft uzunlamasına ufak lifler ayrılmıştır ve bu lifler kırılmaya oldukça eğilimlidir. Kırılma sonrası birbirine zıt duran iki fırça ucu görünümü verirler.<sup>1</sup> Trikoreksis invajinatada düşük büyütmelemlerde, iç içe geçmiş şaft parçaları şaft boyunca nodüler yapılar şeklinde görülebilir. Bu anormalliğin saptanmasında kaşlar tercih edilebilecek bir alandır.<sup>4</sup>

**Edinsel şaft anormallikleri:** Birçok hastalıkta saç şaftlarında dermatoskopik olarak edinsel yapı anormallikleri saptanmıştır.<sup>5-8</sup> Bunlar arasından konik saçlar, ünlem işareti ve lale benzeri saçlar alopesi areta (AA) ve trikotillomanide gözlenirler.<sup>6-8</sup> Kuyruk benzeri saçlar birçok hastalıkta gözlenebilirken, kısa c harfine benzeyen virgül saç ve yine spiral kısa şaftlar olan tirbuşon saçlar tinea kapitise özgüdür.<sup>9,10</sup> Tinea capitiste ayrıca zigzag saç olarak adlandırılan enine boşluklu yapılar şeklinde saçlar tanımlanmıştır.<sup>1</sup>

**Foliküler üniteden çıkan kul sayısı ve vellus kullar:** Sağlıklı bireylerden farklı olarak telojen effluvium ve androjenetik alopesi (AGA) gibi skarsız alopesilerde foliküller üniteden çıkan şaft sayısı azalmış olabilir. Telojen effluviumda bu bulgular özgün olmamakla beraber tamamen boş üniteler de gözlenebilir. AGA'de ise foliküler ünitedeki saç sayısında azalma yanında artmış vellus oranı da gözlenmektedir. Diğer yandan follikülitis dekalvans ve liken planopilaris gibi bazı skarlı alopesilerde bir foliküler üniteden 4'ün üstüne şaft çıktığı gözlenmektedir.<sup>1</sup>

### **Folikül Açıklıklarına Ait Bulgular (Benekler):**

Saçlı deride folikül açıklıklarının normal ya da fibrotik olduğunun gösterilmesi yanında bu açıklıkların boş veya keratinize doku ve diğer biyolojik materyallerle dolu olduğunun gösterilmesi de tanıya yardımcı dermatoskopik bulgulardır.<sup>1,3,11</sup>

**Siyah benekler (kadaverik saçlar):** Saçlı deri düzeyinde kırılmış veya yok olmuş pigmente saçları yansıtır. Alopesi areata, dissekan sellülit, tinea kapitis, kemoterapi ilişkili alopesi ve trikotillomanide görülürler. Bunlar dışında lazer epilasyon veya trikogramdan sonra da insidental olarak da görülebilirler.<sup>1,3,6</sup>

**Sarı benekler:** Bu benekler keratotik materyal ve/veya sebum içeren folliküler infundibulayı yansıtmaktadır. Aseton ile temizleme uygulandığında benek boyutlarında azalma saptanmaktadır.<sup>11</sup> Terminal saçlar muhtemelen bu yağimsı debrisin foliküler infundibulumdan emilmesinde, temizlenmesinde yardımcı olmaktadır. Dolayısıyla, sarı benekler terminal kılların daha az olduğu alopesik alanlarda belirgindirler. Renk, boyut ve şekil olarak farklılık gösterebilirler. Sarı noktalar alopesi areatalı olguların çoğunda ve daha az olarak androjenetik alopeside görülür.<sup>1,11</sup> Her iki durumda da en çok, saçtan yoksun ya da minyatürize, kadaverize veya distrofik saçlar içeren alopesik alanlarda görülürler. AA'da dejenere foliküler keratinositlerin sarı beneklerin esas kısmını oluşturdukları düşünülmektedir. Bu beneklerin oksipital alana kıyasla frontal alanda daha baskın oluşu ise AGA tanısına yönlendirebilir.<sup>11</sup> Sarı benekler primer skarlı alopesilerin seyri sırasında da görülebilmektedir.<sup>6</sup>

**Beyaz benekler:** Klasik, büyük, düzensiz beyaz benekler perifoliküler fibrozis alanlarını yansıtan, foliküler yıkımın bir göstergesi olarak kabul edilen bulgulardır.<sup>11</sup> Primer skatrisyel alopesilerde tanımlayıcı olup en sık liken planopilariste görülürler.<sup>1,6,11,12,13</sup> Küçük, düzenli noktasal beyaz benekler ise saç kaybı ile ilişkili olmaksızın koyu ten renkli kişilerde güneş gören alanlarda görülebilir. Bunlar boş saç folikülleri veya ekrin ter kanalı açıklıklarının yansıtır. Bu tür beneklerin sadece koyu tenli olguların veya bronzlaşmış ya da kronik güneş maruziyeti olan açık tenli olgularda gözlenmesi depigmente folikül ve komşuluğundaki pigmente epidermis arasındaki kontrastın beneklerin görülebilmesi için gerekli olduğunu düşündürmektedir. Diskoid lupus eritematozusta hem saç folikülünün hem de komşu pigment içeren epi-

dermisin yıkımı nedeniyle foliküler fibrozis olmasına rağmen beyaz benekler görülmemektedir.<sup>11</sup>

**Kırmızı benekler:** Foliküler açıklık çevresindeki milimetrik, poligonal eritemli alanlardır. Genişlemiş damar yapıları ve ekstrasvaze eritrositlerle çevrili infundibulumu gösterirler.<sup>6</sup> Kırmızı noktalar diskoid lupus eritematozusta tanımlanmıştır ve pozitif bir prognostik faktör olduğu düşünülmektedir.<sup>6,14</sup>

**Kahve-gri benekler:** Düzenli sıralanmış kahverengi veya kahverengi-gri benekler frontal fibrozan alopesili hastaların kaş bölgelerindeki karakteristik bir bulgudur. Bu bulgu kaş büyümesi yönünden iyi bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir.<sup>1</sup>

### Perifoliküler Epidermise Ait Bulgular:

Folikül etrafında dermatoskopik olarak saçlı deri renk ve yapısal anormallikleri gözlenebilir. Bunlar arasında hiperpigmentasyon, perifoliküler pigmentasyon, perifoliküler fibrozis ve turuncu benekler sayılabilir. Bu grupta yer alan bal peteği pigment görünümü, koyu ten renkli kişilerin normal saçlı derisinde veya saçları azalmış ya da tam alopesik açık ten renkli kişilerde, saçlı deride gözlenen birbirine bitişik, homojen kahve renkli halkalardan oluşmaktadır.<sup>11</sup> Bu görünüm olasılıkla kronik güneş hasarıyla ilişkili olup saç kaybının şiddetiyle orantılı olarak tam alopesiklerde yaygın, kısmi saç kaldığı durumlarda yamalar halinde görülmektedir.<sup>11</sup> Peripilar sign olarak da adlandırılan, foliküler açıklığı çevreleyen kahverengi hiperpigmentasyon, perifoliküler inflamasyona işaret etmekte olup özellikle AGA' de gözlenmektedir.<sup>6</sup> Ayrıca özellikle primer skarlı alopesilerde perifoliküler skuamalar, püstül oluşumları ve amorf materyal brikimleri gözlenebilir.<sup>1,3,6,11</sup> Saçlı deri sarkoidozunda tanımlanan turuncu benekler sarı beneklerden farklı olarak bunlardan daha büyüktür (en az 3 kat) ve folikül ağızlarına uymazlar. Patolojik olarak yüzeysel dermisteki granülomlara uymaktadırlar.<sup>15</sup>

### Kutanöz Damarsal Yapılara Ait Bulgular:

Dermatoskopik olarak kutanöz mikro damarlardaki değişiklikler hastalığın tipine ve sürecin aktivitesine göre değişiklik gösterebilir.<sup>1</sup>

**İnterfoliküler basit kırmızı düğümler:** Normal saçlı deride ve birçok inflamatuvar saçlı deri hastalığında görülürler. Basit kırmızı düğüm paterni, düzgün aralıklarla seyreden, multipl, kırmızı, kement veya firkete şeklinde yapılarla karakterizedir. Dağılımları yamasal ya da difüz olabilir.<sup>11</sup>

**İnterfoliküler kıvrık kırmızı düğümler:** Bu düğümlerin kıvrık yapısı saçlı deriye teğet yapılan dermatoskopide daha net gözükmemektedir. Düz bakıldığında ise kırmızı noktalar olarak görülürler, büyük büyütmede boncuk dizisi gibi gözlenirler.<sup>11</sup> Birden çok sayıda, kısmen eşit aralıklı, kıvrık kırmızı düğümler psöriasis ve akut folikülitis

dekalvans'ın bir özelliğidir. Ayrıca inflamatuvar seboreik dermatitli olguların %20'sinde görülebilir. Dağılımları, psöriasis ve seboreik dermatitte difüz iken folikülitis dekalvansta etkilenmiş foliküllerin etrafında gözlenir. Sayıları ve görünebilirlikleri hastalık şiddeti ile orantılıdır.<sup>1,3,11</sup>

**Dallanan kırmızı hatlar:** Bu yapılar subpapiller damar pleksusunu yansıtmaktadır. Düğümlere göre daha geniş çapları vardır. Yüzeysel olarak bakıldığında, normal saçlı deride ve farklı nedenlerle oluşan birçok saçlı deri hastalığında değişken derecede basit ve kıvrık düğümlerle bağlantılı olarak görülür.<sup>1,11</sup>

Saçlı deri dermatoskopisinde damarsal paterne bakılması seboreik dermatit ve psöriasis ayırıcı tanısında yardımcı olabilir. Psoriasisde kıvrık kırmızı düğümler gözlenen seboreik dermatitte daha çok dallanan kırmızı hatlar gözlenmektedir.<sup>16,17</sup>

**Tablo1.** Sık görülen bazı saç hastalıklarında saptanan saç ve saçlı deri dermoskopik bulguları

HASTALIK	TRİKOSKOPİK GÖRÜNÜM
Androgenetik Alopesi	Frontal ve oksipital bölgelerde farklı bulgular elde edilir, shaft çap farklılıkları, sarı benekler, peripilar pigmentasyon, boş foliküller gözlenir.
Telojen effluvium	Spesifik bulgusu yoktur, boş foliküller, foliküler ünitede tek shaft ve çok sayıda kısa büyümekte olan saçlar klinik tanıyı destekleyebilir.
Alopesi areata	Siyah benekler, kadeverik saçlar ve ünlem saçlar aktif hastalığı gösterirler. Bunlar dışında, sarı benekler, kümelenmiş vellüs kıllar, konik ve kuyruk saçlar gözlenir.
Tinea kapitis	Virgül ve tirbüşon saçlar karakteristiktir. Ek olarak siyah benekler, kırılmış ve distrofik saçlar gözlenir.
Trikotillomani	Kırılmış saçlar, siyah benekler, sarı benekler, sarmal saçlar ve ünlem saçlar gözlenebilir.
Psoriasis	En belirgin özellikler globüller ve kırmızı benekler, kıvrık kırmızı düğümler ve glomerüler damarlardır. Ayrıca skuamalar gözlenir.
Seboreik dermatit	Dallanan damarlar, atipik kırmızı damarlar ve skuamalar gözlenir.
Liken planopilaris	Hastalığın aktivitesi ve evresine göre bulgular değişkenlik gösterir. Aktif evrede perifoliküler skuamalar ve eritem, ileri evrelerde foliküler açıklıkların olmayışı ve beyaz benekler gözlenir.
Diskoid lupus eritematozus	En karakteristik bulguları keratotik tıkaçların oluşturduğu büyük sarı benekler, kırmızı benekler ve genişlemiş dallanan damarsal yapılardır. İleri evrelerde foliküler açıklıklar gözlenmez.
Frontal fibrozan alopesi	Perifoliküler eritem, kahve-gri benekler ve daha az oranda beyaz lekeler gözlenir. Geç dönemde foliküler açıklıklar kaybolur.
Folikülitis dekalvans	Kümelenmiş saçlar, perifoliküler skuam ve püstüller gözlenir.

## **Kaynaklar**

- 1- Rudnicka L, Olszewska M, Rakowska A, Slowinska M. Trichoscopy update 2011. *J Dermatol Case Rep.* 2011;5: 82-88.
- 2- Rakowska A, Slowinska M, Kowalska-Oledzka E, Olszewska M, Rudnicka L. Dermatoscopy in female androgenic alopecia: method standardization and diagnostic criteria. *Int J Trichology* 2009;1: 123-130.
- 3- Miteva M, Tosti A. Hair and scalp dermatoscopy. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:1040-1048.
- 4- Rakowska A, Kowalska-Oledzka E, Slowinska M, Rosinska D, Rudnicka L. Hair shaft videodermoscopy in Netherton syndrome. *Pediatr Dermatol* 2009;26: 320-322.
- 5- Inui S. Trichoscopy for common hair loss diseases: algorithmic method for diagnosis. *J Dermatol* 2011;38: 71-75.
- 6- Karadağ Köse Ö, Güleç AT. Clinical evaluation of alopecias using a handheld dermatoscope. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67: 206-214.
- 7- Shuster S. The coudability sign of alopecia areata: the real story. *Clin Exp Dermatol.* 2011; 36: 554-555.
- 8- Inui S, Nakajima T, Itami S. Coudability hairs: a revisited sign of alopecia areata assessed by trichoscopy. *Clin Exp Dermatol.* 2010; 35: 361-365. PMID: 19874321.
- 9- Slowinska M, Rudnicka L, Schwartz RA ve ark. Comma hairs: a dermatoscopic marker for tinea capitis; a rapid diagnostic method. *J Am Acad Dermatol* 2008;59 (Suppl):S77-79.
- 10- Hughes R, Chiaverini C, Bahadoran P, Lacour JP. Corkscrew hair: a new dermatoscopic sign for diagnosis of tineacapitis in black children. *Arch Dermatol* 2011;147:355-356.
- 11-Tosti A: Dermoscopy of hair and scalp disorders. London. Informa UK Ltd, 2007;1-15.
- 12-Inui S, Nakajima T, Shono F, Itami S. Dermoscopic findings in frontal fibrosing alopecia: report of four cases. *Int J Dermatol* 2008;47: 796-799.
- 13-Miteva M, Tosti A. Dermoscopy guided scalp biopsy in cicatricial alopecia. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;
- 14-Tosti A, Torres F, Misciali C, Vincenzi C ve ark. Follicular red dots: a novel dermatoscopic pattern observed in scalp discoid lupus erythematosus. *Arch dermatol* 2009;145:1406-409.
- 15-Torres F, Tosti A, Misciali C, Lorenzi S. Trichoscopy as a clue to the diagnosis of scalp sarcoidosis. *Int J Dermatol.* 2011;50: 358-361.
- 16-Rosina P, Zamperetti MR, Giovannini A, Girolomoni G. Videocapillaroscopy in the differential diagnosis between psoriasis and seborrheic dermatitis of the scalp. *Dermatology* 2007;214: 21-24.
- 17-Kim GW, Jung HJ, Ko HC ve ark. Dermatoscopy can be useful in differentiating scalp psoriasis from seborrheic dermatitis. *Br J Dermatol* 2011;164:652-656.



## Saç Hastalıkları

### Histopatolojik Bulguların Yorumlanması

#### Ekin ŞAVK

Saç, örneği en kolay elde edilebilen bir deri ekidir ve pek çok saç hastalığında anamnez ve muayene bulguları yanında saç örneklerinin incelenmesi ile tanıya varılabilir. Ancak saç hastalıklarına yaklaşımda en invaziv yöntem olarak kabul edilebilecek doku biyopsisinin de hem tanıda hem de sağaltım beklentisine ait çıkarımda özel değeri bulunur. Saç kaybı ile karakterli klinik tablolardaki histopatolojik bulgular her zaman çok çarpıcı olmayabilir. Bu nedenle kıl follikülünün normal mimarisini iyi tanımak şarttır. Her bir follikülün yapısı yanında biyopsi örneğindeki folliküller arasındaki büyüklük farkları ve dağılım da önemlidir.

#### Doku Örneğinin Elde Edilmesinde Dikkat Edilecekler<sup>1,2</sup>

1. Öncelikle örnek derin yerleşimli anagen follikülleri de içerecek derecede subkutan yağ dokusunu içerir derinlikte olmalıdır.
2. Follikülü çaprazdan bölen yanıtıcı kesitler ortaya çıkmasını engelleyecek şekilde saçın deriden çıkış yönüne paralel alınmalıdır.
3. Her ne kadar çoğu patolog folliküllerin boydan incelenmesine olanak veren vertikal kesitleri değerlendirmeye alışık olsa da aslında saç biyolojisine yönelik daha çok veriyi barındıran transvers kesitlerin de incelenebilmesi için alınan örnek yeterli büyüklükte olmalı (yarısı transvers yarısı longitüdinale kesitlere ayrılacak) ya da 2 ayrı punch biyopsi örneği alınmalıdır. Transvers kesitlerde izlenen bulguların sayısal olarak karşılaştırılmalarına olanak tanıyan normal değerleri saptanmıştır: Standart olarak 4 mm'lik punch ile alınan örneklerde (yüzey alanı  $\pi r^2=12,6 \text{ mm}^2$ ) beyaz ırktan bireylerde derin dermiste ortalama 33, yüzeysel dermis düzeyindeki kesitlerde daha fazla vellus kıllarının da gözlenmesiyle 38, zencilerde ise sırasıyla 18 ve 21 follikül rapor edilmiştir. Yine de bireysel farklılıkların fazla olabileceği (sağlıklı bireylerde saptanan değerler 19 ile 59 arasında) hatırlanmalıdır. Subkutiste ve derin dermiste eşit mesafede dağınık yerleşim gösteren folliküllerin yüzeye yakın (orta ve üst dermis) kesitlerde birbirlerine yaklaşarak folliküler üniteler oluşturdukları görülür. Beklenen ortalama sıklık  $\text{mm}^2$ 'de 1 folliküler ünite olup sağlıklı bireyde standart kesitte 12 ünite gözlenmelidir. Her bir folliküler üniteye 2-5 terminal, 0-2 vellus kıl bulunur. Sağlıklı saçlı deride terminal/vellus kıl oranı 2/1'dir.
4. Biyopsinin doğru tanı için belki de en önemli ve bazen da bir o kadar zor olabilen kısmı örneğinin nereden alınacağına karar vermektir. Farklı dermatozlarda lezyonun histopatolojik veriler açısından yardımcı olan kısımları farklıdır. Bu ne-



denle klinik öntaniya yönelik biyopsi alanı seçimi kritiktir. Örneğin skatrisyel alopesilerde aktif periferik alan daha ayırt edici olabilen bulgular sergilerken alopesia areata gibi skatrisyel olmayan alopesilerde lezyonun başlangıç noktası olan merkezi tercih edilmelidir. Hastanın sağlıklı saçlı derisinden alınacak bir örneğin de kontrol olarak değerlendirilmesi (androjenetik alopeside oksipital bölge örneği gibi) ideal şartlarda arzulan bir uygulamadır.

**Değerlendirilecek Histopatolojik Parametreler:** Sperling'in Saç Histopatolojisi Atlas'ında dermatopatoloğun incelediği örnekte kontrol etmesi/kaydetmesi gerekenler şöyle listelenmiştir<sup>1</sup>

1. Örnek büyüklüğü (çapı). Bu değer bilmesi beklenen follikül sayısında azalma olup olmadığını değerlendirebilmek için gereklidir.
2. Folliküler ünitelerin dağılımı düzenli midir? Yoksa bazı alanlarda boş kısımlar var mıdır? Bu tür alanlar minyatürizasyona ya da nedbeleşmeye işaret eder.
3. Folliküler ünitelerin barındırdığı follikül sayısı ve terminal/vellus kıl sayısı normal midir? Sağlıklı saçlı deride büyük folliküler ünite sayısı daha fazladır.
4. Terminal kıl follikülerinde anagen/telogen oranı nedir? Sağlıklı deride anagen kıllar >%85 olmalıdır.
5. Follikülerin anatomik yapıları korunmuş mudur? Follikülü oluşturan kısımlarda kayıp, bozulma var mıdır?
6. İnflamasyon bulguları var mıdır? Bu bulgular follikülün hangi kısmında (bulbus, suprabulbar kısım, istmus, infundibulum) gözlenmektedir?
7. Perifolliküler fibrozis var mıdır? Ya da folliküllerin bağ dokusu ile tümünden silindiği gerçek folliküler nedbe dokusu oluşmuş mudur?

Saç hastalıklarının histopatolojik tanısında genellikle yukarıdaki özelliklerin her birinin tek başına tanı koydurucu olmaktan uzak olduğu, sıklıkla birkaç patolojik bulgunun bir araya gelmesi ile belli bir tanıya yönelenebileceği mutlaka akılda tutulmalıdır.

Metnin geri kalan kısmında günlük dermatoloji pratiğinde sık karşılaşılan saç hastalıklarına ait histopatolojik bulgular özetlenecektir. Saç kaybı ile karakterli hastalıklar en sıklıkla 2 ana gruba ayrılırlar. Bunlar follikül yapısının bozulduğu, folliküler epitelin yerini bağ dokusunun aldığı skatrisyel alopesiler ve follikül yapısının korunduğu skatrisyel olmayan alopesilerdir. Her ne kadar etyopatogeneze, hastalığın ortaya çıktığı cinse ya da yaş grubuna, eşlik eden diğer sistemik patolojilerin olup olmamasına göre de sınıflandırmalar yapılabilirse de saç kaybı ile başvuran hastalarda hem hasta hem de hekimin zihnindeki en temel soru kaybın yerine konup konamayacağı olduğundan dermatopatolojik değerlendirme bu grup hastalarda en önemli bir yere sahiptir ve tanısal olmanın yanında en önemli bir prognostik bileşendir.

**Saç Kayıplarının Sınıflandırması** aşağıdaki gibidir.<sup>1-5</sup>

**A. Skatrisyel Olmayan Alopesiler**

1. Effluvium
  - a. Telogen
  - b. Anagen
2. Alopesia androjenetika
  - a. Erkek tipi
  - b. Kadın tipi
3. Alopesia areata
4. Gevşek anagen saç sendromu
5. Trikotilomani
6. Bası/traksiyon alopesisi

**B. Skatrisyel Alopesiler**

- a. Primer skatrisyel alopesiler: İnflamasyonun temel hedefi kıl follikülüdür.
  - i. Kronik kutan lupus eritematozus (DLE)
  - ii. Liken planopilaris
    1. Klasik LPP
    2. Frontal fibrozan alopesi
    3. Graham Little Sendromu
  - iii. Santral sentrifugal skatrisyel alopesi
  - iv. Alopesia musinoza
  - v. Psödopelad
  - vi. Keratozis follikularis spinulosa dekalvans
  - vii. Follikülitis dekalvans
  - viii. Follikülitis et perifollikülitis kapitis absedens et suffodiens
  - ix. Akne keloidalis nukke
  - x. Eroziv püstüler dermatoz
  - xi. Tinea kapitis
- b. Sekonder skatrisyel alopesiler: Yaygın doku yıkımı ve nedbeleşme süreci gösteren alan içerisinde kıl follikülleri de kalmıştır.
  - i. Yanıklar
  - ii. Radyodermatit
  - iii. Malign tümörler
  - iv. Sarkoidoz
  - v. Nekrobiyozis lipoidika
  - vi. Morfea
  - vii. Tüberküloz

Histopatolojik inceleme yapılırken akılda tutulması gereken önemli bir özellik androjenetik alopesi ve alopesia areata hastalarında lezyonların çok sebatkâr olması

sonrasında dekadlar içerisinde folliküllerde minyatürizasyon ve tam kayıp gelişmesi ile skatrisyel alopesiye geçiş olabileceği yani bu hastalıkların bifazik seyir göstereceğidir. Sarkoidoz, nekrobiyozis lipoidika, tüberküloz gibi özel histopatolojik bulguları olan dermatozlara bağlı gelişen skatrisyel alopesi alanlarında da dermatozun tanı koydurucu bulguları saptanır ve öykü ile birleştirildiğinde tanı kolaydır. Primer skatrisyel alopesiler ve skatrisyel olmayan saç kayıplarında ise patognomonik tek bir histopatolojik bulgu olmayıp tanı çeşitli patolojik verinin kombinasyonu ile konulur.

**Telogen effluvium:** Skatrisyel olmayan alopesilerin en sık nedenidir. Tek bulgu terminal kıl follikülleri içerisinde telogen fazda olan folliküllerin oranının artmış olmasıdır (>%20). Toplam follikül sayısı orta dermise varan derinlikte normal iken dermis-subkutis bileşkesi düzeyinde sayılan folliküllerde azalma vardır. Ancak sağlıklı saçın normal telogen oranı bireysel farklılık gösterebileceğinden %15-20 arası telogen follikül oranlarının da daha düşük şiddette bir telogen effluviumun bulgusu olabileceği hatırlanmalıdır. Kıl çapında değişiklik, folliküllerde minyatürizasyon, peribulbar ya da şiddetli inflamasyon yoktur. Bulgular saçlı derinin tüm alanlarında aynıdır.

**Androjenetik alopesi:** Histopatolojik bulgular kadın ve erkekte aynıdır. Transvers kesitlerin incelenmesinin en değerli olduğu bir tablodur. Çünkü doku örneğindeki kıl folliküllerinin eş düzeydeki çaplarının birbirleriyle karşılaştırılması ile minyatürizasyon olup olmadığına karar verilebilir. Oksipital bölge gibi korunmuş bir alandan alınacak ikinci bir örnek kontrol işlevi görecektir. Minyatürize olmuş folliküllerin altında kollagen yapıda şeritler ("streamer") izlenir ancak bu yapıların geçici minyatürizasyon gösteren alopesia areatada da gözlenebileceği ve telogen fazdaki sağlıklı follikülün altındaki yıkıma uğramış dış kök kılıfı ile karıştırılabileceği unutulmamalıdır. Androjenetik alopeside de telogen effluviumda olduğu gibi telogen fazdaki folliküllerin oranında artış vardır ve bunun göstergesi olarak dermis-subkutis bileşkesi düzeyinde sayılan folliküllerde azalma saptanır. Normalde 2/1 olan terminal/vellus kıl oranı da azalmıştır. Çok kronik olgularda follikül yoğunluğunda azalma gelişip görünüm skatrisyel alopesiyi andırır hal alacaktır.

**Trikotilomani:** Follikül sayısı ya da büyüklüklerinde değişiklik yoktur. Tipik bulgu yolma hareketi ile follikülün normal anatomik yapısının bütünlüğünün bozulmasıdır, ancak her olguda saptanamayabilir. Epilasyonun şiddetine bağlı olarak iç ya da dış kök kılıfı da follikül dışına sınırlanabilir. İnflamasyon yoktur, hemoraji izlenebilir. Saçın mekanik travmaya maruziyeti sıklıkla anagen den katagen faza dönüşü tetikler. Trikotilomanide katagen ve telogen kılların oranı artmıştır. Matriksten koparak follikülün üst kısımlarında siyah renkte bir madde olarak biriken "pigment kalıp"lar ile eski kıldan daha ince ve düzensiz şekilli olan büyüyen kıllar ile karakterli trikomalazi tabloları da trikotilomanide sık gözlenen değişikliklerdir.

**Traksiyon alopesisi:** Trikotilomanideki gibi katagen ve telogen kılların oranı artmıştır ve follikül sayı ile büyüklükleri korunmuştur. Farklı olarak follikül anatomisinde bozulma ise nadir olarak gözlenir.

**Alopesia areata:** Akut ve kronik dönemin histopatolojik bulguları farklılıklar gösterir. Hastalığın hızla ilerlediği, akut dönemde ve şiddetli olgularda en dikkat çeken özellik anagen ya da katagen fazdaki terminal kıl folliküllerinin peribulbar bölgele- rindeki hem CD4+ hem CD8+ T lenfositlerden oluşan yoğun mononükleer infiltrat- ır. Bu infiltrat tek tük eozinofil içerebilir ve dermal papilla ile matrikse de uzanabilir. Matriksteki hasarlanma bu alanın bulanık görünmesi, bazı matriks hücrelerinin va- kuolar değişiklikler göstermesi şeklinde gözlenir. Kıl shaftında incelleme ve trikomalazi saptanabilir. Hastalık süresinin uzaması, lezyonların stabilleşmesi ile birlikte anagen fazdan telogene geçen saç oranında artışa bağlı olarak anagen/telogen oranında düşme (<%50) saptanırken inflamatuvar infiltratın telogen fazdaki folliküllerde azal- dığı gözlenir. Anagen fazdaki folliküllerdeki matriks hasarlanması sonrasında gide- rek çapı azalan saç ünlem işareti ya da kalem ucu şekline benzer şekilde giderek inceli ve kopar. Her tekrarlayan siklusa anagen faz süresi biraz daha azalır ve ana- gen folliküllerde minyatürizasyon belirginleşir. Çok kronik dönemde ya da alopesia totalis/universalis tablosu varlığında anagen folliküllerin tümünün minyatürleşmek yanında yapısal bazı değişiklikler de gösterdiği saptanır. Bu normalden farklı ana- tomiye sahip küçük folliküller nanogen folliküller olarak adlandırılır.

**Sifilitik alopesi:** Eşlik eden lezyonlar olduğunda sifilizin tipik histopatolojisi saptanır. Yalnızca alopesi olması durumunda ise diffüz olgularda telogen effluviumdan, güve yeniği manzarasına sahip olgularda ise alopesia areatadan ayırt etmek güç olabilir. Dokuda spiroket saptanamazken plazma hücrelerinin varlığı akla sifilizi ge- tirmelidir.

**Liken planopilaris:** Liken planus için karakteristik olan bant tarzındaki mononükleer infiltrat follikül epiteli ile dermis arasında da ve özellikle follikülün üst kısımlarında (istmus ve infundibulum) izlenir. Dermoepidermal bileşkedeki vakuoler değişiklikler ile testere dişi tarzındaki hipergranüloz özellikle infundibulumda gözlenir. Follikül içerisinde nadiren saptanan Civatte cisimciklerinin görülmesi tanıyı destekler. Damar ve ter bezi çevresinde de inflamasyon olmaması DLE'den ayırt edicidir. Kronikleşen olgularda folliküllerin tümüyle yıkıma uğrayarak yerlerini nedbe dokusuna ve bunun içerisinde yer yer beliren politriky tablosuna bıraktıkları gözlenir. İmmunfloresan inceleme ile anti IgM antikorların follikül epiteli boyunca globuler olarak birikmesi tipiktir ve DLE'deki immün birikimden ayırt edilmelidir.<sup>4,6,7</sup>

**Kronik kutan lupus eritematozus (DLE):** Dermis ve foliküler epitel arasındaki va- kuoler değişikliklerin çok daha baskın olarak izlendiği, infundibulumda sınırlı kalan bant tarzı mononükleer infiltrat ile Civatte cisimciklerinin ise liken planopilarise kı-

yaşla çok daha az gözleendiği bir görünüm vardır. Perivasküler ve periadneksiya yerleşimli kronik inflamatuvar infiltrat belirgin olup plazma hücrelerini de barındırabilir. Dermal mün birikimi de ayırıcı tanıda faydalı olan bir bulgudur. Yine liken planopilaristen farklı olarak bazal membranda kalınlaşma ve yer yer hiperkeratozun eşlik ettiği epidermal incelleme gözlenebilir. Folliküler epitel ile dermis arasındaki tipik immunfloresan birikim bant tarzında IgG ve C3 (nadiren IgM ya da IgA) şekildedir.<sup>4,6,7</sup>

**Santral sentrifugal skatrisyal alopesi:** İlk bulgu iç kök kılıfının erken deskuamasyonudur. İstmus ve infundibulumdaki lenfositler infiltrat belli belirsiz olabilirken en baskın bulgu şiddetli konsantrik lamellar (soğan kesiti benzeri) fibroplazi ile follikül anatomisinin silinmesidir. Polirikya ve sebace bezlerde de kayıp vardır.<sup>4,6,7</sup>

**Alopesia musinoza:** Tüm follikülü saran lenfositler infiltrat atipik lenfositler barındırıp epidermotropizm gösterebilir. Başta dış kök kılıfı ve sebace bezler olmak üzere münöz yıkım belirgindir.<sup>6,7</sup>

**Psödopelad:** Histopatoloji santral sentrifugal skatrisyal alopesinin aynısıdır. Bazı yazarlara göre ayrı bir hastalık olmayan psödopelad liken planopilaris, diskoid lupus eritematozus ve santral sentrifugal skatrisyal alopesi gibi diğer skatrisyel alopesilerin ileri evre görüntüsüdür.<sup>1,3,6,7</sup>

**Keratozis folliküleris spinulosa dekalvans:** Akut dönemde epidermide ödem ve nötrofil kümelenmesi gözlenirken kronikleşen lezyonlarda özellikle istmus ve infundibulumda lenfositler infiltrat ve perifolliküler mün birikimi gözlenir.<sup>6,7</sup>

**Follikülitis dekalvans:** Akut dönemde nötrofilden zengin kronikleşen lezyonlarda ise plazma hücrelerinin de katıldığı lenfositler infiltrat yanında dermal fibrozis ve folliküler tıkaç oluşumu vardır.

**Follikülitis et perifollikülitis kapitis absedens et suffodiens:** Akut dönemde nötrofilden zengin infiltrat kronikleşen lezyonlarda lenfositlerin de katılımı ile karma olur. Follikülün derin kısımlarında ve derin dermis ile subkutiste abse formasyonu ve karakteristik sinus oluşumları izleyen dönemde bunlara eklenen fibrozis gözlenir. Sebace bezler korunur.<sup>6,7</sup>

**Eroziv püstüler dermatoz:** Hem nötrofiller hem de lenfositlerin oluşturduğu karma infiltrat, epidermal atrofi ve yabancı cisim tipi dev hücreler gözlenir ancak histopatoloji çok özgül değildir.<sup>6,7</sup>

**Akne keloidalis nukke:** Follikülü saran karma bir inflamatuvar infiltrat ile başlayan hastalıkta zaman içerisinde perifolliküler fibroplazinin baskın olduğu, yıkıma uğra-

yan folliküller ile birlikte sebase glandların da ortadan kalkmış olduğu gözlenir. Rezidiv çıplak saç parçacıkları saptanabilir.<sup>6,7</sup>

**Tinea kapitis:** Kıl shaftı içerisindeki sporlar ve bazen da hiflerin görünmesi karakteristiktir. İnflamasyon bulguları çok değişken olup nötrofiller, eozinofiller, lenfositler ve plazma hücrelerini barındırabilir.<sup>1</sup>

### Kaynaklar

1. Sperling LC: An atlas of hair pathology with clinical correlations. Londra, Parthenon Publishing Group, 2005.
2. Ogle RR. , Fox, MJ: Atlas of human hair microscopic characteristics. Boca Raton, CRC Press, 1999.
3. Hoss DM: Follicular diseases causing nonscarring and scarring alopecia. Color atlas of dermatopathology'de (Grant-Kels JM, ed.). New York, Informa Healthcare, 2007.
4. Harries MJ, Trueb RM, Tosti A ve ark. How not to get scar(r)ed: pointers to the correct diagnosis in patients with suspected primary cicatricial alopecia. Br J Dermatol 2009;160:482-501.
5. McMichael AJ, Hordinsky MK: Hair and scalp diseases: medical, surgical, and cosmetic treatments. New York, Informa Healthcare, 2008.
6. Harries MJ, Paus R. The pathogenesis of primary cicatricial alopecias. Am J Pathol 2010;177:2152-2162.
7. Somani N, Bergfeld WF. Cicatricial alopecia: classification and histopathology. Dermatol Ther 2008;21: 221-237.



## **Saç Hastalıkları**

### **Alopesi Areata'da Kanıta Dayalı Tedaviler**

#### **Murat BORLU**

Alopesi Areata'nın (AA) tüm hastalarda etkili olduğu gösterilmiş tek bir tedavisi henüz bulunmamaktadır. Ancak birçok hasta birçok değişik tedavi yöntemi ile tedavi edilmekte ve başarılı sonuçlar alınmaktadır. Bununla birlikte AA'da tedavilerin etkinliğini değerlendirilmesi ve seçilen tedaviler ülkeler ve klinikler arasında değişiklik göstermektedir. Hastanın yaşı sosyal ve psikolojik hatta ekonomik durumu bazen tedavi alternatiflerinin çoğalmasına yeni yöntemlerin geliştirilmesine ihtiyacı artırmış, alternatif tedavi listesi bu nedenle oldukça uzamıştır. Ancak bu tedavilerin hepsi tedavi etkinliğini değerlendirecek bilimsel çalışmalarla kıyaslanmamış ve etkinliği tam olarak kanıtlanamamıştır.<sup>1-4</sup>

Alopesi areata'da kullanılan tedavileri çeşitli kategorilerde sınıflandırmak mümkündür;

- 1- Topikal tedaviler; steroidler krem ve intralezyonel olarak, minoksidil solüsyon, topikal immunomodulatorler (DNCP, SADBE, DPCP), ditranol, kriyoterapi, siklosporin, takrolimus, pimecrolimus krem, imikimod, intralezyoner kandidin, %5 kantarid solüsyonu, garlic asit, lazer, latanaprost (PGF2 analog), nikel, izoprinozin, akupunktur.
- 2- Sistemik tedaviler; steroidler, siklosporin, metotreksat, lokal-sistemik PUVA, UVB, PDT (fotodinamik tedavi), mikofenolat mofetil, sülfasalazin, dapson, biotin, çinko, anti-TNF alfa ilaçlar, talidomid, aromaterapi, imipramin, trankilizantlar, SSRI inhibitörleri, timektomi.<sup>1,5,6</sup>
- 3- Araştırma düzeyindeki tedaviler: Kıl follükül kültür sistemleri, saçlı deri implantasyonları, gen tedavileri.

Bu tedaviler içinde:<sup>1-7</sup>

A kategorisinde bulunan, yani güçlü şekilde tavsiye edilen, meta-analiz veya çok sayıda randomize kontrollü çalışma ile etkinliği gösterilen tedavi yoktur.

B kategorisinde yani denemeye değer, önerilebilir sınıfta, kontrolsüz randomize çalışmalar veya az sayıda randomize çalışma ile değerlendirilen çalışmalarda etkinliği gösterilen tedaviler topikal immunoterapi, ve intralezyonel steroid tedavileridir.

C1,2 Diğer tedavilerin büyük kısmı bu kategoridedir. Bu kategorideki tedavilerin etkinlik kanıtı bulunmamakta veya etkin olmadığını gösteren çalışmalar bulunmak-



tadır. Bu nedenle kesin etkin olmayan ancak tedavide düşünebilen veya önerilmeyecek kadar etkisiz bulunan tedaviler vardır.

D kategorisinde ise Akupunktur vb. tedaviler bulunmaktadır. Bu kategorideki tedaviler ise kullanımında etkinlik bulunmadığının gösterilmesi veya yan etkilerden dolayı kullanımından kaçınılması gereken tedavilerdir.

### **Kaynaklar**

- 1- M. Galan-Gutierrez, A. Rodriguez-Bujaldon and J.C. Moreno-Gimenez. Update on the Treatment of Alopecia Areata. *Actas Dermosifiliogr* 2009;100:266-276.
- 2- Miteva M, Tosti A. Treatment options for alopecia: an update, looking to the future. *Expert Opin. Pharmacother* 2012;13.
- 3- Delamere FM, Sladden MJ, Dobbins HM, Bee JL. Interventions for alopecia areata. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Apr 16.
- 4- Taisuke ITO. Advances in the management of alopecia areata. *J Dermatol* 2012; 39: 11–17.
- 5- Bakara Ö, Gürbüz O. Alopesi areata tedavisin de sulfasalazinin yeri var mı? *J Am Acad Dermatol Türkçe baskı*, 2008;5:703-766.
- 6- Bayramgürler D, Demirsoy EO, Aktürk AŞ, Kıran R. Narrowband ultraviolet B phototherapy for alopecia areata. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011;27:325-327.

## Az Görülen Hastalıklar

### Dejeneratif Hastalıklar

#### Nadir Görülen Dejeneratif Elastik Doku Hastalıkları

##### Emel ÖZTÜRK DURMAZ

Ekstraselüler matriksteki elastik lifler dermal bağ dokusunun önemli yapısal komponentleridir. Bu lifler derinin elastisitesinden sorumludur.<sup>1,2</sup> Papiller dermiste oxytalan ve elaunin lifler dikey doğrultuda bazal membrana bağlanırlar ve dermise doğru uzanarak bazal mambrana paralel yatan elastik lif pleksusuna bağlanırlar.<sup>2</sup> Dejeneratif elastik doku hastalıkları dermiste elastik doku azlığı ile seyreden bir grup heterojen hastalıktır.<sup>3,4</sup> Örtüşen klinik ve histolojik özellikleri nedeniyle, hem dermatologlar hem de dermatopatologlar için tanı zorluğu yaratan hastalıklardır.<sup>3</sup> Bu hastalıklar hakkında bildiklerimiz, yapılan yayınların azlığı nedeniyle son derece sınırlıdır.<sup>1</sup>

#### Nevüs Anelastikus

**Tanım:** Nevüs anelastikus (NA) elastik doku parçalanması veya kaybı gösteren perifoliküler papüllerle karakterize bir elastik doku nevüsüdür.<sup>1,5</sup>

**Tarihçe:** İlk kez 1921'de Lewandowsky tarafından, elastik doku bozukluğu ile karakterize bir konnektif doku nevüsü olarak tanımlanmış ve '*nevüs elastikus*' olarak isimlendirilmiştir. 1961'de ise Staricco ve Mehregan elastik doku kaybı ile seyreden bu nevüsü '*nevüs anelastikus*' olarak isimlendirmiş, böylelikle elastik doku artışı gösteren konnektif doku nevüslerinden (elastoma) farklı bir antite olduğunu vurgulamışlardır.<sup>1,5</sup>

**Epidemiyoloji:** Şu ana dek çok az NA olgusu bildirilmiştir. Gerçek prevalans daha yüksek olabilir.<sup>1</sup>

**Etyoloji ve patogenez:** NA'un hem konjenital hem de akkiz alt tipleri bildirilmiştir. Konnektif doku nevüsleri gerçekte konnektif doku hamartomlarıdır ve kollajen, proteoglikon veya elastik doku komponentlerinin akümüasyonu ile oluşurlar. Bu nedenle NA'un bir konnektif doku nevüsü olarak sınıflanması doğru olmayabilir.<sup>1</sup>

**Klinik:** Lezyonlar çok sayıda, yüzeyi düz, pembe-kırmızı, birkaç mm çaplı perifoliküler papüllerdir. Plak oluşturma eğilimi gösterirler.<sup>1,3,6-9</sup> Üst gövdede, göğüs üzerinde ve kollarda asimetrik gruplar halinde gözlenirler.<sup>1,3,5</sup>

**Komorbiditeler:** Ekstrakutanöz belirti ve bulgu bildirilmemiştir.<sup>1</sup>

**Histoloji:** Üst ve orta dermiste elastik liflerde temel olarak kayıp ve geri kalanlarda parçalanma gözlenir.<sup>1,3,6-9</sup> Kollajen liflerinde belirgin değişiklik bulunmaz.<sup>1</sup>

**Seyir ve prognoz:** Yıllar içinde yeni lezyonlar oluşabilir.<sup>1</sup>

**Ayırıcı tanı:** Ayırıcı tanıda mid-dermal elastolizisin perifoliküler varyantı, papüler elastoreksis ve kollajenoma düşünülmelidir.<sup>1</sup>

**Tedavi:** Bilinen etkili tedavisi yoktur.<sup>1</sup>

### **Papüler Elastoreksis**

**Tanım:** Papüler elastoreksis (PE) dermal elastik liflerin parçalanması ile karakterize, asemptomatik papüller ile seyreden nadir görülen bir hastalıktır.<sup>1</sup>

**Tarihçe:** İlk kez 1987'de Bordas ve arkadaşları tarafından nevüs anelastikusun bir varyantı olarak tanımlanmıştır.<sup>10</sup>

**Epidemiyoloji:** Şu ana dek 20'den az PE olgusu bildirilmiştir.<sup>6,7,11,12</sup> Bu hastalığın nadir görülmesi klinik bulguların belli belirsiz, selim seyirli ve asemptomatik olmasına ve klinisyenlerce başka hastalıklarla karıştırılmasına bağlanmaktadır.<sup>9,12</sup> PE daha çok kadın cinsiyette (% 75) görülmektedir.<sup>1,3</sup> Başlangıç genellikle hayatın 1. veya 2. on yılı içindedir.<sup>1,13</sup> Ancak 45 yaşta başlayan bir olgu da bildirilmiştir.<sup>1</sup>

**Etyoloji ve patogenez:** Bir ailesel olgu bildirimini hariç, şu ana dek yapılan tüm yayınlarda hastalık sporadik ve akkizdir.<sup>1,3,14,15</sup> Tipik olarak lezyonlar öncesinde o bölgede travma, lokal inflamasyon, infeksiyon veya akne öyküsü yoktur.<sup>1,3,6,11</sup> PE'nin nozolojik sınıflaması konusu tartışmalıdır.<sup>14</sup> Bazı otoritelerce ailesel PE, Buschke-Ollendorff sendromunun (BOS) osteopoikilozis barındırmayan inkomplet abortif varyantı olarak kabul edilmektedir.<sup>3,9,14</sup> BOS, dissemine konnektif doku nevüsleri (genellikle elastomalar) ve osteopoikilozis ile seyreden otozomal dominant bir genodermatozdur ve *LEMD3* gen mutasyonları ile oluşmaktadır.<sup>6,7,14,15</sup> Klinik olarak lezyonlar simetrik, büyük, sarımsı, grube nodül ve plaklardan oluşur. Biyopside en karakteristik özellik elastik liflerde artıştır.<sup>3,6-9</sup> Bazı otoritelerce PE, BOS'un genomik spektrumuna dâhil olmayan farklı bir antite olarak kabul edilmektedir.<sup>6,7,11,14</sup> Bir çalışmada 2 PE hastasında *LEMD3* gen mutasyonları gösterilememiştir.<sup>14</sup> Ancak PE'nin son derece nadir görülmesi nedeniyle hastalığın BOS ile ilişkili olup olmadığı konusu halen belirsizdir.<sup>14</sup> Bazı otoriteler ise PE'nin nevüs anelastikusun veya eruptif kollagenomanın bir varyantı olduğu görüşünü savunmaktadır.<sup>6,7,9,10,13,15</sup> Nevüs anelastikus plak oluşturma ve göğüs ön yüzde yerleşme eğilimi gösteren asimetrik perifoliküler papüller ile seyreden ve ağırlıklı olarak konjenital olarak görülen bir hastalıktır. Histolojik olarak en temel değişiklik PE'de gözlenen elastik liflerde parçalanmadan ziyade, belirgin elastik doku kaybıdır.<sup>6-9</sup> Son olarak bazı otoriteler ise PE'yi reparatif bir bozukluk olarak kabul etmektedirler.<sup>14</sup>

**Klinik:** Klinik olarak lezyonlar asemptomatik, sert, non-foliküler, 1-5 mm çaplı, ayrıntı, oval-yuvarlak çok sayıda papüllerdir.<sup>1,11,15</sup> Gruplaşma veya plak oluşturma eğilimleri bulunmaz.<sup>11,15</sup> Renkleri deri rengi, kremi veya beyazımsı olabilir.<sup>7,8,12</sup> Lezyonlar simetrik olarak en sık göğüs, abdomen, sırt, omuzlar, kollar ve bacaklarda yerleşmişlerdir.<sup>1,3,11</sup> Nadir olgularda koltuk altında, boyunda, ensede, oksipitoservikal ve mandibular bölgelerde yerleşim bildirilmiştir.<sup>11,12</sup>

**Komorbiditeler:** Şu ana dek sistemik tutulum veya eşlik eden birliktelik bildirilmemiştir.<sup>1,11,15</sup>

**Histoloji:** Biyopside retiküler dermide belirgin elastik doku parçalanması ve elastik doku kaybı gözlenir.<sup>1,9</sup> Nevüs anelastikusun aksine elastik doku parçalanması, elastik doku kaybından daha belirgindir.<sup>3,6-9</sup> Hafif şiddette süperfisyel ve derin dermal perivasküler lenfositik infiltrasyon bulunabilir.<sup>1,9</sup> Mid-dermide fokal fibrozis alanları gözlenebilir ki bu bölgelerde kollajen lifler kalınlaşmış, homojenize olmuş ve öbekleşmiştir.<sup>1,11,14</sup> Elektron mikroskopide elastik dokuda belirgin azalma ve elastik liflerin fibriler komponentinde belirgin artış saptanmaktadır.<sup>1,12</sup>

**Seyir ve prognoz:** Yıllar içinde tedrici bir oluşum fazından sonra lezyonlar stabil kalırlar ve spontan iyileşme göstermezler.<sup>12</sup>

**Ayırıcı tanı:** PE'nin ayırıcı tanısında nevüs anelastikus, papüler akne skarları, eruptif kollagenoma, dissemine lentiküler dermatofibrozis,(BOS) anetoderma, boyunun beyaz fibröz papülozisi, psödoksantoma-benzeri papiller dermal elastolizis ve mid-dermal elastolizis sayılabilir.<sup>1,3,6,7,12</sup>

**Tedavi:** Etkilenen hastalara hastalığın selim seyri anlatılmalıdır.<sup>12</sup> Hastalığın bilinen küratif bir tedavisi yoktur.<sup>1,11</sup> Oral antibiyotik, oral izotretinoin, topikal tretinoin, topikal benzoil peroksit tedavilerine yanıt zayıftır.<sup>1,8,13</sup> Bir olguda intralezyonel triamsinolon asetonid tedavisine parsiyel yanıt bildirilmiştir.<sup>1</sup>

### Perifolliküler Elastolizis

**Tanım:** Perifolliküler elastolizis (PFE) kıl follikülleri etrafında elastolizis ve balon-benzeri protrüzyon ile karakterize elastolitik hastalıktır.<sup>1</sup>

**Tarihçe:** 1968'de Varadi tarafından öncelikle perifolliküler maküler atrofi olarak tanımlanmış, daha sonra ise ismi yine Varadi tarafından PFE olarak değiştirilmiştir.<sup>1</sup>

**Epidemiyoloji:** Şu ana dek çok az sayıda olgu bildirilmiştir.<sup>1</sup> Bayanlarda 4. dekatta ortaya çıkmaktadır.<sup>1,3</sup> Bazı olguların yanlışlıkla Schwenger-Buzzi anetodermasının non-inflamatuvar formu olarak sınıflandığı düşünülmektedir.<sup>1</sup>

**Etyoloji ve patogenez:** Patogenezde Staphylococcus epidermidis'in elastaz üreten varyantları suçlanmaktadır.<sup>1,16</sup> Lezyonel kıl folliküllerinden elde edilen S. epidermidis elastazı, tavşan derisinde in vivo ve selektif olarak elastik lifleri parçalayabilmektedir. Bir elastaz enziminin 40 kD olduğu tahmin edilmekte ve bu ufak molekül hasarsız follikül duvarından dışarı sızabilmektedir.<sup>1</sup>

**Klinik:** Ufak, 1-4 mm çaplı, gri-beyaz, buruşuk, oval-yuvarlak perifolliküler papüllerle karakterizedir.<sup>1,3,16</sup> En sık boyun, kulak lobları, kollar, sırt ve üst gövdede eritemsiz lezyonlar olarak gözlenir.<sup>1,3,16,17</sup> Kıl follikülü etrafında balon-benzeri çıkıntı gözlenebilir.<sup>1</sup>

**Komorbiditeler:** Bilinen sistemik tutulumu yoktur.<sup>1</sup> PFE, akne lezyonlarına eşlik edebilmekte veya öncesinde akne öyküsü bulunabilmektedir.<sup>17</sup>

**Histoloji:** Kıl follikülleri etrafında selektif ve tama yakın elastik doku kaybı gözlenir.<sup>1,17</sup> İnflamasyon, vasküler tutulum veya kollajen kaybı bulunmaz.<sup>1</sup>

**Ayırıcı tanısı:** Klasik ve perifoliküler anetoderma, mid-dermal elastolizis ve papüler elastoreksis düşünülmelidir.<sup>1</sup>

**Tedavi:** Bilinen etkili tedavisi yoktur.<sup>1</sup>

## **Anetoderma**

**Tanım:** Anetoderma (maküler atrofi) basınçla içe doğru fıtıklaşan ufak atrofik papüllerle ve histolojik olarak elastik doku kaybı ile karakterize hastalıktır.<sup>1,18</sup>

**Tarihçe:** 1892'de Jadassohn tarafından tanımlanmıştır. 1884'te Pellizzari benzer bir hastalığı farklı bir isimle tanımlamıştır.<sup>1</sup>

**Epidemiyoloji:** Gerçek prevalans bilinmemektedir. Değişik adlar altında birkaç yüz olgu bildirilmiştir. Diğer elastik doku hastalıklarının bir kısmının da yanlışlıkla anetoderma olarak sınıflandırıldığı düşünülmektedir.<sup>1</sup> Kadınlarda daha sık görülmektedir.<sup>1,19,20</sup> Hem çocuk hem de yetişkinlerde gözlenebilmektedir.<sup>1,20,21</sup> Konjenital olgular bildirilmiştir.<sup>22,23</sup> Sekonder anetoderma daha çok 20-40 yaş arası kadınlarda gözlenmektedir.<sup>1,20,24</sup>

**Sınıflama:** Tarihsel olarak primer anetodermaların 2 klinik alt tipi bulunmaktadır: Schwenger-Buzzi tipi (öncesinde eritem yok) ve Jadassohn-Pellizzari tipi (öncesinde maküler eritem veya papüler ürtiker var).<sup>1,17,25,26</sup> Primer anetoderma terimi atrofinin normal deride olduğu, sekonder anetoderma terimi ise atrofinin inflamatuvar dermatoz üzerinde olduğu olguları tanımlamak için kullanılmaktadır.<sup>1,3,19,26-28</sup> Her 2 tip de sistemik hastalığa eşlik edebilmektedir.<sup>1,29,30</sup>

**Etyoloji ve patogenez:** Etyolojide infeksiyöz ve otoimmün faktörler ileri sürülmüştür.<sup>18,25,28,31</sup> Genetik faktörlerin önemli olabileceğini düşündüren otozomal dominant veya resesif geçişli ailesel olgular da bildirilmiştir.<sup>20-23,27,31,32</sup> Baş dokusu hastalıkları ile ilişkili anetodermada elastik dokunun mikrotrombozlarla oluşan iskemi sonucunda yıkımı suçlanmaktadır.<sup>25,30,32-36</sup> Anetoderma lezyonlarında elastolizisten MMP 2 ve MMP 9 overekspresyonunun sorumlu olabileceği düşünülmektedir.<sup>18,37,38</sup> Metaloproteinaz ve metaloproteinaz inhibitörleri arasındaki dengesizliğin anetodermaya neden olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>1,18,19,32,33,39</sup> Konjenital olgularda ileri sürülen başka bir hipotez ise elastik dokunun üretiminde (elastin sentezinde) bozukluktur.<sup>21,22</sup>

**Klinik:** Çok sayıda yuvarlak, ayrıık, non-foliküler, 5-25 mm, keskin sınırlı, buruşuk, gevşek, deriden çökmüş veya dışarı balonlaşmış görünümlü maküllerle seyredir.<sup>1,3,28,40,41</sup> Palpasyonla lezyonlar içe doğru fıtıklaşır.<sup>1,28</sup> Bazı hastalarda yüzlerce lezyon bulunabilir.<sup>1,20</sup> Lezyonlar genellikle boyun, üst gövde ve proksimal ekstremitelere yerleşirler.<sup>1,20,28,33,40</sup>

**Komorbiditeler:** Ekstrakutanöz elastik doku tutulumu bildirilmemiştir.<sup>1</sup> Primer anetodermanın pozitif antinükleer ve antifosfolipid antikollarına, prematüriteye, Sjögren sendromuna, SLE'ye ve düşük serum  $\alpha$ -1-antitripsin seviyelerine eşlik ettiğine dair yayınlar bulunmaktadır.<sup>25,29,30,32,34-36,42-47</sup> Anti-fosfolipid antikolları pozitif olan hastalarda SLE veya anti-fosfolipid sendromu olsun olmasın

anetoderma riski yüksektir.<sup>46</sup> Bir seri SLE hastasında anti-fosfolipid antikor pozitif olanların % 15'inde anetoderma gözlenirken, anti-fosfolipid antikor negatif olanlarda anetoderma gözlenmemiştir.<sup>30,34,46,47</sup> Sekonder anetoderma nedenleri arasında böcek ısırıkları, ürtikarya pigmentoza, frengi, akne, varisella, Lyme hastalığı, lepra, kutanöz tüberkülozis, HIV enfeksiyonu, lenfoproliferatif hastalıklar, Langerhans hücreli histiyositozis, SLE, primer hipotiroidizm, Graves hastalığı, Addison hastalığı, sarkoidozis, Sjögren sendromu, liken planus, prurigo nodularis, pilomatrikoma, nodüler amiloidozis, sülük tedavisi, kurşun EKG plakaları, hepatit B aşısı, kronik perleş, molluskum contagiozum, konjenital melanositik nevüs, plazmositom, schwannoma, juvenil ksantogranuloma ve generalize granüloma annülaire yer almaktadır.<sup>1,18,19,24,25,28,29,31-33,36,39,42,43,45,48-54</sup>

**Histoloji:** Papiller ve retiküler dermiste elastik doku kaybı bulunur.<sup>1,29,40</sup> Mid-retiküler dermis de tutulabilir.<sup>1,29</sup> Elastofagositoz bulunabilir.<sup>1,18,20,33</sup> Işık ve elektron mikroskopisinde papiller ve derin retiküler dermiste geri kalan elastik liflerde parçalanma gözlenir. Jadassohn-Pellizzari tipinde ve bazı erken Schweninger-Buzzi olgularında perivasküler lenfohistiyositik veya nötrofilik infiltrat bulunabilir. Elastinin bağlayıcı proteini olan dezmozin lezyonel deride azalmıştır.<sup>1</sup>

**Seyir ve prognoz:** Lezyonlar stabildir, ancak zaman içinde yenileri oluşabilir.<sup>20</sup>

**Ayırıcı tanı:** Tüm elastolitik hastalıklar düşünülmelidir.<sup>1</sup>

**Tedavi:** Aspirin, aminokaproik asit, fenitoin, dapson, vitamin E, niasin, penisilin, kolşisin, hidrosiklorokin tedavilerine kısa dönemde değişken yanıtlar bildiren az sayıda olgu raporu bulunmaktadır.<sup>1,25,47</sup> Genel olarak bu tedavilerin uzun dönem sonuçları yüz güldürücü değildir.<sup>1</sup> Kriyoterapi tedavisine parsiyel yanıt bildirilmiştir.<sup>20</sup>

### Akkiz Kutis Laksa

**Tanım:** Akkiz kutis laksa (AKL) dermal elastik doku kaybı ile seyreden gevşek sarkık deri kıvrımları ile karakterize, *asık yüzlü tazi* görünümüne yol açan ve sistemik tutulum riski taşıyan elastolizis hastalığıdır.<sup>1,40,55,56</sup>

**Tarihçe:** 1966'da Marshall, Heyl ve Weber kutis laksanın akkiz ve genetik tiplerini ayıran ve halen de kabul edilen bir sınıflama yapmışlardır.<sup>1,57</sup>

**Epidemiyoloji:** AKL daha çok yetişkinlerde görülen nadir bir hastalıktır.<sup>1</sup> Her yaşta görülebilmekle birlikte, en sık 2. ve 3. dekatta ortaya çıkar.<sup>58</sup> Cinsiyet ve ırk ayrımı göstermez.<sup>1,1,57,59</sup> AKL konjenital kutis laksadan daha nadir görülür.<sup>60</sup>

**Etyoloji ve patogenez:** AKL'da elastik doku kaybının alfa-1-antitripsin gibi serum elastaz inhibitörlerinin az sentezlenmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir.<sup>1,27,61</sup> Ek olarak nötrofil (serine elastaz) veya monosit-makrofajlardan (metalloelastaz) ekstraselüler matrikse salınan proteolitik elastazlar da elastolitik aktiviteden sorumlu olabilir.<sup>1,27,59,60</sup> Yine ek olarak lezyonel deride dermal fibroblastlarda elastolitik aktivite artmış ve elastin gen ekspresyonu azalmıştır.<sup>1</sup> Serum bakır (lizil oksidaz kofaktörü) seviyesinde azalma, elastik lif sentezindeki azalmadan sorumlu

olabilir.<sup>1,27,62</sup> Nadir olarak plazma hücre diskrazili ve multipl myelomlu hastalarda elastik lifler üzerinde IgG, bir blefarokalazi hastasında ise IgA birikimi bildirilmiştir ki immünolojik mekanizmaların da elastolizisten sorumlu olabileceğini düşündürmektedir.<sup>1,58,59,61,63</sup> AKL oluşumunda genetik yatkınlık da suçlanmaktadır ki elastin ve fibulin-5 genlerindeki mutasyonlar inflamasyon sonrasında AKL gelişiminden sorumlu olabilir.<sup>62,64</sup>

**Klinik:** Olguların yaklaşık yarısında deri gevşekliliği öncesinde eritemli plaklarla seyreden bir inflamatuvar faz bulunur.<sup>1,27,60,62,64</sup> AKL öncesinde böcek ısırığı, ürtiker, ürtikeryal vaskülit, ekzema, eritema multiforme, granuloma annulare, sarkoidozis, amiloidozis veya Sweet sendromu gibi hastalıklar tanılandırılmış olabilir.<sup>27,55-57,65</sup> Hastalık yıllar içinde sinsi şekilde ortaya çıkabilir.<sup>1,27,62</sup> Lezyonlar sarkık, gevşek deri kıvrımlarıdır.<sup>1,59</sup> Klasik olarak yüz ve kulak lobları önce tutulur ve hastalık sefalokaudal doğrultuda yaygınlaşır.<sup>1,27,57,60,62</sup> Blefarokalazi, kulaklarda ve çenede sarkma, nazolabial oluklarda belirginleşme ile karakterize prematür olarak yaşlı yüz görünümü bulunur.<sup>27,55,57</sup> Lokalize abdominal tutulum bildirilmiştir.<sup>59</sup> El ayası ve ayak tabanını tutan izole raporlar mevcuttur.<sup>1,65-67</sup> Tutulum derecesi bölgesel deri alanlarından yaygın deri alanlarına ve sistemik tutulumla (pulmoner, vasküler, kardiyak, gastrointestinal ve genitoüriner) dek değişkenlik gösterebilir.<sup>1,27,40,55,57-59,67</sup> Kutanöz lokalize varyantlar, generalize varyantlardan daha nadirdir.<sup>59</sup> Generalize AKL'da sistemik tutulum riski daha yüksektir.<sup>65</sup> Amfizem, bronşiektazi, ösefagus dilatasyonu, divertiküller, hiatal ve inguinal herniler, rektal prolapsus, sistosel, uterus prolapsusu, aort anevrizması ve mitral valv prolapsusu saptanabilir.<sup>27,55,56,58,59,63-65</sup>

**Komorbiditeler:** AKL otoimmün ve lenfoproliferatif bir çok hastalığa eşlik edebilmektedir (plazma hücre diskrazisi, multipl myelom, kutanöz B hücreli lenfoma, anjiyosentrik T hücreli lenfoma, ağır zincir depo hastalığı, çölyak ve Duhring hastalığı, mastositozis, interstisyel granümatöz dermatit, sarkoidozis, amiloidozis, nefrotik sendrom, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, nekrobiyozis lipoidika, penisilin, D-penisillamin veya INH tedavisi, Borrelia burgdorferi infeksiyonu (Lyme hastalığı), Toxocara canis parazitozisi, Onchocerca volvulus parazitozisi, sifiliz, varikoz venler, Wilson hastalığı, alfa-1-antitripsin eksikliği).<sup>1,55,56,58,59,61-65</sup> *Marshall sendromu* pediatrik olgularda Sweet sendromunu takiben oluşan ve alfa-1-antitripsin eksikliğinin eşlik ettiği AKL'yı tanımlamaktadır.<sup>1,62</sup>

**Histoloji:** Hastalığın 4 histolojik fazı olduğu düşünülmektedir.<sup>1</sup> Evre I'de elastik liflerde hafif fragmentasyon, kısalama veya dejenerasyon gözlenir.<sup>1,55,63</sup> Evre II'de nötrofilik veya lenfositik infiltrasyon bulunur.<sup>1</sup> Evre III'de histiyositler ağırlıktadır ve elastofagositoz gözlenir.<sup>1,56</sup> Evre IV'te ise elastik doku papiller ve retiküler dermiste tama yakın kaybolmuştur.<sup>1,40,58,59</sup> Epidermis ve deri ekleri normaldir.<sup>1</sup> Papiller dermal fibrillin azalmış, oxytalan ve elaunin lifler kaybolmuştur.<sup>1,55</sup> Elektron mikroskopi çalışmalarında elastik liflerde kayıp ve geri kalanlarda parçalanma saptanmaktadır. Kollajen lifler etkilenmemiştir.<sup>59,63</sup>

**Seyir ve prognoz:** Erken başlangıçlı olgularda prognoz, geç başlangıçlı olgulara göre daha iyidir.<sup>62</sup> 20 yaştan büyük yetişkin hastalarda görülen AKL'da sistemik elastolizis riski (barsak divertikülü, inguinal ve hiatal herniler, aort rüptürü, amfizem, kor pulmonale) yüksektir.<sup>1,55,57</sup> Kardiyovasküler ve pulmoner tutulumu olan şanssız hastalarda ölüm riski % 100'lere yaklaşmaktadır.<sup>1</sup>

**Ayırıcı tanı:** AKL'nin ayırıcı tanısında postinflamatuar elastolizis ve kutis laka, anetoderma, mid-dermal elastolizis ve granülomatöz gevşek deri düşünülmelidir.<sup>1</sup>

**Tedavi:** Bilinen etkili ve ilerlemeyi durdurucu tedavisi yoktur.<sup>1,57</sup> Dapsonun ürtikeri durdurabildiği, ancak hastalık ilerlemesine etkisinin bulunmadığı bildirilmiştir.<sup>1,58,65</sup> Fiziksel, psikososyal ve sosyal iyileşmeyi sağlamada en iyi yaklaşım lezyonların Plastik Cerrahi Bölümünce eksize edilmesi ve derinin onarılmasıdır.<sup>57-59</sup> Blefaroplasti ve yüz germe (ritidektomi) operasyonları yapılabilir.<sup>27,55,57,61</sup> Ancak rekürens önemli bir sorundur ve cerrahi öncesi altta yatabilecek hastalıkların saptanması ve uygun tedavisi rekürensi engelleyebilir.<sup>27,61</sup>

### Boyunun Beyaz Fibröz Papülozisi

**Tanım:** Beyaz fibröz papülozis (BFP) boyuna sınırlı papüler erupsiyonla seyreden ve histolojik olarak fibrozis ve dermal elastik doku kaybı ile karakterize hastalıktır.<sup>1</sup>

**Tarihçe:** İlk kez 1985'te Shimizu, Nishikawa ve Kimura tarafından yaşlı Japon hastalarda tanımlanmıştır.<sup>1</sup>

**Epidemiyoloji:** Japon olguların % 81'i erkek hastalardır. Ancak Batı Avrupa ve Orta Doğu'da daha çok bayanlar etkilenmektedir.<sup>1</sup> Cinsiyet ayırımı göstermemektedir.<sup>68,69</sup>

Hastalık genellikle orta yaşlı ve yaşlı hastalarda (yaş ranjı: 39-80, ortalama yaş 62 yıl) görülmektedir.<sup>1,70</sup> Şu ana dek 50'den az olgu bildirilmiştir.<sup>68</sup> Asemptomatik seyir nedeniyle prevalansın bildirilenden daha fazla olduğu düşünülmektedir.<sup>1,70</sup>

**Etyoloji ve patogenez:** Nedeni bilinmemekte, ancak intrinsik veya ekstrinsik (UV ile ilişkili) yaşlanmanın bir bulgusu olduğu düşünülmektedir.<sup>1,3,17,69,71</sup>

**Klinik:** Çok sayıda (genellikle birkaç tane ila 100 arasında), boyun yerleşimli, asemptomatik, simetrik, non-foliküler, 2-3 mm çaplı, yuvarlak-oval, ayrıık, soluk-beyaz papüllerle seyreder.<sup>1,17,69,71</sup> Gövdenin üst 1/3'ünü tutan olgular da bildirilmiştir.<sup>1,70</sup> Kaldırım taşı manzarası bulunmaz.<sup>68</sup>

**Komorbiditeler:** Ekstrakutanöz tutulum bildirilmemiştir.<sup>1</sup>

**Histoloji:** Epidermiste genellikle değişiklik yoktur, ancak bazı olgularda melanin içeriğinde azalma bildirilmiştir.<sup>1</sup> Papiller ve mid-retiküler dermiste kalınlaşmış kollajen öbekleri (fibrozis) en temel değişikliktir, ancak papiller ve retiküler dermiste elastik doku kaybı da bulunabilir.<sup>1-4,40,68,70-72</sup> Oxytalan ve elaunin lifler özellikle kaybolmuştur. EM'de elastik doku azlığı ve geri kalan elastik liflerde ufalma ve parçalanma gözlenebilir.<sup>1</sup>

**Seyir ve prognoz:** Lezyon sayısı zaman içinde artabilir. Spontan remisyon bildirilmemiştir.<sup>71</sup>



**Ayırıcı tanı:** Ayırıcı tanıda anetoderma, perifoliküler elastolizis, psödoksantoma elastikum, psödoksantoma elastikum-benzeri papiller dermal elastolizis, dermatofibrozis lentikularis disseminata ve akkiz konnektif doku nevüsü düşünülmelidir.<sup>1,71</sup>

