

DERMATOLOJİDE GELİŞMELER - 11

Y.TÜZÜN

S.SERDAROĞLU

B.ENGİN

Z.KUTLUBAY



İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı ve
Dermatoloji Akademisi Derneği, İstanbul 2015



DERMATOLOJİDE GELİŞMELER - 11

Yalçın TÜZÜN
Server SERDAROĞLU
Burhan ENGİN
Zekayi KUTLUBAY

Matbaa

Halat

DERMATOLOJİDE GELİŞMELER - 11

Yalçın TÜZÜN
Server SERDAROĞLU
Burhan ENGİN
Zekayi KUTLUBAY

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı
ve Dermatoloji Akademisi Derneği'nin Yayınıdır.

İstanbul 2015

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Yalçın TÜZÜN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Server SERDAROĞLU

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Burhan ENGİN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Zekayi KUTLUBAY

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

Önsöz

Değerli Meslektaşlarım,

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalımızın bir faaliyeti olmak üzere "Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumları" 1991 yılından beri gerçekleştirilmektedir. O tarihe kadarki dönemde Türkiye'de merkezi Ankara'da bulunan Türk Dermatoloji Derneğinin gerçekleştirmekte olduğu Ulusal Dermatoloji Kongresi ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniğinin düzenlediği Deri ve Zührevi Hastalıklarda Yenilikler Simpozyumu olmak üzere her ikisi de Ankara kökenli iki dermatoloji toplantısı yapılmaktaydı. Buna karşılık en çok dermatoloji uzmanının bulunduğu İstanbul'da, sonuncusu 1988 yılında olmak üzere, günümüze kadar yalnızca iki Ulusal Dermatoloji Kongresi gerçekleşmiştir. İstanbul'da da toplantı yapılmasının çok gerekli olduğu açıktı. Bu nedenle de 1991 yılında - Türkiye'nin üçüncü dermatoloji toplantısı olarak - ilk simpozyumumuzu gerçekleştirdik. Bu simpozyumların düzenlenmesinde anabilim dalımıza önceleri İstanbul Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği'nin katkıları olmuş; daha sonra da Dermatoloji Akademisi Derneği'nin katkıları ile devam edilmiştir. Yirmi dört yıldır yapılmakta olan bu simpozyumlar bugüne kadar toplam 10 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-11 kitabının içerisinde hastalıkların en güncel tanı yöntemleri ve tedavide yaşanan zorlukları aşmanın yöntemleri bulunmaktadır.

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 (Alfabetik)

Esra ADIŞEN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-Ankara

Bengü Nisa AKAY

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

Necmettin AKDENİZ

Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi-İstanbul

Sedat AKDENİZ

Dicle Üniversitesi Tıp Fakóltesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-Diyarbakır

Güneş GÜR AKSOY

Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi-İstanbul

Fatma AYDIN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakóltesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-Samsun

Emel BÜLBÜL BAŞKAN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı-Bursa

Leyla BAYKAL

Artvin Devlet Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği-Artvin

Cemal BİLAÇ

Celal Bayar Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı- Manisa

Emel ERDAL ÇALIKOĞLU

Özel TOBB ETÜ Hastanesi-Ankara

Ömer ÇALKA

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakóltesi ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-Van

Tuğrul DERELİ

Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-İzmir

Emine DERVİŞ

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakóltesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-Kars

Özlem DİCLE

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-Antalya

Bilal DOĞAN

Gülhane Askeri Hastanesi (GATA)-İstanbul

Asena ÇİĞDEM DOĞRAMACI

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı -Hatay

Pelin KARTAL DURMAZLAR

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

Burhan ENGİN

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı - İstanbul

Hakan ERBİL

Tunalı Hilmi Caddesi 81/10 Kavaklıdere-Ankara

Cengizhan ERDEM

Ankara Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı -Ankara

Teoman ERDEM

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-Sakarya

Gonca GÖKDEMİR

Liv Hospital Ahmet Adnan Saygun Cad. Canan Sk. No:5 Ulus-İstanbul

Nadir GÖKSÜGÜR

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı-Bolu

Ülker GÜL

Ankara Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği- Ankara

Ayla GÜLEKON

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-Ankara

Mehmet Salih GÜREL

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği-İstanbul

Başak KANDİ

Kızılırmak mah. Ufuk Üniversitesi cad. Ambrosia iş merkezi Kat:6 No:51 Çukurambar-Ankara

Yelda KAPICIOĞLU

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-Malatya

Rabia ÖZTAŞ KARA

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-Sakarya

Ercan KARABACAK

Gülhane Askeri Hastanesi (GATA)-İstanbul

Ayşegül Sevim KEÇİCİ

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı - İstanbul

Erol KOÇ

Özel Medical Park Hastanesi- Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-Ankara

Osman KÖSE

Gülhane Askeri Hastanesi (GATA)-Ankara

Mustafa KULAÇ

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-Tekirdağ

Zekayi KUTLUBAY

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı - İstanbul

Rıfkiye KÜÇÜKOĞLU

İÜ İstanbul Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-İstanbul

Tülin A. MANSUR

Başkent Üniversitesi İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi-İstanbul

Meltem ÖNDER

Güzeltepe Mah. Abidin Daver Sk. No:5/2 Çankaya ANKARA

Hamdi ÖZCAN

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-Malatya

Şebnem ÖZKAN

Dokuz Eylül Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-İzmir

Murat Orhan ÖZTAŞ

1450. Sokak Ankara Ticaret Merkezi 1/11 B Blok-Ankara

Ali Haydar PARLAK

İzzet Baysal Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Gölköyü Kampüsü Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-Bolu

Hayriye SARICAOĞLU

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-Bursa

Zehra AŞİRAN SERDAR

Bağdat Caddesi 207/6 Çiftelavuzlar-İstanbul

Server SERDAROĞLU

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı - İstanbul

Mustafa Turhan ŞAHİN

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-Manisa

Nilgün ŞENTÜRK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-Samsun

Betül ŞEREFLİCAN

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı-Bolu

Nilgün SOLAK TEKİN

Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi-Zonguldak

Suhan GÜNAŞTI TOPAL

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı-Adana

Mustafa TUNCA

Gülhane Askeri Hastanesi (GATA)-Ankara

Ümit TÜRSEN

Mersin Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-Mersin

Yalçın TÜZÜN

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı - İstanbul

Sıla ŞEREMET UYSAL

Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği-İzmir

Tuğba Kevser UZUNÇAKMAK

Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi-İstanbul

Savaş YAYLI

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-Trabzon

Hakan YEŞİL

Bursa Devlet Hastanesi-Bursa

İÇİNDEKİLER

Psoriasis Tedavisinde Neredeyiz? Alternatif ve Yenilikler: Psoriasis Patogenezi. <i>Ümit TÜRSEN</i>	13
Psoriasis Tedavisinde Neredeyiz? Alternatif ve Yenilikler: Psoriasis Konvansiyonel Tedaviler. <i>Emel ERDAL ÇALIKOĞLU</i>	23
Psoriasis Tedavisinde Neredeyiz? Alternatif ve Yenilikler: Biyolojik Tedaviler. <i>Burhan ENGİN, Ayşegül SEVİM, Yalçın TÜZÜN, Zekayi KUTLUBAY</i>	27
Psoriasis Tedavisinde Neredeyiz? Alternatif ve Yenilikler: Yeni Ufuklar. <i>Nadir GÖKSÜGÜR, Betül ŞEREFLİCAN</i>	45
Dermoskopinin Pratik Kullanımı: Dermoskopi Alfabesi. <i>Mustafa Turhan ŞAHİN</i>	55
Dermoskopinin Pratik Kullanımı: Saç Dermoskopisi. <i>Özlem DİCLE</i>	65
Dermoskopinin Pratik Kullanımı: Nevüsten Melanoma Dermoskopi. <i>Murat Orhan ÖZTAŞ</i>	71
Dermoskopinin Pratik Kullanımı: Nevüs Dışı Tümörler. <i>Bengü Nisa AKAY</i>	77
Tedavisinde Zorlandığımız Hastalıklar 1: Tekrarlayan Aft. <i>Selda Pelin KARTAL DURMAZLAR</i>	85
Tedavisinde Zorlandığımız Hastalıklar 1: El Ekzemaları. <i>Asena ÇİĞDEM DOĞRAMACI</i>	93
Tedavisinde Zorlandığımız Hastalıklar 1: Anogenital Kaşıntı. <i>Cemal BİLAÇ</i>	97
Tedavisinde Zorlandığımız Hastalıklar 1: Sikatrisyel Alopesiler: Tedavi. <i>Savaş YAYLI, Leyla BAYKAL</i>	109
Kronik Ürtikere Bakış-Dün ve Bugün: Kronik Ürtikerde Geleneksel Tedaviler. <i>Sedat AKDENİZ</i>	117
Kronik Ürtikere Bakış-Dün ve Bugün: Kronik Ürtiker Tedavi Klavuzu. <i>Mehmet Salih GÜREL, Sıla ŞEREMET UYSAL</i>	125
Kronik Ürtikere Bakış-Dün ve Bugün: Kronik Ürtikerde Omalizumab. <i>Zekayi KUTLUBAY, Ayşegül SEVİM, Burhan ENGİN, Server SERDAROĞLU</i>	133
Deri Lenfomaları: Psödolenfomaların Sınıflaması. <i>Esra ADIŞEN</i>	141
Deri Lenfomaları: Derinin T Hücreli Lenfomalarında Evreleme. <i>Ayşe Tülin MANSUR</i>	145
Deri Lenfomaları: Erken Evre Mikozis Fungoides Tedavi Yaklaşımı. <i>Şebnem ÖZKAN</i>	151
Deri Lenfomaları: İleri Evre Mikozis Fungoides Tedavi Yaklaşımı. <i>Ayla GÜLEKON</i>	155
Pigment Hastalıkları Tedavisinde Ne Kadar Başarılıyız? Hipopigmente Hastalıklarda Ayırıcı Tanı. <i>Ömer ÇALKA</i>	159
Pigment Hastalıkları Tedavisinde Ne Kadar Başarılıyız? Vitiligo Tedavisi. <i>Fatma AYDIN</i>	167
Pigment Hastalıkları Tedavisinde Ne Kadar Başarılıyız? Melasmada Medikal Tedavi. <i>Güneş GÜR AKSOY</i>	173

Pigment Hastalıkları Tedavisinde Ne Kadar Başarılyız? Hiperpigmente Hastalıklarda Lazer Tedavisi. <i>Meltem ÖNDER</i>	319
Günlük Kullanılan Kozmetik Ürönlere Dermatolog Bakışı: Saç ve Tırnak Bakım Ürönleri. <i>Zehra AŞİRAN SERDAR</i>	177
Günlük Kullanılan Kozmetik Ürönlere Dermatolog Bakışı: Yüz Bölgesi Bakım Ürönleri. <i>Başak KANDİ</i>	187
Günlük Kullanılan Kozmetik Ürönlere Dermatolog Bakışı: Güneşten Koruyucular. <i>Hakan ERBİL,</i> <i>Hakan YEŞİL</i>	191
Günlük Kullanılan Kozmetik Ürönlere Dermatolog Bakışı: Antiaging Kremeler. <i>Yelda KAPICIOĞLU</i>	323
Veneryen Hastalıklar: Sanatta Veneryen Hastalıklar. <i>Cengizhan ERDEM</i>	197
Veneryen Hastalıklar: Genital Siğillerde Hasta Takibi. <i>Bilal DOĞAN, Ercan KARABACAK</i>	205
Veneryen Hastalıklar: Genital Herpeste Hasta Takibi. <i>Osman KÖSE</i>	211
Veneryen Hastalıklar: Akıntılı Hastalıklarda Hasta Takibi. <i>Ali Haydar PARLAK</i>	327
Tedavisinde Zorlandığımız Hastalıklar 2: Akne Konglobata. <i>Erol KOÇ</i>	215
Tedavisinde Zorlandığımız Hastalıklar 2: İdiyopatik Generalize Pruritus. <i>Emine DERViŞ</i>	219
Tedavisinde Zorlandığımız Hastalıklar 2: Tırnak Batması. <i>Tuğrul DERELİ</i>	227
Tedavisinde Zorlandığımız Hastalıklar 2: Bacak Ülserleri. <i>Necmettin AKDENİZ,</i> <i>Tuğba Kevser UZUNÇAKMAK</i>	231
Pemfigus Takip ve Tedavisinde Gelişmeler: Pemfigus Takip Kriterleri. <i>Rıfkiye KÜÇÜKOĞLU</i>	241
Pemfigus Takip ve Tedavisinde Gelişmeler: Pemfigusta Ne Zaman İViG. <i>Suhan GÜNAŞTI TOPAL</i>	247
Pemfigus Takip ve Tedavisinde Gelişmeler: Pemfigusta Ne Zaman Rituksimab. <i>Mustafa TUNCA</i>	249
Pemfigus Takip ve Tedavisinde Gelişmeler: Pemfigusta Ne Zaman Mikofenolat. <i>Emel BÜLBÜL BAŞKAN</i>	253
Dermatolojide Tedavide Yenilikler: Vizmodegib'in dermatolojideki Yeri. <i>Nilgün ŞENTÜRK</i>	259
Dermatolojide Tedavide Yenilikler: Yeni Oral Kullanımlı Biyolojik Ajanlar. <i>Ülker GÜL</i>	263
Dermatolojide Tedavide Yenilikler: İmikimodun Genital Siğil Dışı Kullanımı. <i>Teoman ERDEM,</i> <i>Rabia ÖZTAŞ KARA</i>	271
Dermatolojide Tedavide Yenilikler: Herpes Zosterde Aşı. <i>Nilgün SOLAK TEKİN</i>	281
Akne Tedavisinde Pratik Yaklaşımlar: Akne Yere Tedaviler. <i>Hamdi ÖZCAN</i>	285
Akne Tedavisinde Pratik Yaklaşımlar: Akne Yere Yardımcı Uygulamalar. <i>Mustafa KULAÇ</i>	301

Akne Tedavisinde Pratik Yaklaşımlar: Akne de Güvenli Sistemik Tedaviler. <i>Gonca GÖKDEMİR</i>	307
Akne Tedavisinde Pratik Yaklaşımlar: Akne İzlerine Dermatolojik Yaklaşım. <i>Hayriye SARICAOĞLU</i>	315
Bilim ve Özeleştiri. <i>Hasan YAZICI</i>	335
Yazar ve Konu İndeksi	339

Psoriasis Tedavisinde Neredeyiz? Alternatif ve Yenilikler

Psoriasis Patogenezi

Ümit TÜRSEN

Giriş

Psoriasis populasyonun %2-3 kadarını etkileyen eritemli, indure, skuamli plaklarla karakterize, bazen tırnak ve eklem tutulumu olabilen bir hastalıktır. Epidermal hücre proliferasyonu ve keratinizasyonun fazla olmasıyla seyreden aberran keratinizasyonun nedeni bugün açığa çıkarılamamıştır. Psoriasisde cAMP seviyelerinde artış, epidermal büyüme faktör reseptörü bağlanma, protein kinaz C ve TGF- α artışı gibi konak anormallikleri, T hücre fonksiyon bozukluğuna bağlı gözlenmektedir. Şimdilik en çok kabul gören hipotez, genetik olarak yatkın bireylerde çevresel veya tetikleyicilerle tetiklenen immun bağımlı bir hastalık olduğudur. Bunu destekleyen en önemli bulgu değişik immunomodülatör ilaçların psoriasisde etkin olmasıdır.^{1, 2, 3, 4, 5} Yeni bulgulardan psoriasisde bariyer defekti varlığı yaratan NLR/CATERPILLAR (nükleotit bağlanma domaini) aile genlerinin proinflamatuvar rolü ve mikrobiyal floranın T lenfositlerin keratinositlere odaklanması durumu patogeneizde primer önemde olduğu düşünülmektedir.⁶ Psoriasis patogenezinin lenfositik veya keratinositik merkezli olduğu düşünülmektedir (Tablo 1). Psoriasisde genetik yatkınlık zemininde, deri bariyer defekti ve doğal ve adaptif immunitede disregülasyon olduğu tartışılmaktadır.³

Genetik Faktörlerin Rolü

Genetik faktörlerin psoriasis gelişiminde düşündürücü kanıtları bulunmaktadır. Hindistan’da yapılan bir çalışmada ailede psoriasis öyküsü olan ailelerin çocuklarında %10 civarı psoriasis gözlenebilirken, Kuveyt’te yapılan bir çalışmada ise bu oran %30 kadar saptanmıştır. Ebeveynlerden birinde hastalık varsa çocukta psoriasis gelişme riski %16 iken, ikisinde de mevcut ise %50 oranında psoriasis gelişebilir. İkiz çalışmalarında ise monozygotik ikizlerde %72, dizigotiklerde ise %22 oranında konkordans saptanmıştır. Genomik etiketleme çalışmalarında ise psoriasisin kadınlardan çok, erkek kalıtımıyla geçtiği saptanmıştır. Psoriasis birçok HLA haplotipi ile ilişkili bulunmuştur. En az 9 adaya gen lokusu tespit edilip, bunların sırasıyla 6p (PSORS1), 17q25 (PSORS2), 4q34 (PSORS3), 1q21 (PSORS4), 3q21 (PSORS5), 19p13 (PSORS6), 1p32 (PSORS7), 16q (PSORS8) ve 4q31 (PSORS9) olduğu gösterilmiştir. Birkaç non-majör MHC lokusu da tespit edilmiş olmasına karşın, bunların hastalık gelişme riskinde önemsiz ve düşük ihtimalde olduğu sonucuna varılmıştır. Son zamanlarda Chen ve ark ise psoriasis global genetik risk skoru kullandığı 10 tekli nükleotit polimorfizmi çalışmasında önceden doğrulanan şüpheli lokusların varlığını doğrulamış, bununla birlikte en güçlü sinyalin HLA-C lokusunda rs10484554 bölgesinde %206 oranında psoriasis riskinde artış tespit etmişlerdir. Bir başka çalışmada ise HLA-A2, -B8, -B17 antijenlerinin varlığı ile psoriasis arası güçlü ilişki saptanmıştır. Birçok yazar ise psoriasis kalıtsal, çevresel etkenler ve immun disregülasyon sonucu diyabet ve Crohn hastalığı gibi genetik kompleks bir hastalık olarak düşünülmektedir. Psoriasisin multiple genler arası iletişim sonucu oluştuğu da düşünülmektedir.³ Goilhou ve ark ise benzer genlerin farklı lokuslara atlayarak veya retrotranspozon sonucu geçebileceğini ileri sürmüştür. Çoklu kopyalar şeklindeki bu diziler insan genomu üzerinde bir

Prof. Dr. Ümit Türsen
Mersin Üniversitesi, Dermatoloji AD, Mersin
E-Posta: utursen@mersin.edu.tr

Tablo 1. Psoriasis Patogenezinde Lenfosit veya Keratinosit Teorilerinin Baskınlığının Kanıtları

Lenfosit merkezli teori	Keratinosit merkezli teori
IL-23, IL-23R, TNF- α , HLA-C haplotipleri ile ilişki	DEFB4, LCE3C/3D delesyonları, CDSN ve ERAP-1 genleriyle ilişki
IL-23/Th17 yolağının fazla ekspresyonu	Psoriasisde anormal keratinizasyon varlığı
IL-23/Th17 yolağı ve TNF- α ekspresyonunda azalma klinik fayda sağlar	Küçük prolinden zengin proteinler ve korneodesmin ekspresyonunda artış, lorikrin ve filagrin ekspresyonunda azalma
Dermal $\gamma\delta$ T hücrelerde artış	Akuaporin ekspresyonunda azalmaya bağlı, transepidermal su kaybında azalma ¹
Treg hücrelerde fonksiyonel defekt	

veya birkaç kopyanın aktive olabileceği ifade edilmiştir. İnsan endojen retrovirusler (HEVs) bu kriterlere uyabilmektedir. Genomdaki HEVs dizileri milyonlarca yıl önceki viruslerden derive olup, insan genomuna integre olarak başlangıç sürecine katılabilir. Bu hayli ve orta derecede tekrarlayıcı diziler Mendelyan genler ve retrotranspozisyonla geçiş yapabilir. Üstelik bu HEVs ultraviyole gibi çevresel faktörlerle sessiz iken spontan aktive olabilir ve genomik etiketleme fenomenine katılabilir.⁷

PSORS1 HLA klas 1 bölgesi kromozom 6p'de lokalize olup, hastalığın hereditesinden %35-50 sorumludur. HLA-C*06 PSORS1 lokusunda en sorumlu gen olup, antijenik sunumda önemli bir bölge olup, psoriasisde adaptif immun yanıtta önemlidir. Bu lokus aynı zamanda korneodesmozin (CDSN) genini de taşıyıp, psoriasis gelişiminde genetik risk faktörlerinden biri olarak keratinosit farklılaşmasında eksprese edilen proteinleri kodlamaktadır. PSORS1, hem CDSN hem de HLA-C*06 taşıdığı için, psoriasis patogenezinde adaptif immunité ve defektif bariyer fonksiyonunun birlikte tutulduğu düşünülebilir. Çok sayıda değişik genetik lokuslar da psoriasis patogenezinde suçlanmıştır.^{1,3} (Tablo 2).

IL-23 sinyali (IL-23A, IL-12B ve IL-23R) gibi spesifik inflamatuvar yolaklar, Th2 immun yanıtını gösteren IL-4 ve IL-13 gibi, ve NF- κ B sinyali gibi yolakları tutan genlerin varlığıyla ilişki saptanmıştır. Epidermal defans genlerinden DEFB4 (β -defensinleri kodlayan), ve geç kornifiye zarf proteini 3B (LCE3B) ve 3C (LCE3C) ile psoriasis ilişkileri de saptanmıştır. Bu genler immunositlerde eksprese edilmeyip sadece epitelyal hücrelerde eksprese edilir. HLA-C*06 yı tutan epistatik etkileşimler, endoplazmik retikulum aminopeptitaz 1 (MHC klas 1 peptid süresinde önemli proteinazları kodlar), LCE3C-LCE3B-del ilişkisi de psoriasisde gözlenmiştir. IL36RN gen bölgesi kromozom 2q13-q14.1 de homozigot anlamsız mutasyon gözlenmiş olup, bu bölge IL-36 reseptör antagonisti kodlayıp, düzensiz inflamatuvar sitokin sekresyonuna yol açar ve jeneralize püstüler psoriasisde yatkınlık riskini artırır. NLR/CATERPILLAR aile genlerinin psoriasisde rolü çalışılmış olup, doğal immunitéde önemli medyatörleri kodlamaktadır. Bunlardaki sorun epidermal bariyer fonksiyonu ve çevresel mikroplara patojenik yanıtı başlatmayı tetikleyebilir. NLR genleri Crohn hastalığı, Blau sendromu, erken başlangıçlı sarkoidoz, ailesel soğuk ürtiker, ailesel Akdeniz ateşi, Muckle-Wells sendromu, kronik infantil nö-rolojik kutanöz sendromunda da tanımlanmıştır. NLR ürünleri N-terminal kangal yapılı, ve N-terminal çan benzeri reseptörü (TLR)/IL-1 reseptör olarak 2 kısma ayrılır. Nod1, Nod2 ve Ipaf proteinleri gibi NLR gen ürünleri bakteriyel komponentlerin intrasellüler tanınması ve kemokin ile defansin salınımı regülasyonunda rol almaktadır.⁸

Tablo 2. Psoriasis Patogenezinde Suçlanan Genler

Gen/Lokus	Fonksiyon
A-Adaptif immunityle ilişkili genler:	
1. HLA C veya MHC geni	Saf T hücrelere antijen sunma
2. IL-23R veya IL-23 reseptör subuniti	T hücre matürasyonu
3. IL-12B	T hücre matürasyonu
4. ERAP1 (Endoplazmik retikulum aminopeptitaz 1)	MHC1 bağlanması için peptit antijenleri düzenleme Psoriasisde tutulan önemli proinflamatuvar sitokin
5. TNF- α	T hücre aktivasyon regülasyonu
6. IL-23A/STAT2 veya IL-23, subunit p19	T hücre aktivasyon regülasyonu
7. IL-23A, α -subunit p19	
B-Doğal immunityle ilişkili genler:	
1. IFIH1 (İnterferon indüklenmiş helikaz C domaini), MDA5	RNA viruslerin tanınmasında rol alan helikazlar
2. TNFAIP3 (TNF- α indüklenmiş protein 3)/A20	TNF α indüklenmiş çinko-parmak proteinler, NF- κ B sinyaliyle inhibe edilen immun yanıtı geçici kısıtlar Aktive NF- κ B demetilaz aktivitesini inhibe eder
3. FBXL19 (F-box ve lösin zengin tekrarlayıcı protein 19)	
C-Deri bariyer fonksiyonuyla ilişkili genler	
1. LCE3B ve LCE3C	Deri bariyer fonksiyonu
2. CDSN	Kornifiye zarf komponenti
3. DEFB kümesi veya β -defensinler	Antimikrobiyal ve kemotaktik fonksiyonu
4. GJB2 (Gap junction protein β 2), konneksin26	Gap junction oluşumuna katılır

Çevresel Faktörler

Açık bir şekilde psoriasisde çevresel faktörler etkili olabilir. Fiziksel travma, psikolojik stres, ilaç ve infeksiyonlar genetik olarak yatkın bireylerde hastalığı tetikleyebilir. İlaçlar psoriasis tetikleyebileceği gibi, genetik yatkın kişilerde hastalığı da başlatabilir. Psoriasisde aktive eden en güçlü kanıtı olan ilaçlar lityum, beta-blokör, anti-malaryal, nosteroid antiinflamatuvarlar ve tetrasiklinlerdir. Ek olarak anjiyotensin-konverting enzim inhibitörleri, interferonlar, digoksin, klonidin, karbamazepin, valproik asit, kalsiyum kanal blokörleri, granülosit-koloni uyarıcı faktör, potasyum iyodür, ampisilin, penisilin, progesteron, morfin ve asetazolamidin psoriasisde aktive ettiği de tanımlanmıştır³(Tablo 3 ve 4).

Tonsiller streptokokus piyogenes infeksiyonunun guttat psoriasisde tetiklediği iyi bilinmekte olup, deride ve/veya barsakta stafilokokus aureus, malassezia ve kandida albicans kolonizasyonları hastalık aktivasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Bir çalışmada stafilokok süperantijenleri ani başlangıçlı ve aktive psoriasisli has-

Tablo 3. Psoriasis indükleyen ve Tetikleyen İlaçlar

İlaç	Etki mekanizması	Yorum
Beta-blokörler	Gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu, immun bağımlı yanıt ve intraepidermal cAMP azalması, sonuçta epidermal turnover artış olur.	Hem kardiyoselektif ve hem de daha çok olmak üzere nonkardiyoselektif ilaçlar yapabilir. Topikal timololün psoriasis uyardığı ve psoriatik eritroderma gelişimine yol açtığı gösterilmiştir.
Lityum	Hücre farklılaşmasını bloklayıp, inflamatuvar sitokinlerin disregülasyonuna ve indirekt cAMP seviyelerinin azalmasına yol açar.	Kronik plak, lokalize veya jeneralize püstüler psoriasis ve hatta eritrodermik psoriasis indükleyebilir.
Antimalaryaller	Psoriasis transglutaminaz enzimini inhibe ederek tetikler.	Psoriasis indüklememesine karşın, hastaların %18'inde tetikleyebilir.
NSAİİ	Siklooksijenaz yolağını inhibe ederek, lökotrienlerin birikimine ve bundan dolayı psoriasisin aktivasyonuna neden olur.	
Tetrasiklinler	cAMP inhibisyonu ve fotosensitizasyon potansiyeli ile Köbner fenomeninin indükleyerek aktive edebilir ^{1,3} .	

taların %17'inde stafilokok süperantijenleri izole edilmiştir. Psoriasis ve streptokok infeksiyonuyla güçlü ilişki, streptokok süperantijenlerinin T hücreleri aktive etmesi nedeniyle oluştuğu düşünülmüştür. Stafilokokokus aureus, streptokoklar ve kandida süperantijenleri, poliklonal T hücre aktivasyonuna yol açıp psoriasis patolojisine katkıda bulunabilir. Bununla birlikte psoriatik lezyonlar oligoklonal T hücre aktivasyonu ile karakterize olup, antijen spesifik T hücre yanıtını yansıtırlar. Bu antijen adaylarında biri ise streptokokal M protein olup, tip 1 keratine moleküler yapısı benzemektedir. Diğer otoantijen adaylarından peroksiredoksin-2 ve ısı şok protein 27 ise streptokokal antijenlere homoloji gösterirler. Streptokokal peptidoglikan daha güçlü proinflamatuvar immunojen olmasıyla M proteininden daha güçlü aday olarak düşünülmektedir. Ayrıca peptidoglikan tanıma reseptör kodlayan gen bölgesi de psoriasis linkage bölgeleriyle ilişkilidir. Bazı yazarlar tonsillektominin kronik psoriasisde faydalı olabileceğini, çünkü palatin tonsillerin efektör T hücreleri oluşturarak deri keratin belirleyicilerini tanımaya neden olabileceğini düşünmektedir.⁹

Psoriasis ayrıca Köbner fenomeni pozitif olup, travmadan 3 gün-2 yıl sonra travma bölgesinde hastalık gelişimine yol açabilmektedir. Köbnerizasyona katkıda bulunan faktörler arasında mevsim (Yazdan çok, kış aylarında siktir) ve hastalık aktivitesi (Anstabil veya aktif hastalıkta daha siktir) sayılabilmektedir. Travmanın epidermal hasara yol açıp, dermal inflamasyonu oluşturduğu düşünülmektedir. Köbner fenomeninin 2 basamaklı bir süreç olduğu, 1. basamakta özellikle IL-23 gibi sitokinler, sinir büyüme faktörü ve temel fibroblastik büyüme faktörü gibi stres proteinler, adezyon molekülleri ve otoantijenler gibi inflamatuvar medyatörlerin üretimi başlar. İkinci basamakta ise hastalık spesifik reaksiyonlar oluşup T ve B hücreleri, otoantikorlar ve immün depozitler genetik yatkınlık temelinde oluşur. LCE3B ve LCE3C genleri minör deri travması sonrası bu proteinlerin delesyonu nedeniyle inkomplet bariyer onarımı nedeniyle değişik antijenlerin penetrasyonuna yol açıp inflamatuvar yanıtı indükler.¹⁰

Tablo 4. Psoriasisini İndükleyen veya Tetikleyen Çevresel Faktörler^{1,3}

Diyet	Kesin olarak kanıtlanmamıştır. EPA/DHA (Eikozapentanoik asit/Dokosaheksanoik asit) veya balık yağı takviyesi faydalı olabilir. Ancak randomize kontrollü çalışmalarla doğrulanmamıştır. Fazla alkol alımı immün disregülasyon, siklin D1 ve keratinosit büyüme faktörü gibi proinflamatuvar sitokinlerin artmış üretimi, artmış yüzeysel enfeksiyon ve travma nedenleriyle psoriasisini aktive edebilir. Sigara içimi palmoplantar püstülozla ilişkili olup, tedaviye kötü yanıtla ilişkilidir. HLA-Cw6, HLA-DQ*0201 ve CYP1A1 ekspresyonu ve MAPK ile NF- κ B uyarımına yol açar. Nikotin neoanjiyogenez ve nötrofil kemotaksi uyarımı ile psoriasisini tetikleyebilir.
Travma	İyi bilinen tetikleyici faktördür
Stres	Hipotalamo-pitüiter-aks aktivitesini kortizol seviyesini düşürerek değiştirir ve hastalık aktivitesini artırır.
İnfeksiyonlar	β -hemolitik streptokoklar süperantijen aktivitesiyle T hücrelerin poliklonal aktivasyonuna yol açar ^{1,3} .

Adaptif ve Doğal İmmunitenin Rolü

Yaklaşık 30 yıl önce psoriasis tedavisinde siklosporinin başarılı kullanımı psoriasis patogeneziinde immün sistemin rolünü göstermiştir. Aktive T hücrelerinin psoriasis patogeneziinde primer modülatör olduğunu göstermiştir. IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin ve NF- κ B, sinyal transdüksiyonu ve transkripsiyonu, AP-1 gibi proinflamatuvar transkripsiyon faktörlerinin tutulduğu hücrel immünite hastalığı olarak ifade edilmektedir. Saf T hücreler TNF- α , TGF- β ve IL-6 varlığında Th1, Th2, Th17 veya Treg gibi 4 tip inflamatuvar hücreye dönüşmektedir. TGF- β ve IL-6 varlığında saf T hücreler Th17 hücrelere dönüşür. Bu aktive hücreler dolaşıma katılarak endotelyumdan ekstravaze olup, inflamatuvar deri bölgesine gelerek Th1-Th2-Th17 dengesizliği oluşturur. IL23/Th17 yolağı son yıllarda çok araştırılmıştır. IL-23, p19 ve p40 subunitleri içeren heterodimer olup, dendritik hücreler ve makrofajlar tarafından üretilir. Bu sitokin Th17 hücre aktivasyonuna neden olup, bu hücrelerden IL-17 ve IL-22 üretimine yol açar. Psoriatik deri lezyonları normal deriye oranla daha yüksek mRNA IL-23 seviyeleri içerir. Th17 hücreler klasik Th1 ve Th2 dizilerinden farklı CD4+ efektör hücreler olup, patojenlere karşı hem doğal hem de adaptif immünite sağlanmasından sorumludur. IL-17 yanı zamanda IL-17A olarak bilinir, IL-17 ailesi adı verilen bir grup sitokin olup, A' dan F'ye kadar 6 ligand içerir ve aile üyelerinin 5 reseptörü bulunur. IL-17 sitokinleri psoriasis patogeneziinde belki de en önemli sitokindir. IL-17A ve IL-17F Th17 hücrelerinden salınan baskın sitokinler olup, aynı zamanda $\gamma\delta$ T hücrelerden de üretilir. Halbuki IL-17C keratinositlerden üretilmektedir. IL-17 sitokinlerinin etkisi adaptör proteinin I κ B kinaz ve stres aktive protein kinaz (CIKS/Act1) bağlanmasıyla başlar. Psoriasis ile CIKS kodlayan genler arasında da ilişki gösterilmiştir. IL-17A ve IL-17F keratinositler üzerine etki göstererek, β -defensin ile antimikrobiyal peptitlerin, ayrıca IL-8, CCL20 ve CCL2 gibi kemokinlerin üretimini uyarır. Ek olarak IL-17 mukutanöz immünitede antimikrobiyal savunmada da önemli rol alır. Artmış IL-17 seviyeleri, S-100, A7, β -defensinler ve lipokalin gibi proinflamatuvar sitokinlerin seviyelerini de artırır. Artmış β -defensinler nisbi olarak enfeksiyon direncini artırır. Artmış IL-17 aynı zamanda keratinositlerden CXC kemokinler ve CCL20

Tablo 5. Psoriasis Tedavisinde Kullanılan İlaçların İnhibe Ettiği Temel İmmunolojik Basamaklar

Siklosporin	IL-17 seviyelerinde yükselmeye ilişkin IL-15 seviyelerinde azalma
İnfliksımab, Etanersept, Adalimumab, Golimumab, Sertolizumab	TNF- α inhibisyonu
Alefasept	LFA-3 ve CD2 arası etkileşim blokajıyla T hücre inhibisyonu
Efalizumab	LFA-1 ve ICAM-1 arası etkileşimi önleyerek T hücre inhibisyonu
Abatasept	CD28' in CD80/CD86 bağlanmasını inhibe ederek T hücre inhibisyonu
Ustekinumab, Briakinumab, Apilimod	Anti-IL-12/23 antikorları
Sekukinumab, İksekizumab, IL-17/IL-17R* inhibitörü (Brodalumab)	IL-17/IL-17R inhibisyonu1

üretimini uyarıp, nötrofillerin inflamasyon bölgesine göçünü sağlar. Artmış IL-22 seviyeleri epidermal akan-toz ve anormal keratinosit diferansiyasyonu sağlar. Ustekinumab, monoklonal antikor olarak IL-17' nin p40 subunitini inhibe ederek psoriasis tedavisinde etkili olur. Benzer şekilde Apilimod, oral alındığında seçici olarak IL-12 ve IL-23 sentezini baskılayarak psoriasisde düzelmeye yol açar. Psoriasis analog olarak, psoriatik artrit de Th17/IL-23 yolağı araştırılmıştır. Bununla birlikte, Th17 hücrelerin kesin tutulumu ve ilişkili sitokinlerin psoriatik artrite neden olduğu kesin olarak gösterilmiştir. Başlangıç çalışmalarında IL-17 antagonistleri ve IL-23 monoklonal antikorlarının psoriatik artrit etkinliği göstermiş olmasına karşın, TNF- α inhibitörleriyle karşılaştırılması gerekmektedir.^{1,3,11}

Th17 hücrelerden başka, Th22 olarak adlandırılan yeni hücre subtipleri tanımlanmıştır ve psoriasis patogeneğinde önemli olduğu düşünülmektedir. Bu hücreler, TNF- α , IL-6 ve CCL20 aktivasyonu, özellikle IL-22 üretilen epidermal immunité ve remodeling sağlar. Bu hücreler yüzeyinde CCR10, CCR6 ve CCR4 reseptörleri ekspres eder. Farklı dendritik hücre subsetleri Th17 ve Th22 aktivasyonunu sağlarken, Th17 hücrelerin aktivasyonunu CD11c+dermal dendritik hücreler, Th22 hücrelerini ise epidermal Langerhans hücreleri uyarmaktadır. Son olarak, epidermal keratinositlerden üretilen anjiyojenik faktörler, anormal dermal vasküler proliferasyonu ve anjiyogeneze yol açar. Psoriatik plaklarda vasküler endotelial büyüme faktörü seviyeleri artmaktadır.¹²

Doğal immün T hücrelerin ve $\gamma\delta$ T hücreler ve NK hücreler gibi efektör hücrelerin rolü de araştırılmıştır. Dermiste IL-23R, CCR6 ve transkripsiyon faktörü ROR γ t ekspres eden epidermal $\gamma\delta$ T hücreler ve konvansiyonel $\alpha\beta$ T hücrelerden farklı olarak, yeni $\gamma\delta$ T hücre subsetleri tanımlanmıştır. Bu hücreler yabancı patojenlere karşı ilk savunma mekanizması olup, aktivasyonlarında inflamasyonu devam ettiren ve başlatan medyatörler salgılamaktadır. Dermal $\gamma\delta$ T hücreler psoriatik plaklarda artmış olup, adaptif immunitéyi çoğaltarak psoriasis patogeneğinde önemli rol almaktadır. T hücre reseptörü-eksik farelerde IL-23' ün inflamasyonu uyarmada etkisiz olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yeni bir V γ 9V δ 2 T hücre subseti tanımlanmış olup, kutanöz lenfosit ilişkili antijen ekspres ederek periferik kanda azalırken, psoriatik lezyonlarda arttığı gösterilmiştir. Psoriasisde fonksiyonel Treg hücrelerinde defekt te saptanmıştır. Bu kısmen psoriatik lezyonlarda yüksek IL-6 seviyelerine bağlı olup, Treg aktivitesini baskılayarak, patojenik T hücre aktivitesini arttırmaktadır.¹³

Psoriasisste Deri Bariyer Bozukluğunun Rolü

Psoriasisin temel belirteçleri hiperproliferasyon, epidermal keratinositlerin anormal farklılaşması, T hücre infiltrasyonu, anjiyogenez, dilatasyon ve yüksek endotelial venül oluşumu gibi dermal tabakada değişik endotelial vasküler değişikliklerdir. Deri 2 yollu bariyer özelliğiyle su ve elektrolit pasajının içeri veya dışarı gitmesini sağlar. Bariyerin önemli kısmı epidermis olup, epidermis izole olarak geçiren değildir. Epidermis alındığında oluşan rezidüel dermis ise hemen hemen tamamen geçirendir. Epidermal bariyer stratum korneumda lokalizedir. Bariyer özelliği lipidler başta olmak üzere intersellüler materyal ve keratinositlerin konrifiye yapısından kaynaklanır. Stratum korneumun 2 kompartman modeliyle bariyer oluşturduğu kabul edilmekte olup, proteinden zengin hücreler olan korneositler, lipiddin zengin matrikse iliştilmiştir. Tam stratum korneum deriye normal flora veya patojenik mikroorganizmaların invazyonunu önler. Deriye veya hastalıklı deriye minör travma özellikle streptokok veya stafilokoklar gibi mikroorganizmaların geçişini sağlar. AMP peptitler epidermis ve deri eklerinde ilk sıra immun savunma görevindedir. İki majör AMP grubu defensin ve katelisinler, fiziksel bariyer yokluğunda veya eksikliğinde infeksiyonlara kimyasal bariyer sağlamaktadır. Psoriasis epidermal defensin genleriyle ilişkilidir. Yedi β -defensin geninden, 6' sı (DEFB1 dışında), kromozom 8p23.1 bölgesinde lokalize olup değişik kopya sayısında tekrarlayıcı üretim yapabilir. Psoriasis ile β -defensin geni kümesi CNV arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Psoriatik lezyonlar artmış hBD-2 β -defensin seviyesi ile karakterizedir. Yüksek defensin seviyelerine karşı psoriatik plaklarda düşük deri infeksiyonu bulunup, bu durum defensinlerin potent antiinflamatuvar özelliklerine bağlanmıştır. Yüksek β -defensin kopya sayıları minör uyarılara inflamatuvar yanıt şiddetini arttırarak Köbner fenomeninden sorumlu olabilir. Benzer şekilde katelisinin LL-37 inflame psoriasis derisinden fazla eksprese edip, ölen hücrelerden ekstrasellüler salınan DNA'lara bağlanarak, plazmositoid dendritik hücrelere bu DNA'ların potent uyarım sağlamasına yol açar. Plazmositoid dendritik hücrelerde tip 1 interferon salgılayıp, otoinflamatuvar kaskadı tetikler. Psoriasisste anormal keratinizasyon bulgusu olarak CDSN, prolin zengin proteinler, sistatin A, transglutaminaz 1 gibi erken diferansiyasyon belirteçlerinin ekspresyonunda artma ve lorikrin ile filagrin gibi geç diferansiyasyon belirteçleri ise azalır. Bu durumda aberran kornifiye zarf gelişimi derinin bariyer kapasitesini etkiler. Transepidermal su kaybı artar ve bu durum klinik şiddet oranıyla ilişkilidir. Stratum korneumda ve stratum spinosumda plazma membranında lokalize su transport proteini akuaporin ekspresyonları ise hem lezyonel hem de perilezyonel psoriatik deride azalmaktadır. Toplam 18 üyesi olan LCE gen kümesinin 1-6 arası üyeleri epidermal farklılaşma kompleksine katılır ve delesyonu psoriasisle güçlü ilişkide saptanmıştır. LCE3B ve LCE3C genlerinde delesyon popülasyonun %60-70'inde vardır. LCE3B ve LCE3C genlerinin tam fonksiyonu bilinmemekle birlikte, bant sıyırma gibi minör deri travmaları sonrası uyarılmaktadır. Psoriatik plaklarda LCE3 genlerinde artma diğer LCE gen ekspresyonlarında ise azalma gösterilmiştir. LCE3B ve LCE3C genlerinde 32.4 kb bölgesinde kayıp epidermal spesifik fonksiyonlarında bozukluğa yol açıp psoriasisle yol açabileceği düşünülmüştür. LCE3B ve LCE3C gen delesyonları minör travmada imkomet bariyer fonksiyonu ve sonuçta değişik antijen penetrasyonlarıyla inflamatuvar yanıtın indüklemesine yol açabilir.^{14,15}

Sonuç

Kompleks bir süreç sonucu psoriasis oluşmaktadır ve tek bir faktöre bağlanmadan genetik veya çevresel faktörlerle birlikte defektif deri bariyerinin sonucu oluşan immun disregülasyon bu duruma yol açar. Moleküler paten hasarları ve patojenle ilişkili TLR veya NOD benzeri gibi moleküler reseptör patenleri keratinosit aktivasyonu ve epidermal doğal immun sistem aktivasyonu, dolayısıyla antimikrobiyal proteinlerin sekresyon artışına yol açar. DAMP/PAMP etkileşimleriyle birlikte TLR/NOD benzeri reseptörler, TNF- α , IL-8 ve IL-1 β gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını ve potent kemoatraktanların ortama gelmesine yol açar. HLA-C*06, LCE3B/LCE3C-del veya defensin genleri gibi şüpheli genlerin taşınması, PAMP maruziyetiyle inflamatuvar yanıtın güçlenmesi ve defektif bariyer onarımıyla birlikte keratin 6 ve 17, LCE3 ailesi gibi eks-

presyonları arttırır. ABERAN deri onarımı, PAMP maruziyetini devam ettirip, Langerhans hücre ve dendritik hücre aktivasyonunu sağlar. Başlatıcı antijenle antijen sunucu hücreler lokal lenf nodlarında saf T hücreleri aktive ederler. Bu süreç T hücre reseptörleriyle birlikte antijen sunucu hücre MHC etkileşimini gerektirmektedir. Antijen sunucu ve T hücre reseptörü ligandları arasında kostimülatör etkileşimler önemlidir. Bu etkileşimlerden LFA-3 ve CD2; ICAM-1 ve LFA-1; B7 ile CD28 arası etkileşimler önemlidir. Saf T hücrelerin patojenik T hücrelere aktivasyonu IL-23 gen polimorfizmi ve HLA-C*06 varlığında kolaylaşır. İmmunodominant epitoplarla kısıtlanan HLA-C*06 aktivasyonu antijen spesifik CD8+ T hücrelerinin spesifik uyarılması, TNF- α ve IFN- γ üretimini, henüz tespit edilemeyen bir takım T hücre subtiplerinin aktivasyonuna yol açar. T hücreler aktive olduğunda hem CD4+ ve hem de CD8+ T hücrelerin deriye infiltre olup, Th1 ve Th17 sitokinlerin sekresyonuyla keratinosit aktivasyonuna yol açar. Keratinositlerden salınan IL-1 ve TNF- α , Th17 sitokinlerin ve IFN- γ 'nın antimikrobiyal peptit (AMP) ekspresyonunu arttırır. Bu durum feedback siklusla keratinosit aktivasyon başlangıcının immun sistemi aktive etmesi, keratinosit aktivasyonu hastalığın kronik durumu oluşur. Peroksizom proliferatör aktive reseptörlerden PPAR- β/δ , glukoz ve lipid metabolizmasında anahtar regülatör olup, psoriasisle metabolik sendrom ilişkisinde upregülasyonu kısmen durumu açıklayabilir. Kompleks bir hastalık olan psoriasis adaptif, doğal immunité ve deri bariyer defekti arasında etkileşimler sonucu oluştuğu cümlesi psoriasis en iyi açıklamaktadır. Adaptif immunitenin psoriasis gelişmesindeki rolü, biyolojik yanıt düzenleyicilerin etkinliği yüzünden tartışmalıdır. Bununla birlikte doğal immunité ve deri bariyer fonksiyonunun psoriasisdeki inflamasyonun başlangıcı ve çoğalmasında önemli rolü olduğu üzerine artan kanıtlar bulunmaktadır. Bu durum tedavi seçenekleri için yeni hedeflerin belirlenmesini başlatabilecektir^{1,3} (Tablo 5).

Kaynaklar

1. Mahajan R, Handa S. Pathophysiology of psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013;79, Suppl S1: 1-9.
2. Khandpur S, Bhari N. Newer targeted therapies in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013;79, Suppl S1: 47-52.
3. Türsen Ü. Psoriasis Etiyolojisi. *Dermatoz* 2010; 1: 91-108.
4. Türsen B, Kara T, Türsen U, Apa DD, Gubur O, Kaya TI. The changes in expression of Ki-67, and CD31 in psoriatic lesions before and after etanercept treatment. *Hong Kong J Dermatol Venereol* 2013; 21: 5-13.
5. Kundakci N, Türsen U, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol* 2002; 41: 220-224.
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. *Dermatol* 2012; 39: 752-760.
7. Gupta R, Michaud HA, Zeng X, Debbaneh M, Arron ST, Jones R, Ormsby CE, Nixon DF, Liao W. Diminished humoral responses against and reduced gene expression levels of human endogenous retrovirus-K (HERV-K) in psoriasis. *J Transl Med* 2014; 12: 256.
8. McGonagle D, Savic S, McDermott MF. The NLR network and the immunological disease continuum of adaptive and innate immune-mediated inflammation against self. *Semin Immunopathol* 2007; 29: 303-313.
9. Fry L, Baker BS, Powles AV, Fahlen A, Engstrand L. Is chronic plaque psoriasis triggered by microbiota in the skin? *Br J Dermatol* 2013; 169: 47-52.

10. Bergboer JG, Oostveen AM, de Jager ME, Zeeuwen PL, Joosten I, Seyger MM, Schalkwijk J. Koebner phenomenon in psoriasis is not associated with deletion of late cornified envelope genes LCE3B and LCE3C. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 475-476.
11. Bos JD, Rie MA, Teunissen MBM, Piskin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1098-1107.
12. Benham H, Norris P, Goodall J, Wechalekar MD, FitzGerald O, Szentpetery A, Smith M, Thomas R, Gaston H. Th17 and Th22 cells in psoriatic arthritis and psoriasis. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: R136.
13. Gambichler T, Kobus S, Kobus A, Tigges C, Scola N, Altmeyer P, Kreuter A, Bechara FG, Skrygan M. Expression of antimicrobial peptides and proteins in etanercept-treated psoriasis patients. *Regul Pept*. 2011; 167: 163-166
14. Wu Y, Wang B, Liu JL, Gao XH, Chen HD, Li YH. Association of -619C/T polymorphism in CDSN gene and psoriasis risk: a meta-analysis. *Genet Mol Res* 2011; 10: 3632-3640.
15. Wang J, Ding Y, Fan X, Zuo X, Wang W, Cheng H, Li P, Sun L, Yang S, Zhang X. Gene-Gene Interaction between LCE and CLEC16A Increases the Risk of Psoriasis in a Chinese Population. *Ann Dermatol* 2014; 26: 421-423.

Psoriasis Tedavisinde Neredeyiz? Alternatif ve Yenilikler

Psoriasisde Konvansiyonel Tedaviler

Emel Erdal Çalikoğlu

Giriş

Psoriasis tedavisinde lezyonlar vücut alanının yüzde onundan fazlasını kapladığında ya da sınırlı bir bölgede olmasına rağmen tedaviye çok dirençli ise çeşitli sistemik tedavi alternatifleri kullanılabilir. Son yıllarda biyolojik tedaviler daha yaygın bir şekilde psoriasis tedavisinde kullanılmakla birlikte konvansiyonel tedaviler olarak adlandırabileceğimiz geleneksel sistemik tedavi ajanları hala önemini korumaktadır.¹

Literatürde biyolojik tedavi ajanları ile geleneksel tedavi ajanlarını karşılaştıran çalışmalar olmakla ve bu çalışmaların sonuçları biyolojik ajanların daha etkili olduğunu ortaya koymakla birlikte bu veriler kesin bir değerlendirme yapmak için henüz yeterli değildir.^{2,3} Konvansiyonel tedavi ajanlarının oral kullanım kolaylığı sağlamaları ve daha ekonomik olmaları en önemli avantajlardır. Ancak organ toksisitelerine yol açmaları nedeniyle çok dikkatli kullanılmaları gereklidir.¹

Metotreksat, siklosporin ve retinoidler psoriasis tedavisinde sıklıkla kullanılan konvansiyonel tedavi ajanlarıdır.

Metotreksat (MTX)

Folik asit antagonisti olan MTX yaklaşık olarak 50 yıldan beri psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Hızlı bölünen hücrelerde etkili bir folik asit antagonistidir. Sadece psoriasis değil psoriasisle birliktelik gösteren, bazen de tek başına görülebilen psoriyatik artrit ve tırnak psoriasisinde de etkin bir tedavi seçeneğidir.¹

MTX etkisini epidermal hücrelerdeki DNA sentezini engelleyerek (antiproliferatif etki) ve aktive T hücreleri (immünsüpresif etki) üzerinden göstermektedir.⁴

Metotreksat genellikle haftada bir kez oral, subkutan, intravenöz, intramuskuler ve parenteral solüsyonun oral kullanımı şeklinde uygulanabilir. Doz düşük başlanıp zamanla artırılır. Doz aralığı 7.5 mg-30 mg arasındadır. Genellikle myelosüpresyonu test etmek açısından 2.5-5mg test dozu ile tedaviye başlanır. Siklosporine göre daha uzun süreler kullanılabilir. Düşük doz MTX kullananlarda tedaviye 1mg/gün folik asit eklenmesi ile stomatit gibi yan etkiler engellenebilir.¹

Uygulama sırasında yorgunluk, iştahsızlık, bulantı, stomatit MTX'in sık rastlanana minör yan etkileridir. Beraberinde folat verilmesi, ilacın yemeklerle veya gece yatarken alınması ve İM uygulama bu yan etkilerin şiddetini azaltır.¹

Hepatotoksisite, myelosüpresyon ve pulmoner fibrozis ise bu ilacın majör yan etkileridir.¹

Doç. Dr. Emel Erdal Çalikoğlu
Ankara Özel Memorial Hastanesi Dermatoloji Kliniği
E-Posta: emelerdal@hotmail.com

Hepatotoksinite: Geçmişte 1-1.5 g kümülatif doza doza ulaşıldığında karaciğer biyopsisi yapılması öneriliren 2009 yılında American Academy of Dermatology tarafından yayınlanan klavuza göre biyopsi kararı bazı risk faktörlerinin var olmasına göre verilmektedir. MTX'in hepatotoksinite için risk faktörleri alkolizm, kalıcı karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, HBV, HCV gibi karaciğer hastalığı öyküsü, hemokromatozis gibi ailevi karaciğer hastalığı öyküsü olması, diyabet, obezite, hepatotoksik ilaç ya da kimyasal kullanımı, tedavi sırasında folat eklenmemesi ve hiperlipidemi olarak sıralanabilir. Bu risk faktörlerine sahip olmayan hastalarda ilk üç ayda her ay olmak üzere karaciğer fonksiyon testleri yapılarak kontrol edilir. Eğer 12 ay boyunca 9 AST serum seviyesinin 5'inde yükseklik varsa ve iyi beslenen bir hastada serum albümin düzeyi düşmüş ise karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Risk faktörü olmayan hastalarda kümülatif doz 3.5-4 g'a ulaşınca ya tedavi sonlandırılmalı ya da karaciğer biyopsisi yapılmalıdır.¹

Hepatotoksinite risk faktörleri olan hastalarda başka bir tedavi ajanı kullanılmayacaksa tedavinin başlangıcına yakın bir zamanda bir karaciğer biyopsisi alınmalıdır. Tedaviye MTX ile devam edilecekse her 1-1.5 gr kümülatif dozda biyopsi tekrarlanmalıdır.¹

Avrupa'da serumda karaciğer fibrozisini ölçen markerların kullanılması yaygınlaşmıştır. Bunlar içerisinde en sık kullanılan prokollajen III'ün amino-terminal peptididir. Bir araştırmada bu markerın kullanılmasını MTX kullanan hastalarda karaciğer biyopsi yapılmasını 7 kat azalttığı gösterilmiştir.⁵ Amerika'da ise aynı amaçla manyetik rezonans elastografi ve güçlendirilmiş karaciğer fibrozis paneli kullanılmaktadır. Bu uygulamaların zamanla karaciğer biyopsisi ihtiyacını azaltacağı düşünülmektedir. Bu amaçla Amerika'da onaylanmış olmamakla birlikte Fibrospect II ve Fibrosure testleri bulunmaktadır ve karaciğer biyopsisinin yapılamadığı hastalarda kullanılmaktadır.^{6,7}

MTX'in pulmoner fibrozis ve kemik iliği toksitesi daha nadir görülmektedir. Myelosüpresyonun az görülmesi yaygın olarak test dozu ile tedaviye başlanmasından kaynaklanmaktadır.¹

Metotreksat düşüğe neden olan ve teratojen bir ilaçtır. FDA gebelik kategorisi X'dir. Doğurma ihtimali olan kadınlarda, gebe ve emzirenlerde MTX kullanılması kesinlikle kontrendikedir.¹

Tedavi süresince kontrasepsiyon şarttır. Metotreksat mutajenik değildir ancak farelerde bölünmeye giden hücreler için toksik olabileceği gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda oligospermi bildirilmesi nedeniyle, çocuk sahibi olmak isteyen erkek hastalarda spermatogenez süresi 74 saat olduğu için, üç ay beklenilmesi önerilmektedir.^{8,9,10}

MTX erişkin psoriasis ve juvenil romatoid artrit tedavisinde FDA tarafından onaylanmıştır. Romatoid artritte düşük dozda çocuklarda da güvenli olarak kullanılmaktadır. Psoriasisteki kullanımı ile ilgili elimizdeki veriler yeterli değildir.¹

MTX emildikten sonra serum albüminine bağlanır. Bu nedenle serum albümine bağlanan salisilatlar, sülfonamidler, difenilhidantoin, penisilin, minosiklin, kloramfenikol ve trimetoprim MTX ile yarışarak toksitesinin artmasına yol açarlar. Psoriasis hastalarında sık kullanılan nonsteroidal anti-inflammatör ilaçlardan ibuprofen, salisilatlar ve naproksen yerine MTX seviyesini artırmayan ketoprofen, flurbiprofen, piroksikam, meloxicam gibi başka ilaçlar tercih edilmelidir. MTX toksik serum düzeylerine ulaşabileceği için asla Trime-toprim-sülfametaksazol ile beraber kullanılmamalıdır.¹

Hastaların takibinde ilk aylarda 2-4 haftada bir daha sonra 1-3 ayda bir karaciğer fonksiyon testlerini ve böbrek fonksiyon testlerini içeren tam kan biyokimyası ile takip edilmelidir. Gereğinde PPD testi ve gebelik testi yapılmalıdır.¹

Retinoidler

A vitamini ürünleri olan retinoidler ciddi psoriasis hastalarında özellikle püstüler ve eritodermik psoriasis ile HIV ile birlikte olan olgularda tercih edilmektedir. Psoriasis tedavisinde tercih edilen retinoid asitretindir. Asitretin UVB ve PUVA tedavisi ile kombine edilebilir. Bu durumda tedaviye yanıt daha fazla olur ve hastaya daha az UVB dozu verilmiş olur. Hiperlipidemi ve hepatotoksosite açısından hastaların yakın takibi gereklidir. Keilitis ve alopesi sık rastlanan yan etkilerdendir. Asitretinin en önemli dezavantajı teratojenik olmasıdır. Bu nedenle erkeklerde ve doğurma potansiyeli olmayan kadınlarda kullanılır. İlaç kesildikten sonraki üç yıl kontrasepsiyon önerilir.¹

Sistemik Kalsinörin inhibitörleri

1970'lerde organ transplantasyonu ile gündeme gelen siklosporinin psoriasisde etkili olduğu 1979 yılında bildirilmiştir. T hücre süpresörü olan siklosporin ciddi psoriasis olan hastalarda etkindir. Siklosporin siklofiline bağlanarak bir siklosporin/siklofilin kompleksi oluşturur ve kalsinörin enzimini inhibe eder. Aktive hücre sinyali iletim yolları bloke olur. Sonuçta İL-2 ve İF-gama inflammatuar sitokinleri azalır.

Genellikle 3-5 m/kg dozunda kullanılır ancak bu doz obez hastalarda kiloya göre ve kreatinin düzeyine göre ayarlanmalıdır. Tedavi cevabı 4. hafta civarında ortaya çıkar. Doz arttıkça yan etkiler de artar. Bu nedenle kısa süreli tedavi yapılması tercih edilir. Kısa süreli tedavide hem çok etkilidir hem de çok iyi tolere edilir. Siklosporin kullanan hastalarda renal toksisite ve hipertansiyon açısından çok dikkatli olmak gerekir.¹ Bu nedenle ISA247 gibi daha az nefrotoksik kalsinörin inhibitörlerinin geliştirilmesi ile ilgili deneysel çalışmalar devam etmektedir.¹¹

Kaynaklar

1. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb AB, Koo JY, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 451-485.
2. Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2014; 170: 274-303.
3. Saurat JH1, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, Unnebrink K, Kaul M, Camez A; CHAMPION Study Investigators. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008; 158: 558-566.
4. Gottlieb SL, Gilleaudeau P, Johnson R, Estes L, Woodworth TG, Gottlieb AB, Krueger JG. Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nat Med* 1995; 1: 442-447.
5. Chalmers RJ, Kirby B, Smith A, Burrows P, Little R, Horan M, Hextall JM, Smith CH, Klaber M, Rogers S. Replacement of routine liver biopsy by procollagen III aminopeptide for monitoring patients with psoriasis. *Am J Surg* 2008; 196: 100-105.

- riasis receiving long-term methotrexate: a multicentre audit and health economic analysis. *Br J Dermatol* 2005; 152: 444-450.
6. Sagir A1, Erhardt A, Schmitt M, Häussinger D. Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. *Hepatology* 2008; 47: 592-595.
 7. Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, Kaye P, Burt AD, Ryder SD, Aithal GP, Day CP, Rosenberg WM. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology* 2008; 47: 455-460.
 8. Saxena AK1, Dhungel S, Bhattacharya S, Jha CB, Srivastava AK. Effect of chronic low dose of methotrexate on cellular proliferation during spermatogenesis in rats. *Arch Androl* 2004; 50: 33-35.
 9. Morris LF, Harrod MJ, Menter MA, Silverman AK. Methotrexate and reproduction in men: case report and recommendations. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 913-916.
 10. El-Beheiry A, El-Mansy E, Kamel N, Salama N. Methotrexate and fertility in men. *Arch Androl* 1979; 3: 177-179
 11. Papp K, Bissonnette R, Rosoph L, Wasel N, Lynde CW, Searles G, Shear NH, Huizinga RB, Maksymowych WP. Efficacy of ISA247 in plaque psoriasis: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Lancet* 2008; 19; 371: 1337-1342.

Psoriasis Tedavisinde Neredeyiz? Alternatif ve Yenilikler

Biyolojik Tedaviler

Burhan ENGİN, Ayşegül SEVİM, Yalçın TÜZÜN, Zekayi KUTLUBAY

Giriş

Psoriasis toplumda oldukça sık görülen bir hastalıktır ve tahmini sıklığı %1-3 civarındadır. Kronik seyre sahip bir hastalık olduğu için, çoğu olguda hastalık remisyon ve ataklarla yıllar boyu devam eder. Psoriasis esas bulgu deride görülmesine karşın psikiyatrik bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom ve obezite gibi komorbiditeler de hastalığın başlangıcında veya seyri sırasında psoriasis eşlik edebilir.¹ Yaşam kalitesinde ciddi azalmaya neden olan bu hastalık grubundaki hastaların ortalama %25'inde sistemik tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Sistemik tedavilerin geleneksel grubunda metotreksat, asitretin, siklosporin gibi ilk basamak ilaçlar ve fototerapi sayılabilir. Sistemik tedaviye ihtiyaç duyan hastalarda ilk olarak bu ilk basamak tedavi seçenekleri uygulanır. Ancak bazı olgularda hastalığı kontrol altına almada birinci basamak tedavi seçenekleri yeterince etkili olmayabilir. Yine bu klasik tedavi ajanlarının uzun süreli kullanımı ile ciddi karaciğer ve böbrek gibi organ toksisiteleri ile de karşılaşılabilir. Bu gibi hastalığın dirençli olduğu veya yan etkiler nedeniyle birinci basamak ilaçların kullanılmadığı durumlarda, hedefe yönelik, spesifik tedavi etkenlerine ihtiyaç duyulur.

Major hedefleri T hücreler ve başta TNF- α ve IL-12/23 olmak üzere sitokinler olan biyolojik ajanlar, son yıllarda orta-ciddi psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.^{2,3} Biyolojik ajanlardan etanersept, infliximab ve adalimumab TNF- α üzerinden ve ustekinumab IL12/23 üzerinden etki gösterirler (Tablo 1). 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 20.000 dolar civarında), biyolojik kullanımının diğer tedavilere yanıtız veya diğer tedavilerin kontrendike olduğu hastalarla sınırlı tutulmasını önermektedir.⁴ 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.^{1,5} Hastaların en az 12 haftalık süreyle siklosporin, metotreksat, asitretin veya fototerapi tedavisi görmesi sonucu PASI veya VYA'da %50'den az iyileşme olması veya DYKİ'de 5 puanın altında düzelme olması konvansiyonel tedavilerin başarısızlığını gösterir. Klasik ajanların nefrotoksite, hepatotoksite, kemik iliği baskılanması, hipertansiyon gibi yan etkilerinin görülmesi ve eritrodermik veya jeneralize püstüler psoriasis gibi yaşamı tehdit eden stabil olmayan hastalık da biyolojik tedavi endikasyonları arasındadır.¹ Topikal ve klasik sistemik tedavilerin etkinlik sınırlılığı ve uzun dönem güvenilirlik sorunları biyolojik ajanlara yönelime neden olmuştur. Biyolojik ajanlar hastalarda psoriatik deri hastalığının ve artritin kontrol altına alınmasının yanında, inflamasyonun baskılanması sonucu metabolik sendrom ve kardiyolo-

Doç. Dr. Burhan Engin, Uzm. Öğr. Dr. Ayşegül Sevim, Prof. Dr. Yalçın Tüzün, Doç. Dr. Zekayi Kutlubay
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, İstanbul
E-Posta: burhanengin2000@yahoo.com

Tablo 1. Psoriasisde Kullanılan Biyolojik Tedaviler

	<i>Etanersept</i>	<i>İnfliksımab</i>	<i>Adalimumab</i>	<i>Ustekinumab</i>
<i>Yapısı</i>	TNF- α Reseptörü ve insan IgG1 Fc parçası füzyon proteini	İnsan-fare kimerik monoklonal IgG tipi antikor	Rekombinant insan monoklonal IgG1 antikor	IL-12 ve IL-23'ü hedef alan IgG1 tipi insan monoklonal antikor
<i>Dozu-Uygulama sıklığı</i>	İlk 3 ay 50 mg/haftada iki Sonrasında 50 mg/hafta (sc)	5 mg/kg dozda, 0-2-6. haftalarda ve sonra 8 hafta arayla (iv)	İlk doz 80 mg, bir hafta sonra 40 mg, sonra 2 haftada bir 40 mg (sc)	100 kg'ın altındaki hastalarda 40 mg, 100 kg'ın üzerindeki hastalarda 90 mg (sc) 0-4. haftada ve sonra 12 hafta arayla
<i>Yan Etkileri</i>	İnfüzyon reaksiyonu en sık	İnfüzyon reaksiyonu, anafilaksi, serum hastalığı	İnfüzyon reaksiyonu ve enfeksiyon reaktivasyon riski	Hipersensitivite reaksiyonları
<i>Gebelik Kategorisi</i>	B	B	B	B
<i>Özel Durumlar</i>	Pediyatrik yaş aralığında etkili ve güvenli	Psoriatik artrit tedavisinde de FDA onayı var	Antikor gelişimi görülebilir, ANA pozitifliği ile ilişkili olabilir	

vasküler hastalık gelişim riskini de azaltır.^{6,7} Psoriasis eşlik eden psoriatik artritin spesifik tedavisinde de kullanılan biyolojik ajanlar, hastalığın yaşlı popülasyonda uzun dönem kontrol altında tutulmasında da etkilidir.^{8,9}

Biyolojik ajanların genel kontrendikasyonları arasında; ciddi viral, bakteriyel, fungal enfeksiyonlar, 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.¹⁰

TNF- α İNHİBİTÖRLERİ

Onaylı TNF- α inhibitörleri, etanersept (Enbrel®), infliksımab (Remicade®), adalimumab (Humira®), golimumab (Simponi®) ve certolizumab pegol (Cimzia®)'dir.

İnfliksımab, adalimumab, golimumab ve certolizumab yapı olarak monoklonal antikorlar olup etanersept füzyon proteinidir. 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 sitotoksisiteyi aktive ederler ve hücrel apoptozu artırır. Monoklonal antikorların bağımsızlık sistemi hücrelerini yok etmedeki bu etkisi aynı zamanda enfeksiyonlara olan yatkınlığı da artırmaktadır.¹¹

TNF- α inhibitörleri ciddi aktif enfeksiyon, malignite, konjestif kalp yetmezliği ve multiple sklerozda kontrendikedir.^{12,13}

TNF- α inhibitörlerinin en sık görülen yan etkileri enjeksiyon yerinde meydana gelen deri reaksiyonlarıdır. Bunlardan başka palmoplantar püstüloz, deride küçük damar vaskülit, interstisyel granülomatöz dermatit, likenoid dermatit de gözlelenebilir.^{14,15}

Biyolojik ajan kullanımı öncesinde ve tedavi sırasında ciddi sistemik veya lokal enfeksiyon 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.⁵

Yan etki profili açısından en önemli konulardan biri enfeksiyonlardır. Dissemine histoplazmoz, koksidiyomikoz, listeriyoz ve Pneumocystis jiroveci pnömonisi gibi fırsatçı enfeksiyon gelişimi görülebilir.¹⁶ Atipik mikobakteriyel enfeksiyonlar ve latent tüberküloz reaktivasyonu da tedavi sırasında rastlanan komplikasyonlardır. Bu komplikasyonlar daha çok romatoid artrit veya inflamatuvar barsak hastalığı olan ve eş zamanlı birden çok immünsüpresif ilaç kullanan hastalarda görülmektedir. Psoriasis veya psoriatik artrit nedeniyle TNF- α 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 enfeksiyon riskinde anlamlı bir artış saptanmamıştır.¹⁷

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.¹⁸

BCG, rota virus, oral polio, kızamık, kabakulak, rubella, varisella, tifo gibi canlı aşılarda anti-TNF ajan kullananlarda kontrendikedir. Bu ajanlar aşıya karşı oluşan bağımsızlık yanıtını da etkilediğinden hastaların bu aşılarda tedaviye başlamadan önce tamamlanmış olmaları önerilir.

TNF- α inhibitörlerinin malignite riskini artırıp artırmadığı tartışmalı bir konu olup, altta yatan hastalığa bağlı olarak risk değişmektedir. Tıpkı enfeksiyon 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 immünsüpresif tedavi almaları bu risk artışında bir etken olabilmektedir.^{19,20,21} Melanom ve melanom dışı deri kanserlerinde de artış görülmüştür.²² Buna karşı psoriasis ve psoriatik artrit nedeniyle tedavi alan gruplarda yapılan çalışmaların bazılarında anlamlı bir risk artışı saptanmazken,^{17,23} riskin arttığını destekleyen yayınlar da mevcuttur.

TNF- α 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- α inhibitörleri hastalarda anti nükleer antikor ve anti dsDNA antikor gelişim insidansını artırmaktadır.²⁴ Bunun yanında lupus benzeri semptomların da ortaya çıktığı görülmüştür ancak bunlar tedavinin kesilmesiyle birlikte gerilemiştir.²⁵

Konjestif kalp yetmezliği gelişimi veya varolan yetmezlikte artış görülebildiğinden, kontrolsüz kardiyak hastalığı olanlarda ve New York Kalp Birliği evre 3-4 kalp yetmezliğinde TNF- α 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.

ETANERCEPT

TNF- α reseptörünün ekstrasellüler kısmı ile insan IgG1'inin Fc parçasının birleşmesinden oluşan bir füzyon proteinidir. Dermatolojide kullanımı kabul edilen antiinflamatuvar etkiye sahip ilk tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) antagonistedir. Rekombinant DNA teknolojisi ile Çin hamsterinin overinde genetik ekspresyon yöntemiyle üretilen, 934 aminoasitten oluşan, molekül ağırlığı 150 kDa olan, insan kaynaklı, dimerik, çözünür bir füzyon proteinidir. İnsan TNF- α reseptörünün ekstrasellüler kısmı (TNFR2/p75) ve insan IgG1'inin Fc kısmının birleştirilmesi oluşmuştur.^{26, 27, 28, 29, 30}

Etanercept çözünür ve membrana bağlı TNF- α reseptörlerine (TNFR) yarışmalı olarak bağlanarak, hücre-yüzey reseptörleri ile etkileşimini ve böylece TNF- α 'ya bağlı hücreyel inflamatuvar yanıtları engeller. Dimer yapıdaki ilaç vücutta bulunan monomerik yapıdaki hücre yüzeyindeki TNFR'lere doğal TNF- α 'dan 50-100 kat yüksek afinite gösterir ve çapraz biçimde bağlanırlar. Etanercept çözünür ve hücre membranına bağlı olan TNF- α 'yı da inhibe edebilmektedir. Ayrıca etanercept TNF- β (lenfotoksin- α)'a bağlanır. Etanerceptin nöroendokrin sistem üzerine de etkilerinin olduğu ve inflamasyonda bu yolla da etkili olduğu düşünülmektedir.³¹ Çalışmalar etanerceptin TNF- α 'yı bloke ederken TH17 yolağını da baskıladığını göstermektedir. Bu şekilde TNF- α 'nın proinflamatuvar etkisini baskılayan etanercept aynı zamanda psoriatik deride NF- κ B'nin transkripsiyonel aktivitesini azaltarak epidermal kalınlığın azalmasına yol açar.³² Etanercept uygulamadan 50 ila 70 saat sonra serumda pik değerine ulaşır ve yarılanma ömrü yaklaşık 4 gün kadardır.

Etanercept ilk olarak 1998 yılında romatoid artrit endikasyonunda FDA onayı alarak romatolojide kullanılmaya başlanmıştır. 1999'da poliartiküler juvenil romatoid artrit, 2002'de psoriatik artrit ve 2003'de ankilozan spondilit endikasyonlarında FDA onayı almıştır. FDA, 2004 yılında etanerceptin erişkin hastalardaki orta-şiddetli kronik plak psoriasis tedavisinde kullanılmasını onaylamıştır. Etanercept ile birçok hastalıkta umut verici sonuçlar alınmıştır. Çeşitli çalışmalarda kullanan hastalarda PASI skorunda %75'e kadar iyileşme gözlenmiştir.¹² Diğer TNF- α inhibitörlerinden farklı olarak pediatrik yaş aralığında geniş hasta gruplarıyla yapılan çalışmalarda etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiştir.³³ Psoriasisten başka, psoriatik artrit, romatoid artrit ve ankilozan spondilit gibi romatolojik hastalıklarla, dermatomiyozit, nötrofilik dermatozlar, kütanöz lupus eritematozus, liken planus, otoimmün büllü hastalıklar, piyoderma gangrenozum, hidradenitis süpürativa gibi hastalıklarda da kullanılır.³⁴

Etanercept, yetişkinlerde siklosporin, metotreksat veya PUVA gibi sistemik tedaviler ile yanıt alınamayan, bu ilaçların kontrendike olduğu veya bu tedavileri tolere edemeyen hastalarda, orta şiddette veya şiddetli psoriasis vulgaris tedavisinde kullanılmaktadır. Etanercept, 25 mg'lık flakonlar şeklinde bulunmaktadır. İlaç, haftada 2 kez subkutan (sc) injeksiyon şeklinde uygulanır. Psoriasisteki kullanımı haftada iki kez 25 mg veya haftada iki kez 50 mg sc şeklindedir. Pediatrik olgularda ise 0.8 mg/kg dozunda (maksimum haftalık doz

50 mg olacak şekilde) haftalık olarak uygulanır. Avrupa Dermatoloji Uzman Grubu Konsensus raporuna göre, engel teşkil eden bir durum veya kontrendikasyon olmadıkça, etanerseptin yüksek dozda (2x50mg/hafta) başlanması ve remisyon sağlanana kadar (en fazla 24 hafta) devam edilmesi önerilmektedir. Tedavi kesildikten sonra relaps görülmesi durumunda, tedaviye yeniden başlama kararı hekim tarafından, relapsın hızı ve Dermatoloji yaşam kalite indeksi (DLQI), vücut yüzey alanı (BSA) ve PASI skorları hep birlikte değerlendirilerek alınmalıdır. Tedavinin 12. haftasının sonunda değerlendirilmesi, cevapsızlık durumunda kesilmesi önerilmektedir.³⁵

Öncesinde diğer sistemik veya PUVA tedavilerini alan orta ve şiddetli kronik plak psoriasisli 1000'in üzerinde hastada yapılan randomize kontrollü çalışmalarda etanerseptin etkili bir tedavi olduğu gösterilmiştir. Psoriasisde 12 haftalık tedavi sonunda etkisi dozla ilişkili olarak haftada iki kez 25 mg sc alan hastalarda %32-34, haftada iki kez 50 mg sc alan hastalarda %46-49 PASI75 cevabına ulaşılmıştır. Tedaviye 24 hafta devam edildiğinde bu oranlarda daha da artış saptanmıştır.³⁶ Tedavi sonunda uzun süreli remisyon sıklıkla korunamaz. Bu nedenle yanıt elde edildikten sonra doz aralıkları açılarak tedavi yanıtı sürdürülebilir. Diğer bir uygulama ise 12-24 hafta arasında kullanmak ve sonra bırakmaktır. Nüks oluştuğunda tedaviye yeniden başlanabilir. 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.³⁷

Psoriatik artritte ise, 3 veya daha fazla şiş eklem bulunmuş periferik artrit varlığında ve tek başına veya kombinasyon halinde uygulanan diğer hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD) işe yaramadığında, etanersept bir tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir. Haftada bir kez 50 mg sc alan hastalarda 12 haftalık tedavi sonunda osteoklast prekürsörlerinin önemli derecede azaldığı, PASI ve psoriatik artrit yanıt kriterlerinin, eklem ve tendon hastalığının belirtilerinin belirgin bir şekilde düzeldiği gözlemlenmiştir. Psoriatik artrit tedavisinde haftada bir 50 mg sc etanerseptin 24 haftalık tedavi sonunda etkili ve yeterli olduğu belirtilmiştir.³⁸

Tedavi başlangıcında tübükülin testi (PPD), akciğer grafisi, tam kan sayımı, sedimentasyon, karaciğer fonksiyon testleri, hepatit B ve C taraması, ANA, doğurgan çağıdaki bayanlarda β -HCG ve risk grubunda HIV antikor bakılması önerilmektedir. Tedavi sırasında da üç ayda bir tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testi yapılması ve PPD testinin yılda bir tekrarlanması uygundur.

Etanersept iyi tolere edilen bir ilaçtır. En sık görülen yan etki injeksiyon bölgesi reaksiyonlarıdır ve hastaların %40'ında görülmektedir. İnjesiyon yeri reaksiyonları eritem, eriteme eşlik eden ağrı, şişlik, kaşıntı veya flebit; ülserasyon şeklindedir. İnjesiyon yeri reaksiyonlarının hepsi hafif-orta şiddette olup zamanla kaybolmaktadır. İnjesiyon yerinde ekimoz da gelişebilmektedir. Baş ağrısı da sık görülen bir yan etkidir. Etanersept tedavisi sırasında hastaların %10'undan azında serumlarında nötralizan olmayan anti-etanersept antikor oluşumuna rastlanmıştır.

Diğer yan etkiler arasında enfeksiyonlar (ciddi enfeksiyonlar, Tüberküloz, ve fırsatçı enfeksiyonlar) önemlidir. Sık rastlanan enfeksiyonlar, ciddi olmayan üst solunum yolu enfeksiyonları, sinüzit ve influenza enfeksiyonlarıdır. Etanersept kullanımı ile daha ender de olsa ciddi enfeksiyonlar ve sepsis bildirilmiştir. Etanersept tedavisi sırasında fırsatçı enfeksiyonlar (histoplazmoz, pnömositoz, kriptokokkoz, aspergilloz, koksidiyomikoz, listeriyoz) ve tüberküloz (miliyer ve ekstrapulmoner) gelişebilir.

Etanersept tedavisi gören hastalarda SCC, BCC, meme ve akciğer kanseri, lenfoma ve lösemi gibi yeni malignite gelişimi görülebilir. Etanerseptin romatoid artrit endikasyonunda kullanımına ilişkin uzun süreli tecrübe, lenfoma riskini 2-3 kat artırdığı yönündedir.³⁹ Etanersept tedavisi otoantikör ve anti-nükleer antikör (ANA) gelişimine neden olabilir. Etanersept kullanımı ile nadiren ciddi pansitopeni ve aplastik anemi gelişebilir. Karaciğer enzimlerinin seviyesi yükselebilir. Transaminaz düzeylerinde 5 kat yükselme gözlemlenmiştir.

zaman tedavi durdurulmalıdır. Etanersept demiyelinizan hastalıklara neden olabilir veya mevcut tabloyu ağırlaştırabilir. Aynı şekilde konjestif kalp yetmezliğini de ağırlaştırabilmektedir.

Etanerseptin kontraendike olduğu durumlar arasında tübeküloz veya sepsis, apseler ve fırsatçı infeksiyonlar gibi ciddi infeksiyonlar; orta ve şiddetli konjestif kalp yetmezliği, demiyelinizan hastalıklar; etanersept veya içindeki diğer maddelere karşı aşırı duyarlılık durumları geçmektedir.

Etanersept ve anakinranın eş zamanlı kullanımında ciddi infeksiyonlar görülmüştür. Bu nedenle diğer biyolojik ajanlarla kombine kullanımı önerilmemektedir. Gebelik sınıflamasına göre B grubunda yer almaktadır. Etanersept 8 yaş üzerinde 0,8 mg/kg/hafta (maksimum 50 mg/hafta) kullanılması önerilmektedir. Süt emziren annelerde yeterli bilgi olmadığı için kullanımı önerilmemektedir.

İNFLİKSİMAB

İnfliksımab insan-fare kimerik IgG1 monoklonal antikorudur olup rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiştir. İnsan IgG1 antikorunun sabit Fc bölgesi ile fare antikorunun değişken Fab bölgesinin birleşimi ile oluşturulmuştur. 149100 daltonluk bir molekül ağırlığına sahiptir.

TNF- α hem serbest dolaşımında bulunur, hem de transmembranöz olarak kendisini üreten hücrelere bağlı olarak bulunabilir. Bundan başka hedef hücrelerdeki reseptörlerine de bağlı bulunabilir. Bu hedef hücreler arasında keratinositler, Langerhans hücreleri, T hücreler, NK hücreler ve endotelial hücreler bulunur. Diğer tüm TNF- α inhibitörleri gibi, infliksımab da çözünebilir TNF- α 'ya yüksek affinite ile bağlanır. İnfliksımaba bağlı olan TNF- α , reseptörlerine bağlanamaz ve reseptörlerini aktive edemez. Her infliksımab molekülü iki TNF- α molekülüne bağlanabilir ve tüm reseptör bağlanma alanlarını kapatır. İnfliksımab TNF- α 'nın hem monomerik hem de trimerik formlarına bağlanabilir ve bu şekilde multimerik kompleksler oluşturur. İnfliksımabın TNF- α 'yı direk olarak nötralize etmesinin dışında, monomerik TNF- α formlarının biyolojik olarak aktif form olan trimerik forma dönüşmesini de önler. İnfliksımab TNF- α 'ya bir kere bağlandıktan sonra, ayrılma olasılığı çok düşüktür ve bu da etkisinin hızlı başlamasında ve uzun sürmesinde etkilidir.⁴⁰

İnfliksımabın orta ve şiddetli plak psoriasis olan yetişkin hastalarda kullanım endikasyonu vardır. Ayrıca infliksımabın yetişkin psoriatik artriti, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, romatoid artrit ve ankiroz spondilit tedavisinde de FDA onayı vardır. Bunlardan başka piyoderma gangrenozum, sarkoidoz, granulomatöz keilit, Behçet hastalığı ve üveit, çeşitli vaskülitler, pitriyazis rubra pilaris, reaktif artrit, subkorneal püstüller dermatoz, graft versus host hastalığı (GVHD), Sjögren sendromu, multisentrik retikülohistiyositoz ve hidradenitis süpürativa da etkili olduğu gösterilmiştir.

İnfliksımab orta / şiddetli klasik plak, püstüler veya eritrodermik psoriasis hastaları ve psoriatik artritli hastalar için iyi bir tedavi seçeneğidir. İnfliksımab tedavisinde iyi yanıt kriteri olarak PASI skorunda %75 iyileşme ve/veya DYK1 skorunda en az 5 puan düzelme esas alınır. 14 hafta sonunda tedaviye yanıt yoksa tedavi sonlandırılır. Chaudhari ve arkadaşları tarafından yapılan plasebo-kontrollü, çift kör bir çalışmada 6 aydan uzun hastalık süresi olan ve vücut yüzey alanının %50'sinden fazlasını kaplayan plakları olan hastalar plasebo, 5 mg/kg infliksımab ve 10 mg/kg infliksımab olmak üzere 3 gruba randomize edilmiştir.⁴¹ On haftanın sonunda hastaların PASI skorları incelendiğinde 5 mg grubundaki hastaların %82'si, 10 mg grubundaki hastaların ise %73'ü PASI 75'e ulaşmışlardır ve plaseboda bu oran %18'de kalmıştır. İlacın yan etki profili ise hafif baş ağrısı dışında plasebo grubu ile benzer olmuştur. 10 mg/kg kolunda başağrısı daha sık gözlenmiştir.

İnfliksımab ile ilgili yapılan birçok etkinlik çalışmasında ilacın orta ve ağır şiddetteki psoriasis hastalarında etkili olduğu anlaşıldıktan sonra çalışmaların niteliği değişmiştir. İnfliksımabın aralıklı kullanımı ile ilgili ya-

pılan ilk çalışma olan EXPRESS II'de hastalar 0, 2 ve 6. haftalarda indüksiyon tedavisi alıp PASI %75'e ulaştıktan sonra sürekli ve aralıklı doz gruplarına randomize edilmiştir.⁴² Sürekli infüzyon grubuna 8 haftada bir ilaç uygulaması yapılırken, aralıklı alan gruba sadece kontrollerde PASI %75'in altına düşerse infliksimab verilmiştir. Sürekli infüzyon alan grup tedavi etkinliği ve yan etki profili açısından değerlendirilmiş ve daha üstün bulunmuştur. Orta ve şiddetli plak psoriasisli hasta grubunda gerek etkinlik gerek de güvenlik açısından sürekli infliksimab tedavisi tercih edilmeli, görülebilecek ciddi infüzyon reaksiyonları da göz önünde bulundurularak aralıklı kullanımdan kaçınılmalıdır.

İnfliksimab eritrodermik psoriasis ve püstüler psoriasisin tedavisinde de en hızlı bir şekilde etki eder. İnfliksimab, hastalığın ateş, lökositoz gibi sistemik semptomlarına sebep olan kemokinlerin düzeyinde de belirgin azalma sağlar. Yine metotreksat ile kombinasyonu uzun süreli remisyonlar sağlayabilir.

İnfliksimabın tırnak psoriasis tedavisindeki etkinliğine bakıldığında, NAPSI (Tırnak Psoriasis Şiddet İndeksi) skorunda belirgin iyileşme sağladığı görülür. 373 hastayla yapılan bir çalışmada, 50. haftada hastaların %40'ının tırnaklarında tama yakın düzelme görülmüştür.⁴³ Psoriasis hastalarının ortalama % 6 ila 42'sinde hastalığın seyri boyunca psoriatik artrit gelişme riski bulunmaktadır. İnfliksimab psoriatik artrit de deri bulguları kadar etkilidir.

İnfliksimab monoklonal bir antikor olduğundan, nötralize edici antikor üretimini tetikleyebilir. Tekrarlayan infüzyonlarda görülen etkinlik azalması monoklonal antikor oluşumuna bağlanmıştır ve buna bağlı tekrarlayan infüzyonlarda daha yüksek dozlara ihtiyaç olabilir. Yine infüzyon reaksiyonları da otoantikor varlığında daha sık meydana gelmektedir. İngiliz Dermatoloji Derneğinin önerilerine göre hastalara infliksimab ile eş zamanlı olarak metotreksat verilmesi, antikor gelişimini azaltarak, serum infliksimab düzeyinin yüksek kalmasını sağlar.

İnfliksimab ticari olarak 100 mg/lık flakonlarda bulunur ve genellikle 500 ml'lik %0.9'luk sodyum klorür solüsyonu ile sulandırılarak uygulanır. 0, 2 ve 6. haftalarda ve sonrasında 8 hafta arayla verilir. 0, 2 ve 6. haftalardaki dozlar indüksiyon dozları, sonraki 8 hafta arayla verilen dozlar ise idame dozlarıdır. Plak psoriasisli hastalarda, klasik doz rejiminde 5 mg/kg dozunda kullanılır ancak 3-10 mg/kg aralığındaki dozlar da denenebilir ve yine uygulama sıklığı da hastanın yanıtına göre ayarlanabilir. İlacın etkisi bir iki hafta içinde ortaya çıkar ve 10. haftada maksimuma ulaşır. İlaç 2-3 saat içinde, yavaş intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. İnfüzyonun ilk 15 dakikasında sorun olmazsa uygulama hızı artırılabilir. Tüm infüzyon süresince acil müdahale ekipmanları kullanıma hazır olarak bekletilmelidir. İnfüzyon tamamlandıktan sonra, hasta 1-2 saat gözlem altında tutulmalıdır. Daha önce infliksimab kullanmış hastalar gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonları açısından takip edilmelidir. Tek bir 5 mg/kg infliksimab infüzyonu sonrası maksimum 118 mg/ml serum konsantrasyonuna ulaşılabilir. İlacın yarı ömrü 7-10 gün arasındadır.

Hastaların tedavi başlangıcında hepatit serolojileri, PPD testi, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri istenmeli ve düzenli aralıklarla enfeksiyon açısından öykü ve fizik muayene ile kontrol edilmelidir. Yine rutin aralıklarla tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri bakılmalıdır. PPD testinin yılda bir kez tekrarlanması yeterlidir.⁵²

Psoriasis hastalarının infliksimab tedavisine dahil edilme kriterleri arasında; 18 yaşın üzerinde olmak, en az 6 aydır süregelen dirençli, orta-ağır şiddette plak psoriasisli olmak, öykü, fizik muayene ve PPD testi ile saptanmış latent tüberkülozu bulunmaması ve ilk infliksimab infüzyonundan en az 4 hafta önce konvansiyonel tedavilerin sonlandırılmış olması bulunur. Orta-ağır şiddette plak psoriasis tanımına dahil etmek için hastaların PASI değerinin 10'un üzerinde olması veya vücut yüzey alanının %10'dan fazlasında tutulum olması veya yaşam kalite indeksi skorundaki etkilenmenin 10'un üzerinde olması gerekir. Bu kriterlerden birini karşılayan ve konvansiyonel tedavilerin kontrendike olduğu veya hastaların bu tedavileri tolere edemediği veya bu tedavilerden fayda görülmeyen hastalara infliksimab tedavisi başlanabilir.

İnfliksımabın kesin kontrendikasyonları arasında son 3 ay içinde geçirilmiş fırsatçı infeksiyon öyküsü veya ciddi aktif infeksiyon, ilaca bağlı psoriasis, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında ileri derecede bozukluk, deri dışında yerleşen maligniteler, konjestif kalp yetmezliği, gebelik ve emzirme, sistemik lupus eritematozus, multiple skleroz sayılabilir. Murin proteinine karşı veya içeriğindeki başka herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu görülen hastalarda da kullanımı kontrendikedir. Rölatif kontrendikasyonları arasında ise canlı aşı kullanımı, 200 seans üzeri PUVA tedavisi almış olmak, hepatobiliyer hastalık sayılabilir.

İnfliksımabın bildirilen en sık yan etkisi infüzyon ile ilişkili reaksiyonlardır. Hastaların ortalama %20'sinde görülür. Anafilaksi ve serum hastalığı gibi ciddi yan etkilere ise hastaların sadece %1'inde rastlanır. Ateş, titreme, kaşıntı, ürtiker, göğüs ağrısı, hipotansiyon, hipertansiyon ve nefes darlığı infüzyon reaksiyonları sırasında görülebilen semptomlar arasındadır. İnfliksımab hastaların çoğunda iyi tolere edilmesine rağmen, ilacın kesilmesinin en sık nedeni infüzyon ile ilişkili reaksiyonlardır. Bunlardan başka dermatolojik yan etkileri arasında enjeksiyon yerinde meydana gelen kütanöz reaksiyonlar, palmoplantar püstüloz, kütanöz küçük damar vaskülit, interstisyel granüloamatöz dermatit, likenoid dermatit de vardır. İnfliksımabın en sık görülen diğer yan etkileri üst solunum yolu infeksiyonu, baş ağrısı, karaciğer enzimlerinde artış ve diğer infeksiyonlardır. Bütün TNF- α inhibitörleri infeksiyon riskini belli ölçüde artırır. En sık artış görülen infeksiyon tipi, üst solunum yolları infeksiyonudur. Buna karşın hastanın komorbiditelerine ve ek ilaç kullanımına bağlı olarak histoplazmoz, listeriyoz, koksidiyomikoz, kriptokok, aspergillus, kandida ve pnömosistis carini gibi fırsatçı infeksiyonlar görülebilir. TNF- α konağın tüberküloza karşı geliştirdiği bağışıklık yanıtında oldukça önemli rol oynar, bu nedenle de anti TNF- α tedavisi alan hastalarda tüberküloz reaktivasyon riski artmıştır. 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.

Kronik hepatit B taşıyıcılarında da hepatit reaktivasyonu görülebileceğinden, bu hastalar da tedavi öncesinde viral yük açısından değerlendirilmelidir. Lamivudin ile eş zamanlı tedavi viral yükü stabilize etmek için yeterli olabilir. Kronik hepatit C taşıyıcılarında ise viral yük veya hastalık aktivitesinin tedaviden etkilendiğine dair bir kanıt bulunmamaktadır.

BCG, rota virus, oral polio, kızamık, kabakulak, rubella, varisella, tifo gibi canlı aşılar anti-TNF ajan kullananlarda kontrendikedir. Bu ajanlar aşıya karşı oluşan bağışıklık cevabını da etkilediğinden, hastaların bu aşılarını tedaviye başlamadan önce tamamlamış olmaları önerilir.

TNF- α inhibitörlerinin malignite riskini artırıp artırmadığı tartışmalı bir konu olup, altta 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 saptanmış. Bu hasta grubunun lenfomaya artmış yatkınlığının olması ve çoklu immunsupresif tedavi almaları bu risk artışında bir etken olabilmektedir. Bunun yanında, psoriasis hastalarında da özellikle Hodgkin ve kütanöz T hücreli lenfoma olmak üzere, lenfoma riski artmıştır⁴⁴. Bu nedenle geçirilmiş malignite, özellikle de lenfoma öyküsü olan hastalarda TNF inhibitör tedavisi başlama kararı dikkatlice gözden geçirilmelidir. Biyolojik ajanlarla tedavi edilen 13000 romatoid artrit hastasının retrospektif olarak incelendiği geniş ölçekli bir çalışmada, melanom dışı deri kanserlerinde normal populasyona göre artış saptanırken, diğer solid tümörlerde herhangi bir artış saptanmamıştır⁴⁵. Buna karşın adalimumab ve infliksımab ile yapılan bir başka çalışmada ise solid organ kanserlerinde de artış tespit edilmiştir.⁴⁶

TNF- α inhibitörü tedavisi alan hastalarda santral veya periferel demyelinizan hastalık gelişimine yatkınlık olduğu gibi, varolan hastalıkta kötüleşme ve atak sıklığında artış da görülebilir. Bu nedenle multiple skleroz veya diğer demiyelinizan hastalık öyküsü olanlarda veya 1. derece akrabalarında anti-TNF ajan kullanımından kaçınılmalıdır.

TNF- α inhibitörleri hastalarda anti nükleer antikor ve anti ds DNA antikor gelişim insidansını artırmaktadır. ANA pozitifliği gelişimi ile nötralizan antikor oluşumu arasında da ilişki olduğu saptanmıştır. Bunun yanında lupus benzeri sendromların da ortaya çıktığı görülmüştür ancak bunlar tedavinin kesilmesiyle birlikte gerilemiştir. Lupus benzeri sendromların belirtileri arasında fotosensitivite, artralji, artrit ve poliserözit sayılabilir. Lupus benzeri sendrom görüldüğü takdirde tedavi sonlandırılmalıdır.

Konjestif kalp yetmezliği gelişimi veya varolan yetmezlikte artış görülebildiğinden, kontrolsüz kardiyak hastalığı olanlarda ve New York Kalp Birliği evre 3-4 kalp yetmezliğinde TNF- α inhibitörlerinin kullanımından kaçınılmalıdır. Evre 1-2 kalp yetmezliği olan hastalarda ise, hastalar yakın takip edilmeli ve eğer yetmezlik ağırlaşarsa veya yeni semptomlar ortaya çıkarsa tedavi kesilmelidir.

İnfliksimabın bir diğer yan etkisi ise püstüler psoriasis veya palmoplantar püstülosis de dahil olmak üzere paradoksik psoriasis aktivasyonuna neden olmasıdır.

İnfliksimabın gebelik kategorisi B'dir. Gebelik ve emzirme döneminde infliksimab kullanımıyla ilgili insanlar üzerinde yapılan yeterli çalışma bulunmamaktadır. İnfliksimab plasentayı geçebilir ancak anne sütünde tespit edilmemiştir.

Bu nedenle de ancak başka seçenek ilaç yoksa veya infliksimabın beklenen faydası infliksimab kullanımı ile ortaya çıkan risklerden daha fazla ise kullanılmalıdır. İlacın kullanımı sırasında ve bırakıldıktan sonraki ilk 6 aylık dönemde kontrasepsiyon uygulanmalıdır.

ADALİMUMAB

Rekombinant insan monoklonal IgG1 antikorunu 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. Bundan başka hidradenitis suppurativa, püstüler psoriasis, sarkoidoz, Behçet hastalığı, piyoderma gangrenozum ve diğer nötrofilik dermatozlarda da kullanılır. Aralık 2007'de Avrupa Komisyonu orta ve şiddetli plak psoriasis tedavisinde adalimumabı onaylamıştır. Siklosporin, metotreksat, retinoid veya fototerapi/ fotokemoterapi gibi sistemik tedavilere yanıt vermeyen veya bu tedavilerin kontrendike olduğu veya bu tedavileri tolere edemeyen orta ve şiddetli kronik plak psoriasis olan yetişkin hastalarda ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılmaktadır.

Adalimumab'ın ilk yükleme dozu 80 mg'dır ve subkütan olarak uygulanır. Bir hafta sonra 40 mg verilir ve sonrasında 2 haftada bir 40 mg dozda devam edilir. Yavaş absorbe olur, verildikten 5 gün sonra serum pik konsantrasyonuna ulaşır. Uygulama sonrası biyoyararlanım % 64, yarı ömrü ise yaklaşık 14 gündür.

Anti-adalimumab antikor gelişimi ilacın etkinliğinde azalmaya sebep olabilir. Eş zamanlı düşük doz metotreksatla kombine etmek, antikor gelişimini önlemede etkili olabilir. Antinükleer antikor pozitifliği, anti-adalimumab antikor gelişimi ile ilişkili bulunmuştur.⁴⁷ Gebelik kategorisi B'dir.