**Tedavi:** Bilinen etkili tedavisi yoktur.<sup>1,71</sup>

### **Psödoksantoma Elastikum-Benzeri Papiller Dermal Elastolizis**

**Tanım:** Psödoksantoma elastikum-benzeri papiller dermal elastolizis (PXE-PDE) klinik olarak PXE'ye benzer papüllerle seyreden ve papiller dermiste tama yakın elastik doku kaybı ile karakterize akkiz non-inflamatuvar hastalıktır.<sup>1,72,73</sup>

**Tarihçe:** İlk kez 1992'de Rongioletti ve Rebora tarafından tanımlanmıştır.<sup>1,72</sup> Yakın zamanda PXE- PDE ve BFP'in benzer hastalık spektrumuna dâhil oldukları ve *fibroelastolitik papülozis* olarak gruplanabileceği ileri sürülmüştür.<sup>1,2,17,40,69-72</sup>

**Epidemiyoloji:** PXE-PDE yaşlı bayan hastaları (63-80 yaş) etkileyen nadir bir hastalıktır.<sup>1,4,68,70,72-75</sup> Şu ana dek 50'den az hastada bildirilmiştir.<sup>4,68,72</sup> Ancak hastalığın asemptomatik olması, gerçek prevalansın daha yüksek olduğunu düşündürmektedir.<sup>70</sup>

**Etyoloji ve patogenez:** Nedeni bilinmemekle birlikte UV hasarı, intrinsik yaşlanma, anormal elastogenez veya artmış elastik yıkım ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.<sup>1,2,70,72,73,75</sup> Ancak hastalarda uzun süreli güneşlenme, inflamasyon veya kimyasal maruziyeti öyküsü genellikle bulunmaz.<sup>1</sup> Hastalığın koltuk altı ve kasık gibi bölgelerde de görülebilmesi ekstrinsik yaşlanma hipotezini desteklememektedir.<sup>68</sup> Hastalıkta elastin ve fibrillin-1 ekspresyonunun azalması nedeniyle intrinsik yaşlanma da suçlanmıştır.<sup>2,17,69,72,76</sup> Ancak intrinsik yaşlanma hipotezi hastalığın her 2 cinsiyette neden görülmediğini açıklayamamaktadır.<sup>1,72</sup> Etyopatogenezde matriksi parçalayan metalloproteinazlar da suçlanmıştır.<sup>68,76</sup> Sigara içimi ile ilişkisi tartışmalıdır.<sup>70</sup> Şu ana dek genetik yatkınlık hipotezini destekleyen bir ailesel olgu bildirilmiştir.<sup>2,68</sup>

**Klinik:** Çok sayıda, asemptomatik veya kaşıntılı, sarı veya deri rengi, 2-3 mm çaplı; non-foliküler kaldırım taşlarına benzeyen papüllerle karakterizedir.<sup>1-4,40,70,75</sup> Simetrik olarak supraklaviküler bölge, ense ve boyun yanları, skalp, antekübital bölge, koltuk altları, karın alt kısmı, kasık ve meme altlarında gözlenirler.<sup>1,2,4,68,70,75</sup> Lezyonlar yolunmuş tavuk görünümü yaratabilirler.<sup>77</sup> Kaldırım taşı manzarası, anetodermada olduğu gibi ufak herniasyonlardan kaynaklanmaktadır.<sup>1</sup> Hafif kaşıntı yakınması bulunabilir.<sup>70</sup>

**Komorbiditeler:** PXE'un aksine sistemik tutulum yoktur.<sup>1,4,72</sup> Linear fokal elastozise eşlik eden bir PXE-PDE olgusu bildirilmiştir.<sup>76</sup>

**Histoloji:** Epidermal atrofi ve papiller dermiste bant şeklinde elastik doku kaybı ile karakterizedir.<sup>1,2,4,40,70-72,74-77</sup> Papiller dermiste elastik liflerde belirgin azalma veya tam kayıp bulunur ve melanofajlar da gözlenebilir.<sup>68</sup> Elastik liflerde öbikleşme ve parçalanma da gözlenebilir.<sup>1,4</sup> Retiküler dermiste genellikle değişiklik yoktur, ancak

çok hafif elastik doku azalması bulunabilir.<sup>1</sup> Lezyonel deride elaunin ve oxytalan liflerinde kayıp ve perilezyonel deride elastik liflerde fibriler ve granüler dejenerasyon görülebilir.<sup>1,4,68,70,74</sup> Elastofagositoz bildirilmemiştir.<sup>1</sup> Ancak elastik doku hasarının onarılma sürecine ikincil olarak sub-papiller bölge ve mid-dermiste fokal elastozis gözlenebilmektedir.<sup>17,70,76</sup> Elastotik değişikliklerin yaşa bağlı elastolitik hasarın aktif onarım sürecini temsil ettiği düşünülmektedir.<sup>1,17,70</sup> IHK boyamada papiller dermiste fibrillin-1, fibrillin-2 ve mikrofibrille ilişkili glikoprotein 1 ve 4 kaybı bulunmaktadır.<sup>1,70,76</sup>

**Seyir ve prognoz:** Hastalık stabil veya progresif seyredebilir.<sup>75</sup> Aylar-yıllar içinde yeni lezyonlar oluşabilir.<sup>1</sup>

**Ayırıcı tanı:** Ayırıcı tanıda PXE, BFP, geç başlangıçlı fokal dermal elastozis, üst dermal elastolizis ve tip II mid-dermal elastolizis düşünülmelidir.<sup>1,2,4,40,68,70,72,75,76</sup>

**Tedavi:** Topikal tretinoinin etkili olmadığı bildirilmiştir.<sup>1,68,75</sup> Şu ana dek bilinen etkili tedavisi yoktur.<sup>2,4,75</sup> Güneşten korunma önerilebilir.<sup>75</sup>

### **Mid-Dermal Elastolizis**

**Tanım:** Mid-dermal elastolizis (MDE) yüzeyinde ince kırışıklık barındıran makül ve plaklarla karakterize, histolojik olarak mid-retiküler dermiste fokal elastik doku kaybı gösteren hastalıktır.<sup>1,2,40,78</sup>

**Tarihçe:** İlk kez 1977'de Shelley ve Wood tarafından tanımlanmıştır.<sup>1</sup> Her ne kadar ilk olguda non-inflamatuvar bir dermatoz olarak bildirildi ise de yakın zamanlı veriler hastalığın inflamatuvar bir nedeni bulunabileceğini düşündürmektedir.<sup>1,41,78-81</sup>

**Epidemiyoloji:** Genç veya orta yaşlı (30-50 yaş) bayan hastalarda görülen nadir bir hastalıktır.<sup>1,3,78,79,82</sup> Erkek hastaları da etkileyebilmektedir.<sup>1,83</sup> Şu ana dek yaklaşık 80 olgu bildirilmiştir.<sup>40,82,84</sup>

**Etyoloji ve patogenez:** MDE ürtiker, solar ürtiker, atopik dermatit, granüloma annülar, Sweet sendromu, pitiriazis rozea, UV maruziyeti veya meme büyütme ve silikon implantlarının uygulanması gibi inflamatuvar durumlardan sonra oluşabilir.<sup>1,37,40,41,79,80,82,85,86</sup> Lezyonların güneş gören yerlerde veya solaryum sonrası oluşması ve yaş grubu, MDE'in güneş etkisi ile oluşan idiosinkratik bir reaksiyon olduğunu düşündürmektedir.<sup>1,2,37,38,40,78</sup> Lezyonel deriden kültüre edilen fibroblastlarda elastin mRNA seviyesi % 80 azalmış ve elastolitik aktiviteleri 2 kat artmıştır.<sup>1</sup> IHK çalışmalarında elastin hasarı varken fibrillinin hasar görmediği bildirilmiştir.<sup>1,38,78,83,84</sup> UVA'nın elastaz, katepsin G ve MMP 9 sentezini artırdığı bilinmektedir.<sup>1,79,83</sup> MDE'de lezyonel deride MMP 1, MMP 9 ve MMP 12 ekspresyonlarının arttığı, TIMP 1 (tissue inhibitor of metalloproteinases 1) seviyesinin ise azaldığı bildirilmiş, MDE'in MMP ve MMP inhibitörleri arasındaki dengesizlikten kaynaklanabileceği ve elastofagositozdan CD34 (+) dendritik fibroblast veya CD68 (+) histiyositlerin sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>37,38,78,83,84</sup> MDE'nin otoimmün bir hastalık olduğu da ileri sürülmektedir,

ancak şu ana dek dermoepidermal bileşkeye veya dermal komponentlere yönelik sirküle otoantikörler saptanmamıştır.<sup>84</sup>

**Klinik:** MDE genellikle simetrik olarak boyun, gövde ve üst ekstremitelerde, nadir olarak da yüzde görülür.<sup>1,38,40,78,81-84</sup> Olguların % 50'sinde öncesinde lezyonel deride yanma veya ürtiker oluşumu gösteren eritemli papül ve plaklar, persistan retiküler eritem ve telenjiektazi gözlenir.<sup>1,3,68,84</sup> Lezyonlar iyileşirken yerlerinde keskin sınırlı, yüzeyinde deri çizgilerine paralel ince kırışıklık barındıran asemptomatik maküller bırakırlar (tip I).<sup>1,3,38,40,68,80,82-84</sup> Perifoliküler umbilike papüller (tip II) de bulunabilir ve deriye portakal kabuğu görünümü verebilir.<sup>1,3,40,68,72,82-84</sup> Güneşe maruz bölgelerde retiküler eritemle seyreden tip III varyantı da tanımlanmış, ancak şu ana dek 4 olgu bildirilmiştir.<sup>81-84</sup>

**Komorbiditeler:** Ekstrakutanöz tutulum bildirilmemiştir.<sup>1,41</sup> Ancak MDE, anetodermada olduğu gibi SLE, Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklara eşlik edebilmektedir.<sup>1,38,41,58,81,84,85</sup> Generalize MDE ile iyileşen bir nefrojenik fibroze edici dermopati olgusu bildirilmiştir.<sup>86</sup> Hastalarda ANA, anti-fosfolipid ve diğer otoimmün antikor pozitiflikleri bulunabilmektedir.<sup>84</sup> Sigara içimi, oral kontraseptif kullanımı, hemodializ, astım, protein S eksikliği, uterus kanseri, yalancı pozitif Borrelia serolojisi, HIV enfeksiyonu, Keutel sendromu ve kalp pili implantasyonuna eşlik eden olgular bildirilmiştir.<sup>38,81-83</sup>

**Histoloji:** Birçok olguda H & E ile boyanmış preparatlarda spesifik bulgu görülemez, elastik boyalarla ise tek değişiklik mid-retiküler dermiste bant tarzı elastik doku kaybıdır.<sup>1,3,4,79,82</sup> Papiller ve alt retiküler elastik lifler normaldir.<sup>1,81,82,84</sup> Perifoliküler olgularda dahi perifoliküler elastik doku değişiklikleri bulunmaz.<sup>1,82</sup> İnflamatuvar lezyonlarda perivasküler lenfosit, monosit veya nötrofil infiltrasyonu ve elastik liflerin multinükleer dev hücrelerce fagositozu gözlenir.<sup>1,38,82,84</sup> EM çalışmalarda dejenere elastik liflerin makrofajlarca fagositozu, bozuk elastik lif yapılanması, yoğun maddenin irregüler kümelenmeleri gözlenir.<sup>1,79,81</sup>

**Seyir ve prognoz:** Lezyonlar stabil olabilir veya aylar içinde genişleyebilirler.<sup>1,79</sup>

**Ayırıcı tanı:** MDE'nin ayırıcı tanısında anetoderma, perifoliküler elastolizis, postinflamatuvar elastolizis ve kutis laksa ve akkiz kutis laksa düşünülmelidir.<sup>1,79</sup>

**Tedavi:** Ampirik tedavi seçeneklerine yanıt parsiyeldir ve genellikle kolşisin, topikal tretinoin, oral ve topikal steroidler, klorokin, klofazimin, dapson veya vitamin E hastalık seyirini etkilememektedir.<sup>1,79,80,84</sup> On aylık süreçte hidrosiklorokine parsiyel olumlu yanıt gözlenmiş ve hastalığın ilerlemesini durdurabildiği bildirilmiştir.<sup>84</sup>

## Kaynaklar

1. Lewis KG, Bercovitch L, Dill SW, Robinson-Bostom L. Acquired disorders of elastic tissue: Part II. Decreased elastic tissue. J Am Acad Dermatol 2004; 51: 165-185.
2. Alves R, Ferreira L, Vale E, Bordalo O. Pseudoxanthoma elasticum papillary dermal elastolysis: a case report. Dermatol Res Pract. 2010;2010. pii: 352724.

3. Almazán-Fernández FM, Clemente-Ruiz de Almirón A, Sanz-Trelles A, Ruiz-Carrascosa JC, Naranjo-Sintes R. Papular elastorrhexis: a case report and principal differential diagnoses. *Actas Dermosifiliogr* 2011; 102: 549-550.
4. López V, Revert A, Santonja N, Jordá E. Pseudoxantoma elasticum-like dermal elastolysis: a case report. *Dermatol Online J* 2011; 17: 13.
5. Thappa DM, Garg BR, Ratnakar C. Connective tissue naevus-naevus elasticus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1995; 61: 242-243.
6. Flores PB, Cuevas J, Sánchez C, De Eusebio E, Vergara A. Papular elastorrhexis: an acquired disorder of elastic tissue. *Eur J Dermatol* 2010; 20: 525-526.
7. Choi Y, Jin SY, Lee JH, Kwon HB, Lee AY, Lee SH. Papular elastorrhexis: a case and differential diagnosis. *Ann Dermatol* 2011; 23: S53-56.
8. Sears JK, Stone MS, Argyei Z. Papular elastorrhexis: a variant of connective tissue nevus. Case reports and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 409-414.
9. Del Pozo J, Martínez W, Sacristán F, Fernández-Jorge B, Fonseca E. Papular elastorrhexis, a distinctive entity? *Am J Dermatopathol* 2008; 30: 188-190.
10. Bordas X, Ferrandiz C, Ribera M, Galofre E. Papular elastorrhexis: a variety of nevus anelasticus? *Arch Dermatol* 1987; 123: 433-434.
11. Tan C, Zhu WY, Min ZS. Papular elastorrhexis located on occipito-cervical and mandibular regions. *Eur J Dermatol* 2009; 19: 399-400.
12. Thomé EP, Steglich RB, Meotti CD, Schwartz J, Boff AL. Case for diagnosis. Papular elastorrhexis. *An Bras Dermatol* 2012; 87: 651-653.
13. Ryder HF, Antaya RJ. Nevus anelasticus, papular elastorrhexis, and eruptive collagenoma: clinically similar entities with focal absence of elastic fibers in childhood. *Pediatr Dermatol* 2005; 22: 153-157.
14. Cañueto J, Román C, Santos-Briz Á, Ciria S, González R, Unamuno P. Papular elastorrhexis and Buschke-Ollendorff syndrome are different entities. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: e7-9.
15. Choonhakarn C, Jirattanapochai K. Papular elastorrhexis: a distinct variant of connective tissue nevi or an incomplete form of Buschke-Ollendorff syndrome? *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 454-457.
16. McCuaig CC, Vera C, Kokta V ve ark. Connective tissue nevi in children: institutional experience and review. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 890-897.
17. Chan J-Y, Chu C-Y, Hsiao C-H, Chen C-S. Fibroelastolytic patterns of intrinsic skin aging: pseudoxanthoma-elasticum-like papillary dermal elastolysis and white fibrous papulosis of the neck. *Dermatol Sinica* 2003; 21: 402-407.
18. Trevisan G, Padovan C, Scaini MT, Cinco M, Floris R, Bonin S. Anetoderma associated with lyme disease: a case report. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 536-538.
19. Lee WJ, Yang JH, Chang SE ve ark. Secondary anetoderma overlying schwannoma. *Acta Derm Venereol* 2009; 89: 219-220.
20. Aghaei S, Sodaifi M, Aslani FS, Mazharinia N. An unusual presentation of anetoderma: a case report. *BMC Dermatol* 2004; 4: 9.
21. Ben-Amitai D, Feinmesser M, Wielunsky E, Merlob P, Lapidoth M. Simultaneous occurrence of anetoderma in premature identical twins. *Isr Med Assoc J* 2008; 10: 431-432.
22. Zellman GL, Levy ML. Congenital anetoderma in twins. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 483-485.

23. Peterman A, Scheel M, Sams WM Jr, Pandya AG. Hereditary anetoderma. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 999-1000.
24. Shalders K, Ilchyshyn A, Walzman M. Secondary anetoderma following molluscum contagiosum infection. *Acta Derm Venereol* 2003; 83: 461-462.
25. Eungdamrong J, Fischer M, Patel R, Meehan S, Sanchez M. Anetoderma secondary to antiphospholipid antibodies. *Dermatol Online J* 2012; 18: 26.
26. Zhao J, Chen J, Yang Y ve ark. Jadassohn-Pellizzari anetoderma: study of multiphoton microscopy based on two-photon excited fluorescence and second harmonic generation. *Eur J Dermatol* 2009; 19: 570-575.
27. Turner RB, Haynes HA, Granter SR, Miller DM. Acquired cutis laxa following urticarial vasculitis associated with IgA myeloma. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 1052-1057.
28. Teixeira M, Alves R, Canelhas A, Selores M. Anetoderma occurring after hepatitis B vaccination. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006; 72: 293-295.
29. Cockayne SE, Gawkrödger DJ. Hamartomatous congenital melanocytic nevi showing secondary anetoderma-like changes. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 843-845.
30. Gibson GE, Su WP, Pittelkow MR. Antiphospholipid syndrome and the skin. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 970-982.
31. Daoud MS, Dicken CH. Anetoderma after hepatitis B immunization in two siblings. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 779-780.
32. Patrizi A, Neri I, Viridi A, Misciali C, D'Acunto C. Familial anetoderma: a report of two families. *Eur J Dermatol* 2011; 21: 680-685.
33. Hunt R, Chu J, Patel R, Sanchez M. Circumscribed lenticular anetoderma in an HIV-infected man with a history of syphilis and lichen planus. *Dermatol Online J* 2011; 17: 2.
34. Fernández-Galar M, España A, Lloret P. Systemic lupus erythematosus-associated anetoderma and anti-phospholipid antibodies. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 39-42.
35. Marzano A, Vanotti M, Alessi E. Anetodermic lupus panniculitis and antiphospholipid antibodies: report of three cases. *Acta Derm Venereol* 2004; 84: 385-388.
36. Sparsa A, Piette JC, Wechsler B, Amoura Z, Francès C. Anetoderma and its prothrombotic abnormalities. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 1008-1012.
37. Suda T, Hara H, Yoshitake M, Ohbayashi T, Nakamura T, Terui T. Immunohistochemical investigation of mid-dermal elastolysis with a history of erythema. *Am J Dermatopathol* 2008; 30: 477-480.
38. Patroi I, Annessi G, Girolomoni G. Mid-dermal elastolysis: a clinical, histologic, and immunohistochemical study of 11 patients. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 846-851.
39. Kolanuvada P, Sujatha C, Ambika H. Disseminated superficial porokeratosis and anetoderma developing after acute pancreatitis. *Our Dermatol Online* 2012; 3: 228-230.
40. Newlove T, Tzu J, Meehan S. Papillary dermal elastosis. *Dermatol Online J* 2011; 17: 12.
41. Freitas MLP, Sanches Jr JA, Salles PGO. What is your diagnosis? Mid-dermal elastolysis. *An Bras Dermatol* 2006; 81: 598-600.
42. Clark ER, English JC 3rd. Thrombosis-induced ulcerations of the lower legs with coexistent anetoderma due to anti-thrombin III deficiency. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 880-881.
43. Hodak E, Feureman H, David M. Primary anetoderma is a cutaneous sign of antiphospholipid antibodies. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 351.
44. de Souza EM, Daldon PE, Cintra ML. Anetoderma associated with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 881-882.

45. Colditz PB, Dunster KR, Joy GJ, Robertson IM. Anetoderma of prematurity in association with electrocardiographic electrodes. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 479-481.
46. Hodak E, Feuerman H, Molad Y, Monselise Y, David M. Primary anetoderma: a cutaneous sign of antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2003; 12: 564-568.
47. Bilen N, Bayramgürler D, Sikar A, Erçin C, Yılmaz A. Anetoderma associated with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003; 12: 714-716.
48. Bhushan P, Hussain SN. Bullous pilomatricoma: a stage in transition to secondary anetoderma? *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012; 78: 484-487.
49. Fender AB, Reale VF, Scott GA. Anetodermic pilomatricoma with perforation. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 535-536.
50. Bauer J, Leitz G, Palmedo G, Hügel H. Anetoderma: another facet of Lyme disease? *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: S86-88.
51. Ozkan S, Fetil E, Izler F, Pabucçuoğlu U, Yalçın N, Güneş AT. Anetoderma secondary to generalized granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 335-338.
52. Hofer T, Goldenberger D, Itin PH. Anetoderma and borreliosis: is there a pathogenetic relationship? *Eur J Dermatol* 2003; 13: 399-401.
53. Kalogeromitros D, Gregoriou S, Makris M, Georgala S, Kempuraj D, Theoharides TC. Secondary anetoderma associated with mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 142: 86-88.
54. Gungor E, Kalkan G, Akbay G, Tiftikcioglu YO, Astarci M, Eksioğlu M. Pilomatricoma with a bullous appearance or secondary anetoderma involving a pilomatricoma? *Hong Kong J Dermatol Venereol* 2012; 20: 175-178.
55. Larangeira de Almeida H Jr, Passos da Rocha M, Neugebauer S, Wolter M, Rocha NM. Acquired cephalic cutis laxa. *Dermatol Online J* 2007; 13: 31.
56. New HD, Callen JP. Generalized acquired cutis laxa associated with multiple myeloma with biphenotypic IgG-λ and IgA-κ gammopathy following treatment of a nodal plasmacytoma. *Arch Dermatol* 2011; 147: 323-328.
57. Xue Y, Chen H, Zeng X, Jiang Y, Sun J. Generalized acquired cutis laxa treated with facial plastic surgery. *Eur J Dermatol* 2011; 21: 141-142.
58. Kim DP, Klein PA. Acquired cutis laxa in a 55-year-old female with multiple myeloma and serologic evidence of systemic lupus erythematosus. *Dermatol Online J* 2011; 17: 8.
59. Gverić T, Barić M, Bulat V ve ark. Clinical presentation of a patient with localized acquired cutis laxa of abdomen: a case report. *Dermatol Res Pract* 2010; 2010:402093.
60. Chun SI, Yoon J. Acquired cutis laxa associated with chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 896-899.
61. Harrington CR, Beswick TC, Susa JS, Pandya AG. Acquired cutis laxa associated with heavy chain deposition disease. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: S99-101.
62. Berk DR, Bentley DD, Bayliss SJ, Lind A, Urban Z. Cutis laxa: a review. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 842.e1-17.
63. Maruani A, Arbeille B, Machet MC ve ark. Ultrastructural demonstration of a relationship between acquired cutis laxa and monoclonal gammopathy. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 406-408.
64. Hu Q, Reymond JL, Pinel N, Zobot MT, Urban Z. Inflammatory destruction of elastic fibers in acquired cutis laxa is associated with missense alleles in the elastin and fibulin-5 genes. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 283-290.

65. Rongioletti F, Cutolo M, Bondavalli P, Rebora A. Acral localized acquired cutis laxa associated with rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 128-130.
66. Appiah YE, Onumah N, Wu H, Elenitsas R, James W. Multiple myeloma-associated amyloidosis and acral localized acquired cutis laxa. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: S32-33.
67. Gupta SK, Budhiraja S. Acquired cutis laxa- a case report. *J Pakistan Assoc Dermatol* 2007; 17: 268-269.
68. Rongioletti F, Izakovic J, Romanelli P, Lanuti E, Miteva M. Pseudoxanthoma elasticum-like papillary dermal elastolysis: a large case series with clinicopathological correlation. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 128-135.
69. Song YC, Oh BH, Ko JH ve ark. A case of fibroelastolytic papulosis on the neck of a young man. *Ann Dermatol* 2011; 23: 193-197.
70. Jagdeo J, Ng C, Ronchetti IP, Wilkel C, Bercovitch L, Robinson-Bostom L. Fibroelastolytic papulosis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 958-964.
71. Moreira AP, de Souza AL, Quevedo Filho LP, Rochael MC, Amaral V. White fibrous papulosis of the neck: the first South American case. *Dermatol Online J* 2009; 15: 9.
72. Bagher Zadeh V, Najem N, El-Sayed Hanafy M. Pseudoxanthoma elasticum-like papillary dermal elastolysis. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2011; 20: 35-38.
73. Tajima S, Ohnishi Y, Akagi A, Sasaki T. Elastotic change in the subpapillary and mid-dermal layers in pseudoxanthoma elasticum-like papillary dermal elastolysis. *Br J Dermatol* 2000; 142: 586-588.
74. Wang AR, Robinson-Bostom L. Papillary dermal elastosis. *Dermatol Online J* 2012; 18: 11.
75. Abdullah L, Abbas O. Dermacase: Can you identify this condition? Pseudoxanthoma elasticum-like papillary dermal elastolysis. *Can Fam Physician* 2012; 58: 765,768.
76. Akagi A, Tajima S, Kawada A, Ishibashi A. Coexistence of pseudoxanthoma elasticum-like papillary dermal elastolysis and linear focal dermal elastosis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: S189-192.
77. Lee GY, Choi HY, Byung KB. A case of pseudoxanthoma elasticum-like papillary dermal elastolysis. *Korean J Dermatol* 2002; 40: 274-277.
78. Gambichler T, Breuckmann F, Kreuter A, Boms S, Altmeyer P, Stücker M. Immunohistochemical investigation of mid-dermal elastolysis. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 192-195.
79. Martyn-Simmons CL, Burrows NP, Ostlere LS. A case of wrinkled skin. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 697-699.
80. Rothfleisch JE. Mid-dermal elastolysis. *Dermatol Online J* 2001; 7: 15.
81. Martin LK, Kossard S, Murrell DF. Reticular variant of mid-dermal elastolysis. *Am J Dermatopathol* 2008; 30: 287-290.
82. Ruiz V, Fernández-Figueras MT, Alomar A. Submammary perifollicular papules in a young woman. *Actas Dermosifiliogr* 2011; 102: 541-542.
83. Meyer A, Aaron D, Perry A, Guill M 3rd. Erythematous reticular patches: a rare presentation of mid-dermal elastolysis. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: e216-217.
84. Martínez-Escala ME, Rozas E, Pujol RM, Herrero-González JE. Mid-dermal elastolysis: another dermatological clue to autoimmunity? *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 434-435.
85. Adams BB, Mutasim DF. Colocalization of granuloma annulare and mid-dermal elastolysis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: S25-27.
86. Glaich AS, Martinelli PT, Markus RF, Hsu S. Generalized elastolysis following nephrogenic fibrosing dermopathy. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 174-176.

## Az Görülen Hastalıklar

### Mastositozlar

#### Asena Çiğdem DOĞRAMACI

Mast hücrelerinin çeşitli doku ve/veya organlarda artması sonucu ortaya çıkan heterojen bir hastalık grubudur. Deri, en sık tutulan organdır ve hastalık değişik klinik görünlere yol açabilir. İlk kez Nettleship & Tay tarafından 1869 yılında, 2 yaşındaki bir kız çocukta hiperpigmente ürtikeryal papül şeklinde tanımlanmıştır.<sup>1-3</sup>

**Epidemiyoloji:** Mastositoz nadir bir hastalıktır. Her iki cinsi eşit tutan hastalık genellikle çocuklarda görülmekle birlikte, erişkinlerde de rastlanabilir. Çocuklarda sistemik tutulum eşlik etmez ve sıklıkla kendiliğinden iyileşir ancak erişkin hastalarda kendiliğinden iyileşme eğilimi yoktur ve sistemik tutulum riski artar.<sup>1,4</sup> Hastaların çoğunda ailede mastositoz öyküsü yoktur. Ancak, 1/3' ü dominant geçişli olmak üzere, 50' den fazla familial mastositoz olgusu tanımlanmıştır.

**Patogenez:** Mastositozun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte kutanoz mastositozlu olgularda lezyonlardaki eriyebilir mast hücre faktörünün artmasının mast hücre ve melanosit proliferasyonuna neden olduğu kabul edilmektedir. Çeşitli çalışmalarda, c-kit değişimlerinin, onkogenik değişime ve mastositozda mast hücre proliferasyonu artımına yol açabileceği ileri sürülmüştür.<sup>3</sup>

#### Mastositozların Sınıflandırılması (Metcalf ve Haase ve ark. modifiye)

##### I. Benign mastositozlar

###### A-Kutanöz mastositozlar

- Mastositoma (tek veya çok sayıda)
- Ürtikarya pigmentoza
- Diffüz kutanoz mastositoz
- Telenjektazia makülaris erüptiva perstans (TMEP)

**B-Sistemik tutulum (deri tutulumu olan veya olmayan ve organ yetmezliği göstermeyen)**

##### II. Hematolojik hastalıklarla birlikte olan mastositozlar(deri tutulumu olan veya olmayan)

###### A-Myeloproliferatif hastalıklar

###### B-Myelodisplastik hastalıklar

##### III. Agressif mastositozlar (eozinofli ile birlikte lenfadenopatik mastositoz)

##### IV. Mast hücreli lösemi



**Sınıflandırma:** Mastositozlarda; prognoz, spesifik organ tutulumu veya klinik görünümüne göre farklı sınıflandırmalar yapılmaktadır. Hartmann; Metcalfe ve Haase'nin önerilerini modifiye ederek yeni bir sınıflandırma önermiştir.

## **Klinik**

### **Kutanöz Mastositoz**

Deri, mastositozun bütün formlarında, en sık tutulan organdır. Sistemik mastositozlu hastalarda deri lezyonu sıklığı %50 ile %100 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir.

- **1-Mastositom(%15-20):** Doğuştan veya sonradan olabilir. Çocukluk mastositozlarının %15-20'sini oluşturur. Genelde distal ekstremiteleri tutar, sarı /kahverengi plak veya nodül şeklinde görülür. Mekanik tahrişten hemen sonra, lezyonlarda eritem ve ödem gelişir. MH degranülasyonu sonucu gelişen bu tablo, Darier fenomenidir. Sürtme ile oluşan ödem ve ürtikasyon nedeniyle, mastositomun yüzeysel portakal kabuğu görünümü alabilir.<sup>1,3,6</sup>
- **2.Ürtikerya pigmentoza(%30-40):** UP, süt çocukluğu ve çocukluk döneminde ortaya çıkan kutanöz mastositozun en yaygın görülen formudur. Simetrik yerleşim gösteren lezyonlar, birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişen boyutlarda maküler, papüler veya nodüler, sarıdan çikolata rengine kadar değişken renkte ve keskin sınırlıdır. Mukoza dahil her yere yerleşim gösteren lezyonlar gövdede daha yoğundur. El içi, ayak tabanı, yüz ve saçlı deri yerleşimi nadirdir. Başlangıç döneminde, yıllarla birlikte, lezyonların yoğunluğu giderek artar.<sup>1,7</sup> Bebeklik ve çocukluk döneminde, ilk semptom sıklıkla kaşıntıdır. Hastaların üçte ikisinde flushing gözlenmektedir. Ancak, bunun sistemik tutulumla ilişkisi gösterilememiştir. Kaşıntı ve flushing, egzersiz vücut ısısında değişiklik, sürtünme, sıcak içecek, baharatlı yiyecek, alkol ve opioid analjezik alımı, enfeksiyonlar veya ruhsal gerginlik ile tetiklenebilir. Darier fenomeni pozitifdir. Bu fenomen, bebeklerde bazen, hemorajik veziküllü olabilir.
- **3.Diffüz kutanöz mastositoz:** Derinin jeneralize kalınlaşma, eritrodermi, bül oluşumu ve pozitif Darier bulgusu ile karakterize, şiddetli seyirli bir mastositoz tipidir. Mastositozlar arasında görülme sıklığı %1-3'dür.<sup>8</sup> Neonatal dönemde başlar. %40'ında sistemik tutulum eşlik eder. Kırmızı-kahverengi veya sarı renkte ve tipik olarak portakal kabuğu görünümünde yaygın lezyonlarla karakterizedir. Dermografizm ile hemorajik bül gelişebilir. Büllöz lezyonlar oldukça yaygın olup, bazen ilk bulgu olarak ortaya çıkarlar. Bu nedenle, bebeklik dönemi büllöz hastalıklarında ayırıcı tanıda diffüz kutanöz mastositoz akla gelmelidir. Sıklıkla, sistemik tutulum gösteren bu olgular; flushing, hipotansiyon ve şok gibi komplikasyonlar sonucunda ölüm riskine sahiptir.

- **4. TMEP:** Mastositozların nadir bir formu olup, belirtileri deri ile sınırlıdır. Erişkinlerde görülen bu form, çoğunlukla şişman ve orta yaşlı kadınlarda tanımlanmıştır. Yaygın, kenarları keskin sınır göstermeyen, kırmızı-kahverenginde, 2-6 mm çapında, telenjektatik maküllerle karakterizedir. Darier fenomeni negatif olup, kaşıntı, purpura ve bül oluşumu gözlenmez.<sup>1,2</sup>

### Sistemik Mastositoz

Sistemik mastositoz (SM); deri tutulumuyla birlikte veya deri tutulumu olmaksızın, kemik iliğinde veya birden çok organ sisteminde MH'nin, anormal artışını tanımlar.<sup>9</sup> Kemik, karaciğer, dalak, lenf nodları, periferik kan, GİS, iskelet ve kalp kası tutulabilen organlardır. Kemik lezyonları sessiz olup röntgenlerde osteoporotik ve osteosklerotik alanlar şeklinde uzun kemiklerde görülebilir. GİS tutulumuna bağlı daire ve steatore görülebilir. Mukozal infiltrasyonlar, ince barsak biyopsisi veya baryumlu grafiler ile gösterilebilir. Mast hücre infiltratları lenf nodları, böbrekler, periadrenal yağ dokusu ve kemik iliğini tutabilir ve fibrozisle birlikte hepatosplenomegali görülebilir. Yaklaşık 1/3 hastada anemi, lökositoz, eozinofili gibi kan sayımı bulguları görülebilir. Mastositozlara, sekonder malabsorbsiyona bağlı olarak hipomagnezemi ve hipokalsemi, lösemi, retikulum hücreli sarkom, Hodgkin hastalığı ve polisitemia vera eşlik edebilir.<sup>9</sup>

### Tanı

Mastositozun tanısı; esas olarak, kaşıntı ve flushing öyküsü, deri lezyonlarının karakteristik görünümü ve fizik muayene ile konulabilir. Her hastanın bulgularına göre, tanıyı doğrulama ve prognozu belirlemek amacıyla, aşamalı olarak, bazı araştırmalar yapılmalıdır. Hastaların çoğunda urtikaryal dermografizm ve Darier bulgusu saptanır. Deri biyopsisi, tanıyı doğrulamada ve sekonder MH artışıyla giden diğer hastalıkların ayırıcı tanısında oldukça önemlidir. Deri biyopsisi alınırken lokal anestezi; çevresel olarak ve lezyonun hafif uzağından yapılmalıdır. İşlem, mümkün olduğunca dokuyu travmatize etmeden tamamlanmalıdır.<sup>3,5,6</sup>

**Ayırıcı tanı:** İlaç erüpsiyonları, postinflamatuvar hiperpigmentasyon, juvenil ksantogranüloma, pigmente nevus, ksantomlar, kronik ürtiker, böcek ısırması ve büllöz impetigo ile karışır.

**Prognoz:** Pediatrik grupta prognoz iyidir. (Erişkinlerde c-kit büyüme faktörü reseptör mutasyonu gösterilmiş olup patogenez ve klinik seyir progresif ve farklıdır). Soliter mastositomalar birkaç yıl içinde spontan geriler. Ürtikeria pigmentosa, 10 yaşından önce tanı almışsa ergenlikle birlikte spontan geriler. Diffüz mastositoz, büllöz lezyonların başlangıcı ne kadar erkense, ciddi sistemik tutulum riski de yük-

sektir. Telenjektazia makülaris erüptiva perstans, genelde erişkin yaşlarda devam eder ve potansiyel sistemik tutulum riski taşır.

## Tedavi

Semptomatiktir, mast hücrelerinin degranulasyonunun bloke edilmesine veya mast hücre mediatörlerinin organlar üzerindeki etkilerinin engellenmesine dayanır (Tablo 1). Flushing, sıcak banyolar, bazı ilaçlar (aspirin, kodein, opiatlar, NSAİDlar, Prokain, alkol (öksürük şurupları ve ateş düşürücülerde), ameliyathanede kullanılan ilaçlar, polimiksin B), egzersiz ve keselemek ile arttığından kaçınmak gerekir. Hymenoptera zehiri, bakteriyel toksinler, kabuklu deniz ürünleri, radyolojik boylarda presipite edici özelliktedir.<sup>1,5,6</sup>

Sistemik mastositoz tedavisinde araştırma safhasındaki ilaçlar;

- Dasatinib: Anti KIT D816V aktivitesi var, henüz önemli bir terapötik etki göstermemiş.
- Midastaurin, tedavide etkin olabilir.

**Tablo 1.** Mastositoz tedavisi

Semptomlar	Tedavi
Anaflaksi riski	Hazır acil müdahale seti (Adrenalin, kortikosteroid, H1 antihistaminik)
Kaşıntı	H1 antihistaminik, UVA1, PUVA
Gastrointestinal semptomlar	H2 antihistaminik, kromolin sodyum
Flushing	Aspirin, * NSAI, UVA1, PUVA
Şiddetli Sistemik Tutulum	H1 antihistaminik, H2 antihistaminik, UVA1, PUVA, kortikosteroid (düşük doz), interferon-a
Bül	Lokal bakım, H1 antihistaminik, kortikosteroid
Mastositom	Topikal kortikosteroid , lokal PUVA, cerrahi eksizyon

## Kaynaklar

1. Yılmaz E. Mast Hücreleri ve Mastositozlar. T Klin J Dermatol 2002, 9-15.
2. Baykal C, Yazganoğlu DK. Mastositozis. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2005;1:74-78.
3. Fuller SJ. New insights into the pathogenesis, diagnosis, and management of mastocytosis. Hematol Oncol Clin North Am. 2012;26:1143-1168.
4. Lange M, Niedozytko M, Renke J, Gleń J, Niedozytko B. Clinical aspects of paediatric mastocytosis: a review of 101 cases. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27:97-102.
5. Brockow K, Ring J. Update on diagnosis and treatment of mastocytosis. Curr Allergy Asthma Rep. 2011;11:292-299.
6. Castells M, Metcalfe DD, Escribano L. Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children: practical recommendations. Am J ClinDermatol. 2011;12:259-270.

7. Vasili E, Savo I, Doci X, Shkodrani E, NtemoyA. Cutaneous mastocytosis: a case of bullous urticaria pigmentosa. *Cutis*. 2013;91:70-72.
8. Arca E, Köse O, Taştan HB, Demiriz M, Gür AR. Bir diffüz kutanöz mastositoz olgusu. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2004;24:178-181.
9. Ozdemir D, Dagdelen S, Erbas T. Systemic mastocytosis. *Am J MedSci*. 2011;342:409-415.



## Az Görülen Hastalıklar

### Langerhans Hücreli Histiyoitozlar

#### Ali KARAKUZU, Mahmut Sami METİN

Mononükleer fagositik sistemde yer alan hücreler CD34+ hematopoetik kök hücrelerden köken alırlar. Farklı sitokinlerin etkisiyle granüositler, makrofajlar, dendritik hücreler ve langerhans hücreleri oluşur. Histiyoitozlar reaktif veya neoplastik histiyositlerin farklı dokularda birikimi sonucu ortaya çıkan, çocuklar ve erişkinleri etkileyen, heterojen, geniş spektrumlu bir hastalıklar grubudur ve tedavileri zorluklar içermektedir.<sup>1</sup> Langerhans hücreli histiyositoz, ilk kez tanımlanmasından bu yana geçen yüz yıldan fazla zaman içinde klinisyenler, hastalar ve aileleri tarafından oldukça az anlaşılan bir hastalık olmuştur. Yıllar içinde çok çeşitli isimlerle anılmış olması da bunun en iyi göstergesidir.<sup>2</sup>

#### Epidemiyoloji

Langerhans hücreli histiyositoz(LHH), neonatal dönem de dahil olmak üzere her yaş grubunda görülebilir. Çocuklarda sıklık 1:25.000-50.000 olarak bildirilmektedir. İsveç'te yapılan bir çalışmada on beş yaş altında yıllık insidans milyonda 2-8,9 bulunmuştur. Fransız LHH çalışma grubunun çalışmasında on beş yaş altı 346 LHH'lı çocukta ortalama tanı yaşı 30,2 ay bulunmuştur.<sup>3,4,5</sup>

Erkeklerde sıklık kızlara göre biraz daha fazladır. Çocukluk çağı vakalarının yaklaşık % 70'inde tek sistem tutulumu vardır. En sık iskelet sistemi tutulur. Multisistem tutulumlu olgular sıklıkla iki yaştan altındadır. Multifokal tek sistem tutulumu ise en sık iki-beş yaş arasında görülür. Unifokal kemik tutulumu olan hastaların yarısından fazlası beş yaşından büyüktür. Henüz LHH için kesin genetik bir predispozan faktör tanımlanmamış olmakla birlikte, bazı ailelerde LHH'nın sık görülmesi, monozigot ikizlerde hastalık sıklığının normal popülasyona göre daha fazla olması, LHH'da bir genetik yatkınlığın söz konusu olduğunu düşündürmektedir.<sup>6</sup>

Hastalığın gelişiminde defektif immun sistem, infeksiyonlar, çevresel faktörler, hayatın ilk altı ayında antibiyotik kullanımı, ailede tiroit hastalığı, postnatal dönemde diare ve kusma öyküsü, aşılama eksikliği gibi birçok faktör düşünülse de erişkinlerdeki LHH gelişimi ve sigara kullanımında olduğu gibi direkt bir ilişki kurulamamıştır.<sup>7,8</sup>

#### Etyoloji ve Patogenez

LHH lezyonlarında gösterilen makrofajlar, lenfositler ve eozinofiller gibi immün sistem hücreleri, hastalığın temelinde immün sistem disfonksiyonunun olduğunu

düşündürmektedir. Patogenez de pek çok soru cevaplanmış olmasına rağmen, hastalığın dış etkenlere karşı gelişen reaktif bir olay mı; yoksa neoplastik bir süreç mi olduğu halen tartışılmaktadır.<sup>2, 9-11</sup> Langerhans hücreli histiyositozdaki immünolojik bozukluklar azalmış supresör T hücre aktivitesi, artmış immünoglobülin sentezi, azalmış hücrel immün yanıt olarak tanımlanmıştır.<sup>12</sup> Eozinofilik granülomada hastalarda gösterilen kromozomal bozukluklar, genetik dengesizlikler, langerhans hücre klonalitesi ve bazı antimitotik ilaçlarla elde edilen klinik başarı neoplastik teoriyi desteklemektedir.<sup>9</sup> Buna rağmen klonalite her zaman maligniteyi işaret etmemektedir.<sup>13,14</sup>

## **Histopatoloji**

Histiyosit terimi iki grup immün sistem hücrelerini ifade etmektedir; birincisi antijen işleyen makrofajlar, ikincisi ise antijen sunan dendritik hücrelerdir. Histiyositler, kemik iliği kökenli hücreler olup, GM-CSF, TNF- $\alpha$ , IL-3 ve IL-4 gibi sitokinlerin etkisi altında karakteristik fenotipik özelliklerini kazanırlar.<sup>15</sup> Langerhans hücreleri (LH), epiderminin, kemik iliği kökenli dendritik hücreleridir. İntrasitoplazmik organeller olan Birbeck granüllerine, Class II MHC moleküllerine ve CD1 $\alpha$  glikoproteinine sahip olmaları en karakteristik özellikleridir. Langerhans hücreleri vücudun en güçlü antijen sunan hücrelerindedir ve ciltten giren yabancı antijenlerin tanınmasında çok önemli bir görev üstlenmektedir. İlk kez 1973 yılında Nezeloff'un Histiyositis-X denen hastalıkta Birbeck granüllerini göstermesiyle hastalığın LH ile ilişkisi kurulmuş ve adı da Langerhans hücreli histiyositoz (Langerhans cell histiocytosis, LHH) olarak kullanılmaya başlamıştır.<sup>16</sup> Hastalığın doğal seyri çok değişkendir. Spontan düzelen lezyonlar olabileceği gibi sık tekrarlarla seyreden, uzun dönemde yüksek morbidite bırakan, hatta yaşamı tehdit eden multisistem tutulum ve hızlı progresyon gösteren tablolar da görülebilir. LHH'da görülen granüloamatöz lezyonlar, patolojik LH yanında, eozinofil, lenfosit ve makrofajlar gibi normal inflamatuvar hücreleri de içerirler. Etiyolojisi ve patogenezi tam aydınlatılamamış olmakla birlikte hastalığın patolojik LH'den salgılanan interlökin 17A gibi sitokinler ve T hücre aktivasyonu sonucunda meydana geldiği düşünülmektedir.<sup>17</sup>

## **Sınıflama**

Histiyositik bozukluklar kaynaklandıkları hücelere, patolojik ve immünohistokimyasal özelliklerine göre tanımlanırlar. Doğru tanı bu özelliklere ve eşlik eden klinik tabloya göre konur. Bu nedenle tanı kriterleri klinikopatolojik özellikleri içerir.<sup>1</sup> Histiyositik bozukluklar 1987'de yapılan ilk sınıflamada normal histiyosit alt grupları ile ilişkilerine göre tanımlanmıştı (Tablo 1). 1987'deki tarihi sınıflamaya imza atan altı araştırmacı aynı zamanda Histiyosit Cemiyeti kurucuları arasında yer almaktadır.<sup>18</sup> Lancet'te yayınlanan ilk sınıflama şöyledir:

**Tablo 1.** Çocukluk çağında görülen histiyositik hastalıkların sınıflaması

Sınıf	Sendrom
I	Langerhans hücreli histiositoz
II	Langerhans hücresi dışı histiositozlar -Hemofagositik lenfhistiositoz -Massif lenfadenopatili sinüs histiositozu (Rosai-Dorfmann hastalığı) -Juvenil ksantogranüloma -Retikülöhistsiyositoma
III	Malign histiyositik hastalıklar -Akut monositik lösemi (FAB M5) -Malign histiositoz -Gerçek histiyositik lenfoma

Bu sınıflama histiositlerin farklı hastalıklardaki farklı biyolojik davranışları esas alınarak 1997'de yeniden yapılmıştır.(Tablo 2)<sup>19</sup>

**Tablo 2.** Çocukluk çağı histiyositik hastalıklarının yeni sınıflaması

### Sınıf I. Dendritik hücre ilişkili histiositozlar

Langerhans hücreli histiositoz  
Sekonder dendritik hücre oluşumları  
Juvenil ksantogranüloma ve ilgili diğer hastalıklar:  
- Erdheim-Chester Hastalığı  
Soliter histiositoma (dendritik hücre fenotipli)

### Sınıf II. Monosit/makrofaj ilişkili histiositozlar

Primer hemofagositik lenfhistiositoz  
- Familial (FHLH 1, 2, 3,4 ve gen defekti saptanamayan)  
- Genetik hastalıklarla beraber (Chediak-Higashi, Griscelli 2, Hermansky-Pudlak)  
Sekonder hemofagositik lenfhistiositoz:  
- İnfeksiyonla birlikte (İAHS)  
- Malignite ile birlikte (MAHS)  
- Romatolojik hastalıklarla birlikte (MAS)  
- Diğer: (ilaç, TPN, lizinurik protein intoleransı vb)  
Masif lenfadenopatili sinüs histiositozu (Rosai-Dorfman hastalığı)  
Soliter histiositoma (makrofaj fenotipli)

### Sınıf III. Histiositik maligniteler

Lösemiler  
- Monositik lösemi (M5a ve M5b)  
- Akut miyelomonositik lösemi (M4)  
-Kronik miyelomonositik lösemi  
Ekstramedüller monositik tümör veya sarkom  
Makrofaj ilişkili histiositik sarkom  
Dendritik hücre ilişkili histiositik sarkom



## Klinik Belirti ve Bulgular

Langerhans hücreli histiyositozda klinik belirti ve bulgular, tutulan organa ve etkilene derecesine göre farklılık göstermektedir. Hastalık, tutulan organ ve sistem sayısına göre lokalize veya sistemik form (Tablo 3) olarak isimlendirilir.

**Tablo 3.** LHH sınıflandırması<sup>3</sup>

<b>Lokalize hastalık</b>	Tek bölge: Tek kemik lezyonu İzole cilt hastalığı Sadece lenf nodu tutulumu
	Çok bölge: Çoklu kemik lezyonları Çoklu lenf nodu tutulumu
<b>Sistemik hastalık</b>	Çoklu organ tutulumu (organ disfonksiyonu olan/olmayan)

Büyük çocuklarda genellikle, kemik tutulumu ile lokal şişlik, ağrı ve fonksiyon bozukluğunun eşlik ettiği lokalize form görülür. İki yaş altı çocuklarda ise, ağrı, huzursuzluk, deri döküntüsü, kilo kaybı, büyüme geriliği ve ateş gibi genel semptomların gözlemlendiği, organ disfonksiyonunun eşlik ettiği sistemik form görülmektedir.<sup>20</sup> Langerhans hücreli histiyositoz, Letterer-Siwe Hastalığı, Hand-Schüller-Christian Hastalığı, eozinofilik granülom ve konjenital kendiliğinden iyileşen retikülohistiyositoz (Hashimoto-Pritzker Hastalığı) adlı dört belirgin klinik formdan oluşur.<sup>21-24</sup>

Letterer-Siwe Hastalığı'nda deri lezyonları %80 oranında görülür. Saçlı deri, retroauriküler bölge, aksilla, perine, inguinal bölge veya gövdede yerleşmiş 1-2 mm çaplı, pembe papüller, püstüller veya veziküller şeklinde izlenir. Peteşi, purpura, skuam, krut ve sekonder impetijinizasyon sıktır. Katlantı alanlarında erode eritematöz plaklar, fissürler oluşabilir. Tırnak yatağı tutulabilir. Deri lezyonlarının yanı sıra ateş, kemik, kemik iliği, dalak, lenf nodları, karaciğer, akciğer tutulumu izlenir. Kemik ve lenf nodu lezyonlarının üzerindeki deride abseler, drene sinüsler görülebilir. Kafa kemikleri tutulumuyla çok sayıda ağırlı osteolitik lezyonlar, temporal kemik ve mastoid tutulumuyla kronik otitis media, hematopoetik sistem tutulumuyla anemi, trombositopeni izlenir.<sup>21-24</sup> Hand-Schüller-Christian Hastalığı; gözde ekzoftalmus, arka hipofiz tutulumuna bağlı diyabetes insipidus, kafa kemikleri ve mandibulada lezyonlar triadiyle karakterizedir. Kronik otitis media görülebilir. %30 oranında deri ve mukozal tutulumu izlenir. Erken lezyonlar Letterer-Siwe Hastalığı'ndaki deri lezyonlarına benzerken, geç lezyonlar ksantomatözdür. Oral ve genital bölgede ülseratif nodüller, gingivada eritem, erozyon, ülseronekrotik lezyonlar, hemoraji ve dişlerin erken kaybı izlenebilir.<sup>21-24</sup> Eozinofilik granülom; en sık kafa kemikleri olmak üzere kosta, vertebra, pelvis, skapula ve uzun kemiklerde tek asemptomatik granülomatöz lezyon ile karakterizedir. Spontan kırık, otitis media, maksilla ve mandibulada radyolojik "yüzen diş görünümü" izlenebilir. Deri lezyonları oldukça nadir olup ülser sarı-kırmızımımsı tümörler şeklindedir.<sup>21-24</sup> Hashimoto-Pritzker Hastalığı; deriye sınırlı ken-

diliğinden iyileşen formdur. Multipl ya da soliter, ülsere, kırmızı kahverengi papülo-nodüler lezyonlar herhangi bir bölgeye yerleşebilir, haftalar içinde hiperpigmentasyon, miliarya ya da atrofik skatrisle iyileşirler.<sup>21-24</sup> Langerhans hücreli histiositozlarda en sık tutulum yerleri sırası ile kemik, deri, karaciğer, dalak, kulak, akciğer, endokrin sistem, gastrointestinal mukoza ve gözlerdir.<sup>25</sup>

### **1. Kemik tutulumu**

Hastaların % 80'inde kemik tutulumu söz konusudur. Tutulan bölgede sıklıkla ağrı ve/veya şişlik, nadiren de patolojik fraktür görülür. Kafatası tutulumunda genellikle kemikteki ekspansiyona bağlı olarak kafatasında şişlik ilk bulgu olarak karşımıza çıkar. Lezyonlar röntgende tipik "zimba ile yapılmış delik" görüntüsüne sahiptir. Kemik tutulumunun yarısı kafatası ve yüz kemiklerinde, %20'si proksimal uzun kemiklerde, %12'si pelvis ve skapulada, %10'u vertebralarda, %5'i de distal uzun kemiklerde ve parmaklarda görülür. En çok etkilenen yer kafatası olup, bunu mastoid veya petröz kemik ve periorbital lezyonlar izlemektedir. Çene lezyonları erken diş çıkarmaya veya süt dişlerinin kaybına neden olabilir. Uzun kemikler, pelvis ve kostalar da sıklıkla etkilenen kemiklerdir.<sup>20</sup> Mastoid kemik tutulumuna bağlı mastoidit, periorbital tutulumla bağlı propitozis, vertebra tutulumuna bağlı çökme kırıkları görülebilmektedir.<sup>26</sup> Lezyonlar düz grafi ile çok net görülmekle birlikte, kemik sintigrafisi de kullanılabilir. Somatostatin sintigrafisi veya PET de lezyonları gösterebilir, ancak bu iki yöntemin düz grafilere bir üstünlüğü bulunmamaktadır.<sup>27</sup>

### **2. Deri**

Deri %30-60 oranı ile ikinci en sık tutulan organdır. Deri tutulumu en sık papüloskuamöz, hemorajik vasıflı bir lezyon şeklinde olup saçlı deride, gövdede ve kıvrım yerlerinde bulunur. Ekstremitelerde genellikle görülmez. Lezyonlar sıklıkla seboreik dermatit ile karıştırılırlar. Ender olarak suççuğu benzeri papülonodüler lezyonlar da olabilir. Lezyonlar skarlaşarak ve pigmentasyon bırakarak iyileşirler. Cilt, tutulan tek yer olabildiği gibi, bazen izole cilt hastalığı şeklinde başlayıp diğer organ tutulumlarının sonradan eşlik ettiği vakalar da bildirilmektedir.<sup>28</sup> Küçük çocuklarda hastalığın tek belirtisi veya sistemik hastalığın bir komponenti olarak ortaya çıkabilir.

### **3. Merkezi Sinir Sistemi**

Multisistem tutulumu olan hastaların % 10-20'sinde MSS tutulumu vardır. Yer kaplayıcı lezyon, nörodejeneratif değişiklikler ve endokrin sistem tutulumu şeklinde görülebilir. Yer kaplayıcı lezyonlar genellikle MR'da serebral kortekste çevresi ödemli bir görüntü oluşturur. Nörodejeneratif tutulumda ise progresif serebellar disfonksiyon (nistagmus, disartri, hipotoni, spastik tetraparezi, psödobulber paralizi, kranial sinir tutulumu gibi) vardır. Bu durumda MR'da serebellumun dentat nukleus bölgesinde artmış sinyal intensitesi görülür. Daha sonra sıklıkla serebellar atrofi gelişir. Ayrıca bazal ganglionlar, pons ve orta beyinde de benzer değişiklikler olabilir.<sup>29,30</sup> Hipofiz tutulumu ya hormonların eksikliğinin yol açtığı semptomlarla veya

rastlantı sonucu çekilen kranial MR veya BT ile tanınır. Lezyonlar hipofiz bezinde olabileceği gibi hipotalamus düzeyinde de olabilir. Tanıda en yardımcı ve güvenilir yöntem MR'dır. Tutulum, hipofiz sapında kalınlaşma, hipofizdeki parlak görüntünün kaybı, hipofiz hacminde genişleme veya yer kaplayıcı lezyon gibi görüntülere yol açabilir.<sup>31,32</sup>

Diyabet insipidus (DI) gelişiminin sıklığı farklı serilerde çok geniş bir aralıkta verilmektedir (%2-40). Tedavi ile hastalık düzelse bile mevcut DI ve/veya hipotalamohipofizer aks bozukluğu kalıcıdır.<sup>33</sup>

#### **4. Akciğer**

Tanı anında LHH'lı çocukların yaklaşık %15'inde akciğer tutulumu vardır. Primer lezyon, intersitisyel akciğer hasarına neden olan bronşioler granülomlardır. Bu lezyonlar ilerleyerek alveoler hasara ve mikrokist formasyonuna neden olur. Bunun sonucu olarak da pnömotoraks gelişebilir. Kesin tanı akciğer biyopsisi ile de konulabileceği gibi (eğer tek tutulan bölge akciğer ise) akciğer filmi ve yüksek çözünürlüklü BT'de (HRCT) çok yol göstericidir. Özellikle ayırıcı tanıda enfeksiyon düşünülen olgularda HRCT yanında bronkoalveoler lavajda tanı için yararlı bir yöntemdir. Akciğer tutulumunun geç sekelleri restriktif akciğer hastalığı ve solunum yetmezliği olabilir.<sup>34</sup>

#### **5. Karaciğer ve safra yolları**

Karaciğer tutulumunda yumuşak bir hepatomegali ve genellikle buna eşlik eden splenomegali vardır. Karaciğer fonksiyon testlerinde, pıhtılaşma testlerinde ve albümin düzeyinde patolojiler de sıklıkla tabloya eşlik eder. Hipoalbuminemiye bağlı ödem ve asit, koagülopatiyeye bağlı kanama, hiperbilirubinemi karaciğer disfonksiyonunun tipik bulgularıdır.<sup>35</sup>

#### **6. Dalak**

Splenomegali sistemik hastalıkta tipik bir bulgudur ve pansitopeni gelişimine katkıda bulunan faktörlerden biridir. Dalak tutulumunda dalak boyutları çok değişkendir. Hafif splenomegali görülebileceği gibi dalak rüptürüne neden olacak kadar masif splenomegali de bildirilmektedir.<sup>20</sup>

#### **7. Kemik iliği tutulumu**

Normalde kemik iliğinde langerhans hücreleri bulunmamaktadır; ancak sistemik hastalıkta kemik iliğinde, langerhans hücreleri ve hemofagositik makrofajların diffüz infiltrasyonu görülebilmektedir.<sup>20</sup> Pansitopeni yaygın hastalığı olan hastalarda sık görülen bir bulgudur. Çoğu hastada langerhans hücrelerinin yoğun infiltrasyonu görülmeyebilir, fakat bazı hastalarda bir miktar kemik iliği infiltrasyonu bildirilmektedir.<sup>4,26</sup>

### **8. Lenf bezleri**

Langerhans hücreli histiositozda lenf nodu tutulumu sık bir bulgu olup, kemik veya cilt lezyonlarının komşuluğunda veya sistemik hastalığın bir parçası olarak ortaya çıkabilmektedir. Sıklıkla, servikal, mediastinal ve abdominal lenf nodları etkilenecek bazen ciddi boyutlara ulaşırlar. Waldeyer halkası tutulumu ve superior vena cava obstrüksiyonu bildirilmiştir.<sup>20</sup> Timik tutulumda BT'de kalsifikasyon görülmesi tipik bir bulgudur.

### **9. Kulak, burun, boğaz**

Hiçbir semptomu olmayan, ancak kulak akıntısı düzelmeyen her çocukta akla LHH gelmelidir. İç, orta ve dışkulak ayrı ayrı veya beraberce tutulmuş olabilir. İçkulak tutulumu ani işitme kaybına neden olabilir. Sinüs ve nazal mukozada da tutulum olabilir. İçkulak tutulumu olmadıkça lezyonlara bağlı kalıcı sekel genellikle olmaz.<sup>34</sup>

### **Tanı**

Ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene; detaylı bir anamnez ile poliüri, polidipsi sorgulanmalı, boy ve kilo persantilleri değerlendirilmelidir. Fizik muayenede KBB muayenesi de yapılmalı ve mukozal tutulum açısından anüs ve vajina da incelenmelidir.

Tüm hastalara tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT), koagülasyon testleri (PT, PTT), idrar dansitesi ölçümü yapılmalıdır. Batın USG istenmelidir. İki yönlü direkt göğüs grafisi ve iskelet sürveyi de tanı anında istenmesi gereken radyolojik tetkiklerdir.<sup>36</sup> Akciğer tutulumunu göstermenin en temel yolu direkt grafidir. Retiküler görünüm ve bazı hastalarda nodüller tipik radyolojik bulgulardır. Yüksek çözünürlüklü BT ise akciğer tutulumun gösterilmesinde en iyi tetkiktir. Retiküler ve retikülonodüler opasiteler, kistler ve balpeteği görünümü saptanan bulgulardır.<sup>37</sup> Gün geçtikçe SSS hastalığı ile ilgili bilgilerin artması nedeniyle beyin MRG'si de, ilk sıra tetkikler arasına girmektedir.<sup>38</sup> Langerhans hücreli histiositozun kesin tanısı, tanısal amaçlı alınan biyopsi örneğinde tipik histopatolojik bulguların görülmesi ile elektron mikroskopunda Birbeck granüllerinin tanımlanması veya CD1α pozitif hücrelerin gösterilmesi (altın standart) ile konmaktadır.

### **Ayırıcı Tanı**

Papüler lezyonların ayırıcı tanısında seboreik dermatit, liken niditus, generalize erüptif histiositoz, benign sefalik histiositoz, Darier hastalığı, liken planus, lösemi, pitiriazis likenoides kronika; vezikülopüstüler lezyonların ayırıcı tanısında uyuz, miliarya varisella, intertrigo, kandidiyazis, folikülitis dekalvans, PLEVA; ksantomatöz lezyonların ayırıcı tanısında papüler ksantom, ksantoma disseminatum, juvenil ksantogranülom, ürtikerya pigmentoza; nodüloülseratif lezyonların ayırıcı tanısında jü-

venil ksantogranülom, ürtikerya pigmentoza, diffüz neonatal hemanjiomatozis, hidradanitis, tüberküloz ve lösemi yer alır.<sup>23</sup>

## **Evreleme**

Langerhans hücreli histiyositozda Raney evrelendirmesi (Tablo 5) kullanılmaktadır.<sup>39</sup>

**Tablo. 5.** LHH'de Raney evrelendirmesi

<b>Grup 1A</b> (Lokalize hastalık)	Tek kemik lezyonu ve/veya yumuşak doku lezyonu veya bölgesel lenf nodu tutulumu
<b>Grup 1B</b> (multifokal hastalık)	İki veya daha fazla kemik lezyonu veya yumuşak doku lezyonu ve/veya deri döküntüsü, diabetes insipidus
<b>Grup 2</b>	Organ disfonksiyonu ile birlikte olan sistemik hastalık

## **Prognoz**

LHH'da prognozu etkileyen faktörler şöyle sıralanabilir<sup>40</sup>:

1. İnisiyal tedaviye yanıt
2. Tanı anındaki yaş (<24 ay çocuklarda mortalite % 55-60)
3. Tanı anında tutulan organ sayısı. Tutulan organ sayısı arttıkça, prognoz daha kötü olmaktadır.
4. Tanı anında organ disfonksiyonu (akciğer, karaciğer, dalak gibi). Organ disfonksiyonu varlığı prognozu kötü yönde etkilemektedir. Ayrıca organ disfonksiyonu arttıkça prognoz daha kötü olmaktadır. Kemik iliği tutulumu en kötü prognoza sahiptir. İkinci sırada karaciğer tutulumu gelmektedir.
5. Tedavi sürecinin başarısı. İlk iki küre cevabın iyi olması çok önemlidir. Kötü cevap verenlerde prognoz kötüye gitmektedir.

Genel yaşam oranlarına bakıldığında; evrenin prognozda önemli bir rolü olduğu, evre arttıkça yaşam oranlarının düştüğü bilinmektedir. McLelland ve arkadaşlarının<sup>41</sup> çalışmasında 2 yıllık yaşam organ disfonksiyonu olan grupta %64, olmayan grupta %100 olarak saptanmıştır.

## **Tedavi**

Hastalığın patogenezinde ortaya çıkan görüşler, yıllar içinde değişik tedavilerin kullanılmasına sebep olmuştur. LHH'li hastalarda şimdiye kadar kullanılan tedaviler antibiyotikler, steroid gibi antiinflamatuvar ajanlar, radyoterapi, cerrahi ve sitotoksik kemoterapötiklerdir. Zamanla tedavinin, hastalığın lokalize veya sistemik oluşuna

göre seçilmesi görüşü benimsenmiştir. Etkilenen organ ve sistem sayısının prognoz ve morbidite üzerine olan etkilerinin anlaşılması ile yeni tedavi şekilleri gündeme gelmiştir.<sup>42</sup> Histiosit Topluluğu Tedavi Protokolü, hastaları tutulan organ sayısına göre tek organ ya da multiorgan tutulumu, daha sonra tek organ tutulumu olanları tutulum bölge sayısına göre unifokal ya da multifokal şekilde, multiorgan tutulumu olanları ise organ fonksiyon bozukluğu olup olmamasına göre ikişer alt gruba ayırmayı önermektedir. Multiorgan tutulumlu ve organ fonksiyon bozukluğu olan olgular ayrıca düşük riskli(deri, kemik, lenf nodülü, hipofiz tutulumu), ve yüksek riskli (akciğer, karaciğer, dalak, kemik iliği) olarak gruplandırılır.<sup>21,23,43,44</sup>

### Tek Organ Hastalığı Tedavisi

#### A) Deriye Sınırlı Hastalık Tedavisi

**Tedavisiz izlem-yerel steroidler:** Çocuklarda sadece deri tutulumu varlığında tedavisiz izlem önerilir ya da topikal steroid tedavisi verilebilir. Erişkinlerde sadece deri tutulumu varlığında topikal steroidler kullanılabilir.<sup>21,23,43</sup>

**Topikal nitrojen mustard:** İnatçı lezyonlarda hem çocuklarda hem erişkinlerde iyi tolere edilen ikinci basamak bir tedavidir. Kısa dönem yan etkileri olmayan, orta vadede kontakt duyarlanma yapabilen, uzun vadede deride karsinojenik yan etkileri olan bir ajandır. Langerhans hücreli histiositoz tedavisinde kullanıldığında takiplerde deri kanserine rastlanmamıştır.<sup>21,23,43,45-47</sup> Lindahl ve ark. 10'u çocuk 4'ü yetişkin 14 langerhans hücreli histiositosis olgusunun 13 ünde topikal nitrojen mustard tedavisi ile kısmi ya da tam cevap izlenmiştir.<sup>48</sup>

**PUVA:** İkinci basamak tedavidir. Kwon ve ark.<sup>10</sup> 2j/cm<sup>2</sup> başlangıç dozu sonrası haftada üç kez, haftalık 0,5 j/cm<sup>2</sup> artış uyguladıkları PUVA tedavisi sonrasında lezyonlarda iki ayda tam gerileme sağlamışlar ve haftada iki kez idame tedavi ile dört aylık takipte nüks izlememişlerdir.<sup>21,23,43,49</sup>

**Talidomid:** TNF- $\alpha$  ve IL-6 sitokin üretimini azaltarak etki göstermektedir.100-200 mg/gün dozunda etkili, güvenli ve iyi tolere edilen bir seçenektir. Genellikle 1-3 ayda remisyon görülür fakat tedavi kesildiğinde lezyonlar nüks eder. Tedavi sırasında kadın hastalara kontrasepsiyon uygulanmalıdır. Tedavi öncesinde ve tedavi süresince elektromiyogram ve periferik sinir muayenesi yapılmalıdır.<sup>21,23,50,51</sup> Mohammad Shahidi-Dadras ve ark. 20 yaşında erkek perianal tutulumlu langerhans hücreli histiositoz olgusuna 200 mg/gün 6 ay talidomid tedavisi sonucu dramatik cevap elde etmişlerdir.<sup>52</sup>

**Sistemik izotretinoin:**1,5 mg/kg/gün izotretinoin tedavisi 8 ay verilen bir hastada tam remisyon sağlanmıştır. Prednizolon tedavisiyle gerileyip tedavi kesilince nüks

eden başka bir olguda ise 40 mg/gün izotretinoinle iki aylık tedavi sonucunda tam remisyona sağlanmışır.<sup>23,53,54</sup>

**Topikal imikimod:** İmikimod, Th1 sitokinlerin potent stimulatörü olup IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  ve IL-2 salınımına neden olarak antitümör aktivite göstermektedir. O'Kane D ve ark. 53 yaşında meme kanserinden 15 ay sonra izole kutanöz langerhans hücreli histiyositoz gelişen bir hastada lezyonları topikal imikimod ile başarılı bir şekilde tedavi etmişlerdir.<sup>55</sup> Taverna ve ark. haftanın beş günü topikal imikimod uyguladıkları lezyonlarda iki ay sonunda tamamen gerileme izlemişlerdir. Altı ay remisyonda kalan hastanın lezyonları nüks etmiş, tekrar imikimod kullanımı ile yanıt alınmıştır.<sup>56</sup>

**Metotreksat:** Steen ve ark. PUVA tedavisine yanıt alamadıkları kutane langerhans hücreli histiyositozisli bir hastayı haftalık 20 mg iv metotreksat tedavisiyle 8 haftada tam remisyona sağlamışlardır.<sup>57</sup>

**Subkutan interferon- $\alpha 2\beta$  /İntralezyonel interferon 2 $\beta$ :** Daha önce topikal karmustin, PUVA ve sistemik siteroid verilen yaygın deri tutulumlu langerhans hücreli histiyositozis olgusuna nüks izlenince subkutan interferon- $\alpha 2\beta$  (6 milyon/ünite/gün) tedavisi ile 9 ay sonunda tam remisyona sağlanmış, son dozdan 29 ay sonrasına kadar rekürrens göstermemiştir.<sup>58</sup> Matsushima ve ark. 14 yaşında bir kutane langerhans hücreli histiyositozis olgusuna intralezyonel interferon  $\beta$  tedavisiyle iyi yanıt almışlardır.<sup>59</sup>

**Excimer lazer:** Vogel ve ark. 86 yaşında daha önce çeşitli tedaviler verilmiş, inguinal ve perine bölgesini tutan deri langerhans hücreli histiyositoz olgusuna 5 ay excimer lazer tedavisi uygulamışlar ve lezyonlarda tam gerileme izlemelerine rağmen tedavi bitiminden iki ay sonra nüks gözlenmiştir.<sup>60</sup>

**Lokal radyoterapi/Eksizyon:** Perianal ve vulvar yerleşimli rekürren lezyonlarda lokal radyoterapi ve eksizyon tedavide etkili olmaktadır.<sup>44,53,61</sup>

## **B)Kemiğe Sınırlı Hastalık Tedavisi**

Kemik tutulumunun yaygınlığı ve semptom verip vermemesi tedavi seçimini belirler. Tanıyı koymayı sağlayan küretaj işlemi unifokal tutulum varsa küratif olabilir. Ağırılık taşıyan kemiklerde semptomatik tutulum varlığında intralezyonel steroid enjeksiyonları etkili bir seçenektir. Optik sinir, spinal kord vb etkilendiğinde düşük doz radyoterapi yada 6 ay süreli vinblastin/prednizolon kemoterapisi seçilmelidir. Multifokal rekürren tutulumda yine kemoterapi seçilmelidir.<sup>21,23</sup>

### Multiorgan Hastalığı Tedavisi

Tedavisi tartışmalı olup, bazı ötürler yüksek doz prednizon tedavisini diğerleri ise tek ajan kemoterapiyi ilk seçenek olarak görmektedir.<sup>43</sup> Pediatrik ve erişkin düşük riskli multiorgan Langerhans hücreli histiositoziste ilk basamak tedavi vinblastin±prednizon kemoterapisidir. Etoposid±prednizon kemoterapisi de çocuklarda ilk seçenek olmamak üzere (kümülatif dozları AML ye neden olduğundan) şiddetli ve dirençli olgularda kullanılabilir.

Vinblastin+prednizon+6-merkaptopürin±metotreksat polikemoterapisi, yüksek riskli multiorgan hastalıkta ilk tercih edilecek seçenektir. Ayrıca pulmoner Langerhans hücreli histiositoziste artmış sigara kullanım insidansı saptandığından sigara içimi yasaklanmalıdır. Altı haftalık sürede kemoterapiye yanıtızsızlık kötü prognoz işaretidir. 2-klordeoksiadenozin ve yüksek doz sitozin arabinozid standart kemoterapiye yanıtızsız olgularda kurtarıcı bir tedavi rejimi olabilmektedir. Kladribin, 2-deoksiformisin, siklosporin, IFN- $\alpha$ , alemtuzumab, etanersept ya da kök hücre transplantasyonu standart tedavilere dirençli olgularda denenebilmektedir.<sup>21,23,44</sup> Monoklonal CD1a ve CD207 antikor tedavileri, gelecekteki tedaviler olabilir.<sup>44</sup>

### Kaynaklar

1. Weitzman S, Egeler RM. Histiocytic disorders of children and adults: introduction to the problem, overview, historical perspective and epidemiology. In: Weitzman S, Egeler RM, editors. Histiocytic disorders of children and adults. Basic science, clinical features and therapy. Cambridge: Cambridge University Press; 2011. p. 1-13.
2. Nicholson S.H, Egeler M, Nesbit M.E. The epidemiology of langerhans cell histiocytosis. Hematology/Oncology Clinics of North America 1998; 12: 379-384.
3. Karis J, Bernstrand C, Fadeel B, ve ark. The incidence of Langerhans cell histiocytosis in children in Stockholm County, Sweden 1992-2001. Proceedings of the XIX Meeting of Histiocyte Society 2003, Philadelphia, p.21.
4. The French Langerhans' Cell Histiocytosis Study Group. A multicentre retrospective survey of Langerhans' cell histiocytosis: 348 cases observed between 1983 and 1993. Arch Dis Child 1996; 75:17-24.
5. Huang F, Arceci R. The histiocytoses of infancy. Semin Perinatol 1999; 23:319-331.
6. Arico M, Danesino C. Langerhans' cell histiocytosis: is there a role for genetics? Haematologica. 2001;86(10):1009-1014.
7. Bhatia S, Nesbit ME Jr, Egeler RM, Buckley JD, Mertens A, Robison LL Epidemiologic study of Langerhans cell histiocytosis in children. J Pediatr 1997;130:774-784.
8. Glotzbecker MP, Carpentieri DF, Dormans JP. Langerhans cell histiocytosis: a primary viral infection of bone? Human herpes virus 6 latent protein detected in lymphocytes from tissue of children. J Pediatr Orthop 2004;24:123-129.
9. Nezelof C, Basset F. An hypothesis langerhans cell histiocytosis: the failure of the immune system to switch from an innate to an adaptive mode. Pediatric Blood and Cancer 2004; 42: 398-400.



10. Fadeel B, Henter J.I. Langerhans cell histiocytosis: neoplasia or unbridled inflammation? *Trends in Immunology* 2003; 24: 409-410.
11. Egeler R.M, Annel N.E, Hogendoorn P.C.W. Langerhans cell histiocytosis: a pathologic combination of oncogenesis and immune dysregulation. *Pediatric Blood and Cancer* 2004; 42: 401-403.
12. Willman C.L, McClain K.L. An update on clonality, cytokines and viral etiology in langerhans cell histiocytosis. *Hematology Oncology Clinics of North America* 1998; 12: 407-416.
13. Weiss L.M, Wood G.S, Trela M, Warnke R.A, Sklar J. Clonal T cell populations in lymphomatoid papulosis: evidence of a lymphoproliferative origin for a clinically benign disease. *N Eng J Med* 1986; 315: 475-479.
14. Kurahashi H, Hara J, Yumura-Yagi K ve ark. Monoclonal nature of transient abnormal myelopoiesis in Down's syndrome. *Blood* 1991; 77: 1161-1163.
15. Schmitz L, Favara B.E. Nosology and pathology of Langerhans cell histiocytosis. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1998; 12: 221-246.
16. Nezelof C, Basset F, Rousseau MF. Histiocytosis X: Histiogenetic argument for a Langerhans cell origin. *Biomedicine* 1973; 18: 365.
17. Coury F, Annals N, Rivollier A, ve ark. Langerhans cell histiocytosis reveals a new IL-17A dependent pathway of the dendritic cell fusion. *Nat Med* 2008; 4:81-87.
18. Writing Group of the Histiocyte Society (Chu T, D'Angio GJ, Favara B, ve ark). Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1987; 1:208.
19. Favara BE, Feller AC, Pauli M, ve ark. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee On Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol* 1997;29: 157-166.
20. Gardner H, Grois N. Langerhans cell histiocytosis. "Cancer in Children: Clinical Management" (Ed. P.A.Voute, C.A. Kalifa, A.Barrett)'da, Oxford University Press, Oxford, 1998, s.154-169.
21. Mataix J, Betloch I. Langerhans cell histiocytosis: an update. *G Ital Dermatol Venereol* 2009;144:119-134.
22. Goodman WT, Barrett T.Histiocytoses. *Dermatology'de*. Ed.Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP.2.Baskı. Spain:Mosby;2008:1395-1410.
23. Caputo R,Gelmetti C. Langerhans cell histiocytosis. *Fizpatrick's Dermatology in General Medicine'de*. Ed.Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ.7.Baskı. New York, McGraw Hill,2008;1414-1424.
24. Zelger B, Burgdorf WH. The cutaneous histiocytoses. *Adv Dermatol* 2001;17:77-114.
25. Gardner H, Heitger A, Grois N, Gatterer-Menz I, Ladisch S (for the DAL HX-83 Study Group).Treatment strategy for disseminated Langerhans cell histiocytosis. *Medical and Pediatric Oncology* 1994;23: 72-80.
26. Aricò M, Egeler R.M. Clinical aspects of Langerhans cell histiocytosis. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1998; 12: 247-258.
27. Calming U, Bemstrand C, Mosskin M, Elander SS, Ingvar M, Henter JI. Brain 18-FDG PET scan in central nervous system langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 2002; 141:435-440.
28. Munn S, Chu A.C. Langerhans cell histiocytosis of the skin. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1998; 12: 269-286.

29. Sartoris DJ, Parker BR. Histiocytosis X: rate and pattern of resolution of osseous lesions. *Radiology*. 1984;15:679-684.
30. Grois NG, Favara BE, Mostbeck GH, Prayer D. Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12:287-305.
31. Barthez MA, Araujo E, Donadieu J. Langerhans cell histiocytosis and the central nervous system in childhood: evolution and prognostic factors. Results of a collaborative study. *J Child Neurol* 2000; 15:150-156.
32. Titgemeyer C, Grois N, Minkov M, Flucher-Wolfram B, Gatterer-Menz I, Gadner H. Pattern and course of singlesystem disease in Langerhans cell histiocytosis data from the DAL-HX 83- and 90-study. *Med Pediatr Oncol*.2001; 37:108-114.
33. Dunger DB, Broadbent V, Yeoman E ve ark. The frequency and natural history of diabetes insipidus in children with Langerhans-cell histiocytosis. *N Engl J Med* 1989;26:321:1157-1162.
34. Devecioğlu Ö,Saribeyoğlu ET. Langerhans Hücreli Histiositoz.*Türk Çocuk Hematoloji Dergisi*:2008;:13-20
35. Lahey M.E. Histiocytosis X-an analysis of prognostic factors. *The Journal of Pediatrics* 1975; 87:184-189.
36. The Clinical Writing Group of the Histiocyte Society: Broadbent V, Gadner H, Komp D.M, Ladisch S.Histiocytosis Syndromes in children: II. Approach to the clinical and laboratory evaluation of children with Langerhans cell histiocytosis. *Medical and Pediatric Oncology* 1989; 17: 492-495.
37. Smets A, Mortelé K, De Praeter G, François O, Benoit Y, Kunnen M. Pulmonary and mediastinal lesions in children with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatric Radiology* 1997; 27: 873-876.
38. Geissmann F, Lepelletier Y, Fraitag S ve ark. Differentiation of langerhans cells in langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2001; 97: 1241-1248.
39. Hazar V, Kutluk T. Histiositozis grubu hastalıklar. *Katkı Pediatri Dergisi* 1995; 4: 594-607.
40. Lipton J. Histiocytosis Syndromes: In Lanzkowsky P (ed), *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, 4th edition, Amsterdam, Elsevier Academic Press, 2005: 604-629.
41. McLelland J, Broadbent V, Yeomans E, Malone M, Pritchard J. Langerhans cell histiocytosis: the case for conservative treatment. *Archives of Diseases in Childhood*. 1990; 65: 301-303.
42. Ladisch S, Gadner H. Treatment of Langerhans cell histiocytosis-Evolution and current approaches. *British Journal of Cancer* 1994; 70 (supplement 23): 41-46.
43. Satter EK, High WA. Langerhans cell histiocytosis: a review of the current recommendations of the Histiocyte Society. *Pediatr Dermatol* 2008;25:291-295
44. Allen CE, McClain KL. Langerhans cell histiocytosis: a review of past, current and future therapies. *Drugs Today (Barc.)* 2007;43:627-643.
45. Treat JR, Suchin KR, James WD. Topical nitrogen mustard ointment with occlusion for Langerhans cell histioctosis of the scalp. *J Dermatolog Treat* 2003;14:46-47.
46. Sheehan MP, Atherton DJ, Broadbent V, Pritchard J. Topical nitrogen mustard: An effective treatment for cutaneous Langerhans cell histiocytosis. *The Journal of Pediatrics* 1991; 119: 317-321.
47. Hoeger PH, Nanduri VR, Harper JI ve ark. Long term follow up of topical mustine treatment for cutaneous langerhans cell histiocytosis.*Arch Dis Child* 2000;82:483-487.

48. Lindahl LM, Fenger-Grøn M, Iversen L. Topical nitrogen mustard therapy in patients with Langerhans cell histiocytosis. *Br J Dermatol.* 2012;166:642-645.
49. Kwon OS, Cho KH, Song KY. Primary cutaneous Langerhans cell histiocytosis treated with photochemotherapy. *J Dermatol.* 1997;24: 54-56.
50. Sander CS, Kaatz M, Elsner P. Successful treatment of cutaneous langerhans cell histiocytosis with thalidomide. *Dermatology.* 2004;208:149-152.
51. Meunier L, Marck Y, Ribeyre C, Meynadier J. Adult cutaneous Langerhans cell histiocytosis: remission with thalidomide treatment. *Br J Dermatol.* 1995;132:168.
52. Shahidi-Dadras M, Saeedi M, Shakoei S, Ayatollahi A. Langerhans cell histiocytosis: an uncommon presentation successfully treated by thalidomide. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011;77:587-590.
53. Singh A, Prieto VG, Czelusta A, McClain KL, Duvic M. Adult Langerhans cell histiocytosis limited to the skin. *Dermatology.* 2003;207:157-161.
54. Tsambaos D, Georgiou S, Kapranos N, Monastirli A, Stratigos A, Berger H. Langerhans' cell histiocytosis: complete remission after oral isotretinoin therapy. *Acta Derm Venereol.* 1995; 75: 62-64
55. O'Kane D, Jenkinson H, Carson J. Langerhans cell histiocytosis associated with breast carcinoma successfully treated with topical imiquimod. *Clin Exp Dermatol.* 2009 ;34:829-832.
56. Taverna JA, Stefanato CM, Wax FD, Demierre MF. Adult cutaneous Langerhans cell histiocytosis responsive to topical imiquimod. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54: 911-913.
57. Steen AE, Steen KH, Bauer R, Bieber T. Successful treatment of cutaneous Langerhans cell histiocytosis with low-dose methotrexate. *Br J Dermatol.* 2001;145:137-140.
58. Chang SE, Koh GJ, Choi JH ve ark. Widespread skin-limited adult Langerhans cell histiocytosis: long-term follow-up with good response to interferon alpha. *Clin Exp Dermatol.* 2002 ;27:135-137.
59. Matsushima Y, Baba T. Resolution of cutaneous lesions of histiocytosis X by intralesional injections of interferon beta. *Int J Dermatol.* 1991;30:373-374.
60. Vogel CA, Aughenbaugh W, Sharata H. Excimer laser as adjuvant therapy for adult cutaneous Langerhans cell histiocytosis. *Arch Dermatol.* 2008 ;144: 1287-1290
61. Conias S, Strutton G, Stephenson G. Adult cutaneous Langerhans cell histiocytosis. *Australas J Dermatol.* 1998;39: 106-108.

## Az Görülen Hastalıklar

### Porfiriler

#### Mualla POLAT

Porfiriler hem biyosentezindeki bazı enzimlerin disfonksiyonuna bağlı gelişen bir grup hastalıktır. Güneş gören alanlarda ortaya çıkan kutanöz bulgu ve semptomlar nedeniyle dermatolojinin ilgi alanına girmektedir. Porfiriler kutanöz ve non-kutanöz formlar olarak sınıflandırılabilir (Tablo 1) gibi hayatı tehdit eden akut nörolojik ataklarının varlığı ya da yokluğunun vurgulandığı akut ve non-akut formlar olarak da sınıflandırılabilir.<sup>1,2</sup> Tablo 1’de akut atakla seyredenler “(A)” ile belirtilmiştir.

Hastalık ilk kez 19. yüzyılın sonlarına doğru Schultz tarafından erken çocukluk döneminden beri fotosensitivite öyküsü olan ve kırmızı renkte idrar çıkaran 33 yaşında bir erkek hastada tanımlanmıştır.<sup>3</sup> Günther 1911’de porfirilerin ilk sınıflamasını yapmış ve bu hastalıkları idrarda artmış porfirin ekskresyonu ile karakterize, kalıtsal metabolik bozukluklar olarak tanımlamıştır.<sup>2,4</sup> 1979’a kadar yedi ayrı tipi tanımlanmış, 1979’a da ise sekizinci tip olan kadar Aminolevulinik Asit Dehidrataz Eksikliği Porfirisası tanımlanmıştır.<sup>2</sup> Irk ve cinsiyet ayrımı göstermeyen nadir görülen hastalıklardır. Prevalansı kesin bilinmemekle birlikte 0.5-10/100.000 aralığında olduğu bildirilmektedir.<sup>2</sup> Genetik hastalıklar olduğundan, nedene yönelik bir tedavi ya enzim replasmanı şeklinde olmalıdır ya da gen terapisinin uygulanması gerekmektedir. Ancak bu terapötik modaliteler halen insanların kullanımına hazır değildir. Hastalar için UV maruziyetinden kaçınmak, güneşten koruyucu giysiler ve geniş spektrumlu güneş koruyucuların düzenli kullanımı profilaktik ve terapötik önem taşımaktadır.<sup>1,2</sup> Bu bölümde porfiriler kutanöz ve nonkutanöz formlar olarak ayrılarak sunulacaktır.

**Tablo 1.** Porfirilerin deri bulgularına göre kutanöz ve non-kutanöz formlar olarak klasifikasyonu

KUTANÖZ	NON-KUTANÖZ
Porfiria kutanea tarda, <b>OD</b>	Akut Intermittant porfiria, <b>OD, (A)</b>
Eritropoietik protoporfiria, <b>OD</b>	ALA dehidrataz eksikliği porfirisası, <b>OR, (A)</b>
Varietat porfiria, <b>OD, (A)</b>	
Herediter koproporfiria, <b>OD, (A)</b>	
Kongenital eritropoietik porfiria, <b>OR</b>	
Hepatoeritropoietik porfiria, <b>OR</b>	

**OD:** Otozomal dominant, **OR:** Otozomal resesif,  
**(A):** Akut atakla seyreder, ALA: aminolevulinik asit

## **A-Kutanöz Porfiriler**

### **1-Porfiria Kutanea Tarda (PKT):**

Porfirilerin en sık rastlanan tipidir. Erkeklerde daha sık görülür.<sup>2</sup> Türkiye’de 1955’li yıllarda Diyarbakır ve yöresinde tarlalarda görülen mantarlara yönelik tüm bölgenin Hekso-klorobenzen ile ilaçlanmasının ardından 1960’lı yıllarda, bu tarlalarda yetiştirilen buğdaydan yapılan ekmeklerin yenmesiyle birlikte PKT kliniğinde çocuklar görülmeye başlanmıştır. Bu olay literatüre “Epidemik sekonder porfiriya” veya “Türk porfiriya” olarak geçmiştir.<sup>5,6</sup> Hem biyosentezin deki beşinci enzim olan, üroporfirinojen dekarboksilaz aktivitesinin azalması ve bunun sonucunda üroporfirin birikimi oluşur.<sup>1,2</sup>

Hastalığın üç alt tipi vardır.<sup>2,7</sup>

**a) Sporodik (edinsel) varyant, tip I PKT;** tüm hastaların %80’ini oluşturur. Bu formda üroporfirinojen dekarboksilaz aktivitesinin azlığı yalnızca karaciğerde sınırlıdır ve aile öyküsü yoktur.

**b) Familial (kalıtsal) varyant, tip II PKT;** tüm hastaların %20’sini oluşturur. Otozomal dominant bu formda ise enzimatik defekt tüm dokularda belirlenir.

**c) Tip III PKT;** Aile anamnezi veren ancak enzim defekti karaciğere sınırlı olan PKT hastaları da gözlenmiş ve tip III olarak tarif edilmiştir.

Ortaya çıkan ilk klinik bulgu güneş gören el sırt, yüz ve kollarda artmış fotosensitivite ve deri frajilitesine bağlı gelişen büller, erozyonlar, krustalar, ve büllerin iyileşmesi sonucunda oluşan milia, hipo-hiperpigmentasyon ve sikatrikslerdir. Ek olarak, skatrisyel alopesi ile morfeaform ve sklerodermoid değişiklikler de görülebilir. Hastaların 2/3’ünde ise yanaklarda, periorbital bölgede ve alında daha belirgin olan, daha az sıklıkla kollarda ve kulaklarda ortaya çıkan hipertrikoz görülür.<sup>8,9</sup>

PKT'nin klinik bulgularını ortaya çıkaran çok fazla tetikleyici faktör tanımlanmıştır. Alkol, östrojen, renal yetmezlikli hastalarda hemodiyaliz, demir yüklenmesi, hepatit C ve HIV gibi viral enfeksiyonlar ve klasik hemokromatozis temelini oluşturan HFE geninde kalıtsal spesifik mutasyonlar tetikleyici faktörler arasındadır.<sup>10</sup> Ayrıca PKT'li hastalar hepatosellüler karsinom gelişimi açısından daha büyük risk altındadırlar.<sup>2</sup> Büllöz lezyonların histolojik incelemesinde subepidermal ayrılma izlenir. Dermal papilla bül içine doğru uzanmıştır. Bülün tavanında eozinofilik bazal membran materyali birikebilir. Direkt immüno Floresan mikroskopisinde sıklıkla dermo-epidermal bileşke ve papiller dermisteki damar çevresinde IgG, C3 ve fibrinojen birikimi gözlemlenir.<sup>1,2</sup> Biyokimyasal olarak, görülen, feçeste artmış izokoproporfirin olduğu gibi, idrarda üroporfirinin, hepta-karboksilik porfirin, koproporfirin artmış olarak saptanabilir. Hastanın idrarı gün ışığına maruziyetten birkaç saat sonra kahverengi-kırmızı renk alır ve wood lambası altında pembe floresan vermektedir.<sup>1,2</sup>

Tedavisinde tetikleyici faktörlerden uzak durması önerilmelidir. Demir aşırı yüklemesi olan hastalarda, yaklaşık olarak iki haftada bir 500 ml olacak şekilde tekrarlayan flebotomilerle başarılı tedavi sağlanabilir.(3-6 ay süreyle) Terapötik flebotomiler demir depolarını azaltır, bu şekilde demirin indüklediği üroporfirinojen dekarboksilaz aktivitesinin inhibisyonu azalır ve hem sentezi düzelir. Terapötik hedef, ferritin seviyelerini referans aralığının en düşük sınırına getirmek iken anemiye indüklemeye dikkat edilmelidir. Flebotomi genellikle deri frajilitesi ve büllerin 2-4 ay içinde rezolusyonuna neden olur. Ancak üriner porfirin konsantrasyonlarının normale dönmesi genellikle daha uzun zaman alacaktır (yaklaşık 12 ay). Ayrıca antimalaryaların (hidroksikloroquin, kloroquin) porfirin sekresyonunu hızlandırarak ve porfirin sentezini inhibe ederek etki gösterdiği düşünülmektedir. Standard tedavi haftada iki kez 200 mg hidroksikloroquin veya 125 mg kloroquindir ve tam remisyon 6-9. aylarda beklenir. Kutanoz semptomlar kontrol altına alınmazsa, aynı doz haftada üç veya dört kez olmak üzere daha sık verilebilir. Daha hızlı bir remisyon sağlamak üzere antimalaryaller flebotomi ile kombine edilerek kullanılabilir.<sup>1,2</sup>

### 2- Eritropoietik Protoporfiria (EPP)

Hem biyosentezindeki son enzim olan ferroşelataz enziminin otozomal dominant kalıtsal defektine bağlı oluşur.<sup>2</sup> Yaşamın erken dönemlerinde, çocuğun güneşe çıkmasıyla klinik başlar. Akut fotosensitivite epizotları, özellikle burun, yanaklar, ellerin dorsal yüzleri gibi güneş gören alanlarda güneşle temastan kısa bir süre sonra ortaya çıkan yoğun yanma, iğnelenme hissi ve kaşıntının ardından eritem, ödem, peteşi ortaya çıkar ve yerinde balmumu benzeri sikatrisler ortaya çıkar. Güneşe maruziyetten birkaç dakika sonra deri lezyonları oluşabilir, sıklıkla baharın erken dönemlerinde başlar, yaz boyunca devam eder, sonbahar ve kış mevsimlerinde azalır. Pencere camı hastayı korumaz.<sup>2</sup> Hastalar için en önemli klinik durum protoporfirin hızla bir şekilde karaciğer ve safra kanal sisteminde birikmesi ile ortaya çıkan kolestazdır. Ortaya çıkan hepatik hasar bazen ilerleyici karaciğer yetmezliğine neden olur.<sup>11</sup> Hastaların büyük bir kısmında mikrositer anemi ortaya çıkar ki neden bilinmeden verilen demir tedavisi porfiriya kliniğinde şiddetlenmeye neden olur. İç organlarda porfirin birikimi bu organların ameliyatı sırasında organların ışıkla teması sonucu iç organlara zarar verebilir. Bu nedenle bu hastaların ameliyatları sırasında 380-520nm arasındaki ışığın filtre edilmesi gerekmektedir.<sup>5</sup>

Histolojik olarak akut lezyonlarda epidermal hücrelerde vakuolizasyon görülür. Süperfisyal dermal damarlardaki endotel hücrelerinin lizisi ve vakuolizasyonunun yanı sıra intersellüler ödem de olabilir. Balmumu benzeri sikatris alanlarından alınan biyopsilerde damar duvarında eozinofilik birikimler görülür ve lipoid proteinozisteki amorf protein birikimlerine benzeyebilir.<sup>1,2</sup>

Biyokimyasal olarak eritrositler, plazma, feçes ve karaciğerde serbest protoporfirin artışıyla karakterizedir.<sup>12</sup> EPPLi hastaların eritrositlerinin %20 kadarında, UV ışığına maruz bırakıldığında non-homojen floresan olduğundan, hasta başı testi olarak UV ışığıyla kan yayması incelemesi yapılabilmektedir. Ancak bu test sensitif yada spesifik değildir.(Örn. kronik kurşun zehirlenmesi olan hastaların eritrositlerinde de benzer floresan görülür)<sup>2</sup>

Tedavisinde geniş spektrumlu güneş koruyucular ve oral beta karoten (çocuklarda 30-60mg/gün, erişkinde 60-180 mg/gün) önerilmektedir. Beta karoten yanma, batma ve fotosensitivite reaksiyonlarını azaltır. Eritrositlerdeki protoporfirin seviyesine etki etmemelerine rağmen, ilkbahar, yaz ve sonbahar süresince oluşan kutanöz fotoreaksiyonla ortaya çıkan serbest radikallerin oluşumunu baskılayarak fotosensitiviteyi azaltırlar. İstenen maksimum plazma seviyesi 600-800mg/dl aralığındadır. Hepatik porfirin atılımını arttırmak yerine, porfirinlerin ve safra asitlerinin enterohepatik resirkülasyonunu azaltmak için Charcoal veya kolestriramin düşünülebilir ancak sonuçlar değişkendir.<sup>1,2</sup>

### **3- Kongenital Eritropoietik Porfria**

Günter hastalığı olarak da bilinen ve otozomal resesif kalıtılan bu hastalık hem biosentezindeki dördüncü enzim olan üroporfirinojen III sentazın belirgin şekilde azalan aktivitesinden kaynaklanmaktadır.<sup>2,13,14</sup> Oldukça nadir görülen bir hastalıktır. Şimdiye kadar bildirilmiş yaklaşık 170 vaka mevcuttur.<sup>2</sup>

Doğumdan kısa bir süre sonra şiddetli fotosensitivite, esas olarak ellerde, yaygın sikatrisler ve deformasyonla sonlanan, büller, erozyonlar, ekskoriasyonlar ve ülserasyonlarla kendini gösterir. Yüzde kaşlar ve kirpiklerde kayıp, kıkırdaksı yapılarda mutilasyon sıklıkla gözlenir. Ayrıca, eritrodonti, osteodistrofi ve iskelet anomalileri de ortaya çıkabilmektedir. Hastalarda hemolitik aneminin hafif formlarından intrauterin hidrops fötalıs ve hepato-splenomegaliye kadar değişen derecelerde hematolojik tutulum gözlenebilir.<sup>1,2</sup> Biyokimyasal olarak, idrarla üroporfirin I'in ve feçesle koproporfirin I'in artan atılımı ortaya çıkar.<sup>1,2</sup> Tedavisinde geniş spektrumlu güneş koruyucular ve/veya koruyucu giyinme çok önemlidir. Hatta gündüz- gece ritminin değişimi önerilmektedir. Bu hastalar anemi ve deri enfeksiyonları açısından izlenmelidir. Splenektomi (hemolizi ve trombosit tüketimini azaltacağı için) ve kemik iliği veya hematopoietik kök hücre transplantasyonu diğer tedavi seçenekleridir.<sup>2</sup>

### **4- Hepatoeritropoietik Porfria**

Hereditör PKT'nin resesif varyantıdır.<sup>1,2</sup> Üroporfirinojen dekarboksilaz aktivitesinde belirgin azalmaya bağlı olarak oluşan, otozomal resesif bu hastalık oldukça nadirdir ve sadece ABD ve Avrupa'da bildirilmektedir.<sup>1,15</sup>

Klinik olarak, hepatoeritropoietik porfiriada, en sık ve ilk ortaya çıkan bulgu bebek bezinde siyah idrardır. Genellikle erken çocukluk döneminde ortaya çıkar. Sonradan büller, pruritus, hipertrikozis, hiperpigmentasyon ve skleroderma benzeri sikatrikslerle birlikte şiddetli kutanöz fotosensitivite gelişir. Klinik seyir şiddetliyse, semptomlar konjenital eritropoietik porfiriada görülenlere çok benzerlik gösterir. Ancak, hematolojik anormallikler gözlenmez.<sup>1,2</sup> Feçeste koproporfin ve isokoproporfinin seviyelerinde artış olduğu gibi, idrarda da üroporfin ve heptakarboksile porfirin seviyeleri yükselir. Eritrositlerde ise çinko-şelatlı protoporfin seviyesinde artış görülebilir.<sup>1</sup> Hepatoeritropoietik porfirialı hastalarda hiçbir spesifik tedavi seçeneği halen mevcut değildir. Güneşten korunmaya yönelik dikkatli hasta eğitimi çok önemlidir. Gündüz-gece ritminin değişimi önerilmektedir.<sup>2,15</sup>

### 5- Variegat Porfria (VP)

Güney Afrika porfiriası, Mix porfria olarak da bilinir.<sup>2</sup> Otozomal dominant kalıtsal geçişli, hem biyosentez yolağında yedinci enzim olan protoporfinogen oksidazın eksikliğiyle karakterizedir.<sup>16</sup>

Klinik tablo değişkendir, etkilenen bireylerde kutanöz ve nöropsikiyatrik bulgular eş zamanlı ya da ayrı zamanlarda olabilir. Klinik olarak, variegat porfirianın deri bulguları PKT'den ayırt edilemez. Ellerin dorsalinde büller, erozyonlar, krutlar, milia, hiperpigmentasyon, skatris ve şakaklarda ortaya çıkan hipertrikoz izlenir.<sup>17</sup> Ancak akut ataklar ortaya çıkabilir. Akut atak sırasında gastrointestinal (kolik tarzında karın ağrısı, bulantı, kusma, gaz-gaita çıkaramama), metabolik (hiponatremi), nörolojik (nöbetler, paresteziler, motor ve duysal periferik nöropati, paralizi, anksiyete, akut psikoz, koma), kardiyak (taşikardi, hipertansiyon) ve pulmoner (solunum paralizisi) sisteme ait birçok bulgu ortaya çıkmaktadır.<sup>18,19</sup>

İdrarda ataklar sırasında porfobilinojen ve delta aminolevulinik asid artar ancak atak dışı dönemlerde normal sınırlara iner. Gaitada protoporfin ve koproporfinin artmış miktarları tespit edilebilir ve protoporfin konsantrasyonu genellikle koproporfin konsantrasyonundan yüksektir. Dolayısıyla, fekal porfirinlerin ek biyokimyasal incelemeleri variegat porfirianın tanısı için zorunludur.<sup>2</sup> VP'yi diğerlerinden ayıran en önemli özellik 626 nm'de pik yapan bir plazmada floresan görünümünün olmasıdır.<sup>17,20</sup> Variegat porfria hastalarının da UV'ye maruziyetleri, güneşten koruyucu kıyafet ve düzenli kullanılan geniş spektrumlu güneş koruyucularıyla en aza indirilmelidir. PKT'nin aksine, flebotomi yararsız gözükmemektedir. Antimalaryaller (kloroquin, hidroksikloroquin) ilişkili foto dermatozların azaltılmasında yardımcı olabilir-se de, akut porfirik atakları tetikleyici ilaç grubu içindedir. Dolayısıyla kullanımları önerilmemektedir.<sup>2,17,20</sup>



## **6- Herediter Koproporfiria**

Porfirin-hem biyosentez yolağının altıncı enzimi olan koproporfirin oksidazda eksiklikle karakterize, çok nadir görülen otozomal dominant geçişli bir hastalıktır.<sup>2,21</sup> Klinik semptomlar variegat porfiriada görülenlere benzer. Hastalarda gastrointestinal ve nörolojik bulgularla seyreden akut ataklar ortaya çıkabilir. Ancak variegat porfirinin tersine, gaitada koproporfirin konsantrasyonları sıklıkla protoporfirin konsantrasyonlarından daha yüksektir. Tedavisinde UV ışığa maruziyeti, güneşten koruyucu kıyafet ve düzenli kullanılan geniş spektrumlu güneş koruyucularla engellenmelidir. Akut atakların tedavisi akut intermittant porfiria bölümünde anlatılacaktır. Yine koproporfirin oksidazda enziminin aktivitesi %10 olan ve gendeki homozigot defektten kaynaklandığı bilinen Harderoporfiria tanımlanmıştır. Bu hastalarda da fotosensitivite, hipertrikoz ve hemolitik anemi geliştiği belirtilmektedir.<sup>17</sup>

## **B- Non-Kutanöz Porfiriler**

### **1- Akut İntermittant Porfiria**

Porfirilerin ikinci sıklıkta görülen, akut porfiria atağı ile seyredenler arasında ise en sık rastlanan tipidir. Bu otozomal dominant geçişli hastalık hem biyosentezinde üçüncü enzim olan porfobilinojen deaminaz eksikliği ile karakterizedir.<sup>1,2</sup> Artan porfirin prekürsörleri fotosensitivite yaratmadığı için deri belirtileri görülmez. Genetik defektin mevcut olduğu bireylerin %10'unda hastalık ortaya çıkar. Ancak tüm taşıyıcılar primer karciğer kanseri açısından risk altındadır. Sıklıkla puberteden sonra başlar ve kadınlarda daha fazla görülür. Çeşitli tetikleyici faktörlerle (porfirinojenik ilaçlar, alkol, hormonal değişiklikler, rekürren ya da kronik enfeksiyonlar, oruç ya da diyete bağlı azalmış kalori alımı gibi) ortaya çıkan akut porfirik ataklarla seyreder.<sup>2</sup> Akut atak sırasında gastrointestinal (kolik tarzında karın ağrısı, bulantı, kusma, gazgaita çıkaramama), metabolik (hiponatremi), nörolojik (nöbetler, paresteziler, motor ve duysal periferik nöropati, paralizi, ansiyete, akut psikoz, koma), kardiyak (taşikardi, hipertansiyon) ve pulmoner (solunum paralizisi) sistemlere ait birçok bulgu ortaya çıkmaktadır.<sup>1,2</sup>

Porfirin prekürsörleri porfobilinojen ve delta aminolevulinik asidin yüksek üriner seviyeleri akut atak sırasında tespit edilebilir. Delta aminolevulinik asid seviyeleri normalin 5-20 katı arasında değişiklik gösterir ve porfobilinojen seviyeleri normalin 20-50 katına kadar artabilir. Eritrosit ve fekal porfirin seviyeleri normaldir.<sup>22</sup>

Tedavisinde tetikleyici faktörlerin belirlenmesi ve eliminasyonu (porfirinojenik ilaçlar, alkol, hormonlar vb.) önemlidir. Akut porfirik atak belirgin bir mortalite oranıyla (%5'e kadar) hayatı tehdit edici olup hastanın yoğun bakım ünitesinde izlemi uy-

gundur. Paralizi, solunum yetmezliği ve koma gibi komplikasyonları önlemede hızlı terapötik girişim gerekir. Tedavi aşağıdaki önlemleri içermelidir. Presipite edici faktörler ortadan kaldırılmalıdır. Karın ağrısı, bulantı ve kusma gibi düzenli olarak ortaya çıkan sistemik semptomlar (Örneğin opioid analjezikler ve prometazin veya ondansetron uygulamalarıyla) semptomatik olarak tedavi edilmelidir. En önemli tedavi basamağı hem arginat veya hematin gibi bir hem preparatının intravenöz uygulamasıdır. Hem arginat, hem biyosentezindeki hız kısıtlayıcı enzim olan ALA sentazın artmış aktivitesini baskılayarak, negatif "feed-back" mekanizması yoluyla porfirin prekürsörlerinin aşırı üretimini azaltır. Ancak tromboflebit sık görülen bir yan etkidir. Akut atak sırasında glukoz infüzyonu kanıtlanmış bir yarar sağlamaması ve yeni hem preparatlarının varlığı nedeniyle sadece ek tedavi olarak verilmelidir. Akut atak sırasında günlük üriner porfirin atılımının ölçümü önerilmektedir.<sup>1,2,17</sup>

## 2- Aminolevulinik Asit (ALA) Dehidratiz Eksikliği Porfiriası

Hastalık plumboporfiriası veya Doss porfiria olarak da bilinir.<sup>1,23</sup> Otozomal resesif kalıtılan bu porfiria varyantı oldukça nadirdir. Dünyada ondan az olgu bildirilmiştir.<sup>2</sup> ALA dehidratiz eksikliği porfiriasının önemli bir klinik görünümü yoktur. Fotosensitivite ve kutanöz bulgular yoktur. Akut intermittan porfiriya benzer şekilde akut nörolojik semptomlarla seyredir. Hastalık erken çocukluk döneminde olduğu gibi, erişkin yaşlarda da ortaya çıkabilir.<sup>2,23</sup>

**Tablo 2.** Kullanıldığında Psödoporfiryaya neden olan ilaçlar

### **Steroid Dışı Antiinflatuar İlaçlar**

Naproksen, Nabumeton, Oksaprozin, Ketoprozin, Mefenamik asit, Diflunisal, Selekoksisib, Rofekoksisib

### **Antibiyotikler**

Nalidiksik asit, Tetrasiklin, Ampisilin/Sulbaktam

### **Diüretikler**

Furosemid, Klortalidon, Bumetanid

Hidroklorotiazid/triamteren

### **Retinoidler**

İsotretinoin, Etretinat

### **Diğerleri**

Amiodaron, Karisoprodol, Siklospom, Dapson

5-Florourasil, Flutamid, Leflunomid, Oral kontraseptifler

Piridoksin, Vorikonazol, Aşırı kola tüketimi

## Psödoporfiria

Psödoporfiria kutanea tarda olarak da adlandırılmaktadır. Porfirin metabolizmasında hiçbir biyokimyasal anormallik olmaksızın deri frajilitesinde artma, büller, erozyonlar ve sikatriksler özellikle ellerin dorsal yüzleri, yüz ve bacakların ekstensör yüzlerinde ortaya çıkmaktadır. Klinik ve histolojik bulgularıyla PKT'yi taklit eder. Hipert-

rikoz, dispigmentasyon ve skleroz görülmemesiyle ayırt edilebilir.<sup>5</sup> Genellikle kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda veya hemodiyalize giren hastalarda görülür.<sup>2</sup> Bazı ilaçların alımıyla ve solaryum kullanımıyla ilişkili olarak da ortaya çıkabilir.<sup>2,24</sup> Psödoporfirria ortaya çıkaran ilaçlar tablo 2'de verilmiştir.<sup>2</sup> Histolojik bulgular PKT'nin lezyonlarında bulunanlardan ayırt edilemeyebilir. Ancak kan, idrar ve feçeste porfirin ölçümlerinin normal olması PKT'den uzaklaşılmasını sağlar.<sup>17</sup> Tedavisi güneşten korunma ve şüphe edilen tetikleyicilere maruziyetin kesilmesi şeklindedir.<sup>2</sup>

## **Kaynaklar**

- 1- Poblete-Gutiérrez P, Wiederholt T, Merk HF, Frank J. The porphyrias: clinical presentation, diagnosis and treatment. *Eur J Dermatol* 2006;16:230-240.
- 2- Frank J, Poblete-Gutiérrez P. Porphyrria. In: Bolgnia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV (eds). *Dermatology*, 3rd ed. China, Elsevier, 2012:717-727.
- 3- Schultz H. Ein fall von pemphigus leprosus, kompliziert durch lepra visceralis. *Inaugural Dissertation*, Greifswald, 1874.
- 4- Günther H. Die haematoporphyrrie. *Deutsches Archiv für Klinische Medizin* 1911;105:39-146.
- 5- Borlu M. Porfirria. In: Tüzün Y, Güler MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (eds). *Dermatoloji*, 3rd ed. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:1250-1254.
- 6- Siersema PD, Rademakers LH, Cleton MI, ten Kate FJ, de Bruijn WC, Marx JJ, ve ark. The difference in liver pathology between sporadic and familial forms of porphyria cutanea tarda: the role of iron. *J Hepatol* 1995;23:259-267.
- 7- Poblete-Gutiérrez P, Mendez M, Wiederholt T ve ark. The molecular basis of porphyria cutanea tarda in Chile: identification and functional characterization of mutations in the uroporphyrinogen decarboxylase gene. *Exp Dermatol* 2004;13:372-379.
- 8- Önder M, Aksoy G. Porfirria kutane tarda. In: Tüzün Y, Serdaroğlu S, Erdem C, Özpoyraz M, Önder M, ve ark. *Dermatolojide Tedavi*, 1st ed, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2010:676-678.
- 9- Grossman ME, Bickers DR, Poh-Fitzpatrick MB, Deleo VA, Harber LC. Porphyria cutanea tarda. Clinical features and laboratory findings in 40 patients. *Am J Med* 1979;67:277-286.
- 10- Brady JJ, Jackson HA, Roberts AG, Morgan RR, Whatley SD, Rowlands GL, ve ark. Co-inheritance of mutations in the uroporphyrinogen decarboxylase and hemochromatosis genes accelerates the onset of porphyria cutanea tarda. *J Invest Dermatol* 2000;115:868-874.
- 11- Frank M, Doss MO. Severe liver disease in protoporphyria. *Curr Probl Dermatol* 1991;20:160-167.
- 12- Lecha M. Erythropoietic protoporphyria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003;19:142-146.
- 13- Desnick RJ, Astrin KH. Congenital erythropoietic porphyria: advances in pathogenesis and treatment. *Br J Haematol* 2002; 117:779-795.
- 14- Fritsch C, Lang K, Bolsen K, Lehmann P, Ruzicka T. Congenital erythropoietic porphyria. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 1998;11: 347-357.
- 15- Elder GH, Roberts AG. Uroporphyrinogen decarboxylase. *J Bioenerg Biomembr* 1995; 27: 207-214.

- 16-Frank J, Christiano AM. Variegated porphyria: past, present and future. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 1998; 11: 310-320.
- 17-James Wd, Berger TG, Elston DM. Errors in metabolism. In: *Andrews' Disease of the Skin*. 519-546. 10th ed. Canada, Elsevier, 2006:519-547.
- 18-Kauppinen R. Porphyrias. *Lancet* 2005;365:241-252.
- 19-Sarkany RP. Making sense of the porphyrias. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008;24:102-108.
- 20-Stölzel U, Stauch T, Doss MO. Porphyrias. *Internist (Berl)* 2010;51:1525-1533.
- 21-Martasek P. Hereditary coproporphyrinuria. *Semin Liver Dis* 1998;18: 25-32.
- 22-Kauppinen R, Fraunberg M. Molecular and biochemical studies of acute intermittent porphyria in 196 patients and their families. *Clin Chem* 2002;48:1891-1900.
- 23-Doss M, von Tiepermann R, Schneider J, Schmid H. New type of hepatic porphyria with porphobilinogen synthase defect and intermittent acute clinical manifestation. *Klin Wochenschr* 1979;57:1123-1127.
- 24-Green JJ, Manders SM. Pseudoporphyria. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:100-108.



---

## Behçet Sendromu Tek Bir Hastalık mıdır?

**Hasan YAZICI**

Başlığa baktığımızda sorunun yanıtını doğrudan vermek de olası. Mademki sendromudur o nedenle de hastalık değildir. Ancak bu öyle kestirmeden yapılacak bir iş değil ve konuşmamın ana içeriğini de zaten bu oluşturuyor.

1977'de Cerrahpaşa'da çok dallı Behçet Hastalığı Polikliniğini oluşturduğumuzda Behçet hastalığı (BH) günün modası seronegatif spondartritlere (SSp) sokulmak isteniyordu. Ancak bu oldukça yüzeysel bir yaklaşımdı. Örneğin her ne kadar BH'da da SSp grubu hastalığın örnek tipi ankilozan spondilitte olduğu gibi eklem tutulumu ve üveit, veya aynı grubun diğer önemli üyesi Reiter sendromu'nda olduğu gibi genital tutulma da vardı ama aradaki benzerlik tutulan bölgenin, o da sadece kaba anatomisiyle, sınırlı kalıyordu. Yine örneğin ankilozan spondilitin üveiti çok tipik, lokal kortizona çok kolay yanıt veren bir ön üveitti. Halbuki BH'nın üveiti bir panüveitti ve, o zamanlar, en başarılı sayılan tedavi yöntemleriyle bile, özellikle genç erkeklerde en azından % 50'ye varan görme kaybına neden oluyordu. Bunun yanında Reiter sendromunun üretriti BH'da, BH'nın skrotal ülserleri Reiter sendromunda yoktu vb. Tüm bunlardan, bu işi zamanın bilenlerine çok zor kabul ettirdiğim doçentlik tezim ortaya çıktıydı.

Daha sonraki yıllarda ve tabii uzantısı günümüze de devam eden, BH'nın bir otoimmün hastalık olduğu ortaya çıktı. Doğrusu bu da pek kolay kabul edilir değildi. Klinik olarak klasik otoimmün hastalıklardan pek çok ayrılık gösteren, hemen tüm otoimmün hastalıkların artmış beraberlik gösterdiği vitiligo veya Sjögren sendromuyla birliktelik göstermiyordu. Bütün bunlar yanında laboratuvar olarak da elle tutulur bir B veya antijene özgü T hücre yanıtı olmayan bir hastalığa otoimmün denmesi pek anlaşılır değildi.

Günümüzde BH'na (artık yavaş yavaş sendrom oluyor) otoinflamatuar (Oİ) denmeye başlandı. Benim "bölücü" doğam bunu da pek kabullenemiyor. Nasıl ankilozan spondilit SSp'lerin örnek tipi ise Oİ hastalıkların örnek tipi de ailesel Akdeniz ateşi (FMF)'dir. FMF ile BS arasında da klinik ve laboratuvar olarak çok fark var. Örneğin FMF hastalığında göz tutulumu hemen hiç olmaz. Bunun yanında BS'nu Oİ gruba sokmak için sık kullanılan bir kanıt Blau sendromu (juvenil sarkoidoz). Gerçekten bu hastalıkta da BS gibi üveit olabiliyor. Ancak bu üveit granülamatoz bir üveit ve SSp grubunda ankilozan spondilitin üveiti gibi küçük doz kortizona çok iyi cevap veriyor. Özetle hastalıkları belirli gruplara uygun kılmakta yıllar içinde benzer zorlamalar yapıyoruz.

Buraya kadar dediğim BS'nun en azından romatoloji disiplininin belirli hastalık kümelerine öyle kolay sokulamadığı. Ancak bu bundan sonra değinmeye çalışacağım gibi bugün BS dediğimiz olayın tümüyle "nev-i şahsına münhasır" olduğu anlamına gelmiyor.

Örneğin günümüzde Crohn hastalığıyla BS'unu birbirinden ayırmak birçok durumda, klinik, laboratuvar ve hatta endoskopik olarak olası değil. Bu zorluk özellikle söz konusu hastanın klinik belirti ve bulguları bağırsak tutulumuyla sınırlı olursa ortaya çıkıyor.

Bunun yanında BS'u değişik coğrafyalarda çok değişik klinik tablolar gösterebiliyor. New York'ta oğlumun yönettiği bir Behçet Sendromu kliniğinde 800 dolayında hasta kayıtlı. Bunlar arasında anatomik bölge olarak göz tutulumu sıklığı bizde görülen sıklıktan çok da farklı değil. Ancak Amerikalı hastalar arasında görme kaybı olanların sıklığı 3-5 kişi. Bunun yanında paterji reaksiyonu ve gastrointestinal tutulum arasında da önemli coğrafi farklılıklar olduğunu yıllardır biliyoruz.

BS'unun patogeneğinde birden fazla yolağın (pathway karşılığı kullandığımız bu sözcük gerçekten çok kulak tırmalayıcı, başka bir sözcük bulmamız gerek) yol oynadığı kanısındayım. Tablo 1'de özetlemeye çalıştığım gibi BS'da kullandığımız bazı ilaçlar kimi organ tutulumuna olumlu etki yaparken kimi organ tutulumuna etki etmeyebiliyor. Burada çarpıcı örnek bir TNF inhibitörü olan etanerseptin deri mukozal lezyonlarına çok iyi etki etmesi yanında paterji veya urat kristallerine karşı olan deri yanıtına hiç etki etmemesi. Bu doğal olarak söz konusu deri lezyonlarının oluşumunda TNF'in dominant sitokin olmadığını düşündürüyor.

**Tablo 1.** BS'da aynı ilacın değişen organ tutulumuna etkisi

İlaç	Lezyon (lar)	Kaynak
<b>Talidomid</b>	Tüm deri/mukoza lezyonlarına iyi gelmekle beraber nodüler lezyonları kötüleştiriyor.	Hamuryudan V et al. <i>Ann Intern Med</i> 1998
<b>Kolşisin</b>	Özellikle e. nodosum ve artritte etkili	Yurdakul S et al. <i>Arthritis Rheum</i> 2001
<b>Etanersept</b>	Deri/mukoza lezyonları ve artritte etkili ancak paterji ve MSU kristalleriyle olan deri eritemine etkisi yok.	Melikoglu M et al. <i>J Rheumatol</i> 2003
<b>XOMA 052 (IL 1-β blokeri)</b>	Göze etkili ancak oral ülserlerde herhalde etkisiz.	Gul A et al. <i>Ann Rheum Dis</i> 2012

BS'unun oluşumunda heterojenite olduğunun diğer bir veri klinik görülen semptom kümelerinden akne-artrit kümesinin ailesel birikim göstermesi. BS hastalarında papülopüstüler lezyonlarla artrit anlamlı beraberlik gösterdiğini yine uzun süredir biliyoruz. Yakınca bir geçmişte böyle akne – artrit kümesindeki hastalarda entezitin

de artmış sıklıkta olduğunu gözlemledik. Bu doğal olarak, BS ve SSp grubu hastalık tartışmasını doğal olarak gündeme getirdi. Ancak söz konusu hastalarda sakroiliit bulunmadığı gibi aynı hastalar sıklıkta HLA B27 de taşıyorlardı. Bütün bunlara rağmen şunu da düşünmek gerekirdi. Belki de yıllar evvelki BS SSp tartışması, yanlış olarak, BS'nun homojen bir hastalık olduğu, noktasından başlamıştı. Hâlbuki belki de bugün BS dediğimiz olayın patogenezinde SSp öğeleri ortaya çıkaran ayrı bir yolak vardı. Bunu araştırmanın oldukça kestirme bir yolu ailesel olan ve olmayan hastalar arasında akne-artrit kümesine giren hastaların sıklığına bakmaktı. Aynen öyle yaptık ve sevinerek gördük ki ailesel olgular arasında akne-artrit kümesi anlamlı olarak artmıştı.

Genetik veriler de BS'unun patogenezinde birden fazla yolağın rol oynadığını düşündürüyor. BS'unun basit Mendel genetik geçişli olmadığını biliyoruz. Günümüzde genetik olarak "kompleks" dediğimiz tüm hastalıklar gibi BS'unun da başta HLA B51 birçok gen lokusuyla ilişkisi var. Güncel teori ise bu çeşitli lokusların, yine çok çeşitli çevre faktörleriyle etkileşimi kompleks diye nitelenen hastalığı ortaya çıkarması. Ancak burada belki de unutulmuş bu genetik çalışmaların hemen hiçbirinde, yukarıda klinik kümeler açısından değindiğimi, fenotip değişkenliğine pek önem verilmemiş. Belki de günümüzde genetik heterojenite diye geçiştirdiğimiz olayın en azından bir ögesi de fenotipik heterojenite.

BS'nun birden fazla bir hastalık olduğunu düşündüren özellikler şunlardır;

- Crohn hastalığından ayırmak bazen çok zor.
- Patogenezinde birden fazla yolak var gibi.
  - a) Klinik kümeler ve akne-artrit kümesinin aile içinde birikimi
  - b) Aynı ilaca verilen değişken organ yanıtı
  - c) Genetik heterojenite

Esasında biraz düşünecek olursak BS'la ilgili bu anlattıklarım zaman içinde hemen her, özellikle de nedeni bilinmeyen hastalığın başına gelmiş. Örneğin 1974 yılında Romatoloji yan dal sınavına girdiğimde bilmekle yükümlü olduğum 100 dolayında romatolojik hastalık vardı. Günümüzde aynı sayı galiba 300 dolayında!

### **Kaynak**

1. Yazici H, Uğurlu S and Seyahi E. Behçet Syndrome: Is It One Condition? *Clinic Rev Allerg Immunol* 2012; 43: 275–280.





### **İlaç Erüpsiyonları**

#### **Tuğrul DERELİ**

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kutanöz ilaç erüpsiyonu tanımını, "herhangi bir endikasyonla normal dozda verilen ilaçların deride oluşturduğu zararlı ve beklenmeyen sonuçları" olarak yapmaktadır. İlaç reaksiyonları hafif, orta ve şiddetli derecelerde olup bazen ölüme yol açabilmektedir. İlaçla ilgili reaksiyonlar, ayaktan tedavi üniterlerinde bakılan hastaların %5'ini oluşturmaktadır. Yatan hastaların da en az %20' sinde ilaç yan etkisi görülmektedir. Yine yatarak tedavi gören hastaların %0,1 kadarında çok şiddetli, hayatı tehdit edici kutanöz ilaç erüpsiyonu gelişmektedir. Dermatolojide büyük taklitçiler sayılırken ilaç erüpsiyonlarının ilk sırada gelmesi tesadüfi değildir. Hem eskiden beri kullanılmakta olan hem de yeni geliştirilen binlerce ilaç yanı sıra reçetesiz satılan preparatların doğal olarak çok sayıda yan etkisi olmaktadır. Bu yan etkilerin de çoğunluğu deride ve çok çeşitli şekillerde görülmektedir. İlaç reaksiyonları sınıflandırılırken taklitçilik özelliği de gözetilmektedir. Örneğin likenoid veya büllöz ilaç erüpsiyonları, SLE benzeri ilaç erüpsiyonları olarak adlandırılmaktadır. Bazen de ilaçlar var olan hastalığı tetiklemekte veya şiddetlendirmektedir: örneğin beta blokerlerin psoriasis şiddetlendirmesi gibi.

En çok ilaç reaksiyonuna antibiyotikler, nonsteroid antiinflamatuvarlar ve antiepileptikler yol açmaktadır. Antibiyotikler içinde sülfonamidler, antiepileptikler içinde karbamazepin özellikle dikkat çekmektedir. İlaçların yol açtığı deri reaksiyonları ilacın kullanılmasından en geç 6 hafta sonra başlar. Kesilmesinden sonra 2 ay kadar devam edebilir. Olası ilaç reaksiyonunu saptamakta hastanın öyküsü çok önemlidir.

Burada dikkat edilmesi gereken hususları sıralayacak olursak:

Hastanın kullandığı tüm ilaçlar ayrıntılı sorgulanmalıdır. "Herhangi bir ilaç alıyor musunuz?" Sorusuna, "Hayır" yanıtı almak genellikle yeterli değildir. Yaşlı hastalara ilave olarak "Kalp, tansiyon, böbrek, karaciğer, şeker gibi hastalıkların var mı?" ve "aspirin, tansiyon ilacı, kabızlık ilacı, ağrı kesici kullanıyor musun?" diye sorulduğunda genellikle "Evet, ama..."cevabı alınır.

Hastalar kronik rahatsızlıkları için aldıkları bazı ilaçları ilaç olarak kabul etmezler. Örneğin konstipasyon için yıllardır fenolfitaleyn kullanmaktadır ama bunu ilaç kullanmak olarak kabul etmez. Reçetesiz satılan ilaç veya benzeri ürünlerin de ayrıca sorgulanması gerekir. Örneğin akneiform erüpsiyonla gelen genç hasta, vücut geliştirme için "protein tozu" adı altında arginin aminoasidi alıyor olabilir.

İlaç erüpsiyonlarına genellikle o günlerde alınan ilaçlar sebep olursa da bazen yıllardır kullanılan ilaçlar da neden olabilir. Örneğin hastanın on yıldır almakta olduğu antihipertansifin kombinasyonunda bulunan tiyazid diüretikinin, likenoid ilaç erüpsiyonuna neden olması gibi. Bazı risk faktörleri de göz önünde bulundurulmalıdır: örneğin yetişkinlerde, kadınlarda, otoimmün hastalığı olanlarda, AİDS, hepatit gibi viral hastalığı olanlarda, karaciğer veya böbrek yetmezliği olanlarda kutanöz ilaç erüpsiyonu riski daha yüksektir.

İlaç erüpsiyonlarının patogeneğinde genellikle allerjik reaksiyonlar rol alır. Tip 1 (reaginik) reaksiyona örnek: maküler veya ürtikeryal ekzantemler, Tip 2 (sitotoksik) reaksiyona: Trombositopenik purpura, Tip 3 (immün kompleks) reaksiyona örnek: lökositoklastik vaskülit, hemorajik ve büllöz ekzantemler ve serum hastalığı, Tip 4 (geç) reaksiyona örnekler: diffüz (morbiliform, skarlatiniform) ekzantemler, likenoid, kronik purpurik ve pseudolenfomatöz reaksiyonlar, fiks ilaç erüpsiyonu, eritema multiforme ve toksik epidermal nekrolizis sayılabilir.

Kutanöz ilaç reaksiyonu tanısı için: Diğer hastalıkların ekarte edilmesi, ilaçla erüpsiyon arası ilişki olması, ilaç kesilmesi ile erüpsiyonun gerilemesi ve yeniden verilmesi ile alevlenmesi, daha önceden o ilacın mevcut döküntü ile ilişkisinin yayınlanmış olması gibi şartların oluşması gerekir. En sık görülen kutanöz ilaç erüpsiyonu makulopapüler ilaç erüpsiyonudur (%35), bunu fiks ilaç erüpsiyonu (%30) ve ürtikeryan ilaç reaksiyonu (%15) izler. Bazı kutanöz ilaç erüpsiyonları sınıflandırılırken taklit ettiği dermatoz veya dermatoz grubuyla adlandırılmıştır, bu nedenle hangi dermatozlarla karışabileceği bellidir. Ancak genel olarak adlandırılan bazı ilaç erüpsiyonlarının hangi hastalıkları taklit edebileceği belli değildir. Bunlara örnek verecek olursak:

**Morbiliform (makulopapüler) ilaç erüpsiyonu:** En sık görülen paterndir. Adı üstünde kızamık, kızamıkçık gibi viral ekzantemler ayırıcı tanıda en büyük zorluğu oluşturur.

**Fiks ilaç erüpsiyonu:** Sorumlu ilaç her kullanıldığında birkaç saat- birkaç gün içerisinde, aynı lokalizasyonda lezyonlar çıkar. El, ayak ve gövde de oluşursa liken planus, diskoid lupus eritematosus, ekzema, büllöz hastalıklar, artefakt dermatitleri ile karışabilir. En sık rastlandığı genital bölgede lezyon yaparsa genital herpes, Behçet hastalığı, liken planus, psoriasis, sifiliz şankri ile karıştırılabilir. Tanıda, fiks ilaç erüpsiyonunun kendine has morumtırak rengi ve ilaç kullanımından hemen sonra başlaması kolaylaştırıcı faktörlerdir.

**Ürtikeryal ilaç erüpsiyonu:** Ürtiker ve anjioödem tablosu ile karışır. Zaten bu hastalıkların etiolojisinde en önemli faktör ilaç kullanımınıdır.

**Akneiform ilaç erüpsiyonu:** Gövde üst kısmında folliküler yerleşimli papülopüstüller lezyonlar görülür. Akne ile karışsa da komedon görülmemesi tipiktir. Başkaca miliarya rubra ve püstüloza, folliküloz, keratosis pilaris, generalize ekzema, atopik dermatit ile ayırıcı tanı yapılabilir.

**Fotosensitivite reaksiyonları:** Lupus eritematosus, polimorf ışık erüpsiyonu, kronik aktinik dermatit ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

**Akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP):** Akut olarak ateş ve generalize skarlatiniform eritem üzerinde çok sayıda küçük steril püstül görülür. Püstüler psoriasis, impetigo herpetiformis ile karışabilir.

**Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz (TEN):** Pemfigus vulgaris, büllöz pemfigoid ve diğer büllöz hastalıklar ayırıcı tanıda yer almalıdır.

**Eritroderma:** Psoriasis, liken planus, seboreik dermatit gibi pek çok deri hastalığı veya internal maligniteler düşünülmalıdır.

Yeni ilaçlarla ortaya çıkan "el-ayak sendromu" gibi pek çok yeni ilaç yan etkisi de tanımlanmaktadır. Genel olarak her dermatolog hastasındaki deri lezyonlarını değerlendirirken ilaç döküntüsünü göz ardı etmemelidir.

### Kaynaklar

1. Revuz J, Valeyrie-Allanore L. Drugreactions. In: Bolognias JL, Jorizzo JL, Rapini RP eds. Dermatology. 2nd ed. Spain: Mosby, Elsevier; 2008. p.301-320.
2. Bork K. Side effects of medications. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolf HH, Landthalereds.Braun-Falco'sDermatology. 3rd ed. Italy: Springer,2009. p.451-455.
3. Bork K. Cutaneous adverse drug reactions. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthalereds.Braun-Falco'sDermatology. 3rd ed. Italy: Springer,2009. p.456-473.
4. Erkek E. Kutanöz ilaç reaksiyonları. "Dermatoloji"de. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, 3.baskı, İstanbul:Nobel Tıp Kitapevleri, 2008. S: 269-316



### **Mikozis Fungoides**

#### **Sedef ŞAHİN**

Derinin en sık görülen lenfoproliferatif hastalığı olan mikozis fungoidesin özellikle erken dönem vakalarında tanısız sorunlara yol açtığı tüm dermatologlar tarafından bilinen ve yaşanan bir gerçektir. Bu düşük dereceli deriye sınırlı T hücreli lenfoma, tipik olarak epidermotropik CD4+ hücrelerin oluşturduğu yama, plak, tümör veya eritrodermi ile temsil edilmektedir. Bu kadar çeşitli bir klinik yelpaze ile kendini gösterebilen bu hastalıkta birçok klinik taklitçi olması aslında doğaldır. Özellikle son 10-15 yılda 50'yi aşkın klinik varyasyon olarak kendini gösteren birçok mikozis fungoides vakası bildirilmiştir. Belki bu durum da mikozis fungoidesin klasik olarak "en büyük taklitçi" olarak bilinen sifilizin tahtına oturmasına yol açmıştır.<sup>1</sup>

Mikozis fungoidesin (MF) erken evrelerindeki karakteristik lezyonlar daha çok "ekzema" yı hatırlatan keskin sınırlı yüzeysel eritemli makül, papüllerden oluşur. Lezyonların sınırlarında deskuamasyon görülebilir; konfigürasyon semianüler, anüler, serpinjinöz veya polisiklik olabilir. Deri yüzeyinde atrofiyi işaret eden ince kırışıklar görülebilir, lezyonların rengi turuncudan kırmızıya değişebilir ve morumsu veya kırmızı-kahverengi kısımlar içerebilir. Bazen lezyonlarda gerileme olabilir; bu durum bazen sadece lezyonun ortasına sınırlıdır. Alopesi lezyona ait alanlarda görülebileceği gibi bazen klinik olarak etkilenmemiş alanda da görülebilir. Lezyonların klasik yerleşimi mayonun örttüğü bölgeler yani abdomen, gluteal ve pelvik bölge ve göğüslerdir. Ekstremitelerde ise proksimal ve medial bölgeler alışılmış tutulum alanlarıdır. Bu aşamada bile mikozis fungoides nonspesifik ekzema, kontakt dermatit, atopik dermatit, psoriasis, ilaç erüpsiyonu, liken simpleks kronikus veya liken planusla karışabilir. Retiform parapsoriasis veya "dijitat dermatoz" olarak da bilinen flankta parmak-izi benzeri lineer yama şeklinde lezyonların görüldüğü parapsoriasis formunun MF'in bir varyantı mı yoksa prekürsörü mü olduğu henüz açıklık kazanmamıştır.<sup>2</sup>

Derinin sınırlı tutulumu; tek lezyonlu MF çok da seyrek değildir.<sup>3</sup> Özellikle atipik yerleşimde tipik MF lezyonu; palmoplantar veya periorifisyal ekzemaı taklit eden MF, izole alopesi veya mukozal lezyonlar klinisyeni zorlayıcı durumlardır.<sup>2</sup> Tümoral evrede ise değişik büyüklükte nodüller görülür. Bunlar düz veya kubbe şekilli olabilirler. Renkleri sarımsı kırmızıdan kırmızı maviden kahverengiye kadar değişebilir. Genellikle hastalığın seyrinde ekzematöz lezyonlarla birlikte görülürler. Solid karsinom metastazlarından farklı olarak yüzeyleri palpasyonla yumuşaktır. Ülserasyon ve ona bağlı sekonder enfeksiyon görülebilir. Tümörler önceden var olan MF lezyonla-

rında gelişebileceği gibi *de novo* olarak da oluşabilir. Tümörlerin yerleşimi ve konfigürasyonu B- hücreli lenfoma ile karışabilir. MF'in tümoral evresini taklit eden lenfomatoid papülozis kirmızı kahverengi ortası nektotik papülleri ve haftalar içinde spontan olarak post inflamatuvar pigmentasyon veya atrofik skarlar bırakarak iyileşmesi ayırt edici özellikleridir.<sup>4</sup>

Aşağıdaki tabloda MF 'in taklit ettiği dermatozlar alfabetik düzen ile sıralanmıştır.

**Tablo 1:** MF'in taklit ettiği dermatozlar

<b>Taklit edilen dermatoz</b>	<b>Morfolojik tip</b>
<b>Akantozis Nigrikans<sup>1</sup></b>	Plak
<b>Alopesi<sup>1</sup></b>	Yama
<b>Anetodermik MF<sup>9</sup></b>	Yama/plak
<b>Büllöz erüpsiyon<sup>8</sup></b>	Yama/plak, tümör
<b>Disekan selülit (skalp)<sup>1</sup></b>	Yama/plak
<b>Dishidrozis<sup>1</sup></b>	Plak
<b>Eritema anulare sentrifigum<sup>1</sup></b>	Yama
<b>Eritema gyratum repens<sup>10</sup></b>	Yama/plak, tümör
<b>Gangren<sup>1</sup></b>	
<b>Görünmez (invisible) dermatoz<sup>1</sup></b>	
<b>Hiperpigmente MF<sup>5</sup></b>	Yama/plak
<b>Iktiyozis (kazanılmış)<sup>11</sup></b>	
<b>İskemik ayak<sup>1</sup></b>	
<b>Keratozislikenoides kronika<sup>1</sup></b>	
<b>Komedonlar, epidermal kistler<sup>1</sup></b>	Yama/Plak
<b>Kistler (epidermal)<sup>1</sup></b>	Plak
<b>Kutis laksa<sup>12</sup></b>	Plak
<b>Nekrobiyozis<sup>1</sup></b>	Yama/plak, tümörler
<b>Perioral dermatit<sup>1</sup></b>	Yama/plak
<b>Pitriyazis alba<sup>1</sup></b>	
<b>Porokeratozis<sup>1</sup></b>	Yama
<b>Psoriasis<sup>1</sup></b>	Plak/tümör
<b>Püstülozis, palmoplantar<sup>1</sup></b>	Yama/plak, tümörler
<b>Pyoderma gangrenosum<sup>1</sup></b>	Plak
<b>Sarkoidozis<sup>2</sup></b>	
<b>Sarkoma<sup>2</sup></b>	Yama/plak
<b>Vezikülobüllöz döküntü<sup>1</sup></b>	Yama/plak, tümörler
<b>Vitiligo<sup>1</sup></b>	Yama

MF'in "en büyük taklitçi" ünvanını devralmasına yol açan varyantlar aslında son yıllarda tanımlanmış olan hiperpigmente<sup>5</sup>, hipopigmente, ürtikeryal, büllöz, sadece papüler, püstüler ve hiperkeratotik varyantlarıdır. Bu varyantların MF öyküsü olan kişilerde tanınması daha kolay olmaktadır.<sup>2</sup> *Hipopigmentasyon* ve *vitiligo* benzeri seyir daha çok koyu tenli bireylerde tanımlanmıştır. Ancak yine de MF öyküsü olmayan kişilerde bu tip varyantlar dikkatle ele alınmalıdır; literatürde rapor edilen 106 hipopigmente MF olgusunun aslında 19'unun gerçek MF olduğu retrospektif bir inceleme ile ortaya çıkarılmıştır.<sup>6</sup> Son yıllarda fazlaca rapor edilen bir başka var-

yant da *pigmente purpurik dermatoz* benzeri MF'tir. Martinez ve arkadaşları pigmente purpurik dermatoz klinik tablosu ile gelen hastalarda MF'i düşündüren kriterleri: döküntünün yaygın olması, parapsoriasis düşündüren klinik özelliklerin varlığı, ikinci ve dördüncü dekada görülmesi, histolojik özellikler olarak ise mononükleer hücrelerin epidermal ekzositozu, (epidermotropizm) papiller dermiste band benzeri likenoid infiltrat, papiller dermisteki infiltratta atipik lenfoid hücrelerin varlığı olarak özetlemişlerdir.<sup>7</sup> *Büllöz form* çok nadir rastlanan bir formdur; tanısı güçtür ve hastaların prognozu kötüdür.<sup>8</sup>

Mikozis fungoides bir çok deri hastalığının klinik postunda görülebileceği gibi çok fazla histolojik taklitçisi de vardır ve bu taklitçilerin ayırt edilmesi dermatopatoloji alanındaki tanisal zorlukların başında gelmektedir.<sup>13</sup> Deri biyopsisi ile MF tanısının doğru olarak konabilmesi dermatopatoloğun deneyim, beceri ve eğitimi ile doğrudan ilişkilidir; tanıda bir soru işareti varsa mutlaka bu alanda eğitilmiş bir dermatopatolog ile konsültasyon yapılmalıdır. MF tanısı mutlaka klinik ve histolojik kriterlerin buluşması ile yapılmalıdır; tek bir bulguya dayandırılmamalıdır. TCR gen rearanjman çalışmalarına ek olarak başvurulmakla birlikte erken dönem MF'de bunların negatifliği beklenebileceği gibi bazı benign inflamatuvar dermatozlarda nadir de olsa klonaliteye rastlanabileceği unutulmamalıdır.<sup>14</sup> Sonuç olarak MF'in histolojik taklitçilerinin ayırımında klinikopatolojik korelasyon esastır.