Adalimumabın psoriasis tedavisinde etkinlik ve güvenliği iki büyük, randomize, kontrollü, çok merkezli CHAMPION ve REVEAL çalışmaları ile değerlendirilmiş ve bunları olgu raporları izlemiştir. Sonuçlar ilaçla psoriasis tedavisiyle başarıyla tedavi edildiğini göstermektedir.⁴⁸ Çift kör karşılaştırmalı CHAMPION çalışmasına orta ve şiddetli plak psoriasisli 271 hasta alınmıştır. Adalimumab (sc olarak birinci hafta 80 mg, daha sonra iki haftada bir 40 mg) klasik bir sistemik ajan olan metotreksatla (oral 7.5 mg doz bireysel toleransa bağlı olarak 25 mg/ haftaya yükseltildi) randomize ve plasebo kontrollü olarak karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada 16. haftada PASI75'e ulaşma oranı adalimumab grubunda %80, metotreksat kullanan grupta %36 ve plasebo grubunda %19 bulunmuştur.

Yaşam kalitesine etkisi çeşitli çalışmalarda Dermatoloji yaşam kalite indeksi (DLQI), ile plasebo kontrollü değerlendirilmiş ve adalimumab ile tedavi edilen hastalarda yaşam kalitesinde çok daha fazla ve daha dinamik bir düzelleme saptanmıştır.

Diğer TNF- α inhibitörlerinde olduğu gibi tedaviye başlamadan önce PPD testi, akciğer grafisi, tam kan sayımı, sedimentasyon, karaciğer fonksiyon testleri, hepatit B ve C taraması, doğurgan çağıdaki bayanlarda β -HCG ve risk grubunda HIV antikoru bakılması önerilmektedir. Tedavi sırasında da belli aralıklarla tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testi yapılması ve PPD testinin yılda bir tekrarlanması uygundur.

En sık görülen yan etki ağırlı enjeksiyon yeri reaksiyonlarıdır ve hastaların ortalama %15'inde görülür.⁴⁹ Sıklıkla tedavinin ilk 2 ayında kendiliğinden geriler.⁵⁰ Genellikle geçici ve hafif şekilde lokal eritem, ürtikeryal plak ve kaşıntı şeklindedir. Enfeksiyon yan etkileri arasında en sık üst solunum yolu enfeksiyonları, rinit, bronşit ve idrar yolu enfeksiyonları görülür. Fungal pnömoni, septik artrit ve piyelonefrit gibi nadir görülen enfeksiyonların insidansında da iki kat artış vardır.⁵¹ Adalimumab tedavisi, diğer TNF- α antagonistlerinde olduğu gibi tüberküloz riskini artırır. Çoğu olguda, latent tüberkülozün reaktivasyonu şeklindedir ve tedavinin ilk 8 ayı içinde oluşur.⁵⁰ Romatoid artritli hasta çalışmalarında deri enfeksiyonları (en sık, ekzema, ilaç erupsiyonları, tümörler, aktinik keratoz, vaskülit, ülser ve psoriasis veya psoriasisform erupsiyonlar, palmoplantar püstüler psoriasis gibi kutanöz yan etkiler de bildirilmiştir.⁵² Adalimumab ile tedavi edilen hastalarda lenfoma ve diğer malignite vakaları bildirilmiştir.⁵³ Adalimumab tedavisinin kullanıldığı hastalıkların kendi başına malignite riski taşıyabileceği, diğer immunsupresanlar ile kombinasyonu veya adalimumab öncesi kullanılan diğer tedavilerin de malignite gelişimi ile ilişkili olabileceği düşünülmelidir. Bu nedenle lenfomalarda adalimumabın rolü sorusunun kesin bir cevabı için gelecekteki analizlerin beklenmesi gerekecektir. Adalimumab ile tedavi edilen hastalarda, özellikle multipl skleroz (MS) olmak üzere demiyelinizan hastalıklarda daha yüksek bir insidansa eğilim vardır. Bu yüzden MS ve diğer demiyelinizan hastalıklarda kullanılmamalıdır.⁵³ Konjestif kalp yetmezliğinin (KKY) adalimumab tarafından dekompanse hale geldiği düşünülmektedir. Orta ve şiddetli KKY'li olanlarda adalimumab kullanımı kontrendikedir. Hafif KKY'li olanlarda ise dikkatli bir şekilde kullanılabilir fakat kötüleşme görülürse tedavi derhal durdurulmalıdır. Adalimumab ile tedavi edilen hastaların yaklaşık % 3-12'sinde antinükleer ve çift zincirli (ds) DNA'ya karşı antikor gelişebilir.⁵⁰ Nadiren sistemik lupus eritematozus ve lupus benzeri sendrom görülebilir. Lupus benzeri sendrom gelişen hastalarda tedavi kesildikten sonra düzelleme gözlenmiştir. Adalimumab hastalarında şiddetli hepatotoksite nadiren görülebilir (tedavi edilen psoriasisli hastaların ~%3'ü) ve genellikle ilacın kesilmesi ile düzeler. Klinik çalışmalarda tedavi sırasında karaciğer enzim seviyelerinde artış gözlenmiştir. ALT ve AST düzeyleri üst sınırın 3 katına çıktığı zaman hastalar yakından izlenmeli ancak transaminaz düzeylerinde üst sınırın 5 katı yükselme durumunda tedavi kesilmelidir.⁵⁴

Karaciğer enzim düzeylerinde artış adalimumab tedavisi alanlarda daha az sıklıkta (üst sınırın 2.5 katından daha fazla yükselme hastaların ~2-3'ünde) bildirilmektedir. Ayrıca karaciğer enzim seviyesi artışına bağlı tedavinin kesilmesi ve diğer laboratuvar anomalileri (aplastik anemi ve pansitopeni) daha nadirdir.

Aktif tüberküloz, ciddi enfeksiyonlar, hepatit B reaktivasyonu ve orta-ağır kalp yetmezliği, demiyelinizan hastalık, adalimumaba veya içindeki diğer maddelere karşı aşırı duyarlılık kesin kontrendikasyonlar arasındadır. Latent tüberküloz, maligniteler, hafif derecede kalp yetmezliği veya hematolojik bozuklukların varlığı ise rölatif kontrendikasyonlardır ve bu hastalarda adalimumab dikkatli kullanılmalıdır.

Anakinra (IL- reseptör antagonisti) ile birlikte adalimumab kullanımı önerilmez. Klinik çalışmalarda adalimumabın etanersept ve anakinra ile eş zamanlı kullanımında ciddi enfeksiyonlar görülmüştür. Adalimumab alan hastalar canlı aşı olmadıkları sürece aynı anda aşı olabirler. İmmunsupresif hastalarda adalimumab'ın güvenliği ve etkinliği değerlendirilmemiştir. HIV /AIDS hastalarında özellikle de dermatolojik durumlarda adalimumab kullanımı ile ilgili güvenilir veriler yoktur. Adalimumab ile tedavi edilen hastalarda cerrahi iş-

lemlerle ilgili güvenilirlik deneyimi sınırlıdır. İlacın uzun yarılanma ömrü dikkate alınmalı ve ameliyat gereken hastalar enfeksiyonlar yönünden yakından takip edilmelidir.

FDA gebelik sınıflamasına göre B grubunda değerlendirilen adalimumabın insanlarda gebelik ve laktasyonda kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Adalimumab tedavisi sırasında doğurgan çağıdaki kadınlar tedavi sırasında ve son dozdan en az 5 ay sonrasına kadar gebelikten korunmalıdır. Tedaviden en az 5 ay sonrasına kadar süt verilmemelidir.

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. IL-12 disülfid bağlı, glikozillenmiş p35 ve p40 alt birimleri içeren heterodimerik bir proteindir. İnflamasyon veya enfeksiyon sonucu dendritik antijen sunan hücrelerden salgılanır. IL-12 natural killer (NK) ve CD4 + T-hücresinin CD4 + Th1 fenotipine doğru farklılaşma da dahil T- hücre sel yanıtlarını aktif hale getirir. IL-23 p19 alt ünitesine disülfid bağıyla bağlanmış p40 alt ünitesi içeren heterodimerik bir proteindir. IL-23, IL-6 ve TGF-β'yı aktifleştirerek TNF-α ile birlikte Th17 hücrelerin oluşumunu indükleyerek etkili olur. Hem IL-12, hem de IL-23'ün p40 alt ünitesi IL-12 reseptör- β1'e bağlanır (IL-12Rβ1). IL-12p35 ve IL-23p19 alt üniteleri ise sırasıyla IL-12Rβ2 ve IL-23R'e bağlanır. Böylece, IL-12 ve IL-23 aralarındaki bazı yapısal benzerliklere rağmen farklı immünolojik yolları kontrol ederler. IL-12 CD4 + T hücrelerinin CD4 + Th1 fenotipine farklılaşmasını stimüle ederek IFN-γ, TNF-α ve IL-2 salgılatır. Bunun aksine, IL-23 IL-21 ve TGF-β ile kombinasyon halinde CD4+ Th17 hücre farklılaşmasına neden olur. IL-17, IL-22, TNF-α ve IL-1β gibi diğer sitokinlerin salgılanmasına neden olur. Bu sitokinler de Th1 ve Th17 gibi bazı fonksiyonel T hücre alt tiplerinin gelişimini sağlayarak etkili olur.⁵⁵

Ustekinumab, konvansiyel tedavilere yanıt vermeyen ve bu tedavilere karşı herhangi bir kontrendikasyonu olan veya bu tedavileri tolere edemeyen psoriasis (FDA onayı 2009) hastalarında kullanılabilir. Hastaların %60-85'inde PASI skorunda %75 düzelmeye sağlamıştır.^{56,57} Bunun dışında ustekinumab psoriatik artrit (FDA onayı 2013), multipl skleroz ve inflamatuvar barsak hastalıkları tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır ve başarılı olduğunu gösteren veriler mevcuttur.

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. 28. haftaya kadar tedaviye hiç yanıt vermeyen hastalarda tedavinin sonlandırılması düşünülmelidir. Ustekinumabın yarılanma ömrü 15-45 gündür ve 12 hafta arayla yapılan idame dozlar etkinliği sürdürmek için yeterli olur. Tedavi öncesinde tam kan sayımı, karaciğer transaminazları, viral seroloji, HIV antikorları, gebelik testi ve PA akciğer grafisi yapılmalıdır. Tedavi sırasında da gebelik testi hariç diğer tetkiklerin belli aralıklarla tekrar yapılması güvenlik açısından önemlidir.

Anafilaktik şok ya da başka alerjik reaksiyonlar gelişmesi halinde ustekinumab tedavisi hemen kesilmeli ve uygun tedavi başlanmalıdır. Kullanıma hazır şırıngaların iğne kapağında lateks kauçuk bulunduğu için buna duyarlılığı olan hastalarda şiddetli alerjik reaksiyonlar gelişebilir. Ustekinumab tedavisi sırasında diğer biyolojik ajanlarda olduğu gibi canlı bakteriyel ve viral aşılardan kaçınılmalıdır. Aşı uygulanmadan önce tedaviye en az 15 hafta ara verilmeli ve tedaviye aşından 2 hafta sonra başlanmalıdır.⁵⁵ Ustekinumab kullananlarda eşzamanlı olarak inaktif ya da canlı olmayan aşılardan kaçınılmalıdır. Hepatik veya renal yetersizliği olan hastalara özgü ustekinumab ile ilgili çalışmalar yoktur. Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar tedavi sırasında ve tedaviden 15 hafta sonrasına kadar etkili doğum kontrol hapı kullanmalıdırlar. Ustekinumabın anne sütüne geçip geçmediği belli olmadığından tedavi sırasında ve tedaviden sonra 15 hafta

süreyle çocuklar emzirilmemelidir. Ustekinumabın gebelik kategorisi B'dir. Üst solunum yolu infeksiyonları, nazofarenjit, baş ağrısı ve artralji en sık bildirilen yan etkilerdir.⁵⁸ Diğer immünsüpresan ajanlar gibi ustekinumabın da infeksiyon riskini arttırdığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda ustekinumab tedavisi uygulanan hastalarda aktif tüberküloz, latent tüberkülozun reaktivasyonu, diğer mikobakteri infeksiyonları, ya da Salmonella infeksiyonları gözlenmemiştir. Yine de aktif tüberkülozu olan hastalara verilmemelidir.⁵⁹ Ancak herpes zoster ve sellülit reaktivasyonu gözlenmiştir. Fare modeli kullanılarak maligniteyi arttırdığına dair kuşku vardır. Bu durumun ustekinumabın IL-12'nin anti tümör aktivitesini inhibe etmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. 100 hafta sonunda PHOENIX 2 çalışmasına katılan hastalardan 28'inde 30 farklı tipte maligniteye rastlanmıştır, bunlardan ikisi solid tümör diğer 28'i ise deri tümörü olarak belirtilmiştir.⁶⁰ PHOENIX 1 çalışmasında ise maligniteye rastlanmamıştır.⁵⁶ Faz 2 çalışmasında ise plasebo grubunda 1 deri malignitesi, tedavi grubunda ise 2 adet prostat kanseri vakasına rastlanmıştır. Faz 2 ve faz 3 çalışmasına katılan ustekinumab kullanan 1582 hastadan 5'inde miyokard infarktüsü de dahil olmakla majör kardiyak olaylar bildirilmiştir. 732 kişilik plasebo grubunda ise kardiyak olaya rastlanmamıştır. İlaç etkileşimi açısından herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Ustekinumabın mutlak kontrendikasyonları; aktif infeksiyonlar (sepsis, apse, fırsatçı infeksiyonlar), aktif tüberküloz, ilaca veya içindeki diğer maddelere karşı aşırı duyarlılık, malignite varlığı (Tedavi edilmiş melanom dışı deri kanserleri ve 10 yıl önce tedavi görmüş olan maligniteler hariç), immünsüpresif tedavi sayılabilir. Relatif kontrendikasyonlar ise 200 seanstan fazla PUVA tedavisi gören ve özellikle daha sonra siklosporin kullanmış hastalar, HIV pozitif veya AIDS'li hastalar, hepatit B veya C pozitif hastalar, eşlik eden sistemik lupus eritematozus, rekürren infeksiyonlar ve canlı aşıların kullanımıdır.⁶¹ Ustekinumabın metabolik yolağı kesin olarak bilinmemektedir. İlaç yavaş emilir, yarı ömrü yaklaşık olarak üç haftadır. Ustekinumab kararlı serum konsantrasyonlarına 28 hafta içinde ulaşır. Böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda farmakokinetik veriler mevcut değildir. Ustekinumab, sitokrom p450 enzimi üzerinden metabolize olmadığı için ilaç etkileşimleri beklenmemektedir. Ustekinumabın gebelerde kullanımı ile yeterli veri bulunmamaktadır. Ustekinumabın insanda anne sütüne karışıp karışmadığı bilinmemektedir. Doğurgan kadınların ustekinumab ile tedavi sırasında ve 15 hafta sonrasına kadar güvenilir kontraseptif kullanmaları önerilmektedir. Ustekinumabın pediatrik kullanımı ile herhangi bir veri bulunmamaktadır.

YENİ AJANLAR

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.

Son dönemde yapılan çalışmalar, IL-17-20-22 antagonizmalarının en az IL-12/23 antagonizması kadar etkili olabileceğini göstermiştir.^{62,63}

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: Regülatuar T hücre aktivatörü

BMS-582949: p38 MAP kinaz inhibitörü

AEB071: Protein kinaz C blokörü

Apremilast: Fosfodiesteraz-4 inhibitörü

Tofacitinib: JAK3 inhibitörü

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 yarılanma ömrünün 4 katı kadar zaman) başka bir biyolojik tedaviye geçilebilir.^{64, 65}

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, Reytan N, Saiag P, Smith CH ve ark. On the development of the European S3 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, Feldman SR, Lebwohl M, Koo JY ve ark. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. 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. Dermatol 2012; 3: 33-38.

8. Esposito M, Giunta A, Mazzotta A, Zangrilli A, Babino G, Bavetta M 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. Kerdel FA, Strober BE. Tumor necrosis factor inhibitors in psoriasis: an update. *Semin Cutan Med Surg* 2014; 33: S31-36.
11. Le Saux N. Biologic response modifiers to decrease inflammation: Focus on infection risks. *Paediatr Child Health* 2012; 17: 147-154.
12. Rongioletti F, Burlando M, Parodi A. Inflammatory/infectious cutaneous side effects of biological drugs in patients with psoriasis: a general review with personal data. *G Ital Dermatol Venereol* 2014; 149: 311-316.
13. Behnam SM, Behnam SE, Koo JY: TNF-alpha inhibitors and congestive heart failure. *Skinmed* 2005; 4: 363-368.
14. Blandizzi C, Gionchetti P, Armuzzi A, Caporali R, Chimenti S, Cimaz R ve ark. The role of tumour necrosis factor in the pathogenesis of immune-mediated diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2014; 27: 1-10.
15. Moustou AE, Matekovits A, Dessinioti C, Antoniou C, Sfrikakis PP, Stratigos AJ. Cutaneous side effects of anti-tumor necrosis factor biologic therapy: a clinical review. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 486-504.
16. Bergstrom L, Yocum DE, Ampel NM, Villanueva I, Lisse J, Gluck O ve ark. Increased risk of coccidioidomycosis in patients treated with tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1959-1966.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Chakravarty EF, Michaud K, Wolfe F: Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol* 2005; 32: 2130-2135.
22. Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, Taylor P, van Vollenhoven R, Heatley R 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.

23. Patel RV, Clark LN, Lebwohl M, Weinberg JM: Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 1001-1017.
24. 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.
25. Shakoor N, Michalska M, Harris CA, Block JA: Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept. *Lancet* 2002; 359: 579-580.
26. Molta CT. Etanercept. *Biologics in General Medicine'de*. Eds. Boehncke WH, Radeke WH. Berlin Heidelberg; Springer-Verlag; 2007: 32-41.
27. Goffe B. Etanercept (Enbrel)-an update. *Skin Therapy Lett.* 2004; 9: 1-4, 9.
28. Guhl G, Díaz-Ley B, Fernández-Herrera J. Off-Label Use of Biologic Agents in the Treatment of Dermatitis, Part 2: Etanercept, Efalizumab, Alefacept, Rituximab, Daclizumab, Basiliximab, Omalizumab, and Cetuximab. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2008; 99: 5-33.
29. Enbrel® (etanercept). Product monograph. Amgen Inc. Thousand Oaks, CA, October, 2009
30. Özarmağan G, Babuna G. Zor Psoriasisite sistemik tedaviler. Etanersept. *Dermatolojide Gelişmeler-7.de*. Editörler: Tüzün Y, Serdaroğlu S. İstanbul; Has Matbaacılık; 2008; 59-69.
31. Straub RH, Härle P, Sarzi-Puttini P, Cutolo M. Tumor necrosis factor-neutralizing therapies improve altered hormone axes: an alternative mode of antiinflammatory action. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2039-2046.
32. Lizzul PF, Aphale A, Malaviya R, et al. Differential expression of phosphorylated NF-kappaB/ RelA in normal and psoriatic Epidermis and downregulation of NF-kappaB in response treatment to etanercept. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 1275-1283.
33. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, Gottlieb AB, Pariser D, Landells I 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. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, et al. (Chair of Guideline Group). British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol* 2009; 161: 987-1019.
36. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1627-1632.
37. Gambichler T, Tigges C, Scola N, Weber J, Skrygan M, Bechara FG et al. Etanercept plus narrowband ultraviolet B phototherapy of psoriasis is more effective than etanercept monotherapy at 6 weeks. *Br J Dermatol* 2011; 164: 1383-1386.
38. Castelo-Soccio L, Van Voorhees AS. Long-term efficacy of biologics in dermatology. *Dermatol Ther* 2009; 22: 22-33.
39. Symmons DP, Silman AJ. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis: no clear answer. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1703-1706.

40. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008; 117: 244-279.
41. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1842-1847.
42. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: e1-15.
43. Rich P, Griffiths CE, Reich K, Nestle FO, Scher RK, Li S, et al. Baseline nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 224-231.
44. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 2194-2201.
45. Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2886-2895.
46. 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.
47. Lapadula G, Marchesoni A, Armuzzi A, Blandizzi C, Caporali R, Chimenti S ve ark. Adalimumab in the treatment of immune-mediated diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2014; 27: 33-48.
48. Armuzzi A, Lionetti P, Blandizzi C, Caporali R, Chimenti S, Cimino L ve ark. Anti-TNF agents as therapeutic choice in immune-mediated inflammatory diseases: focus on adalimumab. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2014; 27: 11-32.
49. Menter A, Tying SK, Gordon K, et al. Adalimumab for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 106-115.
50. Traczewski P, Rudnicka L. Adalimumab in dermatology. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66: 618-625.
51. Bülbül Başkan E. Psoriasisste Biyolojik Ajanlar. *Türkderm* 2008; 42: 42-50.
52. Iaconi A, Feldman SR, Balkrishnan R. Psoriasis and its treatment with adalimumab. *Biol Ther* 2010; 10: 133-152.
53. Alper S, Atakan N, Güner MA, Onsun N, Özarmağan G. Türkiye psoriasis biyolojik ajan kullanım kılavuzu. *Türkderm* 2008; 42: 66-73.
54. Mössner R, Reich K. Management of severe psoriasis with TNF antagonists. *Management of psoriasis'de*. Ed. Yawalkar N. Basel, Switzerland 2009; 107-136.
55. Meng Y, Dongmei L, Yanbin P, Jinju F, Meile T, Binzhu L ve ark. Systematic review and meta-analysis of ustekinumab for moderate to severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2014; 39: 696-707.

56. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y 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.
57. Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, Chan D, Bissonnette R, Sofen H ve ark. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012 Dec 20. [Epub ahead of print]
58. Molina-Leyva A, Husein-Elahmed H, Naranjo-Sintes R, Ruiz-Carrascosa JC. Safety and effectiveness of ustekinumab for treatment of moderate to severe psoriasis: a prospective study in a clinical setting. *J Drugs Dermatol* 2014; 13: 971-974.
59. Errichetti E, Piccirillo A. Latent tuberculosis reactivation in a patient with erythrodermic psoriasis under treatment with ustekinumab and a low dose steroid, despite isoniazid chemoprophylaxis. *Eur J Dermatol* 2014. [Epub ahead of print]
60. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N ve ark. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; 371: 1675-1684.
61. Wilder EG, Patel M, Hebler K, Menter A. Ustekinumab treatment for psoriasis in 119 patients maintained on therapy for a minimum of one year: a review. *J Drugs Dermatol* 2014; 13: 905-910.
62. Ariza ME, Williams MV, Wong HK. Targeting IL-17 in psoriasis: From cutaneous immunobiology to clinical application. *Clin Immunol* 2013; 146: 131-139.
63. Griffiths CE. Commentary: Biologics for psoriasis: steps to heaven 17. *Br J Dermatol* 2012; 167: 715-716.
64. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler DA ve ark. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol* 2009; 161: 987-1019.
65. 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 Tedavisinde Neredeyiz? Alternatif ve Yenilikler

Yeni Ufuklar

Nadir Göksüğü, Betül Şerefican

Giriş

Psoriasis, insanlık tarihi kadar eski, iyi bilinen kronik bir deri hastalığıdır. Hastalığın ataklar ve remisyonlar ile bazen de hiç remisyon göstermeden ömür boyu süren doğal seyri hem hastalar hem de dermatologlar için ciddi bir sorun oluşturmaktadır. Kronik seyir hastaların ruh durumunu olumsuz etkilemekte ve oluşan kısır döngü ile bozulan ruh durumu da hastalığı alevlendirmektedir.¹ Son yıllarda yapılan çalışmalar ile hastalığın sadece deriyi etkileyen bir durum olmadığına ortaya konması hastalardaki anksiyete ve tedavi arayışını arttırmaktadır. Biyolojik ajanların kullanımı ile tedavide önemli bir çağ atlanmış olmakla birlikte, psoriasis tedavisinde arayışlar bitmeyecek gibi görünmektedir. Bu yazımızda gelecek vadeden yeni tedaviler ve deneysel çalışmalar ile psoriasis tedavisinde yeni ufuklar irdelenecektir.

Geliştirme ve deneme aşamasındaki pek çok topikal ve sistemik tedavi ajanından bahsetmeden önce, modern tıbbın tüm hastalıklar için önümüze hedef olarak koyduğu zaman zaman hayal veya bilim kurgu havası oluşturan muhtemel tedavi seçeneklerinin psoriasis açısından güncel durumunu gözden geçirelim.

Gen Tedavisi

İnsan genom projesi ile tüm tıp dünyası ve insanlık büyük bilimsel heyecan yaşamıştır. Hastalıklara sebep olan genlerin tespiti, bunların embriyonik dönemde düzeltilmesi ya da mevcut hastalarda bu genlerin aktivitesinin engellenmesi ile hastalıkların oluşmadan engellenebileceği ileri sürülmüştür.² Psoriasis ile ilgili 1970'li yıllarda başlayan genetik araştırmalar 1994 yılında ABD'de kurulan National Psoriasis Tissue Bank ile hız kazanmış, 2006 yılında National Psoriasis Victor Henschel BioBank'a dönüşerek DNA örnekleri toplanarak günümüzdeki en zengin psoriasis genetik veritabanı oluşturulmuştur. İlk olarak kromozom 17 üzerinde bir genetik marker bulunmuştur.² Bowcock ve ark. plak psoriasis de CARD14, Krueger ve ark. Püstüler psoriasisde IL36RN genlerinin sorumlu olduğunu öne sürmüşlerdir.² Richard ve ark 2014 yılında PIM1 geninin tedavisinin potansiyel bir tedavi hedefi olduğunu ve bununla ilişkili olarak anti IL-22'nin tedavide kullanılabilirliğini bildirmişlerdir. Li ve ark K14-VEGF transgenik farelerde transdermal gen tedavisinde IL-4 kullanmışlardır.³

Kişiyeye Özel Tedavi

Bu noktada her bir hastanın genetik durumunun ve tetikleyicilerinin tespiti ile sadece o kişiye özel tedavi programının düzenlenmesi düşünülmektedir. Henüz uzak görünen bu seçenekler ile maksimum etki ve minimum yan etki ile tedavi hedeflenmektedir.

Doç. Dr. Nadir Göksüğü, Yrd.Doç.Dr. Betül Şerefican
Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, Bolu
E-Posta: nadirg@yahoo.com

Ev Uygulamalı Fototerapi ve Solaryum Uygulamaları

Işık tedavileri göreceli yan etki azlığı ve uzun remisyon süreleri ile pek çok psoriasis hastası için hala ilk tedavi tercihleri arasındadır. Bu tedavilerde en büyük sorunlardan biri hastaların uzun süreler boyunca hastaneye gidip gelmeleridir. Çoğu hastada bu durum ciddi işgücü ve gelir kaybına sebep olmakta bazı hastalar için ise yaşamını sürdürdüğü yerde bu tedavi seçeneğine ulaşamamaktadır. Teknolojik ilerlemeler bu özel ürünlerinde maliyetlerinde azalmalara sebep olmaktadır. Ekonomik açıdan evine bu sistemi kurmakta sıkıntı yaşamayacak hastalar için belli aralıklar ile kontrollere gelmek şartı ile ev uygulamalı fototerapi uygun bir seçenektir. Randomize kontrollü çalışmalarda hastane ortamında yapılan tedavilere eş başarı bildirilmiştir. Benzer şekilde medikal fototerapiye ulaşmakta sıkıntı yaşayan hastalarda konvansiyonel solaryum uygulamaları da bir alternatif olabilir. Yoğun UVA ve az miktarda UVB kombinasyonu olan solaryumlarda doz kontrol zorluğu bulunsa da alternatif olabilir. Bu konuda yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar bildirilmiştir.⁴

Yeni Işık Kaynakları

Klasik ultraviyole tedavilerine ek olarak özellikle lazer teknolojisindeki ilerlemeler ile hedefe yönelik yeni ışık kaynakları da ilgi odağı olmaya devam etmektedir. Excimer lazer bir süredir sınırlı lezyonu olan hastalarda hedefe yönelik tedavi amacı ile kullanılmakta idi. Pulse dye lazer ve CO2 lazer uygulamaları da sınırlı olsa da tedavide yer bulmaktadır.⁵ Değişik dalga boylarında lazerler ile çalışmalar sınırlı sayıda bildirilmiştir. UVA1 lazer (355 nm) bunun güzel örneklerinden biridir. Palmoplantar püstüler psoriasis hastalarında ve plak psoriasis hastalarında yapılan iki çalışmada etkili olduğu bildirilmiştir.⁶

Helioterapi, Balneoterapi, Klimatoterapi ve Hidroterapi

Psoriasis kronik seyri ve tedavi maliyeti ile sağlık sistemleri için ciddi bir mali yük oluşturmaktadır. Özellikle popüler biyolojik ajan tedavilerindeki yüksek maliyetler ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastalığın ciddi psikolojik sorunları tetiklemesi ve bu sorunların da hastalık aktivitesini arttırması şeklinde seyreden kısır döngü sarmalı rutin tedaviler dışında hastaların zihinsel durumunun da rahatlatılması fikrini ön plana çıkarmaktadır. Bu nedenle eskiden beri psoriasis hastalarının yaz aylarında doğal yola güneş ışığı ile tedavisi, bunun gerektiğinde tatil, dinlenme, deniz veya kaplıca gibi ortamlarda yapılması ile Helioterapi, Balneoterapi, Klimatoterapi ve Hidroterapi kavramları popüler hale gelmiştir.⁴ Tetikleyici stress ortamından uzaklaşılması ile kısır döngünün kırılması bu tedavilerin en önemli pozitif özelliklerinden biridir. Pek çok çalışmada tedavi etkinlikleri rutin tedaviler eş bazen daha iyi bulunmuştur. Bu konuda İsrail ölü deniz ile ülkemizden Sivas Kangal Balıklı göl en güzel örneklerdendir. Özellikle termal sağlık turizmi bölgeleri sıklıkla psoriasis hasta grubuna hizmet vermektedir. Maliyet etkin (cost effective) tedavi arayışları tüm sosyal güvenlik sistemleri ve ülke ekonomileri açısından büyük önem arz etmektedir. Belki özümüzdeki dönemde bir yıllık biyolojik ajan tedavisi maliyeti yerine hastalarımıza yazın bir ay psoriasis tatil köyünde misafir etme maliyetinin daha cazip bir fikir olduğunu tartışıyor olabileceğiz.

Yeni Tedavi Ajanları

Özellikle biyolojik ajanların sahneye çıkması ile psoriasis tedavisinde yeni etken maddelerin ve moleküllerin denemesi hız kazanmıştır. Pek çok topikal ve sistemik ürün değişik ürün geliştirme aşamalarında denemektedir. Yazının bundan sonraki kısmında adı geçen ajanlar ve çalışmalar ile ilgili olarak özellikle clinicaltrials.gov, [National Psoriasis Foundation \(psoriasis.org\)](http://NationalPsoriasisFoundation.org),⁷ uptodate.com⁸ web sitelerinden ve "Advances in Psoriasis; A Multisystemic Guide"⁹ isimli kitaptan faydalanılarak derlenmiştir.

Burada kısaca yeni bir etken maddenin ilaç olarak karşımıza çıkana kadar geçtiği aşamaları özetlemek faydalı olacaktır.

A. Pre-klinik Faz: Hayvan deneyleri ile testlerin yapıldığı faz. Başarılı sonuçlar alınan etken maddeler FDA tarafından Araştırma Amaçlı Yeni İlaç olarak onaylanır.

B. Faz 1: Temel güvenlik aşamasıdır. Sağlıklı deneklerde ilacın etki mekanizması güvenliği ve yan etkileri gözlenir. 20-100 kişi katılır.

C. Faz 2: Bu aşamada ilaç etkinliği incelenir. İlaç hangi klinik tablo için kullanılması düşünülüyorsa o hasta grubundaki etkinliği değerlendirilir. Bu aşama ancak Faz 1 güvenliği FDA tarafından onaylanmış ilaçlar için başlayabilir. Örneklem sayısı Faz 1 dekinden daha fazladır. 100-300 kişi katılır.

D. Faz 3: Bu aşamadaki ilaç daha geniş hasta popülasyonunda çalışılmaya hazır olan ilaçlardır. Yaklaşık 1000-3000 hastanın katılması öngörülmektedir. Daha ileri ve detaylı klinik ölçümler ve değerlendirmeler ile günlük hayat aktivitelerinde etkilenmeler değerlendirilir.

E. Faz 4: Bu aşamada FDA onayı sonrası çok daha geniş hasta gruplarında ilacın hangi tedaviler ile daha iyi kombine edilebileceği bilgisi toplanır. Bu fazda bazen pediatrik ve geriatrik yaş grubu gibi özel alt grup hastalardaki etkinlik de incelenir.⁹

Geliştirme Aşamasındaki Topikal Tedavi Ajanları

Aşağıda adı geçen ajanların hemen hemen tümü faz 2 aşamasındadır.¹⁰

AN-2728 (PDE4 Bloker): Fosfodiesteraz 4 (PDE4) sitokin inhibitörüdür. Psoriasis ve atopik dermatit tedavisinde denenmektedir. PDE7 aktivitesini de engellerken PDE1 ve PDE3 etkilenmemektedir. TNF alfa, IL-12 ve IL-23 inhibisyonu da yapmaktadır. Plak psoriasis hastalarında denenmektedir.¹¹

AS101: Anti inflamatuvar, integrin inhibisyonu yolu ile etki etmektedir. Astım, romatoid artrit, multiple skleroz ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarında etkili olduğu gösterilmiştir. Kanser ve inme olgularında da ümit vaatmektedir. Alfa vBeta3 integrin ve VLA-4 anahtar hücre reseptörü üzerinden etki gösterir. IL-17 ve IL-18 inhibisyonu da yapmaktadır. Bir faz 2 çalışmada hastaların % 60'ında PASI değerlerinde % 50 düzelme görürlerken kontrol grubunda % 13 düzelme bildirilmiştir.¹⁰

Ruxolitinib, INCB18424 (JAK1-2 Bloker): Hematolojik maligniteler, myeloproliferatif neoplazmlar ve inflamatuvar hastalıklarda sinyal görevi alan Janus Kinaz (JAK) enzim inhibitörüdür. JAK yolu ile IL-6, IL-12 ve IL-23 aktive olmaktadır. Psoriasisde plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı etkili bulunmuştur.¹²

DPS-101: Kalsipotriol % 0,05 ile Niasinamide % 1 krem karışımıdır. Kalsipotriol vitamin D analogudur ve uzun süredir kullanılmaktadır. Nikotinamide Th1 immünregülasyon yapar. 2009 yılında yapılan 12 haftalık bir çalışmada 168 hastanın 101'i tam ve tama yakın düzelme göstermiştir.¹⁰

MQX5902: Tırnak psoriasisinde topikal kullanılan metotreksat formudur. Topikal Amfi Matris (TAM) teknolojisi ile yüksek tırnak penetrasyonu sağlanmıştır. Bir faz 2 çalışmasında 3 ay süreyle değişik konsantrasyonları kullanılmış fakat henüz sonuçları açıklanmamıştır.¹³

Taclonex LEO80190: Vitamin D3 analogu kalsipotriol ile düşük potent steroid hidrokortizon kombinasyonudur. Yüz ve intertrijnoz bölgelerde kullanım için geliştirilmiştir. Yüz bölgesinde tek başına kalsipotriol uygulamasına göre anlamlı etkin bulunmuştur. Steroide bağlı yan etki bildirilmemiştir.¹⁴

WBI-1001: Non-steroid ve non-immünesupresif anti inflamatuvar maddedir. Pro-inflamatuvar IL-2, IL-3, IL-17A ve TNF alfa'yı güçlü şekilde inhibe eder. Psoriasis ve atopik dermatit ile ilgili klinik çalışmalarda etkili bulunmuştur.¹⁰

CT 327: TrkA kinaz modülatörüdür. Sinir Büyüme Faktörü (NGF) için yüksek afiniteli reseptör görevi yapan TrkA kinazı düzenler. Atopik dermatit ve psoriasis hastalarında denenmiştir. Psoriasis hastalarında 8 haftada PASI skorlarında % 75 düzelleme sağlamıştır.¹⁵

Oxarol, M518101: Maksakalsitol etken maddesi vitamin D3 analogudur. Psoriasis, iktiyoz, palmoplantar keratoz ve palmoplantar püstülozda denenmektedir.¹⁰

LAS41004: Anti-inflamatuvar ve anti-proliferatif etkileri nedeniyle psoriasis ve atopik dermatit tedavisinde denenmektedir.¹⁶

Geliştirme Aşamasındaki Sistemik Tedavi Ajanları

Faz 3 Aşamasındaki Sistemik Tedavi Ajanları

Apremilast (Celgene): CC-10004 olarak da adlandırılan bir fosfodiesteraz tip 4 (PDE4) inhibitörüdür.¹⁷ Faz 2 çalışmalarında 10, 20 ve 30 mg dozları plasebo kontrollü denenmiştir. 30 mg kullanan hastaların % 41'inde 16 haftada PASI 75'e ulaşılmıştır. Baş ağrısı, bulantı, ishal ve ÜSYE en sık görülen yan etkilerdir ve doz bağımlıdır. Halen psoriasis ve psoriatik artrit hastalarında yürütülen PALACE-1 500 hasta katılımı ile tamamlanmıştır. Toplam 24 hafta 2x1 20 ve 30 mg apremilast plaseboya göre anlamlı bulunmuştur. PALACE-2,3 ve 4 devam etmektedir. ESTEEM-1 ve ESTEEM-2 devam eden diğer 2 geniş çaplı faz 3 çalışmadır. 2013 yılında sunulan ön sonuçlara göre, hastaların % 30'u daha önce biyolojik tedavi almış olmalarına rağmen 16 haftalık 2x30 mg dozda tedavi ile PASI 75 skoruna ulaşan hasta oranı % 33 olmuştur. Plasebo ise % 5'te kalmıştır.¹⁸

CF101 (IB-MECA): A3 Adenozin Reseptör (A3AR) Agonisti, yüksek anti-inflamatuvar bir moleküldür.¹⁹ 75 hastalık bir faz 2 çalışmasında günlük 2, 4 ve 8 mg dozlar plasebo ile karşılaştırılmış ve en etkili doz 4 mg/gün olarak bulunmuştur. Genellikle iyi tolere edilen ilaçta en sık kaşıntı ve artropati yan etkisi bildirilmiştir.²⁰

Tofacitinib (Xeljanz): CP-690,550 ve tasocitinib olarak da bilinen Janus Kinaz inhibitörüdür. 4 ayrı formu bulunan bu enzim grubundan JAK-1 ve JAK3 üzerinde etkilidir. Orta ve şiddetli romatoid artrit hastalarında FDA onayı almıştır. Inflamatuvar özellik gösteren interlökinlerin çoğuna etkilidir ve Th1 ile Th17 yolağını baskılar. Bir faz 2 çalışmasında 4, 10 ve 30 mg/gün kullanılan 197 plak psoriasis hastasında 30 mg/gün dozunda 12 haftada hastaların % 66'sı PASI 75'e ulaşmıştır. En sık ÜSYE ve baş ağrısı yan etki olarak bildirilmiştir.²¹

Voclosporin: Siklosporine benzer bir kalsinörin inhibitörüdür. Siklosporinin ilk aminoasit serisindeki fonksiyonel bir grubun değişimi ile üretilmiştir. Klinik olarak daha etkin ve daha az nefrotoksiktir. 450 hastalık bir faz 3 çalışmasında 0,4 0,6 ve 0,8 mg/kg/gün dozlarında 12 hafta sonunda PASI 75 oranları sırasıyla 16, 25 ve 47 bulunmuştur. Hastaların % 82 sinde yan etki olarak en sık baş ağrısı ve ÜSYE bildirilmiştir. Hastaların %2'sinde GFR'de düşüş bildirilmiştir.²²

LAS41008: Etki mekanizması tam olarak bilinmeyen bir Fumaderm türevidir.¹⁰

Faz 2 Aşamasındaki Sistemik Tedavi Ajanları

Sotrastaurin (AEB071): Selektif Protein Kinaz C inhibitörüdür. T lenfosit aktivasyonunu engeller. Günlük 50 ve 600 mg doz uygulamasında yüksek doz ile 2 haftada 6 hastadan 4'ünde PASI 75 değerine ulaşmıştır. Hızlı etki ile birlikte ilacın kesilmesinden 2 hafta sonra nöks bildirilmiştir.²³

VB-201: Lecinoxide ailesinden okside olmuş bir fosfolipiddir. Bir faz 2 çalışmasında 184 hastaya 12 hafta boyunca 20 ve 80 mg VB-201 verilmiş ve PASI 75 ulaşma oranı %8 bulunmuştur. İlginç olarak, ilacın aterosklerotik inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir. Psoriasis kardiyovasküler etkilerinin tartışıldığı bu günlerde ilacın iki yönlü etkisi cazip görünmektedir.²⁴

SRT2104: Sirtuin aktivatörüdür. NAD bağımlı histon deasetelaz olan Sirtuin 1 (SIRT1) hücre metabolizması, stres yanıtı ve yaşlanmada önemli bir moleküldür. Psoriasis hastalarının periferik mononükleer hücrelerinde SIRT1 seviyeleri düşük bulunmuştur. Faz 2 çalışmaları yeni bitmiş fakat sonuçları açıklanmamıştır.²⁵

Doxercalciferol (Hectorol): Vitamin D2 pro-hormon analogudur. 136 psoriasis hastasında tamamlanan faz 2 çalışmasının sonuçları henüz yayınlanmamıştır.^{10,26}

BMS-582949: p38 MAP Kinaz Inhibitörüdür. Mitojen-aktif protein kinazlar (MAPKs) memeli hücrelerinde sinyal transdüksiyon molekülleridir. Bu ailenin iki üyesi olan ERK1/2 ve p38 MAPK, TNF alfa üretiminde rol alır. Romatoid artrit, psoriasis ve ateroskleroz üzerinde tamamlanmış faz 2 çalışmalarının sonuçları henüz bildirilmemiştir.²⁷

ACT-128800 (Ponesimod): S1P1 reseptör inhibitörüdür. Sfingozin 1 fosfat (S1P) trombositler tarafından üretilen bir sfingolipiddir. Sinyal molekülü olarak görev yapan S1P beş alt tipten oluşur ve S1P1 deride bulunur. Keratinosit proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Multiple skleroz ve psoriasisde faz 2 çalışmaları mevcuttur.²⁸

FP187 (Fumaderm): Fumarik Asit Esterleri, Amerika'da bulunmamakla birlikte Avrupa'da psoriasis tedavisinde 1950'den beri kullanılmaktadır. Etki mekanizması bilinmemekle birlikte T hücre yanıtını modüle ederek keratinosit proliferasyonunu azalttığı düşünülmektedir. Yan etki olarak flashing, diyare ve lenfositopeni görülür. Metotoksat ile karşılaştırmalı bir çalışmada 12 hafta sonunda PASI 75'e ulaşan hasta oranı Fumaderm grubunda %42 iken MTX grubunda %60 bulunmuştur.^{29,30}

RWJ-445380, Katepsin S İnhibitörü: Katepsinler proteolizde rol alan lizozomal enzimlerdir. Katepsin S psoriatik keratinositlerde artmıştır. Psoriasis ve romatoid artritte denenmiştir.³¹

R3421/BCX-4208, Pürin Nükleosid Fosforilaz İnhibitörü: PNP yani Pürin Nükleosid Fosforilaz aktive T hücrelerinin proliferasyonunda rol alan önemli bir enzimdir. 66 hastalık bir faz 2 çalışması tamamlanmış fakat sonuçları yayınlanmamıştır.¹⁰

Alitretinoin: Palmoplantar püstüleri psoriasis hastalarında denenilen bir retinoid türevidir. Kronik el egzemasında kullanılmaktadır. 7 inatçı palmoplantar püstüleri psoriasis hastasında etkin sonuçlar alınca daha geniş bir faz 2 çalışması başlatılmıştır.³²

Talarozole, CYP26 inhibitörü: CYP26 bazal tabakada tespit edilen retinoik asit P450 izozimidir. Retinoik asit ile kültüre edilmiş keratinositlerde artış gösterir. Doku retinoik asit düzeylerinde artışa sebep olur.³³

Masitinib mesilate (AB1010): Güçlü selektif tirozin kinaz inhibitörüdür. Mast hücrelerinin canlılığı, göçü ve degranülasyonu üzerinde etkisi vardır. Nörolojik ve inflamatuvar hastalıklarda umut vericidir. Psoriasis sonuçları yayınlanmamıştır.^{10,34}

Lestaurtinib (CEP-701): Multikinaz inhibitörüdür. JAK2 ve Protein Kinaz C ilişkili Kinaz 1 (PKN1) inhibisyonu yapar. Öncelikle myeloproliferatif hastalıklarda kullanılmakla birlikte psoriasis çalışmaları da mevcuttur.³⁵

Apo805K1 ve LEO22811: Etki mekanizması bilinmemekle birlikte faz 2 çalışmaları devam eden iki ajandır.10

Biyolojik Ajanlar

TNF üzerinden etki edenler;

Certolizumab Pegol: TNF alfaya karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur. Farklı özelliği PEGile edilmiş Fab parçacığı içermesidir. Psoriatik artrit tedavisinde FDA onayı almıştır.³⁶

IL-12/IL-23 üzerinden etki edenler;

Ustekinumab: IL-12 ve IL-23'ün yapısında ortak olarak bulunan p40 proteinine bağlanır.9 Biyolojik tedaviler başlığında detaylı anlatılmıştır.

Briakinumab (ABT 874): Tümüyle insan Anti IL-12/IL-23 monoklonal antikordur. Faz 3 çalışmasında hasta grubunda 7 kişide majör kardiyak yan etkiler geliştiği için firma ürünü geri çekmiştir.^{9,37}

MK-3222: IL-22'nin p19 alt ünitesine karşı üretilmiş monoklonal antikordur. Böylece Th17 hücre aktivasyonunu inhibe eder. Papp ve ark. bildirdiği çalışmada MK-3222 tedavisi 5, 25, 100 ve 200 mg dozlarında 0,4 ve her 12 haftada bir olmak üzere 16 hafta uygulanmış ve PASI 75 sırasıyla 33,64,66 ve 74 olarak tespit edilirken plaseboda %4,4 bulunmuştur. Faz 3 çalışmaları devam etmektedir.³⁸

Guselkumab (CNTO 1959): Tümüyle insan Anti IL-12/IL-23 monoklonal antikordur. Faz 2 çalışması X-PLORE adı ile halen devam etmektedir.³⁹

IL-17 üzerinden etki edenler;

Secukinumab (AIN457): Selektif olarak IL-17A'yı nötralize eden tam insan monoklonal anti-IL17 antikordur. Toplam 52 hafta süren ERASURE (n=738) ve FIXTURE (n = 1306) isimli faz 3 çalışmalarının ardından Ocak 2015'te FDA onayı almıştır. Her iki çalışmada da 150 veya 300 mg 5 hafta boyunca haftada 1 sonrasında ayda bir uygulanmıştır. 12 haftalık tedavinin sonunda PASI 75 skoruna ulaşan hasta oranı 300m grubunda % 77, 150 mg grubunda % 67, etanersept grubunda % 44, plasebo grubunda % 5 olarak bildirilmiştir. Ciddi bir yan etki bildirilmemiştir.^{9,40}

Itolizumab: T hücresi ko-stimülatörü olan CD6'ya karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur. Şimdilik sadece Hindistan'da kullanılan bir biyolojik ajandır. Faz 3 çalışmalarında tedaviye yanıt oranı diğer biyolojik ajanlara kıyasla daha düşüktür.⁴¹

Ixekizumab (LY2439821): Anti IL-17 monoklonal IgG4 yapıda antikordur. UNCOVER-1,2,3 adı ile yürütülen faz 3 çalışmaları mevcuttur.⁴²

AMG 827/Brodalumab: IL-17A reseptörüne karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur. Faz 2 çalışmasında 198 hastada 12. Haftada PASI 75 oranı % 86 bulunmuştur.⁴³ Halen AMAGINE 1,2 ve3 adında faz 3 çalışmaları devam etmektedir.

Diğer Ajanlar

Exenatide, Liraglutide: Glukagon benzeri bu peptidler (GLP1) psoriasis ile tip 2 diyabet tanılı hastalarda düzelmeler göstermiştir.^{8,44}

Kaynaklar

1. Gülekon A, Psoriasis ve benzeri dermatozlar. Dermatoloji'de. Ed. Tüzün Y, Güler MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 2008; 745-756.
2. Genes and Psoriasis. From National Psoriasis Foundation website. Accessed date 15.04.2015. <http://www.psoriasis.org/research/genes-and-psoriatic-disease>
3. Li J, Li X, Zhang Y, et al. Gene therapy for psoriasis in the K14-VEGF transgenic mouse model by topical transdermal delivery of interleukin-4 using ultradeformable cationic liposome. J Gene Med 2010; 12: 481-490.
4. Nguyen TV, Koo JYM. Ultraviolet Therapy for Psoriasis. In: Advances in Psoriasis A Multisystemic Guide. Ed. Weinberg JM, Lebwohl M. 1st ed. London, Springer Verlag 2014; 104-105.
5. Frankel AJ, Frankel EH. Laser Therapy for Psoriasis. In: Advances in Psoriasis A Multisystemic Guide. Ed. Weinberg JM, Lebwohl M. 1st ed. London, Springer Verlag 2014; 111-114.
6. Zerbini N, Portale S, Palmieri B, Rottigni V, Iannitti T. A preliminary study to assess the efficacy of a new UVA1 laser for treatment of psoriasis. Photomed Laser Surg 2012; 30: 610-614.
7. Drug Pipeline. From National Psoriasis Foundation website. Accessed date 15.04.2015. <http://services.psoriasis.org/drug-pipeline/index.php>
8. Feldman SR. Treatment of psoriasis. Accessed date 15.04.2015. <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-psoriasis>
9. Nagler AR, Weinberg JM. Research Pipeline III: Biologic Therapies. In: Advances in Psoriasis A Multisystemic Guide. Ed. Weinberg JM, Lebwohl M. 1st ed. London, Springer Verlag, 2014; 244.
10. Mahmoud B, Gold LS.. Research Pipeline I: Topical Therapies. In: Advances in Psoriasis A Multisystemic Guide. Ed. Weinberg JM, Lebwohl M. 1st ed. London, Springer Verlag 2014; 217-225.
11. Nazarian R, Weinberg JM. AN-2728, a PDE4 inhibitor for the potential topical treatment of psoriasis and atopic dermatitis. Curr Opin Investig Drugs 2009; 10: 1236-1242.
12. Nickoloff BJ. Cracking the cytokine code in psoriasis. Nat Med 2007; 13: 242-244.
13. Clinicaltrials.gov. Accessed 15.04.2015. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00666354>
14. Ortonne JP, Noerrelund KL, Papp K, et al. Comparison of two different dose combinations of calcipotriol/hydrocortisone ointment used once daily for the treatment of psoriasis vulgaris on the face and body. Eur J Dermatol 2010; 20: 585-589.
15. Clinicaltrials.gov. Accessed 15.04.2015. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00995969>
16. Clinicaltrials.gov. Accessed 15.04.2015. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01360944>

17. Lu PD, Mazza JM. Research Pipeline II: Oral Therapeutics. In: *Advances in Psoriasis A Multisystemic Guide*. Ed. Weinberg JM, Lebwohl M. 1st ed. London, Springer Verlag 2014; 227-231.
18. Papp K, et al. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 738-746.
19. Rath-Wolfson L, et al. IB-MECA, an A3 adenosine receptor agonist prevents bone resorption in rats with adjuvant induced arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 400-406.
20. David M, et al. Treatment of plaque-type psoriasis with oral CF101: data from an exploratory randomized phase 2 clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 361-367.
21. Papp KA, et al. Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of psoriasis: a Phase 2b randomized placebo-controlled doseranging study. *Br J Dermatol* 2012; 167: 668-677.
22. Kunynetz R, et al. Quality of life in plaque psoriasis patients treated with voclosporin: a Canadian phase III, randomized, multicenter, double-blind, placebo controlled study. *Eur J Dermatol* 2011; 21: 89-94.
23. Skvara H, et al. The PKC inhibitor AEB071 may be a therapeutic option for psoriasis. *J Clin Invest* 2008; 118: 3151-3159.
24. Mendel I, et al. A Lecinoxoid, an oxidized phospholipid small molecule, constrains CNS autoimmune disease. *J Neuroimmunol* 2010; 226: 126-135.
25. Blander G, et al. SIRT1 promotes differentiation of normal human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 41-49.
26. Masuda S, et al. Evidence for the activation of 1 α hydroxyvitamin D₂ by 25-hydroxyvitamin D-24-hydroxylase: delineation of pathways involving 1 α ,24-dihydroxyvitamin D₂ and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₂. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1761: 221-234.
27. Soegaard-Madsen L, et al. Adalimumab therapy rapidly inhibits p38 mitogen-activated protein kinase activity in lesional psoriatic skin preceding clinical improvement. *Br J Dermatol* 2010; 162: 1216-1223.
28. Herzinger T, et al. Sphingosine-1-phosphate signaling and the skin. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8: 329-336.
29. Rostami Yazdi M, Mrowietz U. Fumaric acid esters. *Clin Dermatol* 2008; 26: 522-526.
30. Fallah Arani S, et al. Fumarates vs. methotrexate in moderate to severe chronic plaque psoriasis: a multicentre prospective randomized controlled clinical trial. *Br J Dermatol* 2011; 164: 855-861.
31. Schonefuss A, et al. Upregulation of cathepsin S in psoriatic keratinocytes. *Exp Dermatol* 2010; 19: e80-88.
32. Irla N, Navarini AA, Yawalkar N. Alitretinoin abrogates innate inflammation in palmoplantar pustular psoriasis. *Br J Dermatol* 2012; 167: 1170-1174.
33. Heise R, et al. Skin retinoid concentrations are modulated by CYP26A1 expression restricted to basal keratinocytes in normal human skin and differentiated 3D skin models. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 2473-2480.
34. Paul C, et al. Masitinib for the treatment of systemic and cutaneous mastocytosis with handicap: a phase 2a study. *Am J Hematol* 2010; 85: 921-925.
35. Kohler J, et al. Lestaurtinib inhibits histone phosphorylation and androgen-dependent gene expression in prostate cancer cells. *PLoS One* 2012; 7: e34973.

36. Reich K, et al. Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the PEGylated Fab' certolizumab pegol: results of a phase II randomized, placebo-controlled trial with a re-treatment extension. *Br J Dermatol* 2012; 167: 180-190.
37. Reich K, et al. A 52-week trial comparing briakinumab with methotrexate in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1586–1596.
38. Bangert E, et al. Anti-IL-23p19 (MK-3222): effects on the hallmarks of inflammation in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2012; 132: S50–65.
39. Sofen H, et al. Results of a single ascending dose study to assess the safety and tolerability of CNTO 1959 following intravenous or subcutaneous administration in healthy subjects and in subjects with moderate to severe psoriasis. *Psoriasis: from Gene to Clinic 6th International Congress. Br J Dermatol* 2011; 165: e1–46.
40. Papp K, et al. Secukinumab in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2013; 168: 412–421.
41. Krupashankar DS, et al. Efficacy and safety of itolizumab, a novel anti-CD6 monoclonal antibody, in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase-III study. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 484-492.
42. Leonardi C, Matheson R, Zahcariae C, Cameron G, Li L, Edson-Heredia E, Braun D, Banerjee S. Antiinterleukin-17 monoclonal antibody Ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1190–1199.
43. Papp K, et al. Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1181–1189.
44. Buyschaert M, et al. Improvement of psoriasis during glucagon-like peptide-1 analogue therapy in type 2 diabetes is associated with decreasing dermal T-cell number: a prospective case-series study. *Br J Dermatol* 2014; 171: 155-161.

Dermoskopinin Pratik Kullanımı

Dermoskopi Alfabetesi

Mustafa Turhan Şahin

Giriş

"Dermatoscopia" greko-latin bir sözcük,"Deri bakışı" anlamına gelir. Derinin intravital olarak mikroskopla incelenmesi yöntemidir. Yöntem makülü inceler, ve özellikle melanotik melanositik lezyonlarda önemlidir. Die Dermatoscopie (Saphier), Intravitale makrophotographie (Haas), Epiluminescence mic. (Pehamberger), In vivo epiluminescence mic. (Steiner), Incident light microscopy (McKie), Skin surface microscopy (Soyer), Oil epiluminescence microscopy, Yağlı diaskopik mikroskopi (Güneş), ve Dermoskopi terimleri günümüze kadar farklı dermoskopistlerin bu yöntem için düşündükleri ve kullandıkları sinonimlerdir.^{1,2}

1663'de, J.C.Kohlhaus tırnak matrix damarlarını incelemiş; 1879'da C.Hueter keilangioskopi yapmış; 1893'da, G.Unna lupus vulgarisde diaskopi yöntemini kullanmış; 1916'da, C.Zeiss ilk kez binoküler dermatoskopi devreye sokmuştur. 1920'da, I.Saphier ilk kez Dermatoskopie terimini kullanmıştır. Kutan lezyonlarda kolposkopu kullanmayı 1933'de H.Hinselman düşünmüştür. L. Goldman, 1951'de, monoküler epiluminesans aletleri tanımlamış, ve 1958'de taşınabilir dermatoskopu imal etmiştir. 1981'de, P.Fritsch ve R.Pechlaner, ilk kez ağ yapısı özelliklerini tanımlamışlardır. 1987'de ise H.Pehamberger - Patern analizi'ni tanımlayarak dermatoskopide önemli bir çığır açmıştır.²

Pigmente deri lezyonlarının dermoskopik tanısı, son yıllarda ileri sürülen çeşitli analitik yaklaşımlara veya algoritmelere dayandırılmaktadır. Bunlar arasında, Patern analizi, ABCD Kuralı, 7-puan kontrol listesi... vs, sayılabilir. Bu tanısal metodların hepsinin ortak paydası, pigmente deri lezyonlarının tanısı için omurga oluşturan belirli dermoskopik özellikler veya dermoskopik kriterlerdir.^{2,3}

Dermoskopik alfabenin harfleri dermoskopik kriterler ve bunları oluşturan histopatolojik yapılarıdır. Bu harfler, dermoskopiyi öğrenmek ve anlamak için olmazsa olmaz şartlardır. Dermoskopik kriterleri bilmek, bu alanda yapılacak ileri çalışmalar için bir temel kaynak oluşturur. Bu amaçla tüm kriterler gözden geçirilmelidir. Bu derlemede, öncelikle, morfolojik olarak daha belirleyici olan ve bir pigmente deri lezyonunun erkenden kategorize edilebilmesini sağlayan global özellikler; daha sonra, dermoskopik alfabenin diğer harflerini temsil eden çeşitli lokal özellikler gözden geçirilecektir.²

Patern Analizi

Paternin tanımlanması, klinisyenler ve histopatologlarca benign ve malign neoplazmların ayırd edilmesinde kullanılagelmiştir. Patern analizi melanositik ve non-melanositik lezyonların birbirinden ayırd edilmesine, ikinci basamakta ise malign ve non-malign ayırımına olanak verir. Bu özellikler melanom ile sıkı ilişkilidir ve pekçoğu 1989'da yapılan ilk uzlaşma toplantısında belirlenen özelliklerdendir (Tablo 1). Patern analizi ile melanositik lezyonlarda %82 doğru tanı oranına ulaşılmıştır. Bu paterni 1987'de Pehamberger önermiştir.

Prof. Dr. Mustafa Turhan Şahin
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, Manisa
E-Posta: mturhans@yahoo.com

Tablo 1. Melanositik lezyonlarda izlenen yapılar⁴

1. Ağ yapısı, psödoağ yapısı, paralel patern
2. Işınsal yapılar, psödopodlar (Streaks, pseudopods)
3. Dallanmış ışınsal yapılar (Branched streaks)
4. Noktalar (Dots)
5. Globüller
6. Kaldırım taşı paterni
7. Lekeler (Blotchs)
8. Hipopigmente/depigmente yapısız (structureless) alanlar
9. Mavi-beyazımsı tül
10. Regresyon yapıları "serpilmiş karabiber "
11. Vasküler (beyazımsı kırmızı alanlar, damarlar)

Son 25 yılda patern analizi üzerine pekçok yeni yaklaşımlar ileri sürülmüştür. Bu analiz, pigmente lezyonların incelenmesinde deneyimli dermoskopistlerce en fazla kullanılan teknik olmuştur.^{2,4}

Ağ Yapısı

Ağ gözü, papilla uçları pigmentli keratinositlerden oluşan katmanın incelenmesi sonucu açık renkli olarak izlenir. Ağ atkısı, papillaların omuz kısımları boyunca çok sayıda biriken keratinositler ve rete tabanlarındaki melanositik hücre yuvalarından oluşur (Şekil 1, 2).

Global Paternler

1. Retiküler patern
2. Globüler patern
3. Kaldırım taşı paterni
4. Homojen patern
5. Patlamış yıldız paterni
6. Paralel patern
7. Çok komponentli patern
8. Non-spesifik patern

1. Retiküler Patern

En sık görülen paternidir. Lezyonun tamamına yakınına kaplar. Açık kahverengi zeminde retiküler ağ yapısı izlenir (Şekil 3). Tipik ve atipik olabilir. Bu paternin görüldüğü durumlar: akkiz melanositik nevuslar, melanom, lentigo simpleks, Clark nevus, seboreik keratoz öncül lezyonu, ve dermatofibromdur.⁶

Tablo 2. Renkler^{5,6}

1. Beyaz	Melanomda görülebilen kompakt ortokeratoz ve hipergranuloz
2. Kahverengi	Epidermodermal bağlantı alanındaki ağ ya da yuvarcık yapıları
3. Siyah	Yüzeysel epidermise yerleşmiş melanin pigmenti
4. Kırmızı	Tümörlerdeki artmış damarlanma ya da lezyon içindeki kanama
5. Gri-Mavi	Papillar dermiste yerleşmiş melanin pigmenti
6. Çelik mavisi	Retiküler dermiste melanin pigmenti

2. Globüler Patern

Sayısız, çeşitli büyüklüklerde ve renklerde (kahve,...,gri-siyah), yuvarlak ya da oval yapılardan oluşur (Şekil 4). Tipik ve atipik formları vardır. Akkiz melanositik nevus, melanom (kırmızı globüller), lentigo simpleks, Clark nevus, seboreik keratoz öncül lezyonu, ve dermatofibromda izlenir.⁶

3. Kaldırım Taşı Paterni

Globüler paternin varyantıdır. Farkı, birbirine çok yakın yerleşmiş, daha büyük ve köşeli globüllerin bulunmasıdır (Şekil 5). Görüldüğü durumlar, Unna nevus (Papillamatoz dermal nevus), konjenital nevuslar, Clark nevusun dermal kısmı, ve seboreik keratozdur.⁶

4. Homojen Patern

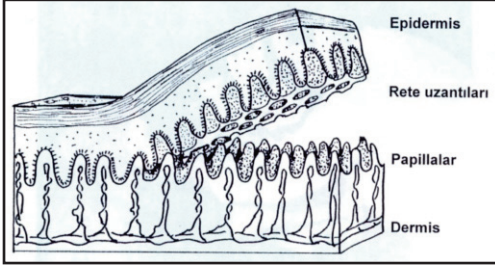
Pigment ağı ya da diğer ayırt edici lokal özellikler olmaksızın, diffüz, kahverengi, gri-mavi...gri-siyah ya da kızıl-siyah pigmentasyonun izlenmesi durumudur. Melanomda homojen patern ve ince vasküler yapılar birlikte izlenir. Mavi nevus, Clark nevus, dermal nevus, nodüler ve metastatik melanom, tromboze hemanjiom, subungual hematoma / hemorajik BCC, ve tatuajda da görülebilir.⁶

5. Patlamış Yıldız Paterni

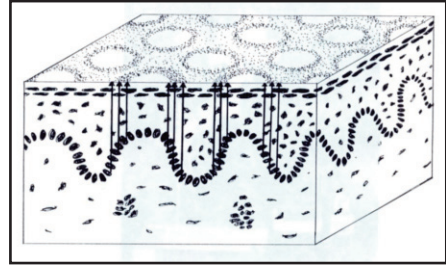
Pigmente uzantıların radyal dizilimde, lezyon çevresinde izlenmesine bu ad verilir (Şekil 6). Reed/Spitz nevus ve melanomda izlenir.⁶

6. Paralel Patern

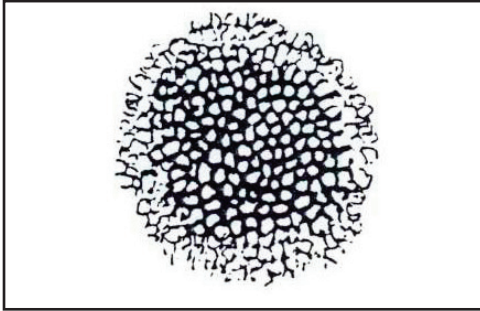
Palmoplantar yerleşimli melanositik nevuslarda görülür. Sulkuslar ve kristalarda pigment birikir. Paralel-kırışik (furrow) [BenignMN] paterninde, çizgiler ince ve homojen, pigment sulcus superfisialisedir. Kafes benzeri (lattice-like) patern ve fibriller patern de görülebilir. Paralel-sırt (ridge) [MM] paterninde çizgiler kalın ve heterojen, pigment sırtlardadır, ve ekrin duktus ağızları izlenir (Şekil 7).⁶



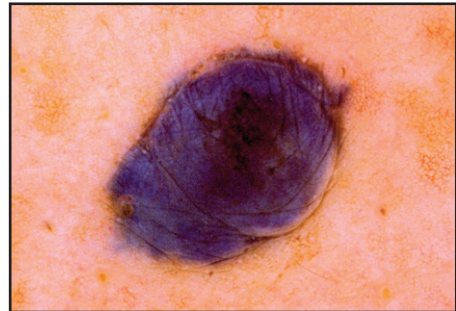
Şekil 1. Ağ atkısını oluşturan papillaların omuz kısımları boyunca çok sayıda biriken keratinositler



Şekil 2. Ağ atkısını oluşturan rete tabanlarındaki melanositik hücre yuvaları



Şekil 3. Retiküler patern



Şekil 4. Oval yapıardan oluşan globüler patern

7. Multi-Komponent Patern

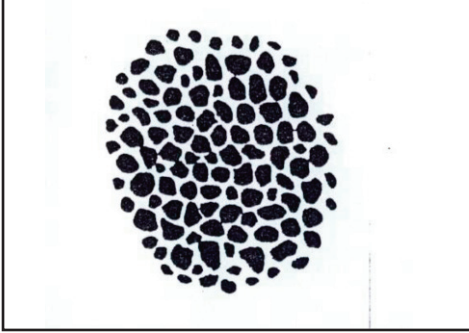
Bir lezyonda 3 dermatoskopik yapının birlikte bulunması durumudur. Benign lezyonlarda merkezi globüller, periferik retikülasyon, ve simetrik dağılımlı noktacıklar izlenirken, malign olanlarda atipik/düzensiz ve asimetrik dağılım gösteren yapılar görülür (Şekil 8). Multikomponent patern melanom için çok tipiktir. Ayrıca, BCC, akkiz ve konjenital nevuslar, seboreik keratoz, ve angiokeratomda da izlenebilir.⁶

8. Nonspesifik Patern

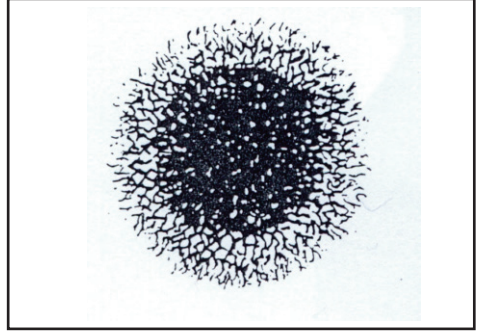
Şimdiye kadar ki global özelliklerle bir pigmente lezyonun kategorize edilememesi durumudur. Melanomda izlenir.⁶

Lokal Özellikler

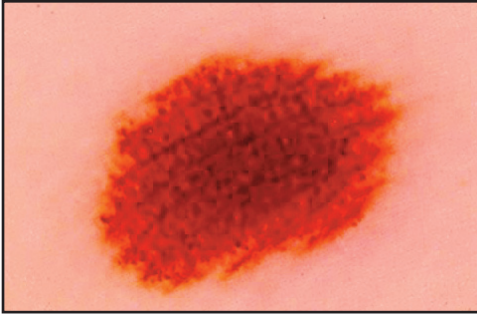
1. Pigment ağı
2. Benekler ve globüller (Dots, globules)
3. Uzantılar (Streaks)
4. Mavi-beyazımsı tül
5. Leke (Blotch)



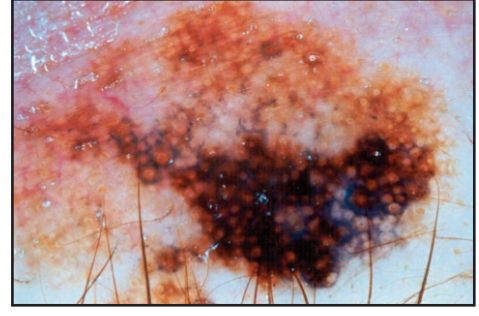
Şekil 5. Birbirine çok yakın yerleşmiş, daha büyük ve köşeli globüller



Şekil 6. Patlamış yıldız paterni



Şekil 7. Paralel paternde görülen kalın ve heterojen çizgiler, ayrıca pigment sırtlarıdır



Şekil 8. Multikomponent patternde 3'ten fazla dermoskopik yapı birlikte bulunur

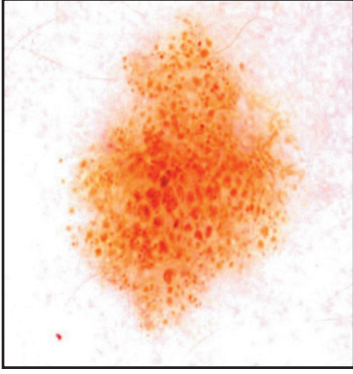
6. Hipopigmentasyon
7. Regresyon göstergesi yapılar
8. Vasküler yapılar
9. Diğer kriterler

1. Pigment Ağı

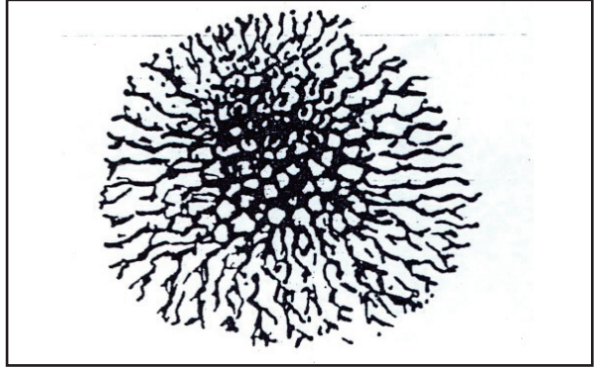
Açık kahverengi homojen zemin üzerinde izlenen ince, düzenli kahverengi çizgilerden oluşan izgara görünümü. Tipik pigment ağı Clark nevus, lentigo, ve dermatofibromda izlenir. Atipik pigment ağı ise melanomda görülür.⁶

2. Noktalar / Globüller

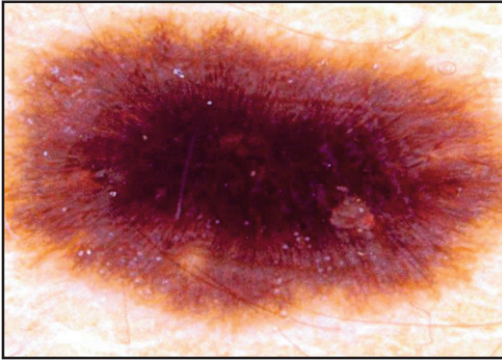
Çeşitli büyüklüklerde, yuvarlak ya da oval, keskin sınırlı, siyah, kahve veya gri yapılar. Melanositik nevuslarda merkezi ve düzenli nokta / globül varken, melanomda çevresel ve düzensiz nokta / globül izlenir (Şekil 9).



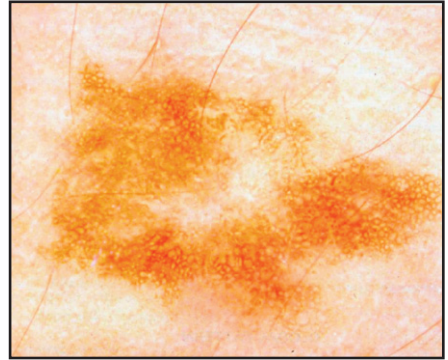
Şekil 9. Çevresel ve düzensiz nokta / globüller



Şekil 10. Pigment ağıyla bağlantılı lineer yapılar şeklinde görülen radyal uzantılar ve pseudopodlar



Şekil 11. Derindeki yapıların dermoskop ile görülmesini engelleyen koyukahve- gri-siyah renkte difüz pigmentasyon

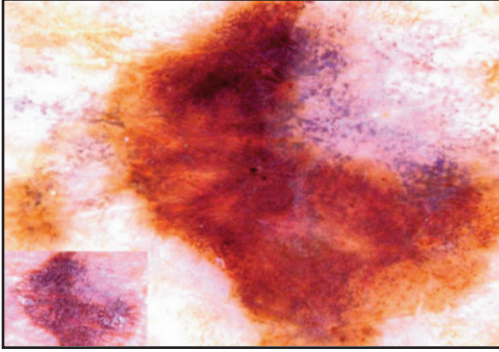


Şekil 12. Pigmente bir lezyondaki lokalize ya da difüz pigment azlığı

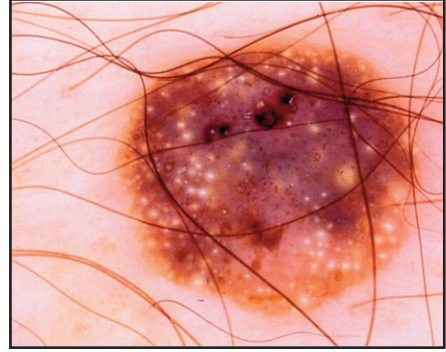
Kırmızı globüllerin oluşturduğu beyazimsı kırmızı renk, yuvarlak ya da oval grube yapılar, dermisteki non-pigmente melanositler melanomda görülür.⁶

3. Işınsal Yapılar (Streaks)

Değişik kalınlıklarda ve pigment ağıyla bağlantılı lineer yapılar. Bunlar, radyal uzantılar ve pseudopodlardır (Şekil 10). Düzenli, radyal, ve simetrik yapılar Reed nevusunda görülürken, düzensiz asimetrik yapılar melanomda izlenir.⁶



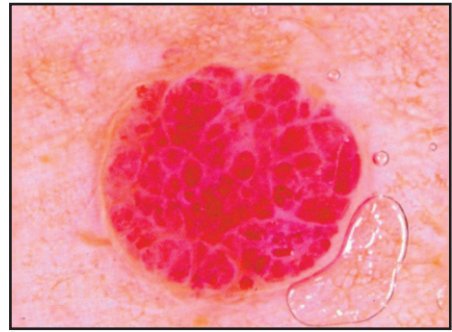
Şekil 13. Lezyonda fibrozisi gösteren beyaz sikatris-benzeri alanlar ve melanozisi gösteren mavi alanlar



Şekil 14. Seboreik keratozda görülen dilate folliküler ağızlardaki keratin tıkaçlar



Şekil 15. Sık yerleşimli kubbe şeklinde görülen ekzofitik papillar yapılar



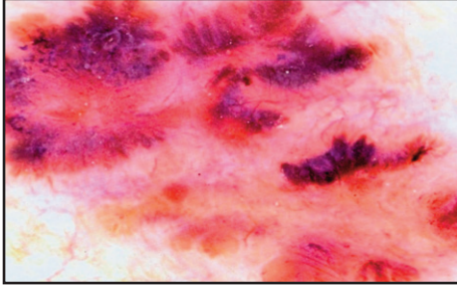
Şekil 16. Dilate vasküler yapılar şeklinde kırmızı lakünler

4. Mavi Beyazımsı Tül

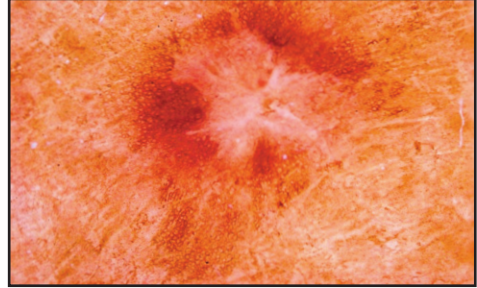
Gri-mavi--beyaz-mavi arasında değişen difüz, ancak lezyonun tamamını kaplamayan pigmentasyon izlenir. Melanomlarda, regresyon alanlarının üzerini örter tarzda bulunur. Altta yatan nedenler kompakt orto-keratoz ve belirgin hipergranülozdur. Daha çok malign melanom ve Spitz/Reed nevus'da karşımıza çıkar.

5. Leke (Blotch)

Derindeki yapıların dermoskop ile görülmesini engelleyen koyukahve- gri-siyah renkte difüz pigmentasyon (Şekil 11). Benign lezyonlarda lokalize düzenli veya difüz düzenli şekilde karşımıza çıkarken, malign lezyonlarda, lokalize düzensiz veya difüz düzensiz olarak izlenir.⁶



Şekil 17. Yaprak benzeri yapılar



Şekil 18. Merkezde, epidermal bazal katmandaki melanin pigmentasyonunun fibrohistiositik proliferasyon nedeniyle azalması sonucunda ortaya çıkan sikatris yapısı

6. Hipopigmentasyon

Pigmente bir lezyondaki lokalize ya da difüz pigment azlığıdır (Şekil 12). Benign lezyonlarda hipopigmentasyon düzenli ve lezyon merkezinde iken, malign lezyonlarda düzensiz ve lezyonun herhangi bir yerindedir (sıklıkla perifer). Clark nevus ve melanomda sıkça karşımıza çıkar.⁶

7. Regresyon

Melanomdaki regresyon fenomeni beyaz ve/veya mavi alanlar şeklinde izlenir. Beyaz skar-benzeri alanlar fibrozisi, mavi alanlar ise melanozisi ifade eder (Şekil 13). Melanom dışı regresyon yapıları, Clark nevusda, melanozis ise lichen planus benzeri keratoz ve pigmente aktinik keratozda izlenebilir.⁶

8. Vasküler Yapılar

Virgül damarlar, melanositik nevuslarda daha sıktır (Dermal nevus, nadiren melanom). Çelenk damarlar, Sebace hiperplazinin dermoskopik bulgusudur. Dallanan damarlar, bazosellüler karsinomda daha sık görülmekle birlikte, melanom ve seboreik keratozda da izlenebilir. Firkete benzeri damarlar, hem melanomda, hem de seboreik keratozda görülebilir. Ama, SCC, keratoakantom ve melanositik nevuslarda da izlenebilir. Noktalı damarlar, melanositik tümörler, seboreik keratoz, ve BCC' görülür. Lineer düzensiz damarlar daha çok melanomda izlenir. Regresyon içindeki damarlar da regresif melanomda kendilerini gösterirler.^{6,7}

Nonmelanositik Lezyonlarda Yapısal Paternler

1. Milia benzeri kistler ve komedo-benzeri ağızlar
2. Serebriform veya fissüre alanlar
3. Ekzofitik papillar yapılar
4. Lakünler
5. Yaprak benzeri yapılar
6. Merkezi skar çevresinde ince ağ yapısı

1. Milia Benzeri Kistler ve Komedo Benzeri Ağızlar

Intraepidermal keratin tıkaçlar. Çeşitli büyüklüklerde, yuvarlak, beyaz veya sarı-beyaz. Akantotik seboreik keratoz, Papillomatoz dermal nevus (Unna), ve melanomda izlenir.

Dilate folliküler ağızlardaki keratin tıkaçlar. Sarı- kahve veya Kahve-siyah, yuvarlak, keskin sınırlı yapılar. Seboreik keratoz ve Unna nevusda izlenir (Şekil 14).^{8,9,10,11}

2. Ekzofitik Papillar Yapılar ve Kırmızı Lakünler

Ekzofitik papillar yapılar, sık yerleşimli kubbe şeklinde yapılardır (Şekil 15). Seboreik keratoz (Papillomatoz, akantoz), Unna nevus (Dijitiform papilasyon), ve melanomda görülürler. Kırmızı lakünler, keskin sınırlı, yuvarlak veya oval, kırmızı, kırmızı-mavi ve kırmızı-siyah renkli, dilate vasküler yapılardır (Şekil 16). Tromboze olunca renkleri koyulaşır. Hemanjiom, anjiokeratom, ve subungual ve subkorneal hematomda görülürler.^{7,8,9,10,11}

3. Diğer Kriterler

Yaprak benzeri yapılar: Kahve-gri, veya gri-siyah renkli yaprak benzeri görünüm. Papiller dermiste bazaloid hücrelerin agregasyonu sonucunda ortaya çıkar. Pigmente BCC, yüzeysel yayılan MM, ve noduler MM'de görülebilir (Şekil 17). Merkezi skar çevresinde ağ yapısı: Merkezde, epidermal bazal katmandaki melanin pigmentasyonunun fibrohistiositik proliferasyon nedeniyle azalması sonucunda ortaya çıkar (Şekil 18). Dermatofibromda izlenir.

Kaynaklar

1. Güneş AT, Avcı O, Özkan Ş. Dermatoskopi. II. Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumu simpozyum kitabı, Ankara; 1993.
2. Şahin MT. Melanositik melanotik dökülerde dermatoskopi. Tıpta Uzmanlık Tezi. İzmir, 1996.
3. Wang SQ, Marghoob AA, Scope A. Principles of dermoscopy and dermoscopic equipment. In: Marghoob AA, Malvey J, Braun RP, eds. Atlas of Dermoscopy. 2nd ed. London: Informa Healthcare; 2012: 3-9.
4. Pehamberger H, Steiner A, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions. J Am Acad Dermatol 1987; 17: 571-583.
5. Steiner A, Pehamberger H, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. II. Diagnosis of small pigmented skinlesions and early detection of malignant melanoma. J Am Acad Dermatol 1987; 17: 584-591.
6. Marghoob AA. Patern analysis. In: Marghoob AA, Malvey J, Braun RP, eds. Atlas of Dermoscopy. 2nd ed. London: Informa Healthcare; 2012: 98-112.
7. Zaballos P, Malvey J, Puig S. Vascular lesions. In: Marghoob AA, Malvey J, Braun RP, eds. Atlas of Dermoscopy. 2nd ed. London: Informa Healthcare; 2012: 70-78.
8. Wang SQ, Menzies SW. Basal cell carcinoma. In: Marghoob AA, Malvey J, Braun RP, eds. Atlas of Dermoscopy. 2nd ed. London: Informa Healthcare; 2012: 40-47.

9. Zalaudek I, Cameron A, Rosendahl C. Actinic keratosis, Bowen's disease, keratoacanthoma, and squamous cell carcinoma. In: Marghoob AA, Malvey J, Braun RP, eds. Atlas of Dermoscopy. 2nd ed. London: Informa Healthcare; 2012: 48-57.
10. Wang SQ, Rabinovitz HS, Oliveiro MC, Marghoob AA. Solar lentigines, seborrheic keratoses, and lichen planus-like keratosis. In: Marghoob AA, Malvey J, Braun RP, eds. Atlas of Dermoscopy. 2nd ed. London: Informa Healthcare; 2012: 58-69.
11. Zaballos P, Puig S, Malvey J. In: Marghoob AA, Malvey J, Braun RP, eds. Atlas of Dermoscopy. 2nd ed. London: Informa Healthcare; 2012: 79-88.

Dermoskopinin Pratik Kullanımı

Saç Dermoskopisi

Özlem Dicle

Giriş

Saç ve saçlı deri dermoskopisi aynı zamanda trikoskopi olarak da bilinmektedir. El dermoskopu veya videodermoskopla yapılan trikoskopik inceleme, saç kaybıyla giden hastalıklarda, hasta ve hekim açısından kolay uygulanabilir, tanıya katkıda bulunan modern, girişimsel olmayan bir metottur.^{1,2}

Trikoskopik muayene ile gözlenen bulgular; foliküler açıklıklara, shaft yapılarına, perifoliküler epidermise ve kütanöz damarsal yapılara ait bulgular olmak üzere gruplandırılabilir.

Foliküler Açıklıklara Ait Bulgular (Benekler)

Trikoskopiyle, kıl folikül açıklıkları normal mi yoksa fibrotik mi, boş mu veya keratotik tıkaç ya da kıl artığı gibi bir biyolojik materyal mi içeriyor olduğu ayırt edilebilir.^{1,2,3}

Siyah benekler (kadaverik saçlar): Saçlı deri seviyesinde kırılmış veya kopmuş pigmente kıl shaftlarını yansıtır. Alopesi areata (AA), dissekan selülit (DS), tinea kapitis, kemoterapi ilişkili alopesi ve trikotillomani (TM) gibi birçok saç hastalığında görülürler. Siyah benekler AA'da hastalık aktivitesinin göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bunlar dışında lazer epilasyon veya trikogramdan sonra da işlemin kendisine bağlı olarak siyah benekler görülebilirler.^{1,2,4}

* *Sarı benekler:* Bu benekler keratotik materyal ve/veya sebum içeren dilate folliküler infundibulayı yansıtmaktadır. Aseton ile temizleme uygulandığında benek boyutlarında ve sayılarında azalma saptanmaktadır.³ Terminal saçlar muhtemelen bu yağimsı debrisin foliküler infundibulumdan emilmesinde, temizlenmesinde yardımcı olmaktadır. Dolayısıyla, sarı benekler terminal kılların daha az olduğu alopesik alanlarda belirgin-dirler. Ancak bazen ortalarında vellus ya da distrofik kıllar olabilir, renk, boyut ve şekil olarak farklılık gösterilebilirler.^{1,2,3}

Sarı noktalar AA olgularının çoğunda ve daha az olarak androjenetik alopeside (AGA) görülürler.^{1,3} Her iki durumda da en çok, saçtan yoksun ya da minyatürize, kadaverize veya distrofik saçlar içeren alopesik alanlarda görülürler. AA'da bozulmuş foliküler keratinositlerin sarı beneklerin esas kısmını oluşturdukları düşünülmektedir. Bu beneklerin oksipital alana kıyasla frontal alanda daha baskın oluşu ise AGA tanısına yönlendirebilir.³ Hızlı ve ani başlangıçlı yaygın saç dökülmelerinde ise, trikoskopide yaygın olarak sarı noktalar görülmesi AA inkognito ve telojen efluvium (TE) ayırıcı tanısında, AA tanısı lehine olup önemli bir bulgudur.⁵ Sarı benekler primer skatris alopesilerin (PSA) seyri sırasında da görülebilmektedir.⁴ DS' de büyük sarı benek ortasında siyah distrofik shaft kalıntısı "3 boyutlu sabun köpüğü görüntüsü" olarak adlandırılmaktadır.¹

Prof. Dr. Özlem Dicle
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, Antalya
E-Posta: odicle@akdeniz.edu.tr

Tablo 1. Sık Görülen Skatrisiz Alopesilerde Gözlenen Trikoskopik Bulgulardan Bazıları

Skatris alopesiler	Trikoskopik görünüm
Androjenetik alopesi	Anizotrikoz Perifoliküler diskolorasyon Artmış vellus sayısı Artmış tekli foliküler ünite Sarı benekler Balpeteği pigmentasyonu Bulguların frontal bölgede belirgin olup oksipital bölge ile farklılık göstermesi
Alopesi areata	Siyah benekler Sarı benekler Ünlem saçlar Konik saçlar Lale saçlar Kırık saçlar Domuz kuyruğu saçlar Hipopigmente velluslar
Trikotillomani	Siyah benekler Kırık saçlar Kanca saçlar Ünlem saçlar ± Konik saçlar Alev saçlar V bulgusu Merkezi siyah sarı benekler Domuz kuyruğu saçlar
Tine Kapitis	Virgül saçlar Spiral saçlar Zig-zag saçlar Kırık saçlar Siyah benekler

Beyaz benekler: Foliküler açıklık çevresine yerleşen açık renkli alanlardır. Oluşumları farklı mekanizmalara bağlı olarak iki şekilde görülebilirler. Küçük, düzenli noktasal beyaz benekler saç kaybı ile ilişkili olmaksızın koyu ten renkli kişilerde güneş gören alanlarda görülmektedir. Bunlar boş saç folikülleri veya ektrin ter kanalı açıklıklarını 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 zıtlığın beneklerin görülebilmesi için gerekli olduğunu düşündürmektedir. Klasik, büyük, düzensiz beyaz benekler ise perifoliküler fibrozis alanlarını yansıtan, foliküler yıkımın bir göstergesi olarak kabul edilen bulgulardır.^{1,2,3} PSA için tanımlayıcı olup en sık liken planopilariste (LPP) görülürler.^{1,3,4,6,7} Diskoid lupus eritematozusta hem saç folikülünün hem de komşu pigment içeren epiderminin yıkımı nedeniyle foliküler fibrozis olmasına rağmen beyaz beneklerin görülmemesi tanıda önemlidir.³

Tablo 2. PSA'larda Gözlenen Trikoskopik Bulgulardan Bazıları

Primer skatrissiz alopesiler	Trikoskopik görünüm
Liken planopilaris	Hastalığın aktivitesi ve evresine göre bulgular değişken Aktif evrede perifoliküler tubuler skuamalar, perifoliküler eritem, erken fibrozis bulgusu olarak çilekli dondurma rengi perifoliküler alanlar İleri evrede foliküler açıklıkların kayboluşu ve düzensiz beyaz benekler şeklinde fibrozis alanları
Diskoid lupus eritematozus	En karakteristik bulgu "sarı benekte kırmızı örümcek" (keratotik tıkaçların oluşturduğu büyük sarı benekler ve buradan distale dağılan genişlemiş dallanan damarsal yapıları) Erken evrede kırmızı benekler İleri evrelerde fibrozise bağlı foliküler açıklıkların kayboluşu, beyaz beneklerden ziyade dağınık kahverengi alanlar
Frontal fibrozan alopesi	Bulgular çok zengin değil Hafif perifoliküler skuam, perifoliküler eritem, kahve-gri benekler ve daha az oranda beyaz düzensiz benekler Geç dönemde foliküler açıklıklar kayboluşu, "yalnız saç" bulgusu (tek bir terminal kıl içeren ve tek başına duran foliküler açıklıklar)
Folikülitis dekalvans	Tutam saçlar Perifoliküler yakalık şekilli skuamalar Foliküler püstüller
Dissekan selülit	Üç boyutlu sabun köpüğü görüntüsü (büyük sarı benek ortasında siyah şaft kalıntısı)

Kırmızı benekler: Foliküler açıklık çevresindeki milimetrik, poligonal eritemli alanlardır. Genişlemiş damar yapıları ve ekstravaze eritrositlerle çevrili infundibulumu gösterirler.⁴ Kırmızı noktalar diskoid lupus eritematozusta ilk kez Tosti ve ark. tarafından tanımlanmıştır ve pozitif bir prognostik faktör olduğu düşünülmektedir.⁸

Kahve-gri benekler: Düzenli sıralanmış kahverengi veya kahverengi-gri benekler frontal fibrozan alopesi (FFA) hastalarının kaşlarında gözlenen karakteristik bir bulgudur. Bu bulgu kaşların yeniden büyümesi yönünden iyi bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir.¹

Şaftlara Ait Bulgular

Trikoskopide normal şaftlar üniformdur, medulla olmayabileceği gibi kesintili, parçalı medulla olabilir ve %10 oranında kısa, hipopigmente vellus şaftlar gözlenir.¹ 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.² 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 taniya yardımcı ipuçları oluşturur.^{1,2,3}

Konjenital şaft anormallikleri: Bazı konjenital şaft hastalıklarında dermoskopi tanı açısından büyük avantaj sağlamaktadır. Birçok kıl şaft bozukluğu sporadik olarak da gözlenmektedir. Dolayısıyla bir şaft hastalığına karar vermek için şaft bozukluğunun farklı örneklerde tutarlı bir şekilde mevcut olması anlamlıdır ve bu durum çok

sayıda kıl örneğinin incelenmesini gerekli kılar. Diğer yandan trikoreksis invajinata (TI) gibi bazı şaft hastalıklarında tek bir patolojik yapının gösterilmesi bile tanı koydurucu olmasına rağmen şaft bozukluğu bazen sadece kırpık ya da kaşlarda saptanabilmektedir. Kolay ulaşılır ve pratik olmanın yanı sıra çok sayıda şaftı aynı anda değerlendirme olanağı vermesi ve kaş ve kırpık gibi alanlarda girişimsel olmayan değerlendirme sağlaması açısından dermoskopik muayene önem kazanmaktadır.⁹

Saç dermoskopisi ile moniletriks, TI, trikoreksis nodoza, pili torti, pili annulati, pili trianguli et canalikuli gibi konjenital şaft hastalıklarına tanı konulabilir.⁹ Moniletriksde 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 liflere kırılmaya oldukça eğilimlidir. Kırılma sonrası birbirine zıt duran iki fırça ucu görünümü verirler.^{1,9} TI' da düşük büyütmelerde, iç içe geçmiş şaft parçaları şaft boyunca nodüler yapılar şeklinde görülebilir. Bu anormalliğin saptanmasında kaşlar tercih edilebilecek bir alandır.^{9,10}

Edinsel şaft anormallikleri: Birçok hastalıkta saç şaftlarında dermoskopik olarak edinsel yapı anormallikleri saptanmıştır.^{4,11,12,13} Bunlar arasından saçların deriden çıktıktan sonra birkaç mm uzunlukta kırılmasıyla oluşan "kırık saçlar" en çok AA' da olmak üzere TM' de ve PSA larda görülebilir. Proksimal çapları distal çaplarından daha ince olarak gözlenen şaftlar, 20 büyütmede sonlanıyorsa "ünlem işareti saç", bu büyütmede sonlanmıyorsa "incelen saç", boyu normal saçlarla aynı olup proksimal kısımları ince ise "bükülebilir saç" olarak tanımlanmaktadır.² Bu tür kıl yapıları öncelikli olarak AA olmak üzere TM' de de gözlenebilirler. Konik saçlar, ünlem işareti ve lale benzeri saçlar AA ve TM' de gözlenirler.^{4,13} Kuyruk benzeri saçlar birçok hastalıkta gözlenebilirken, kısa "c" harfine benzeyen virgül saç ve yine spiral kısa şaftlar olan tirbuşon saçlar tinea kapitis özgüdür.^{14,15} Tinea kapitis ayrıca zigzag saç olarak adlandırılan enine boşluklu yapılar şeklinde saçlar tanımlanmıştır.¹

Foliküler üniteden çıkan kıl sayısı ve vellus kıllar: Sağlıklı bireylerden farklı olarak TE ve AGA gibi skatrisiz alopesilerde foliküler üniteden çıkan şaft sayısı azalmış olabilir. TE' de bu bulgular özgün olmamakla beraber tamamen boş üniteler de gözlenebilir. Diğer yandan follikülitis dekalvans (FD) ve LPP gibi bazı skatrisli alopesilerde bir foliküler üniteden 4' ün üstüne şaft çıktığı gözlenmektedir.¹ Bunlar tutam saçlar olarak adlandırılmaktadır. Komşu foliküllerin yıkımı sonucunda dış kök kılıflarının birleşmesiyle ortaya çıkmaktadırlar.^{2,4,11}

AGA'da foliküler üniteki saç sayısında azalma yanında uzunluğu 10 mm'yi geçmeyen kısa vellus saçların oranı da artmıştır. Kısa vellus saçlar ayrıca AA, TE ve normal saçlı deride de görülebilir.^{2,16} Ayrıca AGA'de saçların %20'sinden fazlasında saç çapı farklılığı görülmesi (anizotrikozis) bir başka tanı koydurucu bulgudur.¹⁶ Ayrıca yirmi büyütmede normal vellus sayısı 2 iken bunun 6 ve üzerine çıkmış olması da ek ve basit bir AGA tanı kriteri olarak öne sürülmüştür.¹⁷

Perifoliküler Epidermise Ait Bulgular

Folikül etrafında dermoskopik 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.³ Bu görünüm olasılıkla kronik güneş hasarıyla ilişkili olup saç kaybının şiddetiyle orantılı olarak tam alopesiklerde yaygın, kısmi saç kaldığı durumlarda yamalar halinde görülmektedir.³ Peripilar belirti olarak da adlandırılan, foliküler açıklığı çevreleyen kahverengi hiperpigmentasyon, perifoliküler inflamasyona işaret etmekte olup özellikle AGA' de gözlenmektedir.⁴ Ayrıca primer skatrisli alopesilerde perifoliküler skuamalar, püstül oluşumları ve amorf materyal brikimleri

gözlenebilir.^{1,2,3,4} Pembe çilek dondurması görünümü PSA' da erken fibroz bulgusu olarak tanımlanmıştır ve özellikle LPP'de saptanmaktadır.⁷ 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.¹⁸

Perifoliküler yapısal anormallikler arasında tanımlayabileceğimiz perifoliküler skuamlar özellikle PSA' larda gözlemlenir. Folikül etrafını saran ve proksimalden distale doğru 2 mm kadar uzanan skuamlardır. Tubuler ve yakalık skuamlar olmak üzere iki farklı şekilde gözlenebilirler. Silindirik tübüler yapıda olanları LPP'de belirgin olmakla beraber FFA' da hafif düzeyde görülebilir. Aktif DLE lezyonlarında da perifoliküler yerleşimli ince skuamlara sık rastlanır. Perifoliküler skuamlar distale doğru açıldığında yakalık skuamlar adını alır ve sıklıkla FD' da gözlenen bir bulgudur.

Kutanöz Damarsal Yapılara Ait Bulgular

Saçlı deri dermoskopisinde damarsal paterne bakılması sıklıkla seboreik dermatit ve psoriasis gibi inflamatuvar saçlı deri hastalıklarının ayırıcı tanısında yardımcıdır, saç hastalıkları tanısında yol gösterici değildir. Dermoskopik olarak kutanöz mikro damarlarda; düzgün aralıklarla seyreden, multipl, kırmızı, kement veya firkete şeklinde yapılarla karakterize interfoliküler basit kırmızı düğümler, interfoliküler kıvrık kırmızı düğümler, subpapiller damar pleksusunu yansıtan dallanan kırmızı hatlar gibi damarsal desenler yaygın veya yamasal olarak gözlenebilir.³ Birden çok sayıda, kısmen eşit aralıklı, kıvrık kırmızı düğümler psoriasis ve akut folikülitis dekalvansın bir özelliğidir. Ayrıca inflamatuvar seboreik dermatitli olguların %20'sinde görülebilir. Dağılımları, psoriasis ve seboreik dermatitte diffüz iken FD' de etkilenmiş foliküllerin etrafında gözlenir. Sayıları ve görünebilirlikleri hastalık şiddeti ile orantılıdır.^{1,2,3} Psoriazisde kıvrık kırmızı düğümler gözlenirken seboreik dermatitte daha çok dallanan kırmızı hatlar gözlenmektedir.^{19,20}

Normal bir saçlı derinin dermoskopik muayenesinde damarsal yapılardan interfoliküler basit kırmızı düğümler ve dallanan hatları görebiliriz, güneş hasarına ve cilt tipine bağlı olarak pigmentasyon farklılıkları olabilir. Özellikle çocuklarda partiküllere rastlanabilir. Normal saçlar üniformdur, %10 oranında kısa, hipopigmente vellus saçlar gözlenir. Foliküler üniterin temporal saçlı deride çoğunlukla tekli ve çiftli iken oksipital saçlı deride daha ziyade üçlü saç gruplar oluşturduğunu gözleriz. Tablo 1ve 2' de sık rastlanan saç hastalıklarına ait dermoskopik bulgular özetlenmiştir.