Deri lenfomaları ile ilgili bilgilerimiz günden güne artmaktadır. Bir hastada deri lenfomasından şüpheleniliyorsa tanı mutlaka klinik, histopatolojik ve moleküler incelemelerle doğrulanmalıdır, hatta belki de hastalığın seyri boyunca zaman zaman yinelenmelidir. Vakaların yaklaşık %10'unda tanı, hastalığın seyri boyunca doğrulanabilmektedir.<sup>2</sup> MF hastalarında tüm vücudun dikkatle incelenmesi atipik lezyonların yanısıra tipik lezyonların da belirlenmesini sağlar; böylece bizi doğru tanıya yönlendirir.

Kotz ve arkadaşlarının "Tedaviye dirençli her deri hastalığında lenfoma akla gelmelidir" yorumu<sup>15</sup> bizim hocalarımızın "Sakın bunun altından bir sifiliz çıkmasın?" repliğini hatırlatmaktadır. Geleceğin en büyük taklitçisini de bizim öğrencilerimiz yazacaktır.

### Kaynaklar

1. Zackheim HS, McCalmont TH. Mycosis fungoides: the great imitator. J Am Acad Dermatol 2002; 47: 914-918
2. D. Nashan, D. Faulhaber, S. Stander, T.A. Luger and R. Stadler. Mycosis fungoides: a dermatological masquerader Br J Dermatol 2007; 156: 1-10.



3. Heald PW, Glusac E. Unilesional cutaneous T-cell lymphoma: clinical features, therapy, and follow-up of 10 patients with a treatment-responsive mycosis fungoides variant. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 283–285.
4. Gallardo F, Costa C, Bellosillo B ve ark. Lymphomatoid papulosis associated with mycosis fungoides: clinicopathological and molecular studies of 12 cases. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 2004; 84: 463–468.
5. Pavlovsky L, Mimouni, D, Amitay-Laish, I ve ark. Hyperpigmented mycosis fungoides: An unusual variant of cutaneous T-cell lymphoma with a frequent CD81 phenotype. *J Am Acad Dermatol* 2012;67: 69-75.
6. Werner B, Brown S, Ackerman AB. 'Hypopigmented mycosis fungoides' is not always mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 2005; 27: 56–67.
7. Martinez W, del Pozo J, Vazquez J ve ark. Cutaneous T-cell lymphoma presenting as disseminated, pigmented, purpura-like eruption. *Int J Dermatol* 2001; 40:140–144.
8. Bowman PH, Hogan DJ, Sanusi DI. Mycosis fungoides bullosa: Report of a case and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:934-939.
9. Requena L, Gonzalez-Guerra E, Angulo J, DeVore AE, Sanguenza OP. Anetodermic mycosis fungoides: a new clinicopathological variant of mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 2008; 158: 157–162.
10. Holcomb M, Duvic M, Cutlan J. Erythema gyratumrepens-like eruptions with large cell transformation in a patient with mycosis fungoides. *International Journal of Dermatology* 2012, 51, 1231–1233.
11. Marzano AV, Borghi A, Facchetti M, Alessi E. Ichthyosiform Mycosis fungoides. *Dermatology* 2002;204:124–129.
12. Aventin DL, Gallardo F, Gil I ve ark. Cutis laxa-like mycosis fungoides. *J Dermatol* 2012; 39: 548–551.
13. Reddy K, Bhawan J. Histologic mimickers of mycosis fungoides: a review. *J CutanPathol* 2007: 34: 519–525.
14. Ponti R, Quaglini M, Novelli M, ve ark. T-cell receptor g gene rearrangement by multiplex polymerase chain reaction/ heteroduplex analysis in patients with cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides/Sezary syndrome) and benign inflammatory disease: correlation with clinical, histological and immunophenotypical findings. *Br J Dermatol* 2005; 153: 565.
15. Kotz EA, Anderson D, Thierst BH. Cutaneous T-cell lymphoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17:131–137.

---

## **Dermatolojide Büyük Taklitçiler**

### **Sifiliz**

#### **M. Alpaslan ACAR, Aydın YÜCEL**

Sifilizin seyri boyunca deri ve mukozalarda çok çeşitli elementer lezyonlar oluşabilir. Bu nedenle birçok diğer dermatolojik hastalığı taklit edip, onlar ile klinik olarak karışabilir.

Primer dönemde papül ve ülser; sekonder dönemde makül, papül, nodül, plak, oral mukozada erozyon-ülser, patch tarzında; tersiyer dönemde özellikle sifilitik granülomatöz infiltrasyona bağlı nodül ve gom tarzında lezyonlar oluşabilir. Primer dönemde genital bölgede ülser öncesi oluşan papül gale lezyonunu taklit edebilir. Gale şiddetli kaşıntılıdır. Erozyon-ülser döneminde öncelikle herpes progeneralis, Behçet Hastalığının genital ülseri, ektima tarzı pyoderma, fiks ilaç erüpsiyonu daha sonra da ülkemizde daha az sıklıkla görülen şankroid, lenfoganüloma venerum, granüloma inguinale ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>1-3</sup> Genellikle sifiliz şankri ağrısız, tek sayıda ve tabanı endüredir.<sup>1,2</sup> Herpetik lezyonlar ve şankroid ekseri ağrılıdır.<sup>2</sup> Ülser kronik ise skuamöz hücreli karsinom ya da başka bir maligniteyi ekarte etmek için biyopsi endikasyonu doğabilir. Ekstra genital şankrlardan özellikle dudaklara yerleşenler herpes simpleks enfeksiyonunu, tonsillere yerleşenler tonsilliti taklit edebilirler. Sifilizde kesin tanı smear yöntemi ile T. Pallidumu saptanması ile olur. Yine deri biyopsi örnekleri Levaditi veya *Warthin-Starry* yöntemleri ile boyanırsa veya IF yöntemleri ile etken derma-epidermal bileşkede, damarlar içerisinde ya da çevresinde saptanabilir. Şankrda dermal damarlarda endarteritis obliterans, dermal perivasküler ve interstisyel lenfo-histiyositik ayrıca yaygın plazmositlerden zengin bir infiltrasyon gözlenir.<sup>4</sup>

Genellikle sekonder dönemin erken devrelerinde lezyonlar simetrik iken, geç devrelerinde asimetric yerleşim gösterirler.<sup>2</sup> Genellikle skarsız iyileşirler, pruritus ekseri gözlenmez. Bu dönemde görülen maküller (maküler sifilid) yuvarlak ya da oval biçimli gövde, el içi, ayak tabanlarında yerleşebilen daha çok eritematöz lezyonlardır. Ayırıcı tanıda viral ekzantemler (kızamık, kızıl, HIV'ın primer rash döküntüsü), ekzantematöz tip ilaç reaksiyonları, ürtiker, pitiriazis rozea, hatta akut kutanöz lupus eritematozus düşünülmelidir.<sup>1-3</sup> Bu dönemde gözlenen papüller kırmızı-kahverengi tonlarda lezyonlardır. Özellikle üzerlerinde skuam oluştuğunda (papülo-skuamöz) psoriasis ile klinik olarak ayrılması zor olabilir.<sup>1,3</sup> Papüller özellikle kaşıntılı olunca liken planus ile karışabilir.<sup>3</sup> Papüller el içi-ayak tabanına yerleşince yine psoriasis ve liken planus ile ayırt edilmelidir. Ayak tabanında kallus ve tinea pedisi taklit edebilir. Sifiliz serolojisi ve spiroket aramanın yanısıra histopatolojik olarak psoriasis-

form hiperplazi, papiller dermal ödem, epidermal bazal tabakada vakuoler değişiklikler, dermal perivasküler ve/veya periadneksiyel lenfosit veya histiosit içeren bazen granümatöz karakterde bazen de likenoid infiltrasyon gözlenebilir.<sup>4</sup> Zaman zaman mikozis fungoidesi taklit eden infiltrasyon oluşabilir. Interface dermatit saptanabilir.<sup>4</sup> Plazmositler olguların %25'inde görülmeyebilir. Plazmositler damarlar çevresinde bulunurlar. Endotelyal şişme, mural ödem gözlenebilir. Papüller üzerinde krut olursa impetigo ile karışabilir. Sekonder dönemde gözlenebilen nodüler lezyonlar lenfoma kutis, psödolenfoma (benign kutanöz lenfositler hiperplaziler), lepra, lupus vulgaris, sarkoidoz, özellikle elbise dışında ise kutanöz leishmaniasis gibi kronik granümatöz hastalıklar ile klinik olarak karışabilir.<sup>3</sup> Sekonder dönemin annüler tarzdaki erüpsiyonları, tinea enfeksiyonları, sarkoidoz, granüloma annülaire, mikozis fungoidesin annüler lezyonları ile klinik olarak karışabilir. Kondilomata lata genital veya perianal bölgeye yerleşen papüllerdir. Kondilomata akumünata ile klinik olarak karışabildiği gibi vejetatif tarzda büyürse verrüköz karsinoma (Buschke-Loewenstein tümörü) gibi maligniteleri de kolaylıkla taklit edebilir. Folliküler yerleşimli papüller liken planopilaris, liken skrofulosorum ve phrynodermayı taklit edebilir. Bu dönemde gelişebilen püstüler lezyonlar seyrek olmakla birlikte oluştuğunda ektima, vaskülitik lezyonlar, yerleşim yerine göre akne ya da virütik püstüller ile karışabilir.<sup>1,3</sup>

Mukozal erozyonları özellikle pemfigus vulgaris, herpes simpleks enfeksiyonları, viral erüpsiyonlar, fiks ilaç erüpsiyonları, Behçet Hastalığı aftları, aftöz stomatit, sistemik lupus eritematosusun oral ülserlerinden ayırmak gerekir. Mukozal patch tarzı sifilitik lezyonlar kandidiyazis, lökoplaki, liken panus, white sponge nevüsü taklit edebilirler.<sup>1-3</sup> Yine sekonder dönemde gözlenebilen hipopigmente lezyonlar (löko-derma spesifikum) özellikle boyun yan taraflarına yerleşirler. Pityriyazis versikolor alba, pityriyazis alba, vitiligo, psoriatik pseudolökoderma, lepra makülleri ile klinik olarak karışabilirler.<sup>2</sup> Bazen de tersine oluşabilen hiperpigmente maküller liken planus ya da gerileyen likenoid ilaç reaksiyonları ile karışabilir.<sup>2</sup> Sekonder dönemde nodüler lezyonlar üzerinde skuamlar oluşabilir, bazen skar bırakabildiklerinden bu özellikleri ile yüze yerleştiklerinde diskoid lupus eritematozus ile ayırıcı tanıya gidilmelidir.<sup>3</sup>

Sekonder dönem lezyonlarında doku kesiti gümüşleme yöntemi ile boyanırsa olguların yaklaşık 1/3'ünde spiroket epidermis içerisinde veya daha az sıklıkla yüzeysel damarlar çevresinde saptanabilir. İF yöntemi ile hemen hemen tüm olgularda spiroket pozitif saptanır.<sup>4</sup>

Tersiyer sifiliz döneminde nodüler ya da nodülo-ülseratif lezyonlar granümatöz infiltrasyon ile oluşurlar ve skar bırakırlar. T. Pallidum yönünden fakir lezyonlardır. Bunlar lupus vulgaris, kutanöz leishmaniasis, derin mantar hastalıkları, sarkoidoz, malign deri hastalıkları (lenfoma ve tümörler), lezyon üzerinde skuam oluşursa pso-

riasis ile de karışabilirler.<sup>1-3</sup> Yüz bölgesinde yerleşenler bazen klinik olarak diskoid lupus eritematozusu taklit edebilirler.<sup>3</sup> Nodüllere göre daha derin yerleşimli gom tarzı lezyonlar klinik olarak tüberküloz gomları, skrofuloderma, lepra hatta zaman zaman malign bazı tümörler, lenfoma ve sarkomalar ile de karışabilirler.<sup>1-3</sup> Ayrıca sarkoidoz, granüloma annülare, sporotrikoz, blastomikoz ve mikozis fungoides gibi hastalıklarda ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Nodüllerde dermal yerleşimli epitelioid hücreler, birkaç dev hücresi, lenfosit ve plazmosit içeren granülomlar gözlenir. Damarlarda endotelial hücrelerde şişme mevcut olabilir.<sup>4</sup> Gomların ortasında asellüler nekroz sahası içeren granümatöz infiltrasyon gözlenir. Dermal ve subkutan kan damarlarında endarteritis obliterans görülürken ayrıca angiosentrik plazmasellüler infiltrasyon da mevcuttur.<sup>4</sup>

### Kaynaklar

1. Serdaroğlu S, Tüzün Y. Cinsel İlişki ile Bulaşan Hastalıklar. Dermatoloji'de. Ed. Tüzün Y, Güre MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 459-553.
2. Petzoldt D. Syphilis. Braun-Falco's Dermatology'de. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH ve ark. Italy: Springer Medizin Verlag. 2009; 256-74.
3. Sanchez MR. Sexually transmitted Disease. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine'da. Ed. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. 8. Baskı. New York, Mc Graw Hill, 2008; 1955-2000.
4. Crowson AN, Magro C, Mihm M. Treponema Diseases. Lever's Histopathology of the skin'de. Ed. Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL ve ark. Philadelphia: Wolter Kluwer Lippincott Williams & Wilkins. 2009; 579-590.



---

## **Dermatolojide Büyük Taklitçiler**

### **Sarkoidoz**

#### **Ali Haydar PARLAK**

Sarkoidoz hemen hemen tüm organ ve dokuları tutabilen nonkazeifiye epitelooid granülomatöz infiltrasyon ile karakterize multisistemik bir hastalıktır. Etiyolojisi halen açıklığa kavuşmuş değildir.<sup>1,2</sup> Sarkoidoz terimi ilk defa 1899 yılında Norveçli dermatolog olan Caesar Boeck tarafından deride sarkomaya benzeyen lezyonları tanımlanmak için kullanılmıştır.<sup>3</sup> Her yaşta, iki cinsiyette ve tüm ırklarda görülebilmektedir. İnsidansı siyah ırkta, İskandinavlılarda ve İrlandalılarda daha yüksektir.<sup>1-3</sup>

Kutanöz tutulum sistemik sarkoidoz olgularının %20-35'inde görülebilmektedir.<sup>4</sup> Lezyonlar sıklıkla hastalığın başlangıcında ortaya çıkmaktadırlar. Kutanöz lezyonlar görülebilir olmaları ve kolaylıkla biyopsi alınabilmeleri nedeniyle sarkoidozun erken tanısında son derece önemlidirler. Deri lezyonları çok farklı morfolojilerde ortaya çıkabildiklerinden çok tecrübeli klinisyenlerin dahi yanılmasına neden olabilirler. Bu nedenle kutanöz sarkoidoz dermatolojide büyük taklitçilerden biri olarak bilinmektedir.<sup>1-7</sup> Sarkoidozun deri lezyonları spesifik (nonkazeifiye granülom görülenler) ve nonspesifik (reaktif) lezyonlar olmak üzere iki grupta ele alınmaktadır.<sup>1</sup> Kutanöz sarkoidoz makülopapüller lezyonlar, plak, lupus pernio, subkutan nodüller, skar sarkoidozu gibi sık görülen spesifik lezyonlar şeklinde görülebileceği gibi, nadiren alopesi, ülser, hipopigmente yama, psoriasiform, iktiyoz benzeri, eritrodermi ve diğer birçok farklı klinik morfolojilerde ortaya çıkabilmektedir.<sup>4-6</sup> Pekçok hastalık ile klinik görünüm bakımından karışabilen sarkoidoz, histopatolojik olarak ta granülomatöz reaksiyon görülen diğer durumlar ile karışır. Bu nedenle sarkoidoz tanısı klinik bulguların radyolojik olarak desteklenmesi, lezyonların biyopsisinde nonkazeifiye granülomatöz infiltrasyonun görülmesi ve yol açabilecek diğer hastalıkların dışlanması ile konur.<sup>2,7</sup> Bu sunumda sarkoidozun büyük taklitçi olarak adlandırılmasına yol açan farklı kutanöz lezyonlar ve ayırıcı tanıları üzerinde durulacaktır.

### **Spesifik lezyonlar**

#### **Makülopapüller Sarkoidoz**

Makülopapüller lezyonlar, en sık görülen spesifik lezyonlardır. Sarkoidal papüller, 1-5 mm çapında (1cm den küçük) düzgün yüzeyli, kırmızı-kahverengiden livid renge kadar değişebilen renktedirler.<sup>3</sup> Asemptomatik papüller sıklıkla göz kapaklarına, periorbital alan ve nazolabial kıvrımda yerleşirler. Bununla birlikte müköz membranlar dahil tüm vücutta her yerde bulunabilirler. Lezyonlar dağınık olabilirler veya bir

araya gelerek plak oluşturabilirler.<sup>1,3,6</sup> Atrofik skatrisli veya skatrisiz şekilde spontan rezolusyon görülebilir. Sarkoidoz papülleri diyaskopik muayenede sarımsı kahve renkte veya elma jölesi renginde görülebilirler.<sup>4</sup> Papüler sarkoidoz genellikle daha az şiddetli sistemik tutulumla eşlik eder ve %78' iki yıl içerisinde geriler.<sup>1</sup> Bu erupsionlar rozase ve diğer dermatozlardan ayırmak oldukça güçtür. Sarkoidoz papüllerinin ayırıcı tanısında trikoepitelyom, anjiyofibrom, siringom ksantelazma, akne, rozasea, sifiliz, polimorf ışık erupsiyonu, lupus eritematozus, sebace adenom, liken planus ve granuloma anulare düşünülür.<sup>4</sup>

### **Plak Sarkoidoz**

Sarkoidoz plakları genellikle kronik sistemik sarkoidoz ile birlikte bulunur. Plak şeklindeki kutanöz sarkoidoz lezyonları olguların %93'ünde 2 yıldan daha uzun sürer ve skar bırakarak iyileşme eğilimindedir.<sup>1</sup> Yuvarlak veya oval, kahverengi-kırmızı infiltratif plaklar, en sık eksteremiterlerin ekstansör yüzleri, yüz, saçlı deri, sırt ve kalçalarda bilateral, simetrik şekilde yerleşirler.<sup>4,8</sup> Plaklar ortadan iyileşerek anuler şekilde görülebilirler. Koyu tenlilerde ise plaklar hipopigmente olabilir. Bazen sarkoidoz plaklarının yüzeyinde telenjiektazi bulunabilir ve bu durumda *anjiolupoid sarkoidoz* olarak ve adlandırılır.<sup>4</sup> Sarkoidoz plaklarının ayırıcı tanısında lupus vulgaris, lepra, kutanöz layışmanya, sekonder sifiliz, eritema giratum, nekrobiosis lipoidika ve morfea, liken planus, diskoid lupus, numuler egzama, kutanöz lenfomalar ve kaposi sarkomu düşünülmelidir. Anuler görünümü sarkoidoz plaklarının ayırıcı tanısında granülom anulare, aktinik granülom, anuler elastatik dev hücreli granülom ve malignensi düşünülmelidir.<sup>4</sup>

### **Lupus Pernio**

Lupus pernio sarkoidozun en karakteristik deri lezyonudur. Genellikle kronik hastalığa eşlik eder ve üst solunum yolu tutulumu ile birlikte ve kronik fibrotik hastalığın işaretidir.<sup>4</sup> Daha çok burun ve yanaklarda yerleşen kronik viyolese bazen telenjiektazik indurasyon ile karakterizedir. Plaklar genişleyerek birbirine birleşebilir ve sonunda burun ve yanakta deformiteye neden olabilirler.<sup>1,9</sup> Ayrıca plaklar, üst solunum yolunu tutarak nazal ülserasyona, obstrüksiyona ve septum perforasyonuna neden olabilirler.<sup>1</sup> Bazı olgularda kollarda, uyluklarda ve kalçalarda plaklar gelişebilir. Lupus pernio plakları parmakları etkilediğinde radyografik incelemesinde parmak kemiklerinde zimba deliği şeklide veya kistik lezyonlara neden olurlar.<sup>4</sup> Parmaklarda şişme, sosis şeklinde deformite ve hatta amputasyona neden olabilir.<sup>1,10</sup> LP ayırıcı tanısında lupus eritematozus, benign ve malign lenfositik infiltrasyon ve buruna yerleştiğinde rinofima düşünülmelidir. Tümöral ve mutilasyona yol açan sarkoidoz lupus pernio'nun şiddetli formu olarak ortaya çıkabilir. Sentrofasial tümörler ve oral bölgeye ve üst solunum yoluna yayılarak Wegener granülomatozunu ve pleomorfik lenfomayı taklit edebilir.<sup>1</sup>

### Subkutan Sarkoidoz

İlk kez 1904 yılında Darier-Roussy tarafından tanımlandığı için Darier-Roussy sarkoidozu olarak da adlandırılır.<sup>11</sup> Daha çok orta yaş kadınlarda 0,5-2 cm çaplarında, hassas olmayan, deri renginde, sert, mobil subkutan nodüller şeklinde ortaya çıkar.<sup>5,11</sup> Genellikle üst ekstremitelerde yerleşmekle beraber alt ekstremitte, gövde ve yüz de tutulabilir.<sup>4,11-13</sup> Alt ekstremitteye yerleştiğinde enflamasyonun olmaması, ağrısız olmaları eritema nodozumdan ayırıcı tanısında önemlidir. Subkutanöz sarkoidoz nodülleri aylarca kalabilir. Sık olarak (%72,7) bilateral hiler lenfadenopati ile birlikte görülür. Yaklaşık hastaların %15'inde üveit, parotit, artrit, mukozit, daktilit, nörolojik tutulum, renal tutulum ve hepatosplenomegali bulunur.<sup>11</sup> Genellikle bilateral hiler lenfadenopati gibi şiddetli olmayan sistemik tutulum ile birlikte dir.<sup>4</sup> Subkutanöz nodüller sarkoidozun ayırıcı tanısında tüberküloz, derin mikoz, kutanöz metastaz, melanom, epidermoid kist, lipomları, romatoid nodülleri, ve eritema induratumu ayırmak gerekir.<sup>4,11-13</sup>

### Skar Sarkoidozu

Skarların nonkazeifiye granulomatöz infiltrasyonu sarkoidozun karakteristik bulgularından biridir. Hastada sistemik sarkoidoz ortaya çıktığında cerrahi, travma, akne, aşı veya başka nedenlere bağlı eski sıklarda kırmızı-mor renkli indurasyon şeklinde ortaya çıkar. Lezyonlar hipertrofik skar veya keloid sanılarak atlanabilirler.<sup>5</sup> Skar sarkoidozu, sistemik hastalığa öncülük edebilir ve sistemik sarkoidozun aktivitesine göre seyreder. Genellikle yavaş şekilde spontan iyileşir. Remisyondaki sarkoidoz hastasında yeni bir skar sarkoidozunun görülmesi hastalığın aktifleştiğine şare eder.<sup>5</sup> Eski tatolar ve yabancı cisim bulunan yerler sarkoidal granulomlar tarafından infiltre edilebilirler. Skar sarkoidozunu granülomatoz yabancı cisim sarkoidozundan ayırmak güç olabilir. Tatuajlarda tek bir pigmente karşı reaksiyon varsa daha çok pigmente sekonder birden çok pigmente karşı reaksiyon varsa muhtemelen sistemik sarkoidoz düşünülmelidir.<sup>4</sup> Bazı çalışmalarda skar sarkoidozu ile pulmoner tutulum, kemik kisti, lenfadenopati, üveit ve parotis büyümesinin daha sık görüldüğü bildirilse de yeni bir çalışmada bu ilişki gösterilmemiştir. Hipertrofik görünüm alan, değişiklik gösteren skarlarda sarkoidoz akla getirilmelidir.<sup>1,4,5</sup>

### Psoriasiform Sarkoidoz

Sarkoidoz hastalarının %0,9'nda psoriasis benzeri plaklar ortaya çıkabilir.<sup>14</sup> Diz ve dirseklerde psoriasis benzeri skuamli plaklar görülür. Polisiklik patern göstererek skarla iyileşir.<sup>5,14-16</sup>



## **Likenoid Sarkoidoz**

Likenoid sarkoidoz papüleri sarkoidozun nadir görülen bir varyantıdır. Tüm kutanöz sarkoidoz olgularının %1-2 sinde görülür ve daha çok çocuklarda tanımlanmışlardır.<sup>17-19</sup> Klinik olarak 1-3 mm çapında kubbe şeklinde eritematöz veya deri renginde likenoid makülopapüller derinin değişik bölgelerinde yerleşebilir. Likenoid papüller dağınık veya grupe şekilde ekstremitelere, gövde veya yüzde yerleşebilirler. Klinik olarak liken planusa benzese de histopatolojisinde nonkazeifiye granülom görülmesi ile ayrılır.<sup>17-19</sup>

## **İktiyoziform Sarkoidoz**

Oldukça nadir görülür 2010 yılına kadar histopatolojisinde nonkazeifiye granülom bulunan yaklaşık 20 olgu bildirilmiştir.<sup>20,21</sup> Özellikle alt ekstremitelerde yerleşen asemptomatik, (edinsel iktiyoz tablosuna benzer) gri-kahverengi poligonal yapışık skuamla karakterizedir. İktiyoziform skuamaların zemininde sarkoidal papül ve nodüllerde bulunabilir. Biyopside sarkoidal granülomların yanı sıra iktiyoziform bulgular da görülür. Kutanöz sarkoidozun diğer manifestasyonlarında olduğu gibi iktiyoziform lezyonlar genellikle sistemik hastalığa işaret eder. Klinik ayırıcı tanısında maligniteler, konnektif doku hastalığı, endokrin anomaliler, enfeksiyonlar, kronik malnutrasyon, ilaçlara bağlı iktiyoz ve diğer edenlerle ortaya çıkan edinsel iktiyoz tabloları düşünülmelidir.<sup>1,3,4,20</sup>

## **Verrüköz Sarkoidoz**

Verrüköz sarkoidoz ilk kez 1950 yılında tanımlanmış nadir görülen bir formdur. Bildirilen olguların hemen tümü Afrika kökenli ve kronik sarkoidoz hastalarıdır.<sup>22</sup> Ekzofitik, hiperkeratotik nodüller, korn kutaneum, plak veya papülamatöz deri renginde papüller şeklinde görülebilirler. Kaşıma ve firiksiyonun olduğu aksiler ve inguinal bölgede, yüz ve ekstremitelerde daha sık ortaya çıkar.<sup>1,22</sup> Bu lezyonların ayırıcı tanısında siğillerin dışında prurigo nodularis, hipertrofik liken planus, verrüköz karsinoma, keratoakantom, verrüköz tüberküloz ve derin fungal enfeksiyonlar da düşünülmelidir. Hastalarda genellikle önemli akciğer hastalığı şeklinde sistemik tutulum vardır.

## **Eritrodermik Sarkoidoz**

Eritrodermik sarkoidoz nadiren görülür ve eritroderminin klinik ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Eritrodermik sarkoidoz tipik olarak hafif infiltratif, eritematöz, sarımsı kahverengi sarkoidoz plaklarının giderek genişlemesi ve birleşmesi ile ortaya çıkar. Klasik ekfoliyatif eritrodermiden farklı olarak bazı deri alanları sağlamdır. Bazen iktiyoziform eritrodermaya benzer skuamalar bulunabilirse de büyük kalın poligonal

skuamların bulunmaması ayırıcı tanıda önemlidir. Histopatolojik inceleme ayırıcı tanıda önemlidir.<sup>1,5</sup>

### **Hipopigmente Sarkoidal Lezyonlar**

Hipopigmente makül, papül veya nodüller şeklinde sarkoidal lezyonlar özellikle koyu derili sarkoidoz hastalarında ortaya çıkabilirler. Sarkoidozun ilk klinik bulgusu olabilecekleri gibi hastalığın ileriki dönemlerinde de ortaya çıkabilirler. Hipopigmente maküller ve infiltrate plaklar daha çok ekstremitelerde yerleşirler.<sup>4</sup> Biyopside dermal sarkoidal granulomlar daha çok sert, infiltrate hipopigmente lezyonlarda saptanırken sadece hipopigmente lezyonlarda bulunamayabilirler.<sup>5</sup> Hipopigmente lezyonların klinik ayırıcı tanısında postinflamatuvar hipopigmentasyon, pityriasis alba, pityriasis lichenoides chronica, mycosis fungoides, pityriasis versicolor, leishmaniasis, sifiliz, pinta, lepra, vitiligo, idiopatik guttat hipomelanozis, ve kimyasallara bağlı hipopigmentasyon düşünülmelidir.<sup>4</sup>

### **Nekrobiyozis Lipoidika Benzeri Lezyonlar**

Bacaklarda yerleşen nekrobiyozis lipoidika benzeri ortası atrofik pembe viyolese plaklar sarkoidozda görülebilir. Nekrobiyozis lipoidika lezyonlarında da granülomatöz reaksiyonun görülebilmesi ayırıcı tanıyı güçleştirir.<sup>5</sup>

### **Morfea Benzeri Lezyonlar**

Klinik olarak morfeadan ayırt edilemeyen indure veya atrofik plak şeklinde sarkoidoz bildirilmiştir. Bazı olgularda lezyonlar lineer tarzda dizilerek linear morfeayı taklit edebilirler. Daha çok siyah kadınlarda ve uyluklarda yerleştiği bildirilmektedir. Histopatolojik olarak epitelioid granülom ile birlikte dermal skleroz gözlenir.<sup>5</sup>

### **Alopesi**

Sarkoidoz saçlı deride nadiren lokalize veya difüz, skatrisyel veya non skatrisyel alopesiye neden olabilir. Alopesi areatayı, seboreik dermatiti taklit edebilir veya bazen infiltrate plak, nodül veya sikatrisyel alopesilere kadar değişebilen farklı morfolojilerde ortaya çıkarabilir. Saçlı deriyi tutan bu plaklar nekrobiyozis lipoidikaya benzeyebilir ve giderek büyüyerek sikatrisyel alopesiye neden olabilirler. Sarkoidozun neden olduğu yavaş progresif alopesi, lupus eritematuzus, liken planoplaris, psödo-pelad, alopesi neoplastika ile yapılmalıdır. Tanı koyabilmek için genellikle multipl biyopsilere ihtiyaç bulunmaktadır. Biyopsinin atrofik merkez yerine deriden kabarık sınırdan alınan nonkazeifiye granülom görmek açısından önemlidir.<sup>1,4</sup>

## **Tırnak Sarkoidozu**

Sarkoidozda tırnak tutulumu nadirdir ve çok farklı tırnak bulgusu gözlenebilir.<sup>1</sup> Tırnak sarkoidozunda subungual hiperkeratoz, çomaklaşma, pitting, trakionişi, paronişi, pterijum oluşumu, onikolizis, daktilitis, longitudinal çizgilenme, splinter hemorajiler ve tırnak yatağında diskolorasyon görülebilir. Tırnak tutulumu genellikle kronik hastalığın belirtisidir. Sarkoidoza bağlı tırnak distrofisi genellikle falangeal kemik hastalığına eşlik eder ve sıklıkla intratorasik sarkoidoz ile birlikte dir. Bu bulgular nonkazeifiye granülom oluşumuna bağlı olabileceği gibi tırnak yapısının granülo-matöz kompresyona sekonder bozulması nedeniyle de ortaya çıkabilmektedir. Klinik bulguya göre ayırıcı tanıda fungal enfeksiyon, psoriasis, liken planus, travma ilaç erupsiyonu ve subungal verrüler düşünölmelidir.<sup>1,4</sup>

## **Mukozal Sarkoidoz**

Burundan sonra en sık tutulan mukozal yüzey dudaklardır bununla birlikte oral kavite ve anogenital alanda lezyonlar bildirilmiştir. Nadir görönen bir durum olmakla beraber çok farklı klinik morfolojilerde karşımıza çıkabilir. Deri sarkoidozunun aksine oral kavite lezyonları beyaz ırkta daha sık görölmektedir. Lokal infiltrasyon ve nodüller en sık görölen oral mukoza lezyonlarıdır bununla birlikte ülser, gingivitis, gingival hiperplazi ve gingivada çekilme şeklinde de ortaya çıkabilirler. En sık bukkal mukozayı tutar, bunu gingiva, dudaklar, ağız tabanı, dil, damak, submandibular gland, takip eder. Maksilla ve mandibulanın tutulumu nadir değildir. Oral mukoza tutulumunun ayırıcı tanısında klinik görünüme göre pekçok hastalık girer. Biyopside granülo-matöz infiltrasyon görölen orofasiyal granülo-matozis, Crohn hastalığı, infeksiyonlar (bakterial, viral, fungal), yabancı cisim granülo-maları, Melkerssohn-Rosenthal sendromu ve Miescher keiliti gelir.<sup>1,4,23</sup>

## **Genital Sarkoidoz**

Genital tutulum kadınlarda genital ülser, vulvar viyolese ve hipopigmente plaklar, vulvar ve perianal yarı translusent kırmızı-kahverengi papül ve nodül şeklinde olabilir.<sup>4,6,24</sup> Vulvar sarkoidoz oldukça nadirdir ve 2005 yılına kadar 4 olgu bildirilmiştir.<sup>5</sup> Ayırıcı tanısında vulvanın granülo-matöz hastalığında tüberküloz, Crohn hastalığı, sifiliz, yabancı cisim reaksiyonu, lenfograduloma venerum düşünölmelidir.<sup>5</sup> Vajinal sarkoidoz olan ilk olgu yakın zamanda tanımlanmıştır.<sup>25</sup>

Erkek genitalinde sarkoidoz daha çok testiküler ve epididimal kitle şeklinde görülür ve deriyi tutmaz. Bununla birlikte indure papüller, ağırlı nodüller ve skrotum ve peniste infiltrasyon ve şişme gibi çeşitli kutanöz sarkoidal ve penil lezyonlar nadiren bildirilmektedir.<sup>5</sup> Genital sarkoidozun ayırıcı tanısında genital kanserler, akut epididimoorşit, sifiliz, tüberküloz, Crohn hastalığı, yabancı cisim reaksiyonu, lenfogradü-

loma venerum akla gelmelidir. Ayrıca en önemlisi, sarkoidoz, genital ülserlerin ayırıcı tanısında da düşünölmelidir.<sup>4</sup>

### Ülseratif Lezyonlar

Sarkoidozda ülserasyon nadiren görülür ve sıfırdan ortaya çıkabilecekleri gibi ya da daha önce var olan sarkoidoz lezyonlarının üzerinden gelişebilirler.<sup>1</sup> Genellikle alt ekstremitelerde bulunan nekrobiyozis lipoidika benzeri plaklarının travmatize edilmesine bağılı olarak meydana gelir. Ülserler immunosupresif veya immunomodulator tedavi olmadan iyileşmezler. Retrospektif bir çalışmada 147 kutanöz sarkoidoz olgusunda ülseratif lezyon oranı %5 dir.<sup>5,26</sup> Japonlarda ve Afrika kökenli Amerikalılarda daha sık görülmektedir.<sup>5,26-28</sup>

Pretibial sarkoidal ülserler staz ülseri ile karışır. Ülseröz sarkoidoz olgularında nekrobiyozis lipoidika, sferfisyal ülseratif romatoid nekrobiyozis, ve nekrobiyotik ksantogranöloom ayırıcı tanıda düşünölmesi gereken diğere tablolarıdır.<sup>1,4,26</sup> Zimba ile delinmiş ülseratif lezyonlarda veya nekrotik zeminli, hiperpigmente kabarık kenarı bulunan diğere sarkoidoz ülserlerinde ayırıcı tanılarında infeksiyöz nedenler, (lepra, sifiliz, leişmanya ve kriptomokoz,) vasküler yetmezlik ve süperfisyal piyoderma gangrenozum düşünölmelidir.<sup>4,27</sup>

### Diğere Nadir Formlar

Sarkoidozun büyük taklitçi olmasını destekleyen şekilde; alt ekstremitede ödemi, mutilan, tümöral, rozase benzeri, rinofimaya neden olan, lupus eritematozus benzeri, lipodermatosklerozis benzeri, eritema multiforme benzeri, eritema anulare sentrifugum benzeri, anular elastotik, pityriazis roza benzeri, püstüler folikülit; aslan yüzü, perforan, umblike, palmoplantar keratotik dikensi papüller, palmoplantar eritematöz nodül ve plak, palmar eritem ve nodüler parmak ucu lezyonları gibi daha birçok nadir klinik morfolojileri de bulunmaktadır.<sup>4,6</sup>

### Nonspesifik Lezyonlar

En yaygın nonspesifik lezyon eritema nodozumdur. Ayrıca kutanöz kalsifikasyonlar, prurigo, eritema multiforme, tırnaklarda çomaklaşma, piyoderma gangrenozum ve Sweet sendromu benzeri deri döküntüsü gibi nonspesifik bulgular sarkoidoza eşlik edebilir.<sup>3,5</sup> Eritema nodozum daha çok genç hastalarda görülür ve genellikle akut poliartrit ve bilateral hiler lenfadenopati ile birlikte (Löfgren sendromu) akut formda hastalığa eşlik eder. Löfgren sendromu olguların %80'inden fazlasında iki yıl içerisinde spontan olarak geriler.<sup>1,5</sup>

## **Sonuç**

Sarkoidoz klinik ve histopatolojik olarak büyük taklitçilerden birisidir. Kutanöz sarkoidoz çok değişik klinik şekillerde ortaya çıkabilir ve birçok farklı dermatolojik tabloyu taklit edebilirler. Kutanöz lezyonlar, asemptomatik sistemik hastalığın saptanmasını sağlayabileceği gibi kolay biyopsi alınabileceklerinden hastalığın erken tanısında önemlidirler. Makülopapüler ve noduler lezyonlar en sık görülen spesifik lezyonlardır. Kutanöz tutulumun prognostik önemi vardır. Lupus pernio genellikle kronik ve sistemik hastalığa işaret eder ve önemli deformitelere neden olabilir. Eritema nodozum en sık görülen nonspesifik lezyondur ve genellikle akut hastalığa işaret eder.

## **Kaynaklar**

1. Haimovic A, Sanchez M, Judson MA, MD, Prystowsky S. Sarcoidosis: a comprehensive review and update for the dermatologist. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:699.e1-18
2. Tchernev G, Patterson JW, Nenoff P, Horn LC. Sarcoidosis of the skin –A dermatological puzzle: important differential diagnostic aspects and guidelines for clinical and histopathological recognition. *J EADV* 2010;24:125-137
3. Lodha S, Sanchez M, Prystowsky S. Sarcoidosis of the skin; a review for the pulmonologist. *CHEST* 2009; 136:583-596
4. Fernandez-Faith E, McDonnell J. Cutaneous sarcoidosis: differential diagnosis. *Clinics in Dermatology* 2007;25:276-287
5. Mañá J, Marcoval J. Skin manifestations of sarcoidosis *Presse Med* 2012;41:e355-e374
6. English III JC, Patel PJ, Greer KE. Sarcoidosis, *J Am Acad Dermatol* 2001;44:725-743
7. Katta R. Cutaneous Sarcoidosis: A Dermatologic Masquerader. *Am Fam Physician* 2002;65:1581-1584
8. Mana J, Marcoval J, Graells J, ve ark. Cutaneous involvement in sarcoidosis. Relationship to systemic disease. *Arch Dermatol* 1997;133:882-888
9. Spiteri MA, Matthey F, Gordon T, ve ark. Lupus pernio:a clinico-radiological study of thirty-five cases.*Br J Dermatol* 1985;112:315-322
10. Cetinkaya R, Kavak A, Parlak AH, ve ark. Can sarcoidosis cause autoamputasyon of finger phlanks? *The Journal of Hand Surgery* 2006;31:413-415
11. Dalle Vedove C, Colato C, Girolomoni G Subcutaneous sarcoidosis: report of two cases and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2011;30:1123-1128
12. Marcoval J, Mana J, Moreno A, ve ark. Subcutaneous sarcoidosis—clinicopathological study of 10 cases. *Br J Dermatol* 2005;153:790-794

### **Layşmanyazis**

#### **Mehmet KARAKAŞ**

Kutanöz layşmanyazis (KL); zorunlu hücre içi bir protozoon olan leishmania parazitlerinin neden olduğu infeksiyöz bir deri hastalığıdır. Ülkemizde bu hastalık halk arasında şark çibanı olarak da isimlendirilmektedir. Phlebotomus veya Lutzomyia genusuna ait dişi tatarcık sineğinin vektör olduğu hastalıkta, ana rezervuar ise infekte insan, köpek veya diğer kemirgenlerdir. Günümüzde 21 farklı tipi tespit edilmiş olan bu parazitlerin ülkemizde saptanan türleri *L. Tropica*, *L. Majör* ve daha az sıklıkla da *L. Infantum*'dur.<sup>1</sup> Hastalık, konağın immun durumuna ve parazitin tipine bağlı olarak kutanöz, mukokutanöz veya visseral tutulum ile karakterize çeşitli klinik tablolara neden olabilir.

#### **Klinik bulgular**

Klinik olarak, tatarcık sineğinin ısırıldığı bölgede 2 hafta ile 1 yıl arasında değişen bir süreyi takiben eritematöz bir papül gelişir. Bu lezyonlar yavaş büyürler ve yaklaşık 6 ay içinde çapı 1-2 cm büyüklüğüne erişen ağrısız, endüre, üzeri krutla kaplı ülsere dönüşürler. Alttaki dokulara sıkıca yapışık olan bu krutlar kaldırıldığında ülsere bakan yüzde kirli-beyaz renkte dikensi çıkıntılar gözlenir. Hulusi Behçet'in çivi belirtisi olarak isimlendirilen bu bulgu özellikle endemik bölgelerde saptandığında KL lehine yorumlanmaktadır.<sup>2</sup> Sağlıklı kişilerde bu lezyonlar tedavi edilmediğinde 1 yıl içerisinde türe spesifik immunité bırakarak keskin sınırlı atrofik skar ile iyileşir. Gelişen bu skar dokusu üzerinden zamanla bazal hücreli karsinoma<sup>3</sup> ve skuamöz hücreli karsinoma<sup>4</sup> gelişebilmektedir. KL'de lezyonun süresi 1 yıldan az olanlar akut KL, 1 yıldan uzun olanlar kronik KL olarak isimlendirilmektedir. Olguların yaklaşık %90'ı akut KL'dir. Kronik KL, kendi içerisinde lupoid layşmanyazis (tedaviye dirençli veya yetersiz tedavi almış) ve rezidivan KL (skarla iyileşmiş lezyonda aylar sonra aktivasyon) olarak iki alt gruba ayrılmaktadır.<sup>5</sup>

KL lezyonları, özellikle baş, boyun ve kol gibi nispeten vücudun açık bölgelerinde görülür. Hastalık, çocuk ve gençlerde daha sık görülmekle birlikte, her yaştaki insanları etkileyebilmektedir. Parazitin tipine ve konağın immun direncine göre lezyon sayısı (tek veya dissemine) ve lezyon şekli (papül, nodül, plak ve/veya ülser) değişkenlik göstermektedir.<sup>1</sup> Nodüloülseratif form en sık görülen klinik formdur. Ancak KL, bazen penis<sup>6</sup> ve palmo-plantar<sup>6</sup> bölge gibi atipik yerlerde veya herpes zoster<sup>6</sup> benzeri atipik klinik görünümüne sahip olabilmekte ve diğer dermatolojik hastalıkları klinik olarak taklit edebilmektedir. KL'in nodüloülseratif formu, özellikle yüzde ve

ekstremitelerde yerleşir. Bu tip lezyonlar klinik olarak bakteriyel deri infeksiyonları<sup>1</sup>, böcek ısırığı<sup>1</sup>, sarkoidoz<sup>7</sup>, rozasea<sup>7,8</sup>, ektrin poroma<sup>7</sup>, lenfoma<sup>7</sup>, amelonotik melanoma<sup>7</sup>, verruka<sup>7</sup>, derin mantar enfeksiyonu<sup>7</sup>, tüberkülozis verrukoza kutis<sup>7</sup>, sporotrikoid pattern gösteren hastalıklar<sup>7</sup>, bazal hücreli karsinoma,<sup>7-9</sup> skuamöz hücreli karsinoma<sup>7-9</sup> ve paronişi<sup>6</sup> ile karışabilmektedir.

Plak tipi KL lezyonları, özellikle yüz ve ekstremitelerde yerleşim gösterir ve genellikle tek sayıdadır. Hastalık, plak tipi lezyonlara neden olan lupus vulgaris<sup>7</sup>, granüloma fasiale<sup>7</sup>, pseudolenfoma<sup>7</sup>, sarkoidoza<sup>7</sup>, lupus pernio<sup>7</sup>, lupus eritematozus<sup>8</sup>, psoriasis<sup>7</sup>, granuloma annulare<sup>7</sup>, lepra<sup>7</sup>, tinea fasiyale<sup>7</sup>, kontakt dermatit<sup>8,10</sup> ve erizipeli<sup>11,12</sup> taklit edebilmektedir.

Ülseratif tip KL lezyonları genellikle alt ekstremitelerde yerleşim gösterir ve kronik venöz ülserler<sup>7,8</sup>, tropikal ülserler<sup>1</sup> ve pyoderma gangrenozum ile klinik olarak ayırmaları güç olabilir.

### **Histopatoloji**

KL'nin histopatolojik bulguları lezyonun yaşı ile değişkenlik göstermektedir. Erken dönemde, dermiste, amastigot formunda leishmania parazitleri, lenfosit, plazma hücreleri ve histiositlerden zengin infiltrasyon gözlenir. Zamanla makrofaj ve parazit sayısı azalırken, dermiste az sayıda histiyosit ve lenfosit ile çevrili epitelioid granülomlar gelişir.<sup>1</sup> Bu tipik histolojik özelliklerin yanında tipik pannikülit<sup>13,14</sup> histolojisi gösteren olgularda bildirilmiştir. Bu KL, histopatolojik olarak sarkoidoz, granuloma annulare, lupoid rozasea, yabancı cisim granülomu ile benzerlik gösterebilmektedir.<sup>15</sup> Bu nedenle granümatöz dermatit saptanan olgularda parazit görülme ve klinik olarak desteklenme dahi PCR ile leishmania spesifik DNA araştırılmalıdır.

### **Tanı**

KL tanısında anamnez, hastanın geldiği bölge, klinik ve laboratuvar bulguları önem taşır. Endemik bölgelerde tipik klinik bulgular ve anamnez ile tanı genellikle kolay iken bazen tanı koymada güçlükler yaşanır. Bu durum atipik kliniğe sahip olgularda daha belirgindir. KL'nin laboratuvar tanısı etkenin doğrudan gösterilmesi ile mümkündür. İlk yapılması gereken lezyondan alınan dermal kazıntının Giemsa veya Wright ile boyanmasıyla hazırlanan yaymadır. Bu yöntem kolay, basit ve oldukça duyarlıdır. Bir yıldan eski lezyonlarda yaymada parazit görülme olasılığı azalmaktadır. Yaymanın negatif olduğu durumlarda Nicole-Novy- MacNeal besi yerleri, histopatolojik muayene veya leishmanin deri testleri gibi diğer konvansiyonel yöntemler kullanılabilir. Bu tanı yöntemlerinin yetersiz kaldığı durumlarda ise leishmania tanısında en sensitif yöntem olarak kabul edilen PCR gibi leishmania DNA'sının tespiti-ne yönelik moleküler incelemeler yapılabilir.<sup>1</sup>

Kutanöz layşmanyazis, hem klinik hem de histopatolojik olarak birçok deri hastalığını taklit edebilmektedir. Bu nedenle plastik, göz ve kulak burun boğaz gibi cerrahi branşlarda ve hatta dermatoloji kliniklerinde bazı olguların tanı ve tedavisinde güçlükler yaşanmaktadır. Hastalık klinik ayırıcı tanıda yer almadığında gereksiz cerrahi tedaviler yapılmakta ve bu durum lezyonların bir süre sonra nüks etmesi ile sonuçlanmaktadır.<sup>9</sup> Bu durum özellikle hastalığın endemik olmadığı bölgelerde daha belirgindir.<sup>15</sup> Bu nedenle uzun süreli, ağrısız, infiltratif her lezyonda KL ayırıcı tanıda düşünölmeli ve özellikle endemik bölgelerde göz, plastik ve kulak burun boğaz gibi cerrahi branşlar KL hakkında bilgilendirilmelidir.

### **Kaynaklar**

1. Uzun S. Leishmaniasis. Dermatoloji'de. Ed. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 659-677.
2. Uzun S, Baba M, Acar MA, Memişoğlu HR. The "tin-tack" sign in cutaneous leishmaniasis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:e8.
3. Gürel MS, İnal L, Ozardali I, Düzgün SA. Basal cell carcinoma in a leishmanial scar. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 444-445.
4. Kargı E, Güngör E, Aslan G, Erdoğan B. Epidermoid carcinoma in cutaneous leishmaniasis scar. *Ann Plast Surg* 2001;46: 657-658.
5. Ghosn S, Dahdah MJ, Kibbi AG. Mutilating lupoid leishmaniasis: twelve years to make the diagnosis! *Dermatology* 2008; 216: 187-189.
6. Raja KM, Khan AA, Hameed A, Rahman SB. Unusual clinical variants of cutaneous leishmaniasis in Pakistan. *Br J Dermatol* 1998; 139: 111-113.
7. Douba MD, Abbas O, Wali A ve ark. Chronic cutaneous leishmaniasis, a great mimicker with various clinical presentations: 12 years experience from Aleppo. *J EADV* 2012; 26:1224-1229.
8. Akman A, Homan S, Eryılmaz A. Cutaneous leishmaniasis: The great imitator. In: 3rd Congress of the Mediterranean Association of Dermatology Abstract book; 2001 May 23-27; Antalya-Turkey.
9. Seyhan T, Durdu M, Borman H. Cutaneous leishmaniasis: a diagnostic challenge for plastic surgeons. *Eur J Plast Surg* 2009; 32:87-93.
10. Uzun S, Acar MA, Usluar C ve ark. Uncommon presentation f cutaneous leishmaniasis as eczema-like eruption. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999;12: 266-268.
11. Karıncaoglu Y, Esrefoglu M, Ozcan H. Atypical clinical form of cutaneous leishmaniasis: erysipeloid form. *Int J Dermatol* 2004;43: 827-829.
12. Ceyhan AM, Yildirim M, Basak PY, ve ark. A case of erysipeloid cutaneous leishmaniasis: atypical and unusual clinical variant. *Am J Trop Med Hyg* 2008;78:406-408.
13. Eryılmaz A, Durdu M, Baba M, Bal N, Yiğit F. A case with two unusual findings: cutaneous leishmaniasis presenting as panniculitis and pericarditis after antimony therapy. *The International Society of Dermatology* 2010; 49:295-297.





### Lazer ve Işık Sistemleri

**Sedat AKDENİZ**

LASER terimi "Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation" kelimelerinin ilk harflerinden oluşur, dilimize LAZER olarak girmiştir. Uyarılmış radyasyonun yoğunlaştırılması ile güçlü lazer ışık demetleri oluşur.<sup>1,2</sup> Lazerler içerdikleri aktif maddenin oluşturdukları yüksek yoğunlukta, paralel hareket eden, aynı dalga boyundaki elektromanyetik radyasyondan oluşan ışıktır. Lazer aktif maddesi lazer enerjisinin kaynağıdır ve içindeki aktif maddesine göre (CO<sub>2</sub>, Nd:YAG, Er:YAG) isimlendirilir. Pompa sistemi ile lazer aktif maddesi içeren odaya dışarıdan enerji etki ederek aktif madde uyarılır, elektronları bir üst seviyeye çıkar ve eski yerlerine dönerken foton yayarlar. Bu fotonlar yansıtıcı aynadan yansarak, rezonans odasındaki diğer atomları etkilerler. Bu hareketli fotonlar, lazer ortamı içindeki diğer atomların uyarılmasına (eksitasyon) ve yeni bir yayma (emisyon) oluşmasına neden olurlar. Bu olaylar zinciri devam ederek konsantre ışın demeti oluşur. Güçlenmiş olan ışın %90 yansıtıcı aynadan geçerek etki yerine ulaşabilir. Yansıtıcı aynalar konkav bir şekle sahiptirler. Dermatolojide birden fazla lazer kullanılmaktadır.<sup>1,2</sup> (Tablo 1)

**Tablo 1.** Dermatoloji pratiğinde sık kullanılan lazerler

Enerji kaynağı	Dalga boyu	Hedef kromofor	Uygulama
CO <sub>2</sub>	10.600 nm	Su	Deri
Erbium: YAG	2490 nm	Su	Deri
Erbium glass	1540-1550 nm	Su	Deri
Erbium: yttrium-scandium-gallium-garnet	2790 nm	Su	Deri
Neodymium:yttrium-aluminum-garnet	1440 nm	Su, Kırmızı-yeşil-kahverengi pigment	Deri Dövme
Q-switched potassium-titanyl-phosphate frequency-doubled neodymium:yttrium-aluminum-garnet	532 nm	Mavi-siyah pigment Hemoglobin Melanin	Kıl Vasküler lezyonlar Pigmente lezyonlar
Q- switched ruby	694 nm	Kırmızı pigment	Dövme
Q- switched alexandrite	755 nm	Melanin, koyu-mavi siyah pigment, yeşil pigment	Dövme
Pulsed dye laser	585-595 nm	Melanin, siyah-mavi pigment ± kırmızı-yeşil pigment	Kıl Tattoo
Pulsed diode	800-810 nm	Oxyhemoglobin	Vasküler lezyonlar
		Melanin	Tattoo, Kıl

Lazerin dokudaki etkisi ışık dalga boyu, enerji yoğunluğu, ışığın çapı, uygulama süresi ve dokunun özelliklerine göre değişir. Lazer ışığı aynı dalga boyunda ve monokromatiktir. Derideki kromoforlar tarafından selektif olarak absorbe edilir.<sup>3</sup> Derideki kromoforlar hemoglobin, melanin, su ve karotendir. Lazer ışığı deride bulunan kromoforlar tarafından selektif olarak absorbe edilir.<sup>4</sup>

Lazerin dokuda etkili olabilmesi için kromoforlara ulaşması ve absorbe edilmesi gerekir. Absorbsiyon oranı yavaş ise termal enerji üretilir, enerji absorpsiyonu hızlı ise patlayıcı mekanik etki oluşturan şok dalgalar üretilir. Klinik uygulamalarda lazerin etkinliğini artırmak için birden fazla lazerin kombine kullanımı, hedef kromoforda daha etkin yanıt için ek maddelerle birlikte uygulanması önemli gelişmelerdir.<sup>5</sup>

Alt ekstremite venleri yüzeysel mavi-pembe renkli olduğunda lazer etkisi belirgindir.<sup>6</sup> Lazerin vasküler etkisi hemoglobin (Hb) tarafından absorbe edilen lazer enerjisinin ısıya dönüşmesi ile gerçekleşir. Hb'nin lazer ışığını absorbe eden iki piki vardır. Görünen yeşil ışık ve sarı ışık. Bacaklarda çok yüzeysel, küçük, kırmızı venlerin tedavisinde 532-586 nm yeşil-sarı renkli lazer başarıyla kullanılmaktadır.<sup>7</sup> 1064 nm Nd:YAG derin penetrasyon yapar, daha kalın olan pembe-mavi deoksijene venlerin tedavisinde daha etkilidir.<sup>8</sup> PDL ile Nd:YAG lazer kombine edilerek daha etkili sonuçlar elde edilmiştir. Kısa dalga boylu lazerle hemoglobin methemoglobine dönüşmekte ve uzun dalga boylu lazerin daha iyi absorbe edildiği pik değerler oluşmaktadır.<sup>9</sup>

60 hastanın tedavi edildiği çalışmada Cynergy TM PDL (Cynosure, Inc. 5, Carlisle Road, Westford, MA01886) kullanılmıştır. Farklı dalga boylarında iki lazeri içeriyor. Bu kombine lazer aleti aynı başlıktan 585 nm PDL ve 1,064-nm long-pulse Nd:YAG sırasıyla başlığa monte edilen sürekli hava veren soğutma sistemi (2-3 sn lik hava soğutması) sonrası ateşleme oluyor. Damar çapı 1,5- 4,5 mm, LPDL 7 mm beam çapı, 10 milisaniye pulse, 9 J/cm<sup>2</sup> fluence. Nd: YAG 30 milisaniye, pulse 80 J/cm<sup>2</sup>. Ven çapına göre pulse'lar arasındaki süre 1,5-2,5 mm venler için 125 millisaniye, 2.6-3.5 mm için 250 millisaniye, 3.6-4.5 mm için ise 500 millisaniye uygulanmış. Kombine lazer sisteminde kullanılan enerji miktarı azdır. Koagülasyon ve damar oklüzyonunda daha etkilidir. Yan etkiler daha az geliyor.<sup>5</sup> Kombine sistemde ilk uygulanan LPDL hedef kromofor olan Hb'ni metHb'e dönüştürüyor. Buda 2. sırada uygulanan Nd:YAG lazer için daha yüksek absorpsiyon (metHb) ve daha az yan etki oluşturuyor. Bu iki lazerin birlikte aynı hedefe etki etmesi, daha düşük enerji (lower fluence) ile daha etkili sonuçlar alınmasını sağlamaktadır. Yan etki riski azalıyor.<sup>9,10</sup> PWS (Prot Wine Stain) konjenital, progresif vasküler malformasyondur. Post kapiller venülleri tutar. Çocuklarda görülme sıklığı 3-4/1000 oranındadır.<sup>11,12</sup>

Günümüzde PDL en etkili tedavi yöntemidir. Sarı ışık Hb tarafından absorbe edilir, ısıya dönüştükten sonra termal hasar ve tromboza neden olur. Tedavi sonrası 7-14 gün süreyle purpura görülebilir. Lazer tedavisi sonrası nüks gelişebilir. 5 yıl takip

edilen PDL uygulanan 640 hastalık çalışmada 8-12 tedavi ile lezyonların %50'den azında iyileşme gözlenmiştir.<sup>13</sup> 62 hastada ek tedaviler etkili olmadığı için lazer uygulaması bırakılmış. Tedavide yeni bir yaklaşım gereklidir. Anjiogenezis inhibitörlerinin PWS tedavisinde etkili olabileceği ve PDL ile birlikte kullanıldığında etkili olabileceği bildirilmiştir.<sup>13,14</sup> Bunlardan biri rapamycin'dir [RPM—Rapamune1, Sirolimus; Wyeth Pharmaceuticals, Collegeville. PA] actinomiçet olan *Streptomyces hygroscopicus*'den izole ediliyor. Rapa Nui (Easter Island) topraktan izole edilmiş. RPM başlangıçta antifungal ajan olarak araştırılmış. 15 yıldır renal transplantasyonda immünsüpresan olarak kullanılmaktadır.<sup>14,15</sup>

Günümüzde RPM anti kanser yeteneği açısından araştırılmaktadır. Hücre üzerinde etkileri ve anjiogenezisi inhibe etmesinden dolayı vasküler endotelial growth faktör'e (WEGF) etki ile vasküler endotel proliferasyonunu inhibe eder.<sup>16,17</sup> Lazer ile damarda fototermolizis sonucu derideki kan akımı belirgin bir şekilde azalır, buda lokal hipoksiye neden olur. Hipoksiye yanıt olarak savunma mekanizmaları anjiogenezis oluşumunu uyarır. Hipoksiye yanıt olarak mTOR sinyali buda hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1a) regülasyonuna neden olur. mTOR'un RPM ile inhibisyonu HIF-1a nüklear birikimleri azaltır buda anjiogenezisi etkili bir şekilde baskılar. Buda PWS tedavisinde lazer uygulaması sonrası gelişen reformasyon ve reperfüzyonu önler.<sup>16</sup>

Yapılan çalışmalarda PDL ile birlikte RPM'in (2 mg /gün, 14 gün süreyle) kullanımının tek başına PDL den daha etkili olduğu gözlenmiştir. RPM kök hücre antijenlerinin (netsin gibi) regülasyonunu bozmaktadır. RPM'nin sistemik yan etkilerinden korunmak için topikal RPM uygulanabilirse PDL ile birlikte kullanıldığında daha kolay ve yan etki riski düşük olur.<sup>16-18</sup> PDL uygulandıktan sonra topikal olarak RPM krem sürülerek oklüzyon (14 gün) yapılmış. Tek başına PDL uygulanmasından daha etkin sonuçlar bildirilmiştir.<sup>11</sup>

Telenjiektatik bacak venlerinin tedavisinde değişik lazerler kullanılmaktadır; potasium titanyl phosphate laser (KTP; 532 nm), long-pulsed neodymium-doped yttrium aluminium garnet laser (Nd:YAG; 1,064 nm), pulsed dye laser (PDL; 595 nm), diode laser (810/940 nm).<sup>19</sup> Deriye uygulanan lazer dokulara penetre olur, damarlardaki oksihb tarafından absorbe edilir. Uygun dalga boyu, pulse süresinde verildiğinde selektif olarak absorbe edilerek damarda 70°C'lik ısı ile koagülasyon ve damar destrüksiyonuna neden olur. Bacaktaki telenjiektaziler genellikle büyüktür, deoksijene kan konsantrasyonu yüksektir, genellikle dermiste derine yerleşimlidir, damar duvarı stazdan dolayı kalındır. Bacak venlerindeki hidrostatik basınç yüksektir, bunu çevreleyen dermis dokusu farklıdır.<sup>20</sup> Telenjiektatik bacak venlerinin tedavisinde lazerin etkili olabilmesi için absorbe olması ve ısıya dönüşmesi gerekiyor. Infrared light of alexandrite lazerler (755 nm), Nd:YAG lazer, veya diode lazer dokuya yeterince penetre oluyor, ancak oksihb tarafından absorpsiyonu zayıftır. Etkin

yanıt için yüksek radian gereklidir (100-300 J/cm<sup>2</sup>), bu enerji düzeyleri uygulandı-  
ğında yan etki riski artıyor.<sup>21-23</sup> Bu yan etkilerin oluşmaması için telenjektatik venle-  
rin lazerle tedavisinde ışını absorbe eden indocyanin green (ICG) boyası kullanılabi-  
lir. ICG 800-810 nm de maksimal absorpsiyon gösteriyor Diode lazer tedavide kul-  
lanılabilir. ICG IV verildikten sonra plazma proteinlerine bağlandığı için intravasküler  
alanda kalır.<sup>24</sup> ICG hızlı bir şekilde karaciğer tarafından elemine edilir.<sup>25</sup> ICG yan etki-  
leri az, uzun zamandan beri tanıda kullanılıyor (1956'dan beri). Sodyum iodin içer-  
diği için iyot alerjisi olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.<sup>26</sup> Hayvan modelinde ICG'nin  
diod lazerin etkinliğini artırdığı gösterilmiş.<sup>27</sup> 15 bayan hastanın telenjektatik bacak  
venlerinin tedavisinde ICG ile birlikte diod lazer tedavisinin (808 nm) etkinliği araştı-  
rılmış. ICG 2 mg/kg IV verilmiş. Telenjektaziler 0.25-3 mm arasında. ICG enjeksiyo-  
nundan hemen sonra diod lazer (50-110 J /cm<sup>2</sup>) uygulanmış. Güvenilirlik ve etkinlik  
araştırıldığı çalışmada tüm hastalarda ICG + Diod lazer uygulaması iyi sonuç vermiş.  
Etkinin doza bağlı olarak arttığı, ICG+ Diode lazer tedavisinin etkin ve güvenli oldu-  
ğu saptanmış.<sup>28</sup>

Port-wine stain'in (PWS) tam olarak tedavi edilmesi zordur çünkü küçük kan damar-  
ları lazere dirençlidir. ICG+DL (indocyanine green) ile güçlendirilmiş diod lazer di-  
rençli olgularda kullanılmış. ICG + DL ile FPDL etkinliği karşılaştırılmış. 35 hasta FPDL  
(λ(em)=585 nm, 6 J cm<sup>-2</sup>), 0.45 ms pulse süresi) ve ICG+DL (λ(em)=810 nm, 20-50  
J cm<sup>-2</sup>), 10-25 ms pulse süresi, ICG-konsantrasyonu: 2 mg/ kg verilmiş. Lezyonun  
bir kısmına ICG+DL diğer yarısına ise FPDL uygulanmış. Sonuçlar 3 ay sonra değer-  
lendirilmiş. ICG+ DL orta ve büyük damarlarda fotokoagulasyon sağlarken, küçük  
damarlarda etkisiz olduğu gözlenmiş. Klinik etkinlik ICG+DL tedavisinde görüntü,  
kozmetik açıdan FPDL'dan daha etkili olduğu saptanmış ancak uygulama  
ICG+DL'de daha ağırlıymış. ICG + DL tedavisi PWS tedavisinde yeni ve etkin gö-  
rünmektedir. Daha etkin sonuçlar için lazer parametreleri ve ICG konsantrasyonu ile  
ilgili çalışmalar yapılabilir.<sup>29</sup>

Pneumatic skin flattening (PSF) ile epilasyon için kullanılan IPL ve diğer lazerlerin  
birlikte kullanılmasının etkinliği araştırılmış. Lazer uygulandığında ağrı önemli bir  
yan etkidir. Ağrıyı azaltmak için PSF yöntemi kullanılmıştır. Kullanılan laserler; Lig-  
htSheer (Lumenis, USA) 810 nm ve 30 ms pulse süresi, enerji 26-42 J/cm<sup>2</sup>. Alexand-  
rite (Candela, USA) 755 nm ve 3 ms pulse, enerji 20-26 J/cm<sup>2</sup>. IPL Harmony (Alma  
Lasers, Israel) 650-950 nm ve 30 - 40 ms pulse süresi, enerji 15-20 J/cm<sup>2</sup>, 540-950  
nm ve 10-15 ms pulse süresi, enerji 15-17 J/cm<sup>2</sup>. Photosilk (Deka, Italy) 550 nm ve  
enerji 12 J/cm<sup>2</sup>. PSF ile birlikte lazer uygulanan tüm hastalarda %30 daha fazla  
enerji uygulanmasına rağmen ağrının belirgin olarak azaldığı gözlenmiş. Derinin  
termal etkiden iletken safir sayesinde daha korunduğu, tedavi sonrası eritem ve  
ödem belirgin olarak azaldığı saptanmış. Epilasyon üzerindeki etki artmış. Tedavi  
daha kolay uygulanmış ve lokal anestezi kullanma ihtiyacı duyulmamıştır.<sup>30</sup>

ChillTip™ Diod lazer epilasyonda etkili (800 nm), Handpiece 9-9 mm veya 12-12 mm dir. Safir soğutmalı başlık. Epilasyon zaman alıcıdır. Alternatif başlık 35-22 mm'dir. Vakum destekli teknoloji; kıl foliküllerini yüzeğe yaklaştırıyor, teorik olarak daha düşük enerjiye ihtiyaç gösterir. Epidermisi gererek enerjinin daha geniş alanda yayılmasını sağlıyor, epidermal melanin yoğunluğunu azaltıyor, epidermal ısınmayı azaltıyor. Daha geniş alanda (5 cm<sup>2</sup>/s) daha düşük enerji ile epilasyon sağlar. Bu çalışmada (LightSheer® Duet™ ET ve HS handpieces), LightSheer Duet ET handpiece; Lumenis, Santa Clara, CA, USA diode laser ile yüksek fluence LightSheer Duet HS handpiece; Lumenis ile düşük fluence uygulama yapılmış.<sup>30-31</sup>

LightSheer Duet HS; Lumenis, Santa Clara, APPROX., USA;—em 12 J/cm<sup>2</sup>, pulse-train duration: 61 ms, spot size: λem 12 J/cm<sup>2</sup>, pulse-train duration: 61 ms, spot size: 22 × 35 mm, LightSheer Duet ET; Lumenis, Santa Clara, APPROX., USA;—em 34 J/cm<sup>2</sup>, pulse-train duration:—em 16 ms, spot size: 9 × 9 mm + PSF.<sup>30-31</sup> Foliküler termal hasar yüksek fluence ve kısa pulse süresi ile vakum destekli düşük fluence ile uzun pulse uygulamanın etkinliği karşılaştırılmış. Termal hasar biopsi ile değerlendirilmiş, Uygulamadan hemen sonra ağrı, tedavi süresi karşılaştırılmış. Sonuç olarak diod lazerin PSF ile kombine edilerek uygulandığında daha kolay ve hızlı uygulandığı gözlenmiş.<sup>31</sup>

Fractional carbon dioxide (FCO<sub>2</sub>) lazer uygulaması sonrası NB-UVB fototerapi non segmental vitiligo tedavisinde uygulanmış. Çalışmada 10 hastaya 2 ay arayla 2 FCO<sub>2</sub> tedavisi uygulanmış. FCO<sub>2</sub> uygulaması sonrası haftada 2 kere, 5 NB-UVB tedavisi, %15 doz artımı ile uygulanmış. Son tedaviden 2 ay sonra FCO<sub>2</sub> + NB-UVB tedavisi uygulanan hastalarda, sadece NB-UVB uygulanan hastalardan daha belirgin iyileşme skorları elde edilmiş. Hiçbir hastada yan etki gelişmemiş. Refrakter vitiligo tedavisinde FCO<sub>2</sub> +NB-UVB daha etkili olabilir.<sup>32</sup>

Sonuç olarak birden fazla lazer değişik endikasyonlarda farklı enerji düzeyleri ve sürelerde uygulanmaktadır. Bu tedavilere yanıt vermeyen hastalarda rapamycin, indocyanin green ve pneumatik düzleştirme yöntemleri lazer ile kombine kullanılabilir. Bu kullanımda hedef kromoforda daha düşük enerji ve daha az yan etki ile daha etkin sonuçlar elde edilebilir.