Kaynaklar

1. Rudnicka L, Olszewska M, Rakowska A, Slowinska M. Trichoscopy update 2011. J Dermatol Case Rep 2011; 5: 82-88.
2. Miteva M, Tosti A. Hair and scalp dermatoscopy. J Am Acad Dermatol 2012; 67: 1040-1048.
3. Tosti A: Dermoscopy of hair and scalp disorders. London. Informa UK Ltd 2007; 1-15.
4. Karadağ Köse Ö, Güleç AT. Clinical evaluation of alopecias using a handheld dermatoscope. J Am Acad Dermatol 2012; 67: 206-214.
5. Tosti A, Whiting D, Iorizzo M, Pazzaglia M, Misciali C, Vincenzi C, ve ark. The role of scalp dermoscopy in the diagnosis of alopecia areata incognita. J Am Acad Dermatol 2008; 59: 64-67.
6. 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.
7. Miteva M, Tosti A. Dermoscopy guided scalp biopsy in cicatricial alopecia. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013; 27: 1299-1303.

8. Tosti A, Torres F, Misciali C, Vincenzi C et al. Follicular red dots: a novel dermoscopic pattern observed in scalp discoid lupus erythematosus. *Arch dermatol* 2009; 145: 1406-1409.
9. Miteva M, Tosti A. Dermatoscopy of hair shaft disorders *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 473-481.
10. Rakowska A, Kowalska-Oledzka E, Slowinska M, Rosinska D, Rudnicka L. Hair shaft videodermoscopy in Netherton syndrome. *Pediatr Dermatol* 2009; 26: 320-322.
11. Inui S. Trichoscopy for common hair loss diseases: algorithmic method for diagnosis. *J Dermatol* 2011; 38: 71-75.
12. Shuster S. The coudability sign of alopecia areata: the real story. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36: 554-555.
13. Inui S, Nakajima T, Itami S. Coudability hairs: a revisited sign of alopecia areata assessed by trichoscopy. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35: 361-365.
14. Slowinska M, Rudnicka L, Schwartz RA, Kowalska-Oledzka E, Rakowska A, Sicinska J et al. Comma hairs: a dermoscopic marker for tinea capitis; a rapid diagnostic method. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 577-79.
15. Hughes R, Chiaverini C, Bahadoran P, Lacour JP. Corkscrew hair: a new dermoscopic sign for diagnosis of tineacapitis in black children. *Arch Dermatol* 2011; 147: 355-356.
16. 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.
17. Herskovitz I, de Sousa IC, Tosti A. Vellus hairs in the frontal scalp in early female pattern hair loss. *Int J Trichology* 2013; 5: 118-120.
18. 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.
19. 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.
20. Kim GW, Jung HJ, Ko HC, Kim MB, Lee WJ, Lee SJ, et al. Dermatoscopy can be useful in differentiating scalp psoriasis from seborrheic dermatitis. *Br J Dermatol* 2011; 164: 652-656.

Dermoskopinin Pratik Kullanımı

Nevüsten Melanoma Dermoskopi

Murat Orhan Öztaş

Giriş

Melanom, melanositlerden köken alan malign bir tümör olup, çoğunlukla kutanöz orijindir. Oral, konjunktival, vajinal mukozalardan, uveal traktustan ve leptomenikslerden de kaynaklanabilir.¹ Gelişimsel olarak nöral tomurcuktan deriye yerleşen melanositik progenitör hücrelerin migratuvar özelliği, büyük olasılıkla melanomu oluşturan malign melanositlerde de saklı kalır. Bu migratuvar kapasite, melanomun yüksek metastatik potansiyele sahip oluşunu açıklayabilir.²

Melanom, insidansı tüm dünyada artarak önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir.³ Kutanöz melanom, deri kanserlerinin%5'ini oluşturmakla birlikte, ölümlerin %75'inden sorumlu, en agresif olanıdır. Deri kökenli maligniteler arasında en fatal olanıdır. Melanoma bağlı olarak yılda yaklaşık 7500 kişinin öldüğü hesaplanmaktadır. ABD'de yaşam boyu melanom geliştirme riskinin 1/80 olduğu saptanmıştır. Melanomada yıllık sağkalım %88 olarak bildirilmektedir .

Melanom hastalarının %35'inden fazlası 45 yaş altındadır. ABD'de 25-29 yaş arası genç adultlerde en sık görülen, 15-29 yaş arası adolesan ve genç adultlerde ikinci en sık görülen kanser türüdür.⁴ Melanomun başarılı yönetiminde en büyük faktör, erken tanı ile tümörün çıkarılmasıdır. Erken melanomlu (Breslow <1mm) hastanın 10 yıllık yaşam süresi %92 iken, ileri evre hastanın (Breslow >4mm) bu şansı %50'dir.⁵

Melanoma, prepubertal dönemde en çok nevuslar, özellikle de dev konjenital nevus üzerinde ortaya çıkmaktadır.⁶

Melanositik nevuslar, melanositlerin epidermis, dermis ya da hem epidermis hem de dermis içinde yuvalması sonucu oluşurlar. Nevusların oluşumunda rol oynayan moleküler değişiklikler tam olarak açıklanmamıştır. Melanomların bir kısmının melanositik nevuslardan köken alıyor olması, bu lezyonların klinik önemini arttırmaktadır.⁷

Etyopatogenez ve Risk Faktörleri

1. Lokalizasyon ve ultraviyole maruziyeti: En sık yerleşim erkeklerde gövde ve kadınlarda ekstremitelerdedir. Düzeni güneş maruziyeti olanlarda aralıklı maruziyete göre daha az melanoma rastlanmaktadır. 250 seans ve üzeri PUVA tedavisi alanlarda melanom riski 5 kat artmaktadır. Uzun süreli kümülatif UV ise lentigo malign melanoma gelişiminde etkilidir. Düzenli güneş koruyucu krem kullanımının, yeni melanom insidansını azalttığı gösterilmiştir.^{1,2,6}

2. Pigment özellikleri: sarı veya kırmızı sac, açık ten, mavi yeşil göz ve bariz çillenme, güneş yanığı öyküsü, melanom riskini arttırırken zencilerde melanom daha az görülmektedir.^{1,4}

Prof. Dr. Murat Orhan Öztaş
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, Ankara
E-Posta: murat.oztas@gmail.com

Tablo 1. Düz Pigmentsiz Lezyonlar^{6,14,25,26,27,28,29}

Tanı	Damar paternleri	İpucu
Aktinik keratoz	Yüz: Infundibuler açıklıkların çevresinde eritem. Diğer bölgeler: Eritem ya da nokta damarlar	Yüz: yuvarlak eritemin ortasında sarı veya turuncu klod beyaz halkalar kare şeklinde düzenlenen 4 beyaz nokta (polarize dermatoskopi) kepekler
Bowen hastalığı	Monomorf, yumak daha nadiren de nokta damarlar, bazen eritem (kırmızı ya da pembe yapısız alan)	Yumak damarlarda bazen kümeler veya çizgiler şeklinde düzenlenme kepekler
Bazal hücreli karsinoma, yüzeyel	Monomorf veya polimorf, başlıca kıvrımlı damarlar. Düzenlenme dallanan damarlar şeklinde olabilir. Bazen eritem ön planda (kırmızı ya da pembe yapısız alan)	Bazen kaotik düzenlenmiş beyaz çizgiler, ülserasyon, yapışık lif belirtisi ülserasyonu gösterebilir
Mastositoz	İnce retiküler damarlar	Kepek yok
Seboreik keratoz, düz	Monomorf veya polimorf, çizgi damarlar (yumak, ilmik ya da kıvrımlı)	Beyaz noktalar beyaz, sarı veya turuncu klodlar
Anjioma ve vasküler malformasyonlar	Monomorf, klodlar	Yok
Dermatofibroma	Pek çok damar paterni bulunabilir, fakat en sık nokta damarlar	Santral beyaz yapısız alan
Porokeratoz	Monomorf, noktalar	Periferde dairesel kepeklenme (kornoid lamella)

3. *Sosyoekonomik durum:* yüksek sosyoekonomik statüdeki kişilerde daha sık melanom görülmektedir.¹

4. *Ailesel melanom öyküsü:* Melanomlu kişilerde %6-12 oranında aile öyküsü bulunmaktadır. Yüzeyel melanom, multiple primer melanom, displastik nevus öyküsü de riski arttırmaktadır.

5. *Cinsiyet:* kadın erkek arasında sıklık açısından fark yoktur. 5 yıl üzerinde oral kontraseptif kullanımı melanom riskini artırır. Gebeliğin melanom prognozuna etkisi gösterilmemiştir.

6. *Genetik faktörler:* ailesel atipik melanositik nevus ve melanom sendromunda 9p21 bölgesindeki CDKN2A mutasyonu %40 oranında gösterilmiştir. Bu mutasyon varlığında 80 yasta %50 oranla melanom gelişimi mevcuttur. BRAF genindeki somatik mutasyonlar melanomların %66'ından sorumlu bulunmuştur.^{9,10}

7. *Melanositik nevuslar:* Melanomların %18-85 kadarı nevuslardan gelişmektedir.^{11,12,13} Hem displastik hem de non-displastik nevus sayısı arttıkça melanom riski artar. Dev konjenital melanositik nevuslarda risk 7 kat artar. Yine bir kişideki total nevus sayısının 100 ve daha fazla olması riski 7 katına çıkarmaktadır. Melanositik nevusla en fazla ilişkili tip yüzeyel yayılan melanom en az ilişkili tip ise lentigo maligna melanomadır. Geçmişte, nevus kaynaklı melanomaların önlenmesinde nevus eksizyonları önerilmişse de bu görüş günümüzde artık terk edilmiştir.¹¹

Dermoskopi, epidermal ve dermal yapıları daha iyi görünür hale getirerek, pigmente deri lezyonlarının in vivo incelenmesini sağlayan, noninvaziv bir tanı yöntemidir. Dermoskopik tanıda birçok tanıl ve algoritmik yaklaşım kullanılmış, bunlar arasında en yüksek doğruluğun patern analizi ile sağlandığı gösterilmiştir.¹⁴

Tablo 2. Nodüler Pigmentsiz Lezyonlar^{7,8,14,17,29,30,31,32}

Tanı	Damar paternleri	Dermatoskopik ipuçları ve dermatoskopi dışı ipuçları
Bazal hücreli karsinoma	Kıvrımlı, dallanan damarlar	Dermatoskopik ipuçları: Ülserasyon, beyaz çizgiler, yapısız beyaz
Keratoakantom	Radyal düzenlenen çizgi damarlar (düz, eğik, kıvrımlı, ilmik ya da dallanan)	Dermatoskopik ipuçları: Santral keratin tıkaç. (dallanan kıvrımlı damarlar keratin tıkaçın yakınındaysa daha kuvvetli bir ipucudur)
Skuamöz hücreli karsinoma	Yumak damarlar dahil her tür çizgi damarlar, bazen dallanan damarlar da bulunur	Dermatoskopik ipuçları: Bazen beyaz klodlar ve beyaz halkalar
Saydam hücreli akantoma	Serpiginöz düzenlenen yumak veya nokta damarlar	Yok
Ekrin poroma	Yumak, kıvrımlı ve dallanan damarlar, polimorf damarlar	Dermatoskopik ipuçları: Çizgi damarlar çok ince. Diğer ipuçları: Anatomik bölge (en sık el içi ve ayak tabanında oluşur)
Hemanjiyonlar ve vasküler malformasyonlar (piyojenik granülom dâhil)	Klod damarlar	Dermatoskopik ipuçları: Çizgi veya nokta damarlar genellikle yoktur. Piyojenik granülom: Kalın beyaz veya deri-renginde kesişen çizgiler, beyaz ya da kahverengi kenar. Diğer piyojenik granuloma ipuçları: Yakın zamanda travma öyküsü
Viral siğiller	Verruka plana: Nokta şeklinde monomorf damarlar. Verruka vulgaris: Herbiri ortasında nokta damar içeren deri-renginde veya beyaz klodlar. Verruka plantaris/palmaris: Kırmızıdan siyaha nokta ve çizgiler içeren sarı yapısız alan (kanama)	Klinik tablo, lezyonların dağılımı, öykü, lezyonların sayısı
Metastaz	Polimorf, çizgi damarlar, dallanan damarlar	Klinik tablo, öykü, lezyonların sayısı
Molluskum kontagiyozum	Radyal damarlar	Dermatoskopik ipuçları: Santral beyaz veya deri- renginde ya da turuncu klod
Merkel hücreli karsinoma	Dallanan damarlar ve diğer çizgi damarlar	Yok
Sebase bez hiperplazisi	Radyal damarlar, genellikle eğik ya da kıvrımlı	Dermatoskopik ipuçları: Santral beyaz ya da sarı klodlar. Damarlar merkezi geçmezler
Dermatofibroma	Nokta damarlar	Dermatoskopik ipuçları: Santral beyaz retiküler çizgiler veya beyaz yapısız alan. Diğer ipuçları: Palpasyonla sert, "Gamze belirtisi"

Nevus kaynaklı melanomların erken teşhisinde hastanın kendini muayenesi, total dijital fotoğraflama ve dijital dermoskopi gibi birçok yöntem önerilmektedir.

Dermoskopi melanomun erken tanısında artık klasikleşmiş bir tanı yöntemidir. Deneyimli bir kullanıcı tarafından uygulanan bu yöntem erken melanomun tanısını çok belirgin bir şekilde kolaylaştırmaktadır.

Birçok araştırma nevuslardan köken alan melanomların teşhisi için yıllık dermoskopik takibi önerirken¹⁵ bazı araştırmacılar ise sık takibi (iki ila dört ayda bir) önermektedir.¹⁶ Nevuslardan oluşan melanomların dermoskopik değişimlerinin oldukça hızlı, buna karşılık benign tabiatlı nevusların dermoskopik görünümünün ise oldukça stabil olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla nevusların takibi klinik pratikte önem kazanmaktadır.

Özellikle multiple nevuslu olan hastaların dijital dermoskopi ile ilk muayeneden üç ay sonra tekrar değerlendirilmesi, daha sonra yavaş gelişen melanomları yakalayabilmek için ise yıllık takibi bugün en çok önerilen yöntem olarak görülmektedir.¹⁷ Hastaların uzun süreli aralıklarla yapılan takibe uyumlarının da daha iyi olduğu gösterilmiştir.¹¹

Kaynaklar

1. Özdemir F. Malign Melanom. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2013; 6: 24-43.
2. Roesch A, Volkenandt M. Melanoma. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Holf HH, Landthaler M eds. *Braun-Falco's Dermatology*. 3rd ed. Verlag Heidelberg: Springer Medizin; 2009. p. 1416- 1432.
3. Godar DE. Worldwide increasing incidences of cutaneous malignant melanoma. *J Skin Cancer* 2011; 2011.
4. Bailey EC, Sober AJ, Tsao H, Mihm MC, Johnson TM. Cutaneous Melanoma. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8th ed. New York: Mc Graw Hill;2012. p. 1416-44.
5. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6199- 1206.
6. Lacoste C, Avril MF, Frassati-Biaggi A, Dupin N, Chrétien-Marquet B, Mahé E, Bodemer C, Vergier B, de la Fouchardière A, Fraitag S. Malignant Melanoma Arising in Patients with a Large Congenital Melanocytic Naevus: Retrospective Study of 10 Cases with Cytogenetic Analysis. *Acta Derm Venereol*. 2015 Jan 16. doi: 10.2340/00015555-2049. [Epub ahead of print].
7. Öztaş MO. Benign Melanositik Nevuslar. In: *Dermatoloji*. Tüzün Y, Güner MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Akşungur VA eds. 3. baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri 2008. p. 1865-1880.
8. Green AC, Williams GM, Logan V, Stratton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow up. *J Clin Oncol* 2011; 29: 257-263.
9. Meyle KD, Guldberg P. Genetic risk factors for melanoma. *Hum Genet* 2009; 126: 499-510.
10. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Ekins S, Clegg S et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417: 949-954.
11. Puig S, Malvey J. Monitoring patients with multiple nevi. *Dermatol Clin* 2013; 31: 565-577.

12. Kraemer KH, Tucker MA, Tarone R, et al. Risk of cutaneous melanoma in dysplastic nevus syndrome types A and B. *N Engl J Med* 1986; 315: 1615–1616.
13. Sober JA, Burstein JM. Precursors of skin cancer. *Cancer* 1995; 75: 645–650.
14. Şahin MT, Soyal MC. Deri Tümörlerinde Dermoskopi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2013; 6: 80-91.
15. Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Landthaler M, Stolz W. Long-term dermoscopic follow-up of melanocytic naevi: clinical outcome and patient compliance. *Br J Dermatol* 2003; 149: 79–86.
16. Kittler H, Binder M. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital dermoscopy: risks and benefits. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1379.
17. Argenziano G, Mordente I, Ferrara G, Sgambato A, Annese P, Zalaudek I. Dermoscopic monitoring of melanocytic skin lesions: clinical outcome and patient compliance vary according to follow-up protocols. *Br J Dermatol* 2008; 159: 331-336.

Dermoskopinin Pratik Kullanımı

Nevüs Dışı Tümörler

Bengü Nisa Akay

Giriş

Dermatoskopi, günümüzde ağırlıklı olarak pigmentli deri lezyonlarının çıplak gözle değerlendirilmesinde önemli ek morfolojik ayrıntıları göstererek olası tanının konulabilmesini kolaylaştıran, kişinin algısını artıran, basit ve non-invaziv bir inceleme yöntemidir. En çok melanositik nevus ve melanom gibi melanositik proliferasyonların yanı sıra, benign veya malign epitelyal neoplaziler, hemanjiyomlar ve vasküler malformasyonlar gibi non-melanositik lezyonlar da değerlendirme kapsamındadır. Temelde dermatoskopi, epidermis veya üst dermisteki pigmentli veya vasküler yapıların daha iyi çözünürlüğünün sağlanmasının, ayırıcı tanının çözümlenmesine yardımcı olabileceği durumlarda endikedir.

Pigment yapılarının bulunmaması pigmentsiz lezyonların tanısı için kullanabileceğimiz özelliklerin sınırlı olduğu anlamına gelmektedir. Melanin pigmentasyonu gösteren yapılar güncel diagnostik algoritmaların yapı taşları olduğu için, pigmentsiz lezyonların tanısı için alternatif yöntemlere gereksinim vardır. Pigmentli lezyonların dermatoskopik tanısının tersine, pigmentsiz lezyonlarda doğru tanı olasılığını arttırmak için, dermatoskopik özellikler klinik bulgularla desteklenmelidir.

Pigmentsiz Lezyonların Tanısında Kullanılan Özellikler

Melanin pigmentinin yokluğunda, pigmentsiz lezyonların tanısı için diğer özellikler kullanılmalıdır. Genelde, bu özellikler pigmentli lezyonlarda da görülür, ancak daha az spesifik oldukları için, pigmentli yapılar değerlendirilerek tanı konulurken daha az önem taşırlar. Pigmentsiz lezyonların tanısında kullanılan bazı özellikler çoğunlukla klinik olarak dermatoskopiden daha iyi değerlendirilirler.

Ülserasyon spesifik bir tanı için kuvvetli bir ipucu değildir, ancak belirgin bir travma öyküsünün yokluğunda malignite için iyi bir ipucudur. Ülserasyon dermatoskopik olarak genellikle kurumuş serum-kрут oluşumunu simgeleyen turuncu bir klod şeklinde görülür. Klodlar boyut olarak değişken, yuvarlak, oval, poligonal şekilli yapılardır (renkleri buldukları histopatolojik tabaka ve içeriklerine (örneğin melanin) göre değişir. Örneğin bazal hücreli karsinomada tanımlanan mavi-gri ovoid yuvaların karşılığı gri ve/veya mavi klodlardır) Ülserasyona bağlı kanama dermatoskopide ya kırmızı klodlar ya da kırmızı yapısız alan olarak izlenir. Özellikle temas sıvısı kullanıldığında, ülserasyon dermatoskopik olarak belirgin olmayabilir ve kompakt keratine benzeyebilir. Ancak, kumaş giysilerden ya da saçtan kopan yapışkan liflerin varlığı ülserasyon için dolaylı bir dermatoskopik ipucudur. Kumaş ya da saç kökenli lifler, serumun yapışkan içeriği nedeniyle, ülserasyon yüzeyine yapışma eğilimindedirler.

Ülserasyon gibi kepek de klinik olarak daha iyi değerlendirilebilir. Temas sıvısının (veya kros-polarizasyon) amaçlarından birisi de yüzey kepeğini daha geçirgen hale getirmektir. Bu işlem pigment yapılarının ve damarların daha iyi görünmesini sağlar, ancak ince kepeklerin de görünmez hale gelmesine yol açar. Dermatoskopide kepek, homojen olmayan, beyaz ya da gümüş rengi, poligonal klodlar şeklinde görülür.

Doç. Dr. Bengü Nisa Akay
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi, Dermatoloji AD, Ankara
E-Posta: nisaakay15@yahoo.com

Tablo 1. Düz Pigmentsiz Lezyonlar^{6,14,25,26,27,28,29}

Tanı	Damar paternleri	İpucu
Aktinik keratoz	Yüz: Infundibuler açıklıkların çevresinde eritem. Diğer bölgeler: Eritem ya da nokta damarlar	Yüz: yuvarlak eritemin ortasında sarı veya turuncu klod beyaz halkalar kare şeklinde düzenlenen 4 beyaz nokta (polarize dermatoskopi) kepekler
Bowen hastalığı	Monomorf, yumak daha nadiren de nokta damarlar, bazen eritem (kırmızı ya da pembe yapısız alan)	Yumak damarlarda bazen kümeler veya çizgiler şeklinde düzenlenme kepekler
Bazal hücreli karsinoma, yüzeysel	Monomorf veya polimorf, başlıca kıvrımlı damarlar. Düzenlenme dallanan damarlar şeklinde olabilir. Bazen eritem ön planda (kırmızı ya da pembe yapısız alan)	Bazen kaotik düzenlenmiş beyaz çizgiler, ülserasyon, yapışık lif belirtisi ülserasyonu gösterebilir
Mastositoz	İnce retiküler damarlar	Kepek yok
Seboreik keratoz, düz	Monomorf veya polimorf, çizgi damarlar (yumak, ilmik ya da kıvrımlı)	Beyaz noktalar beyaz, sarı veya turuncu klodlar
Anjioma ve vasküler malformasyonlar	Monomorf, klodlar	Yok
Dermatofibroma	Pek çok damar paterni bulunabilir, fakat en sık nokta damarlar	Santral beyaz yapısız alan
Porokeratoz	Monomorf, noktalar	Periferde dairesel kepeklenme (kornoid lamella)

Dermatoskopi ile pigmentsiz lezyonların paterni genellikle yapısız paterndir. Ancak bazı olgularda beyaz, sarı, turuncu, pembe ya da kırmızı klodlar ve daha nadiren de, beyaz çizgiler ve beyaz halkalar bulunabilir. Turuncu veya kırmızı klodların görüldüğü lezyonlar, pigmentli lezyonlar bölümünde de ayrıntılı olarak anlatıldığı gibi, pigmentli ya da pigmentsiz olarak değerlendirilebilirler.

Damarlar

Pigmentli lezyonların dermatoskopik değerlendirmesinde, kan damarlarının morfolojisi ikincil bir öneme sahiptir ve çok nadiren bir ipucu olma özelliği taşır; yani pigment patern ve renklerinden daha az önemlidir. Pigmentin yokluğunda, damar paternleri, pigmentsiz lezyonların tanısında büyük önem kazanırlar.

Damarlar nokta, klod ya da çizgi şeklinde görülebilirler. Çizgiler düz, eğik, ilmik, kıvrımlı, sarmal ya da yumak görünümünde olabilirler. Tek bir damar tipi hakimse bu 'monomorf' damar paternidir. Birden fazla damar tipi görülürse, patern 'polimorf' olarak adlandırılır. Damarın tiplerine ek olarak, düzenlenmeleri de tanısal bir önem taşıyabilir.

Yalnız Polarize Işık Dermatoskopisi ile Görülen Özellikler

Polarize aygıtlarla oluşan görüntüler geleneksel non-polarize dermatoskoplarla oluşan görüntülere benzer olmasına karşın, aralarında bazı farklar vardır. Üç tip beyaz yapı yalnız polarize dermatoskoplarla görülür.

Dik beyaz çizgiler: Birbirlerine dik açıyla düzenlenen iki grup çizgi (kısa ya da uzun olabilen ancak birbirleriyle kesilmeyen) özel bir düzenlenme oluştururlar. Bu beyaz çizgiler melanomda, Spitz nevusta, bazal hücreli

Tablo 2. Nodüler Pigmentsiz Lezyonlar^{7,8,14,17,29,30,31,32}

Tanı	Damar paternleri	Dermatoskopik ipuçları ve dermatoskopi dışı ipuçları
Bazal hücreli karsinoma	Kıvrımlı, dallanan damarlar	Dermatoskopik ipuçları: Ülserasyon, beyaz çizgiler, yapısız beyaz
Keratoakantom	Radyal düzenlenen çizgi damarlar (düz, eğik, kıvrımlı, ilmik ya da dallanan)	Dermatoskopik ipuçları: Santral keratin tıkaç. (dallanan kıvrımlı damarlar keratin tıkaçın yakınındaysa daha kuvvetli bir ipucudur)
Skuamöz hücreli karsinoma	Yumak damarlar dahil her tür çizgi damarlar, bazen dallanan damarlar da bulunur	Dermatoskopik ipuçları: Bazen beyaz klodlar ve beyaz halkalar
Saydam hücreli akantoma	Serpiginöz düzenlenen yumak veya nokta damarlar	Yok
Ekrin poroma	Yumak, kıvrımlı ve dallanan damarlar, polimorf damarlar	Dermatoskopik ipuçları: Çizgi damarlar çok ince. Diğer ipuçları: Anatomik bölge (en sık el içi ve ayak tabanında oluşur)
Hemanjiyonlar ve vasküler malformasyonlar (piyojenik granülom dâhil)	Klod damarlar	Dermatoskopik ipuçları: Çizgi veya nokta damarlar genellikle yoktur. Piyojenik granülom: Kalın beyaz veya deri-renginde kesişen çizgiler, beyaz ya da kahverengi kenar. Diğer piyojenik granuloma ipuçları: Yakın zamanda travma öyküsü
Viral siğiller	Verruka plana: Nokta şeklinde monomorf damarlar. Verruka vulgaris: Herbiri ortasında nokta damar içeren deri-renginde veya beyaz klodlar. Verruka plantaris/palmaris: Kırmızıdan siyaha nokta ve çizgiler içeren sarı yapısız alan (kanama)	Klinik tablo, lezyonların dağılımı, öykü, lezyonların sayısı
Metastaz	Polimorf, çizgi damarlar, dallanan damarlar	Klinik tablo, öykü, lezyonların sayısı
Molluskum kontagiyozum	Radyal damarlar	Dermatoskopik ipuçları: Santral beyaz veya deri- renginde ya da turuncu klod
Merkel hücreli karsinoma	Dallanan damarlar ve diğer çizgi damarlar	Yok
Sebase bez hiperplazisi	Radyal damarlar, genellikle eğik ya da kıvrımlı	Dermatoskopik ipuçları: Santral beyaz ya da sarı klodlar. Damarlar merkezi geçmezler
Dermatofibroma	Nokta damarlar	Dermatoskopik ipuçları: Santral beyaz retiküler çizgiler veya beyaz yapısız alan. Diğer ipuçları: Palpasyonla sert, "Gamze belirtisi"

karsinoma ve dermatofibromada görülürler. Bunlar retiküler beyaz çizgilerle karıştırılmamalıdır. Retiküler beyaz çizgiler birbirleri ile kesişirler ve non-polarize dermatoskoplarla da görülebilirler.

Yapısız beyaz: Bazı bazal hücreli karsinoma ve dermatofibromalarda, bazen beyaz çizgilerle birlikte yapısız beyaz alanlar bulunabilir.

Kare şeklinde düzenlenen dört beyaz nokta (dört-nokta klodu): Bu yapı özellikle aktinik keratozlarda bulunur, ancak daha nadiren güneş hasarlı derideki melanomlarda ve hatta güneş hasarlı deride herhangi bir lezyon olmadan da görülebilir. Non-polarize dermatoskoplarla bu yapı daha az belirgin tek bir klod şeklinde görülür.

Pigmentsiz Lezyonların Tipi ve Ayırıcı Tanıları

Öncelikli bir ilke olarak, belirgin ve inandırıcı bir travma öyküsünün yokluğunda, her ülsere pigmentsiz lezyon histopatolojik incelemeye gönderilmelidir. Ülserasyonun yokluğunda, tanıda ilk aşama, düz lezyonların nodüler lezyonlardan ayrılmasıdır, çünkü aynı damar morfolojisinin, lezyonun düz ya da nodüler olmasına bağlı olarak, diagnostik önemi farklıdır. Düz lezyonlar yatay boyutu vertikal boyutundan daha büyük olan lezyonlardır (maküller, düz papüller ve plaklar). Tüm diğer lezyonlar ise nodülerdir. Aynı damar morfolojisinin nodüler ve düz lezyonlarda farklı diagnostik önem taşımasını yanısıra, damar morfolojisi lezyon kalınlığı ile de değişiklik gösterir. Yüzeysel vasküler pleksustan çıkan ve deri yüzeyine doğru uzanan kapiller ilmikler, bakıldığı açıya bağlı olarak, noktalar ya da eğik veya ilmik çizgiler olarak görülürler. Düz lezyonlarda, bu lezyonların çoğunlukla uçları izlendiği için, noktalar ya da kısa eğik çizgiler olarak görülürler. Lezyon kalınlaştıkça, daha çok sayıda damar oblik izlenir, ve bunlar da ilmik damarlar olarak görülürler. Malin neoplazilerde, neoplazi kalınlaştıkça neovaskülarizasyon da daha sıktır.

Düz Pigmentsiz Lezyonlar

Neredeyse tüm pigmentli lezyonlar zaman zaman pigmentsiz de görülebildikleri için, düz pigmentsiz lezyonların ayırıcı tanısı, melanositik ve non-melanositik lezyonların hemen tüm spektrumunu kapsar. Neoplazilerin bu spektrumuna ek olarak, değişik inflamatuvar deri hastalıkları da mutlaka dikkate alınmalıdır.

Pigmentsiz, deri renginden kırmızıya kadar değişen renkte plaklar şeklinde görülebilen melanositik lezyonlar Clark nevuslar, "yüzeysel" veya "yüzeysel ve derin" doğumsal nevuslar, Spitz nevuslar ve elbette melanomdur. Düz ve pigmentsiz görülen başlıca non-melanositik lezyonlar aktinik keratoz, Bowen hastalığı, yüzeysel bazal hücreli karsinoma ve hatta zaman zaman seboreik keratoz ve dermatofibromadır. Psoriasis, numuler dermatit, porokeratoz ve liken planus gibi birçok inflamatuvar deri hastalığı da klinik olarak düz pembe lezyonlar şeklinde görülür.

Düz pigmentsiz lezyonların analizi klinik değerlendirme ile başlar, özellikle kepek ve ülserasyonun varlığı ya da yokluğu ve lezyonun tek ya da birden fazla olması önem taşır. Ek ipuçlarının değeri ayırıcı tanıya bağlı olarak değişir. Kepek Bowen hastalığının önemli bir özelliğidir, elbette psoriasisde de görülür, ancak yüzeysel bazal hücreli karsinoma ve melanositik lezyonlarda nadiren bulunur. Bazal hücreli karsinoma ya da melanositik lezyonlarda kepek görüldüğünde, bu hemen her zaman kaşıma veya ovma gibi bir irritasyona bağlıdır.

Neoplazilerin tek, inflamatuvar olayların ise çok sayıda olma eğiliminde olduğu genellikle doğru olmasına karşın, bu her olguda da geçerli değildir. Özellikle aktinik keratoz sıklıkla multipldir. En önemlisi, soliter pigmentsiz bir neoplazi en sık Bowen hastalığı, ancak nadiren melanoma bile multipl psoriasis plakları arasında gizlenmiş olabilir.

Bir sonraki aşamada dermatoskopiye geçilir. Başlıca düz pigmentsiz lezyonlar ve dermatoskopideki görünimleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Pigmentli lezyonlara benzer şekilde, genellikle önce patern değerlendirilir. Burada bizi ilgilendiren pigment paterni değil damarların paternidir. Bunu da ek ipuçlarının değerlendirilmesi izler. Renkler, doğal olarak pigmentsiz lezyonlarda dikkate alınmaz. Bu da düz pigmentsiz lezyonlar için oldukça basit bir algoritmaya yol açar.

Eğer monomorf damar paterni varsa, nokta, klod ve çizgi damarlar arasında ayırım yapmak gerekir. Nokta damarların bulunduğu olgularda, ayırıcı tanı Bowen hastalığı, aktinik keratoz, psoriatik plak gibi inflamatuvar deri hastalıkları, porokeratoz, ya da benin melanositik lezyonları içerir. İlk dört hastalıkta hemen her zaman kepekler izlenirken (bazen dermatoskopide görülmeyebilir) melanositik lezyonlarda kepek genellikle yoktur. Daha ileri ayırım klinik bağlamda ve ek ipuçları temelinde olabildiğince gerçekleştirilir.

Kırmızı klodlar (klod şeklindeki damarlar) hemanjiyom veya vasküler malformasyonu gösterir. Yumak damarlar, özellikle de kümeler ya da çizgiler şeklinde düzenlenen büyük yumaklar, Bowen hastalığını gösterir. Küçük yumak damarlar psoriasis ve diğer inflamatuvar hastalıklarda da görülür, ancak nokta damarlar daha sıktır. Kıvrımlı damarlar yüzeysel bazal hücreli karsinomada görülür, ancak bu tanı bazal hücreli karsinomanın diğer spesifik ipuçlarının varlığında daha güvenilirdir.

Damarların yokluğunda diffüz eritem varsa, diğer ipuçları olmadan dermatoskopinin anlamlı bir katkısı olmaz. Örneğin, yüzde, ortalarında sarı ya da turuncu klodların bulunduğu infundibulumların çevresinde eritem paterni aktinik keratozda görülür. Beyaz halkalar aktinik keratozda görülür, ancak beyaz halkaların varlığı invaziv skuamöz hücreli karsinomanın dikkate alınmasına da yol açmalıdır.

Retiküler damar paterni ileri derecede nonspesifik olması nedeniyle algoritmaya katılmamıştır (örneğin, kronik güneş hasarlı deride de oluşur). İnce retiküler damarlar mastozitozun spesifik bir tipi olan telenjiyektazy makülaris eruptiva perstansda bulunur. Kalın retiküler damarlar "örümcek nevüs"ta (nevus araneus) görülür. Burada, bazen pulsasyon da izlenen santral bir nokta damar (kanı taşıyan arteriyol) sıklıkla görülür. Bazen dermatofibromalar da pigmentsiz şekilde oluşabilirler. Dermatofibromalarda herhangi bir vasküler patern bulunabilirse de, sıklıkla monomorf nokta paterni görülür. Tipik santral beyaz yapısız alan bazen pigmentsiz dermatofibromalarda bile belirgindir.

Damar paterni polimorf olduğu zaman, birden fazla paternli pigmentli lezyonlarda olduğu gibi, değerlendirmeye aşamalı olarak devam edilir. Araştırmacı önce nokta damarların bulunup bulunmadığına karar verir. Eğer nokta damarlar varsa melanom kesin olarak dışlanamaz ve lezyon histopatolojik incelemeye gönderilmelidir. Nokta damarlar yok fakat polimorf çizgi damarlar varsa (yumak, kıvrımlı ve ilmik damarları içeren), araştırmacı yüzeysel bazal hücreli karsinoma, Bowen hastalığı ya da seboreik keratoz düşünmelidir. Yüzeysel bazal hücreli karsinoma olgularında, hakim yapılar ince kıvrımlı damarlardır, oysa Bowen hastalığında yumak damarlar ön plandadır. Seboreik keratozda, ilmik damarlar dahil çizgi damarların tüm tipleri bulunabilir. Bununla birlikte, olguların büyük bölümünde bir ya da daha fazla beyaz noktalar ve beyaz, sarı veya turuncu klodlar da bulunur.

Nodüler Pigmentsiz Lezyonlar

Pigmentsiz nodüler lezyonların değerlendirilmesi dermatoskopinin en zor alanlarından biridir. Dikkate alınması gereken ayırıcı tanılar çok sayıdadır. Benin pigmentsiz nodüler non-melanositik lezyonlar arasında, seboreik keratoz, dermatofibroma, verrukalar (molluskum contagiosum dahil), infeksiyöz nodüller (örneğin layşmanyazis), prurigonun tüm formları, (örneğin 'picker's nodulleri'), anjioma (piyojenik granülom dahil), sebace bez hiperplazisi, saydam hücreli akantoma ve ektrin poroma gibi nadir görülen benin neoplazislerle yer alır. Non-melanositik maligniteler, skuamöz hücreli karsinoma (keratoakantoma dahil), bazal hücreli karsinoma, Merkel hücreli karsinoma gibi nadir deri maligniteleri, ve herhangi bir malignitenin deri metastazlarını kapsar.

Başlıca nodüler pigmentsiz lezyonlar ve dermatoskopik görünümleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Lezyonların tanımlamalarına bakıldığında damar morfolojilerinin taniya çok az oranda katkı verdiği görülmektedir. Düz lezyonların tersine, nodüllerde monomorf ve polimorf damar paterni arasında ayırım yapmak anlamsızdır.

Damarlar dışında ek ipuçları genellikle yoktur ve bu da sınıflandırmayı daha da güçleştirmektedir. O nedenle pigmentsiz nodüllerde algoritma çok basit ancak çok spesifik değildir; araştırmacı güvenilir bir şekilde spesifik benign hastalık tanısı koymadıkça, lezyon histopatolojik incelemeye gönderilmelidir.

Nodüler pigmentsiz lezyonlarda çok sayıdaki tanı olasılıklarının varlığı ve vasküler paternlerin spesifitesinin az olması, bizim hala spesifik taniya ulaşabilmek için işleyen bir algoritmamızın olmadığı anlamına gelmektedir. Yalnızca iki genel kural vardır. Daha önce vurgulandığı gibi, belirgin ve inandırıcı bir travma öyküsü yoksa, her pigmentsiz ülserli lezyon histopatolojik incelemeye gönderilmelidir. Damarların rastgele dağıldığı pigmentsiz nodüller de, güvenilir olarak spesifik bir benign tanı konmadığı sürece, histopatolojiye gönderilmelidirler.

Bazen doğru taniya ulaşılmasını sağlayan bir bulgu da damarların spesifik düzenlenmeleridir. Yumak damarların serpiginöz düzenlenmesi başka bir tanı düşünülmesine gerek kalmayacak kadar saydam hücreli akantoma için spesifiktir. Yumak damarlar dışındaki tüm damar tipleri radyal düzenlenebilirler. Radyal düzenlenen damarlar, sebace bez hiperplazisinde (ek ipucu: santral lokalizasyonda çok sayıda beyaz ya da sarı klodlar), molluskum kontagiyozumda (ek ipucu: santral lokalizasyonda deri-renginde ya da turuncu tek klod) ve keratoakantomada (ek ipucu: santral lokalizasyonda beyaz, sarı ya da turuncu olabilen keratin tıkaç) bulunur. Keratoakantomadaki radyal düzenlenen damarlar çizgi, ilmik, eğik ya da dallanan kıvrımlı damarlar olabilir. Bazen dermatoskopi ile erozyondaki keratin tıkaç ve santral ülser arasında ayırım yapmak olanaksız olabilir. Bu önemli bir ayırımdır, çünkü radyal düzenlenen damarlar, lezyonun etyolojisi ile ilgili olmaksızın, ülser etrafında bulunabilirler.

Bir diğer özel düzenlenme de deri-renginde poligonallı klodların ortalarında çizgi damarların bulunmasıdır (santral düzenlenme). Bu damarlar polimorfik olabilirler, ancak kalın eğik çizgiler içerirlerse, Unna nevus ya da Miescher nevusun göstergesidirler.

Bazal hücreli karsinomadaki spesifitesine gereğinden fazla önem verilen bir diğer spesifik damar düzenlenmesi de dallanan kıvrımlı damarlardır. Elbette dallanan damarların bulunduğu pigmentsiz nodüler lezyonlarda bazal hücreli karsinoma en sık rastlanan tanıdır, ancak prensip olarak, dermiste yüzeysel damar pleksusunun altına inen her invaziv tümörde bu damar paterni bulunabilir. Bu durum kistler, benign adneks tümörleri, (örn. trikoblastoma veya poroma), keratoakantoma ve diğer tip skuamöz hücreli karsinomalar için de geçerlidir. Nadir görülen bir nöroendokrin karsinoma olan Merkel hücreli karsinoma için ve primer malignitenin kökeni ne olursa olsun deri metastazları için de geçerlidir. Burada da, güvenilir bir spesifik benign tanının yokluğunda, dallanan kıvrımlı damarların bulunduğu pigmentsiz nodüller histopatolojik incelemeye gönderilmelidir.

Melanoma pigmentsiz bir nodül oluşturduğunda damarlar genellikle polimorfudur ve rastgele düzenlenmişlerdir. Sarmal damarlar sık görülmezler, ancak görüldüklerinde melanoma için, özellikle primer fakat bazen de metastatik melanoma için oldukça spesifiktirler. Nokta veya çizgi damarlarla birlikte pembe ya da kırmızı klodlar da melanoma açısından dikkatle değerlendirilmelidir.

Özet olarak, araştırmacı pigmentsiz lezyonları patern analizi yöntemiyle araştırmaya çalıştığında, dermatoskopinin sınırları ile yüz yüze gelir. Yine de, bazı olgularda dermatoskopi, doğru yönü gösteren ve çıplak gözle bakıldığında gizli kalan işaretleri açığa çıkarabilir. Ancak, yöntemin sınırlarını zorlayan kararlar vermekten kaçınmak gerekir. Deneyim, pigmentsiz lezyonların tanısında pigmentli olanlara göre kararsızlığın daha fazla olduğunu göstermiştir, o nedenle pigmentsiz lezyonlarda doğru tanı için histopatolojiye daha fazla gereksinim duyulacaktır.

Kaynaklar

"Nevüs Dışı Tümörler" konusunun hazırlanmasında Harald Kittler'in *Dermoscopy - An Algorithmic Method Based on Pattern Analysis.* Harald Kittler, Cliff Rosendahl, Alan Cameron, Philipp Tschandl" Vienna [Austria] : Facultas.wuv, [2011] kitabı temel alınmıştır. Bu kitabın dilimize tercümesini Prof. Dr. Cengizhan Erdem ile birlikte gerçekleştirdik.

Amelanotik melanoma

1. De Giorgi V, Sestini S, Massi D et al. Dermoscopy for "true" amelanotic melanoma: a clinical dermoscopic pathologic case study. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Feb; 54(2): 341–4.
2. Jaimes N, Braun RP, Thomas L, et al. Clinical and dermoscopic characteristics of amelanotic melanomas that are not of the nodular subtype. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011 May 18.
3. Menzies SW, Kreusch J, Byth K et al. Dermoscopic evaluation of amelanotic and hypomelanotic melanoma. *Arch Dermatol.* 2008 Sep; 144(9): 1120–7.
4. Pizzichetta MA, Talamini R, Stanganelli I et al. Amelanotic/hypomelanotic melanoma: clinical and dermoscopic features. *Br J Dermatol.* 2004 Jun; 150(6): 1117–24.
5. Zalaudek I, Argenziano G, Kerl H, et al. Amelanotic/Hypomelanotic melanoma – is dermoscopy useful for diagnosis? *J Dtsch Dermatol Ges.* 2003 May; 1(5): 369–73.

Layşmanyazis

1. Llambich A, Zaballos P, Terrasa F, et al. Dermoscopy of cutaneous leishmaniasis. *Br J Dermatol.* 2009 Apr; 160(4): 756–61.

Mastositoz

1. Akay BN, Kittler H, Sanli H et al. Dermoscopic findings of cutaneous mastocytosis. *Dermatology.* 2009; 218(3): 226–30.
2. Arpaia N, Cassano N, Vena GA. Lessons on dermoscopy: pigment network in nonmelanocytic lesions. *Dermatol Surg.* 2004 Jun; 30(6): 929–30.
3. Vano-Galvan S, Alvarez-Twose I, Heras Ede L, et al. Dermoscopic features of skin lesions in patients with mastocytosis. *Arch Dermatol.* 2011 Aug; 147(8): 932–40.

Saydam hücreli akantoma

1. Akin FY, Ertam I, Ceylan C, et al. Clear cell acanthoma: new observations on dermoscopy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008 May-Jun; 74(3):285-7.

Hemanjioma

1. Sahin MT, Demir MA, Gunduz K et al. Targetoid haemosiderotic haemangioma: dermoscopic monitoring of three cases and review of the literature. *Clin Exp Dermatol.* 2005 Nov; 30(6): 672–6.

Porokeratoz

1. Delfino M, Argenziano G, Nino M. Dermoscopy for the diagnosis of porokeratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004 Mar; 18(2): 194–5.
2. Panasiti V, Rossi M, Curzio M et al. Disseminated superficial actinic porokeratosis diagnosed by dermoscopy. *Int J Dermatol.* 2008 Mar; 47(3): 308–10.
3. Pizzichetta MA, Canzonieri V, Massone C, Soyer HP. Clinical and dermoscopic features of porokeratosis of Mibelli. *Arch Dermatol.* 2009 Jan; 145(1): 91–2.

Ektrin poroma

1. Ferrari A, Buccini P, Silipo V et al. Eccrine poroma: a clinical- dermoscopic study of seven cases. *Acta Derm Venereol.* 2009; 89(2): 160–4.
2. Nicolino R, Zalaudek I, Ferrara G et al. Dermoscopy of eccrine poroma. *Dermatology.* 2007; 215(2): 160–3.

Sebase bez hiperplazisi

1. Bryden AM, Dawe RS, Fleming C. Dermatoscopic features of benign sebaceous proliferation. *Clin Exp Dermatol.* 2004 Nov; 29(6): 676–7.
2. Zaballos P, Ara M, Puig S, Malvey J. Dermoscopy of sebaceous hyperplasia. *Arch Dermatol.* 2005 Jun; 141(6): 808.

Skuamöz hücreli karsinoma/Bowen hastalığı/Aktinik keratoz

1. Bugatti L, Filosa G, De Angelis R. Dermoscopic observation of Bowen's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004 Sep; 18(5): 572–4.
2. Pan Y, Chamberlain AJ, Bailey M, et al. Dermoscopy aids in the diagnosis of the solitary red scaly patch or plaque-features distinguishing superficial basal cell carcinoma, intraepidermal carcinoma, and psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Aug; 59(2): 268–74. Epub 2008 Jun 11.
3. Zalaudek I, Argenziano G, Leinweber B et al. Dermoscopy of Bowen's disease. *Br J Dermatol.* 2004 Jun; 150(6): 1112–6.
4. Zalaudek I, Di Stefani A, Argenziano G. The specific dermoscopic criteria of Bowen's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006 Mar; 20(3): 361–2.
5. Zalaudek I, Giacomel J, Argenziano G et al. Dermoscopy of facial nonpigmented actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2006 Nov; 155(5): 951–6.
6. Zalaudek I, Giacomel J, Schmid K, et al. Dermoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: A progression model. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Aug 10.

Bazal hücreli karsinoma

1. Carroll DM, Billingsley EM, Helm KF. Diagnosing basal cell carcinoma by dermoscopy. *J Cutan Med Surg.* 1998 Oct; 3(2): 62–7.
2. Giacomel J, Zalaudek I. Dermoscopy of superficial basal cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2005 Dec; 31(12): 1710–3.

Anjiokeratoma

1. Zaballos P, Daufi C, Puig S et al. Dermoscopy of solitary angiokeratomas: a morphological study. *Arch Dermatol.* 2007 Mar; 143(3): 318–25.

Dermatofibroma

1. Puig S, Romero D, Zaballos P, Malvey J. Dermoscopy of dermatofibroma. *Arch Dermatol.* 2005 Jan; 141(1): 122. Arpaia N, Cassano N, Vena GA. Dermoscopic patterns of dermatofibroma. *Dermatol Surg.* 2005 Oct; 31(10):1336–9.
2. Zaballos P, Puig S, Malvey J. Dermoscopy of atypical dermatofibroma: central white network. *Arch Dermatol.* 2006 Jan; 142(1): 126.
3. Kilinc Karaarslan I, Gencoglan G, Akalin T, Ozdemir F. Different dermoscopic faces of dermatofibromas. *J Am Acad Dermatol.* 2007 Sep; 57(3): 401–6.

Piyojenik granuloma

1. Zaballos P, Carulla M, Ozdemir F, et al. Dermoscopy of pyogenic granuloma: a morphological study. *Br J Dermatol.* 2010 Dec; 163(6): 1229–37.
2. Zaballos P, Llambrich A, Cuéllar F et al. Dermoscopic findings in pyogenic granuloma. *Br J Dermatol.* 2006 Jun; 154(6): 1108–11.

Tedavisinde Zorlandığımız Hastalıklar 1

Tekrarlayan Aft

Selda Pelin Kartal Durmazlar

Giriş

"Aftöz" teriminin kullanımı Hipokrat (MÖ 460-370) dönemine kadar uzanmaktadır. Aft kelimesi yanma, ateşlenme, iltihaplanma anlamlarına gelen Yunanca bir sözcüktür ve Hipokrat tarafından oral ülserleri tanımlamak için kullanılmıştır. Genel kullanımda ise "aft" başka şekilde tanımlanmamış ülser anlamındadır. Geçmişte aftöz ülser ile aftöz stomatit terimleri de zaman zaman birbirinin yerine kullanılmış, bugün artık daha çok aftöz stomatit terimi tercih edilmektedir.¹

Aftöz ülserlerle başvuran hastalar nadiren tek atak hikayesi verir. Genellikle hastalarda periyodik bir seyir gözlemlenir ve bu nedenle hastalık "rekürren aftöz stomatit" (RAS) olarak adlandırılmıştır.^{1,2}

RAS oral mukozanın tekrarlayan ülserasyonu şeklinde ve sıklıkla çocuklukta özellikle de adolesan dönemde görülür. Ciddiyeti ve sıklığı yaşla azalma eğilimindedir. Aftın başlangıç yaşı daha ileri yaşlarda olursa altta yatan bir hastalık olabileceği düşünülebilir. Ülserler ağrılı, belirgin kenarlı, yuvarlak-oval, eritematöz halo ile çevrili, üzeri sarımsı psödomembran ile kaplı nekrotik merkezlidir.¹⁻⁴ Aftöz ülserler genel popülasyonda oral mukozaya hastalıklarının %20'sini oluşturur. Yüksek sosyoekonomik gruplarda, kadınlarda ve sınav dönemindeki öğrenciler gibi stres altındaki insanlarda prevalansı artmaktadır.²⁻⁴

RAS idiyopatik olarak veya tetikleyici faktörlerin etkisi sonucu ortaya çıkar. RAS'ın oluşmasında ailesel eğilimin rolü gösterilmiştir. Hastaların % 42'sinden fazlasının birinci derece yakınlarında da RAS görülmektedir. Ayrıca, RAS'lı hastaların hücrel immunitelerinde değişiklik olduğu düşünülmektedir. RAS'lı hastaların periferik kanlarında artmış CD8+ (sitotoksik/baskılayıcı T lenfosit) ve azalmış CD4+ (yardımcı T lenfosit) seviyelerine rastlanır. İmmun sistemi baskılanan ve CD4 seviyesi 100 hücre/ml'nin altında olan hastalarda major afta benzeyen ülserler oluşma eğilimindedir.³ Lokal ve sistemik koşullar ile genetik, immunolojik ve mikrobiyal faktörlerin hepsi RAS patogenezinde rol oynayabilir (Tablo 1).

RAS klinik seyrine göre basit veya kompleks olarak ayrılabilir. Basit form; yıl içinde uzun ülersiz periyotlar ile birlikte minör, majör veya herpetiform tiplerin görülebildiği formdur. Kompleks form ise; eski lezyonların iyileşirken yenilerinin oluştuğu ve sürekli bir hastalık aktivitesinin olduğu formdur. Kompleks aftlar, Behçet hastalığı olmaksızın, multiple (≥ 3), rekürrent oral ve genital aftlar olarak tanımlanmıştır.⁵ RAS hastalarının aile hikayesi pozitif olanlarında ülserler daha erken yaşlarda başlar ve semptomlar daha ciddi olabilir.⁵ RAS klinik özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

RAS ile sıkı ilişkisi olan hastalıklar vardır. Bunlara örnek; Behçet hastalığı, Reiter Sendromu, MAGIC (Enfekte kırıkta birlikte oral ve genital ülser sendromu, PFAPA (Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenit) sendromu, sweet's sendromu, siklik nötropeni ve hematinik eksikliklerdir. Her ne kadar bu nedenler tanı anında dışlanmalı ise de bazı nadir durumlar da göz ardı edilmemelidir. Behçet hastalığının diğer bulguları ortaya çıkmadan önce, uzun süre sadece tekrarlayan oral aft bulgusu olabileceği akıldan tutulmalı ve bu nedenle de bir "forme fruste Behçet?" akla gelmelidir.^{5,6} Tablo 3'de RAS ayırıcı tanısı özetlenmiştir.

Doç. Dr. Selda Pelin Kartal Durmazlar
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji AD, Ankara
E-Posta: pelin@dr.com

Tablo 1. RAS Etiyolojik Faktörler

Predispozan Faktörler	Çevresel Faktörler
Kalıtım	Travma
Yaş ve Cinsiyet	Stres
Diyet Alışkanlıkları ve Gıda Hipersensivitesi Hormonal Değişiklikler	
İlaçlar	
Hematinik Yetmezlikler	
B12 vitamin yetersizliği	
Demir yetersizliği	
Folat yetersizliği	
Enfeksiyöz Faktörler	Virale Enfeksiyon
Bakteriyel Enfeksiyon	
Streptokokkus mitis (S.mitis)	Herpes simpleks virüs (HSV)
Streptokokkus sanguis (S.sanguis)	Varicella zoster virüs (VZV)
Helikobakter pylori (H.pylori)	Sitomegalovirüs (CMV)
	Human herpes virüsü-6, -7 (HHV-6, HHV-8)
	Human papilloma virüsü (HPV)

Tablo 2. RAS Klinik Özellikler

Özellikler	Klinik Bulgu		
	Minör aft	Majör aft	Herpetiform ülser
Boyut(çap mm)	5-10	> 10	< 5
Süre	10-14 gün	> 2 hafta	10-14 gün
Skatris oluşturma	Hayır	Evet	Hayır
%	75-85	10-15	5-10

RAS Tedavisi

Günümüzde etiyolojik faktörler net olarak ortaya konulmadığından, RAS için küratif bir tedaviden söz edememekteyiz. Bu nedenle tedavi amacımız semptomları, ülser sayı ve boyutunu azaltmak ve remisyonu uzatmaktır. Tedavi yöntemi ise orofasiyal ağrının şiddetine, hastalığın süresine, rekürrenslerin sıklığına, ülserlerin sayısı ve yerleşim yerine göre seçilir. Tedaviye başlamadan önce predispozan faktörler araştırılmalı ve mümkünse ortadan kaldırılmalıdır. Genel kanı, yapılan laboratuvar tetkiklerine göre defisit saptanması durumunda uygun replasman tedavilerinin başlanması yönündedir.^{2,7-9} RAS tedavi alternatifleri Tablo 4'de özetlenmiştir.¹⁰⁻²⁶

RAS tedavisi mutlaka topikal tedavi ile başlamalıdır. Topikal tedaviye genellikle % 0.2 klorheksidin gibi anti-inflamatuar ve antiseptik ajanlarla başlanır. Topikal tedavilerde amaç ağırlı olan aftların ağrısını azaltmak ve iyileşme zamanını kısaltmaktır. Böylece hastaların oral alımlarının olumsuz etkilenmemesi sağlanır. Rekürrens veya remisyon hızına etkileri ise yoktur/kısıtlıdır. Topikal ve intralezyonel kortikosteroidler lokal anestezi ve anti-inflamatuar ajanların kombine tedavisinden yarar görmeyen hastalarda kullanılır. Güçlü anti-inflamatuar etkilerinden dolayı da çoğu zaman topikal tedavide ilk seçenektir. Kortikosteroidlerin daha güçlü preparatları daha etkilidir. Orabaz gibi selülöz bileşikleriyle kombine edilerek kullanıldıklarında ilaç

Tablo 3. RAS Ayırıcı Tanı

Hastalık	Potansiyel ayırd ettirici özellikler
A.İnfeksiyöz nedenler	
Viral	
HSV	Vezikül varlığı, Tzank testi (inkluzyon cisimciği içeren dev hücreler)
CMV	İmmüsupresyon, histolojik bulgular (multinükleer dev hücreler)
VZV	Tipik deri lezyonları
Koksaki virus	Genelde çocuklarda, el/ayak/kalça lezyonları
Treponemal	
Sifiliz	Sifiliz RPR/FTA testi pozitif, farklı deri lezyonları
Fungal	
Kryptosporidium	
Mukormikozis	İmmüsupresyon, kronik seyir, biyopsi ve kültür pozitif
Histoplazmozis	
B.Otoimmün nedenler	
Behçet sendromu	Genital ülserler, üveit, retinit
MAGIC sendromu	Behçet hastalığının bir varyantı
Reiter sendromu	Artrit, Üveit, Konjuktivit, HLA B27
İBH	Tekrarlayan kanamalı veya müköz diyare, GI ülserler
Lupus Eritematosus	Kelebek tarzı döküntü, ANA pozitifliği
Büllöz pemfigoid	Ek deri bulguları
Pemfigus vulgaris	Ek deri bulguları
C. Hematolojik	
Sıklık nötropeni	Periyodik ateş, nötropeni
D. Neoplaziler	
Yaşlı hücreli karsinom	Kronik seyir, ağrısız lezyon, histopatolojik bulgular
HSV: Herpes simpleks virüs, CMV:Sitomegalo virüs, VZV: Varisella zoster virüs, RPR/FTA: Rapid plasma reagin/fluorescein treponema antibody test, İBH: İnflamatuar barsak hastalığı	
GI: Gastrointestinal, ANA: Antinuclear antikor	

mukozaya daha iyi tutunur. Gargara, oral sprey veya intralezyonel olarak topikal steroid uygulaması yapılabilir. Topikal steroidlerin uzun dönem ve/veya tekrarlayan kullanımı ile adrenal süpresyon nadiren ortaya çıkabilir. Bu durum daha çok güçlü steroidlerin kullanımı ile bildirilmiştir.²⁻⁷ Topikal amleksanoks etki mekanizması tam olarak bilinmeyen in vitro çalışmalarda histamin ve lökotrienlerin salınmasını engellediği gösterilen bir antiinflamatuvar bir ajandır. %5 konsantrasyondaki preparatının 2-4 kez uygulanması önerilir. Antimikrobiyal gargaralar RAS'da daha çok antiinflamatuvar ve analjezik etkileri için kullanılır. Lokal antiseptik ve antiinflamatuvar ilaçlar tedavi atak süresini kısaltır. Ayrıca ağız hijyeni de sağlayarak tedaviye destek olur. Tetrasiklinlerin kollagenazı ve matris metalloproteinazı (MMP) inhibe ettiği gösterilmiştir. Antiinflamatuvar ve antibakteriyel özelliği vardır. Ağızda metalik tat, farenkste kısa süreli yanma hissi ve oral kandidiyazise neden olabilirler. Tetrasiklinlerin stabilite problemi vardır. Bu nedenle 10 ml suyla bir kapsül tetrasiklin (250

Tablo 4. RAS Tedavi Seçenekleri

Lokal fiziksel tedaviler	Lazer
	Düşük yoğunlukta ultrason
	Kimyasal koter (örn. gümüş nitrat kalem)
Antimikrobiyaller	Fiziksel bariyerler (örn. Sükralfat)
	Klorheksidin glukonat gargara
	Triklosan gargara
	Topikal tetrasiklinler
Topikal kortikosterodler	
Topikal analjezikler	Benzidamin hidroklorid sprey/gargara
	Topikal anestetikler (jel)
Topikal antiinflamatuvar ajanlar	Sodyum kromoglikat
	Karbenoksolon sodyum gargara
	Amlexanox
	Alfa-2 interferon krem
	Siklosporin gargara
	Topikal 5-aminosalisilik asit
	Prostaglandin E2 jel
	Topikal granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör
	Aspirin gargara
	Hyaluronaz içinde diklofenak
	Sükralfat
Sistemik tedaviler	Prednisolon
	Penisilin G
	Azatiyoprin
	Levamisol
	Kolşisin
	Talidomid
	Pentoksifilin
	Montelukast
	Dapson
	Omega-3
	Simetidin
	Klofazimin
	Çinko sülfat
	Anti-TNF-a ajanlar
Alternatif	Nikotin (topikal/sistemik)

Tablo 5. RAS Tedavisinde Kullanılan Sistemik İlaçların Dozları

Antibiyotikler	Penisilin G potasyum 50mg tabletler günde 4 kez, 4 gün
Kortikosteroidler	25mg/gün başlangıç dozu ve basamaklı doz azaltma ile 2 ay
Kolşisin	0.5mg/gün 7 gün, 1mg/gün 7 gün, idame doz 1.5mg/gün
Dapson	25mg/gün 3 gün, 50mg/gün 3 gün, 75mg/gün 3 gün ve idame dozu 100mg/gün
Klofazimin	100mg/gün 6 ay boyunca
Pentoksifilin	400mg günde 3 kez, 1 ay süre ile
Çinko sülfat	150mg/gün
İmmünmodulator	Talidomid (50-100mg/gün), levamizol (150mg haftada 3 gün, 6 ay süre ile)

Tablo 6. RAS Tedavisinde Kullanılan Sistemik İlaçların Sık Görülen Yan Etkileri

Kolşisin	Karın ağrısı, diyare, erkek infertilitesi
Dapson	Methemoglobinemi
Levamizol	Beyaz küre düşüklüğü
Pentoksifilin	Bulantı
Talidomid	Teratojenite, polinöropati

mg) veya doksisisiklin (100mg) toz halindeki içeriği karıştırılarak gargara şeklinde günde 4 kez 2-3 dakika uygulanması önerilir. Ticari tetrasiklin preparatlarından topikal doksisisiklinin MMP aktivitesini daha güçlü inhibe ettiği gösterilmiştir.^{3,23} Sükralfat peptik ülser tedavisinde kullanılan bir ajandır. RAS'da ağrıyı ve aft süresini azalttığı bildirilmiştir.⁷⁻¹⁰ Lokal ve semptomatik olarak etki gösteren topikal anestetikler, lezyon üzerine direkt uygulanarak ağrıyı hafifletir ve atak süresini kısaltır. Ağrıyı azaltmada etkili lokal anestetikler; %2'lik lidokain jel veya sprey ve benzokaindir. Nd:YAG lazer uygulamalarının da ağrı kontrolü ve hızlı iyileşme sağladığı bildirilmiştir.^{19,20} Çoğu zaman RAS tedavisinde topikal tedavi yaklaşımları yeterli olmaktadır. Topikal tedavinin yetersiz kaldığı kompleks hastalarda ise sistemik tedaviler değerlendirilir.

Sistemik kortikosteroidler akut alevlenmelerde ve majör aftlarda kısa süreli olmak kaydı ile kullanılabilir. Sistemik kortikosteroidler akut ve ciddi RAS tedavisinde birinci seçenektir. Başlangıç dozu 25mg/gün şeklindedir ve genellikle ilk ayda ağrı kaybolur ve reepitelizasyon başlar. Tedavinin 2 ay içinde basamak basamak azaltılarak kesilmesi önerilir.^{3,8} Kolşisinin nötrofil fagositik fonksiyonu azaltarak aft iyileşme süresini kısalttığı belirtilmiştir. Tedavinin kesilmesi ile aft tekrarı sıklığı şiddetli ve dirençli olgularda, kolşisin monoterapisine yanıt yetersiz ise dapson, talidomid, pentoksifilin, prednizolon, immunsupresif veya interferon alfa gibi diğer tedavi alternatifleri değerlendirilir. Dapson artmış nötrofil kemotaktik aktiviteyi inhibe ederek oral aftları azaltır. Günlük 100-150 mg dozunda uygulanır. Pentoksifilin TNF- α gibi birçok proinflatuar sitokin üretimini inhibe eder ve CD8 pozitif T hücreleri üzerine baskılayıcı etki gösterir. Scully ve arkadaşları, pentoksifilin günde 3 kez 400 mg/gün kullanıldığında faydalı etkilerinin görüldüğünü ancak GIS yan etkilerinin fazla olması nedeniyle alternatif tedaviler arasında yer alması gerektiğini belirtmişlerdir.^{2,4} Talidomid bir immünmodulatuardır. Yapılan bir retrospektif kohort çalışmada RAS hastalarının %85'inin 14 günde komplet remisyona ulaştığı bildirilmiştir.²⁵ Talidomid ve levamizol gibi immünmodulatorlar oral liken planus gibi farklı oral mukoza hastalıklarında kullanılırlar bunlardan biri de RAS'dır. Talidomidin yan etkileri teratojenite, polinöropati, konstipasyon, baş ağrısı ve iştah artmasıdır. FDA major aft'lı HIV hastalarının tedavi-

sinde talidomidi onaylamıştır. Levamizol bir başka immünmodulatuardır. Levamizol hücrel immüniteyi düzenler. Haftada 3 kez 150mg dozu güvenli bulunmuştur. Yan etkileri bulantı, tat bozukluğu, koku duyusunun artması ve agranülozittir.³ Çinko yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri nedeniyle RAS tedavisinde de 150mg/gün dozunda yer almış ve lezyonların hızlı iyileşmesini sağladığı gösterilmiştir.²⁶ Interferon- α oral ve genital aftöz lezyonların tedavisinde, hastaların birçoğunda tam veya kısmi remisyona sağlar. Azatiyoprin tek başına veya diğer immünyosüpresanlarla kombine olarak 1-2 mg/kg/gün dozunda şiddetli orogenital aftların insidans, sıklık ve şiddetinde belirgin azalma yaptığı gözlenmiştir. RAS tedavisinde kullanılan sistemik ilaçların dozları Tablo 5'de verilmiştir. Anti TNF- α antagonisti ajanların RAS'da kullanımı, hastalığın etyopatogenezinde T hücrelerinin rolünün olması ve aktif dönemlerinde proinflatuar sitokinlerin artışının gösterilmesi nedeniyle olmuştur. Kar-zarar dengesi kurularak dikkatli verilmesi gereken ve etkinlikleri ile ilgili kanıtların sınırlı olduğu ilaçlardır. Metotreksat, siklosporin A gibi immünyosüpresifler tek başına veya daha yüksek antiinflatuar etkinlik elde etmek amacı ile sistemik steroidlerle birlikte kullanılabilirler. RAS tedavisinde kullanılan bazı sistemik ilaçların yan etkileri Tablo 6'de özetlenmiştir.

Sonuç

RAS olarak ele alınan klinik tablonun etyolojisi netlik kazanmamıştır. Altta yatan bir hastalık olup olmaması, klinik tablonun ağırlığı ve hastalığın hastaların yaşam kalitesini nasıl etkilediği tedavi yaklaşımını belirler. Henüz küratif bir tedavi yöntemi olmaması tedavi amacını semptomlar üzerine yoğunlaştırmıştır. Bu nedenle hastaya yaklaşımda fayda/zarar dengesinin korunması son derece önemlidir.

Kaynaklar

1. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, et al. Guidelines for diagnosis and management of aphtous stomatitis. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 728-732.
2. Scully C, Porter S. Oral mucosal disease: Recurrent aphtous stomatitis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008; 45: 198-206.
3. Belenguer-Guallar I, Jimenez-Soriano Y, Claramunt-Lozano A. Treatment of recurrent aphtous stomatitis. A literature review. *J Clin Exp Dent* 2014; 6: e168-174.
4. Scully C, Gorsky M, Nur FL. Aphthous Ulcerations. *Dermatologic Therapy* 2002; 15: 185-205.
5. Jorizzo JL, Taylor RS, Schmalstieg FC, et al. Complex aphtosis: A forme fruste of Behçet's syndrome? *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 80-84.
6. Natah SS, Kontinen YT, Enattah NS et al. Recurrent aphtous ulcers today: a review of the growing knowledge. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; 33: 221-234.
7. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal diseases series. Number IV. Recurrent aphtous stomatitis. *Oral Dis* 2006; 12: 1-21.
8. Brocklehurst P, Tickle M, Glennly AM, et al. Systemic interventions for recurrent aphtous stomatitis (mouth ulcers). *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD005411. pub2.
9. Topkarcı Z. Current treatment options in challenging oral diseases. *Turkderm* 2012; 46 Suppl 2: 123.
10. Porter SR, Hegarty A, Hodgson TA, Scully C. Recurrent aphtous stomatitis. *Clin Dermatol* 2000; 18: 569-578.
11. Ghate JV, Jorizzo JL, Behçet's disease and complex aphtosis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 1-18.
12. Tuzun B, Wolf R, Tuzun Y, Serdaroglu S. Recurrent aphtous stomatitis and smoking. *Int J Dermatol* 2000; 39: 358-360.
13. McBride DR. Management of aphtous ulcers. *Am Fam Physician* 2000; 62: 149-154.

14. Ship JA, Arbor A. Recurrent aphtous stomatitis. An update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 1996; 81: 141-147.
15. Femiano F, Buonaiuto C, Gombos F, et al. Pilot study on recurrent aphtous stomatitis (RAS): a randomized placebo-controlled trial for the comparative therapeutic effects of systemic prednisone and systemic montelukast in subjects unresponsive to topical therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 109: 402-407.
16. Zhou Y, Chen Q, Meng W, et al. Evaluation of penicillin G potassium troches in the treatment of minor recurrent aphtous ulceration in a Chinese cohort: a randomised, double blinded, placebo and no-treatment-controlled, multicenter clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 109: 561-566.
17. El-Khouli AM, El-Gendy EA. Efficacy of omega-3 in treatment of recurrent aphtous stomatitis and improvement of quality of life: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2014; 117: 191-196.
18. Prasad S, Pai A. Assessment of immediate pain relief with laser treatment in recurrent aphtous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013; 116: 186-193.
19. Albrektson M, Hedstrom L, Bergh H. Recurrent aphtous stomatitis and pain management with low-level laser therapy: a randomized controlled trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014; 117: 590-594.
20. Tezel A, Kara C, Balkaya V, Orbak R. An evaluation of different treatments for recurrent aphtous stomatitis and patient perceptions: Nd:YAG laser versus medication. *Photomed Laser Surg* 2008; 26: 1-6.
21. de Abreu MAMM, Hirata CHW, Pimentel DRN, et al. Treatment of recurrent aphtous stomatitis with clofazimine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 108: 714-721.
22. Letsinger JA, McCarty M.A, Jorizzo J. L. Complex aphthosis: A large case series with evaluation algorithm and therapeutic ladder from topicals to thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 500-508.
23. Skulason S, Holbrook WP, Kristmundsdottir T. Clinical assessment of the effect of a matrix metalloproteinase inhibitor on aphthous ulcers. *Acta Odontol Scand* 2009; 67: 25-29.
24. Mimura MA, Hirota SK, Sugaya NN, Sanches Jr JA, Migliari DA. Systemic treatment in severe cases of recurrent aphtous stomatitis: an open trial. *Clinics (Sao Paulo)* 2009; 6: 193-198.
25. Hello M, Barbarot S, Bastuji-Garin S, Revuz J, Chosidow O. Use of thalidomide for severe recurrent aphtous stomatitis: a multicenter-cohort analysis. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89: 176-182.
26. Sharquie KE, Najim RA, Al-Hayani RK, Al-Nuaimy AA, Maroof DM. The therapeutic and prophylactic role of oral zinc sulfate in management of recurrent aphthous stomatitis (ras) in comparison with dapsone. *Saudi Med J* 2008; 29: 734-738.

Tedavisinde Zorlandığımız Hastalıklar 1

El Ekzemaları

Asena Çiğdem Doğramacı

Giriş

El ekzeması, ellerde eritem, skuam ve fissürler ile karakterize olan, çok sık görülen deri hastalığıdır. El ekzemaları etiyoloji ve klinik görünümüne göre; allerjik kontakt dermatit (AKD), iritan kontakt dermatit (İKD), atopik dermatit, dishidrotik ekzema ve kronik veziküler el dermatiti gibi çeşitli alt gruplara ayrılır. Altı aydan uzun süre devam eden el ekzemalarına “kronik el ekzeması” adı verilir.^{1,2}

El ekzemalarının prevalansı genel popülasyonda ortalama %8.9 iken, bazı meslek gruplarında, örneğin endüstriyel alanlarda çalışan işçiler ve sağlık çalışanlarında %80-88 gibi çok yüksek düzeylere ulaşmaktadır.³ Bu tip mesleksi el ekzemaları erkeklerde daha sık görülmesine rağmen, hastalık, genel popülasyonda kadınlarda 2 kat daha sık görülür.⁴ Her yaşta ortaya çıkabilen el ekzemalarının ortalama başlangıç yaşı klinik alt gruba göre değişir. Etiyolojide en sık etkenler olarak iritanlar, kontakt allerjenler, allerjenler ve endojen faktörler (atopi, psoriasis, subklinik deri bariyer bozuklukları vb) sayılabilir.

Etkilenen hastalarda ciddi psikolojik ve sosyal problemlere yol açabilen el ekzemalarının tedavisi büyük önem taşımaktadır. Etkili, kolay uygulanabilen ve ciddi yan etkilere sahip olmayıp, uzun süre güvenle kullanılabilen ajanlara ihtiyaç vardır. El ekzeması tedavisi ile ilgili çalışma gruplarının hazırladığı algoritmik ortak bir yol haritası çok yeniyle yayınlanmıştır. Tablo 1'de tedavi sunulmaktadır. Tedavi stratejisinde ana basamak deri eğitim programları, yaşam tarzını değiştirme yönünde yaklaşımlar, nemlendiricilerin ve bariyer kremlerin kullanımı şeklindedir. Topikal steroidler ve topikal kalsinörin inhibitörleri ikinci basamak, PUVA ve sistemik tedaviler ise üçüncü basamağı oluşturmaktadır.^{2,4} Alitretinoin yapılan birçok çalışmada etkili bir seçenek olarak belirtilen spesifik olarak el ekzemasında lisanslanan ilk ve tek ilaçtır.

Topikal Kortikosteroidler

El dermatitlerinin tedavisinde ilk seçenek topikal kortikosteroid içeren krem veya merhemlerdir.^{2,5} Bu ilaçlarla kısa süre içinde klinik düzelleme görülebilmektedir, ancak tedavi bırakıldıktan sonra hastalığın tekrar etmesi de sık rastlanılan bir durumdur. Sık aralıklarla tekrar kullanılmaları gereken bu kremlere karşı uzun süreli kullanım sonucunda taşıflaksi gelişmekte ve tedavi başarısı azalmaktadır. Ayrıca, bu kremlerin kronik kullanımına ikincil olarak deride atrofi, telenjektazi ve pigmentasyon bozuklukları gibi ciddi lokal yan etkiler ortaya çıkabilmektedir.

Topikal Kalsinörin İnhibitörleri

Takrolimus pomad ve pimekrolimus krem yeni sınıf topikal immunomodulatorlerdir. Bunlar; T lenfositlerden ve mast hücrelerinden inflamatuvar sitokinlerin salınımını engelleyen, non-steroid antiinflamatuvar ajanlardır. Kalsinörin inhibitörleri pimekrolimus ve takrolimus bozulmuş barrier fonksiyonunu onarırlar.⁶ Antiinflamatuvar aktiviteleri ve immunomodulatorler özellikleri yüksek, sistemik immünsüpresif potansiyelleri ise düşüktür.^{2,6}

Doç. Dr. Asena Çiğdem Doğramacı
Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, Hatay
E-Posta: catahan85@yahoo.com

Tablo 1. El Egzemalarında Tedavi

Deri koruma programı	Topikal tedaviler	Sistemik tedaviler	Foto(kemo) terapi
Hasta eğitimi	Nemlendiriciler	Kortikosteroidler	UVB
Allerjenden	Bariyer kremler	Siklosporin	PUVA
Kaçınma	Topikal steroidler	Asitretin	
	Topikal kalsinörin inh (takrolimus,pimekrolimus)	Alitretinoin	
	Diğer (bexaroten jel, ıslak kapamalar, İontoforez, Botulinum toxin)	Methotreksate Mikofenolat mofetil Diğer (IFN- ,IVlg, infliksimab)	

IFN, interferon IVlg, intravenöz immunglobulin PUVA, psoralen ultraviyole A

Foto(kemo) terapi

Lokal PUVA el ekzemalarında çok yaygın kullanılan güvenli bir alternatiftir.⁷ Bu tedavi ile Langerhans hücre sayısında azalma gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda 10 hafta UVB tedavisi ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir.⁸ Ancak uzun dönem tedavide deri kanserlerine eğilimin artması kullanımını sınırlamaktadır.

Sistemik tedaviler

Alitretinoin

Oral alitretinoin (Toctino, Basilea Pharmaceuticals) henüz ülkemizde bulunmayan 9 cis retinoid asit türevi bir ilaçtır. Topikal kortikosteroid tedavisine cevap vermeyen erişkin kronik el ekzemalı hastalarda kullanılmaktadır. Önerilen doz 30 mg/gün 12-24 hafta şeklindedir. Yan etkiler ortaya çıkması halinde doz günde 10gr'a kadar düşürülebilir. 12 hafta sonunda hastalık aynı şiddette devam ediyorsa tedavi kesilmelidir. Hastalığın relapsı durumlarında ise alitretinoin tekrar başlanabilir ve cevapta bir azalma gözlenmez. Literatürde özellikle derin fissürlere bağlı kanama olan şiddetli kronik el ekzemalı olguların tedavisinde oldukça başarılı olduğu gösterilmiştir. Fiyat yüksekliği, kanda lipid yükselmesi ve baş ağrısı gibi yan etkiler kullanımını kısıtlamaktadır.^{2,9,10}

Sistemik kortikosteroidler

Genellikle akut şiddetli el ekzemalarında tercih edilirler.² Maksimum kullanım süresi 3 hafta kadardır. Kronik ekzemalarda ise osteoporoz, osteonekroz, glokom, katarak, hipotalamik-pituiter-adrenal aksis supresyonu, hiperglisemi, hipertansiyon ve immunsupresyon gibi yan etkiler nedeniyle kullanımları sınırlıdır.

Asitretin

Asitretin kronik el ekzemasında lisanslı olmamakla birlikte başarılı olduğu ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Hi-perkeratotik dermatit olan 29 hastada 30 mg/gün 4 hafta kullanımında semptomlar plasebo grupta %9

azalırken asitretin grubunda %51 azalma gösterilmiştir.¹¹ Ancak teratojenitesi genç bayan hastalarda kullanım sırasında akılda tutulmalıdır.

Siklosporin

Diğer tedavilere cevap alınmadığı durumlarda siklosporin alternatif bir tedavi seçeneği olabilir. 41 hasta ile yapılan bir çalışmada 3mg/kg/gün dozda hastalık aktivitesinin %50 azaldığı gösterilmiştir.¹² Kronik el ekzeması tedavisinde 8 hafta kullanımda düzelme olmaması halinde tedavi kesilmelidir.

Azatiyoprin

Azatiyoprin, sesquiterpene laktinlerin yolaçtığı solunumsal allerjik kontakt dermatitli hastalarda başarı ile kullanılmıştır.¹³ Atopik dermatit ve pompolikste de kullanılmaktadır.²

Metotreksat

Literatürde Metotreksat (Mtx) ve sistemik steroid tedavisi ile başarılı cevaplar alınmış vaka sunumları vardır.² ¹⁴ Ancak uzun dönem tedavide Mtx'in hepatit, karaciğer sirozu, pansitopeni, pulmoner fibrosis ve teratojenite gibi yan etkileri sınırlayıcı olmaktadır.

Diğerleri

İnterferon, intravenöz immunglobulinler ve infliximab tedavileri ile cevap alınmış vaka sunumları bulunmaktadır.² ¹⁵ Sistemik antihistaminikler tedavide yardımcıdır. Ancak deriyi sensitize etmeleri muhtemel olan topikal antihistaminiklerin kullanımı önerilmemektedir.

Kaynaklar

1. Önder M. El Egzemalarında Tedavi. Turk J Dermatol 2014; 2: 125-128
2. Diepgen TL, Andersen KE, Chosidow O, Coenraads PJ, Elsner P, English J ve ark. Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema - short version. J Dtsch Dermatol Ges 2015; 13: 77-84.
3. Warshaw EM: Therapeutic options for chronic hand dermatitis. Dermatol Ther 2004; 17: 240-250.
4. Apfelbacher C, Molin S, Weisshaar E ve ark. Characteristics and provision of care in patients with chronic hand eczema: updated data from the CARPE registry. Acta Derm Venereol 2014; 94: 163-167.
5. Diepgen TL, Agner T, Aberer W ve ark. Management of chronic hand eczema. Contact Derm 2007; 57: 203-210.
6. Schliemann S, Keltner D, Bauer A ve ark. Tacrolimus ointment in the treatment of occupationally induced chronic hand dermatitis. Contact Dermatitis 2008; 58: 299-306.
7. Sezer E, Etikan I. Local narrowband UVB phototherapy vs. local PUVA in the treatment of chronic hand eczema. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2007; 23: 10-14.
8. Sjøvall P, Christensen OB. Treatment of chronic hand eczema with UV-B Handylux in the clinic and at home. Contact Dermatitis 1994; 31: 5-8.
9. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GB ve ark. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Br J Dermatol 2008; 158: 808-817.

10. Diepgen T, Pfarr E, Zimmermann T. Efficacy and tolerability of alitretinoin for chronic hand eczema under daily practice conditions: results of the TOCCATA open study comprising 680 patients. *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 251–255.
11. Thestrup-Pedersen K, Andersen KE, Menne T, Veien N. Treatment of hyperkeratotic dermatitis of the palms (eczema keratoticum) with oral acitretin. A single-blind placebo controlled study. *Acta Derm Venereol* 2001; 81: 353–355.
12. Granlund H, Erkkö P, Eriksson E, Reitamo S. Comparison of cyclosporine and topical betamethasone-17,21-dipropionate in the treatment of severe chronic hand eczema. *Acta Derm Venereol* 1996; 76: 371–376.
13. Verma KK, Manchanda Y, Pasricha JS. Azathioprine as a corticosteroid sparing agent for the treatment of dermatitis caused by the weed Parthenium. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 31–32.
14. Egan CA, Rallis TM, Meadows KP, Krueger GG. Low-dose oral methotrexate treatment for recalcitrant palmoplantar pompholyx. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 612–614.
15. English J, Aldridge R, Gawkrödger DJ, Kownacki S, Statham B, White JM ve ark. Consensus statement on the management of chronic hand eczema. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 761-769.

Tedavisinde Zorlandığımız Hastalıklar 1

Anogenital Kaşıntı

Cemal BİLAÇ

Giriş

Kaşıntı, kaşıma isteğine neden olan rahatsız edici bir duyu olarak tanımlanabilir. Deri hastalıklarının en sık görülen semptomudur. İnflamatuvar deri hastalıklarında kaşıntıyı uyaran periferik kaşıntı mediyatörleri arasında histamin, serotonin, substans P, triptaz, kimaz, tripsin, kallikrein, papain, vazoaktif intestinal peptid, bradikinin, sekretin, nörotensin, prostaglandinler, lökotrien B4, interferon-gama yer alır.^{1,2} Myelinize olmayan C-lifleri, kaşıntı hissinden sorumlu olan sinir lifleri olarak tanımlanmıştır. Histamine bağlı kaşıntıda, kaşıma eylemine yol açan santral motor alanların aktive olduğu gösterilmiştir.²

Anogenital bölge, kaşıntı şikayeti için sıkça rastlanan bir yerleşim yeridir.² Anogenital kaşıntı, anüs, perianal ve genital bölgenin kaşıntısıdır.¹ Bu bölgedeki kronik kaşıntı için spesifik terimler pruritus vulva, pruritus ani, liken simpleks kronikus ve nörodermatittir. Pruritus vulvanın erkeklerdeki karşılığı olan pruritus skroti ise daha nadir görülür.²

Akut anogenital kaşıntı genellikle enfeksiyonlar ve kontakt dermatite bağlı ortaya çıkarken, kronik kaşıntıda inflamatuvar dermatozlar, maligniteler ve psikojenik faktörler araştırılmalıdır. Depresyon akılda tutulmalıdır. Tekrarlayan olgularda deri yama testi yapılabilir. İdyopatik anogenital kaşıntı veya nörodermatitte deri bulguları, likenifikasyon ve ekskoriasyonlar ile sınırlı olmalıdır.^{1,2} Hastalarda mutlaka kişisel hijyen alışkanlıkları sorgulanmalıdır. Hijyenik ürünlerin çoğunda alkol, propilen glikol gibi iritan katkı maddeleri bulunabilir. Anogenital bölgenin sık sık ve sert bir şekilde sabunlanması, uzun süre sıcak su teması deri bütünlüğünü bozar ve kaşıntı eşliğini de düşürür.¹

Anogenital kaşıntı tedavisinde topikal iritanlar, potansiyel duyarlandırıncılar elimine edilmelidir. Temizlik ve tuvalet alışkanlıkları ele alınmalıdır. Yüksek potensli topikal kortikosteroidlerin kısa süreli kullanımı orta derecede veya tam rahatlama sağlayabilir. Sedatif antihistaminler, gece kaşıntılarını kısıtlayabilir. Bazı hastalarda yeterli sedasyonu sağlayabilmek için psikotrop ajanların kullanımı gerekebilir. Tedaviye dirençli veya altta yatan psikiyatrik bozuklukları bulunan hastalarda antidepresan kullanımı gerekebilir.²

Akut Anogenital Kaşıntı: Akut anogenital kaşıntının en sık nedenleri arasında enfeksiyonlar (fungal, bakteriyel, paraziter, viral) ve kontakt dermatit (alerjik veya iritan) yer alır. Akut anogenital kaşıntıda rol oynayan etyolojik faktörler ve klinik ipuçları Tablo 1'de yer almaktadır.²

Bazı hastalarda enfeksiyonun tedavisi ve kontakt dermatite yol açabilecek maddelerin uzaklaştırılmasıyla, kaşıntı azalmakla birlikte tam olarak kaybolmayabilir. Böyle olgularda kronik kaşıntıya yol açan nedenler de düşünülebilir.²

Doç. Dr. Cemal Bilaç
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, Manisa
E-Posta: cemalbilac@yahoo.com

Tablo 1. Akut Anogenital Kaşıntıda Etiyolojik Faktörler ve Klinik Özellikler

Etiyolojik faktör		Klinik
Fungal Enfeksiyonlar	Dermatofit enfeksiyonları	İnguinal bölgede eritemli plak, bazen pubik bölge ve kalça bölgesine yayılım, nadiren skrotal bölge tutulumu
	Kandidiyazis	İnguinal bölgede eritemli plak, satellit lezyonlar Sıklıkla vulva tutulumu, nadiren glans penis tutulumu
Bakteriyel Enfeksiyonlar	Beta hemolitik streptokok enfeksiyonu	Çoğunlukla çocuklarda, eritemli, ödemli, ekzama benzeri lezyonlar (perianal selülit)
	Sekonder bakteriyel enfeksiyon	Sıklıkla S.aureus, nadiren streptokoklar etken Deri bütünlüğü bozulmuş deride sekonder bakteriyel enfeksiyon
	Bakteriyel vajinozis	Vajinal akıntı, yanma, kötü koku
Paraziter Enfeksiyonlar	Skabiyez	Generalize kaşıntı, sıklıkla genital bölge tutulumu Penis shaftı, glans ve skrotumda tüneller ve nodüller Kadınlarda uyluk ve kalçaların tutulumu, vulva tutulumu yok
	Pedikülozis pubis	Pubik bölgede parazitler
	Kılkurdu enfeksiyonu	Çocuklarda perianal pruritus Bazen perianal bölgede parazit görülebilir
	Trichomonas enfeksiyonu	Köpüklü akıntı, irritasyon ve labiumlarda kaşıntı
Viral Enfeksiyonlar	HSV enfeksiyonu	Veziküller, erozyonlar, yanma ve batma hissi Bazen hafif kaşıntı
	HPV enfeksiyonu	Nadiren kaşıntılı (aşırı terleme ve obezite gibi durumların varlığında)
	Molluskum kontagiozum	Özellikle inflamatuvar konak yanıtının aşırı olduğu durumlarda pubik bölgede kaşıntı
Kontakt Dermatitler	Alerjik kontakt dermatit	Canlı kırmızı eritem, vezikül oluşumu, sızıntı ve şiddetli kaşıntı Topikal anestetikler, prezervatif, kayganlaştırıcılar, kokular, lanolin, propilen glikol, topikal steroidler
	İrritan kontakt dermatit	Vulvar bölgede aşırı ve irrite edici temizleme davranışına ve sıcak banyo uygulamasına bağlı Alkol, propilen glikol veya asidik pH'a sahip temizlik ürünlerin kullanımı

Kronik Anogenital Kaşıntı: Kronik anogenital kaşıntı, sıklıkla daha az şiddetlidir veya kademeli bir başlangıç hikayesine sahiptir. Akut anogenital kaşıntıya yol açabilecek potansiyel nedenler tedavi edildikten veya ekarte edildikten sonra, kronik kaşıntıya yol açabilecek papüloskuamöz hastalıklar, primer inflamatuvar hastalıklar, maligniteler, mekanik nedenler ve psikojenik faktörler gibi etiyojik faktörler araştırılmalıdır (Tablo 2). Etiyojinin tanımlanamadığı ve muayene sonucunda normal deri veya likenifikasyon ve ekzorasyonların saptandığı olgular idyopatik olarak tanımlanmaktadır. Bu durumda pruritus ani (anal kaşıntı), pruritus vulva (vulvar kaşıntı) ve pruritus skroti (skrotal kaşıntı) gibi terimler kullanılmaktadır.^{1, 2}

Tablo 2. Kronik anagenital Kaşıntıda Etiyolojik Faktörler ve Klinik Özellikler

	Etiyolojik faktör	Klinik
Dermatozlar	Seboreik dermatit	Sadece genital bölge tutulumu nadir, hastalığa ait lezyonların diğer vücut bölgelerinde olup olmadığı incelenmeli
	Psoriasis	Seboreik dermatitte yağlı skuamlar, hafif eritem, hafif kaşıntı, vulvada ve interlabial yarıktaki fissürler
	Atopik dermatit	Psoriasiste vulva, mons pubis, gluteal yarıktaki glans, skrotum ve penis shaftında iyi sınırlı, simetrik, eritemli plaklar
	Liken sklerozus	Kolayca irrite olabilen ve kaşıntılı, fragil, beyaz renkli, atrofik plak
	Liken planus	Mons pubis, labia majör, glans penis, penis shaftında kaşıntılı, poligonol papüller
Maligniteler	Ekstramamaryan Paget hastalığı	Yavaş büyüyen, bazen hafif kaşıntılı olabilen, değişen düzeyde skuamaların olabildiği, dermatiti taklit eden eritemli plaklar
	Vulvar intraepitelyal neoplazi ve penil intraepitelyal neoplazi (SCC in situ, Bowen hastalığı, Queyrat eritrodisplazisi)	Tedaviye yanıt alınamayan dermatozlarda biyopsi düşünülmeli
	Diğer maligniteler	Anal, rektal ve kolon kanserinde anal kaşıntı
Atrofik vulvovajinit		Östrojen eksikliğine bağlı, irrite olmaya ve kaşıntıya eğilimli ince, fragil mukozal deri
İdyopatik pruritus	Liken simpleks kronikus (nörodermatit, esansiyel pruritus)	Deri normal görünümde veya sadece likenifikasyon ve ekskoriyasyon
	(Pruritus ani/vulva/skroti)	Liken simpleks kronikus ve esansiyel pruritusta sıklıkla atopik diyatez Terleme, sıcaklık ve kuruluk ile tetiklenen kaşıntı İnternal sfinkter tonusunun yetersiz olmasına bağlı fekal sızıntı sonucu pruritus ani
Depresyon		Depresif ve obsesif-kompulsif karakterli kişilerde kronik kaşıntılı durumlara eğilimde artış - Kronik kaşıntılı dermatolojik hastalıklarda, depresyon ile semptomatik kaşıntının derecesi korele

Anal Kaşıntı (Pruritus Ani): Popülasyonda sıklığı %1-5 arasındadır. Hemoroidden sonra en sık görülen ikinci anorektal sorundur.^{3,4} 3-70 yaş arasında daha sık bildirilmektedir. Erkeklerde yaklaşık dört kat daha fazla görülür. Primer (idyopatik) veya sekonder olabilir. Primer anal kaşıntı, anorektal veya kolona ait bir bozukluk olmadığı durumlar için kullanılır ve olguların %50-90'ını oluşturur. Sekonder anal kaşıntıda ise altta yatan bir hastalık bulunur. Gıdalar, genellikle histamin salınımını artırarak kaşıntıya neden olurlar. Genital herpes olgularının %85-87'sinde kaşıntı saptanmıştır. Fiziksel muayenede deri tamamen normal olabileceği gibi, eritem, likenifikasyon, ekskoriyasyon, ülserasyon ve krüt gibi bulgulara da rastlanabilir. Anal kaşıntı için spesifik histopatolojik bulgular yoktur, bununla birlikte tedaviye rağmen dirençli kaşıntının devam ettiği olgularda neoplastik hastalıkların dışlanması için biyopsi yapılmalıdır. Tedaviye yanıt alınamayan durumlarda da kolonoskopi gibi invaziv tetkikler gerekebilir.^{1,5,6}

Tablo 3. Anal Kaşıntı Nedenleri

Sistemik Nedenler	Aplastik anemi, demir eksikliği anemisi, pellegra, A ve D vitamini eksikliği, diabetes mellitus, tiroid hastalıkları, hepatik hastalıklar, renal yetmezlik, inflamatuvar barsak hastalıkları, polisitemia vera, lösemi, lenfoma
Fekal kontaminasyon	Gevşek dışkı, fazla miktarda sıvı alımı, anal sfinkter relaksasyonu (rektal distansiyon veya kahve tüketimi gibi nedenlerle) ve anorektal bölgede yiyecekler, cerrahi girişimler veya ilaçlar
Deri Hastalıkları	Kontakt dermatit (alerjik-irritan), sistemik kontakt dermatit, atopik dermatit, seboreik dermatit, intertrigo, psoriasis, liken planus, liken simpleks et kronikus, Hailey-Hailey hastalığı, hidradenitis suppurativa, akantozis nigrikans, akrokordon, Bowen hastalığı, Paget hastalığı, skuamöz hücreli karsinom
Enfeksiyonlar	Abse, S.aureus ve streptokok enfeksiyonları, mantar hastalıkları (kandidiyazis, dermatofitozlar), eritrazma, paraziter enfeksiyonlar (kılkurdu, skabies, pediküloz), cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (gonore, sifiliz, genital herpes, molluskum contagiozum)
Kolorektal/Anal Nedenler	Kronik diyare/konstipasyon, anal fissür/fistül, fekal inkontinans, anal papillom, anjiofibrom, hemoroid, rektal prolapsus, anal kanserler
Gıdalar	Kafeinli içecekler (kahve, kola), çay, alkol (bira ve şarap), süt ve süt ürünleri, fındık, fıstık, baharatlar, turunçgiller, kuru erik ve incir, üzüm, domates, acı biber ve çikolata
İlaçlar	Kemoterapi (gemsitabin), kolşisin, kinidin, neomisin, laksatifler, kolpermin, nane yağı, bazı antibiyotikler
Topikal iritanlar	Deodorant, deterjan/yumuşatıcı, hemoroid ürünleri, sabun, suppozituar, talk pudrası, sıkı giysiler, tuvalet kağıdı boya ve parfümleri, alkol bazlı mendiller
Diğer	İdyopatik, lumbosakral radikülopati, psikolojik bozukluklar (anksiyete, stres, depresyon), terlemeyi artıran sıkı giyecekler

Anal kaşıntı, klinik bulgularına göre dört evrede sınıflandırılmıştır (Washington evrelemesi):

Evre 0 : Normal perianal deri

Evre 1 : Perianal deride kızarıklık ve inflamasyon

Evre 2 : Likenifiye deri

Evre 3 : Likenifiye deri, fissürler, ülserasyonlar (6).