### Kaynaklar

1. Tanzi EL, Lupton JR, Alster TS: Lasers in dermatology: four decades of progress. J Am Acad Dermatol 2003;49:1-31.
2. Alster TS, Lupton JR: Lasers in dermatology. An overview of types and indications. Am J Clin Dermatol 2001;2:291-303.
3. Wheeland RG. Basic Laser Physics and Safety. Goldenberg DJ, Laser Dermatology, Netherland: Springer Berlin Heidelberg New York 2005: 1-10.

4. Carroll L, Humphreys TR. LASER-tissue interactions. *Clin Dermatol* 2006;24:2-7.
5. Trelles MA, Weiss R, Moreno-Moragas J ve ark. Treatment of leg veins with combined pulsed dye and Nd:YAG lasers: 60 patients assessed at 6 months. *Lasers Surg Med* 2010;42:609-614.
6. Trelles MA, Allones I, Alvarez J ve ark. The 800-nm diode laser in the treatment of leg veins: Assessment at 6 months. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:2.
7. Kono T, Yamaki T, Erçöçen AR, Fujiwara O, Nozaki M. Treatment of leg veins with the long pulse dye laser using variable pulse durations and energy fluences. *Lasers Surg Med* 2004;35:62-67.
8. Trelles MA, Allones I, Alvarez X ve ark. Long-pulsed Nd:YAG 1064 nm in the treatment of leg veins: Check up of results at 6 months in 100 patients. *Med Laser Appl* 2005;20:255-266.
9. Mordon S, Brisot D, Fournier N. Using a "non uniform pulse sequence" can improve selective coagulation with a Nd:YAG laser (1.06 mm) thanks to met-hemoglobin absorption: A clinical study on blue leg veins. *Lasers Surg Med* 2003;32:160-170.
10. Coles CM, Werner RS, Zelickson BD. Comparative pilot study evaluating the treatment of leg veins with a long-pulseNd:YAG laser and sclerotherapy. *Lasers Surg Med* 2002;30:154-159.
11. Nelson JS, Jia W, Phung TL, Mihm MC Jr. Observations on enhanced port wine stain blanching induced by combined pulsed dye laser and rapamycin administration. *Lasers Surg Med* 2011;43:939-942.
12. Mulliken JB, Young AR. *Vascular birthmarks-hemangiomas, and malformations*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Co.; 1988.
13. Katugampola GA, Lanigan SW. Five years' experience of treating port wine stains with the flashlamp-pumped pulsed dye laser. *Br J Dermatol* 1997;137:750-754.
14. Phung TL, Oble DA, Jia W, Benjamin LE, Mihm MC, Nelson JS. Can the wound healing response of human skin be modulated after laser treatment and the effects of exposure extended? Implications on the combined use of the pulsed dye laser and a topical angiogenesis inhibitor for treatment of port wine stain birthmarks. *Lasers Surg Med* 2008;40:1-5.
15. Saunders RN, Metcalfe MS, Nicholson ML. Rapamycin in transplantation: A review of the evidence. *Kidney Int* 2001;59:3-16.
16. Guertin DA, Sabatini DM. Defining the role of mTOR in cancer. *Cancer Cell* 2007;12:9-22.
17. Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M ve ark. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: Involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med* 2002;8: 128-135.
18. Loewe R, Oble DA, Valera T, Zukerberg L, Mihm MC, Nelson JS. Stem cell marker upregulation in normal cutaneous vessels following pulsed-dye laser exposure and its abrogation by concurrent rapamycin administration. *J Cutan Pathol* 2010;37:76-82.
19. McCoppin HH, Hovenic WW, Wheeland RG. Laser treatment of superficial leg veins: A review. *Dermatol Surg* 2011; 37:729-741.
20. Kauvar AN, Khrom T. Laser treatment of leg veins. *Semin Cutan Med Surg* 2005;24:184-192.
21. McCoppin HH, Hovenic WW, Wheeland RG. Laser treatment of superficial leg veins: A review. *Dermatol Surg* 2011;37:729-741.

22. Kaudewitz P, Klovekorn W, Rother W. Treatment of leg vein telangiectases: 1-year results with a new 940 nm diode laser. *Dermatol Surg* 2002;28:1031–1034.
23. Eremia S, Li C, Umar SH. A side-by-side comparative study of 1064 nm Nd:YAG, 810 nm diode and 755 nm alexandrite lasers for treatment of 0.3–3 mm leg veins. *Dermatol Surg* 2002;28:224–230.
24. Flock ST, Jacques S. Thermal damage of blood vessels in a rat skin-flap window chamber using indocyanine green and a pulsed alexandrite laser: A feasibility study. *Lasers Med Sci* 1993;8:185–196.
25. Thiessen JJ, Rappaport PL, Eppel JG. Indocyanine green pharmacokinetics in the rabbit. *Can J Physiol Pharmacol* 1984;62:1078–1085.
26. Hope-Ross M, Yannuzzi LA, Gragoudas ES ve ark. Adverse reactions due to indocyanine green. *Ophthalmology* 1994;101:529–533.
27. Babilas P, Shafirstein G, Baier J ve ark. Photothermolysis of blood vessels using indocyanine green and pulsed diode laser irradiation in the dorsal skinfold chamber model. *Lasers Surg Med* 2007;39:341–352.
28. Klein A, Bäuml W, Koller M, Shafirstein G, Kohl EA, Landthaler M, Babilas P. Indocyanine green-augmented diode laser therapy of telangiectatic leg veins: a randomized controlled proof-of-concept trial. *Lasers Surg Med*. 2012;44:369–76. 27.
29. Klein A, Szeimies RM, Bäuml W, Zeman F, Schreml S, Hohenleutner U, Landthaler M, Koller M, Babilas P. Indocyanine green-augmented diode laser treatment of port-wine stains: clinical and histological evidence for a new treatment option from a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2012;167:333–42.
30. Lask G, Friedman D, Elman M ve ark. Pneumatic skin flattening (PSF): a novel technology for marked pain reduction in hair removal with high energy density lasers and IPLs. *J Cosmet Laser Ther* 2006;8:76–81.
31. Xia Y, Moore R, Cho S, Ross EV. Evaluation of the vacuum-assisted handpiece compared with the sapphire-cooled handpiece of the 800-nm diode laser system for the use of hair removal and reduction. *J Cosmet Laser Ther* 2010;12:264–268.
32. Shin J, Lee JS, Hann SK, Oh SH. Combination treatment by 10,600 nm ablative carbon dioxide fractional laser and narrow band UVB in refractory non-segmental vitiligo: a prospective, randomized half-body comparative study. *Br J Dermatol* 2012;166:658–661.





### **Dolgu**

#### **Zafer KURUMLU**

Klinisyenin uygun ürün seçiminde mevcut olan seçenekleri ve bu seçeneklerin özelliklerini bilmesi, uygulama tekniğine yatkınlığı ve uygulama alanlarının özelliklerini bilmesi hastaya maksimum yarar sağlayacaktır. İlk kez uygulama yaptıracak bir hasta için kalıcı olmayan bir dolgu maddesi tercih etmek hasta ve hekimin sonuçları görüp değerlendirmesi açısından büyük yarar sağlar. Uygulama sonucunda hastanın beklentileri ile uygulama sonuçları örtüşüyor ve hasta sonuçtan memnun kalıyorsa sonraki aşamada kalıcı bir dolgu maddesi kullanımı tercih edilebilir.<sup>1</sup>

Uygun dolgu maddesi seçiminde uygulama yapılacak bölgenin özellikleri de önem taşır. Kalın bir iğne gerektiren yüksek viskoziteli bir ürün büyük bir atrofik sikatris ya da nazolabial sulkusta uygun bir seçim olurken dudak üzerindeki ince yüzeyel çizgilerin düzeltilmesinde kötü bir seçim olacaktır.<sup>1</sup>

Dolgu maddeleri özellikle nazolabial sulkus olmak üzere dudak kenarındaki çizgilerde (Marionette çizgileri) perioral çizgilerde, dudak düzeltilmesi ve dolgunlaştırılmasında, alın çizgilerinde, glabellar çizgilerde, periorbital çizgilerde, elmacık kemiklerinin üzerinde, lipoatrofiler ve atrofik sikatrislerin doldurulmasında kullanılır.<sup>2,3</sup>

#### **Dudak ve Oral Komissürler**

Üst yüzün estetik görünümünde kaşlar nasıl temel bir işlev görüyorsa dudaklarda alt yüzün estetik görünümü açısından temel unsurdur. Yıllar geçtikçe dudaklar dolgunluğunu yitirir, dudak kenarları aşağıya doğru döner, perioral çizgiler ve oral kommissürler belirginleşir. Öte yandan doğal hali ince olan dudakların daha dolgun hale getirilmesi isteği dudak dolgusu uygulama gereğini ortaya çıkarır. Dudak dolguları bu sorunları büyük ölçüde giderirler, doğal ve estetik sonuçlar yaratırlar.

Dudak dolgulamasında öncelikle dudak çevresi doldurulmalıdır. Takiben dudak kenarları ve dudak üstü çizgiler doldurulur. Son olarak dolgun bir dudak isteniyorsa dudak içine enjeksiyon yapılabilir. İdeal olan abartılı dudaklardan çok yüzün anatomisine uygun normal boyutlarda dudak düzeltmeleri yapmaktır.<sup>2,4</sup> Dudak konturu ve dudak dolgusu için kalın dolgu maddesi seçenekleri tercih edilmelidir.

### **Dudak Üstü Çizgileri (Perioral Çizgiler)**

Yaşlanma, sigara kullanımı ve yoğun güneşe maruz kalma kadınlarda perioral çizgilere neden olur. Öte yandan diş yoklukları ve şekil bozuklukları da bu bölgenin kırışmasına katkıda bulunan faktörlerdendir. Orbikularis oris kasının normal hareketleri bu çizgileri belirginleştirerek yaygın bir hoşnutsuzluğa neden olur. Bu çizgilerin tedavisinde lazer, dermabrazyon, botulinum toksini ve dolgu maddeleri gibi tedavi metotları kullanılmaktadır. Bu bölgede tek başına dolgu maddesi kullanımı çok etkili bir yöntem olmamakla birlikte güvenli ve pratik bir seçenektir. Burada en etkili yöntem öncelikle dudak konturlarının doldurulmasını takiben perioral çizgiler ince dolgu maddeleri ile doldurulmasıdır.

### **Kaz Ayakları (Periorbital Çizgiler)**

Yaşlı ve güneşe maruz kalmış hastalarda en sık şikâyetlerden biri lateral kantal bölgedeki kazayağı çizgileridir. Bu bölgedeki kırışıkların oluşumunda derinin kalınlığı, güneş hasarı, subkutan yağ dokusunun miktarı, sigara kullanımı, lateral orbikularis oküli kasının (gülme ve göz kısma sırasında) kasılma miktarı gibi faktörler etkilidir. Kazayağı çizgilerinin düzeltilmesinde kimyasal soyma, lazer, botulinum toksin enjeksiyonu, cerrahi ve dolgu maddeleri enjeksiyonu gibi pekçok değişik tedavi metodları kullanılmıştır. Bu bölgede deri kalınlığı ince olduğundan küçük partiküllü dolgu maddeleri tercih edilmelidir. Kaz ayakları dinamik çizgiler olduklarından kalıcıkları ve etkinlikleri statik çizgilere göre az olur. Bu nedenle özellikle botulinum toksin enjeksiyonu ile kombinasyon daha tatmin edici sonuç alınmasına neden olacaktır.

### **Nazolabial Sulkus**

Özellikle gülme ile bu bölgedeki çizgiler daha da derinleşerek daha yaşlı bir görüntü oluşturur. Yüzde ilk oluşan ve en çok düzeltilmesi istenen bölgelerden biridir. Nasolabial çizgiler çok rahatlıkla doldurulur. Birçok hasta bu bölgedeki çizgilerin tamamen kaybolmasını talep eder. Aşırı dolgu yüzü şişmiş ve ifadesiz gösterdiğinden aşırı dolgulamalardan kaçınılmalıdır. Nazolabial sulkuslarda daha yoğun dolgu maddeleri tercih edilmelidir.

### **Glabbellar Bölge**

Kaş ortasında beliren çizgiler kişide çatık kaşlı sert ve mutsuz bir ifade oluşturur. Bu bölge için yoğun dolgu maddeleri tercih edilmelidir. Orta düzeyde ve şiddetli glabbellar çizgilerin tedavisinde Botox ve hyaluronik asit enjeksiyonu kombinasyonunun, tek başına Botox enjeksiyonuna oranla daha etkilidir.<sup>5</sup>

Sonuç olarak klinisyen hastasının beklentilerini iyi değerlendirmeli, dolgulama ile yapabileceği düzeltmeyi hastasına iyi anlatmalıdır. Dolgu materyalinin cinsi, uygulama tekniği, uygulanacak bölgenin lokalizasyonu, hastanın düzeltme isteğinin dolgu maddesinin düzeltme becerisine uygunluğu, doktorun dolgu maddesini uygulama becerisi dolgu maddesi seçiminde önemli noktalardır. Dolgu uygulamalarına yeni başlayan doktorlar ve hastalar için kalıcı olmayan dolgu maddelerini tercih etmeleri, aşırı dolgulamadan kaçınmaları doğru olacaktır.

### **Kaynaklar**

1. Baumann L. Yumuşak dokunun artırılması. T Klin Kozmetol 2003;4:186-204.
2. Murray CA, Zloty D, Warshawski L. The evolution of soft tissue fillers in clinical practice. Dermatol Clin 2005;23:343-363.
3. Pierre A. Yeni bir dolgu maddesi (Profill)'ne sekonder gelişen fasial lipoatrofinin lipofilling ile tedavi edilmesi. T Klin Kozmetol 2002;4:214-216.
4. Maio M. Minimal approach: an innovation in facial cosmetic prosedures. Aesth Plast Surg 2000;28:295-300.
5. Narins RS, Bowman PH. Injectable skin fillers. Clin Plastic Surg 2005;32:151-162.



### Mezoterapi

#### Bibliyografik İnceleme ve Son Zamanlardaki Gelişmeler

##### Gönül ERGENEKON, Eda TİFTİKÇİ

Mezoterapi basında, internette ve medyada çok popüler olan tartışmalı kozmetik ve tıbbi bir prosedürdür. Pistor tarafından 1958 yılında dilue farmakolojik maddelerin tedavi edilecek bölgeye direkt olarak intradermal enjeksiyonları olan bir medikal prosedür olarak tanıtılmıştır.<sup>1-3</sup>

Lokal medikal ve kozmetik durumları tedavi eden, çeşitli sıvı karışımların intra veya subkutanöz enjeksiyonunu içeren minimal invazif tekniklerdir. Farmakolojik ilaçların intradermal veya subkutan enjeksiyonu olan mezoterapi, geleneksel bir tıp tekniğidir. Mezoterapi (mesos Yunanca orta ve therapeia Yunanca terapi kelimelerinden gelmektedir) cerrahi olmayan kozmetik tedavi yöntemidir. Dermal subkutan dokunun fiziksel ve kimyasal stimülasyonu için kullanılır. Amacı tedavi alanı ile enjeksiyon alanlarını birbirine yakınlaştırmaktır.<sup>1,2</sup> Bu makalede, mezoterapinin veya intradermoterapinin bir bibliyografik incelenmesini yaparak, geçmişten bu güne araştırmacıların yorumlarıyla yaklaşıma çalıştık.

#### İntradermoterapinin Tarihçesi

İntradermoterapi geçmişte en bilinen bir uygulama olup, bu konuda yürütülen deneyler Pistor'un deneyinden önce gelir. Bu deneyler 2006 yılında Rotunda ve Kolodney'in yeniden değerlendirme yazılarında, Koller ve bir göz doktorunun 1884 yılında ağrı yönetimi için lokal kokain kullanım deneyinden bahsedilmişlerdir. Einhorn 1904 yılında uyuşturucu bağımlılık riski çok düşük olan "prokain" adlı yeni anestetiği keşfetmiştir. Lerich 1925 yılında interkostal alanlara intradermal enjeksiyonlar uygulamıştır. Aron 1937 yılında histamin solüsyonunun intradermal enjeksiyonu ile ilgili bir çalışma yayınlamıştır ve orda ağrılı bölgeye hangi ürün olursa olsun intradermal enjeksiyonu analjezik etki yarattığını belirtmiştir.<sup>2,3</sup>

İntradermoterapi veya mezoterapi Pistor tarafından 1958 yılında tanıtıldı. Ancak Pistor'un 1964 de Fransız mezoterapi derneğini kurması ile intradermoterapi dikkatleri üzerine çekmiştir ve bütün dünya tarafından bilinen bir teknik olmuştur. Pistor bu tekniği 1976 yılında kısaca şu şekilde tanımlamıştır; "biraz hacim, birkaç defa ve doğru yer". Mezoterapinin kurucusu bu tavsiyelerin ampirik ve kişisel klinik deneyimler üzerine kurulduğunu anlatmıştır. Büyük dozların klinik sonuçları geliştirmedimi-

ği düşüncesini onaylamıştır ve birçok delik açmanın sadece birkaç enjeksiyondan daha iyi olduğuna inanmıştır.<sup>1</sup> Estetik olmayan dermatozlar için intradermoterapi kullanımı ile ilgili çalışmalar artarak 2001 yılında MedLine de görülmeye başlamıştır.<sup>3</sup>

### **Mezoterapi Uygulama Metodundaki Yorumlar ve Öneriler**

Makalelerde intradermoterapi, kullanıma çok daha uygun halde olan çok sulandırılmış ilaçların enjeksiyonu olarak tanımlanır. Dermis tabakası, ürünlerin dermal reseptörleri aktif hale getirebildiği ve mikrosirkülasyon ünitelerini kullanarak yavaşça yayılmasını sağlayan bölge olarak görülmeye başlanmıştır. Fakat bu açıklamaları belirtilen makaleler aynı yolları işaret etmelerine rağmen, daha önceki makaleleri onaylamanın tekrarı gibi görülmeye başlanmış ve bu da mezoterapiyi destekleyen metodolojik dayanakların azlığını işaret etmektedir.<sup>1,6</sup> Makaleler genellikle mezoterapiyi "melange" adı verilen değişik ürünlerin karışımı veya medikal maddelerin enjeksiyonu olarak tanımlarlar. Araştırmacıdan araştırmacıya göre değişmekle beraber iğnenin deriye enjeksiyonu ile ilgili görüşler ya deriye dikey olacak şekilde ya da 30–60 derece açı oluşturacak şekilde olmalıdır diye tanımlanmışlardır.<sup>3,6,7</sup>

Araştırmacılar arasında iğnenin deriye 4 mm den daha fazla girmemesi gerektiği konusunda da tartışma vardır. Mezoterapide bilimsel olarak araştırılan enjeksiyonların derinliğidir. Enjeksiyonları 4 mm den daha derine verilmemesi tavsiye edilir.<sup>3</sup> Bu derinliğe ulaşabilmek için Lebel iğnesi ( 4mm uzunlukta) kullanılmalıdır Mrejen 1992 yılında dermisin 4 mm veya 10 mm kadar olan derinliğinde yapılan ürünlerin yayılımları arasında bir fark olup olmadığını araştırmasını yapmıştır. Derine, 10 mm derinliğe enjekte edilen ürün daha hızlı yayılıp, dolaşım sistemine katıldığını ve bunun 4 mm den daha kısa sürdüğünü belirtmiştir. Bu çalışmadan dolayı intradermoterapi enjeksiyonlarının 4 mm derinliğine yapılması önerilmiştir. Enjeksiyon ne kadar yüzeysel olursa yayılım o kadar yavaşlar bu da üst dermiste kalan zamanı daha uzatır. 4 mm den az derinlikte enjekte edilen ilacın on dakika sonra yüzde ellisi enjeksiyon noktasında kalır. Buna rağmen 4 mm den daha derine yapılan enjeksiyonlarda ilacın sadece yüzde on altısı aynı zaman diliminde kalır. Bu yüzden de intradermoterapide ürünün yayılması enjekte edilen derinliğe göre değişmektedir. Araştırmacılar 1,5–2 mm derinliğinde ürünün lokal etkisinin daha uzun süreceğini belirtmişlerdir. Araştırmacılar dermisin, zayıf lokal yayılma ile kalıcı rezervuar olduğunu doğrulamışlardır ve dermise enjekte edilen ürünler yavaşça dolaşım sistemi ile diğer organlara ulaşmaktadır.

Mezoterapi işleminin yakın ve uzak reseptörleri stimüle ederek yapmış olduğu mekanizması açıklayıcı deneysel kanıtlar vardır Bu yolla mezoterapi ürünlerinin yayılması gösterilmiştir.<sup>3</sup> Enjeksiyonlar uygulanacak bölge sınırlarında olması ve enjeksiyonlar arasında minimumda 1 cm veya maksimum da 4 cm olması önerilmektedir. Makale-

lerde raporlanan uygulamalar haftalık veya aylık olarak yapılmaktadır ve 4 ile 10 seans sayısı arasında değişmektedir.<sup>2,3,6,7</sup> Delik başına küçük bir miktarın verilmesi önerilmektedir.<sup>1,3,7</sup> Bu teoriyi baz alarak intradermoterapide sıklıkla bahsedilen bir yaklaşım geliştirilmiştir; Meso-interface yaklaşımı, buda enjekte edilen ürünler ile enjekte edilen dokunun arasında gerçekleşen temasın yüzeyidir. Ne kadar çok parçalara ayrılmış bir ürün enjekte edilirse (mümkün olan en küçük miktarlarda birçok delik), o kadar çok meso-interface ve o kadar çok sayıda aktive olan dermal reseptörler elde edileceği ileri sürülmüştür.<sup>3</sup>

Geleneksel olarak mezoterapinin tedavi edici etkisi bazı ilaçların kombinasyonu ve iğnelerin stimülasyonunun sonucu olduğu bildirilmiştir ve bu ikisi birbirinden ayırt edilemez. Yapılan bir çalışmada bir tarafa silikon enjekte edilmesi ve diğer tarafa fizyolojik solüsyon enjekte edilmesi karşılaştırılmıştır ve silikon enjekte edilen tarafta liflerin sayısında artma görülmüştür. Bu da silikonun etkisinin delme (punctur)'den daha belirgin olduğunu kanıtlanmıştır.<sup>3,8</sup>

### Mezoterapi İçin Kullanılan Aletler ve İlaçlar

Uygulamada geleneksel şırınga iğne kombinasyonu, uzunluğu:4, 6, 13mm. Yarıçap: 0.40, 035, 0.29 olan iğneler, 1-10ml' lik, enjektörler, dairesel veya lineer şekilde.5-7 iğne kapasiteli manuel iğne tutucuları veya basit mekanik tabancalar (Den-hub, Mesobaci gibi.), elektronik tabancalar (Mesalyse, Mesosystem, Mesoflash) kullanılır. Tabanca sistemin dezavantajı bütün aleti steril etmenin zorluğudur Sadece iğne kısmı tek kullanımlıktır.<sup>1,2,3</sup>

Mezoterapi sırasında mezoderme enjekte edilen maddelerin içerikleri, hastalığın patofizyolojisine bağlıdır. Genellikle kullanılan maddeler, vazodilatörler, anti-inflamatuarlar, kas gevşeticiler, dekontraktörler (kontraktür azaltıcılar), proteolitik enzimler, biyolojikler (vitaminler, mineraller ve bitki ekstraktları), aşılarda, anti-enfektanlar, hormonlar, hormon blokerler, genel tıp fizyolojikleri, ve anestezipler gibi sınıflandırılır.<sup>1-9</sup>

Birçok durumda patofizyoloji multifaktöryeldir. Bu nedenle mezoterapi sırasında multipl ajan kullanılır. Karışım, ilaç etkileşimleri göz önüne alınarak hazırlanmalıdır. Mümkünse 3 olmalı 5'ten fazla aktif madde içermemelidir. Hazırlanan karışım izotonik olmalı, pH'ı nötr olmalı, hipoallerjenik olmalı ve yerel olarak iyi tolere edilebilmelidir. Çözelti veya çökelti yapma meyli olan karışımlar kullanılmazlar.<sup>1,2,3</sup>

### Mezoterapinin Özel Kullanım Alanı

#### Saç Beslenmesi ve Alopesi



Alopesi, saç kaybı hem kadınlarda hem de erkeklerde görülür. Mezoterapi bu tür problemleri düzeltebilir, vücudun doğal yolla kayıp saçlarının yeniden gelişimini stimüle eder. Saç gelişimini ve saç kaybını kontrol etmek üzere; mezoterapide biotin, hyaluronik asit ve silika gibi besin maddelerinin yanında androjen blokörleri ve vazodilatatörlerin kombinasyonu şeklinde uygulanır. Bunlar saç folikülleri içine direk olarak küçük dozlarla enjekte edilir. Tedavi edilen bölgede dolaşım sirkülasyonu genişler ve saç folikülleri stimüle olur. Mezoterapi; çeşitli hastalığı ve deri hastalığı olan kişiler dışındaki hastalarda saç kaybını kontrol ettiği yönünde başarılı bulunmuştur Aynı zamanda erkek bireylerde kellik gelişimini geciktirmeye yardımcı olduğu görülmüştür.<sup>10</sup> Moftah ve arkadaşları 2012 de yayınladıkları çalışmada kadın tipi saç kaybı (KTSK) tedavisinde dutasterid içeren preparat kullanarak yapılan mezoterapinin etkinliği ve güvenliğinin değerlendirilmesini amaçlamışlar, hastalara 12 seans uygulayarak ve 18. haftada değerlendirmişlerdir. Fotoğrafla değerlendirme, saç çekme testi, saç çapı ve hastanın öz-değerlendirmelerini dikkate almışlardır. Ultra strüktürel değerlendirilmesini ise üç olguda yapmışlar, Dutasterid içeren preparatla yapılan mezoterapi sonucunda hastalarda kısa süre için de daha iyi yanıt elde ederek KTSK tedavi için yöntemin etkili olduğunu gözlemlemişlerdir.<sup>11</sup>

### **Yüz Boyun Rejuvenasyonu ve Mesolift**

Genellikle "biorejuvenation" ya da "biorevitalization" olarak bilinen transdermal enjeksiyon yoluyla deri yenilemek için kullanılan bir tekniktir. Mezoterapide, fibroblastların sentez kapasitelerinin artırılması, yeni kollajen, elastin ve hyaluronik asit üretimi ile derinin neminin, parlaklığının ve sıkılığının artırılması hedeflenir. Antioksidan, aminoasit, hyalüronik asit gibi ürünler kullanılabilir.<sup>3,4,6,8,12,13,14</sup>

Aumjaud, 1992 yılında index edilmemiş bir yayında, yaşlanma kırışıklıkları ve foto yaşlanma için intradermal kullanım amaçlı organik silikonu önermiştir. Organik silikonu diğer maddelerle birlikte kullanmış, kendi tavsiyesini destekleyecek herhangi bir bilimsel çalışma sunmamış olup sadece kendi deneyimlerinden bahsetmiştir.<sup>3</sup> Maya, 2007 yılında yayımlanan makalede, kollajen sentezini stimüle etme amaçlı organik silikonun intradermal ilaç olarak kullanılabilceğini belirtmiştir.<sup>3,6</sup> Orta derecede foto yaşlanmaya sahip kadınlara, 2007 yılında yayımlanan bir çalışmada, ciltlerine yapılan salisilat silanol ve fizyolojik solüsyon intradermal enjeksiyonları karşılaştırılmıştır. Araştırmacılar salisilat silanol enjeksiyonu yapılmış taraftaki kollajen liflerinin yoğunluğu ile dermisin elastikiyetinin, fizyolojik solüsyon yapılmış dermisteki liflerin yoğunluklarından daha gelişmiş olduğunu bulmuşlardır.<sup>8</sup> Âmin ve arkadaşları, 10 hastada yüz rejuvenasyonu için aylık aralıklarla hyaluronik asit ve multi vitamin solüsyonlarının multiple enjeksiyonlarını içeren mezoterapiyi 4 seans uygulamışlar ve histopatolojik ve fotoğrafik olarak değerlendirmişlerdir. Bu çalışma, multivitamin ve hyaluronik asit solüsyonu mezoterapiye bağlı belirgin histolojik ve klinik değişiklikler olmadığını ortaya çıkarmıştır. Lacarruba ve arkadaşları, orta derecede yaşlan-

ma belirtileri olan 20 kadında hyaluronik asitin mezoterapi etkisini subepidermal düşük ekojenik bant (SLEB) ultrasonografisi ile değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada hyaluronik asit mezoterapinin foto yaşlanma için etkili bir tedavi olabileceğini varsayılmış, çalışmayı tamamlayan 19 hastanın 15 inde SLEB ekojenitelerinde istatistiki olarak belirgin artış saptanmış olup bu çalışmanın daha geniş hasta serilerinde etkinliği, güvenliği ve etkisinin kalıcılığını değerlendirecek araştırmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir.<sup>3,4,7,12</sup>

Brown 2006 yılında, bugüne kadar mezoterapinin etkilerinin bilimsel olarak değerlendirilmediğinin üzerinde durmuştur. Dozaj standardizasyonun ve tedavi protokolünün olmamasına da değinmiştir.<sup>3,13</sup> El-Domyati ve arkadaşlarının 2012 yayınlanan çalışmalarında, ağız çevresi kırışıklıklara uygulanan mezoterapinin tedaviye yanıt olarak ortaya çıkan klinik etkisini, cilt histolojik değişikliklerini değerlendirilmesini amaçlanmışlardır. Gönüllülerin başlangıç, tedavi sonu ve tedaviden üç ay sonrası klinik değerlendirmelerinde çok anlamlı farklılıklar saptanmamıştır. Kollajen tiplerinin I, III ve VII, yeni sentezlenen kollajen, toplam elastin ve tropoelastinin mezoterapi enjeksiyonu sonrası histolojik ve immün analizi çok anlamlı değişiklikler ( $P > 0.05$ ) göstermemiştir. Çalışma sonucunda cilt gençleştirme için mezoterapinin anlamlı histolojik değişikliklere veya klinik iyileşmeye yol açmadığı gözlemlenmiştir.<sup>14</sup>

### Selülit Tedavisi

Selülit 20 yaş üzeri kadınlarda sık görülen bir problemdir. Selülit aşırı kilo hastalığı değildir. Kadınlarda görülen yaygın bir deri yüzey değişikliğidir. Etiyolojisi bilinmemektedir ve tedavisi yetersiz kalmaktadır. Etkinliğini destekleyici kanıt yetersizliğine rağmen, mezoterapi tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Mezoterapi homeopatik ve farmasötik multiple enjeksiyonlar şeklinde subkutan yağ dokusuna bitkisel maddeler, vitaminler vb. diğer içerikler enjekte edilerek uygulanır. Mezoterapi enjeksiyonlarının; hücre rüptürünü ve ölümünü indükleyerek adipoz yağ hücrelerini hedeflediği düşünülmektedir. Mezoterapi tedavisi; sirkülasyonu koruyarak, konnektif dokuyu güçlendirerek, aşırı yağı çözerek bu tür problemleri düzeltmeyi hedefler.<sup>4,15,16,17</sup>

Caruso ve arkadaşları, lipolizi sitimule ederek, lokalize yağ azalmasına neden olarak selülit tedavisi eden ve mezoterapi pratiğinde kullanılan solüsyonların lipolitik potansiyellerini değerlendirmişlerdir. Lipolizi ölçmek için gliserol üretiminin indüksiyonunu kullanarak, insan yağ hücre kültüründe test etmişlerdir. İsopteranol, aminofilin ve yohimbin kontrol solüsyonu ile karşılaştırıldığında lipolizi sitümüle ettiğini görmüşlerdir. İsopteranol, aminofilin, yohimbin ve melilotus tek başlarına lipolizi sitümüle etikleri gibi aynı zamanda mezoterapi solüsyonlarında lipolitik stimülatörlerin kombinasyonu lipolizi arttırdığını gözlemlemişlerdir. Aynı zamanda lidokain

antilipolitik olduğu gözlemlenmişler, ve lokal yağ azaltılması için kullanılan mezoterapi solüsyonlarından çıkarılması kanısına varmışlardır.<sup>19</sup>

### **Kilo Verme ve Vücut Şekillendirme**

Mezoterapi daha genç ve atletik vücut konturlarının düzenlenmesinde uygulanabilir. Vitaminler ve amino asitler, sarkmaların sıkılaştırılmasında kullanılırken diğer ajanlar yağların bölgeden uzaklaştırılmasında kullanılır. Park ve arkadaşları tarafından yapılan 12 haftalık randomize prospektif kontrollü çalışmada aminofilin, bufomedil ve lidokain karışımının haftalık olarak uyluğun medial bölümünün süperfişial dermise enjeksiyonu ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında, bilgisayarlı tomografik ölçümünde iki grup arasında kilo verme yönünden hiçbir belirgin fark gösterilememiştir. Bu çalışma mezoterapinin vücut şekillendirmesine alternatif etkili bir tedavi olamayacağını ve yetersiz hasta memnuniyetini göstermiştir.<sup>19,20,21</sup>

### **Lokal Yağ Birikimi-Ksantelezma, Lipoma, Submental Yağ Azaltılması**

Kavramsal olarak eğer bu teknik mezoterapi olarak tartışılıyorsa, deliklerin sayısı ve subkutan dokuya enjekte edilen miktar, intradermaterapi olarak belirlenen geleneksel olarak algılanan yöntemle tekabül etmediği ileri sürülmektedir. Mezoterapi adında, kalça, boyun, alt göz kapakları karın gibi bölgelerde ki yağ tabakasının azaltmasına yardımcı olacak subkutan olarak verilen lipolitik enjeksiyonlar (deoxycholate veya phosphatidylcholine) ilgili raporlar mevcuttur.<sup>20,21,22</sup> Bazı çalışmalar mezoterapinin gynoid lipodistrofi de ki, bazıları da mezoterapinin lipolizdeki rolünü göz önüne alacak şekilde yenilenmiştir. Bu revizyonların sonucunda teorik olarak belirli ürünlerin subkutan enjeksiyonun işe yaradığı önerilmiştir. Fakat bu tekniğin neye baz olacağına dair bilimsel yayınlar eksiktir.<sup>3,4</sup>

Rotunda ve arkadaşları 2004 yılında subkutan enjeksiyonu için kullanılan lipolitik ürünün 2 önemli içeriği (phosphatidylcholine ve sodium desoxycholate) ile ilgili yapılan çalışmaları yayınlamışlardır. Domuz yağ dokusu kullanılarak yapılan çalışmanın sonunda ürünün aktif maddesinin sodyum desoksikolat olduğunu ve deterjan olarak davranan bir ürün olduğu sonucuna varılmıştır. 2005 yılında Rose ve Morgan bir hastadan fosfatidilkolin ve sodyum desoksikolat tedavisi sonrası alınan biyopsilerin anatomik patolojik çalışmalarını ortaya koyan bir çalışma yayınlamıştır. Histolojisinde adipoz dokuda enflamasyon ve nekroz göstermişlerdir.<sup>3,23,24</sup>

Hexsel ve arkadaşları 213 HIV lipodistrofi hastada; lipom, bufalo hörgücü, çene, gövde ve ekstremitelere lipomlar içine 1,5-2 cm aralıklarla, 15 gün seans aralığı ile 5 ve daha fazla tedavi uygulanmış, 13 HIV olmayan hastada tedaviden önce ve tedaviden 48 saat ve 2 gün sonra serum laboratuvar testi yapılmıştır. Bütün hastalarda 5 ve daha fazla tedavi sonrası yağ kalınlığında azalma görülmüş, bütün bufalo hör-

güçlü hastalarda gelişme rapor edilmiştir. Hepatik ve lipit profillerde belirgin değişim olmamıştır. Bir başka çalışmada fosfotidilkolin ve fosfotidilkolin artı organik silisyum karışımının kullanımı, 12 hastada submental yağ azaltılmasını etkinliği araştırılmış, 3 tedavi sonrası yağ azalmasının derecesi ve oranında belirgin farklılık saptanmamıştır. Yan etkiler az, hafif ve geçici olmuş, Her iki tedavide güvenli, etkili, düşük maliyetli görünmekte, fosfotidilkolin enjeksiyonunun, lokalize yağ depolarının azaltılmasının tedavisinde yer alabileceği ve güvenliği ve etkinliği için gelecek çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermiştir.<sup>4,25</sup>

### **Dermatoloji'de Mezoterapi**

Tüm dermatologların bildiği gibi hastalığın patofizyolojisine uygun olarak akne, psoriasis, herpes, oral herpes, zona, post zonal nevralji, vitiligo, ekzema, prurigo, pruritus sine materia, siğiller, alopesi, andojenik alopesi, frontalde traksiyon alopesisi, pelad, postpartum alopesi, telanjiektaziler, verjetür ve sikatrisler gibi bir çok dermatozda, bir veya birkaç ilaç intradermal olarak, lokal ve daha etkin tedavi sağlamak amacıyla uygulanmaktadır.<sup>4</sup>

### **Diğer Medikal Kullanımlar**

Mezoterapinin aynı zamanda çeşitli tıbbi kullanımları da vardır. Kas spazmları, stres, uykusuzluk, karpal tünel sendromu, fibromiyalji, enfeksiyon, RSD (Refleks sempatik distrofi), osteoartrit v.b diğer hastalıklardan sıkıntı çeken hastalar için yararlı olabilir. Böyle geniş hastalık spektrumunda tedavi olarak mezoterapi düşünülebilir. Her bir tedavi, her hastanın tek problemi görüşülerek düzenlenir. Mezoterapi sadece problemlerli bölgede uygulanır, oral ilaç kullanımı ile görülebilen yan etkilerden sakınmış olunur. Örneğin karşılaştıracak olursak; osteoartritin ağrısını dindirmek için uygulanan tedavinin dozajları bir haftanın üzerindeki periyotlarda alınması gereken oral dozun yaklaşık 50'de biri olarak düşük dozlarda uygulanabilir.<sup>1,2,3,4</sup>

### **Kontrendikasyon**

Hamile ve emzirenler, insüline bağlı diyabetes mellituslular, kanama bozukluğu olanlar, felç öyküsü olanlar, tromboembolik fenomen öyküsü olanlar, aspirin, warfarin, heparin gibi ilaçlar kullananlar, yeni kanser öyküsü olanlar, ciddi kalp hastaları, böbrek hastaları ve ciddi kronik sistemin hastalıkları olanlarda uygulamak kontrendikedir.<sup>3,4,6</sup>

### **Komplikasyon**

Ancak daha önce belirtildiği gibi, araştırmaların birçoğu komplikasyonlar ile ilgilidir. En çok korkulan ve en sık raporlanan komplikasyonda mikobakteriyel enfeksiyondur

ki, bu birçok, ilacın kullanılmasını gerekli kılan aylarca süren bir tedavi gerektirir ve genellikle estetik olmayan izler ile sonuçlanır. Enfeksiyonların nedeni işleme başlamadan önce yetersiz asepsi ile ya da ürünün kullanılmadan önce kontaminasyonu ile açıklanabilir.<sup>3,4</sup> Diğer raporlanan komplikasyonlar da şunlardır; likenoid erupsiyon, sedef, ürtiker, kutanöz nekroz, sistemik lupus eritematozus, pannikülit, akromi, atrofi ve diğerleri. Bu komplikasyonlar ya kullanılan zayıf tekniklere ya da ilacın kendisinin etkilerine bağlanabilir.<sup>26-32</sup> Daha ileriki dönemlerde alkol ve yağ bazlı ürünlerin kutanöz nekroz riski taşıdığı için mezoterapide kullanılmaması gerektiğini raporlanmıştır.<sup>1,2,3,4</sup>

## **Sonuç ve Yorum**

Mezoterapi veya intradermoterapi, son zamanlarda gerek dermatolojik, dermatokozmetolojik uygulamalarda, gerekse tedavi uygulama alternatifi olarak çeşitli medikal uygulamalar arasında yerini hızla almaktadır. Mezoterapi çok yaygın uygulanmasına rağmen kaynak bilgilerinde etkisini kanıtlayacak metodolojik çalışmalar az olup daha çok yan etki ve klinik gözlemlerle ilgili yayınlar bulunmaktadır. Dermatoloji pratiğinde intradermoterapi ile yararlı tedavinin gerçek değerini ispat edilebilen daha değerli metodolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## **Kaynaklar**

1. Pistor M. What is mesotherapy? *Chir Dent Fr* 1976;46:59-60.
2. Brown SA. The science of mesotherapy: Chemical anarchy. *Aesthetic Surg J* 2006;26:95-98.
3. Herreros FO, Moraes AM, Velho PE. Mesotherapy: a bibliographical review. *An Bras Dermatol.* 2011;86:96-101.
4. Rossi ABR, Vergnanini AL. Cellulite: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000;14:251-262.
5. Rohrich RJ. Mesotherapy: What is it? Does it work? *Plast Reconstr Surg.* 2005;115:1425.
6. Maya V. Mesotherapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2007;73:60-62.
7. Amin SP, Phelps RG, Goldberg DJ. Mesotherapy for facial skin rejuvenation: a clinical, histological, and electron microscopic evaluation. *Dermatol Surg.* 2006;32:1467-1472.
8. Herreros FO, Cintra ML, Adam RL, de Moraes AM, Metze K. Remodeling of the human dermis after application of salicylate silanol *Arch Dermatol Res.* 2007;299:415.
9. Sarkar R, Garg VK, Mysore V. Position paper on mesotherapy *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011;77:232-237.
10. Duque-Estrada B, Vincenzi C, Misciali C, Tosti A Alopecia secondary to mesotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:707-709.
11. Moftah N, Moftah N, Abd-Elaziz G ve ark. Source Mesotherapy using dutasteride-containing preparation in treatment of female pattern hair loss: photographic, morphometric and ultrastuctural evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012 Apr 6. Doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04535.x

12. Lacarrubba F, Tedeschi A, Nardone B, Micali G. Mesotherapy for skin rejuvenation: assessment of the subepidermal low-echogenic band by ultrasound evaluation with cross-sectional B-mode scanning. *Dermatol Ther.* 2008;21:S1-5.
13. Brown SA. The science of mesotherapy: chemical anarchy. *Aesthet Surg J.* 2006;26:95-98.
14. El-Domyati M, El-Ammawi TS, Moawad O ve ark. Efficacy of mesotherapy in facial rejuvenation: a histological and immunohistochemical evaluation. *Int J Dermatol.* 2012;51:913-919.
15. Vliet MV, Ortiz A, Avram MM, Yamauchi PS. An assessment of traditional and therapies for cellulite. *J Cosmet Laser Ther.* 2005;7:7-10
16. Rotunda AM, Avram MM, Avram A. Cellulite: Is there a role for injectable? *J Cosmet Laser Ther* 2005;7:147-154.
17. Rossi AB, Vergnanini AL. Cellulite: a review. *J EADV* 2000;14:251-262
18. Rosenbaum M, Prieto V, Hellmer J. An exploratory investigation of the morphology and biochemistry of cellulite. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1998;101:1934-1939
19. Caruso MK, Roberts AT, Bissoon L, Self KS, Guillot TS, Greenway FL. An evaluation of mesotherapy solutions for inducing lipolysis and treating cellulite. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008;61:1321-1324.
20. Matarasso A, Pfeifer TM. Mesotherapy for body contouring. *Plastic Reconstr Surg* 2005;115:1425.
21. Matarasso A, Pfeifer TM. Plastic Surgery Educational Foundation DATA committee: Mesotherapy for body contouring. *Plast Reconstr Surg* 2005;115:1420-1424.
22. Rittes PG. The use of phosphatidylcholine for correction of lower lid bulging due to prominent fat pads. *Dermatol Surg.* 2001;27:391-392.
23. Rotunda AM, Suzuki H, Moy RL, Kolodney MS. Detergent effects of sodium deoxycholate are a major feature of an injectable phosphatidyl choline formulation used for localized fat dissolution. *Dermatol Surg.* 2004;30:1001-1008.
24. Rose PT, Morgan M. Histological changes associated with mesotherapy for fat dissolution. *J Cosmet Laser Ther.* 2005;7:17-19.
25. Hexsel D, Serra M, Mazzuco R, Dal Forno J, Zechmeister D. Phosphatidylcholine in the treatment of localized fat. *J Drugs Dermatol* 2003;2:511-518.
26. Lee DP, Chang SE. Subcutaneous nodules showing fat necrosis owing to mesotherapy. *Dermatol Surg* 2005;31:250-251
27. Rosina P, Chieragato C, Miccolis D, D'Onghia FS. Psoriasis and side-effects of mesotherapy. *Int J Dermatol* 2001;40:581-583
28. Rallis E, Kintzoglou S, Moussatou V, Riga P. Mesotherapy-induced urticaria. *Dermatol Surg.* 2010;36:1355-1356.
29. Kadry R, Hamadah I, Al-Issa A, Field L, Alrabiah F. Multifocal scalp abscess with subcutaneous fat necrosis and scarring alopecia as a complication of scalp mesotherapy. *J Drugs Dermatol.* 2008;7:72-73
30. Carbonne A, Brossier F, Arnaud I ve ark. Outbreak of nontuberculous mycobacterial subcutaneous infections related to multiple mesotherapy injections. *J Clin Microbiol.* 2009;47:1961-1964.
31. Beer K, Waibel J. Disfiguring scarring following mesotherapy-associated *Mycobacterium cosmeticum* infection. *J Drugs Dermatol.* 2009;8:391-393.

32. Tan J, Rao B. Mesotherapy-induced panniculitis treated with dapson: case report and review of reported adverse effects of mesotherapy. *J Cutan Med Surg.* 2006;10:925.

### Kimyasal Peeling

**Hakan ERBİL**

Kimyasal peeling (KP), bir yada daha fazla soyucu kimyasal ajanın deriye uygulanması ile kontrollü bir yara oluşturarak, epidermis ve/veya dermiste önce yıkım, daha sonra yeniden epitelizasyon sağlama işlemidir. Adneksiyal dokulardan migrasyon ile epidermal yenileme olur ve KP derinliğine bağlı olarak dermiste yeni kollajen oluşumu indüklenir.<sup>1</sup>

#### Tarihçe

Kleopatra, güzelliğini korumak amacıyla ekşimiş sütü (laktik asit) yüzüne kullanarak tarihte ilk kez kimyasal peeling kullanan insan olarak tanımlanmıştır. KP'in uygulandığına dair ilk kayıtlar ise 3500 yıl önce Eski Mısır papirüslerine aittir. 1.Dünya savaşı sonrasında La Gasse, yüzlerinde barut yanığı olan askerlerin tedavisinde fenol solüsyonları kullanmış ve elde edilen başarılı sonuçlarla fenolün kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır.<sup>2</sup>

Bu konuyla ilgili literatürdeki ilk bilimsel veriler 1952'de Mackee tarafından akne skatrisi tedavisinde fenol peeling uygulaması ve 1960 yılında Ayres tarafından aktif hasarlı deride trikloroasetik asit (TCA) solüsyonunun kullanılmasıdır. 1966'da Baker ve Gordon bugün de kullanılmakta olan "fenol formülasyonunu" tanımlamışlardır. 1989 yılında alfa hidroksi asitler Von Scott tarafından yeni bir kimyasal peeling ajanı olarak belirtilmiştir.<sup>3</sup>

#### Sınıflama

Kimyasal peeling ajanları, kimyasal maddenin tipine, konsantrasyonuna ve uygulamanın süresine bağlı olarak farklı derinlikte etkiler oluştururlar. Bu ajanlar, penetrasyon derinliğine ve oluşturdukları nekrozun histolojik seviyesine göre 4 grupta sınıflandırılmaktadır.<sup>4</sup>

1. Çok yüzeysel (ekfoliasyon) peeling: Stratum korneum nekrozu. %10 TCA, %30-50 Glikolik asit, %20-30 Salisilik asit, 1-3 kat Jessner solüsyonu, %1-5 Tretinoin.
2. Yüzeysel (epidermal) peeling: Bazal tabakaya kadar epidermis nekrozu. %10-30 TCA, %50-70 Glikolik asit, 4-7 kat Jessner solüsyonu.



3. Orta (papiller dermal) peeling: Epidermis ve papiller dermis nekrozu. %35-50 TCA, %70 Glikolik asit, %88 Fenol, %70 Glikolik asit + %35 TCA, Jessner + %35 TCA, CO<sub>2</sub> + %35 TCA.
4. Derin (retiküler dermal) peeling: Epidermis ve mid-retiküler dermis nekrozu. Baker-Gordon Fenol.

### **İşlem Sonrası Epidermis ve Dermisteki Değişiklikler**

Kimyasal peeling daha çok aktinik hasar ve yaşlanma izleri tedavisinde kullanıldığından, etki mekanizması ve oluşturdukları değişiklikler en iyi bu durumlarda incelenmiştir. Yaşlı ve aktinik hasarlı deride en önemli histopatolojik değişiklik elastozistir. Dermiste elastotik materyalde ve glikozaminoglikan düzeyinde artış olur. Aynı zamanda deri kalınlığı da artmıştır. Kollajen sentezi azalır ve kollajenin stabilitesi artar. Epidermis ve üst dermiste etkili olan orta derinlikteki bir peelingten sonra oluşan kimyasal yanık ile bu bölgelerden hasarlı elastotik tabakalar uzaklaştırılır ve bunların yerini kollajen alır. Yapılan histopatolojik incelemelerde peeling işleminden 48 saat sonra epidermiste, papiller dermise kadar uzanan bir keratokoagülasyon nekrozu ve çevresinde inflamatuvar reaksiyon görülmüştür. Epidermal rejenerasyon 48 saat sonra başlayıp, ortalama 7 günde tamamlanmaktadır. Dermisteki rejenerasyon daha geç ortaya çıkmaktadır. Soyma işleminden 3 ay sonra yapılan histopatolojik incelemede, daha önce dağınık ve düzensiz olan kollajenin miktar olarak arttığı, daha katı ve kompakt hal aldığı görülmüştür. Dermisteki elastik fibril miktarı azalırken, üst dermiste yaklaşık 2-3 mm kalınlığında düzenli dizilim gösteren dermal fibril demetleri oluştuğu tespit edilmiştir.<sup>5</sup>

Solar hasarlı deride epidermal hücreler vertikal polaritelerini kaybederler. Hücreler şekil ve boyanma özellikleri açısından düzensiz hale gelirler. Kimyasal peeling işleminden sonra vertikal polaritenin tekrar oluştuğu, epidermal hücrelerin şekil ve boyanma özellikleri açısından daha düzenli hal aldığı görülmüştür.<sup>4</sup> Kimyasal peeling'ten sonra bazal tabakadaki melanin granüllerinin miktarı azalır ve daha düzenli hale gelir, bu da pigment düzensizliklerini iyileştirir. Ancak işlemden sonra bir komplikasyon olarak pigmentasyon bozuklukları da ortaya çıkabilmektedir.<sup>4</sup>

### **Endikasyonlar**

1. Pigmentasyon bozuklukları
  - Melazma
  - Postinflamatuvar hiperpigmentasyon
  - Efelid
  - Lentigo
2. Akne
  - Hafif ve orta şiddette inflamatuvar akne
  - Komedojenik akne

- Yüzeysel akne sikatrisleri
- 3. Estetik
  - Fotoyaşlanma
  - İnce yüzeysel kırışıklıklar
- 4. Epidermal oluşumlar
  - Seboreik keratoz
  - Aktinik keratoz
  - Verru plana
  - Milia
  - Senil sebase hiperplazi<sup>5</sup>

### Kontrendikasyonlar

1. Aktif bakteriyel, viral, fungal veya herpetik enfeksiyon
2. Açık yaralar
3. Fotoduyarlandırıcı ilaç kullanım hikâyesi
4. Psoriasis, atopik dermatit, seboreik dermatit gibi eşlik eden inflamatuvar hastalık
5. Kooperasyonu yetersiz hasta (güneşten korunma önlemlerine uyumsuzluk)
6. Gerçekçi olmayan beklentiler
7. Sikatris ve keloid yatkınlığı
8. Son 6 ay içinde isotretinoin kullanımı (orta ve derin peeling için)<sup>5</sup>

### Peeling'te Kullanılan Kimyasal Maddeler

#### 1- Alfa-hidroksi Asitler (AHA)

Bazı besinlerin içinde bulunan doğal organik asitlerdir. Glikolik asit (şeker kamışı), laktik asit (ekşimiş süt), malik asit (elma) ve sitrik asit başlıcalarıdır. Bunlar stabil, renksiz, kokusuz, suda çözünebilen ve toksik olmayan ajanlardır. Bir  $\alpha$ -keto asit olan pirüvik asit de bu grupta değerlendirilmekte olup, fizyolojik olarak laktik aside dönerek etki göstermektedir. En iyi bilinen ve en sık kullanılan AHA, glikolik asittir(GA). pH'sı 1-3 arasında değişen, %30-70 arasındaki konsantrasyonlarda kullanılırlar. Tüm AHA'lerin etkilerini sonlandırmak için nötralizasyon gereklidir. Nötralizasyon için en uygunu, sodyum bikarbonat gibi bir alkali solüsyon kullanmaktır. Suyla da yıkanabilir ancak asidi tam olarak uzaklaştıramayabilir.<sup>6</sup>

Derinin glikolik asite reaksiyonu, asidin konsantrasyonuna, deride kalma süresine, deri kalınlığına ve derinin kendi hassasiyetine bağlı olarak değişir. Düşük konsantrasyonlarda keratinositler arası bağları azaltırken, yüksek konsantrasyonlarda epidermolizise ve kollajen sentezinde artışa neden olur.<sup>1</sup> Birçok ticari firmanın farklı

AHA içeren ürünleri mevcuttur. Bu ürünlerin pH'sı ve serbest asit oranları etkinlikte rol oynamaktadır. Serbest asit içeren ürünler daha düşük pH'ya sahiplerdir ve bunların etki derinliği daha fazladır.<sup>2</sup> Bir histolojik çalışmada, %25 AHA losyonun 6 ay süreyle kullanımıyla, epidermal ve dermal kalınlıkta, kollajen sentezinde ve elastik liflerin kalitesinde artış olduğu saptanmıştır.<sup>7</sup>

## **2- Trikloroasetik Asit (TCA)**

Asetik asit derivativesi olan TCA keratolitik ve protein presipite edici özellikte olan bir maddedir. Peeling derinliği konsantrasyona bağlıdır ve %70'e kadar ulaşılan konsantrasyonlarda orta derinlikte peeling'e ulaşılabilir. Ancak bu konsantrasyonlar pratikte uygulanamayacak kadar yüksek konsantrasyonlar olup, %50'yi geçen peelinglerde kalıcı eritem ve hipertrofik sikatris gibi komplikasyon riski çok artmaktadır. %35-50 oranındaki konsantrasyonlar güvenli ve tekrarlayan uygulamalara izin veren yapıdadır. Sistemik absorpsiyonu olmayan ajanla uygulama yapılan hastanın monitorize edilmesine gerek yoktur. Nötralizasyon gerektirmediği belirtilse de suyla yıkanabilir. Histolojik çalışmalarda TCA'nın epidermal polarite yenilemesine neden olarak, epidermal intrasitoplazmik cisimleri azalttığı, fibroblastlarda ve tip I kollajende artış, elastik fibrillerde azalma yaparak fotoyaşlanma etkilerini azalttığı gösterilmiştir.<sup>8</sup>

## **3- Beta-hidroksi Asitler (BHA)**

Salisilik asit (SA) bir  $\beta$ -hidroksi asittir. Keratolitik etkileri uzun süredir bilinen salisilik asit, inflamasyona sebep olmadan soyulma sağlar. Bu yüzden postinflamatuar hiperpigmentasyon yatkınlığı olan hastalar için daha uygun olup, güvenle kullanılabilir. Anti-inflamatuar etkileri sebebiyle akne olgularında da kullanılmaktadır. Genellikle %20-30'luk konsantrasyonlarda kullanılır. Sistemik emilime uğrayabilir ancak baş dönmesi, kulak çınlaması gibi bulgularla ortaya çıkan salisilizm tablosu nadir bir komplikasyondur.<sup>9</sup> Kimyasal peeling koyu tenli bireylerde riskli bir tedavi olmasına ve genellikle bu tür hastalarda kullanılmamasına rağmen, fototip V ve VI hastalarda yapılan bir çalışmada, SA'ın güvenle kullanılabileceği bildirilmiştir.<sup>10</sup> Salisilik asidin yeni lipofilik bir derivativesi olan lipo-hidroksi asit (LHA) de, yeni kullanılmaya başlanmış bir peeling ajanıdır. Korneozom ve korneositler arasındaki bağları koparır ve transmembran glikoproteinlerini etkiler. Diğer peeling ajanlarından farklı olarak pH'sı normal deri gibi 5,5'tir ve nötralizasyon gerektirmez. LHA %5-10 konsantrasyonlarda kullanılmaktadır.<sup>11</sup>

## **4- Jessner Solüsyonu**

Jessner solüsyonu 14 gr salisilik asit, 14 gr resorsinol ve 14 gr laktik asidin (%85), etanolle 100 ml'ye tamamlanmasıyla hazırlanır. İçindeki keratolitik ajanlar, keratino-

sitler arası interselüler köprülerin parçalanmasına ve epidermisin bariyer fonksiyonunun bozulmasına yol açarlar. Buna resorsinolün depigmente edici özelliğinin eklenmesiyle daha olumlu sonuçlar elde edilir. Kolayca fotookside olabildiği için taze solüsyon kullanılmalı ve koyu renkli şişelerde, ağzı sıkıca kapalı olarak saklanmalıdır. Nadiren alerjiler gelişebildiği için, uygulamadan birkaç gün önce postauriküler bölgede test edilmesi önerilmektedir. Resorsinolün kardiyotoksik, nefrotoksik ve hepatotoksik yan etkileri mevcut olup, bu yan etkiler çok nadir görülmektedir. Bu yan etkiler, resorsinolün vücut alanının yaklaşık üçte biri ve fazlasına uygulamayla ortaya çıkmaktadır. Ayrıca tiroid bezini de baskılayabildiği için hipotiroidili hastalarda kullanılmamalıdır.<sup>2,3</sup>

### 5- Fenol

Kömür katranından elde edilen aromatik hidrokarbondur. Retiküler dermise kadar geçen, en derin kimyasal peeling ajanıdır. %50 konsantrasyonda sülfür bağlarını koparır ve keratolitik etki göstererek daha derin dermise ulaşır. %80'in üzerindeki konsantrasyonlarda ise, ortaya çıkan keratokoagülasyon ve epidermal proteinlerde presipitasyon, fenolün derin dermal penetrasyonunu engellemektedir. En sık kullanılan Baker-Gordon formülüdür (3 ml %88 fenol, 2 ml distile su, 3 damla kroton yağı, 8 damla septisol). Septisol yüzey gerilimini artırarak fenolün penetrasyonunu geciktirir. Kroton yağı ise fenolün keratolitik etkisini artıran bir maddedir. Kardiyotoksik bir ajan olan fenolün en sık görülen sistemik komplikasyonu aritmidir. Bu yüzden hastalar işlem sırasında ve işlemden sonra 2 saat süreyle monitorize edilmelidir. Sistemik emilime uğrayan ajan böbrek yoluyla atıldığı için, hastalar peeling sırasında damar yoluyla hidrate edilerek ilacın atılımı hızlandırılmalıdır.<sup>12</sup>

### 6- Peeling Kombinasyonları

*Jessner + %35 TCA (Monheit kombinasyonu):* Öncelikle Jessner solüsyonu eritem ve hafif beyazlama görülünceye kadar 1-4 kat uygulanır. Solüsyon yüzde kuruduktan sonra, %35 TCA uygulanır. TCA daha hızlı, daha derine ve daha homojen şekilde penetre olur. Bazı otörler Jessner solüsyonu ve TCA uygulaması arasında 5 dakika beklenmesini önermektedir. 3-4 ayda bir tekrarlanabilir.<sup>13</sup>

*Katı CO<sub>2</sub> + %35 TCA (Brody kombinasyonu):* Karbondioksit buzu, aseton ve alkol ile yarı katı solüsyon şeklinde yüze basınç ile uygulanır. Ardından %35 TCA peeling uygulanır. CO<sub>2</sub> TCA'nın penetrasyonunu artırır.<sup>6</sup>

*%70 Glikolik asit + %35 TCA (Coleman kombinasyonu):* %70 GA uygulanır ve 2 dakika sonra nötralize edildikten sonra %35 TCA uygulanır. Bu teknikle daha derin ve homojen peeling elde edilir.<sup>14</sup>

*Jessner + %70 Glikolik asit (Moy kombinasyonu):* Diffüz eritem sağlanıncaya kadar 1-3 kat Jessner solüsyonu uygulanır. Solüsyon kuruduktan sonra %70 GA uygulanarak daha homojen bir peeling sağlanır.<sup>6</sup>

## **Peeling Programı**

### **Hasta Seçimi**

Kimyasal peelingten tatminkâr sonuçlar alınabilmesi için en önemli etkenlerden biri uygun hasta seçimidir. Öncelikle hasta lezyonlarının, kimyasal peeling endikasyonları içinde olup olmadığı değerlendirilmelidir. Uygun endikasyon tespit edildikten sonra kullanılacak peeling ajanına karar verebilmek için hastanın kişisel özellikleri incelenmelidir. Açık tenli bireyler, koyu tenli bireylere göre daha uygun adaylardır. Koyu tenli bireylerde postinflamatuvar hiperpigmentasyon riski daha fazladır ve demarkasyon hattı daha belirgin olur. Bu yüzden fototip 3-6 arasındaki hastalar peeling için uygun adaylar değildir.

Kalın ve yağlı cilde sahip olan bireylerde peeling sonrası noktasal pigmentasyon riski daha fazladır. Kızıl saçlı ve efelidleri olan kişilerde, peeling sonrası efelidlerde soluklaşma olması nedeniyle renk farklılıkları ortaya çıkabilir. Erkekler de, deri kalınlıkları daha fazla olduğu için ideal aday değildir.<sup>3</sup> Fotoyaşlanma derecesi Glogau sistemine göre, hafiften şiddetliye doğru 1-4 arasında derecelendirilmektedir. 1. kategori hastaları için yüzeysel kimyasal peeling ajanları, 2 ve 3. kategori hastaları için orta kimyasal peeling, 4. kategori için ise derin kimyasal peeling ajanları tercih edilmelidir.<sup>15</sup>

### **Peeling Öncesi Hazırlık Dönemi**

Hasta seçimi yapıldıktan sonra hasta ile uygulama öncesi yapılacak işlemler ve işlem sonrası alınacak önlemler hakkında detaylı bir konuşma yapılmalıdır. Beklenen sonuçlar ve gelişebilecek komplikasyonlar anlatılmalı, hastanın yazılı onamı alınmalı ve mümkünse hastanın fotoğrafı çekilmelidir. Herpes simpleks postoperatif dönemde ciddi sorunlar yaratabilir. Herpes hikâyesi olan hastalarda herpetik aktivasyonu önlemek için 7-10 gün süreyle profilaksi verilmelidir.

Peeling öncesi dönemde en az 2-4 hafta süreyle cilt hazırlığı yapılmalıdır. Burada amaç epidermal döngüyü hızlandırmak, stratum korneumu inceltmek ve eksfoliasyonla yağ ve debris uzaklaştırmaktır. Bu hazırlık işlemi yara iyileşmesini hızlandırmakta, peeling ajanının homojen dağılımını sağlamakta ve postinflamatuvar hiperpigmentasyon riskini azaltmaktadır. Sıklıkla topikal retinoik asit deriveleri veya topikal AHA'ler kullanılmaktadır. Hiperpigmentasyonu bulunan olgularda hidrokinon,

kojik asit veya azelaik asit de tedaviye eklenebilmektedir. Bu dönemden itibaren güneş koruyucular önerilmelidir.

### Uygulama

Peeling öncesi yüz yıkanmalıdır. Sonrasında yağsızlaştırma işlemi için 2-3 kez aseton veya isopropil alkol ile yüz temizlenir. Böylece peeling ajanının homojen dağılması ve daha derine penetrasyonu sağlanmış olur. Saçlar bone ile toplanır. Göz çevresine asit birikimini önlemek için hasta 35-45 derece açıyla sırt üstü yatırılır. Dudaklar ve burun kenarları koruyucu merhemle kaplanır. Kulak delikleri ve gözler pamukla veya gazlı bezle kapatılır. Uygulama alanına yakın olarak çalışan bir soğutucu fan, hastanın yanma hissini azaltmaktadır.

Uygulama genellikle yelpaze uçlu fırçalarla yapılmaktadır ancak pamuk uçlu aplikatörler de kullanılabilir. Alında saç çizgisine mümkün olduğunca yakın olarak başlanır ve sırasıyla yanaklar, çene (mandibula altında 2-3 cm devam edilerek), dudak üzeri, burun, periorbital ve perioral bölgelere uygulanır. Klinik olarak ortaya çıkan pembe kırmızı renkte eritem, intraepidermal hasarı gösterir. Epidermolizis gri-beyaz renk olarak görülür ve epidermis dermisten ayrılmıştır. Vezikülasyon epidermolizise bağlıdır. Frosting ise dermal hasarı gösterir.

GA uygulamalarında derinlik, uygulanan asit hacmine bağlı değildir. Daha derin bir peeling neden olmadan aynı alanların üzerinden geçilebilir. Küçük odaklar halinde epidermolizis oluşması halinde, o bölgelere nötralizasyon uygulanır. Hasta için hedeflenen değişiklik oluşunca süreye bakılmaksızın nötralize edilmelidir. Jessner solüsyonu uygulamalarında her kat arasında 4-5 dk'lık ara verilmeli ve solüsyonun kuruması sağlanmalıdır. Hedeflenen düzeye kadar işlem tekrarlanır ve nötralizasyona gerek yoktur. 1-3 kat uygulamayla, silerek kolayca çıkan pudramsı beyaz bir görüntü oluşur ve çok yüzeysel peeling elde edilir. 4-7 kat uygulamalarda orta peeling elde edilir. Eritem canlı hal alır ve küçük frost alanları ortaya çıkar.

TCA'da peeling derinliğini belirleyen en önemli faktör asit yoğunluğudur. Derin hasar geliştirerek sikatris riskini artırdığından %40'ın üzerindeki konsantrasyonlarda kullanımı önerilmez. Solüsyon önce alın ve buruna uygulanarak donmanın derecesi izlenir. Sonra sol yanak ve perioral bölge, müteakiben sağ yanak ve çeneye uygulanır. Solüsyonun üst üste aynı bölgeye uygulanması peeling derinliğini artıracığından buna dikkat edilmelidir. Uygun donma sağlandıktan sonra, oda sıcaklığındaki suyla yüz yıkanabilir ancak şart değildir. Böylece kalıntı asit temizlenir. Bu uygulama TCA'yı nötralize etmeyip, kalıntı asiti dilüe ederek derin peelingi önlemiş olur. SA uygulamasından sonra, cildin verdiği reaksiyona göre 3-5 dk beklenir. Uygulamadan yaklaşık 1 dk. sonra SA'in presipitasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan beyaz renk,

frosting olarak değerlendirilmemelidir. Yeterli etkinlik sağladığı değerlendirildiğinde yüz bol suyla yıkanmalıdır.

### **Peeling Sonrası Bakım**

Peeling sonrası dönemde eritem, ödem ve deskuamasyon oluşur. İyileşme, pilose-base ünitlerden epitel hücrelerinin migrasyonu ile olur. Meydana gelen krutlanmanın yeni oluşan epidermis üzerine yapışmasını önlemek için, yüzün düzenli olarak günde 4-5 kez nemlendirilmesi önerilmelidir. Krem bazında nemlendiriciler seçilmeli, alkol içermeleri ve kurutucu özellik taşımaları nedeniyle losyon formları tercih edilmemelidir. Peelingten en az 6 hafta sonrasına kadar güneş koruyucu ürünlere devam edilir. Sabun, şampuan, saç kremi, saç spreyi, temizleyiciler, alkollü solüsyonlar ve ıslak mendiller kullanılmamalıdır. Peeling uygulanan bölgenin travmalardan uzak tutulması gerekir. Buz uygulaması kullanılmamalıdır. Krutların elle kaldırılması, yüzün ovalanması ve keselenmesi yasaklanmalıdır.