Anal kaşıntı etyolojisinde rol oynayan nedenler Tablo 3'te yer almaktadır.^{1, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14}

Fekal kontaminasyon: Hastanın dikkatini çekmeyecek kadar küçük miktarlarda fekal kontaminasyon bile kaşıntıya yol açabilir. Kaşıntının çoğunlukla altı saat içinde başlaması ve yıkama ile rahatlaması, alerjiden çok irritasyona bağlı olduğunu düşündürmektedir. Kolda yapılan fekal yama testi ile olguların sadece %4'ünde irritasyon geliştiği saptanmakla birlikte, perianal bölge derisi diğer deri alanlarından farklı şekilde reaksiyon göstermesi nedeniyle irritasyon açısından daha hassastır.¹¹ Gevşek dışkı, fazla miktarda sıvı alımı, anal sfinkter relaksasyonu (rektal distansiyon veya kahve tüketimi gibi nedenlerle) ve anorektal bölgede yiyecekler, cerrahi girişimler veya ilaçlar gibi nedenlerle meydana gelen fizyolojik ve morfolojik değişiklikler gibi faktörler fekal sızıntıya yol açmaktadır.^{11, 15}

Tablo 4. Vulvar Kaşıntı Nedenleri

Sistemik Nedenler	Renal hastalık (üremi) Hepatik hastalıklar (primer biliyer siroz, intrahepatik biliyer obstrüksiyon, ekstrahepatik biliyer siroz) Endokrin bozukluklar (hiper/hipotiroidizm, diabetes mellitus) Hematolojik bozukluklar (demir eksikliği anemisi, polisitemia vera) Maligniteler (Hodgkin hastalığı, karsinoid sendrom, mikozis fungoides, lenfoma, lösemi, multipl myeloma, solid organ tümörleri) Enfeksiyonlar (kronik bakteriyel, fungal, paraziter enfeksiyonlar, HIV enfeksiyonu)
Deri Hastalıkları	Kontakt dermatit, atopik dermatit, seboreik dermatit, intertrigo, psoriasis, liken planus, liken sklerozus, liken simpleks kronikus, Darier hastalığı, Hailey-Hailey- hastalığı, Fox-Fordyce hastalığı, siringoma
Maligniteler	Hiperplastik vulvar distrofi, vulvar intra epitelyal neoplazi, Paget hastalığı, vulvar kanser, granüler hücreli tümör, Histiyositozis X, kloakojenik karsinom
Enfeksiyonlar	Kandidiyazis, tinea kruris, Gardnerella vaginalis enfeksiyonu, Trichomonas vaginalis enfeksiyonu, kılkurdu, skabies, pedikülozis, molluskum contagiozum, herpes genitalis, genital siğiller
Topikal iritanlar	Vücut sıvıları (ter, vajinal sekresyonlar, idrar, semen, tükürük, feçes), deodorant, el kremleri, tırnak cilası, sabun/deterjan/yumuşatıcı/banyo yağı/banyo köpüğü, dezenfektan/antiseptikler, hijyenik ped/tampon, cinsel ilişki/kayganlaştırıcılar/prezervatif/spermisidler, epilasyon amacıyla yapılan uygulamalar, topikal ilaçlar (anestezikler, antibiyotikler, antihistaminler, siğil tedavisi ürünleri, antifungaller, hormonal ilaçlar, hemoroid ürünleri, suppozituar), talk pudrası, sıkı giysiler/sentetik iç çamaşırı, tuvalet kağıdı boya ve parfümleri, alkol bazlı mendiller, aşırı temizleme/yıkama/silme
Diğer	Menopoz/diğer östrojen eksikliği durumları, psikojenik (anksiyete, depresyon), nörolojik (multipl skleroz, beyin absesi, inme), idiopatik

İdyopatik perianal kaşıntı hastalarında, iki hafta süreyle günde iki kez sıvı temizleyici ile perianal bölge temizliği yapılmasının, topikal steroid tedavisi (iki hafta sürele, günde iki kez, metilprednizolon asetat krem) tedavisi ile aynı etkinliğe sahip olduğu rapor edilmiştir.¹⁶

Perianal enfeksiyon: Anal kaşıntı olgularının olguların az bir kısmını (%15) oluştursa da perianal enfeksiyonlar göz ardı edilmemelidir. Çok sayıda fungal, bakteriyel, paraziter ve viral enfeksiyon anal kaşıntıya neden olabilmektedir.^{11, 15, 17, 18, 19} Diabet hastaları, steroid kullananlar ve uzun süreli antibiyotik kullanan hastalarda anal kaşıntı nedeni olarak fungal enfeksiyonlar akla gelmelidir. Beta hemolitik streptokoklar, S.aureus ve C.minutissimum gibi bakteriyel nedenler de anal kaşıntı etyolojisinde rol oynayabilmektedir.¹²

Alerjik kontakt dermatit: Eritem, vezikül oluşumu ve pullanma görülür. Temizleyici veya tedavi edici ürünlerin (krem, sabun, ıslak mendil, gliseril trinitrat, anestetik ajanlar, tuvalet kağıdı boyaları ve diğer topikal ürünler) içinde bulunan kimyasallara duyarlanma sonucu ortaya çıkar. Topikal steroid preparatları içinde bile duyarlandırıcı ajanların bulunabileceği unutulmamalıdır. Merhemler, kremlere göre daha az koruyucu ve bileşen içermesi nedeniyle duyarlandırma riski daha azdır.¹¹ Yapılan bir araştırmada perianal bölgede dermatit

bulunan hastalarda olguların yaklaşık yarısında kontakt dermatitten şüphelenilmiş ve bu olguların %57'sinde de en az bir alerjene karşı duyarlılık saptanmıştır. Yapılan yama testinde sorumlu alerjen olarak timerosal, hastaların kendi kullandığı ürünler ve Peru balsamı ilk üç sırada yer almıştır.²⁰ Deri yama testinde kullanılan standart alerjenlerin dışında kortikosteroidler, nane yağı, tırnak cilası reçinesi ve saç boyası gibi maddelerin de anogenital bölgede alerjik kontakt dermatite neden olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca yiyeceklerde bulunan nikelin de sistemik kontakt dermatite yol açarak, perianal bölgede kaşıntıya neden olabileceği rapor edilmiştir.¹⁴

Yiyecekler: Kafeinli içecekler, alkol, süt ürünleri, fındık, fıstık, baharatlar, turuncgiller, üzüm, domates ve çikolata gibi bazı gıdalar idyopatik pruritus ani olgularında kaşıntının nedeni olabilir. Gıdaların doğrudan histamin salınımına yol açarak, anal sfinkter basıncını azaltarak, anal refleksi artırarak, gaita kıvamını gevşetip, barsaklardan daha hızlı geçiş ve sık dışkılama, sindirilmemiş besinlerin perianal bölge derisinde durulanmaya yol açarak kaşıntıya yol açtığı düşünülmektedir. Bu nedenle kaşıntıdan sorumlu olabilecek gıdaların 14 gün süreyle diyetten çıkarılarak, semptomların gerileyip gerilemediğinin araştırılması önerilmektedir.^{12, 15, 21, 22}

Kolorektal ve anal hastalıklar: Anal kaşıntının anorektal nedenleri arasında hemoroidler ilk sırada yer alırken^{15, 18, 21, 23} bir olgu serisinde de anal kaşıntının proktolojik nedenlerinin ¼'ünü anal ve kolorektal kanserlerin oluşturduğu rapor edilmiştir.¹³

Dermatolojik hastalıklar: Anal kaşıntının nedenleri arasında hastaların %5-55'inde alta yatan nedenin psoriasis olduğu rapor edilmiştir.^{15, 18, 23} Perianal Paget hastalığı ve Bowen hastalığı olgularının yarısında kaşıntı olduğu bildirilmiştir.¹¹

Anal kaşıntıda tedavi: Öncelikle alta yatan enfeksiyon, dermatoz veya irritasyon gibi herhangi bir sebep olup olmadığı belirlenmelidir. Daha sonra genel (kaşıma, tuvalet kağıdı, sabun, şampuan, krem, köpüklü banyo, ıslak mendil kullanılmaması, kaşıntıyı artıran gıdalardan kaçınılması, konstipasyon veya diyare varsa düzeltilmesi, tuvalet kağıdı yerine ılık su ile ıslatılmış sentetik pamuklu bez ile temizlik, temizlik sırasında aşırı sürtünmeden kaçınılması, fekal sızıntının günde 4-5 kez rutin olarak temizlenmesi, gaitanın irritan etkisinden korunmak için tuvalet sonrası ve gün içinde birkaç kez bariyer olarak vazelin merhem veya %10-20 çinko oksit merhem kullanılması, sıcaklık ve terlemeyi önlemek için naylon içerikli çamaşırların kullanımından kaçınılması, pamuklu ve sıkı olmayan iç çamaşırlarının kullanılması, iç çamaşırının kuru olması ve günlük değiştirilmesi, iç çamaşırlarının sabun tozları ile yıkanması, egzersiz sonrası hemen duş alınması, duş/banyo sonrası perianal bölgenin pamuklu havlu veya saç kurutma makinesi ile kurulması, kurulama sonrası çinko oksit içeren bariyer merhemler kullanılması, perianal bölgeye terleme ve fekal kirlenmeye karşı gazlı bez konulması, uzun süre oturarak çalışmak zorunda kalan kişilerin terlemeyi azaltmak için hasır veya boncuklu koltuk minderleri kullanması, tırnakların kısa kesilmesi) ve spesifik tedavi yaklaşımları uygulanmalıdır.^{2, 11, 12} Fekal sızıntıyı azaltabilmek için, gaita hacmini artırmak amacıyla hastaların posalı gıdalar ile beslenmesi ve intestinal motiliteyi azaltan loperamid gibi ajanların kullanımı da faydalı olabilmektedir.¹²

Spesifik tedavide öncelikle enfeksiyonlar tedavi edilmelidir. Dermatofit enfeksiyonları için topikal imidazololler ve terbinafin, kandida enfeksiyonları için imidazololler, beta hemolitik streptokok enfeksiyonları için sistemik penisilin, eritromisin veya makrolidler (14-21 gün), topikal antibiyotik ve antiseptikler, S.aureus ve C.minutissimum enfeksiyonları için topikal fusidik asit, mupirosin veya bir yıldan uzun süreli kaşıntı varlığında oral antibiyotik tedavisi verilmelidir.^{11, 24}

Deri bulgularının olduğu ve semptomların şiddetli olduğu olgularda daha yüksek potensli, deri bulgularının olmadığı ve semptomların da şiddetli olmadığı olgularda ise daha düşük potensli topikal steroidlerin kul-

lanılması önerilmektedir. Düşük-orta etkili topikal steroidli merhemler (kremlere göre daha az iritan oldukları için) kısa süreli (7-14 gün) kullanılabilir. Topikal steroidler haftada 3-4 kez olacak şekilde kullanım sıklığı azaltılarak veya daha düşük potensli steroidlere geçilerek tedricen sonlandırılmalıdır. Topikal steroid tedavisi sonlandırıldıktan sonra bariyer krem uygulamasına geçilmesi önerilmektedir.^{2,11} İki hafta süreyle topikal %1 hidrokortizon merhem kullanılmasının, plaseboya göre anal kaşıntı tedavisinde daha etkili olduğu rapor edilmiştir.²⁵ Topikal steroidlerin uzun süreli kullanımının perineal deride atrofiye yol açabileceği unutulmamalıdır.²⁶

Topikal takrolimusun plaseboya göre, atopik dermatitli hastalarda anal kaşıntı tedavisinde daha etkili olduğu bildirilmiştir.²⁷

Topikal %5 xylocaine (Lidocaine) kaşıntı hissini azaltarak, kaşıntı-kaşıma döngüsünü kırma amacıyla kullanılabilir.⁸

Kırmızı acı biberden elde edilen doğal bir alkaloid olan kapsaisin, başlıca farmakolojik etkisi duyuşal nöronlardan substans P'yi boşaltmaktır. Kapsaisin, duyuşal C tipi nöronlara spesifik olarak bağlanarak önce substans P'nin salınmasını uyarır, daha sonra bu nöropeptidin sentez, transport ve depolanmasını inhibe eder.²⁸ Topikal kapsaisin (%0.006) kullanımının, idyopatik pruritus ani tedavisinde plaseboya (%1 mentol) göre daha etkili olduğu bildirilmiştir.²⁹

Perianal deriye intradermal olarak uygulandığında, derideki sinirlere direkt toksik etki göstererek etkili olduğu düşünölen %1'lik metilen mavisinin diğer tedavilere dirençli, idyopatik anal kaşıntı olgularının tedavisinde başarılı şekilde kullanıldığını bildiren çok sayıda yayın bulunmaktadır.^{30, 31, 32, 33, 34, 35}

Sedatif antihistaminler veya trisiklik antidepressanların gece kullanımı yararlı olabilir.²

Vulvar Kaşıntı (Pruritus Vulva): Kadınlarda sık görölen ve çok rahatsız edici bir yakınmadır. Vulva hastalıklarının pek çoğunda en sık rastlanılan semptom kaşıntıdır. Kapalı tutulan ve genellikle sentetik çamaşırırla örtölü bir bölge olması nedeniyle devamlı nemli bir bölge olması, dermatolojik sorunlara daha sık rastlanmasına neden olur.³⁶ Çok sayıda neden vulvar bölgede kaşıntıya yol açabilmektedir.^{1, 36, 37, 38, 39, 40} (Tablo 4).

Hastanın özgeçmişini (diyabet, üremi vs.), kaşıntının ne kadar zamandır bulunduğünü, bölgenin temizliğinin nasıl sağlandığını, deri bulguları ve vajinal akıntı gibi eşlik eden diğer semptom ve bulgular, strese ilişki ve sistemik hastalıkları da içeren ayrıntılı anamnez alınması olguların büyük kısmında altta yatan nedenin bulunmasını sağlar. Kandida ve ekzama gibi durumlarda daha akut, vulvar intraepitelyal neoplazi ve liken sklerozus gibi durumlarda ise kronik kaşıntı vardır.^{1, 36}

Vulvar kaşıntının etyolojisinin aydınlatılabimesi amacıyla kullanılan yardımcı tanı yöntemleri arasında vajinal akıntının incelenmesi (direkt mikroskopik inceleme, KOH ile koku testi, pH ölçümü), vajinal kültür, biyopsi, kolposkopi (%3-5 asetik asit kullanarak displazi alanlarını ve biyopsi alınacak alanları belirlemek amacıyla), kan testleri (açlık kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, renal fonksiyon testleri, tam kan sayımı) ve kılkurdu testi (seloteyp testi, gaita incelemesi) yer alır.^{36, 37}

Yapılan araştırmalarda vulva bölgesinde kaşıntısı olan kadınların yaklaşık yarısında, en azından bir alerjene karşı duyarlılık olduğu ve en önemli alerjenler olarak nikel, parfümler, lokal anestetikler, neomisin, Peru balsamı, etilendiamin, kortikosteroidler, fragrance ve topikal ilaçların öne çıktığı bildirilmiştir.⁴¹

Vulvar kaşıntıda tedavi: Dikkat edilmesi gereken tedavi yaklaşımları iritan ve alerjen faktörlerin tanımlanması için öykü alınması, mevcut ve geçmişteki deri hastalıklarının sorgulanması ve tutulması muhtemel diğer deri alanlarının incelenmesi, atopi varlığının sorgulanması, terleme, oklüzyon ve irrite edici temizleme alışkanlıkları gibi semptomları şiddetlendiren faktörlerden kaçınılması, sıkı pantolonların giyilmemesi, mens döneminde tampon kullanılması, pamuklu iç çamaşırlarının kullanılması, geceleri iç çamaşırı giyilmemesi, korse kullanılmaması, genital bölgenin serin tutulması (soğuk kompres veya buz kalıbı uygulaması), oturma banyosu yapılması, bölgenin temizliği ve çamaşırların yıkanmasında nötral sabunların kullanılması, tüy dökücü ürünlerin kullanılmaması, cinsel ilişki öncesi kayganlaştırıcı kullanılmaması, kaşıntıya neden oluyorsa ped kullanılmamasıdır. Kaşıntı alanındaki deri bulguları tanı koyabilmek için yeterli değilse biyopsi alınmalı, vajinal sekresyonların enfeksiyon açısından değerlendirilmeli, tedaviye dirençli veya yanıtız durumlarda kültür incelemesi yapılmalı, iritanlar ve potansiyel alerjenlerle temasın engellenmeli, alta yatan herhangi bir dermatoz saptanırsa spesifik tedavi verilmelidir. Alta yatan dermatoz veya enfeksiyonun tedavisinin kaşıntı-kaşınma döngüsünün kırabilecek kadar yeterli uzun süreli uygulanmalı ve gece kaşıntılarının önlenmesi için sedatif ajanlar (hidroksizin, difenhidramin, amitriptilin, doksepin) kullanılmalıdır.^{2, 36, 39}

Vulvar kaşıntının başlıca tedavisi topikal steroidlerdir (Güçlü potesteki steroidler merhemler, günde iki kez, 2-3 hafta, daha sonra günde bir kez, 2-3 hafta). Dört-altı hafta sonunda hastalar tekrar değerlendirilip, steroid kullanım sıklığı azaltılmalı veya daha düşük potensli steroide geçilmelidir. Ekskoriye-sızıntılı derinin erken dönem tedavisinde topikal veya sistemik antibiyotikler, Burow solüsyonu (1:40 konsantrasyonda alüminyum asetat, günde 3-4 kez ıslak kompres) gibi astrinjan ajanlar kullanılabilir. Alternatif olarak aylık intralezyoner triamsinolon asetonid uygulaması da düşünülebilir. Topikal steroid tedavisi almakta olan hastada rebound olarak gelişen kaşıntı durumunda kandidal vulvovajinit akla gelmelidir.²

Topikal kalsinörin inhibitörleri (takrolimus ve pimekrolimus) ve topikal anestetikler (düşük duyarlanma potansiyeline sahip ajanlar pramoksin %1 krem, lidokain %2 jel) de genital kaşıntı tedavisinde kullanılabilir.²

Tedaviye dirençli kaşıntı durumunda hastalarda depresyon, anksiyete ve obsesif-kompulsif bozukluklar düşünülmesi ve bu hastalarda selektif serotonin geri alım inhibitörleri (fluoksetin, paroksetin sertraline ve sitapram) kullanımı yararlı olabilmektedir.² Eşler arası uyumsuzluk, gebelik korkusu, frijite, depresyon gibi psikolojik bazı nedenlerle ortaya çıkan vulvar kaşıntı durumlarında psikiyatri konsültasyonu gerekebilir.³⁷

Dirençli vulvovajinal kaşıntı olgularında, oral günde tek doz 50 mg naltrekson (spesifik opiat reseptör antagonisti) un tedavide oldukça etkili olduğu bildirilmiştir.⁴²

Kandida enfeksiyonlarında oral flukonazol (tek doz, 150 mg), trichomonas enfeksiyonunda oral metranidazol, Gardnerella enfeksiyonunda lokal metranidazol, kılkurdu enfeksiyonunda pirantel pamoat (tek doz, 750 mg), skobiyez ve pediküloziste topikal permetrin tedavide ilk seçenek ajanlardır.³⁶

Postmenopozal dönemde vulvar kaşıntının nedeni östrojen azalmasının neden olduğu vulvar bölge derisinde kuruluk ve atrofidir. Topikal tedavilere yanıt alınmazsa hormon replasman tedavisi önerilebilir.^{37, 43}

Skrotal Kaşıntı (Pruritus Skroti): Anal kaşıntı ve vulvar kaşıntıdan daha az görülür.³⁷ Çeşitli inflamatuvar dermatozlar, enfeksiyonlar, infestasyonlar ve neoplazmlar skrotumda kaşıntının nedeni olabilir.⁴⁴ Skrotum derisi erişkinlerde dermatofit enfeksiyonuna göreceli olarak dirençli olduğundan, bu bölgede kaşıntı nedeni olarak en sık görülen dermatozlar nörodermatit, kandida enfeksiyonu ve kontakt dermatittir. Enfeksiyöz dermatozlar, skrotal kaşıntının nedeni olabilir veya komplikasyon olarak gelişebilir. İdyopatik skrotal kaşıntıdan daha az sıklıkla görülür. Kandidiyazis hariç, fungal enfeksiyonlar genellikle skrotumu tutmaz. Skrotumda yerleşmiş kandidiyaziste ise yanma hissine kaşıntıdan daha sık rastlanır, erozyon, sulantı ve krutlanma görülür. Dermatolojik muayenede herhangi bir dermatoz şüphesi yoksa, genel sağlıkla ilgili test-

ler (açlık kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri) ve gaitada parazit tetkikleri yapılmalıdır. İç çamaşırı veya kullanılan temizlik ürünlerine hassasiyet düşünülüyorsa, yama testi yapılmalıdır. Dar ve sentetik giysilerin giyilmemesi, temizliğin nötral sabunlarla yapılması gibi basit bazı önlemler bazı olgularda yarar sağlar. Bunların yetersiz kalması durumunda topikal kortikosteroidler ve bazen sedatif antihistaminikler kullanılabilir.³⁷ Skrotum derisinin sıklıkla femoral bölge iç yüzü ile temas etmesi, oklüzyon etkisi yaratarak topikal steroidlerin penetrasyonunu ve etkinliğini artırdığından bu bölgede düşük etkili topikal kortikosteroidlerin kullanılması daha uygundur. Güçlü etkili topikal kortikosteroidlerin uzun süreli kullanılması durumunda, topikal kortikosteroidin kullanımının azaltılması, skrotumda kızarıklık ve yanmaya (bağımlı skrotum sendromu) neden olmaktadır.⁴⁴

Kaynaklar

1. Önder M. Pruritus. Dermatoloji'de. Ed. Tüzün Y, Güner MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3.Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2008; 161-182.
2. Weichert GE. An approach to the treatment of anogenital pruritus. *Dermatol Ther* 2004; 17: 129-133.
3. Lacy BE, Weiser K. Common anorectal disorders: diagnosis and treatment. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11: 413-419.
4. Kuehn HG, Gebbensleben O, Hilger Y, Rohde H. Relationship between anal symptoms and anal findings. *Int J Med Sci* 2009; 6: 77-84.
5. Fargo MV, Latimer KM. Evaluation and management of common anorectal conditions. *Am Fam Physician* 2012 Mar 15; 85: 624-630.
6. Markell KW, Billingham RP. Pruritus ani: etiology and management. *Surg Clin North Am* 2010; 90: 125-135.
7. Zuber TJ. Diseases of the rectum and anus. In: Taylor RB, ed. *Family medicine: Principles and practice*. 5th ed. New York: Springer-Verlag, 1998: 792.
8. Pfenninger JL, Zainea GG. Common anorectal conditions: Part I. Symptoms and complaints. *Am Fam Physician* 2001; 63: 2391-2398.
9. Hejna M, Valencak J, Raderer M. Anal pruritus after cancer chemotherapy with gemcitabine. *N Engl J Med* 1999; 340: 655-656.
10. Asgeirsson T, Nunoo R, Luchtefeld MA. Hidradenitis suppurativa and pruritus ani. *Clin Colon Rectal Surg* 2011; 24: 71-80.
11. Siddiqi S, Vijay V, Ward M, Mahendran R, Warren S. Pruritus ani. *Ann R Coll Surg Engl* 2008; 90: 457-463.
12. Leventoğlu S, Ege B, Menteş BB. Pruritus ani (anogenital kaşıntı). *Kolon Rektum Hast Derg* 2011; 21: 87-93.
13. Zuccati G, Lotti T, Mastrolorenzo A, Rapaccini A, Tiradritti L. Pruritus ani. *Dermatol Ther* 2005; 18: 355-362.
14. Silvestri DL, Barmettler S. Pruritus ani as a manifestation of systemic contact dermatitis: resolution with dietary nickel restriction. *Dermatitis*. 2011; 22: 50-55.
15. Smith LE, Henrichs D, McCullah RD. Prospective studies on the etiology and treatment of pruritus ani. *Dis Colon Rectum* 1982; 25: 358-363.

16. Oztaş MO, Oztaş P, Onder M. Idiopathic perianal pruritus: washing compared with topical corticosteroids. *Postgrad Med J* 2004; 80: 295-297.
17. Alexander S. Dermatological aspects of anorectal disease. *Clin Gastroenterol* 1975; 4: 651-657.
18. Bowyer A, McColl I. A study of 200 patients with pruritus ani. *Proc R Soc Med* 1970; 63: 96-98.
19. Dodi G, Pirone E, Bettin A, Veller C, Infantino A, Pianon P et al. The mycotic flora in proctological patients with and without pruritus ani. *Br J Surg* 1985; 72: 967-969.
20. Kränke B, Trummer M, Brabek E, Komericki P, Turek D, Aberer W. Etiologic and causative factors in perianal dermatitis: results of a prospective study in 126 patients. *Wien Klin Wochenschr* 2006; 118: 90-94.
21. Daniel GL, Longo WE, Vernava AM 3rd. Pruritus ani. Causes and concerns. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 670-674.
22. Friend WG. The cause and treatment of idiopathic pruritus ani. *Dis Colon Rectum* 1977; 20: 40-42.
23. Dasan S, Neill SM, Donaldson DR, Scott HJ. Treatment of persistent pruritus ani in a combined colorectal and dermatological clinic. *Br J Surg* 1999; 86: 1337-1340.
24. Jongen J, Eberstein A, Peleikis HG, Kahlke V, Herbst RA. Perianal streptococcal dermatitis: an important differential diagnosis in pediatric patients. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 584-587.
25. Al-Ghnam R, Short K, Pullen A, Fuller LC, Rennie JA, Leather AJ. 1% hydrocortisone ointment is an effective treatment of pruritus ani: a pilot randomized controlled crossover trial. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 1463-1467.
26. Jones DJ. ABC of colorectal diseases. Pruritus ani. *BMJ* 1992; 305: 575-576.
27. Ucak H, Demir B, Cicek D, Dertlioglu SB, Akkurt ZM, Ucmak D, Halisdemir N. Efficacy of topical tacrolimus for the treatment of persistent pruritus ani in patients with atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2013; 24: 454-457.
28. Reuter J, Merfort I, Schempp CM. Botanicals in dermatology: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* 2010; 11: 247-267.
29. Lysy J, Sistiery-Ittah M, Israelit Y, et al. Topical capsaicin—a novel and effective treatment for idiopathic intractable pruritus ani: a randomised, placebo controlled, crossover study. *Gut* 2003; 52: 1323-1326.
30. Eusebio EB, Graham J, Mody N. Treatment of intractable pruritus ani. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 770-772.
31. Eusebio EB. New treatment of intractable pruritus ani. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 289.
32. Farouk R, Lee PWR. Intradermal methylene blue injection ort he treatment of intractable pruritus ani. *Br J Surg* 1997; 84: 670.
33. Botterill ID, Sagar PM. Intra-dermal methylene blue, hydrocortisone and lignocaine for chronic, intractable pruritus ani. *Colorectal Dis* 2002; 4: 144-146.
34. Menten BB, Akin M, Leventoglu S, Gultekin FA, Oguz M. Intradermal methylene blue injection ort he treatment of intractable idiopathic pruritus ani: results of 30 cases. *Tech Coloproctol* 2004; 8: 11-14.
35. Sutherland AD, Faragher IG, Frizelle FA. Intradermal injection of methylene blue ort he treatment of refractory pruritus ani. *Colorectal Dis* 2009; 11: 282-287.
36. Altıntaş A. Vulvar pruritus olgularına yaklaşım. *TJD Uzmanlık Sonrası Eğitim Dergisi* 2004; 6: 13-18.

37. Öğretmen Z. İdyopatik Anal, Vulvar, Skrotal Pruritus. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2009; 2: 77-80.
38. Weisshaar E. [Genitoanal pruritus.]. *Hautarzt*. 2014 Nov 28. [Epub ahead of print] German.
39. Bohl TG. Overview of vulvar pruritus through the life cycle. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48: 786-807.
40. Welsh B, Howard A, Cook K. Vulval itch. *Aust Fam Physician* 2004; 33: 505-510.
41. Utaş S, Ferahbaş A, Yıldız S. Patients with vulval pruritus: patch test results. *Contact Dermatitis* 2008; 58: 296-298.
42. Böttcher B, Wildt L. Treatment of refractory vulvovaginal pruritus with naltrexone, a specific opiate antagonist. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 174: 115-116.
43. Özalp S, Karagöz R. Kolposkopik gözlem altında alınan biopsi sonuçlarına göre vulvar distrofi tanısı alan 22 olgunun değerlendirilmesi. *Anatolian J Gynecol Obst* 1992; 2: 119-121.
44. Odom RB, James WD, Berger TB. Pruritus and neurocutaneous dermatoses. In: Odom RB, James WD, Berger TB, eds. *Andrews' diseases of the skin*. 9. Baskı Philadelphia, Saunders, 2000; 49-68.

Tedavisinde Zorlandığımız Hastalıklar 1

Sikatrisyel Alopesiler: Tedavi

Savaş Yaylı,¹ Leyla Baykal²

Giriş

Sikatrisyel alopesiler, kalıcı saç kaybı ile giden, tedavi seçeneklerinin yetersiz tanımlandığı ve sınırlı etkili olduğu bir grup hastalıktır.^{1,2,3} Bu grup hastalıklarda patolojik sonuç, foliküler ünitenin parçalanması ve kıl kökü üretim yeteneğinin kalıcı kaybıdır.^{1,4}

Sikatrisyel alopesiler, primer ve sekonder olarak iki grupta incelenmektedir. Primer sikatrisyel alopesilerde kıl folikülü yıkımında özgül hedefler bulunurken, sekonder gelişen grupta ise dermiste özgül olmayan bir yıkım mevcuttur.^{1,5} Primer sikatrisyel alopesiler, klinik olarak aktif lezyondan alınan deri biyopsi örneklerindeki baskın inflamatuvar hücre tipine göre lenfositik, nötrofilik ve mikst veya non-spesifik olarak sınıflandırılmaktadır.¹ (Tablo 1)

Primer sikatrisyel alopesilerin klinik ve histolojik olarak çakışan özellikleri olduğu için hastalıkların ayrıcı tanısı zorluklar gösterebilir. Lezyondan uygun örnekleme ve uygun alan seçimi patolojik yorumlama için kritiktir. En yüksek tanısal değeri olan alanlar çekme testinin pozitif olduğu aktif hastalık alanlarıdır. İleri evredeki lezyonlardan folikül kaybını konfirme etme ve elastik lif boyama paternini değerlendirme isteğe bağlı yapılabilir.^{6,7}

Tedavi Seçenekleri

Sikatrisyel alopesiler dermatolojik hastalıkların içerisinde tedavisi en zor olan gruplardandır. Tedavide primer amaç, inflamatuvar dalgalanmaları durdurmak ve sikatrisyel sürecini erken fazda baskılamaktır. Hastalara sikatrisyel alanlarda yeni saç beklentisinin olmadığı ve tedavinin amacının daha fazla saç kaybının önlenmesi olduğu mutlaka açıklanmalıdır. Tedaviye yanıtı değerlendirmede klinik değerlendirme, dermatoskopi ve fotoğraflar kullanılır.⁸ Bu yazıda, diskoid lupus eritematozus, liken planopilaris, frontal fibrozan alopesi ve folikülitis dekalvans üzerinde durulacaktır.

Diskoid lupus eritematozus

Güneşten koruyucular eşliğinde topikal, intralezyonel kortikosteroidler ve antimalaryal ajanlar birinci basamak tedavide etkilidir.⁹ Güneş koruma faktörü 50 ve üzerinde olan fiziksel ve kimyasal güneşten koruyucuların ve kapalı giysilerin kullanımı tercih edilir. Nikotin kullanımı hastalığı tetiklerken antimalaryal ajanların etkisini de azaltır, bu nedenle kullanımından kaçınılmalıdır.¹⁰

Sınıf 2 ve 3 topikal kortikosteroidlerin kutanöz lezyonlarda, sınıf 4 olanların ise saçlı deride kullanımı etkilidir. Triamsinolon asetonid 3-10 mg/ml konsantrasyonunda kullanılabilir. Oral kortikosteroidler aktif hastalığı

Doç.Dr.Savaş Yaylı¹, Uzm.Dr.Leyla Baykal²

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar AD, Trabzon

²Artvin Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Artvin

E-Posta: savasyayli@gmail.com

Tablo 1. Primer Sikatrisyel Alopesilerde Sınıflama

Lenfositik	Kronik kutanöz lupus eritematozus Liken planopilaris -Klasik liken planopilaris -Frontal fibrozan alopesi -Graham-Little sendromu Klasik Psödopelad Santral sentrifugal alopesi Alopesi müsinoza Keratozis folikularis spinuloza dekalvans
Nötrofilik	Folikülitis dekalvans Dissekan selülit
Mikst	Akne keloidalis Akne nekrotika Eroziv püstüler dermatoz

durdurmada genellikle etkilidir. Uzun dönem tedavinin gerekli olduğu durumlarda glukoz intoleransı, aseptik nekroz, katarakt gelişim riskini önlemek için güneşini uygulama tercih edilir veya intralezyonel ve topikal steroid tedavisine dönüşüm yapılabilir.⁹

Antimalaryal ajanlar DLE'de 50 yıldır kullanılmaktadır. Lokal tedaviler ve antimalaryal ajanlarla hastaların %75'inde yanıt alınır. Dirençli olgularda retinoidler, metotreksat, talidomid, dapson, mikofenolat, azatiyoprin kullanılabilir.¹¹

Antimalaryal ajanlardan klorokin ve hidroksiklorokin tedavinin başlıca ilaçlarıdır. İyi tolere edildiği için hidroksiklorokin daha çok tercih edilmektedir. Daha iyi terapötik yanıt için kinakrin de kullanılabilir.⁹ Tedaviye 3-6 ay içerisinde yanıt alınamazsa kombinasyon tedavileri veya diğer ajanlar kullanılabilir. Antimalaryal dozu ideal kiloya göre belirlenir. Klorokin önerilen dozu ideal kiloya göre 3.5-4 mg/kg, hidroksiklorokin ise ideal kiloya göre 6.0-6.5 mg/kg olarak hesaplanır.¹⁰ Retinal toksisite riski nedeni ile bazal göz muayenesi yapılmalı ve yüksek riskli hastalarda yıllık muayene tekrarlanmalıdır. Yüksek riskli hastalar 60 yaş üzeri, obez, böbrek ve karaciğer hastalığı olan ve tedaviyi 5 yıldan uzun süreyle kullananlardır.¹²

Wahie ve arkadaşları, 200 DLE hastasında hidroksiklorokin tedavisinin uzun dönem etkinliğini değerlendirmişlerdir. Tedavinin ilk 6 ayında hastaların %60'ında yanıt alınmış, ancak iki yıllık izlemde klinik yanıtta bu hastaların 1/5'inde yanıtın azaldığı görülmüştür. Tedaviye mepakrin eklenmesi ile yanıtın arttığı da gösterilmiştir.¹³

Topikal kalsinörin inhibitörleri özellikle yüzdeki DLE lezyonlarında etkilidir.¹⁴ Gerdson ve arkadaşlar saçlı deri lezyonlarında %5 imikimod tedavisini üç hafta süreyle günde bir kez uygulamış ve lezyonlarda belirgin düzelme saptamış.¹⁵ Beta 2 sempatomimetik ajan bronkodilatör etkinliği olan salbutamol topikal kullanımı da tedavide etkili bulunmuş.⁹

Metotreksatın lupus eritematozus (LE) spektrumundaki hastalıklarda etkinliğini değerlendiren bir retrospektif çalışmada, 43 hastadan 42'sinde tedaviye yanıt alınmış, en fazla yanıt alınan grup subakut LE olarak bildirilmiştir.¹¹

Çok merkezli bir çalışmada 50 mg asitreinin günlük kullanımı 400 mg hidroksiklorokine eşdeğer bulunmuştur.^{12,16} Serum trigliserid ve karaciğer enzimlerinde yüksekliğe neden olabilir, uzun dönem kullanımı iskelet anormallikleri ile ilişkili bulunmuştur. Teratojen olduğu için kontrasepsiyon gereklidir.¹³

Dapson 100 mg/gün kullanımının bazı hastalarda etkinliği gösterilmiştir. Başlangıçta glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim aktivitesi değerlendirilir. Tedavi sırasında hastalar hemoliz, methemoglobinemi ve nöropati yönünden değerlendirilmelidir.⁹ Talidomid TNF- α sentezini ve UVA ile indüklenen apopitozu baskılar. DLE tedavisinde 50-100 mg/gün dozunda kullanımı ile hastaların %98'inde iki haftada yanıt alınır. İsoetretinoin gibi teratojen olduğu için etkin bir kontrasepsiyon gereklidir. Duyusal periferik nöropati, somnolans, konstipasyon gelişebilir.^{9,10}

Intravenöz immunglobulin SLE ve DLE'de kullanılabilir. Dirençli hastalıkta veya diğer tedavi seçeneklerinin kontrendike olduğu durumlarda 1-2 gr/kg, 4 haftada bir kullanımı tercih edilmektedir.⁹ Klofazimin antiinflatuar ve immunsupresif etkileri olan antibiyotiktir. Kutanöz LE tedavisinde 100 mg klorokin, 250 mg klorokin ile eşdeğer etkiye sahip olduğu görülmüştür.¹⁰ DLE'si olan 45 hastada 100-300 mg/gün kullanılmış ve hastaların 33'ünde kür sağlanmışsa da, %45'inde 1-3 yıl sonra relaps bildirilmiştir.^{17,18} Topikal kortikosteroid ve antimalaryal ajanlara yanıt vermeyen 23 DLE hastasında altın preparatının 3-9 mg/g kullanımı ile 19'unda yanıt alınmıştır.¹⁹ Vitamin E preparatlarının 600-2000 IU günlük kullanımı da DLE tedavisinde etkili bulunmuştur. Burgess ve Pritchard tarafından yapılan bir çalışmada, 25 hastanın 24'ünde yanıt bildirilmektedir.¹⁷

Liken Pilanopilaris

Hafif ve orta şiddetli hastalıkta, saçlı deri tutulumu %10'un altında ise intralezyonel triamsinolon asetonid 10 mg/ml olacak şekilde her 4-6 haftada bir uygulanabilmektedir. İnjesiyona bağlı atrofi gelişirse tedaviye 1-2 seans ara verilebilir. Topikal tedavide sınıf 1 ve 2 kortikosteroidler tercih edilmektedir.²⁰ Cevasco ve arkadaşları, yüksek güçte topikal kortikosteroid kullanımı ile 24 hastanın yedisinde iyi yanıt, 13'ünde parsiyel yanıt elde etmişlerdir. Mehregen ve arkadaşları ise, orta ve yüksek güçte kortikosteroid kullanımı ile 20 hastanın 14'ünde iyi yanıt alırken, altısında tedaviye yanıt alamamıştır.^{21,22}

Hızlı ilerleyen şiddetli hastalıkta oral kortikosteroidler etkili bulunmuştur. 1mg/kg gün şeklinde başlanıp 2-4 aya kadar doz azaltımı ile kullanılmıştır.^{23,24} Bir çalışmada 11 LPP hastasında kullanılmış, hastaların 9' da yanıt varken, tedavinin ardından ilk yıl sonunda %80'inde relaps saptanmıştır.²¹

Hidroksiklorokin LPP tedavisindeki etki mekanizması bilinmemekle birlikte TNF- α , IFN- γ ve TLR-9 ailesi sitokinlerin salınımını engellediği düşünülmektedir. Saçlı deri tutulumu %10'un üzerinde olan olgularda ve topikal veya intralezyonel steroidlere az yanıt alınması durumunda, hidroksiklorokin ideal kiloya uygun dozlarda başlanması tercih edilir. Klinik etkinlik 2-3 ayda, maksimum yanıt ise 6-12 ayda görülür.²⁰ Son yıllarda yayınlanan bir sistematik derleme sonuçları, hidroksiklorokin kullanılan toplam 71 LPP hastasının 16'sında (%23) iyi yanıt, 21'inde (%30) parsiyel yanıt bildirmektedir. Hastaların 34'ünde (%48) ise yanıt alınmamıştır.²⁵

Üç-altı aylık kortikosteroid ve hidroksiklorokin tedavisine rağmen semptomlarda düzelme görülmezse siklosporin, mikofenolat mofetil gibi immünomodülatör ajanlar da kullanılabilir.³⁴ Oral siklosporinin, dirençli ve şiddetli LPP olgularında 12 haftada yanma, kaşıntı, ağrı ve perifoliküler eritemi azalttığı bildirilmiştir. 3-5 mg/kg/gün dozunda kullanılmaktadır. İzlemede karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek ve kan basıncı ölçümü gereklidir.²⁶

Mikofenolat mofetilin LPP'de 4 haftada lezyon kalınlığını azalttığı ve yeni lezyon çıkışını engellediği gösterilmiştir. Dozu günde iki kez 500 mg olarak 4 hafta ve sonrasında 5-6 ay boyunca günde iki kez 1000 mg'dır. İzlemede özellikle karaciğer fonksiyonları ve tam kan sayımı değerlendirmesi gereklidir.²⁷ Oral tetrasiklinlerin kullanımı ile 10 hastanın %55'inde iyi yanıt, %36'sında ise hafif yanıt izlenmiştir.²²

Randomize kontrollü bir çalışmada asitretinin kutanöz LPP'li hastalarda kullanımı ile 65 hastanın %65'inde remisyon saptanmış, saçlı deri tutulumu olan iki olguda ise 10-20 mg oral tretinoin kullanımı ile belirgin düzelme bildirilmiştir.^{28,29} Spano ve arkadaşları ise diğer tedavilere dirençli 21 LPP hastasında sistemik retinoid tedavileri ile klinik iyileşme bildirmişler, hastaların 12'sinde asitretin, sekizinde isotretinoin ve 1' de ise her iki ilaç da kullanılmıştır.³⁰

Talidomid 100-150 mg gün, 2-6 ay ve griseofulvin kullanımının LPP'de etkili olduğu bildirilmiştir.^{31,32} Tedaviye dirençli 13 LPP olgusunda excimer lazer kullanımı ile hastaların 3'ünde iyileşme saptanmıştır.³³ Anti CD20 antikoru rituksimab ve PRAR-c agonisti pioglitazon iki LPP olgusunda kullanılmış lenfositik infiltrattaki proinflamatuvar moleküllere spesifik olmaları nedeni ile etkili bulunmuş. Pioglitazonun etkisi doz bağımlıdır.^{25,34} Aynı ilaç, başka bir çalışmada ise 24 dirençli LPP olgusunda kullanılmış, hastaların beşinde remisyon, 12'sinde parsiyel düzelme saptanmıştır.³⁵

Frontal Fibrozan Alopesi

Topikal, intralezyonel ve oral kortikosteroidler, finasterid ve antimalaryaller tedavide ilk sırada tercih edilen ilaçlardır.¹⁷

16 frontal fibrozan alopesi (FFA) hastasına 20 mg/ml konsantrasyonda 3 ayda bir intralezyonel kortikosteroid uygulanmış ve hastaların 48 aylık takibinde hastaların tümünde hastalığın ilerlemesi durdurulabilmiştir. Kadın tipi androgenetik alopesisi olanlarda eş zamanlı finasterid 2,5 mg/gün verilmiş ancak tedaviye yanıtta etkisi saptanmamış.³⁶ Rallis ve Kosrad ise FFA tedavisinde iki ayrı çalışmada orta veya yüksek güçte topikal kortikosteroid tedavilerini kullanmış ve 15 hastanın hiçbirinde tedaviye yanıt alamamışlardır.²⁵ Oral kortikosteroidlerle 4 hastanın 2de hızlı saç kaybı gerilemiş ancak tedavinin sonlanması ile ilerleme devam etmiştir.¹⁷

Finasterid 2,5 mg/gün verilen sekiz FFA hastasında, 12-18 ay kullanılan tedavi ile hastaların dördünde hastalık aktivitesi durdurulmuştur.³⁷ Hastalarda dutasterid de kullanılabilir. Dutasterid, finasteride göre daha güçlü bir 5- α redüktaz inhibitörüdür. Hem tip 1, hem de tip 2 5- α redüktazı baskılamaktadır. Teratojen olduğu mutlaka akılda tutulmalıdır.³⁸ Vano-Galvan ve arkadaşlarının geniş hasta serisinde, antiandrojen kullanımı ile 355 hastanın 111'inde hastalığın stabilizasyonu sağlanmış, bu hastaların 28'i antiandrojenlere ek olarak herhangi bir topikal tedavi kullanmamıştır.³⁹

Hidroksiklorokin tedavisi ile ilgili çelişkili veriler mevcuttur. 150 mg/gün kullanımı ile üç hastanın birinde tam yanıt alınmışken, başka bir çalışmada 13 hastaya tedavi verilmiş, hastaların hiçbirinde yanıt alınmamıştır.^{40,41}

Samrao ve arkadaşları, 36 hastanın 25'inde hidroksiklorokin, 4'ünde doksisisiklin ve 5'inde mikofenolat mofetil kullanmışlar, 12 ay hidroksiklorokin kullanımı ile hastaların %89'unda semptomlarda azalma saptamışlardır. Doksisisiklin alan grupta ise 12 aylık izlemede hastaların 3 yanıt alınmış, mikofenolat mofetil alan grupta ise 6 aylık takipte hastaların üçünde yanıt alınmışsa da 12 aylık izlemi yalnızca bir hasta tamamlayabilmiştir.⁴² Topikal takrolimus tedavisi FFA'nin tedavisinde semptomları baskılamada etkili bulunmuştur.²⁰

Folikülitis Dekalvans

Tedavisi genel olarak zordur, hastalığın gelişiminde *S.aureus* önemli bir patojenik rol oynadığından tedavinin önemli amacı mikroorganizmanın eradikasyonudur. Birinci basamak tedavide doksisiklin, eritromisin, minosiklin, kotrimoksazol, kloksasilin, eritromisin, vankomisin, sulfametoksazol-trimetoprim, fusidik asit, rifampin ve klindamisin gibi oral antibiyotikler kullanılmaktadır.⁴³

Rifampisin 300 mg günde iki kez, 10-12 hafta kullanımı ile en etkin antistafilokokal aktivite ortaya konabilir, tedavi bitiminden sonra uzun dönem remisyon elde edilir. Hızlı direnç gelişimini önlemek için rifampisin tedavisine sıklıkla klindamisin 600 mg/gün eklenebilmektedir. İki ilacın birlikte kullanımı yüksek oranda yan etki riski taşır ve ikinci basamak tedavide tercih edilir. Rifampisine bağlı hepatit, influenza benzeri reaksiyon, hemolitik anemi, trombositopeni ve warfarin gibi ilaçlarla etkileşim gelişebilmektedir. Klindamisin tedavisine bağlı ise psödömembranöz kolit ve çeşitli kutanöz erüpsiyonlar ortaya çıkabilmektedir.^{44,45,46}

Topikal tedavi olarak mupirosin %2, klindamisin %1, eritromisin %2, fusidik asit hafif vakalarda tek başına ya da oral antibiyotiklerle kombine kullanılabilir.^{43,47}

Oral fusidik asit ve çinko, tek başına oral çinko, dapson, cerrahi eksizyon, lazer epilasyon, radyoterapi epilasyon, oral L-tirozin, oral steroid ve düşük doz isotretinoin kombinasyonu, oral retinoidler, topikal siklosporin ve intramusküler immunglobulinler daha sonraki seçenekler arasında yer alır.¹⁷

Sınıf 1 veya 2 topikal kortikosteroidler ve intralezyonel kortikosteroidler inflamasyonu ve semptomları basılamakta kullanılabilir. İntralezyonel triamsinolonun 10 mg/ml konsantrasyonda 4-6 haftada bir kullanılması önerilir. Özellikle hızlı ilerleyen hastalıkta topikal ve oral antibiyotiklerle kombine kullanılabilir.⁴³

Oral prednizon tedavisinin etkinliği yüksektir, hızlı ilerleyen olgularda tedavide düşünülebilmektedir. Gemmeke ve arkadaşları, bir hastada oral prednizonun 20 mg/gün 3 haftalık kullanımı ile isotretinoin 40 mg/gün kombinasyonunun iyi sonuç almışlar, idame tedavisinde klindamisin 300 mg/gün tedaviye eklenmiştir.⁴⁸

Dapson tedavisi 75-100 mg/gün dozunda, 4-6 ay kullanımın ardından, 25 mg/gün idame tedavisi ile iki hastada uzun süreli yanıt izlenmiştir.⁴⁹ Oral 13-cis retinoik asit 1 mg/kg/gün 20 hafta kullanımı ile bir hastada remisyon elde edilmiş, ancak tedavi kesimi sonrası relaps görülmüştür. Bir hastada topikal siklosporinin bir ay günde iki kez, üç ay günde bir kez kullanımı ile bir yıl tam remisyon elde edilmiş, sporadik saç büyümesi saptanmış.^{50,51} Saçlı deri reduksiyonu ve saç nakli, yalnızca uzun yıllar stabil olan hastalarda tercih edilmektedir.⁴³

Kaynaklar

1. McElwee KJ. Etiology of cicatricial alopecias: a basic science point of view. *Dermatol Ther* 2008; 21: 212-220.
2. Ross EK, Tan E, Shapiro J. Update on primary cicatricial alopecias. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 1-37; quiz 38-40.
3. Ross EK. Primary cicatricial alopecia: clinical features and management. *Dermatol Nurs* 2007; 19: 137-143; quiz 144.
4. Sperl LC, Cowper SE. The histopathology of primary cicatricial alopecia. *Semin Cutan Med Surg* 2006; 25: 41-50.

5. Headington JT. Cicatricial alopecia. *Dermatol Clin* 1996; 14: 773–782.
6. Somani N, Bergfeld WF. Cicatricial alopecia: classification and histopathology. *Dermatol Ther* 2008; 21: 221–237.
7. Olsen EA, Bergfeld WF, Cotsarelis G, et al. Workshop on Cicatricial Alopecia. Summary of North American Hair Research Society (NAHRS)-sponsored Workshop on Cicatricial Alopecia, Duke University Medical Center, February 10 and 11, 2001. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 103–110.
8. Rongioletti F, Christana K. Cicatricial (scarring) alopecias: an overview of pathogenesis, classification, diagnosis, and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2012; 13: 247–260.
9. Hordinsky M. Cicatricial alopecia: discoid lupus erythematosus. *Dermatol Ther* 2008; 21: 245–248.
10. Ziemer M, Milkova L, Kunz M. Lupus erythematosus. Part II: clinical picture, diagnosis and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014; 12: 285–301.
11. Grönhagen CM, Nyberg F. Cutaneous lupus erythematosus: An update. *Indian Dermatology Online Journal* 2014; 5: 7–13.
12. Jones SK. Ocular toxicity and hydroxychloroquine: guidelines for screening. *Br J Dermatol* 1999, 140: 3–7.
13. Wahie S, Meggitt SJ. Long-term response to hydroxychloroquine in patients with discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2013; 169: 653–659.
14. Hefferman MP, Nelson MM, Smith DI, Chung JH. 0.1% tacrolimus ointment in the treatment of discoid lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1170–1171.
15. Gerdson R, Wenzel J, Uerlich M, Bieber T, Petrow W. Successful treatment of chronic discoid lupus erythematosus of the scalp with imiquimod. *Dermatology* 2002; 205: 416–418.
16. Horenstein MG, Simon J. Investigation of the hair follicle inner root sheath in scarring and non-scarring alopecia. *J Cutan Pathol* 2007; 34: 762–768.
17. Harries MJ, Sinclair RD, Macdonald-Hull S, Whiting DA, Griffiths CE, Paus R. Management of primary cicatricial alopecias: options for treatment. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1–22.
18. Mackey JP, Barnes J. Clofazimine in the treatment of discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1974; 91: 93–96.
19. Dalziel K, Going G, Cartwright PH, Marks R, Beveridge GW, Rowell NR. Treatment of chronic discoid lupus erythematosus with an oral gold compound (auranofin). *Br J Dermatol* 1986; 115: 211–216.
20. Kang H, Alzolibani AA, Otberg N, Shapiro J. Lichen planopilaris. *Dermatol Ther* 2008; 21: 249–256.
21. Mehregan DA, Van Hale HM, Muller SA. Lichen planopilaris: clinical and pathologic study of forty-five patients. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 935–942.
22. Cevasco NC, Bergfeld WF, Remzi BK, de Knott HR. A case-series of 29 patients with lichen planopilaris: the Cleveland Clinic Foundation experience on evaluation, diagnosis, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 47–53.
23. Newton RC, Hebert AA, Freese TW, Solomon AR. Scarring alopecia. *Dermatol Clin* 1987; 5: 603–618.
24. Wiseman MC, Shapiro J. Scarring alopecia. *J Cutan Med Surg* 1999; 3: 45–48.
25. Rácz E, Gho C, Moorman PW, Noordhoek Hegt V, Neumann HA. Treatment of frontal fibrosing alopecia and lichen planopilaris: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 1461–1470.
26. Mirmirani P, Willey A, Price VH. Short course of oral cyclosporine in lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 667–671.