### **Komplikasyonlar**

- *Demarkasyon hattı:* Peeling yapılan alanın bittiği yerde ortaya çıkan, belirgin sınır çizgisidir. Koyu tenli kişilerde daha sık ortaya çıkar. Peelingın sonlandırıldığı bölgelerde kimyasal ajanın yayılmasıyla önlenabilir.
- *Peeling çizgisi:* Özellikle boyunda, gözyaşıyla birlikte asidin akmasına bağlı çizgi veya sikatris oluşabilir.
- *Prematüre peeling:* Yanlışlıkla veya peeling yapılan alanda kimyasal ajanın toplanmasına bağlı olarak ortaya çıkabilir.
- *İnfeksiyon:* Peeling derinliği arttıkça infeksiyon riski artar. En sık stafilokok ve streptokoklarla ortaya çıkar.
- *Akneiform erüpsiyonlar:* Genellikle peeling sonrası dönemde kullanılan nemlendiricilere bağlı olarak ortaya çıkar.
- *Postinflamatuar hiperpigmentasyon:* Peeling öncesi hastalar bu tür yatkınlık açısından sorgulanmalıdır. Koyu tenli bireylerde dikkatli olunmalıdır.
- *Postinflamatuar hipopigmentasyon:* Genellikle derin peelinglerde ortaya çıksa da, çoğu zaman geçicidir ve 2-3 ay içinde normale döner.
- *Alerjik reaksiyon:* Rezorsinol hariç kimyasal ajanlara alerji nadir görülür.
- *Persistan eritem:* 3 haftadan uzun süren eritem sikatris gelişiminin habercisidir ve potent topikal steroidlerle tedavi edilmelidir.
- *Skatris:* Atrofik veya hipertrofik olabilir. Keloid hikayesi olanlar, derin peeling yapılanlar, yeni seansı erken yapılanlar, peeling alanında travma geçirenler, yakın dönemde oral isotretinoin kullananlar ve infeksiyon gelişen hastalar risk grubudur.<sup>3</sup>

### Sonuç

KP, uygun endikasyonlarda iyi kozmetik sonuçlar elde edilen, ofis ortamında uygulanan, kolay bir tedavi yöntemidir. Piyasada her endikasyona hitap eden farklı türde kimyasal peeling ürünleri mevcuttur. Uygun hasta seçimine dikkat edilmeli, hangi endikasyonlarda hangi kimyasal peeling ajanının tercih edileceği ve nasıl kullanılacağı konusunda bilgi ve tecrübe sahibi olunmalıdır. Peeling sonrası bakımın önemi hastaya vurgulanmalı, işlem sonrasında hastayla kooperasyon sürdürülmelidir.

### Kaynaklar

1. Karıncaoğlu Y. Kimyasal peeling. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1:114-120.
2. Koçyiğit P, Bostancı S. Kimyasal peeling. *Turkiye Klinikleri J Dermatol* 1997; 7:143-150.
3. Gül Ü. Deri yaşlanması ve kimyasal peeling. *Turkiye Klinikleri J Cosm Dermatol-Special Topics* 2008; 1:2008, 1:25-34.
4. Khunger N. Standard guidelines of care for chemical peels. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74 Suppl:S5-12.
5. Erdi H. Yaşlanma izlerinin hafifletilmesinde kimyasal soyma işlemi. *Turkiye Klinikleri J Cosmetol* 1998; 1:50-55.
6. Clark E, Scerri L. Superficial and medium-depth chemical peels. *Clin Dermatol* 2008;26:209-218.
7. Ditre CM, Griffin TD, Murphy GF, Sueki H, Telegan B, Johnson WC ve ark. Effects of alpha-hydroxy acids on photoaged skin: a pilot clinical, histologic, and ultrastructural study. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:187-195.
8. Nelson BR, Fader DJ, Gillard M, Baker SR, Johnson TM. The role of dermabrasion and chemical peels in the treatment of patients with xeroderma pigmentosum. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:623-626.
9. Landau M. Chemical peels. *Clin Dermatol* 2008;26:200-208.
10. Grimes PE. The safety and efficacy of salicylic acid chemical peels in darker racial-ethnic groups. *Dermatol Surg* 1999;25:18-22.
11. Fischer TC, Perosino E, Poli F, Viera MS, Dreno B. For the Cosmetic Dermatology European Expert Group. Chemical peels in aesthetic dermatology: an update 2009. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 8:1-12.
12. Koç E, Tunca M, Kurumlu Z. Derin peeling. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3:30-33.
13. Monheit GD. The Jessner's-trichloroacetic acid peel. An enhanced medium-depth chemical peel. *Dermatol Clin* 1995;13:277-283.
14. Coleman WP 3rd, Futrell JM. The glycolic acid trichloroacetic acid peel. *J Dermatol Surg Oncol* 1994;20:76-80.
15. Serel S, Ulusoy S. Kimyasal peeling. *Turkiye Klinikleri J Cosm Dermatol-Special Topics* 2008;1:25-28.





## **Plateletten Zengin Plazma (PRP)**

**Hakan ERBİL, Yılmaz TURAN**

PRP (Plateletten Zengin Plazma) otolog kanın normalin üstünde platelet konsantrasyonu içeren plazma fraksiyonudur. Plateletlerin hemostazis ile ilgili bilinen görevinin dışında yara iyileşme sürecinde etkin bir şekilde rol aldığı anlaşılmıştır. Önemi daha da artmıştır. Bu hücreler kemik iliğinde şekillenen bir çeşit beyaz kan hücresi olan megakaryositlerin stoplazmik fragmentasyonudur. Yuvarlak veya oval şekilli olan, yaklaşık 2 mikrometre çapında en küçük kan hücreleridir. Çekirdekleri yoktur ama mitokondri, mikrotübül, granül gibi organel ve yapılar içerirler.<sup>1-3</sup> Lökosit, endotel hücreleri, dolaşan kemik iliği kökenli progenitör hücrelerle ilişki kurmak suretiyle etkilerini gösterirler.<sup>1-4</sup> Otokrin ve parakrin self aktivasyonla inflamatuvar cevabın, kemotaksisin, aterotrombozisin, koagülasyon ve selüler diferansiyasyon regülasyonunun tetiğini çeker.<sup>5-8</sup> Ayrıca yeni oluşan ekstraselüler matriksin oluşumuna katkıda bulunur.<sup>2</sup> İçeriğinde 3 çeşit granül bulunmaktadır. Bunlar  $\alpha$ , lizozomal ve yoğun kor granülleridir. Özellikle  $\alpha$  ve kor granüllerindeki büyüme hormonları, sitokinler, kemokinler ve pıhtılaşma faktörleriyle birlikte asli görevleri olan hemostazis ve yara iyileşmesinde rol alırlar.<sup>2,3</sup>

Plateletler, platelet aktivasyonu ile submembranöz aktin miyozin mikrotübülleriyle psödopod oluşturarak daha geniş, kabarıntılı yapışkan hale geçer ve damar yaralanması sonucu açığa çıkan kollajen, kapiller bazal membran ve subendotelial mikrofibrillere yapışır. ADP'nin plateletler tarafından salınımı ve bunlara trombin ve adrenalin gibi diğer platelet agonistlerinin eklenmesi ile trombosit agregasyonu oluşur. Trombositlerden salınan serotonin ve  $TXA_2$  de vazokonstrüksiyona yol açarak hemostazise katkıda bulunur. Sonuçta oluşan agregasyon hem ekstrinsik hem de intrinsik yollarla olabilir. Her iki yol faktör X'nun aktivasyonu ile birleşir. Aktive faktör X kalsiyum eşliğinde protrombinin trombine çevrilmesine yol açar. Trombin fibrinojenden fibrin monomerleri oluşumunu kalsiyum ve fibrin stabilize edici faktör (faktör XIII) eşliğinde sağlar. Bu süreçte koagülasyon faktörleri, büyüme faktörleri, sitokin, kemokin, ve integrin olarak bilinen sekretuar moleküller pıhtılaşmadan sonraki 10 dakikalık süreçte salınır. Bu sekretuar maddeler plateletlere transfer edilmeden ve fragmentasyona uğramadan önce megakaryositte granül halinde paketlenmiş olarak bulunur. Daha önce sentezlenmiş olan bu büyüme faktörlerinin %95'i histon ve karbonhidrat yan zincirlerinin eklenmesi sonrası ilk 1 saatte salınır.<sup>9</sup> Devamında plateletlerin 7-10 günlük yaşam süreleri boyunca bir miktar salgılanmaya devam ederler.<sup>10,11</sup> En önemli içerikler  $\alpha$  granüllerinde bulunur. Her platelet de 50-

80 adet arasında  $\alpha$  granül bulunur. İçeriğinde 30'dan fazla biyoaktif madde vardır.<sup>3</sup> PDGF (platelet derivesi büyüme faktörü) , TGF- $\beta$ 1-2 (dönüştürücü büyüme faktörü), IGF (insülin benzeri büyüme faktörü), EGF (epidermal büyüme faktörü), VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü), PDF4 (platelet faktör 4), PDEGF (platelet kökenli endotelial büyüme faktörü), PDAF (platelet kökenli anjiogenetik faktör) gibi mitojenik büyüme faktörleri, osteokalsin, osteonektin, fibrinojen, fibronektin, vitronektin, trombospondin, koagülasyon faktörleri ve diğer bazı adheziv proteinler, fibrinolitik faktörler, anti proteazlar, sitokin (IL-1 $\beta$ , SCD40L,  $\beta$  tromboglobulin) ve kemokinler (RANTES(CCL5), PF4, MIP1 $\alpha$ ), membran glikoproteinleri, anjiogenez düzenleyici proteinler ve bakterisidal proteinler bunlardan bazılarıdır.<sup>1,2,3,12-14</sup> Bu büyüme faktörleri yeni oluşmakta olan matriske undiferansiye hücreleri çekerek iyileşmeye katkıda bulunur ve hücre bölünmesinin tetiğini çeker.<sup>15</sup> Lizozomal granüller de proteolitik enzimler ve asit hidrolaz enzimleri içerirler. Yoğun kor granülleri ise ADP/ATP, kalsiyum, serotonin, histamin, dopamin, katekolamin gibi platelet agonistlerini içerir. Plateletler damar içinde ve dalakda yüksek konsantrasyonda bulunur. Normal kanda yaklaşık milimetreküpde 140.000–400.000 kadardır. Dolaşımdaki yaşam sürelerini tamamladıktan sonra retikuloendotelial sistemde makrofajlarca temizlenir. Eksikliğinde trombositopeni ve sonucunda kanama bozuklukları meydana gelir.<sup>1,3</sup>

Yara iyileşmesi, kompleks, multiselüler bir süreçtir ve bir anlamda bariyer restorasyonunu amaçlar. Bu süreç içerisinde keratonisitlerin, fibroblastların, endotel hücrelerinin, makrofajların ve platelet gibi hücrelerin rol alıp, koordineli olarak çalışırlar. Bu hücrelerin migrasyonu, infiltrasyonu, proliferasyon ve diferansiyasyonu inflamatuvar bir yanıt oluşturarak, yeni doku oluşumunu ve yara kapanmasını sağlar. Klasik olarak inflamasyon, proliferasyon ve remodelling safhalarından oluşur. İşte bu kompleks süreç birçok büyüme faktörü, sitokin ve kemokinlerin kompleks sinyal iletişimleriyle düzenlenir.<sup>16</sup> Burada görev alan büyüme faktörleri üzerinde çok fazla araştırma yapılmaktadır ve bazı büyüme faktörlerinin klinik olarak uygulaması mevcuttur.<sup>17</sup> Plateletten zengin plazmanın tedavi amaçlı kullanılması fikri içeriğindeki yüksek miktardaki büyüme faktörleri nedeniyle ortaya çıkmıştır. PRP, yara iyileşme sürecinde temel rol oynayan büyüme faktörleri kompleksinin ana kaynağıdır.<sup>18,19</sup> Hem mitojenik hem de kemotaktik özelliği vardır.<sup>4,6</sup> PRP kullanımının çoklu büyüme faktörü içermesi, olog olması, platelet jel şeklinde verildiğinde yavaş salınması ve hemen ortamdan geri çekilmemesi, ihtiyaç duyulduğunda hemen hazırlanıp tatbik edilebilmesi, ofis şartlarında sık uygulanan bir yöntem olmasını sağlamıştır.<sup>9</sup> PRP plateletten zenginleştirilmiş plazma (plazma- enriched plazma, plateletten zengin konsantrasyon (platelet-rich consantrate), olog platelet jel (autologous platelet gel), platelet salıvereci (platelet releasate), plazmadan zengin büyüme faktörleri (PRGFs) olarak da adlandırılır.<sup>3,5,9,18</sup> Yaklaşık 30 yıldır kullanılmaktadır. İlk olarak Ferrari ve arkadaşları tarafından açık kalp ameliyatlarını takiben homolog kan ürünlerinin transfüzyonunu azaltmak amacıyla kullanılmıştır.<sup>20</sup> Kronik yaralarda 1985'den beri

kullanılan bir yöntemdir.<sup>21</sup> 1990'lı yılların başında hemostatik ve adhezif özellikleri nedeniyle bir fibrin jel olarak kullanılmıştır.<sup>22</sup> Günümüzde kullanım alanları daha çok cerrahi prosedürlerle ilgilidir. (Ortopedik girişimler,<sup>4,23-25</sup> dental ve oral girişimler,<sup>23,26-29</sup> maksillofasial cerrahi,<sup>3,26-28</sup> spinal cerrahi,<sup>3,26,30</sup> kalp by-pass ameliyatları angiogenesis gerektiren işlemler,<sup>26</sup> plastik cerrahideki flep kaydırma ameliyatları,<sup>15,25</sup> maküler lezyon, korneal epitelyal defektler.<sup>31,32</sup> Özellikle ortopedik ve travmatik cerrahide kemik, kartilaj ve doku defektlerinde en fazla gelecek vaat eden teknik olarak görülmektedir. Dermatoloji ve plastik cerrahide daha çok kronik yara, ülserler<sup>3,26,33</sup> ve yanık<sup>34</sup> bakımında kullanılmaktadır. Son yıllarda estetik tıp alanında da kullanılmaya başlanmıştır.<sup>35,36</sup> Diğer cerrahi girişimlerde olduğu gibi yaralarda daha çok jel formu kullanılır. Burada plateletten zengin plazmadaki yoğun büyüme faktörlerinin tropik etkisinden, plateletten zengin jelin de yapı iskelesi fonksiyonundan yararlanır.<sup>30</sup> Büyüme faktörlerinin hepsi tropik olmayıp, bazı alanlarda sadece proktif özellikleriyle başarılı olur.<sup>37-39</sup>

Normal bir pıhtıda %93 kırmızı kan, %6 platelet ve %1 ise beyaz kan hücresi bulunmaktadır. PRP'de bu oran platelet lehinedir. Yani platelet %93, kırmızı kan %6, beyaz kan hücresi ise %1'dir.<sup>40</sup> ELISA ve immunopresipitasyonla ölçüldüğünde içeriğinde 7 kat artmış TGF- $\beta$ , 30 kat artmış PDGF ve 10 kat artmış EGF saptanan çalışmalar mevcuttur.<sup>41</sup> Doku rejenerasyonu, yeni kapiller oluşum, epitelizasyonun artırılmasının yanında içerdiği az miktar lökosit ve salgıladığı lökosit atraktan sinyal proteinleriyle immün yanıtta katkıda bulunur. Yapılan çalışmalarda E. Coli, S. Aerus, C. Albicans ve C. Neoformans'a karşı antimikrobiyal ve antifungal özellikleri gösterilmiştir.<sup>42,43</sup> PDGF, hem platelet hem de makrofajda bulunur. Mezenşimal hücreler için mitojen ve kemoatraktandır. Travma bölgesinde revaskularizasyonu sağlar, kollajen sentezi, kök hücre ve osteoblast mitogenezinde rol alır. TGF- $\beta$ , 25 kd bir proteindir. Platelet ve makrofajda bulunur. Fibroblast, undiferensiyel kemik iliği hücreleri, preosteoblastları uyarır. Remodelizasyon safhasında rol alır. IGF, 7,5 kd ve 7,7 kd olarak iki formu vardır. Bunun da proosteoblast diferansiyasyonu ve osteoblast akümüülasyonu gibi görevleri vardır. VEGF ve EGF, angiogenesis, bazal membran formasyonu, endotel diferansiyasyonunda rol oynar. Bu büyüme faktörleri mezenşimal hücreler üzerindeki reseptöre bağlanırlar. Hücre içine ve hücre nükleuslarına penetre olmadıklarından dolayı tümör formasyonunu indüklemeler.<sup>44</sup>

PRP içeriğindeki maddeler konsantrasyon farkı nedeniyle basit difüzyonla tatbik bölgesindeki mikroçevreye yayılır. Verildiği bölgede kalması önemlidir. Jel olarak verildiğinde zaten greft materyali tarafından oluşturulan sınırlayıcı mikroçevre ve yüksek viskozitesi nedeniyle kan dolaşımına geçmesi zordur.<sup>2</sup> Genel olarak bu yöntemle çok iyi sonuçlar gösteren yayınlar olmakla birlikte bu yöntemin etkisiz olduğunu gösteren yayınlar da vardır. Buna sebep plateletten zengin plazma hazırlamadaki standardizasyon eksikliği (metodoloji farklılığı, santrifüj hızı, süresi), platelet

konsantrasyon oranı, farklı depolama zamanları, farklı greft materyali, kullanılan antikoagülan türü, proteinlerin miktarı ve türü, uygulama farklılıkları ve klinik durumların farklılıkları olabilir.<sup>3</sup> Bu konuyla ilgili standardizasyonun az olması PRP'nin tam olarak değerlendirilmesini zorlaştırır ve bu da bu yeni teknolojinin hak ettiği değerin tam olarak oluşmamasına neden olmaktadır.<sup>45</sup> Normalde iyi bir PRP'de en az 1 milyon platelet olmalıdır.<sup>5,24</sup> Daha yüksek oranda plateletin elde edilmesinin daha iyi sonuç vereceği düşüncesi yapılan çalışmalarla destek bulmamıştır.<sup>5</sup> Tersine daha yüksek konsantrasyonların yara iyileşmesini negatif yönde etkilediğini gösteren (apoptozise yol açtığı) yayınlar da vardır.<sup>46</sup> Ayrıca yüksek oranda TGF- $\beta$ , EGF ve PDGF' nin yara iyileşmesini bozduğu ve skar dokusunu artırdığı gösterilmiştir.<sup>16</sup> Antikoagulanlı durumda 8 saate kadar saklanabilir.<sup>3</sup> İşlem sırası PRP aktive edildikten sonra sekresyon 10-15 dakikada biter. 10. dakikada salınan faktörler en yüksek konsantrasyonda bulunurlar. İşlem yaparken bu özelliğe dikkat etmek gerekir.

Bu yöntemin kronik yaralarda kullanımının iyi sonuç verebileceğini bildiren olgulardan bir tanesi de kronik yara bölgesindeki büyüme faktörleri konsantrasyonların akut yara bölgesine oranla çok düşük olmasıdır. Kronik yara ile akut yara bölgesindeki büyüme faktörleri arasındaki farkın sebeplerinden biri de bu bölgedeki bakteriyel ve iltihabi hücre yükünün fazla oluşu, bu sebeple de proteinazlarla büyüme faktörlerinin metabolize edilmesidir.<sup>47,48</sup> Bu yöntem kronik yaralarda bir nevi bu büyüme faktörlerini yerine koyma tedavisi de olacaktır. Plateletlerin yara iyileşmesindeki bu kadar önemli işlevlerine rağmen trombositopenik hayvan ve kişilerde yara iyileşme sürecinde olabilecek değişikliklere rağmen yara iyileşmeye gidebilir. Bunun da sebebi olarak yara iyileşme sürecindeki kompensatuvar mekanizmaların rol oynayabileceği şeklinde düşünce gösterilmektedir.<sup>49</sup>

### **Plateletten Zengin Plazmanın Hazırlanışı**

Şu ana kadar FDA'in onayladığı az sayıda PRP ekstrakte etme ve toplama sistemi mevcuttur. Tabi bunun haricinde pazarlanan birçok PRP ekstrakte etme ve toplama sistemi mevcuttur.<sup>9,50-53</sup> Bu farklı sistemlerle elde edilen ortalama PRP volümü ve büyüme faktörü oranları farklılıklar göstermekte olup 2-8 kat arası artmış platelet konsantrasyonu elde etmemizi sağlar.<sup>9</sup> Çoğu PRP sistemi ortopedik endikasyonlar için geliştirilse de sadece yara iyileşmesi ve estetik tıp uygulamalarında kullanılanlardır. Bunlar dual veya tekli spin sistemlerini içerirler. Tekli sistem plazma konsantre etme de daha az etkilidir.<sup>54-55</sup> İdeal olarak PRP uygulamalarında işlem öncesi kan asit sitrat dekstroz içeren antikoagülanlı tüpler içine alınır. Antikoagülanlı kan santrifüje edildiğinde 3 kısma ayrılır. Alt kısım saf eritrositlerden oluşur, orta kısım buffy coat dediğimiz kısım platelet ve beyaz kan hücrelerinden oluşur ve en üst kısımda da plazma bulunur. Çekilen kanın yaklaşık %10 kadarı PRP olarak elde edilir. Elde edilen konsantre trombin veya kalsiyum klorid, kalsiyum glukonat gibi

platelet agonistleri eklenerek aktive edilir. Bu trombosit degranülasyonuna neden olur ve yüksek oranda büyüme faktörleri salınır. Bu faktörlerin aktif salınması kanın pıhtılaşmasından 10 dakika sonra başlar ve %95'i ilk bir saat içinde salgılanır. Trombositler yaşamlarının kalan 7 gününde kalan büyüme faktörlerini salgılamaya devam ederler. Bu yöntem PRP üretmede şimdiki metodolojinin temelini oluşturur. Önemli noktalardan bir tanesi ekstrakte etme sürecinde santrifüjde düşük G gücü kullanılmasıdır. Çünkü plateletlerin membran stabilizasyonu ve içeriğindeki sekretuar proteinlerin korunması, yani işlem öncesi aktive olmaması önemlidir.<sup>5,11</sup> Platelet aktivasyonu granül membranın iç yüzeyinde bulunan bir protein olan P selektin ölçülerek saptanabilir.<sup>11,50,51</sup>

Standart laboratuvar santrifüj cihazları kullanarak da PRP elde edilebilir. Fakat bu süreçte iki spin ve birçok transfer işlemi gerekir. Sonuçta sterilitenin korunması zordur. Dahası, bu tekniklerle elde edilen PRP içeriğindeki platelet ve onun da içeriğindeki büyüme faktörlerinin miktarları açısından güvenilir değildir. Bu nedenle kompakt ofis sistemleri geliştirilmiştir.<sup>6</sup> Uygulama yapılacak klinik duruma göre PRP süspansiyon ya da jel üreten sistemler mevcut olup estetik tıpta kullanılan sistemler cerrahi işlemlerde kullanılanlardan farklıdır.

Ülkemizde Regen Lab Kit®, İsviçre (Türkiye distribütörü, Sanovis), Tray Life Lab Kit®, İtalya (Türkiye distribütörü, Mezoklinik) olmak üzere kozmetik dermatolojide kullanılan PRP hazırlama kitleri mevcuttur. Bu tip kitlerin sayısı giderek artmaktadır. PRP dışında yara iyileşmesini artıran ve kaskad komponentlerinden elde edilen bir diğer ürün de fibrin jeldir( body glue). Bu ürün 1910 yılından beri bilinen özelliklerle tıkaç oluşturma fonksiyonu, hemostatik özelliği ve yara iyileşmesinde rolü olduğu için cerrahi işlemlerde ya da post travmatik işlemlerde kullanılır. Yalnız bu plateletten fakir plazma (PPP) kısmından elde edilir. Çünkü içeriğinde daha fazla fibrinojen ihtiva eder. Bu ürün iyi bir hemostatik maddedir. Ancak operasyon öncesi hastadan çok miktarda kan almak gerektiğinden ve fiyatı yüksek olduğundan kullanımı sınırlıdır.<sup>15,56-58</sup>

### PRP'nin Estetik Tıpta Kullanım Alanları

PRP'nin estetik tıpdaki kullanım alanları cilt gençleştirme, dermal augmentasyon, akne skarları, alopesi, melasma ve saç transplantasyonudur. Ayrıca kimyasal peeling, roller ve lazer gibi işlemlerden sonra yara iyileşmesini artırmak ve hızlandırmak amaçlı kullanılmaktadır.<sup>17,59-70</sup> Ancak bu kullanım alanlarında uygulamalar pozitif gözleme dayalı olup klinik çalışmalar oldukça sınırlıdır ve daha fazla sayıda kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## **PRP'nin Estetik Tıpta Uygulama Tekniği ve Sıklığı**

PRP enjeksiyonu için kullanılan teknikler; uygulama yeri, uygulanan katmanlar ve miktarlar yönünden hyalüronik asit ve mezoterapi ürünleri ile benzerdir. Uygulama sıklığı ile ilgili net protokoller olmamakla birlikte alopesilerde nokta (point by point) tekniği ile 2-4 haftada bir 3 veya 6 seans, cilt yenilemede napaj ve nokta tekniği kombinasyonu ile 2 haftada bir 3 seans, dermal augmentasyonda lineer tünel tekniği ile 3 haftada bir 2-3 seans şeklinde uygulanabilir.

## **Yan Etkiler ve Kontraendikasyonlar**

PRP otolog kandan hazırlandığı için immünolojik reaksiyonlar ve bulaşıcı hastalık transfer riski yoktur. Karsinogenez, hiperplazi veya tümör büyümesine neden olmadığı düşünülmektedir. Büyüme faktörleri, hücre nükleusundan çok hücre sitoplazmasına etki eder ve normal gen faktör ekspresyonunu aktive eder. Büyüme faktörleri mutajenik değildir ve doğal olarak gen regülasyonuna ve normal yara iyileşme feed-back kontrol mekanizmalarına etki eder. Eritem, ekimoz gibi enjeksiyon reaksiyonları dışında yan etkiler bildirilmemiştir. PRP, kritik trombositopeni, hipofibrinojenemi, hemodinamik dengesizlik, sepsis, antikoagülan tedavi alan, allerjik hastalarda, hamile ve emziren hastalarda, akut ve kronik enfeksiyonu olan hastalarda, tümör ve metastaz varlığında, otoimmün hastalığı olanlarda kullanılmamalıdır.<sup>62</sup>

## **Sonuç**

PRP, tıbbın birçok alanında halen kullanılmakta olup estetik tıpta da ümit vadeden bir uygulamadır. PRP uygulamalarının geliştirilebilmesi için kompleks yara iyileşme sürecinin çok iyi anlaşılması, buradaki immünoyolojik mekanizmaların bilinmesi, plateletlerin yapısı ve fizyolojisinin çok iyi anlaşılması gerekir. Ayrıca standart PRP hazırlama teknikleri ile ideal yöntemin bulunması, uygun dozların saptanması, kozmetik ve cerrahi amaçlı PRP işlemleri sonrası standart rehabilitasyon protokollerinin belirlenmesi için daha fazla sayıda kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## **Kaynaklar**

1. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2482-2494.
2. Arora NS, Ramanayake T, Ren YF ve ark. Platelet-rich plasma: a literature review. *Implant Dent* 2009; 18: 303-310.
3. Eppley BL, Pietrzak WS, Blanton M. Platelet-rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118: 147e-159e.
4. Wrotniak M, Bielecki T, Gazdzik TS. Current opinion about using the platelet-rich gel in orthopaedics and trauma surgery. *Ortop Traumatol Rehabil* 2007; 9: 227-238.

5. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent* 2001; 10: 225-228.
6. Everts PA, Brown Mahoney C, Hoffmann JJ ve ark. Platelet-rich plasma preparation using three devices: implications for platelet activation and platelet growth factor release. *Growth Factors* 2006; 24: 165-171.
7. Millington JT, Norris TW. Effective treatment strategies for diabetic foot wounds. *J Fam Pract* 2000; 49: S40-48.
8. Steed DL, Goslen JB, Holloway GA ve ark. Randomized prospective double-blind trial in healing chronic diabetic foot ulcers. CT-102 activated platelet supernatant, topical versus placebo. *Diabetes Care* 1992; 15: 1598-1604.
9. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 489-496.
10. Floege J, Eitner F, Alpers CE. A new look at platelet-derived growth factor in renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 12-23.
11. Gonshor A. Technique for producing platelet-rich plasma and platelet concentrate: background and process. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2002; 22: 547-557.
12. Rozman P, Bolta Z. Use of platelet growth factors in treating wounds and soft-tissue injuries. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2007; 16: 156-165.
13. Lacci KM, Dardik A. Platelet-rich plasma: support for its use in wound healing. *Yale J Biol Med*; 83: 1-9.
14. Hom DB. New developments in wound healing relevant to facial plastic surgery. *Arch Facial Plast Surg* 2008; 10: 402-406.
15. Bhanot S, Alex JC. Current applications of platelet gels in facial plastic surgery. *Facial Plast Surg* 2002; 18: 27-33.
16. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS ve ark. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen* 2008; 16: 585-601.
17. Sclafani AP. Platelet-rich fibrin matrix for improvement of deep nasolabial folds. *J Cosmet Dermatol*; 9: 66-71.
18. Mehta S, Watson JT. Platelet rich concentrate: basic science and current clinical applications. *J Orthop Trauma* 2008; 22: 432-438.
19. Petrova N, Edmonds M. Emerging drugs for diabetic foot ulcers. *Expert Opin Emerg Drugs* 2006; 11: 709-724.
20. Ferrari M, Zia S, Valbonesi M ve ark. A new technique for hemodilution, preparation of autologous platelet-rich plasma and intraoperative blood salvage in cardiac surgery. *Int J Artif Organs* 1987; 10: 47-50.
21. Driver VR, Hanft J, Fylling CP ve ark. A prospective, randomized, controlled trial of autologous platelet-rich plasma gel for the treatment of diabetic foot ulcers. *Ostomy Wound Manage* 2006; 52: 68-70, 2, 4 passim.
22. Gibble JW, Ness PM. Fibrin glue: the perfect operative sealant? *Transfusion* 1990; 30: 741-747.
23. El-Sharkawy H, Kantarci A, Deady J ve ark. Platelet-rich plasma: growth factors and pro- and anti-inflammatory properties. *J Periodontol* 2007; 78: 661-669.
24. Mishra A, Woodall J, Jr., Vieira A. Treatment of tendon and muscle using platelet-rich plasma. *Clin Sports Med* 2009; 28: 113-125.
25. Frechette JP, Martineau I, Gagnon G. Platelet-rich plasmas: growth factor content and roles in wound healing. *J Dent Res* 2005; 84: 434-439.



26. Pietrzak WS, Eppley BL. Platelet rich plasma: biology and new technology. *J Craniofac Surg* 2005; 16: 1043-1054.
27. Lindeboom JA, Mathura KR, Aartman IH ve ark. Influence of the application of platelet-enriched plasma in oral mucosal wound healing. *Clin Oral Implants Res* 2007; 18: 133-139.
28. Nikolidakis D, Jansen JA. The biology of platelet-rich plasma and its application in oral surgery: literature review. *Tissue Eng Part B Rev* 2008; 14: 249-258.
29. Shashikiran ND, Reddy VV, Yavagal CM ve ark. Applications of platelet-rich plasma (PRP) in contemporary pediatric dentistry. *J Clin Pediatr Dent* 2006; 30: 283-286.
30. Shen YX, Fan ZH, Zhao JG ve ark. The application of platelet-rich plasma may be a novel treatment for central nervous system diseases. *Med Hypotheses* 2009; 73: 1038-1040.
31. Anitua E, Sanchez M, Nurden AT ve ark. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. *Trends Biotechnol* 2006; 24: 227-234.
32. Sampson S, Gerhardt M, Mandelbaum B. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2008; 1: 165-174.
33. Salemi S, Rinaldi C, Manna F ve ark. Reconstruction of lower leg skin ulcer with autologous adipose tissue and platelet-rich plasma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008; 61: 1565-1567.
34. Henderson JL, Cupp CL, Ross EV ve ark. The effects of autologous platelet gel on wound healing. *Ear Nose Throat J* 2003; 82: 598-602.
35. Ebisawa K, Kato R, Okada M ve ark. Cell therapy for facial anti-aging. *Med J Malaysia* 2008; 63 Suppl A: 41.
36. Kakudo N, Minakata T, Mitsui T ve ark. Proliferation-promoting effect of platelet-rich plasma on human adipose-derived stem cells and human dermal fibroblasts. *Plast Reconstr Surg* 2008; 122: 1352-1360.
37. Sariguney Y, Yavuzer R, Elmas C ve ark. Effect of platelet-rich plasma on peripheral nerve regeneration. *J Reconstr Microsurg* 2008; 24: 159-167.
38. Bernuzzi G, Tardito S, Bussolati O ve ark. Platelet gel in the treatment of cutaneous ulcers: the experience of the Immunohaematology and Transfusion Centre of Parma. *Blood Transfus*; 8: 237-247.
39. Dougherty EJ. An evidence-based model comparing the cost-effectiveness of platelet-rich plasma gel to alternative therapies for patients with nonhealing diabetic foot ulcers. *Adv Skin Wound Care* 2008; 21: 568-575.
40. Carlson NE, Roach RB, Jr. Platelet-rich plasma: clinical applications in dentistry. *J Am Dent Assoc* 2002; 133: 1383-1386.
41. Babbush CA, Kevy SV, Jacobson MS. An in vitro and in vivo evaluation of autologous platelet concentrate in oral reconstruction. *Implant Dent* 2003; 12: 24-34.
42. Bielecki TM, Gazdzik TS, Arendt J ve ark. Antibacterial effect of autologous platelet gel enriched with growth factors and other active substances: an in vitro study. *J Bone Joint Surg Br* 2007; 89: 417-420.
43. Tang YQ, Yeaman MR, Selsted ME. Antimicrobial peptides from human platelets. *Infect Immun* 2002; 70: 6524-6533.
44. Schmitz JP, Hollinger JO. The biology of platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59: 1119-1121.

45. Martinez-Zapata MJ, Marti-Carvajal A, Sola I ve ark. Efficacy and safety of the use of autologous plasma rich in platelets for tissue regeneration: a systematic review. *Transfusion* 2009; 49: 44-56.
46. Weibrich G, Hansen T, Kleis W ve ark. Effect of platelet concentration in platelet-rich plasma on peri-implant bone regeneration. *Bone* 2004; 34: 665-671.
47. Robson MC. The role of growth factors in the healing of chronic wounds. *Wound Repair Regen* 1997; 5: 12-17.
48. Cooper DM, Yu EZ, Hennessey P ve ark. Determination of endogenous cytokines in chronic wounds. *Ann Surg* 1994; 219: 688-691; discussion 91-92.
49. Szpaderska AM, Egozi EI, Gamelli RL ve ark. The effect of thrombocytopenia on dermal wound healing. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 1130-1137.
50. Eppley BL, Woodell JE, Higgins J. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114: 1502-1508.
51. Kevy SV, Jacobson MS. Comparison of methods for point of care preparation of autologous platelet gel. *J Extra Corpor Technol* 2004; 36: 28-35.
52. Waters JH, Roberts KC. Database review of possible factors influencing point-of-care platelet gel manufacture. *J Extra Corpor Technol* 2004; 36: 250-254.
53. Marlovits S, Mousavi M, Gabler C ve ark. A new simplified technique for producing platelet-rich plasma: a short technical note. *Eur Spine J* 2004; 13 Suppl 1: S102-106.
54. Gandhi A, Bibbo C, Pinzur M ve ark. The role of platelet-rich plasma in foot and ankle surgery. *Foot Ankle Clin* 2005; 10: 621-637, viii.
55. Crovetti G, Martinelli G, Issi M ve ark. Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds. *Transfus Apher Sci* 2004; 30: 145-151.
56. Man D, Plosker H, Winland-Brown JE. The use of autologous platelet-rich plasma (platelet gel) and autologous platelet-poor plasma (fibrin glue) in cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg* 2001; 107: 229-37; discussion 38-39.
57. Tischler M. Platelet rich plasma. The use of autologous growth factors to enhance bone and soft tissue grafts. *N Y State Dent J* 2002; 68: 22-24.
58. Mann KG. Thrombin formation. *Chest* 2003; 124: 4S-10S.
59. Lemperle G, Holmes RE, Cohen SR ve ark. A classification of facial wrinkles. *Plast Reconstr Surg* 2001; 108: 1735-50; discussion 51-52.
60. Sclafani AP, Romo T, 3rd, Ukrainsky G ve ark. Modulation of wound response and soft tissue ingrowth in synthetic and allogeneic implants with platelet concentrate. *Arch Facial Plast Surg* 2005; 7: 163-169.
61. Hom DB, Linzie BM, Huang TC. The healing effects of autologous platelet gel on acute human skin wounds. *Arch Facial Plast Surg* 2007; 9: 174-183.
62. Azzena B, Mazzoleni F, Abatangelo G ve ark. Autologous platelet-rich plasma as an adipocyte in vivo delivery system: case report. *Aesthetic Plast Surg* 2008; 32: 155-158; discussion 9-61.
63. Redaelli A, Romano D, Marciano A. Face and neck revitalization with platelet-rich plasma (PRP): clinical outcome in a series of 23 consecutively treated patients. *J Drugs Dermatol*; 9: 466-472.
64. Kim DS, Park SH, Park KC. Transforming growth factor-beta1 decreases melanin synthesis via delayed extracellular signal-regulated kinase activation. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36: 1482-1491.

65. Englaro W, Bertolotto C, Busca R ve ark. Inhibition of the mitogen-activated protein kinase pathway triggers B16 melanoma cell differentiation. *J Biol Chem* 1998; 273: 9966-9970.
66. Hemesath TJ, Price ER, Takemoto C ve ark. MAP kinase links the transcription factor Microphthalmia to c-Kit signalling in melanocytes. *Nature* 1998; 391: 298-301.
67. Takakura N, Yoshida H, Kunisada T ve ark. Involvement of platelet-derived growth factor receptor-alpha in hair canal formation. *J Invest Dermatol* 1996; 107: 770-777.
68. Yano K, Brown LF, Detmar M. Control of hair growth and follicle size by VEGF-mediated angiogenesis. *J Clin Invest* 2001; 107: 409-417.
69. Uebel, C. O. Presented at the Annual Scientific Meeting of the American Society of Plastic Surgeons in Philadelphia, Pennsylvania, Oct. 9-13, 2004.
70. Greco, J. The effects of autologous platelet rich plasma and various growth factors on non-transplanted miniaturized hair. *Hair Transplant Forum International*. Florida, March/April 50-51, 2009.

### *Helicobacter pylori*

Özer ARICAN, Özlem SARI

Midede kolonize olan mikroorganizmalar yüz yıldan fazladır bilinmesine rağmen bunların gastritle ilişkisi ancak yaklaşık kırk yıl önce ortaya konulabilmiştir. İki Avusturyalı araştırmacı Barry J. Marshall ve Robbin Warren ilk kez mide mukozasından bu bakteriyi izole etmişler ve adına da sırasıyla önce *Campylobacter pylori*'ye benzerliğinden dolayı *Campylobacter pyloridis* sonra da *Campylobacter pylori* demişlerdir. Bu buluşları ile de 2005 yılında Tıp/Fizyoloji dalında Nobel ödülüne layık görülmüşlerdir. Ancak daha sonra yapılan diğer çalışmalarla *Campylobacter pylori*'den farklı bir bakteri olduğu görülerek bu bakterinin adı *Helicobacter pylori* (HP) olarak yeniden isimlendirilmiştir.<sup>1-3</sup> O zamanlardan bu yana da bu bakteri hakkında on binlerce çalışma yapılmış, makaleler ve kitaplar yazılmış olup hâlen kendi adıyla bir dergi basılmakta olduğu da dikkat çekmektedir. Bu makalede, HP'nin sebep olabileceği bazı dermatolojik hastalıklar güncel literatür verileri eşliğinde tartışılacaktır.

HP, mikroaerofilik, spiral, kıvrımlı ve gram negatif bir basildir. Bakteri 2.5-5.0 µm uzunluğunda yaklaşık 0.5 mikron genişliğinde olup birbirinden bağımsız hareket eden, her yöne doğru ve hızlı tirbuşon hareketini sağlayan 4-8 adet unipolar flajelası mevcuttur (Şekil 1). En iyi 37 °C'de kan veya serumla zenginleştirilmiş agarda inkübasyondan sonra 3-5 günde ürer. Stres altında spiral morfolojisini kaybederek kokoid forma döner. Bu form, metabolik olarak aktif ve hayvan modellerinde bulaşıcı olsa da kültüre edilemez.<sup>4</sup>



Şekil 1. *Helicobacter pylori*

(<http://en.wikipedia.org/wiki/File:EMpylori.jpg> internet adresinden alınmıştır.)

HP, mide mukozasına yerleştiğinde nötrofil ve monosit göçü ile mukozal inflamasyon meydana gelmektedir. Mikroorganizmanın farklı özellikleri olan pek çok toksin salgıladığı *in vivo* ve *in vitro* olarak gösterilmiştir (Tablo 1).<sup>5-7</sup> Bu toksinlerin mide ve duodenum kadar aynı zamanda vücudun diğer organları için de zararlı etkileri olabilir. Bu nedenle olsa gerek tıbbın her gün sayısı artan birçok farklı alanında pek çok araştırmacı bu konuya eğilmiş ve HP ile gerek mide-barsak gerekse de diğer pek çok sistemik hastalık arasında bir bağlantı kurmaya çalışmışlardır (Tablo 2).<sup>6-15</sup> Ayrıca; HP suşları arasındaki işlevsel farklar, virülans ve ortaya çıkan doku hasarı ile ilişkili olabilir.

**Tablo 1.** *Helicobacter pylori* (HP) tarafından salgılanan ekzotoksinler ve etkileri<sup>5-7</sup>

Faktör	Kaynak	Toksik Etkisi
<b>Asetaldehit</b>	HP alkol dehidrojenaz	Proteinlerin denatürasyonu ve lipid peroksidasyonunun uyarılması
<b>Amonyak</b>	HP üreaz	Protein denatürasyonu ve lizozomların vakuolizasyonunun inhibisyonu
<b>Katalaz</b>	HP	HP için toksik nötrofil kaynaklı hidrojen peroksitin degradasyonu
<b>Hemolizin</b>	HP fosfolipaz?	Hemoliz
<b>Lipopolisakarit (LPS)-O</b>	HP hücre duvarı	Düşük biyolojik aktiviteli ama mûsin glikozilasyonunun inhibisyonu
<b>Lizolesitin</b>	HP fosfolipazları	Ülser oluşumuna yol açan sitotoksik bileşim
<b>Mukolitik faktör</b>	Bilinmiyor	Mûsinin degradasyonu
<b>Platelet aktive edici faktör</b>	Bilinmiyor	Çeşitli organlarda potent inflamatuvar mediyatör
<b>Vakuolleştirici sitotoksin (VacA)</b>	%50 HP sitotoksinleri	Bilinmeyen bir mekanizma ile ökaryotik hücrelerde vakuolizasyon
<b>Sitotoksin ilişkili gen proteini (CagA)</b>	HP	Sitotoksin oluşumu ile hücre hasarı
<b>Isı şok proteinleri</b>	HP	Otoimmünite

Üreaz, flagella ve adheziner gibi yapı ve toksinler bütün suşlarda bulunur. Bunlar patogeneze ve kolonizasyon için önemlidirler. Hücre ve doku hasarı yaptığı gösterilmiş olan 87 kiloDalton ağırlığındaki vakuolleştirici sitotoksin (**VacA**) de tüm suşlarda bulunmasına karşın sitotoksinle ilişkili A geni (**cagA**), **cagE** (*picA* ve *picB*), (*induced by contact with epithelium*) **iceA**, (*blood group antigen-binding adhesin*) **babA2**, (*sialic acid-binding adhesin*) **SabA**, (*duodenal ulcer-promoting gene A*) **dupA** ve (*outer inflammatory protein*) **oipA** genleri ise suşların yalnız bir bölümünde bulunur. yaklaşık 30 genden oluşan ve **cag PaI** (Cag patojenite adası) denilen bir adanın içinde bulunmaktadır. Cag PaI'daki genlerin çoğu 'Tip IV Sekresyon Sistemi' (**T4SS**) olarak adlandırılan bir yapının parçasıdır. T4SS'nin ve diğer bilinmeyen faktörlerin etkisi ile tam olarak bilinemesi de nükleer faktör- $\kappa$ B (**NF- $\kappa$ B**) ve *mitogen-activated protein kinases* (**MAPK**) yardımı ile özellikle TNF-alfa, IL-1Beta, 6 ve 8 olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin salınımı uyarılır (Şekil 2). HP, proteinleri disülfid bağlarından

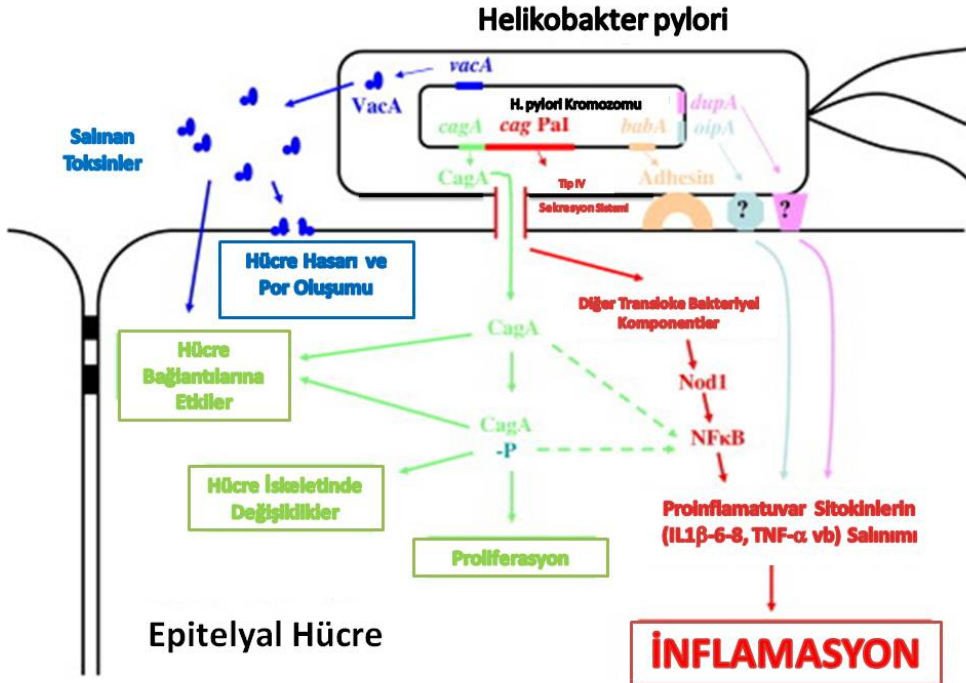
keserek denatüre eden thioeredoxin enzimine sahiptir. Bu enzim sayesinde mukus tabakası içerisindeki münisleri ve konakta salgılanan Ig'leri denatüre ederek immü-niteyi etkisiz hale getirir.<sup>16-19</sup>

**Tablo 2.** Etiyopatogenezinde *Helicobacter pylori* ile ilişkilendirilen\* ya da şüphelenilen sistemik ve dermatolojik hastalıklar<sup>6-15</sup>

<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	Gastrik kanser* Gastrit* MALT lenfoma* Peptik ülser*
<b>Kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar</b>	Koroner arter hastalıkları Migren, İnme Primer Raynoud fenomeni
<b>Deri hastalıkları</b>	Alopesi areata Atopik dermatit Behçet hastalığı Kronik ürtiker İmmün trombositopenik purpura* Skleroderma Nodüler prurigo Pruritus Psoriasis, Liken plan Rekürren aftöz stomatit Rozasea Henoch-Schoenlein purpurası Sjögren sendromu Sweet sendromu
<b>Akciğer hastalıkları</b>	Bronşial astım Kronik obstrüktif bronşiektazi Akciğer kanseri Pulmoner tüberküloz
<b>Hepatobiliyer hastalıklar</b>	Kolanjiyosellüler karsinom Safra taşı oluşumu Karaciğer sirozu Hepatosellüler karsinom
<b>İntestinal hastalıklar</b>	Enterik hastalıklar İnflamatuvar barsak hastalıkları Hiperemezis gravidarum
<b>Nörolojik hastalıklar</b>	Alzheimer hastalığı Parkinson hastalığı
<b>Endokrinolojik hastalıklar</b>	Diabetes mellitus Otoimmün tiroidit
<b>Diğerleri</b>	Mide dışı MALT lenfoma Büyüme geriliği Demir eksikliği anemisi* Ani infant ölümü

HP infeksiyonuna bağlı gastrointestinal sistem dışı bulguların ortaya çıkmasını açıklamak için çeşitli teoriler önerilmiştir. Bunların başlıcaları; atrofik gastrit, gastrik vas-

küler permeabilite artışı, salınan inflamatuvar mediyatörler, moleküler taklit ve oluşan sistemik immün yanıt olarak sayılabilir. Öte yandan HP'nin immün bozukluğu olanlarda, idiyopatik barsak dışı hastalıkların patojenik etkeni olarak rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle; etken tedavi ile yok edilse bile infeksiyon aracılı immün yanıt devam edeceğinden tedavilerin hastalıkların kısa dönemli iyileşmelerinin dışında tamamen düzelmesini sağlayamayacağı düşünülmektedir.<sup>9</sup> Hastalığın tanısında kullanılan non-invazif ve invazif yöntemler Tablo 3'de özetlenmiştir. İnfekte kişilerde HP antijenlerine karşı bazı otoantikörler saptanmaktadır. IgM yapısında olanların akut infeksiyon tanısında bir yeri yoktur. IgA ve G yapısındaki antikörleri ise infeksiyonun tedavi edilmesi ile serumda azalan miktarlarda saptamak mümkündür. CagA'ya karşı antikörler ise hem mide mukozasında hem de serumda bulunabilir ve büyük ihtimalle daha virülen organizmaları işaret ediyor olabilirler.<sup>18-21</sup> Günümüzde hastalığın tedavisinde en sık uygulanan tedavi rejimleri ve buralarda kullanılan ajanlar da Tablo 4'de gösterilmiştir. Etkene yönelik aşı çalışmaları da sürdürmektedir. Tedaviden sonra en erken dört hafta sonra olmak üzere tanı yöntemleri ile eradikasyon doğrulanmalıdır. Etkenle reinfeksiyon ise nadirdir.<sup>18,19,22</sup>



**Şekil 2.** *Helicobacter pylori* virülans faktörleri ve etkilerinin şematize halde özet olarak gösterimi (Kaynak 16'dan uyarlanmıştır.)

**Tablo 3.** Günümüzde *Helicobacter pylori* tanısında kullanılan yöntemler<sup>18-21</sup>

Non-invazif Testler	İnvazif Testler
Serumda HP serolojisi (IgA-G ve anti-cagA)	Üst gastrointestinal sistem endoskopisi
C <sup>13</sup> -üre kan testi	Biyopsi üreaz testi
Tükrük testleri (Seroloji, PZR)	Histopatoloji
Fekal testler (Hızlı fekal antijen testi, ELİSA, PZR, kültür)	Fırça sitolojisi
Üre nefes testi	Kültür ve sensitivite testleri
	Moleküler yöntemler (PZR)

PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

HP, insanlardaki en yaygın kronik bakteriyel infeksiyonlardan biridir ve dünya nüfusunun en az yarısının etkilendiği düşünülmektedir. Mikroorganizma her yaş grubunu etkilemektedir. Gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere göre daha erken ortaya çıkmaktadır. Amerika'da beyazlarda diğer ırklara göre daha az rastlanmaktadır ve bu durum sosyoekonomik farklara bağlanmaktadır.<sup>4,20</sup>

**Tablo 4.** *Helicobacter pylori* tedavisinde kullanılan tedavi rejimleri<sup>18,19,22</sup>

Birincil Olarak (7-14 gün) Üçlü Tedavi	İkincil Olarak (10-14 gün) Dörtlü Tedavi
1. PPI Lansoprazol (2x30 mg/g), omeprazol (2x20 mg/g), pantoprazol (2x40 mg/g), rabeprazol (2x30 mg/g), esomeprazol (1x40 mg/g)	1. PPI Lansoprazol (2x30 mg/g), omeprazol (2x20 mg/g), pantoprazol (2x40 mg/g), rabeprazol (2x30 mg/g), esomeprazol (1x40 mg/g)
2. Klaritromisin (2x500 mg/g)	2. Bizmut (4x525 mg/g)
3. Amoksisillin (2x1000 mg/g) veya Metronidazol (2x500 mg/g)	3. Metronidazol (4x250 mg/g)
	4. Tetrasiklin (4x500 mg/g)

PPI: Proton pompa inhibitörü.

### Helicobacter Pylori ve Dermatolojik Hastalıklar

**Kronik ürtiker:** Kronik ürtiker etiyolojisinde pek çok değişik faktör rol oynamakta olup bunlardan biri de infeksiyonlardır.<sup>23</sup> Bu nedenle de pek çok araştırmacı kronik ürtiker olgularında bu mikroorganizma ile hastalık arasında bir bağ olup olmadığını araştırmışlardır. İlk olarak Kolibasova ve ark.<sup>24</sup> 30 kronik ürtiker olgusunun 21'inde HP tespit etmişler ve anti-HP tedavi ile ürtiker lezyonlarının kaybolduğunu bildirmişlerdir. Bu çarpıcı sonucu yeni çalışmalar takip etmiştir (Tablo 5).<sup>23-62</sup> Bu çalışmaların bir kısmı sadece etkeni ortaya koymaya yönelik yapılmıştır. Bir kısmında ise tedavi uygulayarak hastalar gözlemlenmişken, bir kısmında da hem etken gösterilmiş hem de tedavi yaparak HP eradikasyonunun sonucu değerlendirilmiştir. Dünyanın farklı bölgelerinde yapılan kırka yakın bu çalışmada, farklı tanı metotları ve farklı tedavi yöntemleri uygulanmış olsa da, genelde hastalarda HP pozitifliğinin ürtikeri olmayan kontrollerden daha sık görüldüğü ancak hastaların anti-HP tedavisinden



çok farklı oranlarda (%3-100) yarar görebildikleri anlaşılmaktadır. Ayrıca anti-HP tedavilerinin ürtikeri kötüleştirebileceği de bildirilmiştir.<sup>63</sup>

**Tablo 5.** Ürtiker ve *Helicobacter pylori* ilişkisini araştıran bazı çalışmalar

İlk Araştırmacının Soyadı ve Ülkesi, Yayın Yılı	Tanı Metodu	HP (+) Hasta	HP (+) Kontrol	Tedavi	Remisyon
Kolibasova <sup>24</sup> , 1994 (Almanya)	P	21/30	-	Bi, M, Ab	21/21
Bohmeyer <sup>25</sup> , 1996 (Almanya)	P	8	-	A, PPI	8/8
Tebbe <sup>26</sup> , 1996 (Almanya)	ÜNT, KS	17/25	-	Ab, Bi, PPI	8/17
Kalas <sup>27</sup> , 1996 (Macaristan)	KS	17/40	-	Bi, M, Ab	40/40
Özkaya-Beyazıt <sup>28</sup> , 1998 (Türkiye)	HÜT, P	27/35	-	A, K, PPI	5/17
Wedi <sup>29</sup> , 1998 (Almanya)	KS, P	27/100	-	-	-
Di Campi <sup>30</sup> , 1998 (İtalya)	ÜNT	23/42	-	A, K, PPI	20/23
Liutu <sup>31</sup> , 1998 (Finlandiya)	KS	40/107	-	-	-
İkinci <sup>32</sup> , 1998 (Türkiye)	P	22/35	8/24	-	-
Valsecchi <sup>33</sup> , 1998 (İtalya)	KS, ÜNT	78/125	-	-	3/31
Schrutka-Koelbl <sup>34</sup> , 1998 (Avusturya)	-	-	-	-	-
Schnyder <sup>35</sup> , 1999 (İsviçre)	-	12	-	A, PPI	3
Wustlich <sup>36</sup> , 1999 (Almanya)	-	-	-	A, PPI	8/30
Bonamigo <sup>37</sup> , 1999 (Brezilya)	KS	12/18	6/18	A, M, PPI	6/18
Erel <sup>39</sup> , 2000 Türkiye	HÜT, P	29/38	-	-	1/29
Hook-Nikanne <sup>40</sup> , 2000 Finlandiya	KS	57/231	-	A, M, PPI	30/35
Daudén <sup>41</sup> , 2000 İspanya	ÜNT	17/25	-	A, K, PPI	3/17
Radenhausen <sup>42</sup> , 2000 Almanya	ÜNT, KS	29/45	-	Ab, PPI	16/29
Hücumenoğlu <sup>43</sup> , 2000 Türkiye	HÜT, P	34/50	20/40	-	-
Shiotani <sup>44</sup> , 2001, Japonya	KS	-	-	A, K, M, PPI	19/26
Gaig <sup>45</sup> , 2002 İspanya	ÜNT	20/49	-	A, K, PPI	4/9
Sakurane <sup>46</sup> , 2002 Japonya	KS	15/50	-	-	9/15
Arican <sup>23</sup> , 2002 Türkiye	P	27/31	11/20	A, K, PPI	5
Moriera <sup>47</sup> , 2003, Portekiz	ÜNT	15/21	-	A, K, PPI	3/14
Polat <sup>48</sup> , 2003 Türkiye	P	20/31	6/24	-	-
Öztürkcan <sup>49</sup> , Türkiye 2003	KS, P	40/68	348/657	-	-
Fukuda <sup>50</sup> , 2004 Japonya	KS, P	26/50	48/100	A, K, PPI	17/26
Vázquez <sup>51</sup> , 2004 İspanya	-	-	-	-	42/55
Magen <sup>52</sup> , 2007 İsrail	ÜNT	45/78	-	A, K, PPI	-
Yadav <sup>53</sup> , 2008 Hindistan	KS, P	460	-	-	39/49
Helmig <sup>54</sup> , 2008 Almanya	ÜNT	74	-	-	-
Sadighha <sup>55</sup> , 2009 İran	KS	56/75	42/75	-	-
Abdou <sup>56</sup> , 2009 Mısır	P	20/35	-	-	28/35
Akashi <sup>58</sup> , 2011 Japonya	KS	25/82	-	-	-
Campanati <sup>61</sup> , 2012 İtalya	ÜNT	11/48	-	-	-
Magen <sup>62</sup> , 2013 İsrail	ÜNT	29/46	-	A, K, PPI	5/18

Ab: Antibiyotik, A: Amoksisilin, Bi: Bizmut, HP: *Helicobacter pylori*, GS: Gaitada Seroloji, HÜT: Hızlı Üreaz Testi, K: Klaritromisin, M: Metranidazol, P: Histopatoloji, PPI: Proton Pompa İnhibitörü, KS: Kanda Seroloji, ÜNT: Üre Nefes Testi.

Kronik ürtikerde HP virülansı ile konak ve çevresel faktörler birlikte rol alıyor olabilirler.<sup>31</sup> HP'nin mide mukozasına yerleşmesini takiben artan vasküler permeabilitenin hastada gıdalarla alınan alerjenlerden dolayı immünolojik uyarı yapabileceği ve çeşitli mediyatörleri aktive edebileceği ya da gastrointestinal mukozada artan ve sisteme salınan HP antijenlerine özgü IgE'lerin ürtikerin oluşumundan sorumlu olabileceği düşünülmektedir.<sup>9</sup> HP'nin ürtikerli hastalarda moleküler taklit yolu ile dola-

şımda bulunan IgE ve/veya bunun FcεRI reseptörüne karşı otoantikor yapımını tetiklediği bir diğer kabul gören görüştür.<sup>64</sup> Ancak HP pozitif kronik ürtikerli hastalarda otolog serum deri testi pozitifliği üzerine yapılan çalışma sonuçları çelişkilidir.<sup>65-68</sup> Diğer yandan HP'nin çeşitli antijenik yapılarına karşı oluşan A ve G yapısındaki immünglobülinler de patogenezden sorumlu olabilirler.<sup>69</sup> Buna ilaveten dolaşımdaki HP'ye özgü antikorlar ile doğru orantılı olarak artan kompleman tüketiminin de ürtikerin gelişiminde rolü olabileceği iddia edilmiştir.<sup>70</sup>

HP infeksiyonunun kronik ürtikerdeki rolü hâlâ tartışmalı bir konudur. Yapılan çalışmalardaki temel iki eksiklik tedavi sonrası HP eradikasyonunun çoğunda doğrulanmamış olması ve hastaların kısa süreli izlenmesi nedeniyle uzun dönemde bu hastaların semptom durumlarına ait verilerinin olmayışıdır. Bununla beraber kronik ürtikerli hastalarda HP'nin tetikleyici olabileceği göz önüne alınarak hastalara uygun yöntemlerle HP araştırması yapılabilir. Şüphesiz fayda görecektir hastaların yaşam kalitesi de yükselecektir. Bu nedenle seçilmiş ve HP ile infekte olduğu gösterilmiş idiyopatik kronik ürtikerli olgularda anti-HP tedavisinin yararlı olabileceği söylenebilir.

**Rozasea:** Bu hastalığın da sebebi tam olarak henüz gösterilebilmiş değildir. Bu nedenle de hastalığın etiyojisini aydınlatmaya yönelik çalışmalarda HP üzerinde de durulduğu dikkati çekmektedir. İlk olarak 1994 yılında Rebora ve ark.<sup>71</sup> bir grup rozasealı hastada %84 oranında HP'yi pozitif bulmuşlardır. Aynı zamanda metronidazol gibi anti-HP bir ilacın rozaseada etkin bir tedavi ajanı olmasına da bağlı olarak bu yayını pek çok olgu sunumu ve çalışma takip etmiştir (Tablo 6).<sup>49,72-92</sup> Bunlarda, ürtikerde olduğu gibi bir kısmında HP sıklığı bakılmışken bir kısmında da tedavi sonrası hasta semptomları değerlendirilmiştir. Ortaya çıkan sonuçlar kronik ürtikere göre daha olumludur.<sup>93</sup> Ürtikerde bahsi geçen teoriler burada da geçerlidir. Ayrıca birçok yazar rozasea ile HP arasındaki ilişkiyi daha çok hastalıkta artan oksidatif strese bağlasa da yapılan detaylı bir çalışma bu görüşü desteklememiştir.<sup>94</sup> Dermatolojik hastalıklar arasında HP ile ilişkisi açısından kronik ürtikerden sonra en çok çalışma yapılan ikinci hastalık olan rozaseada da HP durumuna göre uygun bir tedavi hastanın semptomlarında rahatlama sağlayabilecektir. Ancak bunun sürekliliğine ilişkin veri olmadığı da akılda tutulmalıdır.

**Alopesi:** İmmünolojik ve otoimmün bir hastalık olarak kabul ettiğimiz alopesinin etiopatogenezi günümüzde hâlâ karanlık noktalar içermektedir. Bu hastalarda da hastalık ile HP infeksiyonu arasındaki ilişki çeşitli araştırmalara konu olmuştur. Ancak yapılan çalışmalarda alopesi ile HP arasında bir bağlantı kurulamamıştır.<sup>95,96</sup>

**Anjiödem:** Gerek akiz gerekse de herediter anjiödemle ilgili olarak hem olgu sunumları<sup>97-101</sup> hem de çalışma<sup>102-104</sup> sonuçları literatürde mevcuttur. Veriler hastaların HP eradikasyon tedavilerinden fayda görebileceğine işaret etmektedir.

**Tablo 6.** Rozasea ve *Helicobacter pylori* ilişkisini araştıran önemli çalışmalar

İlk Araştırmacının Soyadı ve Ülkesi, Yayın Yılı	Tamı Metodu	HP (+) Hasta	HP (+) Kontrol	Tedavi	Remisyon
Jansen <sup>72</sup> , Almanya 1995	P	42/50	39/50	A, K, PPİ	Hastalarda 16/20 ve Kontrollerde 17/20
Jones <sup>74</sup> , Avusturya 1998	ÜNT/P	47/204	29/133	-	-
Sharma <sup>75</sup> , Kolombiya 1998	KS	12/45	15/43	-	-
Banford <sup>76</sup> , ABD 1999	KS/ÜNT	50/320	-	K, PPİ	-
Utaş <sup>77</sup> , Türkiye 1999	KS//P	22/25	42/87	A, M, Bi	Hastalığın şiddeti azalmakta
Szlachcic <sup>78</sup> , Polonya 1999	KS/P	53/60	39/60	K, M, PPİ	51/53 kısmi remisyon
Bonamingo <sup>79</sup> , Brezilya 2000	KS	41/62	72/124	-	-
Herr <sup>80</sup> , Kore 2000	P	42/50	39/50	A, K, PPİ	Remisyon yok
Rojo-Garcia <sup>81</sup> , İspanya 2000	P/KS/ÜNT	79/79	307/667	A, K, M, PPİ	28/37
Şavk <sup>82</sup> , Türkiye 2001	HÜT/ÜNT	19/30	-	-	-
Szlachcic <sup>83</sup> , Polonya 2002	ÜNT/KS/P	53/60	39/60	K, M, PPİ	51/53
Gürer <sup>84</sup> , Türkiye 2002	KS	29/33	9/20	-	-
Argenziano <sup>85</sup> , İtalya 2003	KS	13/48	-	-	-
Diaz <sup>86</sup> , İngiltere 2003	ÜNT/KS	19/49	-	-	-
Zandi <sup>87</sup> , İran 2003	KS	20	-	-	-
Öztürkcan <sup>49</sup> , Türkiye 2003	KS/P	9/12	348/657 (KS) 23/36 (P)	-	-
Gedik <sup>88</sup> , Türkiye 2005	ÜNT	26/39	-	A, K, PPİ	8/24 Kısmi Remisyon
Boixeda de Miquel <sup>90</sup> , İspanya 2006	ÜNT/KS/P	37/44	-	A, K, T, M, PPİ	Tam Remisyon:10 Kısmi Remisyon: 9
Dakovic <sup>91</sup> , Sırbistan 2007	KS	7/7	-	M, K, AH	7/7
El-Khalawany <sup>92</sup> , Mısır 2012	PCR/P	49/68	25/54	M, K, PPİ	18/54

Ab: Antibiyotik, A: Amoksisilin, AH: Oral Antihistamin-2, Bi: Bizmut, HP: *Helicobacter pylori*, GS: Gaitada Seroloji, HÜT: Hızlı Üreaz Testi, K: Klaritromisin, M: Metranidazol, P: Histopatoloji, PPİ: Proton Pompa İnhibitörü, KS: Kanda Seroloji, ÜNT: Üre Nefes Testi.

**Atopik dermatit:** Murakami ve ark.<sup>105</sup> 1996 yılında HP ile infekte atopik dermatitli bir Japon kız çocuğunda HP eradikasyonu ile klinik ve laboratuvar bulgularında düzelme rapor etmişlerdir. Bunu takip eden çalışmalar bu hastalık ile HP antikolları arasındaki ilişki konusunda çelişkili sonuçlar vermiştir.<sup>106-108</sup> Fakat bu alanda yapılan çalışmalar henüz yetersiz olup yeni çalışmalar gerektirmektedir.

**Behçet hastalığı:** Günümüzde hâlâ Behçet hastalığının etiyolojisi aydınlatılamamıştır. Hastalığın patogenezinde HP'nin de önemli rol oynayabileceği düşüncesi ile birçok çalışma yapılmıştır.<sup>109-114</sup> Ancak çalışma sonuçlarında ortak bir noktaya ulaşılamamış olup çoğunda HP sıklığı kontrol grubu ile aynı olmakla birlikte bazı çalışmalarda verilen anti-HP tedavilerinin semptomlarda gerilemeye yol açabileceğinin bildirilmesi de dikkat çekmektedir. Ancak bu hastalıkta da HP'nin olası tam rolünü açıklamak için daha çok sayıda ve geniş kapsamlı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

**Henoch Schönlein Purpurası:** Küçük damar duvarlarında IgA birikimi ile seyreden bir vaskülit olan Henoch Schoenlein Purpurası'nda etiyolojide viral ve bakteriyel pek

çok ajan sorumlu tutulmaktadır. Bu nedenle HP'nin de bu hastalıkta sorumlu olabileceği düşünülebilir ve bu bağlamda olgu sunumları ve araştırmalar literatürde dikkat çekmektedir.<sup>115-121</sup> Bu konuda son günlerde yayımlanan ve sadece Çinli çocukları kapsayan bir metaanaliz çalışmasında özellikle gastrointestinal bulguları olan hastalarda HP taraması yapılmasının iyi olacağı ve eradikasyon tedavisinin nüksü azaltacağı sonucuna varılmıştır.<sup>122</sup>

**İmmün Trombositopenik Purpura:** Hernando-Harder ve ark.<sup>9</sup> 2009 yılında konu ile ilgili olarak yayımlanan derlemelerinde 2004-2008 yılları arasında basılan on sekiz makaleyi bir tablo halinde sunmuşlardır. Çalışmalar, tedavi sonrası %7-88'lik iyileşmeleri göstermektedir. Yapılan diğer çalışmalarda da benzer oranların elde edilmesi ve anti-HP tedavilerinin başarılı bulunması nedeniyle *Avrupa Helicobacter Pylori Çalışma Grubu* bu hastalarda HP'ye karşı tedaviyi önermektedir.<sup>9,123,124</sup>

**Liken plan:** Gerek oral gerekse de kutanöz liken planda yapılan çalışma sonuçları birbiriyle uyumsuz sonuçlar vermiş olup bir fikir birliğine varılamamıştır.<sup>125-131</sup>

**Oral aftöz stomatit:** Tekrarlayan oral aftlarla ilgili çalışmalarda da farklı sonuçlar alınması nedeniyle daha geniş ve detaylı yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.<sup>132-145</sup>

**Pruritus:** Henüz bu konudaki çalışmalar yetersiz olup eldeki sınırlı veriler kronik pruritusta HP'nin de üzerinde durulmasının yararlı olabileceğine işaret etmektedir.<sup>146-148</sup>

**Prurigo:** Ohtsuka ve ark.'nin<sup>149</sup> anti-HP tedavi ile düzelen bir prurigolu olguyu sunmaları ile birlikte Neri ve ark.<sup>150</sup> 1999 yılında kırk olguluk ve Akashi ve ark.<sup>151</sup> da 2011 yılında sekiz olguluk çalışmalarını sunmuşlar ve prurigolu hastaların HP'ye yönelik eradikasyon tedavilerinden yarar gördüklerini bildirmişlerdir. Ancak literatürde henüz bu konuda kesin kanı oluşturacak düzeyde yeterli veri bulunmamaktadır.<sup>148-152</sup>

**Psoriasis:** Psoriasis etiyojisinde de zaman zaman bakteriyolojik ajanların tetikleyici olabilmesi nedeniyle HP-psoriasis ilişkisi pek çok araştırmacının ilgisini çekmiş ancak HP pozitif psoriasisli hastalarda yapılan eradikasyon tedavileri beklenen iyileşme oranlarını göstermemiştir.<sup>153-163</sup> Bu nedenle psoriasisde de yeni ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Skleroderma:** Tüm kollajenöz hastalıklarla birlikte sklerodermada da HP araştırılmış ancak konu henüz netliğe kavuşmamıştır ve daha çok çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.<sup>164-170</sup>

**Sweet sendromu:** Bu konudaki olgu sunumları da konuya gelecekte araştırma bazında üzerine eğilimesi gerektiğine işaret etmektedir.<sup>171,172</sup> Alopesi, anjioödem, atopik dermatit, Behçet hastalığı, Henoch Schoenlein purpurası, liken plan, oral aftöz stomatit, pruritus, prurigo ve psoriasis'e ait klinik çalışmalar da Tablo 7'de özetlenmiştir.

**Tablo 7.** Çeşitli dermatolojik hastalıklar ve *Helicobacter pylori* ilişkisini araştıran önemli çalışmalar

Dermatolojik Hastalık	İlk Araştırmacının Soyadı ve Ülkesi, Yayın Yılı	Hastalarda HP Pozitifliği	HP Verilen Tedavi ve Süresi	Remisyon	Yorum
Alopesi	Rigopoulos <sup>95</sup> , Yunanistan 2002	24/30	-	-	Hasta ve kontrol grubu arasında fark yok
	Abdel-Hafez <sup>96</sup> , Mısır 2009	Hasta: 18/31 Kontrol: 10/24	-	-	Alopeside HP taranmasına gerek yok
Anjioödem	Farcas <sup>102</sup> , Macaris-tan 2001	19/65	-	18	HP tarama ve tedavisi faydalı
	Vishy <sup>103</sup> , Macaris-tan 2007	61/152	A, K, M, PPI	30	HP tedavisi faydalı
	Cedzynski <sup>104</sup> , Polonya 2008	31/65	-	-	-
Atopik Dermatit	Corrado <sup>106</sup> , İtalya 2000	17/30	-	-	-
	Galadari <sup>107</sup> , Birleşik Arap Emirlikleri 2006	14/20	AZ, A, PPI	Tedavi sonrası antikor titreleri azalmış	-
	Holster <sup>108</sup> , Hollanda 2012	21/220	-	-	-
Behçet Hastalığı	Avcı <sup>109</sup> , Türkiye 1999	41/49	M, K, PPI	13	Hasta ve kontroller arasında fark yok
	Şentürk <sup>110</sup> , Türkiye 2006	35/49 42/55	-	-	HP ile derin ven trombozu arasında ilişki yok
	Ersoy <sup>111</sup> , Türkiye 2007	33/45	A, K, PPI	25 hasta- da, 28 kontrolde eradikasyon	Hasta ve kontrol arasında fark yok
	Apan <sup>112</sup> , Türkiye 2007	72/91	A, K/M, PPI	-	Eradikasyon ile semptomlarda azalma
	Çakmak <sup>113</sup> , Türkiye 2009	26/40	-	-	Asemptomatik Behçet hastalığında rutin endoskopi ve tarama gereksiz
Henoch Shoenlein Purpurası	Novak <sup>118</sup> , Macaristan 2003	10/11	-	-	HP hastalıkla ilişkili olabilir
	Xiong <sup>122</sup> , Çin 2012 (Metaanaliz)	369/749	A, K/M, PPI	-	HP eradikasyonu rekürrensi engelleyebilir
Liken Plan	Dauden <sup>125</sup> , 2000	Hasta: 46/61 Kontrol: 43/58	A, K, PPI	3/10 hastada parsiyel remisyon, 3/10 hastada alevlenme	İlişki yok

**Tablo 7.** Çeşitli dermatolojik hastalıklar ve *Helicobacter pylori* ilişkisini araştıran önemli çalışmalar (Önceki sayfadan devam)

Dermatolojik Hastalık	İlk Araştırmacının Soyadı ve Ülkesi, Yayın Yılı	Hastalarda HP Verilen Pozitifliği	Tedavi ve Süresi	Remisyon	Yorum
<b>Liken Plan</b>	Vainio <sup>126</sup> , Finlandiya 2000	Hasta: 43/78 Kontrol: 21/39	-	-	Diğer deri hastalığı olan kontrollerle aynı sıklıkta
	Attia <sup>127</sup> , Mısır 2010	18/40	-	-	Erozif (9/20) ve erozif olmayan (9/20) oral likenli hastalar arasında fark yok
<b>Oral Aftöz Stomatit</b>	Taghavi Zenouz <sup>128</sup> , İran 2010	Hasta: 46/60 Kontrol: 20/30	-	-	Hastalıkla HP arasında ilişki saptanmamış
	İzol <sup>129</sup> , Türkiye 2010	40/49	-	-	Semptomatik liken planlı hastalarda HP bakılmalı
	Pourshahidi <sup>130</sup> , İran 2012	Hasta: 21/41 Kontrol: 54/82	-	-	Oral liken plan ile HP arasında ilişki saptanmadı
	Majid <sup>131</sup> , İran 2012	Hasta: 46/60 Kontrol: 18/30	-	-	Liken plan etiyojisinde HP de düşünülmeli
	Porter <sup>132</sup> , İngiltere 1997	23/75	-	-	Hastalıkla HP arasında bir ilişki bulunamamış
	Birek <sup>133</sup> , Kanada 1999	32/39	-	-	HP ile rekürren oral aft ilişkili olabilir
	Riggio <sup>134</sup> , İngiltere 2000	3/28	-	-	Etiyolojik bir ilişki saptanmadı
	Shimoyama <sup>135</sup> , Japonya 2000	0/12	-	-	Oral ülserlerle HP arasında direkt bir ilişki yok
	Victoria <sup>136</sup> , Brezilya 2003	14/36	-	-	Rekürren oral aft gelişiminde HP'nin ilişkisi yok
	Iamaroon <sup>137</sup> , Tayland 2003	2/22	-	-	HP hastalığın patogeneğinde rol oynamıyor
	Richter <sup>138</sup> , Çek Cumhuriyeti 2003	28	-	-	Tekrarlayan oral aftların bir kısmında HP rol oynuyor olabilir
	Fritscher <sup>139</sup> , 2004	6/53	-	-	Çocuk ve adolesan hastalarda HP ile ilişki yok
	Allbanidou-Farmaki <sup>140</sup> , Yunanistan 2005	34/48	A, K, PPI	7/24	Hastalık ile HP arasında bir ilişki olabilir
	Mansour-Ghanaei <sup>141</sup> , İran 2005	26/50	-	-	HP antikoru pozitif olanlarda bir hasta hariç HP DNA negatif bulundu
Long <sup>142</sup> , Çin 2007	Hasta: 36/82 Kontrol: 12/74	-	-	HP ile rekürren oral aft arasında ilişki olabilir	
<b>Pruritus</b>	Karaca <sup>143</sup> , Türkiye 2008	20/23	A, K, PPI	-	Tedavi hastalığın iyileşme süresi ve nüksüne etkisi olabilir
	Maleki <sup>144</sup> , İran 2009	Hasta: 16/43 Kontrol: 14/44	-	-	İki grup arasında fark yok
	Taş <sup>145</sup> , Türkiye 2013	30/46	A, K, PPI	Anlamli remisyon	Eradikasyon tedavisi hastalıkta vitamin B <sub>12</sub> düzeyinin yükselmesi sonucu yararlı olabilir
	Kandyil <sup>146</sup> , Amerika Birleşik Devletleri 2002	8/10	A, K, PPI	5/8	Tedavi sonrası kaşıntıda azalma gözlemlendi

**Tablo 7.** Çeşitli dermatolojik hastalıklar ve *Helicobacter pylori* ilişkisini araştıran önemli çalışmalar (Önceki sayfadan devam)

Dermatolojik Hastalık	İlk Araştırmacının Soyadı ve Ülkesi, Yayın Yılı	Hastalarda HP Pozitifliği	Verilen Tedavi ve Süresi	Remisyon	Yorum
<b>Pruritus</b>	Sakurane <sup>147</sup> , Japonya 2002	22/32	A, K, PPI	5/12	Kronik hastalarda HP bakılması
	Shiotani <sup>148</sup> , Japonya 2004	40/55	-	-	HP pozitif kaşıntılı hastalarda mide kanser riski artmıştır
<b>Prurigo</b>	Shiotani <sup>148</sup> , Japonya 2004	16/21	-	-	HP pozitif kaşıntılı hastalarda mide kanser riski artmıştır
	Neri <sup>150</sup> , İtalya 1999	40/42	A, K, PPI	39/40	Prurigoda HP eradikasyonu yararlı
	Akashi <sup>151</sup> , Japonya 2011	10/17	A, K, PPI	6/8	HP prurigoda önemli bir etiyolojik faktör olabilir ve tedavi hastalarda yarar sağlayabilir
<b>Psoriasis</b>	Halasz <sup>153</sup> , Amerika Birleşik Devletleri 1996	9/33	M, A, T, Bi, AH	0/3	HP, psoriasisin patogenezinde rol oynamamaktadır
	Fabrizi <sup>154</sup> , Amerika Birleşik Devletleri 2001	Hasta: 2/20 Kontrol: 5/29	-	-	Psoriasis ile HP arasında bir ilişki yok
	Qayoom <sup>156</sup> , Hindistan 2003	Hasta: 20/50 Kontrol: 5/50	-	-	Hastalarda HP seroprevalansı daha yüksek
	Dauden <sup>157</sup> , İspanya 2004	6/11	-	-	CagA pozitif HP ile psoriasis arasında ilişki yok
	Yazıcı <sup>158</sup> , Türkiye 2008	Hasta: 24/48 Kontrol: 13/20	-	-	HP psoriasis tetikleyen mikroorganizmalardan değil
	Fathy <sup>161</sup> , Mısır 2010	Hasta: 14/20 Kontrol: 8/20	-	-	HP ile psoriasis arasında bağlantı olabilir
	Ekiz <sup>162</sup> , Türkiye 2011	Hasta: 9/11 Kontrol: 11/23	-	-	HP psoriasisli hastalarda sık olmakla birlikte aktivitesi ile HP arasında bir ilişki saptanmadı
	Onsun <sup>163</sup> , Türkiye 2012	Hasta: 184/300 Kontrol: 89/150	A, K, PPI	-	HP psoriasisin şiddetini artırabilmekte

Ab: Antibiyotik, A: Amoksisilin, AH: Oral Antihistamin-2, AZ: Azitromisin, Bi: Bizmut, HP: *Helicobacter pylori*, GS: Gaitada Seroloji, HÜT: Hızlı Üreaz Testi, K: Klaritromisin, M: Metranidazol, P: Histopatoloji, PPI: Proton Pompa İnhibitörü, KS: Kanda Seroloji, T: Tetrasiklin, ÜNT: Üre Nefes Testi.

## Sonuç

Henüz immün trombositopenik purpura hariç dermatolojik hastalıklarla HP arasındaki ilişkiyi kesinleştiren veriler veya kanıtlar mevcut değildir. Bu nedenle daha çok sayıda, geniş, detaylı, özgün, nitelikli ve ileri düzeyde kanıta dayalı çalışmalar yapılmaya devam edilmelidir. Klinisyenler de hastalarında gerekli durumlarda non-invazif, güvenilir, zararsız bir yöntemle HP araştırması yaparak anti-HP tedavi vermeyi düşünmelidirler. Hatta tedavinin ardından hastaların HP açısından tam olarak

elimine edilip edilmediğinin kontrolü ve uzun dönemde re-infeksiyon açısından da takibi yararlı olabilir

### **Kaynaklar**

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311-1315.
2. Parsonnet J. Clinician-discoverers--Marshall, Warren, and H. pylori. *N Engl J Med* 2005; 353: 2421-2423.
3. Meuler DA. *Helicobacter pylori* and the bacterial theory of ulcers. In: The National Center for Case Study Teaching in Science. Internet adresi: [http://sciencecases.lib.buffalo.edu/cs/files/peptic\\_ulcer.pdf](http://sciencecases.lib.buffalo.edu/cs/files/peptic_ulcer.pdf) Erişim tarihi: 09 Mart 2013
4. Parsonnet J. *Helicobacter pylori*. *Infect Dis Clin North Am* 1998; 12: 185-197.
5. Go MF, Crowe SE. Virulence and pathogenicity of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 649-670.
6. Tüzün Y, Keskin S, Kote E. The role of *Helicobacter pylori* infection in skin diseases: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28: 478-482.
7. Tsang KW, Lam SK. *Helicobacter pylori* and extra-digestive diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 844-850.
8. Banić M, Franceschi F, Babić Z, Gasbarrini A. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2012; 17: 49-55.
9. Hernando-Harder AC, Booken N, Goerdts S, Singer MV, Harder H. *Helicobacter pylori* infection and dermatologic diseases. *Eur J Dermatol* 2009; 19: 431-444.
10. Cremonini F, Gasbarrini A, Armuzzi A, Gasbarrini G. *Helicobacter pylori*-related diseases. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 431-437.
11. Wedi B, Kapp A. *Helicobacter pylori* infection in skin diseases: a critical appraisal. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 273-282.
12. Franceschi F, Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 325-334.
13. Pakodi F, Abdel-Salam OM, Debreceni A, Mózsik G. *Helicobacter pylori*. One bacterium and a broad spectrum of human disease! An overview. *J Physiol Paris* 2000; 94: 139-152.
14. Goodman KJ, Joyce SL, Ismond KP. Extragastric diseases associated with *Helicobacter pylori* infection. *Curr Gastroenterol Rep* 2006; 8: 458-464.
15. Yılmaz K. Gastrointestinal sistem dışı hastalıklarda *Helicobacter pylori* ilişkisi. *CÜ Tıp Fakültesi Derg* 2001; 23: 105-109.
16. Robinson K, Argent RH, Atherton JC. The inflammatory and immune response to *Helicobacter pylori* infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 237-259.
17. Akgüç M, Özden A, Bozdayı AM. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda CagA ve gastrik kanser ilişkisi. *Güncel Gastroenteroloji* 2011; 15: 87-94.
18. Tünger Ö. *Helicobacter pylori* enfeksiyonları. *İnfeksiyon Derg* 2008; 22: 107-115.
19. Hardin FJ, Wright RA. *Helicobacter pylori*: review and update. *Hospital Physician* 2002; 38: 23-31.
20. Mitchell H, Mégraud F. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2002; 7: 8-16.
21. Tonkic A, Tonkic M, Lehours P, Mégraud F. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2012; 17: 1-8.



22. Vakil N, Vaira D. Treatment for *H. pylori* infection: new challenges with antimicrobial resistance. *J Clin Gastroenterol* 2013 Feb 5. DOI: 10.1097/MCG.0b013e318277577b.
23. Arıcan Ö, Kutluk R, Koç K, Ergen K, Atay ÖF, Karaoğlu A ve ark. Kronik idiyopatik ürtiker ile *Helikobakter pilori* infeksiyonu ilişkisi. *T Klin J Dermatol* 2002; 12: 66-70.
24. Kolibasova K, Cervenková D, Hegyi E, Lengyelova J, Toth J. *Helicobacter pylori*: a possible etiologic factor of chronic urticaria. *Dermatosen* 1994; 42: 235-236.
25. Bohmeyer J, Heller A, Hartig C, Wetenberger-Treumann M, Huchzermeyer H, Otte HG ve ark. Association of chronic urticaria with *Helicobacter pylori*-induced antrum gastritis. *Hautarzt* 1996; 47: 106-108.
26. Tebbe B, Geilen CC, Schulzke JD, Bojarski C, Radenhausen M, Orfanos CE. *Helicobacter pylori* infection and chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 685-686.
27. Kalas D, Pronai L, Ferenczi K, Palos G, Daroczy J. Connection between *Helicobacter pylori* infection and chronic gastrointestinal urticaria. *Orv Hetil* 1996; 137: 1969-1972.
28. Ozkaya-Bayazit E, Demir K, Özgüroğlu E, Kaymakoglu S, Ozarmagan G. *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic urticaria. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1165-1166.
29. Wedi B, Wagner S, Werfel T, Manns MP, Kapp A. Prevalence of *Helicobacter pylori*-associated gastritis in chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 116: 288-294.
30. Di Campli C, Gasbarrini A, Nucera E, Franceschi F, Ojetti V, Sanz Torre E ve ark. Beneficial effects of *Helicobacter pylori* eradication on idiopathic chronic urticaria. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 1226-1229.
31. Liutu M, Kalimo K, Uksila J, Kalimo H. Etiologic aspects of chronic urticaria. *Int J Dermatol* 1998; 37: 515-519.
32. İkinci G, Gül Ü, Selvi E, Üstün H, Karabay Y. Kronik ürtikerde *Helicobacter pylori* sıklığı. *T Klin J Dermatol* 1998; 8: 67-71.
33. Valsecchi R, Pigatto P. Chronic urticaria and *Helicobacter pylori*. *Acta Derm Venereol* 1998; 78: 440-442.
34. Schrutka-Koelbl C, Wasilewicz-Stephani G, Gschwantler M, Soeltz-Szoets J, Weiss W. Has eradication therapy an effect in *Helicobacter*-positive patients with chronic urticaria? *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2632-2633.
35. Schnyder B, Helbling A, Pichler WJ. Chronic idiopathic urticaria: natural course and association with *Helicobacter pylori* infection. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 119: 60-63.
36. Wustlich S, Brehler R, Luger TA, Pohle T, Domschke W, Foerster E. *Helicobacter pylori* as a possible bacterial focus of chronic urticaria. *Dermatology* 1999; 198: 130-132.
37. Bonamigo RR, Leite CS, Bakos L. Association of *Helicobacter pylori* and chronic idiopathic urticaria. *Rev Assoc Med Bras* 1999; 45: 9-14.
38. Howden CW. No evidence for an association between *H. pylori* and idiopathic chronic urticaria. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 485-486.
39. Erel F, Sener O, Erdil A, Karaayvaz M, Gur G, Caliskaner Z ve ark. Impact of *Helicobacter pylori* and *Giardia lamblia* infections on chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2000; 10: 94-97.
40. Hook-Nikanne J, Varjonen E, Harvima RJ, Kosunen TU. Is *Helicobacter pylori* infection associated with chronic urticaria? *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 425-426.
41. Daudén E, Jiménez-Alonso I, García-Díez A. *Helicobacter pylori* and idiopathic chronic urticaria. *Int J Dermatol* 2000; 39: 446-452.

42. Radenhausen M, Schulzke JD, Geilen CC, Mansmann U, Treudler R, Bojarski C ve ark. Frequent presence of *Helicobacter pylori* infection in chronic urticaria. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 48-49.
43. Hücümenoğlu S, Kasım P, Haznederoğlu S, Eskioğlu F. Kronik idiyopatik ürtikerli hastalarda *Helicobacter pylori* tanı yöntemleri. *Türk Dermatopathol* 2000; 9: 17-21.
44. Shiotani A, Okada K, Yanaoka K, Itoh H, Nishioka S, Sakurane M ve ark. Beneficial effect of *Helicobacter pylori* eradication in dermatologic diseases. *Helicobacter* 2001; 6: 60-65.
45. Gaig P, García-Ortega P, Enrique E, Papo M, Quer JC, Richard C. Efficacy of the eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic urticaria. A placebo-controlled double blind study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2002; 30: 255-258.
46. Sakurane M, Shiotani A, Furukawa F. Therapeutic effects of antibacterial treatment for intractable skin diseases in *Helicobacter pylori*-positive Japanese patients. *J Dermatol* 2002; 29: 23-27.
47. Moreira A, Rodrigues J, Delgado L, Fonseca J, Vaz M. Is *Helicobacter pylori* infection associated with chronic idiopathic urticaria? *Allergol Immunopathol (Madr)* 2003; 31: 209-214.
48. Polat H, Balevi Ş, Güney I, Hidayetoğlu ve Kayaçetin E. Kronik idiyopatik ürtikerli hastalarda *Helicobacter pylori*. *Genel Tıp Derg* 2003; 13: 13-16.
49. Öztürkcan S, Yüceyar H, Şahin MT, Filiz EE, Saruç M, Kandiloğlu AR ve ark. Çeşitli dermatozlarda *Helicobacter pylori* prevalansı. *T Klin J Dermatol* 2003; 13: 11-15.
50. Fukuda S, Shimoyama T, Umegaki N, Mikami T, Nakano H, Munakata A. Effect of *Helicobacter pylori* eradication in the treatment of Japanese patients with chronic idiopathic urticaria. *J Gastroenterol* 2004; 39: 827-830.
51. Vázquez Romero M, Bermejo San José F, Boixeda de Miquel D, Martín de Argila de Prados C, López Serrano P, Boixeda de Miquel P ve ark. Chronic urticaria and *Helicobacter pylori*. *Med Clin (Barc)* 2004; 122: 573-575.
52. Magen E, Mishal J, Schlesinger M, Scharf S. Eradication of *Helicobacter pylori* infection equally improves chronic urticaria with positive and negative autologous serum skin test. *Helicobacter* 2007; 12: 567-571.
53. Yadav MK, Rishi JP, Nijawan S. Chronic urticaria and *Helicobacter pylori*. *Indian J Med Sci* 2008; 62: 157-162.
54. Hellmig S, Troch K, Ott SJ, Schwarz T, Fölsch UR. Role of *Helicobacter pylori* Infection in the treatment and outcome of chronic urticaria. *Helicobacter* 2008; 13: 341-345.
55. Sadighha A, Shirali R, Zahed GM. Relationship between *Helicobacter pylori* and chronic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 198-199.
56. Abdou AG, Elshayeb EI, Farag AG, Elnaidany NF. *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic urticaria: correlation with pathologic findings in gastric biopsies. *Int J Dermatol* 2009; 48: 464-469.
57. Yang XL, Jia QL, Liu PH, Jin WJ, Zhou Y, Wang LX ve ark. Efficacy observation on acupoint catgut embedding therapy combined medication for treatment of chronic urticaria induced by *Helicobacter pylori* infection. *Zhongguo Zhen Jiu* 2010; 30: 993-996.
58. Akashi R, Ishiguro N, Shimizu S, Kawashima M. Clinical study of the relationship between *Helicobacter pylori* and chronic urticaria and prurigo chronica multiformis: effectiveness of eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *J Dermatol* 2011; 38: 761-766.
59. Sebekina OV, Trubitsyna IE, Masharova AA, D'iakova EN. Clinical variants of chronic urticaria associated with *Helicobacter pylori*. *Eksp Klin Gastroenterol* 2011;(5): 20-25.

60. Ben Mahmoud L, Ghozzi H, Hakim A, Sahnoun Z, Zeghal K. Helicobacter pylori associated with chronic urticaria. *J Infect Dev Ctries* 2011; 5: 596-598.
61. Campanati A, Gesuita R, Giannoni M, Piraccini F, Sandroni L, Martina E ve ark. Role of Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Helicobacter pylori Infection in Chronic Spontaneous Urticaria: A Prospective Analysis. *Acta Derm Venereol* 2012. doi: 10.2340/00015555-1373.
62. Magen E, Mishal J. Possible benefit from treatment of Helicobacter pylori in antihistamine-resistant chronic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2013; 38: 7-12.
63. Magen E, Schlesinger M, Hadari I. Chronic urticaria can be triggered by eradication of Helicobacter pylori. *Helicobacter* 2013; 18: 83-87.
64. Appelmelk BJ, Simoons-Smit I, Negrini R, Moran AP, Aspinall GO, Forte JG ve ark. Potential role of molecular mimicry between Helicobacter pylori lipopolysaccharide and host Lewis blood group antigens in autoimmunity. *Infect Immun* 1996; 64: 2031-2040.
65. Magen E, Mishal J, Schlesinger M, Scharf S. Eradication of Helicobacter pylori infection equally improves chronic urticaria with positive and negative autologous serum skin test. *Helicobacter* 2007; 12: 567-571.
66. Hizal M, Tüzün B, Wolf R, Tüzün Y. The relationship between Helicobacter pylori IgG antibody and autologous serum test in chronic urticaria. *Int J Dermatol* 2000; 39: 443-445.
67. Başkan EB, Türker T, Gülten M, Tunalı S. Lack of correlation between Helicobacter pylori infection and autologous serum skin test in chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 2005; 44: 993-995.
68. Alcaraz Calderón L, Escárcega Barbosa D, Castrejón Vázquez MI, Galicia Tapia J, Cano Altamirano S, Angeles Rivera JM ve ark. Presence of anti-Helicobacter pylori, antithyroid, and high-affinity IgE receptor antibodies in patients with chronic urticaria. *Rev Alerg Mex* 2003; 50: 96-102.
69. Bakos N, Fekete B, Prohászka Z, Füst G, Kalabay L. High prevalence of IgG and IgA antibodies to 19-kDa Helicobacter pylori-associated lipoprotein in chronic urticaria. *Allergy* 2003; 58: 663-667.
70. Greaves MW. Pathophysiology of chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 127: 3-9.
71. Rebora A, Drago F, Picciotto A. Helicobacter pylori in patients with rosacea. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1603-1604.
72. Jansen T, Plewig G. Rosacea and Helicobacter pylori. *Hautarz* 1995; 46: 675.
73. Kolibasova K, Tothova I, Baumgartner J, Filo V. Eradication of Helicobacter pylori as the only successful treatment in rosacea. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1393.
74. Jones MP, Knable AL Jr, White MJ, Durning SJ. Helicobacter pylori in rosacea: lack of an association. *Arch Dermatol* 1998; 134: 511.
75. Sharma VK, Lynn A, Kaminski M, Vasudeva R, Howden CW. A study of the prevalence of Helicobacter pylori infection and other markers of upper gastrointestinal tract disease in patients with rosacea. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 220-222.
76. Bamford JT, Tilden RL, Blankush JL, Gangeness DE. Effect of treatment of Helicobacter pylori infection on rosacea. *Arch Dermatol* 1999; 135: 659-663.
77. Utaş S, Ozbakir O, Turasan A, Utaş C. Helicobacter pylori eradication treatment reduces the severity of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 433-435.

78. Szlachcic A, Sliwowski Z, Karczewska E, Bielański W, Pytko-Polonczyk J, Konturek SJ. Helicobacter pylori and its eradication in rosacea. *J Physiol Pharmacol* 1999; 50: 777-786.
79. Bonamigo RR, Leite CS, Wagner M, Bakos L. Rosacea and Helicobacter pylori: interference of systemic antibiotic in the study of possible association. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 424-425.
80. Herr H, You CH. Relationship between Helicobacter pylori and rosacea: it may be a myth. *J Korean Med Sci* 2000; 15: 551-554.
81. Rojo-García JM, Muñoz-Pérez MA, Escudero J, Camacho F, Hergueta P, Herrerías JM. Helicobacter pylori in rosacea and chronic urticaria. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 156-157.
82. Şavk E, Karaoğlu AÖ, Karaman G, Şendur N. Rozasea-Helicobacter Pylori-Üst GİS Patolojisi; Endoskopik Değerlendirme. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2001; 11: 121-125.
83. Szlachcic A. The link between Helicobacter pylori infection and rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 328-333.
84. Güreş MA, Erel A, Erbaş D, Çağlar K, Atahan C. The seroprevalence of Helicobacter pylori and nitric oxide in acne rosacea. *Int J Dermatol* 2002; 41: 768-770.
85. Argenziano G, Donnarumma G, Iovene MR, Arnese P, Baldassarre MA, Baroni A. Incidence of anti-Helicobacter pylori and anti-CagA antibodies in rosacea patients. *Int J Dermatol* 2003; 42: 601-604.
86. Díaz C, O'Callaghan CJ, Khan A, Ilchyshyn A. Rosacea: a cutaneous marker of Helicobacter pylori infection? Results of a pilot study. *Acta Derm Venereol* 2003; 83: 282-286.
87. Zandi S, Shamsadini S, Zahedi MJ, Hyatbaksh M. Helicobacter pylori and rosacea. *East Mediterr Health J* 2003; 9: 167-171.
88. Gedik GK, Karaduman A, Sivri B, Caner B. Has Helicobacter pylori eradication therapy any effect on severity of rosacea symptoms? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 398-399.
89. Mini R, Figura N, D'Ambrosio C, Braconi D, Bernardini G, Di Simplicio F ve ark. Helicobacter pylori immunoproteomes in case reports of rosacea and chronic urticaria. *Proteomics* 2005; 5: 777-787.
90. Boixeda de Miquel D, Vázquez Romero M, Vázquez Sequeiros E, Foruny Olcina JR, Boixeda de Miquel P, López San Román A ve ark. Effect of Helicobacter pylori eradication therapy in rosacea patients. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98: 501-509.
91. Dakovic Z, Vesic S, Vukovic J, Milenkovic S, Jankovic-Terzic K, Dukic S ve ark. Ocular rosacea and treatment of symptomatic Helicobacter pylori infection: a case series. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2007; 16: 83-86.
92. El-Khalawany M, Mahmoud A, Mosbeh AS, A B D Alsalam F, Ghonaim N, Abou-Bakr A. Role of Helicobacter pylori in common rosacea subtypes: a genotypic comparative study of Egyptian patients. *J Dermatol* 2012; 39: 989-995.
93. Franceschi F, Gasbarrini A. Helicobacter pylori and extragastric diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 325-334.
94. Baz K, Cimen MY, Kokturk A, Aslan G, İkizoglu G, Demirseren DD ve ark. Plasma reactive oxygen species activity and antioxidant potential levels in rosacea patients: correlation with seropositivity to Helicobacter pylori. *Int J Dermatol* 2004; 43: 494-497.

95. Rigopoulos D, Katsambas A, Karalexis A, Papatheodorou G, Rokkas T. No increased prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 141.
96. Abdel-Hafez HZ, Mahran AM, Hofny ER, Attallah DA, Sayed DS, Rashed HA. Is *Helicobacter pylori* infection associated with alopecia areata? *J Cosmet Dermatol* 2009; 8: 52-55.
97. Rais M, Unzeitig J, Grant JA. Refractory exacerbations of hereditary angioedema with associated *Helicobacter pylori* infection. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 713-714.
98. Farkas H, Gyeney L, Majthényi P, Füst G, Varga L. Angioedema due to acquired C1-esterase inhibitor deficiency in a patient with *Helicobacter pylori* infection. *Z Gastroenterol* 1999; 37: 513-518.
99. Varvarovska J, Sykora J, Stozicky F, Chytra I. Acquired angioedema and *Helicobacter pylori* infection in a child. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 707-709.
100. Garcia Cobas CY, Gonzalez Diaz SN, Arias Cruz A, Weinman AM, Zarate Hernandez Mdel C. Atypical presentation of hereditary angioedema. A report of a case and literature review. *Rev Alerg Mex* 2006; 53: 189-193.
101. Mukeba D, Chandrikakumari K, Giot JB, Leonard P, Meuris C, Fripiat F ve ark. Autoimmune angioneurotic edema in a patient with *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2009; 14: 9-11.
102. Farkas H, Füst G, Fekete B, Karádi I, Varga L. Eradication of *Helicobacter pylori* and improvement of hereditary angioneurotic oedema. *Lancet* 2001; 358: 1695-1696.
103. Visy B, Füst G, Bygum A, Bork K, Longhurst H, Bucher C ve ark. *Helicobacter pylori* infection as a triggering factor of attacks in patients with hereditary angioedema. *Helicobacter* 2007; 12: 251-257.
104. Cedzynski M, Madaliński K, Gregorek H, Swierzko AS, Nowicka E, Obtulowicz K ve ark. Possible disease-modifying factors: the mannan-binding lectin pathway and infections in hereditary angioedema of children and adults. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2008; 56: 69-75.
105. Murakami K, Fujioka T, Nishizono A, Nagai J, Tokieda M, Kodama R ve ark. Atopic dermatitis successfully treated by eradication of *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol* 1996; 31: 77-82.
106. Corrado G, Luzzi I, Pacchiarotti C, Lucarelli S, Frediani T, Cavaliere M ve ark. *Helicobacter pylori* seropositivity in children with atopic dermatitis as sole manifestation of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11: 101-105.
107. Galadari IH, Sheriff MO. The role of *Helicobacter pylori* in urticaria and atopic dermatitis. *Skinmed* 2006; 5: 172-176.
108. Holster IL, Vila AM, Caudri D, den Hoed CM, Perez-Perez GI, Blaser MJ ve ark. The impact of *Helicobacter pylori* on atopic disorders in childhood. *Helicobacter* 2012; 17: 232-237.
109. Avcı O, Ellidokuz E, Simşek I, Büyükgebiz B, Güneş AT. *Helicobacter pylori* and Behçet's disease. *Dermatology* 1999; 199: 140-143.
110. Sentürk O, Özgür O, Hülagü OS, Cantürk NZ, Celebi A, Karakaya AT. Effect of *Helicobacter pylori* infection on deep vein thrombosis seen in patients with Behçet's disease. *East Afr Med J* 2006; 83: 49-51.
111. Ersoy O, Ersoy R, Yayar O, Demirci H, Tatlıcan S. H. *pylori* infection in patients with Behçet's disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2983-2985.

112. Apan TZ, Gürsel R, Dolgun A. Increased seropositivity of *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated gene-A in Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 885-889.
113. Cakmak SK, Cakmak A, Gül U, Sulaimanov M, Bingöl P, Hazinedaroğlu MS. Upper gastrointestinal abnormalities and *Helicobacter pylori* in Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2009; 48: 1174-1176.
114. Yildirim B, Oztürk MA, Unal S. The anti-*Helicobacter pylori* antibiotherapy for the treatment of recurrent oral aphthous ulcers in a patient with Behçet's syndrome. *Rheumatol Int* 2009; 29: 477-478.
115. Reinauer S, Megahed M, Goerz G, Ruzicka T, Borchard F, Susanto F ve ark. Schönlein-Henoch purpura associated with gastric *Helicobacter pylori* infection. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 876-879.
116. Machet L, Vaillant L, Machet MC, Büchler M, Lorette G. Schönlein-Henoch purpura associated with gastric *Helicobacter pylori* infection. *Dermatology* 1997; 194: 86.
117. Mozrzymas R, d'Amore ES, Montini G, Guariso G. Schönlein-Henoch vasculitis and chronic *Helicobacter pylori* associated gastritis and duodenal ulcer: a case report. *Pediatr Med Chir* 1997; 19: 467-468.
118. Novak J, Szekanez Z, Sebesi J, Takats A, Demeter P, Bene L ve ark. Elevated levels of anti-*Helicobacter pylori* antibodies in Henoch-Schönlein purpura. *Autoimmunity* 2003; 36: 307-311.
119. Mytinger JR, Patterson JW, Thibault ES, Webb J, Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura associated with *Helicobacter pylori* infection in a child. *Pediatr Dermatol* 2008; 25: 630-632.
120. Hoshino C. Adult onset Schönlein-Henoch purpura associated with *Helicobacter pylori* infection. *Intern Med* 2009; 48: 847-851.
121. Shin JI, Koh H, Lee JS. Henoch-Schönlein purpura associated with *Helicobacter pylori* infection: the pathogenic roles of IgA, C3, and cryoglobulins? *Pediatr Dermatol* 2009; 26: 768-769.
122. Xiong LJ, Tong Y, Wang ZL, Mao M. Is *Helicobacter pylori* infection associated with Henoch-Schönlein purpura in Chinese children? a meta-analysis. *World J Pediatr* 2012; 8: 301-308.
123. Yu T, Wu D, Zhao XY. Infection and eradication of *Helicobacter Pylorus* affecting etiology and curative effect of idiopathic thrombocytopenic purpura: a META analysis. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2011; 19: 1255-1259.
124. Franchini M, Vescovi PP, Garofano M, Veneri D. *Helicobacter pylori*-associated idiopathic thrombocytopenic purpura: a narrative review. *Semin Thromb Hemost* 2012; 38: 463-468.
125. Dauden E, Vazquez-Carrasco MA, Penas PF, Pajares JM, Garcia-Diez A. Association of *Helicobacter pylori* infection with psoriasis and lichen planus: prevalence and effect of eradication therapy. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1275-1276.
126. Vainio E, Huovinen S, Liutu M, Uksila J, Leino R. Peptic ulcer and *Helicobacter pylori* in patients with lichen planus. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 427-429.
127. Attia EA, Abdel Fattah NS, Abdella HM. Upper gastrointestinal findings and detection of *Helicobacter pylori* in patients with oral lichen planus. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35: 355-360.

128. Taghavi Zenouz A, Mehdipour M, Jafari Heydarlou M, Gholizadeh N. Relationship between Lichen Planus and Helicobacter pylori Infection. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* 2010; 4: 17-20.
129. Izol B, Karabulut AA, Biyikoglu I, Gonultas M, Eksioglu M. Investigation of upper gastrointestinal tract involvement and H. pylori presence in lichen planus: a case-controlled study with endoscopic and histopathological findings. *Int J Dermatol* 2010; 49: 1121-1126.
130. Pourshahidi S, Fakhri F, Ebrahimi H, Fakhraei B, Alipour A, Ghapanchi J ve ark. Lack of association between Helicobacter pylori infection and oral lichen planus. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 1745-1747.
131. Majid RM, Zahedi E. Association between Helicobacter pylori infection and lichen planus in patients referred to dermatology clinic of Ardabil Hospital. *J Pak Assoc Derma.* 2012;22(4):312-4.
132. Porter SR, Barker GR, Scully C, Macfarlane G, Bain L. Serum IgG antibodies to Helicobacter pylori in patients with recurrent aphthous stomatitis and other oral disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 83: 325-328.
133. Birek C, Grandhi R, McNeill K, Singer D, Ficarra G, Bowden G. Detection of Helicobacter pylori in oral aphthous ulcers. *J Oral Pathol Med* 1999; 28: 197-203.
134. Riggio MP, Lennon A, Wray D. Detection of Helicobacter pylori DNA in recurrent aphthous stomatitis tissue by PCR. *J Oral Pathol Med* 2000; 29: 507-513.
135. Shimoyama T, Horie N, Kato T, Kaneko T, Komiya K. Helicobacter pylori in oral ulcerations. *J Oral Sci* 2000; 42: 225-229.
136. Victoria JM, Kalapothakis E, Silva Jde F, Gomez RS. Helicobacter pylori DNA in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 2003; 32: 219-223.
137. Iamaroon A, Chaimano S, Linpisarn S, Pongsiriwet S, Phornphutkul K. Detection of Helicobacter pylori in recurrent aphthous ulceration by nested PCR. *J Oral Sci* 2003; 45: 107-110.
138. Richter J, Grimmová M, Stiborová I, Král V, Jílek D. Detection of Helicobacter pylori in the saliva of patients with recurrent aphthous stomatitis. *Cas Lek Cesk* 2003; 142: 665-669.
139. Fritscher AM, Cherubini K, Chies J, Dias AC. Association between Helicobacter pylori and recurrent aphthous stomatitis in children and adolescents. *J Oral Pathol Med* 2004; 33: 129-132.
140. Albanidou-Farmaki E, Giannoulis L, Markopoulos A, Fotiades S, Aggouridaki X, Farmakis K ve ark. Outcome following treatment for Helicobacter pylori in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2005; 11: 22-26.
141. Mansour-Ghanaei F, Asmar M, Bagherzadeh AH, Ekbataninezhad S. Helicobacter pylori infection in oral lesions of patients with recurrent aphthous stomatitis. *Med Sci Monit* 2005; 11: CR576-579.
142. Long BJ, Chen K, Wu BL, Duan JM. Detection of Helicobacter pylori in oral cavity of patients with recurrent aphthous ulcer. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2007; 27: 477-478.
143. Karaca S, Seyhan M, Senol M, Harputluoglu MM, Ozcan A. The effect of gastric Helicobacter pylori eradication on recurrent aphthous stomatitis. *Int J Dermatol* 2008; 47: 615-617.

144. Maleki Z, Sayyari AA, Alavi K, Sayyari L, Baharvand M. A study of the relationship between *Helicobacter pylori* and recurrent aphthous stomatitis using a urea breath test. *J Contemp Dent Pract* 2009; 10: 9-16.
145. Taş DA, Yakar T, Sakalli H, Serin E. Impact of *Helicobacter pylori* on the clinical course of recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 2013; 42: 89-94.
146. Kandyil R, Satya NS, Swerlick RA. Chronic pruritus associated with *Helicobacter pylori*. *J Cutan Med Surg* 2002; 6: 103-108.
147. Sakurane M, Shiotani A, Furukawa F. Therapeutic effects of antibacterial treatment for intractable skin diseases in *Helicobacter pylori*-positive Japanese patients. *J Dermatol* 2002; 29: 23-27.
148. Shiotani A, Sakurane M, Furukawa F. *Helicobacter pylori*-positive patients with pruritic skin diseases are at increased risk for gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 80-84.
149. Ohtsuka T, Yamakage A, Yamazaki S. A case of prurigo and lichenified plaques successfully treated with proton pump inhibitor. *J Dermatol* 1999; 26: 518-521.
150. Neri S, Ierna D, D'Amico RA, Giarratano G, Leotta C. *Helicobacter pylori* and prurigo nodularis. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 2269-2272.
151. Akashi R, Ishiguro N, Shimizu S, Kawashima M. Clinical study of the relationship between *Helicobacter pylori* and chronic urticaria and prurigo chronica multiformis: effectiveness of eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *J Dermatol* 2011; 38: 761-766.
152. Missall TA, Pruden S, Nelson C, Fohn L, Vidal CI, Hurley MY. Identification of *Helicobacter pylori* in skin biopsy of prurigo pigmentosa. *Am J Dermatopathol* 2012; 34: 446-448.
153. Halasz CL. *Helicobacter pylori* antibodies in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 1996; 132: 95-96.
154. Fabrizi G, Carbone A, Lippi ME, Anti M, Gasbarrini G. Lack of evidence of relationship between *Helicobacter pylori* infection and psoriasis in childhood. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1529.
155. Saez-Rodriguez M, Noda-Cabrera A, Garcia-Bustinduy M, Guimera-Martin-Neda F, Dorta-Alom S, Escoda-Garcia M ve ark. Palmoplantar pustulosis associated with gastric *Helicobacter pylori* infection. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 720.
156. Qayoom S, Ahmad QM. Psoriasis and *Helicobacter pylori*. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2003; 69: 133-134.
157. Dauden E, Cabrera MM, Onate MJ, Pajares JM, Garcia-Diez A. CagA seropositivity in *Helicobacter pylori* positive patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 116-117.
158. Yazıcı AC, Köktürk A, Baz K, Aslan G, Api H, Türsen Ü ve ark. Psoriasisli hastalarda *Helicobacter pylori* seroprevalansı: Kontrollü bir çalışma. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2004; 14: 1-5.
159. Ali M, Whitehead M. Clearance of chronic psoriasis after eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 753-754.
160. Martin Hübner A, Tenbaum SP. Complete remission of palmoplantar psoriasis through *Helicobacter pylori* eradication: a case report. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33: 339-340.
161. Fathy G, Said M, Abdel-Raheem SM, Sanad H. *Helicobacter pylori* infection: a possible predisposing factor in chronic plaque-type psoriasis. *J Egypt Women Dermatol Soc* 2010; 7: 39-43.



162. Ekiz Ö, Canpolat F, Ekiz F, Yüksel İ, Çoban Ş, Başar Ö ve ark. Psöriyazisli hastalarda Helicobacter pylori enfeksiyonu sıklığı ve hastalık aktivitesi arasındaki ilişki. Selçuk Üniv Tıp Derg 2011; 27: 131-133.
163. Unsun N, Arda Ulusal H, Su O, Beycan I, Biyik Ozkaya D, Senocak M. Impact of Helicobacter pylori infection on severity of psoriasis and response to treatment. Eur J Dermatol 2012; 22: 117-120.
164. Hasni SA. Role of Helicobacter pylori infection in autoimmune diseases. Curr Opin Rheumatol 2012; 24: 429-434.
165. Reinauer S, Goerz G, Ruzicka T, Susanto F, Humfeld S, Reinauer H. Helicobacter pylori in patients with systemic sclerosis: detection with the 13C-urea breath test and eradication. Acta Derm Venereol 1994; 74: 361-363.
166. Yazawa N, Fujimoto M, Kikuchi K, Kubo M, Ihn H, Sato S ve ark. High seroprevalence of Helicobacter pylori infection in patients with systemic sclerosis: association with esophageal involvement. J Rheumatol 1998; 25: 650-653.
167. Sulli A, Serio B, Savarino V, Cutolo M. Lack of correlation between gastric Helicobacter pylori infection and primary or secondary Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis. J Rheumatol 2000; 27: 1820-1821.
168. Danese S, Zoli A, Cremonini F, Gasbarrini A. High prevalence of Helicobacter pylori type I virulent strains in patients with systemic sclerosis. J Rheumatol 2000; 27: 1568-1569.
169. Yamaguchi K, Iwakiri R, Hara M, Kikkawa A, Fujise T, Ootani H ve ark. Reflux esophagitis and Helicobacter pylori infection in patients with scleroderma. Intern Med 2008; 47: 1555-1559.
170. Radic M, Martinovic Kaliterna D, Bonacin D, Morovic Vergles J, Radic J. Correlation between Helicobacter pylori infection and systemic sclerosis activity. Rheumatology (Oxford) 2010; 49: 1784-1785.
171. Kürkçüoğlu N, Aksoy F. Sweet's syndrome associated with Helicobacter pylori infection. J Am Acad Dermatol 1997; 37: 123-124.
172. Pai S, Rytina E, Sterling J, Karas JA, Aliyu SH. Campylobacter gastroenteritis associated with Sweet's syndrome. J Med Microbiol 2012; 61: 1473-1475.

## Dermatolojide Tartışmalı Kavramlar

### Prick Testi

#### Şükran TUNALI

Deri delme testi olarakta bilinen Deri Prick testi (SPT), IgE aracılığı ile oluşan tip I alerjik reaksiyonları kapsayan; rinokonjunktivit, astım, ürtiker, atopik dermatit, gıda ve ilaç alerjilerinin tanısında kullanılan yardımcı tanısal bir yöntemdir.<sup>1</sup> Avrupada, Global Allergy and Asthma European Network(GA&AEN) ve Academy of Allergy Clinical İmmunology (EAACI) protokolüne göre Standart Deri Prick Testi kullanılması gereken inhale alerjenler Tablo-1'de özetlenmektedir.<sup>2,3</sup>

**Tablo 1.** İnhalen alerjenler için standart test paneli

<b>Alerjen/kontrol</b>	
Histamin difidroklorid % 0,1(Pozitif Kontrol)	
NaCl % 0,9 (Negatif Kontrol)	
Fındık	<i>Corylus avellana</i>
Akçaağaç	<i>Alnus incana</i>
Selvi	<i>Cupressus sempervirens</i>
Çimen	
Çayır çimeni	<i>Poa pratensis</i>
Çavdar çimeni	<i>Lolium perene</i>
Timothy çimeni	<i>Phleum pratense</i>
Fescue çimeni	<i>Festuca pratensis</i>
Yulaf çimeni	<i>Helictotrichon pratense</i>
Zeytin	<i>Olea europaea</i>
Miskotu	<i>Artemisia vulgaris</i>
Cladosporium	<i>Cladosporium herbarum</i>
Aspergillus	<i>Aspergillus fumigatus</i>
Parietaria	<i>Parietaria</i>
Kedi	
Köpek	
Dermatophagoides pteronyssinus	
Dermatophagoides farinae	

Prick test uygulama öncesi hastada ve ailesinde anafilaksi hikayesi, olup olmadığı ve klinik bulgu ve belirtilerin şiddeti değerlendirilmelidir. Bu test bir kez değil klinik belirtiler arttıkça, yeni belirtiler eklendikçe; yeni alerjen sensitizasyonları düşünülerek tekrarlanması uygundur.<sup>3</sup> Ancak yaygın ekzema, şiddetli alerjik rinit, astım, ürtiker, dermatografizm pozitifliği ve şiddetli ilaç alerjilerinde SPT uygulanması sakıncalıdır. Aynı zamanda, test uygulanacak bölgeye topikal steroid, kalsinörin inhibitörü uygulaması ve sistemik antihistaminik, H<sub>2</sub> reseptör antagonisti, ketotifen, omalizumab ve doksepin ve desipramin gibi antidepresan ajanların kullanıldığı dönemlerde

prick test uygulanmamalıdır. Bu ajanların kesilmesinden 15 gün sonra test uygulanabilir.<sup>4</sup> Değerlendirme öncesinde pozitif kontrol (histamin) uygulama alanında mutlaka pozitif reaksiyon olmalıdır.<sup>5</sup>

Tip 1 alerjik aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tanısında kullanılan SPT'nin sensitivitesi %85 gibi yüksek olsada kesin tanı ve immünoterapi kararını verebilmek için spesifik IgE değerleriyle birlikte değerlendirilmelidir.<sup>6</sup> İnhalen alerjenlerin saptanmasında SPT'nin spesifitesi % 75-90 sensitivitesi ise % 80-97 olarak bildirilmesine rağmen sensitivite oranları alerjen tipine göre farklılıklar gösterebilmektedir.<sup>7</sup>

**Tablo 2.** Alerjene göre SPT sensitivite oranları

Tanı	Alerjen	Sensitivite
Persistan alerjik rinit	inhalen	%77
Mevsimsel alerjik rinit	inhalen	%82-99
Kedi alerjisi	kedi kılı ve epiteli	%72-73
Ev tozu akarı alerjisi	<i>Dermatophagoides Pteronyssinus</i>	
	Yaşlılarda	%9-95
	Gençlerde	%70-100
Gıdalar	standart seri	%20-60
	inek sütü	%25-76
	yumurta	%16-89

Özellikle gıda ve ilaçlarla SPT uygulamadan önce kendisi ve ailesinde anafilaksi öyküsü olup olmadığı iyice sorgulanmalı ve anafilaksi tedavisinde hayat kurtarıcı rolü olan epinefrin kontrendikasyonu olup olmadığı değerlendirilmelidir. ACE inhibitörü ve  $\beta$  bloker grubu ilaç kullanan kişilerde epinefrin uygulaması büyük risk taşımaktadır.<sup>8</sup> Gebelerde anafilaksi uterusun kontraksiyonlara neden olur ve tedavi kullanılan epinefrin umbilikal arter kontraksiyonuna neden olarak fetus ölümüne neden olabilir. Anafilaksi riskinin yüksek olduğu diğer bir grup arı alerjisi olan kişilerdir. Bu olgularda SPT yerine spesifik IgE çalışılması önerilmektedir.<sup>9,10</sup>

### Deri Prick Test Uygulama Yöntemi

Deri prick test uygulaması için erişkinlerde her iki önkol çocuklarda ise sırt derisi en uygun bölgelerdir. Seçilen bölge aseton ile temizlendikten sonra 2-3 cm aralıklarla alerjen damlatılarak uygulanmalıdır. 2 cm'den daha az aralıklarla alerjen uygulaması yalancı pozitif sonuçlara neden olabilir.<sup>11</sup> Alerjenler damlatıldıktan sonra her alerjen için bir adet 1 mm'lik ince uçlu lanset ile 1sn'lik basınç uygulayarak deri kanatmadan delinir.<sup>12</sup> Pozitif kontrol olarak histamin, negatif kontrol olarak diluent mutlaka uygulanmalıdır. Uygulamadan 8-10 dk sonra histamin 15-20 dk sonra alerjenler reaksiyona neden olur. Negatif kontrolde herhangi bir reaksiyon beklenmez. Negatif kontrol alanında eritem gelişmesi dermografizm pozitifliğinin göstergesidir.<sup>13</sup> SPT standardize alerjenlerle yapılmalıdır ancak gıda alerjenlerinde her gıdanın standart

alerjeni temin edilemediği durumlarda prick to prick yöntemi kullanılabilir. Bu test taze gıdalarla yapılır. İnce uçlu lanset önce gıdaya sonra ön kol derisine batırılır. Aynı zamanda pozitif ve negatif kontrollerde uygulanır. Katı gıdalar serum fizyolojik içinde ezilerek taze gıdalarda olduğu gibi uygulanır.<sup>13</sup>

Gıdalarla yapılan prick testi 8 yaşa kadar; inek sütü, yumurta, un, soya, havuç ve yer fıstığı, 8 yaş üzerinde ise gıdaları içeren standart prick test serisi veya gıdaların kendileri ile prick to prick test şeklinde yapılır ancak gıdalarla prick test tek başına yapılmamalı mutlaka Prick → prick to prick test → spesifik IgE → oral provakasyon testleri ile karşılaştırılmalıdır.<sup>14</sup>

### Değerlendirme

Öncelikle histamin ve dilüent damlatılan yerler değerlendirilir. Alerjen damlatılan bölgelerdeki eritem  $>3\text{mm}$  ( $17\text{mm}^2$ ) pozitif olarak değerlendirilir. Eritem büyüklüğü histamin damlatılan bölgedeki eritemden  $>60\%$  ise test (+++) pozitif olarak değerlendirilir.<sup>15</sup> İç organ malignitesi, immün yetmezlik, böbrek yetmezliği olan kişilerde akut veya kronik ultraviyole ışınına maruz kalmış deride SPT ile elde edilen eritemli halka çapında belirgin bir azalma görülebilir.<sup>1</sup>

SPT sadece gıdalarla değil gıda katkı maddeleri ile de yapılmalıdır. İlaçlara bağlı tip-1 alerjik reaksiyonların tanısında ise iyi bir anamnez sonrası öncelikle yama testi yapılır, 20 dk sonra değerlendirilir. Yama yerinde negatif yanıt veren ilaçlar belli dilüsyonlarda (tablo-3) prick test yöntemiyle uygulanır ancak anafilaksi riskinin çok yüksek olduğu akılda tutulmalıdır. SPT süresince gelişebilecek en önemli yan etki anafilaktik reaksiyon olup mortalitesi %20 olarak bildirilmiştir. Sistemik anafilaksi tanısı konulunca acil tedavi uygulanmalıdır ilk seçenek epinefrindir. 0,01 mg/kg-0,5mg/ kg dozunda IM olarak uygulanmalıdır. Takiben damar yolu açılarak volüm artırıcı ajanlar bronkospazm için inhaler ve sonrasında antihistaminik tedavisi uygulanır. Nüks etme özelliği nedeniyle en az 6 saat gözlem yapılmalıdır.<sup>16</sup>

**Tablo-3.** Prick test için antibiyotik dilüsyonları

Antibiyotik	Dilüsyon
β-laktam antibiyotikler	1/10
Sefalosporin	1/10
Kinolon	1/10 000
Gentamisin	1/10 000

Alerjen-spesifik İmmünoterapi ile birlikte SPT reaktivitesi azalsa da pratikte deri testleri immünoterapi etkinliğinin değerlendirilmesi ve tedavinin sonlandırılmasına karar verme aşamasında kullanılamaz.<sup>17</sup>

## **Sonuç**

- SPT tip-1 alerjik reaksiyonlarının tanısında kullanılan yardımcı tanısal bir yöntemdir.
- Test öncesi ayrıntılı anamnez mutlaka alınmalıdır
- SPT için standardize edilmiş alerjenler tercih edilmelidir.
- Aktif klinik belirti varlığında yapılmamalıdır.
- Anafilaksi riski olan kişilerde yapılmamalıdır.
- SPT'nin sensitivitesi %85 gibi yüksek olsa da spesifik IgE tayini, provakasyon testleri ile birlikte değerlendirilmelidir.
- Her alerjim var diyene test yapılmamalıdır!

## **Kaynaklar**

1. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, ve ark. The skin prick test - European standards. *Clin Transl Allergy*. 2013;3:3.
2. Heinzerling LM, Burbach GJ, Edenharter G, ve ark. GA(2)LEN skin test study I: GA(2) LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe. *Allergy* 2009;64:1498–1506.
3. Burbach GJ, Heinzerling LM, Edenharter G, ve ark.: GA(2)LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. *Allergy* 2009;64:1507–1515.
4. Gradman J, Wolthers OD: Suppressive effects of topical mometasone furoate and tacrolimus on skin prick testing in children. *Pediatr Dermatol* 2008; 25:269–270.
5. King MJ, Tamulis T, Lockey RF: Prick puncture skin tests and serum specific IgE as predictors of nasal challenge response to dermatophagoides pteronyssinus in older adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101:12–17.
6. Wohrl S, Vigl K, Zehetmayer S, ve ark. The performance of a component-based allergen-microarray in clinical practice. *Allergy* 2006;61:633–639.
7. Demoly P, Bousquet J, Romano A: In vivo methods for the study of allergy. In *Middleton's Allergy - Principles and Practice*. 6th edition. Edited by Adkinson NJ, Yunginger J, Busse W, Bochner B, Holgate S, Simons F. Philadelphia 2003:430–439.
8. Riezzo I, Bello S, Neri M, Turillazzi E, Fineschi V: Ceftriaxone intradermal test-related fatal anaphylactic shock: a medico-legal nightmare. *Allergy* 2010; 65:130–131.
9. Goldberg A, Confino-Cohen R: Timing of venom skin tests and IgE determinations after insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1997, 100:182–184.
10. Rueff F, Przybilla B, Bilo MB, ve ark. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase-a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:1047–1054.
11. Nelson HS, Knoetzer J, Bucher B: Effect of distance between sites and region of the body on results of skin prick tests. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:596–601.
12. Piette V, Bourret E, Bousquet J, Demoly P: Prick tests to aeroallergens: is it possible simply to wipe the device between tests? *Allergy* 2002;57:940–942
13. Henzgen M, Ballmer-Weber BK, Erdmann S, ve ark. Skin testing with food allergens. Guideline of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the

Physicians' Association of German Allergologists (ADA) and the Society of Pediatric Allergology (GPA) together with the Swiss Society of Allergology. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6:983–988.

14. Van der Zee JS, De GH, Van SP, Jansen HM, Aalberse RC: Discrepancies between the skin test and IgE antibody assays: study of histamine release, complement activation in vitro, and occurrence of allergenspecific IgG. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:270–281.
15. Konstantinou GN, Bousquet PJ, Zuberbier T, Papadopoulos NG: The longest wheal diameter is the optimal measurement for the evaluation of skin prick tests. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 151:343–345.
16. Kim H, Fischer D. Anaphylaxis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011;7 Suppl 1:S6.
17. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, et al. Global Allergy and Asthma European Network; Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012;67:18-24.



### **Demodex İnfestasyonu**

**Yelda KAPICIOĞLU**

*Demodex spp.* esas olarak yüzü etkileyen, sağlıklı bireylerin derisinde de bulunan kıl follikülleri ve sebace glandlar içerisinde yaşayan asemptomatik saprofitik ektoparazitlerdir.<sup>1,2</sup> Demodex spp'nin hali hazırda deride bulunuyor olması, bu parazitin insanda potansiyel olarak patojen değerlendirilmesi sıklıkla yok sayılmış veya ihmal edilmiştir. Dekadlar boyu tartışılmasına rağmen, Demodex mite'larının insanda hastalık oluşturan ajan olması konusunda belirgin bir tartışma vardır.<sup>3</sup> İnsanlarda *Demodex folliculorum* (DF) ve *Demodex brevis* (DB) olmak üzere sadece iki Demodex türü saptanmıştır.<sup>1,4</sup> DF, DB'den daha yaygındır ve çoğunlukla kıl foliküllerinin infundibular kısmına yerleşirken; DB daha derin olan sebace gland ve duktuslar içerisine yerleşir. Foliküler açıklıklarda tek veya gruplar halinde yaşamakta olan bu parazitlerin oluşturduğu infestasyon, demodikozis olarak adlandırılmıştır.<sup>1,5,6</sup>

Demodex miteları doğumdan kısa bir süre sonra kazanılır ve normal deri faunası olarak düşünülür. Sayılarının artması besin sağlmasına bağlı olarak artar, böylece sebace glandların proliferasyonu pubertede sayıları artar. *Demodex spp.* inflamatuvar fasiyal lezyonlarda oldukça sık bulunur, fakat sebep olarak kanıtlamak zordur.<sup>3</sup> Sağlıklı deride infestasyon oranı yaşla beraber artar ve orta yaş üzerindeki erişkinlerde prevalansı yaklaşık %100 olarak görülür.<sup>2,4</sup> Genç yetişkinlerin yaklaşık %30'unda, yaşlıların ise yaklaşık %100'ünde bulunur. Çocuklarda nadir iken asemptomatik yetişkinlerin derilerinde yaygındır. Yenidoğanlar büyük bir ihtimalle doğduktan kısa bir süre sonra direkt temas ile enfekte olurlar. Fakat çocuklarda sebun üretiminin az olması nedeniyle, *Demodex spp.* dansitesi düşük kalır veya hiç yoktur.<sup>1,7,8</sup> DF ve DB sağlıklı deri biyopsilerinin %10'unda bulunur, bulunduğu yer tüm follüküllerin %12'indedir. Her iki tip en sık yüzde bulunur. DF baskın mite'tır, fakat DB vücutta daha yaygın dağılım gösterir. Çeşitli çalışmalarda normal kolonizasyonun %20 ile %80 arasında olduğu gösterilmiştir.<sup>3</sup> Yüksek oranda kolonizasyonla olması gibi, deri lezyonu olan hastada daha fazla prevalansa sahip parazitleri göstermek zor olabilir.

*Demodex spp.* sürekli papulovesiküler rozase benzeri lezyonlarla ve kronik blefaritle ilişkilendirilmiştir. Her iki durum da sıklıkla *Demodex spp.* sayısını azaltan ajanlara cevap verir. Streptokokun guttat psoriasisini alevlendirmesi gibi, *Demodex spp.* parazitleri direk doku yıkımına sebepten ziyade inflamatuvar kaskadı artırıyor olabileceği düşünülmektedir.<sup>3,8</sup> *Demodex spp.*'lerin son dönemlerde başka bir organizmaya vektör veya taşıyıcı olarak hizmet etmesi rolünde yaygınlar ve bulgular vardır. Son



zamanlarda papulopüstüler rozasede antijen üretimi yeteneği olan immün sistemi stimüle ettiği gösterilen *Bacillus oleroni* DF' den izole edilmiştir. Antijenler rozaseli hastalarda periferik kanda mononükleer hücre proliferasyonunu provoke ettiği gösterilmiştir. Klinik semptomlardan sorumlu olan asıl ajan olarak gösterilmektedir.<sup>3</sup>

*Demodex spp.* enfekte bireylerin çoğunda klinik semptomu neden olmaz. Demodikozis tanısı için tek başına parazitin varlığı anlamlı olmayıp, 1 cm<sup>2</sup> alanda 5 ve üzeri sayıda parazit bulunmalıdır.<sup>10</sup> Demodikozisin klinik görünümündeki değişiklikler; konağın yaşına, genel sağlık durumuna, parazitin kendisi veya ürünlerinin dermiste bulunmasına ve lezyonların gelişimsel aşamasına bağlıdır.<sup>6</sup> *Demodex spp.* ilişkili hastalıklara dair bir çok kanıt vardır. Demodikozis temel olarak 3 klinik formda görülür. Bunlar; pitriyazis follikülorum, rozasea benzeri demodikozis ve demodikozis gravistir.<sup>1,11</sup> Bunların dışında literatürde; püstüler folikülit, papulopüstüler skalp erüpsiyonu, perioral granülomatöz dermatit, blefarit, soliter granülom, yüzün papüller demodikozisi, yüzde foliküler spinuloz, seboreik dermatit benzeri lezyonlar, nonspesifik eritemli veya eritemsiz fasiyal kaşıntı olarak da gözlemlendiği rapor edilmiştir.<sup>1,5,11-13</sup> Demodex miteları hayvan uyuzu sebebi olarak iyi bir şekilde kanıtlanmıştır. İnsan demodectic alopesi de rapor edilmiştir.<sup>3,14</sup> Histolojik düzeyde, spongiozis ve lenfoid inflamasyon düzenli olarak *Demodex spp.* parazitleriyle ilişkilidir. *Demodex spp.* dansitesi ile rozase arasında istatistiksel bir birliktelik vardır. *Demodex spp.* ayrıca eritemli ya da eritemsiz fasiyal kaşıntıyla da korelasyonu vardır.<sup>10</sup> Demodex miteları kronik blefaritin sebebi olarak da suçlanmıştır. Bazı veriler parazitin dansitesiyle semptomların paralel seyrettiğini desteklemekle birlikte diğerleri bu nosyonu sorgulamaktadır. Eksternal kulak yolunun DF ve DB infestasyonu sonucu eksternal otit ve kronik pruritus klinik bulgularına neden olduğu da gösterilmiştir. Rozaseye veya perioral dermatite benzer erüpsiyon da Demodex infestasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Demodex mite infestasyonu sıklıkla papulopüstüler rozase bulgu ve semptomlarının varlığı ile koreledir.<sup>3,15</sup> İnsan sıklıkla çok sayıda cevapla Demodex mitelalarının üstesinden gelir, bununla birlikte cevap çeşitliliği bir şekilde insan lökosit antijen (HLA) tipine göredir.<sup>3</sup>

Demodikozisin patogenezi hala tam olarak bilinmemekle birlikte immünolojik yetmezlik veya parazite derinin anormal immünolojik reaksiyonu hipotezleri ileri sürülmektedir.<sup>7</sup> Bazı HLA genlerini taşıyan kişilerin belli hastalıkları geliştirmeye daha yatkın olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte Akilov ve Mumcuoğlu HLA-CW2 ile HLA-CW4 alellerine sahip olan hastalarda insidansın yüksek olduğunu ve genetik olarak yatkın bireylerde hastalığın daha kolay oluşabileceğini ileri sürmüşlerdir.<sup>16</sup> Yine Akilov ve Mumcuoğlu, demodikozisle HLA fenotipleri arasında bir birliktelik olup olmadığını saptamak için yaptıkları çalışmalarda, HLA A2 fenotip taşımayan hastalarda; CD8+ sayısında düşüklük, lökositlerin fonksiyonel aktivitesinde azalma, IgA konsantrasyonunda artış, derin papüller ve papulopüstüler formlarda daha fazla izlenme, büyük deri alanlarında daha fazla etkilenme görülmüş. Bu alelin varlığı

demodikoziste koruyucu rol aldığı ileri sürülmüştür.<sup>17</sup> Bununla birlikte insan demodikozisi ile HLA CW2 haplotipi arasında 5 kat, CW4 haplotipi arasında ise 3,1 kat birliktelik saptanmış. Demodikozisli hastalarda CW2 ve CW4 genleri varsa doğal öldürücü hücre sayısında da azalma izlenmiştir. Ayrıca A3-CW4, A3-CW2, A3-B17, A3-B35 ve B35-CW4 haplotipleri ile demodikozis arasında da pozitif korelasyon bulunmuştur.<sup>16</sup>

Patojenik mekanizmada, parazit tarafından sebace kanal ve foliküllerin tıkanması ile epitelial hiperplazi ve reaktif hiperkeratinizasyonun olduğu ve bununda foliküler blokajı ve bakterilerin kolonizasyonun artmasına neden olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca bu parazitlerin kitin iskeletlerine karşı yabancı cisim granümatöz reaksiyonu, mite ve atık ürünlerinin konağın humoral ve hücrel immün reaksiyonlarını stimüle etmesi ve inflamasyonu başlatması da sorumlu tutulmuştur. Georgale ve arkadaşları ise Demodex infestasyonunun, mite veya foliküler orijini bilinmeyen bir antijene tip 4 gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu hipotezini savunmaktadır.<sup>1</sup> Demodex spp her ne kadar temel olarak yüzde saprofitik bir ektoparazit olarak bulunsa da bazı yatkın veya immünsupresyonu olan bireylerde klinik bulguları olan infestasyona neden olabilmektedir. İnfestasyon pitriyazis follikülorum, rozasea benzeri demodikozis ve demodikozis gravis gibi tipik demodikozis klinik tipleri olarak görülebileceği gibi yüzde kaşıntı, nonspesifik eritem, pitriyaziform skuam ve akneiform lezyonlarla ortaya çıkabilir veya rozase, perioral dermatit ve seboreik dermatit gibi hastalıkları etkileyebileceği akılda tutulmalıdır.

### **Kaynaklar**

1. Baima B, Sticherling M. Demodicidosis Revisited. Acta Derm Venereol 2002; 82: 3-6.
2. Roihu T, Kariniemi A-L. Demodex mites in acne rosacea. J Cutan Pathol 1998; 25: 550-552.
3. Elston DM. Demodex mites: facts and controversies. Clin Dermatol 2010;28:502-4.
4. Basta-Juzbasic A, Subic JS, Ljubojevic S. Demodex folliculorum in development of dermatitis rosaceiformis steroidica and rosacea-related diseases. Clin Dermatol 2002; 20: 135-140.
5. Jansen T, Kastner U, Kreuter A, Altmeyer P. Rosacea-like demodicidosis associated with acquired immunodeficiency syndrome (case reports). Br J Dermatol 2001; 144: 139-142.
6. Hsu CK, Hsu MM, Lee JY. Demodicosis: A clinicopathological study. J Am Acad Dermatol 2009; 60: 453-462.
7. Dhingra KK, Saroha V, Gupta P, Khurana N. Demodex-associated dermatologic conditions-Acoincidence or an etiological correlate. Review with a report of a rare case of sebaceous adenoma. Pathol Res Pract 2009;423-426.
8. Elston DM, Lawler KB, Iddins BO. What's eating you? Demodex folliculorum. Cutis 2001; 68: 93-94
9. Turan N. Akne vulgaris ve rozase hastalarında deri sebum, pH ve nem değerlerinin Demodex enfestasyonuna etkisi. Malatya-2010.

10. Karıncaoglu Y, Tepe B, Kalayci B, Atambay M. Is Demodex folliculorum an aetiological factor in seborrhoeic dermatitis? Clin Exp Dermatol 2009; 34: 516-520
11. Karıncaoglu Y, Bayram N, Aycan O, Esrefoglu M. The Clinical Importance of Demodex folliculorum Presenting with Nonspecific Facial Signs and Symptoms. J Dermatol 2004; 31: 618-626.
12. Stephen MP, Thomas JH, Steven LD. Pustular folliculitis associated with Demodex folliculorum. J Am Acad Dermatol 1986; 15: 1159-1162.
13. Farina MC, Requena L, Sarasa JL, Martin L, Escalonilla P, Soriano ML, Grilli R, Castro De A. Spinulosis of the face as a manifestation of demodicidosis. Br J of Dermatol 1998; 138: 901-903.
14. Scalp demodicidosis mimicking favus in a 6-year-old boy. García-Vargas A, Mayorga-Rodríguez JA, Sandoval-Tress C. J Am Acad Dermatol 2007;57:S19-21.
15. Akilov OE, Mumcuoglu KY. Association between human demodicosis and HLA class 1. Clin Exp Dermatol 2003; 28: 70-73
16. Mumcuoglu KY, Akilov OE. The role of HLA A2 and Cw2 in the pathogenesis of human demodicosis. Dermatology 2005; 210: 109-114.

### **Pruritus ve Malignite**

#### **Savaş YAYLI**

Pruritus ve malignite ilişkini gözden geçireceğimiz bu yazıya öncelikle kronik pruritus tanımını yaparak başlamalıyız. Kronik pruritus, altı hafta veya daha uzun süren kaşıntılar olarak tanımlanmaktadır.<sup>1</sup> Uluslararası kaşıntı çalışma grubunun, görünür deri değişikliklerine göre kaşıntının klinik sınıflandırmasını yaptıkları önemli çalışmadan yapacağımız çıkarımlarla, etiyojik olarak malign süreçlerin kronik pruritusun üç ana grubuna yansması şu şekilde özetlenebilir:

- İnflame ve hastalıklı deri eşliğinde seyreden dermatolojik orijinli kronik pruritus: Kutanöz T (özellikle eritrodermik) ve B hücreli lenfoma, lösemik infiltrasyonlar.
- Non-inflame normal deri görünümü eşliğinde sistemik orijinli kronik pruritus: Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma, plasmositoma gibi hematolojik ve lenfoproliferatif maligniteler, serviks, prostat, kolon gibi solid maligniteler ve karsinoid sendrom.
- Deride kronik kaşıntıya bağlı sekonder değişiklikler ile seyreden dermatolojik, sistemik veya nöropsikiyatrik orijinli kronik pruritus: Kutanöz ve non-kutanöz maligniteler veya bunların yol açtığı nöropatik durumlar.<sup>2</sup>

Bu sınıflamada yer alan ilk gruba, derinin kronik pruritus ile seyreden eritrodermi, Lesser Trelat, generalize granüloma annülar, Grover hastalığı, dermatomyozit, Bazex sendromu, malign akantozis nigrikans gibi paraneoplastik sendromlarını<sup>3</sup> da eklediğimizde pruritus ile malignite arasındaki ilişkiyi daha da sıkılaştırmış oluruz.

#### **Epidemiyoloji**

Kronik pruritusun malignite ile ilişkisi üzerinde uzun yıllardır önemli tartışmalar süregelmektedir.<sup>4-7</sup> Paul ve arkadaşlarının, 125 kronik generalize pruritus hastasının altı yıllık izlemine sundukları çalışmada, dört hasta ilk değerlendirmelerinde, dört hasta ise izlemde malign bir hastalık tanısı almıştır. Bu durumun normal popülasyondan farklı olmadığını belirten yazarlar, iki hastanın aldığı lenfoma tanısının ise istatistiksel farklılık oluşturduğuna dikkat çekmiştir.<sup>7</sup> Gerçekten de yıllar öncesinde, Hodgkin hastalarında kronik pruritus prevalansının %30' lar kadar yüksek olduğu bildirilmiştir.<sup>8</sup> Otuz iki non-Hodgkin lenfoma hastasının kutanöz bulgularını bildiren bir çalışmada, olguların %15' inde generalize pruritus tanımlanmıştır.<sup>9</sup> Hodgkin lenfoma hastalarını içeren 1049 hastalık geniş bir seride, dermatoloji kliniğine çeşitli yakınmalarla başvuran 88 hastadan 17'sinde (%19) kronik pruritus tanımlanmıştır.<sup>10</sup>

Generalize pruritus nedenlerini ortaya koymayı hedefleyen görece düşük hasta sayılı çalışmalarda, hastaların %10'undan daha azında malignite bulgusuna rastlanmıştır.<sup>3</sup> Ülkemizden bir çalışmada Polat ve arkadaşları, generalize pruritus tanımlayan 55 hasta içeren çalışmalarında, birisi kronik lenfositik lösemi, diğeri akciğer kanseri olmak üzere yalnızca iki hastalarında malignite bulgusu saptamışlardır.<sup>11</sup>

Kutanöz T hücreli lenfomalı 551 hastada pruritus sıklığı ve şiddetini araştıran bir çalışmada, pruritus sıklığı %66 olarak bulunmuş, mikozis fungoides olgularında bu oran %61 iken Sezary sendromu olgularında pruritus oranı %94 olarak saptanmıştır.<sup>12</sup> Kutanöz T hücreli lenfoma hastalarında pruritus sıklığı üzerine anket şeklinde düzenlenmiş bir diğer çalışmada ise pruritus varlığı %88 olarak bildirilmiştir.<sup>13</sup> Solid tümörler ile generalize pruritus ilişkisi üzerine daha az çalışma mevcuttur. Campa-nella ve arkadaşları 68 küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgusundan dokuzunda paraneoplastik sendrom tanımlarken, yalnızca birisinde pruritus varlığını bildirmiştir.<sup>14</sup>

## **Klinik Özellikler**

### **A. Dermatolojik Orijinli Kronik Pruritus Ve Maligniteler**

Bu grup, derinin T ve B hücreli lenfomaları ve lösemik infiltrasyonları ile kaşıntılı paraneoplastik durumları içerir.<sup>2,3</sup>

Mikozis fungoides hastaları, evreden bağımsız olarak şiddetli ve tedavilere dirençli pruritus yakınmalarına sahip olabilmektedir.<sup>15</sup> Vij ve arkadaşlarının 551 hastalık geniş kutanöz T hücreli lenfoma serisinde, erken dönem mikozis fungoides olgularının %62'sinde, geç dönem mikozis fungoides olgularının ise %83'ünde pruritus tanımlanmıştır. Aynı grubun lösemik varyantı olan Sezary sendromlu olgularda ise bu oran %94'tür. Hastalığın ileri evrelerinde daha yoğun ve tedavilere yanıtız pruritus tanımlanmaktadır. Sezary sendromu grubunda periferik eozinofil sayısında artış, Th<sub>2</sub> profilinin hakimiyeti ve stafilokok kolonizasyonları gibi faktörler pruritus ile ilişkili faktörler olarak değerlendirilmektedir.<sup>12</sup>

Kutanöz B hücreli lenfomalar ve pruritus üzerinde yapılmış klinik çalışmalar mevcut olmamakla birlikte bildirilen anektodal olgu bildirimlerinde pruritus önemli bir klinik özellik olarak vurgulanmaktadır.<sup>16,17</sup> Burada kronik lenfositik lösemiye eşlik eden böcek ısırığı benzeri aşırı kaşıntılı erüpsiyonu da anmak gerekir. Bu reaksiyona sahip 48 hastayı bildiren İsrail'den bir çalışma, kaşıntılı böcek ısırığı benzeri tablonun hastaların 10'unda, lösemi tanısından önce (0-4 yıl) pruritik bir erüpsiyon olarak yıllarca sürdüğünü göstermiştir.<sup>18</sup>

Kronik pruritus ile seyreden paraneoplastik sendromlar ise Tablo 1’de özetlenmektedir.<sup>3</sup>

**Tablo 1.** Kronik pruritus ile seyreden paraneoplastik sendromlar\*

Paraneoplastik sendrom	İlişkili maliniteler
Eritrodermi	Lenfoma, lösemi
Lesser Trelat	Barsak adenokanserleri, hematolojik maliniteler
Generalize granüloma annülaire	Lenfoma, lösemi
Grover hastalığı	Hematolojik maliniteler
Dermatomyozit	Erkeklerde kolon, kadınlarda meme ve over kanseri Asyalılarda nazofarinks kanseri
Bazex sendromu	Baş ve boyun, hava yolu ve sindirim sistemi kanserleri (Farinks, larinks, özefagus)
Malin akantozis nigrikans	Barsak adenokanserleri

\*Yosipovitch’in<sup>3</sup> çalışmasından uyarlanmıştır.

Eritrodermi, derinin tamamına yakının eritem ve skuamlarla kaplandığı klinik durum olup, özellikle malignite ile ilişkili olanları şiddetli pruritus eşliğinde gerçekleşir. En sık ilişki, lenfoma ve lösemi şeklindeki hematolojik malignitelerdir.<sup>19</sup> Ancak bunlara ek olarak akciğer<sup>20</sup> veya prostat<sup>21</sup> gibi solid tümörlerle veya paraneoplastik pemfigusun bir formu<sup>22</sup> olarak da şiddetli pruritik eritrodermiler bildirilmiştir.

Generalize granüloma annülairenin lösemi ve lenfoma ile ilişkisine yıllar önce dikkat çekilmiştir. Son yıllarda bu ilişkiyi destekleyen kronik myelositik lösemi eşliğinde iki olgu tanımlanmıştır.<sup>23</sup> Ayrıca, bir başka generalize granüloma annülaire olgusu ile iki ay sonrasında tanı alan gastrointestinal stromal tümör arasında da ilişki bildirilmiştir.<sup>24</sup>

Dermatomyozit olgularında kronik pruritus sık rastlanan bir bulgudur.<sup>25</sup> Aynı zamanda bu olguların %18-32’sinde malignite gelişimi bildirilmektedir.<sup>26</sup> Dermatomyozit, kronik pruritus ve malignitenin birbiri ile ilişkisi konusunda çalışmalar mevcut olmasa da, hematolojik malignite ile seyreden 32 hasta bildiren bir çalışmada olguların 20’sinin B hücreli lenfoma, dördünün T hücreli lenfoma olması dikkat çekicidir.<sup>27</sup>

Grover hastalığı (Transient akantolitik dermatoz), şiddetli kaşıntılı papüloveziküler bir hastalık olup tipik olarak gövdede yerleşmektedir. Yetmiş iki olguluk bir seride olguların %25’inde sistemik malignite bildirilmiştir.<sup>28</sup> Hematolojik maligniteler ile birlikteliği sık olarak vurgulanırken, ateş ve terleme gibi lenfoma B semptomlarının bu erüpsiyonu indüklediği görüşü savunulmaktadır.<sup>29</sup>

Lesser Trelat belirtisi olarak isimlendirilen pruritik erüptif seboreik keratoz, uzun yıllardır gastrointestinal sistem adenokanserleri ile ilişkili olarak bildirilmektedir.<sup>30</sup>

Ancak bu durumun geçerli olmadığını bildiren çalışmalarla, konu halen tartışmaya açık olarak kabul edilmektedir.<sup>31</sup>

Malign akantozis nigrikans yüksek oranda kaşıntının eşlik ettiği paraneoplastik bir durum olup, neredeyse yarım yüzyıl önce bildirilen 90 olguluk bir seride gastrointestinal sistem adenokanserleri ile ilişkisi ortaya konmuştur. Bu seride olguların %41'inde generalize pruritus tanımlanmıştır.<sup>32</sup> Bu ilişki yeni olgu serilerinde de vurgulanmaya devam etmektedir.<sup>33</sup>

Bazex sendromu (akrokeratozis paraneoplastika) nadir bildirilen akral hiperkeratotik papüloskuamöz kaşıntılı bir tablo olup üst solunum yolu ve üst gastrointestinal sistem maligniteleri ile ilişkili bulunmuştur.<sup>34</sup> Sendromun ayrıca rektosigmoid adenokanser ile birlikteliği de bildirilmiştir.<sup>35</sup>

## **B. Sistemik Orijinli Kronik Pruritus Ve Maligniteler**

Lenfomalar, özellikle de Hodgkin lenfoma kronik generalize pruritus eşliğinde görülen önde gelen maligniteyi oluşturur. Hodgkin lenfoma eşliği, şiddetli ve tedaviye dirençli kaşıntıya bağlı non-spesifik deri lezyonları yanında ekstremitelerde iktiyoziform değişiklikler veya yeni başlayan ekzematöz lezyonlar ile de tanımlanmıştır.<sup>10,36</sup>

Kronik pruritus olgularının en şiddetli kaşıntı tanımlayan grubunu sıklıkla lenfoma hastaları oluşturmaktadır.<sup>3</sup> Nokturnal pruritus, tüm kronik pruritus olgularında olduğu gibi burada da tipiktir.<sup>37</sup> Deri muayenelerinde sıklıkla spesifik bulguları olmayan bu olgularda, tekrarlayan ve önüne geçilemeyen şiddetli kaşıntı hissi ve kaşıma siklusu sonucu sekonder ekskoriasyonlar, hiperpigmentasyon ve hipopigmentasyon alanları, likenifikasyon, prurigo nodülleri ve skarlar görülmektedir.<sup>3</sup>

Spesifik muayene bulguları taşımayan bir başka malignite ilişkili tablo aquajenik pruritustur. Sıklıkla herhangi bir ısıdaki su ile temasın ardından dakikalar içinde ortaya çıkan ve ürtiker veya başka bir spesifik erüpsiyon göstermeyen aquajenik pruritus, polisitemia vera ile ilişkili olarak bilinmektedir. Ancak bu durum, yıllar içerisinde ortaya çıkan lenfoproliferatif malignitelerin bir ön bulgusu olabilmektedir.<sup>38</sup>

## **C. Dermatolojik Veya Sistemik Veya Nöropsikiyatrik Orijinli Kronik Pruritusu Bağlı Sekonder Değişiklikler Ve Maligniteler**

Gerek dermatolojik orijinli maligniteler, gerekse de sistemik orijinli maligniteler deride kronik pruritusu bağlı non-spesifik sekonder değişikliklere yol açabilmektedir. Bu değişikliklere ek olarak, malignitelere bağlı nöronal hasarlar sonucu oluşan nöropati de klinikte pruritus olarak kendisini gösterebilmektedir.<sup>2</sup>

### İncelemeler

Kronik pruritus olgularında herhangi bir malignite şüphesinde izlenecek yol şöyle özetlenebilir:

Detaylı öykü ve özellikle lenf nodlarını da içeren tam bir fizik muayene ile işe başlanmalıdır. Dermatolojik muayene bizlere, spesifik deri lezyonları eşliğinde gerçekleşen kutanöz T veya B hücreli lenfoma gibi malignitelerle, kendine has muayene bulguları taşıyan akantozis nigrikans, dermatomyozit, generalize granüloma annülaire, Grover hastalığı veya Bazex sendromu gibi paraneoplastik durumların tanısı için önemli ipuçları verecektir. Bu durumlarda muayenemize ek olarak deri biyopsisi gereksinimi karşımıza çıkabilir. Paraneoplastik hastalık tanısının ardından ise en çok ilişkili olduğu malignite başta olmak üzere diğer organ ve sistemlere dönük spesifik araştırmalar planlanmalıdır.

Tam fizik muayenesi ve deri muayenesinde spesifik bulgular taşımayan kronik pruritus olgularında sistemik malignite araştırmasına tam kan sayımı, periferik yayma, LDH ve karaciğer fonksiyon testleri ile başlanabilir. Lenfoma şüphesi taşıdığımızda ek olarak toraks ve batin tomografileri gerekli olacaktır. Detaylı öykümüzde, kaşıntıya ek olarak kemik ağrıları tanımlayan bir hastada myelom dışlaması için spesifik kan ve idrar tetkikleri planlanmalıdır. Aquajenik pruritus tanımlayan hastalarda, yıllar içinde ortaya çıkabilecek maligniteler açısından tam kan sayımı, akciğer grafisi yıllık incelemeler şeklinde önerilmelidir.<sup>3</sup>

### Kaynaklar

1. Yosipovitch G, Greaves MW. Definitions of itch. In: Yosipovitch G, Greaves MW, Fleischer AB, ve ark, eds. Itch: Basic mechanisms and therapy. New York: Marcel Dekker, 2004:2.
2. Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, ve ark. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. Acta Derm Venereol. 2007; 87: 291-294.
3. Yosipovitch G. Chronic pruritus: a paraneoplastic sign. Dermatol Ther. 2010; 23: 590-596.
4. Rantuccio F. Incidence of malignancy in patients with generalized pruritus. J Am Acad Dermatol 1989; 21: 1317.
5. Lober CW. Should the patient with generalized pruritus be evaluated for malignancy? J Am Acad Dermatol . 1988; 19: 350-352.
6. Lober CW. Pruritus and malignancy. Clin Dermatol. 1993; 11: 125-128.
7. Paul R, Paul R, Jansen CT, ve ark. Itch and malignancy prognosis in generalized pruritus: a 6-year follow-up of 125 patients. J Am Acad Dermatol 1987; 16: 1179-1182.
8. Gobbi PG, Attardo-Parrinello G, Lattanzio G, ve ark. Severe pruritus should be a B-symptom in Hodgkin's disease. Cancer. 1983; 51: 1934-1936.
9. Kumar SS, Kuruvilla M, Pai GS, ve ark. Cutaneous manifestations of non-Hodgkin's lymphoma. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2003; 69: 12-15.



10. Rubenstein M, Duvic M. Cutaneous manifestations of Hodgkin's disease. *Int J Dermatol.* 2006; 45: 251-256.
11. Polat M, Oztas P, Ilhan MN, ve ark. Generalized pruritus: a prospective study concerning etiology. *Am J Clin Dermatol.* 2008; 9: 39-44.
12. Vij A, Duvic M. Prevalence and severity of pruritus in cutaneous T cell lymphoma. *Int J Dermatol.* 2012; 51: 930-934.
13. Demierre MF, Gan S, Jones J, ve ark. Significant impact of cutaneous T-cell lymphoma on patients' quality of life: results of a 2005 National Cutaneous Lymphoma Foundation Survey. *Cancer.* 2006; 107: 2504-2511.
14. Campanella N, Moraca A, Pergolini M, ve ark. Paraneoplastic syndromes in 68 cases of resectable non-small cell lung carcinoma: can they help in early detection? *Med Oncol.* 1999; 16: 129-133.
15. Lansigan F. Navigating the treatment choices for mycosis fungoides. *Oncology (Williston Park).* 2010; 24: 508.
16. Shamsudin N, Chang CC. Diffuse large B-cell lymphoma presenting with extensive cutaneous infiltration. *Singapore Med J.* 2012; 53: 198-200.
17. Chiang S, DiCaudo DJ, Valdez R, ve ark. Cutaneous B-cell lymphoma with histologic features of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62: 320-323.
18. Bairey O, Goldschmidt N, Ruchlemer R, ve ark. Insect-bite-like reaction in patients with chronic lymphocytic leukemia: a study from the Israeli Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *Eur J Haematol.* 2012; 89: 491-496.
19. Robak E, Robak T. Skin lesions in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2007; 48: 855-865.
20. Müller CS, Lorenz MT, Tilgen W, ve ark. Primary manifestation of erythema gyratum re-pens as a transient erythroderma in a patient with bronchial carcinoma. *Int J Dermatol.* 2010; 49: 676-678.
21. Shenoj SD, Seshadri S, Prabhu S, ve ark. Paraneoplastic erythroderma complicated by hypothermia and hypothyroidism. *Indian J Dermatol.* 2011; 56: 454.
22. Fukumoto T, Shiroyama Y, Niizeki H, ve ark. Paraneoplastic pemphigus presenting as erythrodermic lichenoid dermatitis with concomitant features of pemphigus foliaceus. *J Dermatol.* 2007; 34: 645-649.
23. Hinckley MR, Walsh SN, Molnár I, ve ark. Generalized granuloma annulare as an initial manifestation of chronic myelomonocytic leukemia: a report of 2 cases. 2008; 30: 274-277.
24. Chiu ML, Tang MB. Generalized granuloma annulare associated with gastrointestinal stromal tumour: case report and review of clinical features and management. *Clin Exp Dermatol.* 2008; 33: 469-471.
25. Shirani Z, Kucenic MJ, Carroll CL, ve ark. Pruritus in adult dermatomyositis. *Clin Exp Dermatol.* 2004; 29: 273-276.
26. Vieugels RA, Callen JP. Dermatomyositis. In: Callen JP, Jorizzo JL, eds. *Dermatological Signs of Internal Disease*, 4th ed. China: Ed Elsevier China, 2009:11-20.
27. Marie I, Guillevin L, Menard JF, ve ark. Hematological malignancy associated with polymyositis and dermatomyositis. *Autoimmun Rev.* 2012; 11: 615-620.
28. Davis MD, Dinneen AM, Landa N, ve ark. Grover's disease: clinicopathologic review of 72 cases. *Mayo Clin Proc.* 1999; 74: 229-234.

29. Fujita Y, Sato-Matsumura KC, Ohnishi K. Transient acantholytic dermatosis associated with B symptoms of follicular lymphoma. *Clin Exp Dermatol*. 2007; 32: 752-754.
30. Moore RL, Devere TS. Epidermal manifestations of internal malignancy. *Dermatol Clin*. 2008 ; 26: 17-29.
31. Fink AM, Filz D, Krajnik G, ve ark. Seborrheic keratoses in patients with internal malignancies: a case-control study with prospective accrual of patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 ; 23: 1316-1319.
32. Brown J, Winkelmann RK. Acanthosis nigricans: a study of 90 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1968; 47: 33-51.
33. Ortega-Loayza AG, Ramos W, Gutierrez EL, ve ark. Cutaneous manifestations of internal malignancies in a tertiary health care hospital of a developing country. *An Bras Dermatol*. 2010; 85: 736-742.
34. Poligone B, Christensen SR, Lazova R, ve ark. Bazex syndrome (acrokeratosis paraneoplastica). *Lancet*. 2007; 369: 530.
35. Rao R, Shenoi SD. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome): an atypical presentation. *Dermatol Online J*. 2004; 10: 21.
36. Wang H, Yosipovitch G. New insights into the pathophysiology and treatment of chronic itch in patients with end-stage renal disease, chronic liver disease, and lymphoma. *Int J Dermatol*. 2010 ; 49: 1-11.
37. Patel T, Ishiujji Y, Yosipovitch G. Nocturnal itch: why do we itch at night? *Acta Derm Venereol*. 2007; 87: 295-298.
38. Khalifa N, Singer CR, Black AK. Aquagenic pruritus in a patient associated with myelodysplasia and T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Am Acad Dermatol* . 2002; 46: 144-145.



## **Bolu Tarihi**

### **BOLU (Bithynion, Claudiopolis, Hadrianopolis)**

#### **Rüknü ÖZKÖK**

Bir yerin coğrafi konumu o bölgenin alın yazısı gibidir ve yaşamın her alanında etkilidir. Bolu'nun coğrafi konumu da bu güzel şehrin tarihi üzerinde çok etkili olmuştur. Bolu kuzeyi ve güneyi dağlarla çevrili bir ova üzerinde kurulmuş bir geçiş yoludur. Anadolu'da ve Bolu'da ilerleme yönü doğu batı doğrultusundadır. Perslerin, Selçukluların, Moğolların, Timur'un ilerlemesi bu yönde olmuştur. Büyük İskender, Romalılar ve Haçlılar ise batı yönünden Anadolu'da ilerlemiştir. İnsanların yerleşmek için ilk seçtikleri yerler bir ırmak ya da dere kenarı olmaktaydı. Böylece akarsudan yararlanılmakta, kenarlarındaki verimli arazide tarım yapılabilmekteydi. İlk yerleşme yeri oturulmaz hale gelince başka yere gidilmezdi. Yıkılan evlerin üzerine yeniden evler yapılırdı. Üst üste yapılan evler nedeniyle bir tümsek ortaya çıkardı. Bu tümsek yerlere höyük denmektedir. Höyükler insanlar için iyidir. Çünkü hem havadardır, hem de sineklerden nispeten korunaklı bir yerdir. Bolu'da tarih öncesi dönemleri öğrenmemize yardımcı olan höyüklerden birisi Bolu ovasında Bolu Suyu'nun kenarındadır. Bu höyükte MÖ 5500-MÖ 3000 yılları arasında yaşanan Kalkolitik dönem(taş-bakır) ait eserler çıkmıştır. Höyükte bulunan eserler Bolu'da yerleşik hayata geçene ait ilk izlerdir.

Madenlerin kullanılmasıyla insanların yaşantısında yeni gelişmeler görüldü. Çok önemli olan bakırı elde etmek için dokuma ve seramik gibi el emeği ile yapılan eşyalar değiştirilmeye başlandı ve ticaret gelişti. Kalkolitik devrinden sonra insanlar kalay ve bakırı karıştırmak suretiyle tunç elde ettiler. Tunç çağı başladı. Seben ve Gerede'de MÖ 2500 yıllarında yaşanan eski tunç çağına ait eserler bulunmuştur. MÖ 1000 yıllarında Anadolu'ya gelen Trakların yerleştikleri yerler Trakya olarak anılmaktadır. Trak kabilelerinden olan bitinler İstanbul boğazını geçerek karşılarına çıkan Bebrikleri ortadan kaldırdılar. Bu nedenle Bebriklerin oturduğu Bebrikyia bölgesine daha sonra Bitinya denilmiştir. Bitinya denilen yer Bursa, İzmit, İznik, Sakarya, Düzce, Bolu, Kastamonu arasında kalan ve Karadeniz boyunca uzanan topraklardır. Bitinya kralı I. Nikomedes (MÖ 278-250) zamanında Mora yarımadasının Arkadya bölgesinden gelen Maryandinler Bitinya topraklarında bulunan Bithynion'a (Bolu) yerleştiler. Onların yerleştiği yerler arasında Çakmaklar köyü yakınlarındaki Halıhisarı (Hala Hisar-Eski Hisar) da vardır. Halıhisarı, şehrin kuzeyinde, 6 km kadar uzakta, oldukça korunaklı tepe üzerinde bulunmaktadır. Kuzey kesimlerindeki sur kalıntıları kalenin sınırlarını göstermektedir. Şehre bakan ve iki burç arasını örten surlar 300 m uzunluğunda 1,5-2m kalınlığındadır. İç kale olan bölümün duvarları çok daha sağlam yapılmıştır.

Bolu'da, Hitit, Frig ve daha sonraki antik çağlara ait eserler çoğunlukla şehir merkezinde bulunan Hisartepe'deki höyükten çıkarılmıştır. Roma İmparatorluğu Anadolu topraklarını ele geçirdiği zaman Bithynion (Bolu) da MÖ 74 yılında Roma egemenliğine girdi. Romalılar Bitinya'ya çok önem verdiler. Çünkü Pontus'a gidecek yollar Nikomedia (İzmit) Nikaia (İzmit) Claudiopolis (Bolu) Kratia (Gerede) üzerinden geçmekteydi. Mitridat'la yapılan savaşlarda Bitinya hep Roma'nın elinde kalmıştır. Bolu ve çevresi Roma'dan gelen valiler tarafından yönetildi. Muhafız alayı tarafından imparator ilan edilen Claudius, Roma yurttaşlığı hakkını genişletti. Romalı olmayan topluluklara yaşadıkları yerlerde bayındırlık çalışmaları yapma hakkını tanıdı. İmparator Claudius (41-54) zamanından itibaren Bolu'nun önemi arttı. Bolu'ya Claudiopolis adının verilmesinin burada bayındırlık çalışmalarının yapılmasıyla ilgili olduğu söylenebilir. Romalılar devrinde yapılan eserlerin izleri son dönemlerdeki arkeolojik kazılarda ortaya çıkmaktadır.

Bolu'da Çaydurt civarında bulunan bir menzil taşında "Uğurlar ola ey yolcu! Bu yol Bitinya kralı Hadrian tarafından İmparator Sezar adına yaptırılmıştır " yazısı okunmaktadır. Roma İmparatoru Hadrian (117-138), nedimi olan Antinous'un doğduğu bu beldeye çok önem vermiştir. Antinous, ölümünden sonra mabut olarak kabul edilmiş ve Bolu'da onun adına bir tapınak yapılmıştır. Her 5 senede bir burada Antinous adına şenlikler düzenlenmiştir. Hisartepe'deki höyükte yapılan arkeolojik kazılarda Roma İmparatoru Hadrian zamanından kalan eserler bulundu. Bolu'da bulunan antik kalıntıların en büyüğü stadiondur. Stadion, tören, toplantı ve eğlencelerin yapıldığı yerdir. Kazılarda ortaya çıkan stadionun onlarca metre uzunluğunda mermer oturma yerleri vardır. Birkaç basamağı görülebilen stadionun varlığı, burada sportif yarışmaların, eğlenceli gösterilerin yapıldığının ve oldukça kalabalık bir yerleşimin olduğunun kanıtıdır. Kazılarda ortaya çıkan eserler, İmparator Hadrian'ın, hazineden bol para harcayarak halkı eğlendirecek şenlikler düzenlediğinin Bolu'daki göstergesi sayılabilir. Hadrian devrinde önem kazanan Bolu'ya Hadrianopolis adı da verilmişti.

Seben'de Çeltikdere vadisinde Sağlık Tanrısı Asklepeion, kızı ve yardımcılarının heykeli de bu dönemlerin izlerini taşımaktadır. Bolu'nun değişik yerlerinde farklı nedenlerle yapılan kazılarda antik dönemlere ait kalıntılar ortaya çıkmaktadır. Bu bakımdan Bolu'nun önemli bir bölümünün SİT alanı olarak belirlenmesi ve uzun süreli kazıların yapılması ile Bolu tarihi yeniden ve daha ayrıntılı yazılabilir. İmparator Traianus zamanında yaşayan Romalı Tarihçi Plinius (61-113) Bithynia-Pontus yöresinde görev yapan bir yöneticiydi. Plinius, İmparatora yazdığı mektuplarda "Claudiopolis'de bir dağın eteğinde bir hamam yeri kazıyorlar " diye verdiği bilgiden Bolu'daki kaplıcaların Romalılar devrinden beri insanlara hizmet verdiği anlaşılmaktadır. Plinius ayrıca Bolu'da elde edilen yağ ve sütün bolluğundan, güzelliğinden söz etmekte ve Bolu'nun nefis peynirini imparatora tavsiye etmektedir. Roma İmparatorluğu'nun ikiye ayrılması ile Bolu, Doğu Roma ( Bizans ) sınırları içinde kaldı. Bi-

zans İmparatoru Heraklius döneminde thema adı verilen askeri bölgeler oluşturuldu. Önceleri 4 thema kuruldu. Bolu, kuzebatı Anadolu'da kurulan Opsikion themasının sınırları içindeydi. Hıristiyanlığın resmen kabul edilmediği dönemlere ait Sebende ilk Hıristiyanlar tarafından kullanılan "Kaya Evleri" bulunmaktadır. Bizanslılar döneminde Hıristiyanlık resmen kabul edilince Bolu'nun değişik yerlerinde kiliseler yapıldı. Günümüzde bu kiliselerin kalıntıları görülmektedir. 1071 Malazgirt zaferinden sonra batıya yayılan Türkmenler 3 yıl sonra Bolu'ya yerleştiler. Bolu'yu fetheden, Aslahattin Camii'ndeki türbede bulunan kitabede verilen bilgiye göre, Horasan Erenlerinden Aslahattin' dir. Selçuklular devrinde Ankara Meliki Muhiddin Mesud, Kastamonu ve Bolu taraflarında fetihlerle uğraştı ve oraları ele geçirdi.

Anadolu Selçuklu Devleti'nde Bizans sınırında bulunan Sinop-Kastamonu-Bolu-Eskişehir-Kütahya-Afyonkarahisar-Denizli-Antalya gibi yerler idari, siyasi bakımdan bir uç olarak kabul edilirdi. Anadolu Selçuklu Devleti'ni yıkan Moğollar, Sinop, Kastamonu, Bolu gibi yerleri görünüşte kendilerine bağlamışlardı. Fakat Moğol orduları uç bölgelere kadar gelemedikleri için buradaki beylikler fiilen bağımsızdılar. Moğol baskısının olduğu yıllarda, Osmanlı Devleti'nin temelleri atıldı. Osmanlı Beyliği'nin kurucusu Osman Bey çevresinde bulunan tekfurularla geliş güzel mücadele etmek istemedi. Fetihlerini belirli bir düzenle gerçekleştirerek başarısını devamlı kılmak düşüncesindeydi.

Ertuğrul Gazi ile gelenlerden biri olan Samsa Çavuş, Mudurnu' ya gitmiş ve 1292 yılında burayı Osmanlı topraklarına katmış, burada yerleşmişti. Samsa Çavuş'un yerleştiği köy, Mudurnu'dan 20 km kadar uzakta Çavuş (Çavuş Deresi) Köyü olarak bilinmektedir. Osman Gazi, Samsa Çavuş'un kuvvetleriyle beraber Göynük' ü fethetti. Bizans hududuna yapılan akınlar sonunda Taraklı, Göynük gibi yerleşim yerlerinden ganimetler elde edildi. Fethedilen bu cennet gibi güzel yerlere Türkmenlerin yerleştirilmesi bölgedeki Türkmen nüfusunu artırmıştı. Bölgedeki köy adları bu yerleşimin ne kadar yoğun ve çok olduğunu gösterebilir. Kayı adını taşıyan 6 köy, Karaveli (Bozoklara bağlı) adında 4 köy, Dodurga 7, Bayındır 6, Beydilli 1, Kınık 6, Susuzkınık, İlicakınık, Çepni, Akyazı, Mudurnu, Bolu toprakları Orhan Bey devrinde, bu bölgenin fethinde etkili olan Konuralp'e verilmişti. Konuralp ölünce, Orhan Bey'in kardeşi Süleyman Paşa Bolu-Mudurnu taraflarını kendisi aldı.

İpek Yolu'nun Bolu ve çevresindeki güzergâhı Ayaş-Güdül-Beypazarı-Mudurnu-Nallıhan-Göynük-Taraklı-Geyve-Sapanca olmuştur. Mudurnu'da haziran aylarında İpek yolu Kültür Festivali'nin düzenlenmesi bu ticaret yolunun hatırlanmasına yardımcı etmektedir. Osmanlılar, Anadolu'da İpek Yolu üzerindeki yerleri kontrol altına almayı amaçlamıştı. Bu amaçla Bolu-Ankara üzerinden ilerleyerek Tokat, Amasya, Sivas bölgelerini ele geçirdiler. Bu ilerleyiş doğudan gelen Timur'la savaşı kaçınılmaz hale getirdi. 1402 Ankara Savaşı ile Osmanlı ordusu yenildi. Yıldırım Bayezit önce esir düştü sonra öldü. Yıldırım Bayezit'in ölümü ile başlayan şehzadeler savaşı

Bolu ve çevresinde de görüldü. Ankara Savaşı sonrası Çelebi Mehmet Bolu Dağlarındaki Kızık Yaylası'nda barınmıştır. Ankara Savaşı'ndan sonra Timur, Anadolu'yu baskı altına alınca Nallıhan bölgesinde yaşayan Kızıklar Bolu'da Seben'e gelip yerleştiler. Yerleştikleri yere Kızıklı köyü denmektedir. Kızık, Oğuz boylarından Bozoklardan Yıldız Han'ın oğlunun adıdır. Çelebi Mehmet, Kardeşi İsa Çelebi ile Gerede'de yaptığı mücadeleyi kazandı. Fetret Devri'ni sona erdiren Çelebi Mehmet, Osmanlı Devleti'nin birliğini sağladı. Bu tarihten sonra Bolu, düzenli bir yönetime kavuştu. II. Murat zamanındaki Şehzade Mustafa ayaklanması nedeniyle İsfendiyaroğulları Beyliği ile bölgede savaşlar yapıldı. Özellikle II. Murat'tan sonra sınır şehri özelliğini kaybeden Bolu sıradan bir eyalet olarak yönetilmiştir. Osmanlı şehzadelerinin yönetim konusunda deneyim kazanmak için vali olarak gönderildikleri sancaklara Şehzade Sancakları denir. II. Selim'den sonra yalnız büyük şehzadeler sancağa çıktılar. Büyük şehzadelerin görev yaptığı yer Manisa idi. Bolu, ikinci derecede şehzade sancaklarından idi. Kanuni Sultan Süleyman şehzadelğinde önce Şarkıkaraağaç'a tayin edildi. Daha sonra Şehzade Ahmet'in sancağına yakın olduğu gerekçesiyle Şehzade Süleyman, Bolu'ya nakledildi. Fakat şehzade Ahmet'in isteği üzerine Kefe sancağına verildi. Şehzade Ahmet'in oğlu da Bolu'ya tayin edildi.

Bolu, dağlar arasında verimli bir ova üzerinde kurulmuştur. Bolu Ovası denizden 725 m yüksekte, dağ silsileleri arasındadır. Ovanın kuzeyinde Sünnice, güneyinde Aladağlar vardır. Batıda Bolu dağları Bolu ovasını Düzce ovasından ayırmaktadır. Bolu topraklarının %55'i ormanlıktır. Dağlar çam ağaçları ile kaplıdır. Buna göre Bolu, orman denizi olarak kabul edilebilir. Susuz tek bir köyü, deresiz tek bir yamacı yoktur. Bolu ormanlarının zenginliği Osmanlı tarihinde önemli projelerin gündeme gelmesine neden olmuştur. Önce Kanuni Sultan Süleyman devrinde İzmit Körfezi-İznik Gölü ile Sakarya Nehri arasında bağlantı kurmak ve Marmara ile Karadeniz'i birleştirmek projesi ortaya atıldı. Bu projenin amacı İstanbul'un odun ihtiyacını karşılamak, gemi yapılacak keresteler temin etmektir. Kanal açılırsa ormanların yakınında, Karadeniz kıyılarında gemi yapım tersanelerinin kurulması da düşünülmektedir. Daha sonraları III. Murat devrinde kanalın açılması yeniden ortaya atılmıştı. İki proje de çalışmalara başlanmasına rağmen sonuçlandırılmamıştı.

Bolu, İstanbul'a yakınlığı nedeniyle Anadolu eyalet ve sancaklarını İstanbul'a bağlayacak çok önemli bir yeredir. Bir geçit yeri olması dolayısıyla diğer sancaklara gönderilen askerler burada kalabilmekteydi. Bolu'ya gelen askerler Hisar-tepe'nin altındaki mağara şeklindeki sığınaklarda istirahat ederler, iaşeleri sağlanırdı. İpek Yolu Anadolu'da en işlek yollardan biriydi. Bu yol üzerinde bulunan Bolu, İran'a kadar gidip gelen kervanların önemli konaklama yerlerindendi. Bolu ovasının verimli topraklarından elde edilen hububat, yün, tiftik, kereste, meyva vb ürünler canlı bir pazar oluştururdu. Bazı bitkilerin kabuk ve meyvesinden boya elde edilmekteydi. Bu bitkilere cehri boya bitkileri denirdi. Halı ve kilim yapımındaki ipliklerin boyamasında kullanılan cehri boya, Bolu ovasında çok yetiştirilen bitkilerden elde edilirdi. Coğ-

rafya keşifleri nedeniyle İpek ve Baharat yollarının değişmesi sonucu Bolu'nun önemi giderek azalmış, ticaret zayıflamıştır. Ticaret yollarının değişmesi, uzun süreli savaşların yapılması gibi nedenlerle 16. yüzyılda Anadolu'da ve Bolu'da yönetim bozulmuş, karışıklıklar çıkmıştı. Bu karışıklık genel olarak Celali ayaklanmaları diye bilinir. 1580-1585 yılları arasında Gerede ve çevresinde Ruşen adında bir kişi ayaklandı. Bolu beyinin, babasını haksız yere kör ettiğini söyleyen Ruşen bu olaydan sonra Köroğlu diye anılmaya başlandı. Çamlıbel'e yerleşen Köroğlu, Bolu beyine karşı mücadele etti. Haksızlığa uğrayan halkın gözünde bir halk kahramanı oldu. Adına şiirler yazıldı, türküler söylendi. Bolu sancağını sancak beyleri yönetirdi. 1692 yılına kadar Bolu, Anadolu beylerbeyliğine bağlıydı ve Sancakbeyliği şeklinde yönetilirdi. Osmanlı İmparatorluğu'nun ordularında Bolulu süvariler kahramanlıklarıyla ve ustalıklarıyla meşhurdu.

Bolu'nun ilk çağlardan beri ünlü olan kaplıcaları Osmanlılar devrinde de insanların hizmetindeydi. Osmanlılar zamanında Bolu'nun içinde ve çevrede çok sayıda hamam yaptırılmıştır: Orta Hamam, Tabaklar Hamamı, Sultan Hamamı, Göynük Süleyman Paşa Hamamı, Mudurnu Yıldırım Bayezit Hamamı, Yeniçağ Yıldırım Hamamı, Gerede aşağı hamam vb. Sancak beyliği kaldırılınca Bolu, voyvodalar tarafından yönetildi. Bu yönetim 1811 yılına kadar sürdü. Voyvodalık II. Mahmut'un emri ile kalkınca 1811-1864 yılları arasında II. Mutassarrıflık dönemi başladı. 1864 yılında vilayetler kuruldu. Bolu sancağı da vilayet merkezi Kastamonu olmak üzere Kastamonu'ya bağlandı. II. Meşrutiyet ilan edildiğinde Bolu, Kastamonu'ya bağlı olduğundan ilk Bolu mebusları Kastamonu mebusları olarak Osmanlı Meclisi Mebusanında yer almıştı. 1908-1923 yılları Dördüncü mutasarrıflık dönemi idi. 1923 yılında Bolu, vilayet oldu. Son mutasarrıf Ahmet Fahri Bey ilk Bolu valisi oldu.

### **Kurtuluş Savaşı'nda Bolu**

İtilaf Devletleri, Mondros Ateşkes Antlaşması'nın şartlarına uymadılar. Anadolu'yu yer yer işgal etmeye başladılar. İşgallere karşı Kuvayi Milliye ve Müdafaa-i Hukuk Cemiyetleri kurulmuş, yerel direnişler başlamıştı. Mustafa Kemal yerel direnişleri birleştirmek, Kurtuluş Savaşını tek bir elden yönetmek istiyordu. Bütün zorluklara karşın kongreler toplandı. Damat Ferit kabinesi istifa etmek zorunda kaldı. İstanbul Hükümeti ile Anadolu'nun bağları kesildi. Kuvayi Milliye'nin Bolu temsilcisi, Gerede Kaymakam vekili Mithat Kemal Bey de 22 Eylül 1919 günü Bolu'nun İstanbul Hükümeti ile olan ilişkisini kesti. Ülke sorunlarıyla ilgilenmesi için İstanbul'da Meclisi Mebusan'ın toplanması kararlaştırıldı. 12 Ocak 1920 tarihine açılması kararlaştırılan Son Osmanlı Mebuslar Meclisi'ne Bolu'dan seçilenler arasında Müdafaa-i Hukuk Cemiyeti Başkanı Ahmet Tayyar (Çulha) da vardı. Mustafa Kemal ve Temsilciler Kurulu, Meclisi Mebusan'ın çalışmalarını yakından takip edebilmek için 27 Aralık 1919'da Ankara'ya geldi. Son Osmanlı Meclisi Mebusan'ı 28 Ocak 1920 günü Misaki Milli'yi kabul etti. Misaki Milli, Osmanlı Devleti'nin yapabileceği fedakârlığı, kabul edebile-



ceği en son barış şartlarını bildiren bir belgedir. Meclisi Mebusan, bağımsızlığımıza ve hudutlarımıza saygı gösterilmesini istiyordu. Eğer bu temel istekler kabul edilmezse yapılacak antlaşmayı (SEVR) kabul etmeyeceğine dair yemin etmişti. Milli yemin anlamına gelen Misakı Milli'nin ilan edilmesi önemli gelişmelere ortam hazırladı. İtilaf Devletleri, Misakı Milli'nin ilan edilmesinden hoşlanmadılar. 16 Mart 1920 günü İstanbul'u işgal ettiler. Meclisi Mebusan'ı dağıttılar. İstanbul işgal edilince Ankara'da bulunan Temsilciler Kurulu başkanı Mustafa Kemal hemen karşı tedbirleri aldı. Eskişehir ve Afyonkarahisar'daki yabancı birliklerin silahları ellerinden alındı ve buldukları yerlerden uzaklaştırıldılar. Geyve ve Ulukışla'daki demiryolları tahrip edildi. Özellikle Geyve demiryolunun tahrip edilmesi işgalcilerin Ankara'ya çok sayıda kuvvet göndermesini önlemek içindi.

İstanbul'un işgaline ve Meclisi Mebusan'ın dağıtılmasına karşı alınan en önemli tedbir Ankara'da olağanüstü yetkili bir meclisin açılmasıydı. Ankara'da açılacak meclisin toplanmasını engellemek amacıyla İstanbul'da Kuvayi İnzibatiye adıyla bir ordu kuruldu. Başiboş kimselerin de ücret alarak katıldığı bu yarı resmi ordunun bir amacı da kuvayi milliyeyi ortadan kaldırmaktı. Bu ordunun komutanı geniş yetkilere sahipti. İdam cezası hariç olmak üzere her konuda karar verebilecekti. Yeni ordu için çok büyük paralar tahsis edilmişti. Kuvayi İnzibatiye 8 Mayıs'ta İzmit'e kadar ilerledi. İngilizler, Ermeni tehirci konusunu gündeme getirerek karışıklık çıkarmak istiyorlardı. Bu amaçla 5 İngiliz subayı ve bir Ermeni papazından oluşan bir heyet 7 Şubat 1919 tarihinde Bolu'ya gelmişti. Bu heyet daha sonra Çerkeş, Mudurnu, Taraklı yoluyla Geyve'ye gelmiş ve İstanbul'a dönmüştü. İngilizler, terhis olan Osmanlı ordusunun silahlarını toplayıp depolara koymuşlardı. İngilizler kontrolleri altındaki depolardan Kuvayi İnzibatiye'ye çok sayıda silah ve cephane vermişlerdi. İngilizlerin kışkırtmaları sonucunda Biga'dan Bolu'ya kadar uzanan dar bir şerit üzerinde isyanlar çıktı.

İstanbul Hükümeti, Ankara'da Meclisin açılışını engellemek, etkisini azaltmak amacıyla askerliğin kaldırıldığını ilan etti. Askerler, Balkan Savaşlarından beri yıllarca cephelede savaşmışlardı. Mondros'un imzalanmasından sonra silahlarını bırakacaklar, evlerine döneceklerdi. Yıllarca evlerinden uzakta savaşan bu insanları Anadolu'da yeni savaş için silahlı olarak toplamak kolay değildi. Askerliğin bittiğine toplumu inandırmak için "İşgal geçicidir", "Padişah savaş istememektedir", "Bir avuç askerle ülke savunulamaz", "Ankara'da bulunanlar I.Dünya Savaşı'nda terfi edememiş bir kaç subaydır. Onların peşinden giderseniz yeniden savaş başlar", "İzmir'de Yunanlılara silah atılmasaydı zaten kan dökülmezdi" gibi sözler halkın kafasını karıştırmaktaydı. İstanbul Hükümeti, siyasi bakımdan başarılı olmadığını biliyordu. Bu nedenle Anadolu'daki milli hareketi farklı bir şekilde göstermeye çalıştı. Şeyhülislamdan "Padişaha karşı ayaklanma" fetvası alındı. Fetvada, padişahın antlaşma imzaladığını, bu antlaşmaya aykırı olarak silahla mücadele edilmesinin padişaha-halifeye karşı gelmek olduğu söyleniyordu. Dürrizade Abdullah Efendi'nin imzaladığı fetvaları İngiliz uçakları da Anadolu'da ücretsiz olarak dağıttılar. İngilizler özellikle Boğaz-

lar çevresinde çıkacak isyanlarla Ankara'da açılacak Meclisin bu bölgelerdeki etkisinin önlenmesine çalışmaktaydılar. Fetvaların etkisiyle 13 Nisan 1920 günü Düzce'de isyan başladı. Düzce'den Bolu'ya doğru ilerleyen isyancılar da 19 Nisan'da Bolu'ya girdiler. İsyanların, Meclis'in açılmasını engellemesi tehlikesi vardı. Bu tehlikeyi önlemek amacıyla 21 Nisan 1920 günü Ankara'dan Gerede'ye bir Nasihat Heyeti gönderildi. Yapılacak mücadelenin amacını anlatarak halkı aydınlatmayı amaçlayan Nasihat Heyeti, isyanı kışkırtan bir grup tarafından yakalandı. Aynı günlerde Ankara'ya giden yol üzerinde Kuvayi İnzibatiye tarafından kışkırtılan kişilerin çıkardığı isyanlar görüldü. İsyancılar, ellerindeki fetvaları göstererek Ankara'daki Meclisin emirlerine uyanların "Tecdidî iman" ve "Tecdidî nikâh" yapmaları gerektiğini söylemekteydiler.

İsyanların en önemli nedeni İstanbul ile Ankara arasındaki yönetim konusudur. İstanbul Hükümeti, Ankara'da açılan Meclisin yönetimi eline almasına şiddetle karşıydı. Anadolu'da işgallerin olduğu bu dönemde karanlık düşünceli bazı insanlar da kişisel nedenlerle kargaşadan yararlanmak istiyorlardı. Bolu, Anadolu'da otoritesini korumak isteyen İstanbul Hükümeti ile Büyük Millet Meclisi'nin tam ortasında bulunuyordu. Bir yanda 600 senelik Osmanlı yönetimi vardı. Diğer yanda işgallere karşı yurdu savunmak için kurulan Büyük Millet Meclisi. Bolu halkı korku, telaş, belirsizlik, kararsızlık içinde kalmıştı.

1 Mayıs 1920 günü İstanbul Hükümeti Nemrut Mustafa 'nın başkanı olduğu Divanı Harp'te Mustafa Kemal Paşa ve bazı arkadaşlarını "Kuvayi Milliye ünvanı altında fitne ve fesat çıkardıkları gerekçesiyle" idama mahkûm etti. 9 Mayıs 1920 günü Mustafa Kemal bir beyanname yayınladı. Bu beyanname "Anadolu toprakları parçalanacak bir av gibi düşmanların insafına terk edildi. Türk kadını ve erkeği atalarından kalma eski silahlarla işgalcilerle mücadeleye karar vermiştir. Vatanın bağımsızlığını Batı'nın insaf ve merhametine bırakmak istemeyen Büyük Millet Meclisi'nin kurtuluş savaşını, işgalciler, isyan gibi göstermeğe çalışmaktadırlar" diyordu.

Kongrelerin yapıldığı, Temsil Heyeti'nin İstanbul Hükümeti ile bağlantıyı kestiği 1919 yılı yaz aylarında Ali Galip'in kışkırtmasıyla bir iki olay görülmüştü. İstanbul Hükümetinin kışkırtmasıyla 1920 yılının yaz aylarında Adapazarı, Düzce, Bolu, Yozgat, Boğazlayan, Tokat, Zile, Çorum, Konya vb yerlerde yoğun şekilde ayaklanmalar çıktı. Ayrıca, Samsun, Merzifon, Trabzon bölgelerindeki Rum ayaklanmaları, Doğu Anadolu ve Çukurova'da Ermenilerin çıkardığı ayaklanmalar görülmekteydi. İsyanların nisan ayında başlaması meclisin açılmasını engellemek içindi. İsyanlar, Ankara çevresini ateşten bir çember içine almış gibiydi. Böylece Büyük Millet Meclisi ile Anadolu arasındaki bağlantının kesilmesi düşünülüyordu. İsyanların hepsinin yerel ve özel nedenleri vardı. İsyanların 1920 yılının yaz aylarında yoğunlaşmasının nedeni Büyük Millet Meclisi'ni Sevr'i imzalamaya mecbur etmek içindi. Büyük Millet Meclisi'nin "Biz bu ayaklanmalarla, işgalcilerle başa çıkamıyoruz. Sevr'i kabul etmekten

başka çaremiz yok " demesini sağlamak için İtilaf Devletleri isyanları yönlendirmiş, bir merkezden yönetmiş ve aynı tarihlerde başlatmıştı.

Ayaklanmaların olduğu günlerde cephelerde de önemli gelişmeler görülmekteydi. Doğu Cephelerinde Ermeniler haziran ayında saldırıya geçmişlerdi. Batı Cephesinde Ege'de ve Trakya'da Yunanlılar saldırıya geçtiler. Yunanlıların İlk saldırısı 22 Haziran 1920 günü oldu. Akhisar-Soma, Aydın cephesinden saldırıya geçen Yunan kuvvetlerinin bir kolu da 30 Haziran'da Balıkesir, Karacabey, Kirmastı bölgesine saldırdı ve Bursa'ya girdi. Büyük Millet Meclisi'ne bağlı kuvvetler bu saldırıda çok sarsıldı. Eskişehir'e kadar çekilmek zorunda kaldı. İngilizler de 25 Haziran tarihinde Mudanya'ya ve bir hafta sonra da Bandırma'ya askeri birliklerini çıkardılar. Yunan saldırısı nedeniyle kuvvetlerimizin geriye çekilmiş olması Meclis'te büyük üzüntüye neden oldu. 1920 yılının yaz ayları Kurtuluş Savaşımızın en tehlikeli dönemleri olmuştur.

Anadolu'nun işgal edildiği, toprakların paylaşılması için Sevr'in hazırlandığı günlerde isyanların Büyük Millet Meclisi'ni meşgul etmesi Kurtuluş Savaşımızın şansızlığıdır. Bu tehlikeli durum karşısında Millet Meclisi bazı önlemler aldı. Önce, İstanbul Hükümeti ile resmi bağlantıları kesti. Hıyanet-i Vataniye Kanunu çıkarıldı. Büyük Millet Meclisi'nin emirlerine uymayanları yargılamak için İstiklal Mahkemeleri kuruldu. Büyük Millet Meclisi, Refet Bey ve Nazım Bey'i Bolu'ya gönderdi. 26 Mayıs 1920 günü Nazım Bey Bolu'ya girdi. Düzenli ordu olmadığı için Kuvayi Milliye'nin gücünden yararlanılmaya çalışıldı. Salihli ve Balıkesir kuvayi milliyesinin başındaki Çerkez Ethem, Yarbay Arif Bey ve Binbaşı İbrahim Bey de isyanların bastırılmasında görev almışlardı. Bu birliklerin hepsinin komutanı olarak da Geyve Boğazı yakınlarındaki kuvvetler için Ali Fuat Paşa ve Ankara, Bolu yöresindeki kuvvetlerin komutanlığı da Refet Paşa'da idi. Alınan tedbirler sonucunda İstanbul'dan isyan çıkartmak için Bolu'ya gelen Kuvayi İnzibatiye subayları tutuklandılar.

İstanbul Hükümeti'nin çıkardığı fetvalara karşı Büyük Millet Meclisi de karşı fetvalar yayınladı. Bu fetvalarda Büyük Millet Meclisi'nin amacının Anadolu'yu işgalden korumak olduğunu anlatılıyordu. Ankara Müftüsü Rifat Efendi'nin başkanlığında hazırlanan fetvayı 83 müftü imzalamıştı. Bu fetvalar Anadolu'da kararsız insanlar üzerinde etkili olmuştur. Nazım Bey, Bolu'ya ikinci defa geldiğinde yaptırdığı soruşturmada hiç bir Bolulunun isyana katılmadığını anladı. İsyana, çapul yapmak isteyen kişiler tarafından çıkartılmıştı. Onlar yakalandı ve cezalandırıldı. 14 Ağustos 1920 günü Mustafa Kemal, Meclis'te şunları söylüyordu "Af dileyenler affedildi. Bütün kuvvetlerimizi Yunan üzerine göndermiştik. Adapazarı, Düzce gibi yerlerde kuvvetimiz kalmadığı için yeniden bir kıpırdanma görüldü". Mustafa Kemal bu konuşmasında " İsyana edenler birkaç yüz kişiden ibarettir" diyerek sayılarını açıklamıştı. 30 Ağustos 1920 günü bir af çıkarılarak sorun çözümlendi. İstanbul Hükümetinin, İngilizlerin bütün uğraşlarına karşı bölgede çıkan isyanlara katılanların sayısının birkaç yüz kişi olması önemlidir. İsyanlara halkın katılmadığını, isyanların Kuvayi İnzibatiye ve bazı

çapulcuların işi olduğu anlaşılmaktadır. Bolu'da isyanı bastırmakla görevli olan Nazım Bey son derece dürüst, terbiyeli bir kişiydi. Bolulular Nazım Bey'i çok sevmişlerdi. Nazım Bey 29 Ekim tarihinde Bolu'dan ayrıldığında Bolulular kendisini uzak yerlere kadar ağlaya ağlaya uğurlamışlardı. Nazım Bey, 14 Temmuz 1921 günü Altıntaş'ta şehit düştü. Bolulular Hisartepe'ye çıkan sokaklardan birine onun adını verme kadirşinaslığını göstermiştir. Bolulular kurtuluş savaşının her evresinde savaşa destek vermiş ve sevgili evlatlarını kutsal mücadeleye göndermiştir.



---

## Konu İndeksi

Akne ve Retinoidler. 97

Alopesi Areatada Kanıta Dayalı Tedaviler. **Borlu M.** 377

Atopik Dermatit. 177

Atopik Dermatiti Olan Çocuklarda Tedavi, Atopik Yürüyüşü Önleyebilir Mi? **Derviş E.** 185

Atopik Dermatitte Bilinen Risk Faktörleri Ne Kadar Önemli, Kontrol Edilebilir Mi? **Şahin MT.** 177

Atopik Dermatitte Yardımcı Tedaviler. **Günaştı S.** 201

Az Görülen Hastalıklar. 379

Behçet Sendromu Tek Bir Hastalık Mıdır? **Yazıcı H.** 423

Biyolojik Ajanların Endikasyon Dışı Kullanımları. **Karaca Ş.** 167

Bolu Tarih. **Özkök R.** 533

Büllöz Pemfigoidde Tedavi Seçimi. **Akay BN.** 233

Büllü Hastalıklar. 205

Cinsel İlişki İle Bulaşan Hastalıklarda Korunma Yöntemleri. **Doğan B.** 287

Dejeneratif Hastalıklar. **Öztürk Durmaz E.** 379

Demodex İnfestasyonu. **Kapıcıoğlu Y.** 521

Dermatolojide Büyük Taklitçiler. 427

Dermatolojide Tartışmalı Kavramlar. 493

Dermatolojik Tanı ve Tedavide Yeni Teknolojiler. 247

Dermoskopi. **Dicle Ö, Ergün E.** 363

Displastik Nevus Takibi. **Helppikangas H, Starovic D, Babic M, Kudumovic A, Alendar T.** 339

Dolgu. **Kurumlu Z.** 459

- Excimer Lazer. **Gökdemir G.** 261
- Fotodinamik Tedavi. **Oğuz O.** 149
- Fotoğraflama ve Arşivleme. **Göksüğüür N, Tuman B.** 247
- Genital Siğiller: Klinik ve Tedavi. **Micali G.** 279
- Güncel Tedaviler. 139
- Güvenli İstretinoin Kullanımı. **Gül Ü.** 127
- Helicobacter pylori*. **Arıcan Ö, Sarı Ö.** 493
- Herpes Genitalis: Klinik ve Tedavi. **Şanlı Erdoğan B.** 275
- Histopatolojik Bulguların Yorumlanması. **Şavk E.** 369
- İlaç Erüpsiyonları. **Dereli T.** 427
- İstretinoinin Akne Dışı Kullanımları. **Özcan H.** 111
- İstretinoinin Akne de Farklı Kullanım Şekillerinin Karşılaştırılması. **Kavala M.** 105
- Kalsinörin İnhibitörlerinin Önemi, Güvenilirliği ve Kullanım Süreleri. **Kulaç M.** 195
- Kimyasal Peeling. **Erbil H.** 473
- Komorbiditelerde Dermatoloğun Rolü. **Koç E.** 51
- Konfokal Mikroskopisi. **Gürel MS, Erdemir A.** 253
- Konvansiyonel Sistemik Tedaviler (Metotreksat, Fototerapi, Siklosporin, Asitretin). **Kandı B.** 71
- Kozmetik Dermatoloji. 451
- Kronik Ürtiker Tedavisi. **Erdal Çalıkoğlu Ç.** 297
- Langerhans Hücreli Histiositozlar. **Karakuzu A, Metin MS.** 399
- Layşmanyazis. **Karakaş M.** 447
- Lazer ve Işık Sistemleri. **Akdeniz S.** 451
- Mastositozlar. **Doğramacı AÇ.** 393

- Melanom Tedavi ve Takibinde Dermatoloğun Yeri. **Garbe C.** 347
- Melanomda Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. **Lipozencic J, Celić D, Ledić Drva D.** 329
- Metabolik Sendrom ve Psoriasis İlişkisi. **İlkova H, Yıldız S.** 33
- Mezoterapi. **Ergenekon G, Tiftikçi E.** 463
- Mikozis Fungoides Tedavisi. **Erdi Şanlı H.** 315
- Mikozis Fungoides. **Şahin S.** 431
- Nevus Takip Sistemleri. **Kaya Tİ.** 267
- Nevus-Tümör-Lenfoma. 329
- Ozon Tedavisi Dermatolojide Etkili Midir? **Bilaç C, Ateş M.** 139
- Pemfigus Tedavi Takibinde Kullanılan Yöntemlerin Değeri. **Küçükkoğlu R.** 205
- Pemfigusta Adjuvan Tedaviler I: İvig, Rituksimab. **Mat MC, Sevim A.** 209
- Pemfigusta Adjuvan Tedaviler II: Azatiyoprin, Mikofenolatlar. **Bülbül Başkan E.** 227
- Plateletten Zengin Plazma (Prp). **Erbil H, Turan Y.** 483
- Porfiriler. **Polat M.** 413
- Prick Testi. **Tunalı Ş.** 515
- Pruritus ve Malignite. **Yaylı S.** 525
- Psoriasis I. 13
- Psoriasis II. 59
- Psoriasis Patogenezi. **Serdaroğlu S.** 13
- Psoriasis Tedavisinde Biyolojik İlaçlara Genel Bakış. **Tüzün Y, Sevim A, Kutlubay Z.** 59
- Psoriasis Tedavisinde İlaç Değiş-tirmelerde Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar. **Öz-türkcan S, Ateş M.** 91
- Psoriasis Tedavisinde Yerel Tedavi Seçimi. **Aydın F.** 79



Psoriatik Yürüyüş. **Engin B, Bairamov O.** 23

Saç Hastalıkları. 351

Sarkoidoz. **Parlak AH.** 439

Sifiliz. **Acar A, Yücel A.** 435

Sifilizde Kullanılan Testlerin Tanı ve Tedavi Takibindeki Yeri. **Köse O.** 283

Tedavi Güçlüğü Yaşanan Hastalıklar. 293

Toksik Epidermal Nekrolizis ve Tedavisi. **Wolf R.** 293

Trikogram. **Köşlü A.** 351

Ürtikerde Omalizumab. **Arca E.** 159

Veneryen Hastalıklar. 275

Vitiligo Tedavisi. **Boyyat A.** 301

Yerel Retinoidlerin Aknedeki Yeri. **Kartal Durmazlar P.** 97

---

## Yazar İndeksi

**Acar A, Yücel A:** Sifiliz. 435

**Akay BN:** Büllöz Pemfigoidde Tedavi Seçimi. 233

**Akdeniz S:** Lazer ve Işık Sistemleri. 451

**Alendar T:** Bkz. Helppikangas H.

**Arca E:** Ürtikerde Omalizumab. 159

**Arıcan Ö, Sarı Ö:** *Helicobacter pylori*. 493

**Ateş M:** Bkz. Bilaç C, Öztürkcan S.

**Aydın F:** Psoriasis Tedavisinde Yerel Tedavi Seçimi. 79

**Babic M:** Bkz. Helppikangas H.

**Bairamov O:** Bkz. Engin B.

**Bilaç C, Ateş M:** Ozon Tedavisi Dermatolojide Etkili Midir? 139

**Borlu M:** Alopesi Areatada Kanıta Dayalı Tedaviler. 377

**Boyvät A:** Vitiligo Tedavisi. 301

**Bülbül Başkan E:** Pemfigusta Adjuvan Tedaviler II: Azatiyoprin, Mikofenolatlar. 227

**Celić D:** Bkz. Lipozencic J.

**Dereli T:** İlaç Erüpsiyonları. 427

**Derviş E:** Atopik Dermatiti Olan Çocuklarda Tedavi, Atopik Yürüyüşü Önleyebilir Mi? 185

**Dicle Ö, Ergün E:** Dermoskopi. 363

**Doğan B:** Cinsel İlişki İle Bulaşan Hastalıklarda Korunma Yöntemleri. 287

**Doğramacı AÇ:** Mastositozlar. 393

**Drva DL:** Bkz. Lipozencic J.

**Engin B, Bairamov O.** Psoriatik Yürüyüş. 23

- Erbil H, Turan Y:** Plateletten Zengin Plazma (Prp). 483
- Erbil H:** Kimyasal Peeling. 473
- Erdal Çalikoğlu E:** Kronik Ürtiker Tedavisi. 297
- Erdemir A:** Bkz. Gürel MS.
- Erdoğan BŞ:** Herpes Genitalis: Klinik ve Tedavi. 275
- Ergenekon G, Tiftikçi E:** Mezoterapi. 463
- Ergün E:** Bkz. Dicle Ö.
- Garbe C:** Melanom Tedavi ve Takibinde Dermatoloğun Yeri. 347
- Gökdemir G:** Excimer Lazer. 261
- Göksügür N, Tuman B:** Fotoğraflama ve Arşivleme. 247
- Gül Ü:** Güvenli İstretinoin Kullanımı. 127
- Günaştı S:** Atopik Dermatitte Yardımcı Tedaviler. 201
- Gürel MS, Erdemir A:** Konfokal Mikroskopi. 253
- Helppikangas H, Starovic D, Babic M, Kudumovic A, Alendar T:** Displastik Nevus Takibi. 339
- İlkova H, Yıldız S:** Metabolik Sendrom ve Psoriasis İlişkisi. 33
- Kandi B:** Konvansiyonel Sistemik Tedaviler (Metotreksat, Fototerapi, Siklosporin, Asitretin). 71
- Kapıcıoğlu Y:** *Demodex* İnfestasyonu. 521
- Karaca Ş:** Biyolojik Ajanların Endikasyon Dışı Kullanımları. 167
- Karakaş M:** Layşmanyazis. 447
- Karakuzu A, Metin MS:** Langerhans Hücreli Histiyositozlar. 399
- Kartal Durmazlar P:** Yerel Retinoidlerin Aknedeki Yeri. 97
- Kavala M:** İstretinoinin Aknede Farklı Kullanım Şekillerinin Karşılaştırılması. 105
- Kaya Tİ:** Nevus Takip Sistemleri. 267

- Koç E:** Komorbiditelerde Dermatoloğun Rolü.51
- Köse O:** Sifilizde Kullanılan Testlerin Tanı ve Tedavi Takibindeki Yeri. 283
- Köşlü A:** Trikoqram. 351
- Kudumovic A:** Bkz. Helppikangas H.
- Kulaç M:** Kalsinörin İnhibitörlerinin Önemi, Güvenilirliği ve Kullanım Süreleri. 195
- Kurumlu Z:** Dolgu. 459
- Kutlubay Z:** Bkz. Tüzün Y.
- Küçükoğlu R:** Pemfigus Tedavi Takibinde Kullanılan Yöntemlerin Değeri. 205
- Lipozencic J, Celić D, Drva DL:** Melanomda Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. 329
- Mat MC, Sevim A:** Pemfigusta Adjuvan Tedaviler I: İvig, Rituksimab. 209
- Metin MS:** Bkz. Karakuzu A.
- Micali G:** Genital Siğiller: Klinik ve Tedavi. 279
- Oğuz O:** Fotodinamik Tedavi. 149
- Özcan H:** İsoetretinoinin Akne Dışı Kullanımları. 111
- Özkök R:** Bolu Tarih. 533
- Öztürk Durmaz E:** Dejeneratif Hastalıklar. 379
- Öztürkcan S, Ateş M:** Psoriasis Tedavisinde İlaç Değıştirmelerde Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar. 91
- Parlak AH:** Sarkoidoz. 439
- Polat M:** Porfiriler. 413
- Sarı Ö:** Bkz. Arıcan Ö.
- Serdaroğlu S:** Psoriasis Patogenezi. 13
- Sevim A:** Bkz. Mat MC, Tüzün Y.
- Starovic D:** Bkz. Helppikangas H.

**Şahin MT:** Atopik Dermatitte Bilinen Risk Faktörleri Ne Kadar Önemli, Kontrol Edilebilir Mi? 177

**Şahin S:** Mikozis Fungoides. 431

**Şanlı HE:** Mikozis Fungoides Tedavisi. 315

**Şavk E:** Histopatolojik Bulguların Yorumlanması. 369

**Tiftikçi E:** Bkz. Ergenekon G.

**Tuman B:** Bkz. Göksüğü N.

**Tunalı Ş:** Prick Testi. 515

**Turan Y:** Bkz. Erbil H.

**Tüzün Y, Sevim A, Kutlubay Z:** Psoriasis Tedavisinde Biyolojik İlaçlara Genel Bakış. 59

**Wolf R:** Toksik Epidermal Nekrolizis ve Tedavisi. 293

**Yaylı S:** Pruritus ve Malignite. 525

**Yazıcı H:** Behçet Sendromu Tek Bir Hastalık Mıdır? 423

**Yıldız S:** Bkz. İlkova H.

**Yücel A:** Bkz. Acar A.