27. Tursen U, Api H, Kaya T, Ikizoglu G. Treatment of lichen planopilaris with mycophenolate mofetil. *Dermatol Online J* 2004; 10: 24.
28. Laurberg G, Geiger JM, Hjorth N, et al. Treatment of lichen planus with acitretin. A double-blind, placebo-controlled study in 65 patients. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 434-437.
29. Ott F, Bollag W, Geiger JM. Efficacy of oral low-dose tretinoin (all-trans-retinoic acid) in lichen planus. *Dermatology* 1996; 192: 334-336.
30. Spano F, Donovan JC. Efficacy of oral retinoids in treatment-resistant lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 1016-1018.
31. Jouanique C, Reygagne P, Bachelez H, Dubertret L. Thalidomide is ineffective in the treatment of lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 480-481.
32. Sehgal VN, Abraham GJ, Malik GB. Griseofulvin therapy in lichen planus. A double-blind controlled trial. *Br J Dermatol* 1972; 87: 383-385.
33. Vavricka BP, Haug S, Eliades I, et al. 308-nm excimer laser treatment of lichen planopilaris of the scalp. *Dermatology* 2006; 213: 74.
34. Erras S, Mouna Z, Akhdari N, Belaabidia B, Essaadouni L. Rapid and complete resolution of lichen planopilaris in juvenile chronic arthritis treated with rituximab. *Eur J Dermatol* 2011; 21: 116-117.
35. Baibergenova A, Walsh S. Use of pioglitazone in patients with lichen planopilaris. *J Cutan Med Surg* 2012; 16: 97-100.
36. Mirmirani P, McCalmont T, Price VH. Bandlike frontal hair loss in a 62-year-old woman. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1363-1368.
37. Tosti A, Piraccini BM, Iorizzo M, Misciali C. Frontal fibrosing alopecia in postmenopausal women. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 55-60.
38. Ladizinski B, Bazakas A, Selim MA, Olsen EA. Frontal fibrosing alopecia: a retrospective review of 19 patients seen at Duke University. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 749-755.
39. Vañó-Galván S, Molina-Ruiz AM, Serrano-Falcón C, et al. Frontal fibrosing alopecia: a multicenter review of 355 patients. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 670-678.
40. Kossard S, Lee MS, Wilkinson B. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia: a frontal variant of lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 59-66.
41. Vaisse V, Matard B, Assouly P, Jouannique C, Reygagne P. [Postmenopausal frontal fibrosing alopecia: 20 cases]. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130: 607-610.
42. Samrao A, Chew AL, Price V. Frontal fibrosing alopecia: a clinical review of 36 patients. *Br J Dermatol* 2010; 163: 1296-1300.
43. Otberg N, Kang H, Alzolibani AA, Shapiro J. Folliculitis decalvans. *Dermatol Ther* 2008; 21: 238-244.
44. Mashhood AA, Shaikh ZI, Qureshi SM, Malik SM. Efficacy of rifampicin in eradication of carrier state of *Staphylococcus aureus* in anterior nares with recurrent furunculosis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2006; 16: 396-399.
45. Brooke RC, Griffiths CE. Folliculitis decalvans. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 120-122.
46. Choudry K, Charles-Holmes R, Vella EJ, Burge S. Scarring alopecia due to folliculitis decalvans in a patient with Darier's disease. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 307-308.
47. Abeck D, Kortring HC, Braun-Falco O. Folliculitis decalvans. Long-lasting response to combined therapy with fusidic acid and zinc. *Acta Derm Venereol* 1992; 72: 143-145.

48. Gemmeke A, Wollina U. Folliculitis decalvans of the scalp: response to triple therapy with isotretinoin, clindamycin, and prednisolone. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2006; 15: 184-186.
49. Paquet P, Piérard GE. [Dapsone treatment of folliculitis decalvans]. *Ann Dermatol Venereol* 2004; 131: 195-197.
50. Pujol RM, García-Patos V, Ravello-Mateu A, Casanova JM, de Moragas JM. Tufted hair folliculitis: a specific disease? *Br J Dermatol* 1994; 130: 259-260.
51. Nina M, Staibano S, De Bellis I, et al. Tufted hair folliculitis: case report treated with topical cyclosporin A and review of the literature. *G Italy Dermatol Venerol* 2004; 139: 369-375.

Kronik Ürtikere Bakış: Dün ve Bugün

Kronik Ürtikerde Geleneksel Tedaviler

Sedat Akdeniz

Giriş

Tedavide amaç hastalığın semptomlarını tam olarak kontrol altına almaktır. Ürtikeri tetikleyen faktörlerin (helikobakter pilori, asetil salisilik asit, ACE inhibitörleri gibi) saptanması ve bunlardan kaçınmak veya bunları yok etmek en etkili tedavi seçeneğini oluşturur. Başta histamin olmak üzere mast hücre mediyatörlerinin salınımı ve/veya etkilerini engelleyen ilaçlar kullanılmaktadır.^{1,2}

Vazodilatasyona neden olabilen (alkollü içecekler, sıcak ortam, sıkı giysiler, sıcak banyo ve duş yapmak, baharatlı gıdalar) ortam ve uyaranlardan kaçınmak gerekir. Kronik ürtikerli olguların %15'inde aspirin veya siklooksijenaz 1 inhibitörlerinin (diklofenak, propionik asit deriveleri, indometazin, oksikamlar) kullanılması ile ürtiker şiddetlenebilir. Bu hastalarda analjezik kullanılırken parasetamol, etorikokib veya tramadol önerilmelidir.³

Kortikosteroidler, fototerapi ve siklosporin A mast hücresinden mediatör salınımını engeller, H1 antihistaminikler, lökotrien antagonistleri salgılanan mediatörlerin hedef dokudaki etkilerini bloke eder. Sistemik kortikosteroidler ürtiker lezyonlarını tam olarak baskılayabilir ancak yan etkilerinden dolayı uzun süreli kullanımları uygun değil, tek başına kısa süreli kullanımları rebounda neden olabildiği için diğer tedavilerle kombine kullanılmaları gerekir. Topikal olarak kullanılan çok etkili olmamasına rağmen polidokanol (%3-5) içeren anti pruritik ve soğutucu losyon ve kremler kullanılmaktadır. Potansiyel yan etkilerinden dolayı topikal antihistaminik kullanılması önerilmemektedir.^{4,5}

AH'ler ürtiker tedavisinde kullanılan temel ilaçlardır. Sedasyon yapmayan ikinci jenerasyon antihistaminikler (syAH'ler) tüm uluslararası tedavi yönergelerinde birinci seçenek olarak önerilmektedir.^{6,7,8} SyAH'ler bilastin, setirizin, desloratadin, ebastin, feksofenadin, levosetirizin, loratadin, mizolastin ve rupatadin'dir. Bunlar sedasyon yapan öncellerine göre daha güvenli ve daha uzun süre etkili ve ilaç reaksiyonu gelişim riski çok daha azdır. Kronik ürtiker tedavisindeki etkinlikleri yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir.^{9,10,11,12,13,14,15,16} Birinci jenerasyon AH'ler kronik ürtiker tedavisinde syAH'lerden daha etkili değildir, sedasyon yapar ve bilişsel işlev bozukluğuna neden olabilirler.^{17,18,19,20} Sedasyon yapan klasik (klorfeniramin, hidrokisizin, difenhidramin) AH'ler uyku patern ve fazlarında bozukluklara neden olurlar. REM uykusu azalır ve gecikir, bu da bilişsel işlev fonksiyonlarında bozukluğa neden olarak, okul ve iş yerinde öğrenme ve üretkenliği olumsuz etkileyerek gün içerisinde kaza yapma olasılığını artırır.²¹

Kronik ürtikerli hastaların %50'i syAH'lerin standart dozları ile tedavi edilememektedir. Bu olgularda alternatif diğer tedaviler gerekmektedir. Yapılan birçok çalışmada syAH'lerin doz artırımının (standart dozun dört katına kadar) daha etkili olduğu bildirilmiştir. Uluslararası tedavi yönergeleri syAH'lerin standart dozları ile yanıt alınamayan olgularda doz artırımı önermektedir. Kronik ürtiker tedavisinde syAH'lerin dozunun

Prof. Dr. Sedat Akdeniz

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar AD, Diyarbakır

E-Posta: drsakdeniz@hotmail.com

artırılması evrensel kabul görmüştür. Yüksek doz syAH kullanımının etkili ve güvenli olduğu bildirilmiştir.^{22,23,24,25,26} Yüksek doz syAH tedavisi kronik ürtiker tedavisinde her zaman etkili değildir.²⁷

Deride iki farklı histamin reseptörünün bulunduğu ve ürtiker patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir.²⁸ Bu histamin reseptörlerinin yaklaşık %15'i H2 subtipinden oluşur.²⁹ Bazı çalışmalarda H1 reseptör antagonistlere H2 reseptör antagonistlerin (Simetidin, Ranitidin, Famotidin) eklenmesinin tedavinin etkinliğini artırdığı^{30,31} daha sonra yapılan çalışmalarda ise H2 antagonistlerin ek olarak kullanılmasının etkinliği değıştirmedığı bildirilmiştir.^{32,33} Yapılan son Cochrane değerlendirmesinde H2 antihistaminiklerin ürtiker tedavisinde kombine veya tek başına kullanıldığında, etkinliği ile ilgili yeterli öneri yoktur.³⁴ Ürtiker tedavisinde oral kortikosteroid kullanıldığında veya gastrik hiperasidite durumunda H2 reseptör antagonistleri kullanılabilir.

Antihistaminlere yanıt vermeyen konik ürtikerli olguların çoğu oral kortikosteroid tedavisine yanıt verir. Kronik ürtiker şiddetlenme dönemlerinde EAACI/GA2LEN/EDF yönergeleri kısa süreli (3-7 gün) kortikosteroid kullanımını önermektedir.³⁵ Kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımları, optimal kullanım dozu ve etkileri ile ilgili çalışma yoktur. Kortikosteroidler proinflatuar interlökin ve sitokinlerin sentezini sağlayan haberci RNA'yı kodlayan nüklear geni inhibe ederek etki gösterirler.³⁶ Genellikle 0.3-0.5 mg/kg oral prednison ve devamında H1 antihistamin kullanıldığında olguların yaklaşık %50'de remisyon sağlandığı bildirilmiştir.³⁷ Diğer önerilen kortikosteroid kullanımı; başlangıç dozu gūnaşırı 20 mg olup, 3 haftada bir 2,5-5 mg düşürülerek gūnaşırı 10 mg'a daha sonra 2.5-5 mg/gūnaşırı kullanılmasıdır. Bir başka öneri ise 10-12 mg/gūn prednison ile başlanıp 7-10 gün arayla 1 mg doz azaltılmasıdır.³⁶ Kortikosteroid kronik ürtiker tedavisinde oldukça etkili olmasına rağmen doz ve süreye bağılı olarak gelişen yan etkiler kullanılmasını sınırlamaktadır. Uzun süreli kullanıldığında diyabet, hipertansiyon, osteoporoz, ve gastrointestinal kanama gelişebilir.

Kronik ürtiker tedavisinde siklosporinin kullanılması risk-yarar açısından kortikosteroidlere göre daha güvenli görünmektedir.³⁵ Siklosporin immünosüpresif ve antiinflatuar etkili olup tip 1 yardımcı T hücreleri ve T hücresi antikor üretimini düzenler, mast ve bazofil hücrelerinden salgılanan histamini inhibe eder.³⁸ Yapılan birden çok çalışmada düşük doz siklosporin kullanımının kronik ürtiker tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir.^{39,40,41} Nefrotoksisite ve hipertansiyon gibi yan etkisinden dolayı tedaviye başlandıktan sonra 6 hafta arayla kan basıncı, serum üre ve kreatinin düzeylerinin takip edilmesi gerekir. Kronik ürtiker tedavisinde siklosporin dozu 3-5 mg/kg/gūn, 3-6 ay süreli olup transplantasyon hastalarında kullanılan dozdan daha düşüktür.⁴² İlaç kesildikten sonra hastaların %50'de remisyon 9 ay sürer. Nüks gelişen olgularda birkaç yıl (2-7 yıl) süreyle düşük doz (1.5-2.0 mg/kg/day) siklosporin tedavisi verilebilir.⁴³ Takrolimus AH'lere yanıt vermeyen dirençli kronik ürtiker tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir.⁴⁴

Kronik ürtiker tedavisinde dapson, sulfasalazin ve hidrosiklorokin gibi antiinflatuar ilaçların etkinliği ile ilgili veriler sınırlıdır ancak tedaviye dirençli olgularda ucuz ve güvenli olmalarından dolayı denenebilir. Dapsonun kronik ürtiker tedavisinde 25-50 mg/gūn dozlarında etkili olduğu bildirilmiştir.^{45,46} Dapson doza bağılı olarak anemi yapabilir, periferik nöropati, gastrointestinal yakınmalar, hepatotoksisite, methemoglobinemi, DRESS (eozinofili ve sistemik semptomlara neden olan ilaç reaksiyonu) sendromu gelişebilir. Dapson tedavisine başlanmadan önce tüm hastalarda G6PD bakılmalıdır.⁴⁷

Sulfalazinin kronik ürtiker tedavisinde etkili olduğunu bildiren olgu bildirileri ve retrospektif gözlem çalışması vardır.^{48,49,50,51} Tedavide 2 gr/gūn kullanmak gerekir, etkinlik bir ay içerisinde başlar. Yan etkileri bulantı, kusma, dispepsi, anoreksi, baş ağrısı, proteinüri, hepatotoksisite ve hematolojik abnormaliteler şeklindedir.⁴⁷

Hidroksiklorokin kronik ürtiker tedavisinde yaşam kalitesini artırırken ürtiker aktivite skorlarını daha az etkilemektedir.⁴² Çok nadir olmasına rağmen retinopati 5 yıldan uzun süreli kullanımlarda gelişebilir.

Kolşisin AH'lere yanıt vermeyen kronik ürtiker tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir.⁵²

Doksepin trisiklik antidepresan olup H1 ve H2 reseptörlerini bloke eder. Özellikle ürtikerin depresyona neden olduğu hastalarda kullanılması daha uygundur. Yapılan çalışmalarda beraberinde kullanılan AH dozu gereksinimi azalmıştır. Plaseboya göre daha etkili olduğu bildirilmiştir.⁵³

Lökotrien reseptör antagonistleri montelukast ve zafirlukast'ın kronik ürtiker tedavisindeki etkinliği olgu bildirileri^{54,55} ve bazı plasebo kontrollü çalışmalarla desteklenmiştir.^{56,57,58,59,60} Genellikle AH'lerle kombine kullanılmışlar, özellikle otoreaktif (otoloğ serum deri testi pozitif) olgularda ve aspirin veya gıda intoleransı olan olgularda daha etkili olduğu bildirilmiştir.^{56,60} Lökotrien sentez inhibitörü zileutonun kronik ürtiker tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir.⁶¹ Yapılan bütün çalışmalarda lökotrienlerin özellikle tek başına kullanıldıklarında kronik ürtiker tedavisinde etkili oldukları gösterilememiştir. Etkinlikleri ile ilgili veriler sınırlıdır. Antihistaminiklere yanıt vermeyen şiddetli olgularda önerilebilirler.

Metotreksatın kronik ürtiker tedavisinde etkili olduğu olgu bildirileri ve kontrolsüz çalışmalarda bildirilmiştir. AH'lere dirençli kronik ürtiker tedavisinde kullanım dozu 15 mg/haftadır.^{62,63}

Intravenöz ve oral siklofosfamidin otoreaktif kronik ürtiker tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir.^{64,65}

Tedaviye dirençli kronik ürtiker olgularında omalizumab,^{66,67,68,69} intravenöz immunoglobulin^{70,71,72,73} ve rituksimab^{74,75,76} gibi biyolojik ajanların etkili olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir.

Oral antikoagülan ve heparin kullanımının tedaviye dirençli bazı kronik ürtiker olgularında etkili olduğu bildirilmiştir.^{77,78,79}

Kaynaklar

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014; 69: 868–887.
2. Zuberbier T, Aberer W, Brockow K et al. Teil 2: Therapie der Urtikaria – deutschsprachige Version der internationalen S3-Leitlinie. AWMF-Leitlinie 013–028. *Allergo J* 2011; 20: 259–276.
3. Treatment of chronic urticaria. Asero R, Tedeschi A, Cugno M. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34: 105–116.
4. Riccardo Asero, Alberto Tedeschi, Massimo Cugno. Treatment of Chronic Urticaria. *Immunol Allergy Clin N Am* 2014; 34: 105–116.
5. Riccardo Asero, Alberto Tedeschi, Massimo Cugno. Treatment of Refractory Chronic Urticaria: Current and Future Therapeutic Options. *Am J Clin Dermatol* 2013; 14: 481–488.
6. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1427–1443.
7. Grattan CE, Humphreys F; British Association of Dermatologists Therapy G, Audit S. Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. *Br J Dermatol* 2007; 157: 1116–1123.
8. Chow SK. Management of chronic urticaria in Asia: 2010 AADV consensus guidelines. *Asia Pac Allergy* 2012; 2: 149–160.

9. Guerra L, Vincenzi C, Marchesi E, et al. Loratadine and cetirizine in the treatment of chronic urticaria. *J Eur Acad Dermatol* 1994; 3: 148-152.
10. Dubertret L, Murrieta Aguttes M, Tonet J. Efficacy and safety of mizolastine 10 mg in a placebo-controlled comparison with loratadine in chronic idiopathic urticaria: results of the MILOR Study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 12: 16-24.
11. Breneman DL. Cetirizine versus hydroxyzine and placebo in chronic idiopathic urticaria. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 1075-1079.
12. Ortonne JP, Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I. Efficacy and safety of desloratadine in adults with chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8: 37-42.
13. Kaplan AP, Spector SL, Meeves S, et al. Once-daily fexofenadine treatment for chronic idiopathic urticaria: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 662-669.
14. Nettis E, Colanardi MC, Barra L, et al. Levocetirizine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 2006; 154: 533-538.
15. Brostoff J, Fitzharris P, Dunmore C, et al. Efficacy of mizolastine, a new antihistamine, compared with placebo in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 1996; 51: 320-325.
16. Gimenez-Arnau A, Pujol RM, Iñosi S, et al. Rupatadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicentre study. *Allergy* 2007; 62: 539-546
17. Grant JA, Bernstein DI, Buckley CE, et al. Double-blind comparison of terfenadine, chlorpheniramine, and placebo in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 81: 574-579.
18. Monroe EW. Relative efficacy and safety of loratadine, hydroxyzine, and placebo in chronic idiopathic urticaria. *Clin Ther* 1992; 14: 17-21.
19. Breneman DL. Cetirizine versus hydroxyzine and placebo in chronic idiopathic urticaria. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 1075-1079.
20. Shamsi Z, Hindmarch I. Sedation and antihistamines: a review of inter-drug differences using proportional impairment ratios. *Hum Psychopharmacol* 2000; 15: 3-30.
21. Church MK, Maurer M, Simons FE, et al. Risk of first-generation H(1)- antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy* 2010; 65: 459-466
22. Krause K, Spohr A, Zuberbier T, et al. Up-dosing with bilastine results in improved effectiveness in cold contact urticaria. *Allergy* 2013; 68: 921-928
23. Asero R. Chronic unremitting urticaria: is the use of antihistamines above the licensed dose effective? A preliminary study of cetirizine at licensed and above-licensed doses. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 34-38
24. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, et al. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 672-679
25. Magerl M, Pisarevskaja D, Staubach P, et al. Critical temperature threshold measurement for cold urticaria: a randomized controlled trial of H-1-antihistamine dose escalation. *Br J Dermatol* 2012; 166: 1095-1099
26. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 676-682
27. Asero R. Chronic unremitting urticaria: is the use of antihistamines above the licensed dose effective? A preliminary study of cetirizine at licensed and above-licensed doses. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 34-38.
28. Greaves MW, Davies MG. Histamine receptors in human skin: indirect evidence. *British Journal of Dermatology* 1982; 107: 101-105.

29. Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *New England Journal of Medicine* 2002; 346: 175–179.
30. Monroe EW, Cohen SH, Kalbfleisch J, et al. Combined H1 and H2 antihistamine therapy in chronic urticaria. *Arch Dermatol* 1981; 117: 404–407.
31. Bleehen SS, Thomas SE, Greaves MW, et al. Cimetidine and chlorpheniramine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre randomized doubleblind study. *Br J Dermatol* 1987; 117: 81–88.
32. Paul E, Bodeker RH. Treatment of chronic urticaria with terfenadine and ranitidine. A randomized double-blind study in 45 patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 31: 277–280.
33. Sharpe GR, Shuster R. In dermographic urticaria H2 receptor antagonists have a small but therapeutically irrelevant additional effect compared with H1 antagonists alone. *Br J Dermatol* 1993; 129: 575–579.
34. Fedorowicz Z, van Zuuren EJ, Hu N. Histamine H2-receptor antagonists for urticaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3.
35. Zuberbier T, Bindsley-Jensen C, Canonica W, Grattan CE, Greaves MW, Henz BM, Kapp A, Koziel MM, Maurer M, Merk HF, Schäfer T, Simon D, Vena GA, Wedi B. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006; 61: 321–331.
36. Kaplan AP. Treatment of Chronic Urticaria: Approaches other than Antihistamines. In: Kaplan A, Greaves M, editors. *Urticaria and Angioedema*. New York: Informa Healthcare; 2009. p. 365–372.
37. Asero R, Tedeschi A. Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria: a retrospective analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20: 386–390.
38. Altman K, Chang C. Pathogenic intracellular and autoimmune mechanisms in urticaria and angioedema. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2012.
39. Kessel A, Toubi E. Cyclosporine-A in severe chronic urticaria: the option for long-term therapy. *Allergy* 2010; 65: 1478–1482.
40. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, Kobza Black Am Greaves MW. Randomized doubleblind study of cyclosporin in chronic "idiopathic" urticaria. *Br J Dermatol* 2000; 143: 365–372.
41. Toubi E, Blant A, Kessel A, Golan TD. Low-dose cyclosporine A in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 1997; 52: 312–316.
42. Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 465–474.
43. Kessel A, Toubi E. Cyclosporine-A in severe chronic urticaria: the option for long-term therapy. *Allergy* 2010; 65: 1478–1482.
44. Kessel A, Bamberger E, Toubi E. Tacrolimus in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria: an open-label prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 145–148.
45. Boehm I, Bauer R, Bieber T. Urticaria treated with dapsone. *Allergy* 1999; 54: 765–766.
46. Cassano N, D'Argento V, Filotico R, et al. Low-dose dapsone in chronic idiopathic urticaria: preliminary results of an open study. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 254–255.
47. Sa'nchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein JA, Canonica GW, Gower R, Kahn DA, Kaplan AP, Katelaris C, Maurer M, Park HS, Potter P, Saini S, Tassinari P, Tedeschi A, Ye YM, Zuberbier T, WAO Scientific and Clinical Issues Council. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J* 2012; 5: 125–147.
48. Jaffer AM. Sulfasalazine in the treatment of corticosteroid-dependent chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 964–965.
49. Engler RJ, Squire E, Benson P. Chronic sulfasalazine therapy in the treatment of delayed pressure urticaria and angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74: 155–159.

50. Hartmann K, Hani N, Hinrichs R, et al. Successful sulfasalazine treatment of severe chronic idiopathic urticaria associated with pressure urticaria. *Acta Derm Venereol* 2001; 81: 71.
51. McGirt LY, Vasagar K, Gober LM, et al. Successful treatment of recalcitrant chronic idiopathic urticaria with sulfasalazine. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1337–1342.
52. Pho LN, Eliason MJ, Regruto M, Hull CM, Powell DL. Treatment of chronic urticaria with colchicine. *J Drugs Dermatol* 2011; 10: 1423–1428.
53. Goldsobel A, Rohr A, Siegel S, et al. Efficacy of doxepin in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 867–873.
54. Tedeschi A, Suli C, Lorini M, et al. Successful treatment of chronic urticaria. *Allergy* 2000; 55: 1097–1098.
55. Asero R, Tedeschi A, Lorini M. Leukotriene receptor antagonists in chronic urticaria. *Allergy* 2001; 56: 456–457.
56. Bagenstose SE, Levin L, Bernstein JA. The addition of zafirlukast to cetirizine improves the treatment of chronic urticaria in patients with positive autologous serum skin test results. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 134–140.
57. Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, et al. Randomized placebo-controlled trial comparing desloratadine and montelukast in monotherapy and desloratadine plus montelukast in combined therapy for chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 619–625.
58. Nettis E, Colanardi MC, Paradiso MT, et al. Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1401–1407.
59. Erbagci Z. The leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a single-blind, placebo-controlled, crossover clinical study. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 484–488.
60. Pacor ML, Di Lorenzo G, Corrocher R. Efficacy of leukotriene receptor antagonist in chronic urticaria. A double-blind, placebo-controlled comparison of treatment with montelukast and cetirizine in patients with chronic urticaria with intolerance to food additive and/or acetylsalicylic acid. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1607–1614.
61. Spector S, Tan RA. Antileukotrienes in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 101: 572.
62. Perez A, Woods A, Grattan CE. Methotrexate: a useful steroidsparing agent in recalcitrant chronic urticaria. *Br J Dermatol* 2010; 162: 191–194.
63. Sagi L, Solomon M, Baum S, Lyakhovitsky A, Trau H, Barzilai A. Evidence for methotrexate as a useful treatment for steroiddependent chronic urticaria. *Acta Derm Venereol* 2011; 91: 303–306.
64. Bernstein JA, Garramone SM, Lower EG. Successful treatment of autoimmune chronic idiopathic urticaria with intravenous cyclophosphamide. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 212–214.
65. Asero R. Oral cyclophosphamide in a case of cyclosporin and steroid-resistant chronic urticaria showing autoreactivity on autologous serum skin testing. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 582–583.
66. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 202–209.
67. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, et al. A randomized, placebo-controlled, doseranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistaminerefractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 567–573.
68. Maurer M, Rose n K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013; 368: 924–935.
69. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in chronic idiopathic/spontaneous urticaria patients symptomatic despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 101–109.

70. O'Donnell BF, Barr RM, Kobza Black A, et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1998; 138: 101–106.
71. Pereira C, Tavares B, Carrapatoso I, et al. Low-dose intravenous gammaglobulin in the treatment of severe autoimmune urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007; 39: 237–242.
72. Klote MM, Nelson MR, Engler RJ. Autoimmune urticaria response to high-dose intravenous immunoglobulin. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 307–308.
73. Wetter DA, Davis MD, Yiannias JA, et al. 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.
74. Arkwright PD. Anti-CD20 or anti-IgE therapy for severe chronic autoimmune urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 510–511.
75. Chakravarty SD, Yee AF, Paget SA. Rituximab successfully treats refractory chronic autoimmune urticaria caused by IgE receptor autoantibodies. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 1354–1355.
76. Mallipeddi R, Grattan CE. Lack of response of severe steroid-dependent chronic urticaria to rituximab. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 333–334.
77. Parslew R, Pryce D, Ashworth J, et al. Warfarin treatment of chronic idiopathic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1161–1165.
78. Chua SL, Gibbs S. Chronic urticaria responding to subcutaneous heparin sodium. *Br J Dermatol* 2005; 153: 216–217.
79. Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Heparin and tranexamic acid therapy may be effective in treatment-resistant chronic urticaria with elevated D-dimer: a pilot study. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 152: 384–389.

Kronik Ürtikere Bakış: Dün ve Bugün

Kronik Ürtiker Tedavi Kılavuzu

Mehmet Salih Gürel,² Sıla Şeremet Uysal¹

Giriş

Ürtiker ani olarak ortaya çıkan ürtikeryal lezyonlar ve/veya anjiyoödemle karakterize, farklı alt tipleri olan bir hastalıktır. Ürtikeryal lezyonlar en fazla 24 saat sürer, kaşıntıya, bazen de yanmaya neden olur ve iz bırakmadan kaybolur. Ürtikeryal lezyonlarda ödem yüzeysel dermisteyken anjiyoödemde derin dermis ve subkutistedir. Anjiyoödemde lezyonlar ürtikeryal lezyonlara göre daha ağırlı ve daha az kaşınır, gerilemesi 72 saate kadar uzayabilir.^{1,2}

Kronik ürtiker, ürtikeryal lezyonların ve/veya anjiyoödem her gün veya aralıklı olarak ortaya çıkması ve 6 haftadan uzun sürmesi olarak tanımlanır. Tüm yaşam boyunca sıklığı %0.5- %1 arasında bildirilmektedir.^{3,4}

Sınıflama

2013 yılında ürtiker tanı ve tedavi kılavuzu (EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 2013 revision and update) bazı değişikliklerle yayınlanmıştır (Tablo 1).^{2,5,6}

Ürtiker; spontan ürtiker ve indüklenabilir ürtiker olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Spontan ürtiker lezyonların 6 haftadan kısa veya uzun sürmesine göre akut spontan ve kronik spontan ürtiker olarak 2 alt guruba ayrılmaktadır. Kronik spontan ürtiker (KSÜ) veya kronik idyopatik ürtiker, 6 haftadan daha uzun devam eden, hemen hemen her gün görülebilen, tekrar eden ataklarla seyreden ürtikeryal lezyonlar ve/veya anjiyoödemle karakterizedir. Sadece anjiyoödem görülen hastalar ancak herediter anjiyoödem gibi diğer anjiyoödem formları dışlandığında KSÜ olarak kabul edilebilir. Kronik ürtikerli hastalarda birkaç alt tip birlikte görülebilir (Tablo 1).

Klinik Yaklaşım

KSÜ tanısı konulmadan önce hastalardan ayrıntılı bir öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır (Tablo 2). Öncelikle kronik spontan ürtikerde hastalığın aktivasyonunu değerlendirmek tedavi takibi açısından çok önemlidir. Son kılavuzlarda² UAS7 (weekly urticaria activity score) hastalığın aktivasyonunu değerlendirmede altın standart olarak önerilmiştir. Bu ölçekte hem kaşıntı hem de ürtiker çıkışı günlük olarak değerlendirilmekte ve hastalık şiddeti ölçülebilmektedir (maksimum puan/hafta= 6x7). Son zamanlarda geliştirilen yeni skor USS (Urticaria severity score) symptom ve belirtilerle birlikte yaşam kalitesinin de değerlendirilmesi esasına dayanmaktadır² (Tablo 3).

Hastalara yapılması gereken tetkikler iki aşamada değerlendirilmelidir. İlk aşamada tam kan sayımı, sedimentasyon, CRP değerlerine bakılması ve şüpheli ilaçların (özellikle NSAİ) kesilmesi , ikinci aşamada hastanın anamnezinden yola çıkarak daha ileri tanısal testlere başvurulması önerilmektedir. Bu aşamada

Uzm. Dr. Sıla Şeremet Uysal,¹ Doç. Dr. Mehmet Salih Gürel²

¹Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İzmir

²İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul

E-Posta: msgurel@gmail.com

Tablo 1. Ürtiker Tipleri¹

Spontan ürtiker	Akut spontan ürtiker
	Kronik spontan ürtiker
İndüklenebilir ürtiker	Semptomatik dermografizm
	Soğukla indüklenen ürtiker
	Geç basınç ürtikeri
	Sıcakla indüklenen ürtiker
	Solar ürtiker
	Vibrasyonla indüklenen ürtiker
	Kolinerjik ürtiker
	Kontakt ürtiker
	Akuajenik ürtiker

şüpheli enfeksiyon hastalıklarını ortaya koyabilmeye yönelik tanısal testler, otoantikolar, tiroid testleri ve otoantikoları, otolog serum testi, fiziksel deri testleri ve deri biyopsisi yapılabilir. Ancak hastaların çoğunda tetikleyici faktör saptanamaz.^{1,3,4,7,8}

Kronik Ürtikerde Tedavi Yaklaşımı

Kronik ürtikerde tedavi amacı hastanın semptomlarını güvenli bir şekilde tamamen kontrol altına almak olmalıdır. Bu amaca ulaşmak için hasta eğitimi ve iyi bir hasta-hekim diyalogu çok önemlidir. Hastalığı tetikleyen ve arttıran faktörlerden kaçınılması tedavide ilk hedef olmalıdır. Mast hücrelerden mediyatör salınımının önlenmesi veya mast hücre mediyatörlerinin hedef dokulardaki etkisinin engellenmesi tedavinin diğer hedefleridir.^{2,3,7,9,10}

Hastaların saptadığı tetikleyici faktörler dikkatlice değerlendirilmeli ve bu faktörlere maruziyetin engellenmesi veya azaltılması konusunda hastalar bilgilendirilmelidir. Hastaların yaklaşık %50' sinde stres ve fiziksel egzersiz ile lezyonlarında artış olabildiğinden stres ve aşırı fiziksel aktiviteden kaçınma konusunda hastalar uyarılmalıdır. Uyku bozuklukları ve aşırı yorgunluk hastalığı tetikleyen faktörler arasındadır. Bu nedenle yeterli uyku sağlanmalı, aşırı yorgunluktan kaçınılmalıdır. Aşırı alkol tüketimi dar ve sıkı giysiler de tetikleyici faktörler arasında olduğundan, hastalar bu konuda bilgilendirilmelidir.

Hastalığı tetikleyen veya tetikleyebilecek ilaçlardan kaçınmak tedavi yönetiminde önemli bir noktadır. Aspirin ve diğer NSAİ ilaçlardan, ACE inhibitörlerinin kullanımından kaçınmak, hasta bunları kullanıyorsa diğer tedavi seçeneklerini değerlendirmek gerekir. Ayrıca hastalığı alevlendirdiğinden şüphelenilen ilaç veya ilaçlar varsa, bu ilaçlar kesilmeli ve alternatif ilaçlar değerlendirilmelidir. Kronik ürtikerle birlikteliği bildirilen Hepatit A ve B gibi viral enfeksiyonlar, üst solunum yolu enfeksiyonları, gastrointestinal kanalın *Helicobacter pylori* enfeksiyonları ve parazitik enfeksiyonlar tedavi edilmelidir.^{2,7,10}

KSÜ Tedavisinde 1. Basamak

KSÜ de ilk tedavi seçeneği standart dozda ikinci kuşak H1 antihistaminik ilaçlardır. Güncel "European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI)", "The EU-funded network of excellence, The Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN)", "The European Dermatology Forum (EDF)", "The World Allergy Organization (WAO)" kılavuzlarına göre KSÜ li olgularda ilk seçenek ikinci kuşak H1 antihistaminiklerin kullanılmasıdır.²

Tablo 2. Ürtiker Anamnezinde Önemli Sorular

Hastalığın ortaya çıkış zamanı
Ürtikeri provoke eden faktörler ve sıklığı/süresi
Gün içinde seyir
Haftasonları, tatiller ve seyahatle ilişki
Ürtikeryal lezyonların şekil, boyut ve dağılımı
Anjiyoödem ile birlikteliği
Ağrı, kaşıntı gibi subjektif semptomlarla birlikteliği
Ürtiker, atopi, soy ve özgeçmiş öyküsü
Eski veya yeni alerjiler, enfeksiyonlar, dahili hastalıklar veya diğer olası nedenler
Psikosomatik ve psikiyatrik hastalıklar
Cerrahi implantasyon veya işlemler, lokal anestezi
Gastrik veya intestinal problemler
Fiziksel ajanlarla veya egzersizle indüklenme
İlaç kullanımı (NSAID, enjeksiyonlar, aşılar, hormonlar , laksatifler, supposituarlar, kulak ve göz damlaları)
Besinler ile ilişki
Menstrasyon düzeni ile ilişki
Sigara
Meslek ve Hobiler
Stres
Ürtikerin yaşam kalitesi ile ilişkisi ve emosyonel etkisi
Daha önceki tedavi ve tedaviye yanıt
Daha önceki tanısal işlemler ve sonuçlar

İkinci kuşak H1 antihistaminiklerin yarı ömrü uzundur, kardiyotoksisiteleri ve kolinerjik yan etkileri yoktur. Sedatif etkileri minimaldir. İkinci kuşak antihistaminikler tüm bu özellikleri nedeniyle genellikle iyi tolere edilirler. Etken maddeleri alfabetik sırayla: azelastin, bilastin, setirizin, desloratadine, ebastine, feksofenadin, levosetirizin, loratadin, mizolastine ve rupatadindir. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 2013 kılavuzunda² tedaviye başlarken ikinci kuşak H1 antihistaminiklerin standart dozda başlanması önerilirken 2014 yılında Kaplan ve ark. tedaviye ikinci kuşak H1 antihistaminiklerin günde 4 kez alınarak başlanması, semptomlar kontrol alınınca dozun azaltılarak semptomları kontrol altına alan ve tolere edilebilen en düşük dozla tedaviye devamını önermiştir.⁹ Birinci kuşak (sedatif) H1 antihistaminikler serebral fonksiyonları etkilemesi, sedasyon ve uyku kalitesinde bozulmaya ve antikolinerjik yan etkilere sahip olmaları nedeniyle EEACI/GA2LEN/EDF/WAO (2013) ürtiker tedavi kılavuzundaki algoritmik basamakların hiçbirinde önerilmemiştir.²

American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI) ile American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI) yayınladığı 2014 yılındaki kılavuzda ise farklı olarak birinci kuşak antihistaminiklere alternatif olarak yer verilebileceği belirtilmiştir.¹

İkinci kuşak H1 antihistaminiklerin yeni ürtikeryal lezyon ve anjiyoödem oluşumunu engellediği ancak var olan ürtikeryal lezyonların ve anjiyoödem süresini kısaltmadığı yapılan çalışmalarda ortaya konulduğundan hastalar lezyonları oluştuğunda değil düzenli ve önerilen aralıklarla ilaçlarını almaları konusunda uyarılmalıdır.^{1,4,5}

Tablo 3. Kronik Spontan Ürtikerde Hastalık Şiddetini Değerlendirmek için UAS7 Ölçeği

Skor	Ürtiker	Kaşıntı
0	Yok	Yok
1	Hafif (<20 plak/24 saat)	Hafif (kaşıntı var ama rahatsız edici değil)
2	Orta (20-50 plak/24 saat)	Orta (rahatsız edici ancak günlük aktiviteleri ve uykuyu engellemiyor)
3	Şiddetli (50 plak/24 saat veya çok geniş alanlarda)	Şiddetli (Şiddetli kaşıntı var, çok rahatsız ediyor, günlük aktiviteleri ve uykuyu etkiliyor)

Farklı gruplardan iki antihistaminik ilacın kombine edilmesi yan etkileri arttıracığı düşüncesiyle önerilmesine rağmen⁹ 2014 AAAAI/ACAAI Ürtiker tedavi kılavuzunda¹ antihistaminiklerin kombinasyonu önerilmektedir.¹ H1 antihistaminiklere yanıt ve tolerans kişisel farklılıklar gösterebileceği için klinik yanıtızsızlık durumunda farklı bir gurup H1 antihistaminik ilaca geçmek faydalı olabilir. Ancak hastaların yaklaşık %40-55'inin antihistaminik ilaçlara dirençli olduğu hatırlanmalıdır.⁹ İki hafta süreyle düzenli alınan standart dozda ikinci kuşak H1 antihistaminiklere rağmen semptomlar azalmamışsa ikinci basamak tedaviye geçilir.²

KSÜ Tedavisinde 2. Basamak

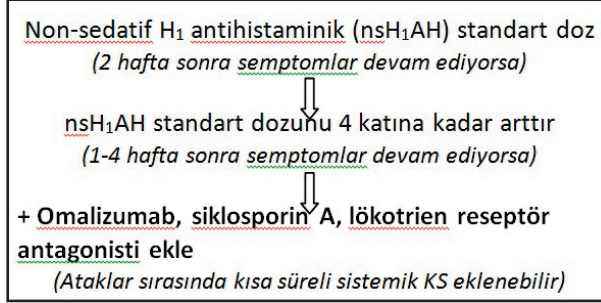
EEACI/GA2LEN/EDF/WAO 2013 ürtiker tedavi kılavuzu, ikinci kuşak H1 antihistaminikler standart dozlarda 2 hafta süreyle etkili olmazsa dört katına kadar doz artımı yapılmasını önermektedir. Antihistaminiklerin ürtikerde etkisi doza bağımlıdır ve yüksek dozlar genelde iyi tolere edilir.^{2,3,10} Ancak ikinci kuşak H1 antihistaminiklerin bu dozlarda kullanımı ruhsatlandırılmamıştır. Doz artırımının 4 katına kadar çıkarılmasının güvenli tedavi olduğu tedavi kılavuzlarında belirtilmiştir.^{2,5,9} Levosetirizin ve desloratadinin standart dozunda yanıt alınamayan KSÜ li hastaların %75'inin 4 kat doz artımına klinik cevap verdiği gösterilmiştir.^{11,12} İkinci kuşak H1 antihistaminiklerin standart dozlarının 4 katından daha fazla kullanılması, bu konuda var olan çalışmaların yetersizliği nedeniyle önerilmemektedir.² İkinci basamak tedaviyle semptomlar 1-4 hafta içinde düzelmeyip devam ederse üçüncü basamak tedaviye geçilmesi önerilmektedir.²

KSÜ Tedavisinde 3. Basamak

EEACI/GA2LEN/EDF/WAO 2013 ürtiker tedavi kılavuzu², ikinci kuşak H1 antihistaminiklerin 4 katı doz artırımına rağmen 1-4 hafta süreyle semptomlarda gerileme olmamışsa doz azaltımı yapılmaksızın ek olarak omalizumab (monoklonal anti-IgE antikor), siklosporin A veya montelukast (lökotrien reseptör antagonisti) eklenmesini önermektedir.^{2,9}

2014 AAAAI/ACAAI Ürtiker tedavi kılavuzunda¹ ise sedatif antihistaminikler ve doksepin de dahil olmak üzere tolere edilinceye kadar antihistaminiklerin doz artışları yapılarak verilmesini, eğer sonuç alınamamışsa omalizumab tedavisine geçilmesini önermektedir.¹

Omalizumab IgE'nin Fc kısmını bloke eden rekombinant insan monoklonal antikorudur. Serum IgE düzeylerinde, mast hücreleri ve bazofillerdeki IgE reseptörlerinde azalmaya yol açarak etki etmektedir. Yapılan çalışmalarda en etkili dozun aylık 300 mg enjeksiyonlar olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda ilacın etkisinin ilk iki hafta içinde başladığı 12. haftada hastalarda yanıt oranının % 52 olduğu gösterilmiştir.^{9,13,14,15} Omalizumab EEACI/GA2LEN/EDF/WAO (2008) ürtiker tedavi kılavuzunda⁵ siklosporin A

Tablo 4. EEACI/GA2LEN/EDF/WAO (2013) Ürtiker Tedavi Rehberi²

ve dapsonla birlikte 4. basamak tedavi seçeneği olarak önerilmekte iken 2013² tedavi kılavuzunda siklosporinle birlikte 3. basamak tedavi seçeneği olarak önerilmiştir.^{2,5}

2014 yılında Kaplan günde 4 kez alınan ikinci kuşak H1 antihistaminiklere rağmen semptomlar azalmıyorsa 2. basamak tedavi olarak omalizumab (aylık 300 mg subkutan enjeksiyon) uygulanması, iki enjeksiyondan sonra yanıt yoksa 3. basamak olarak siklosporin (200-300 mg/gün) tedavisine geçilmesi önermiştir.⁹

Siklosporinin KSÜ tedavisinde etkinliği yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarla kanıtlanmıştır. 2.5-6 mg/kg/gün dozlarında 6 aya kadar kullanımı bildirilmiştir. Siklosporin kullanan hastaların tansiyonları ve böbrek fonksiyonları yakından takip edilmelidir.^{16,17}

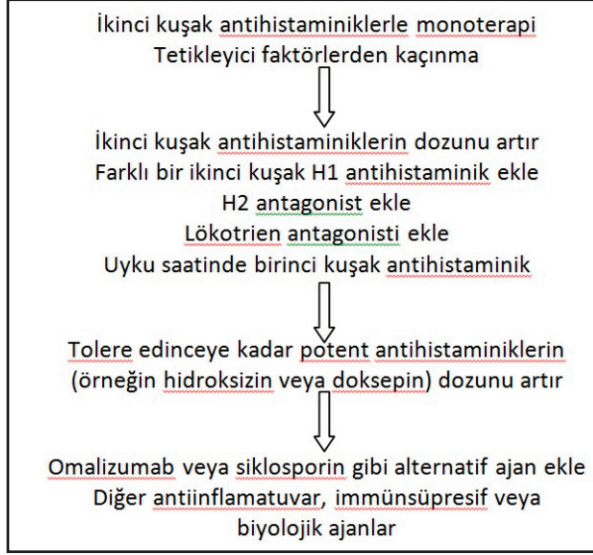
Montelukast lökotrien reseptör antagonistidir ve peptid lökotrienlerin ürtiker mediyatörü olduğu düşünülmektedir. Montelukast 10 mg günde tek doz tedavide plaseboya göre etkili bulunmuştur. 3-4 hafta tedavi süresinden sonra yanıt yoksa kesilmelidir.⁴

KSÜ tedavi basamaklarında her basamağa akut alevlenmeler sırasında kısa süreli (en fazla 10 gün) 20-50 mg/gün sistemik steroid eklenebileceği 2013 tedavi kılavuzunda belirtilmekle birlikte, uzun süreli sistemik steroid kullanımından kaçınılması ve akut alevlenme yoksa tedaviye steroid 3.basamak tedavi seçeneği olarak değerlendirilmesi önerilmiştir.²

EEACI/GA2LEN/EDF/WAO (2008)⁵ ürtiker tedavi kılavuzunda dapson ve H2 antihistaminikler 4. basamak tedavi olarak belirtilirken, 2013 tedavi kılavuzunda bu konuda yeterli ve yüksek güvenilirlikli çalışmalar olmadığı için tedavi algoritmasına eklenmesi önerilmemiştir.² Psödoallerjensiz diyetin istekli ve hemen her gün ürtikeryal lezyonları olan hastalarda denenebileceği 2013 tedavi kılavuzunda belirtilmiştir. Diyet tedavisine yanıt oranları oldukça farklı olup yapılan son çalışmalarda %34-41 olarak saptanmıştır.²

Güncel kılavuzlarda yer almayan ancak metotreksat, dapson, sulfasalazin, hidroksiklorokin gibi kronik ürtiker tedavisinde kullanılmış olan ilaçlar dirençli hastalarda tedavi seçenekleri olarak değerlendirilebilir.⁹

Tablo 5. 2014 Yılı AAAAI/ACAAI Ürtiker Tedavi Kılavuzu¹



Gebelik ve emzirme dönemlerinde kronik spontan ürtiker tedavi yaklaşımı

EEACI/GA2LEN/EDF/WAO (2013) ürtiker tedavi kılavuzunun tüm tedavi algoritmaları gebelerde ve laktasyon döneminde kullanılması önerilmiştir. Yapılan çalışmalar ikinci kuşak H1 antihistaminikler arasında gebelik ve laktasyonda en güvenli olanın loratadin olduğunu göstermiştir.^{2,3}

Çocuklarda kronik spontan ürtiker tedavi yaklaşımı

Çocuklarda KSÜ sıklığı yetişkinlere göre daha az olmasına rağmen ikinci kuşak H1 antihistaminiklerin ve EEACI/GA2LEN/EDF/WAO (2013) tedavi kılavuzundaki diğer ilaçların güvenliği başka hastalıklarda gösterildiğinden tedavi kılavuzunun çocuklarda da uygulanmasını önermiştir. İki yaşın altındaki çocuklarda bir yaşından itibaren kullanılması onaylanmış tek ikinci kuşak antihistaminik desloratadindir.³

Sonuç

KSÜ, doktorlar için yönetimi zor, hastalar için de sıkıntılı ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir hastalıktır. Son çalışmalar KSÜ patofizyolojisinin ve olası tetikleyici faktörlerin anlaşılmasına katkıda bulunarak tedavide yeni ajanlar kullanılmasını sağlamıştır. Modern antihistaminikler ve omalizumab tedavisi gibi yeni gelişmeler ile tedavisi zor ve uğraştırıcı KSÜ daha iyi kontrol altına alınabilmektedir.

Kaynaklar

1. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, ve ark. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. J Allergy Clin Immunol 2014; 133: 1270-1277.

2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, ve ark. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014; 69: 868-887.
3. Wedi B, Wiczorek D, Raap U, Kapp A. Urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12: 997-1007.
4. Greenberger PA. Chronic urticaria: new management options. *World Allergy Organ J* 2014; 7: 31.
5. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Gimenez-Arnau AM, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1427-1443.
6. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Gimenez-Arnau A, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1417-1426.
7. Erdem T. Ürtikerli Hastaya Yaklaşım. *Turk J Dermatol* 2014; 3: 178-182.
8. Utaş S. Kronik İdiyopatik Ürtikerde Tedavi Prensipleri. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topic* 2012; 5: 11-15.
9. Kaplan AP. Therapy of chronic urticaria: a simple, modern approach. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112: 419-425.
10. Zuberbier T. Chronic urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012; 12: 267-272.
11. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Popova D, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 676-682.
12. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 672-679.
13. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Bulbul Baskan E, Bradley MS, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on h1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 67-75.
14. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Gimenez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013; 368: 924-935.
15. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 101-109.
16. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* 2000; 143: 365-372.
17. Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P, Neo ISG. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 705-709.

Kronik Ürtikere Bakış: Dün ve Bugün

Kronik Ürtikerde Omalizumab

Zekayi Kutlubay, Ayşegül Sevim, Burhan Engin, Server Serdaroğlu

Giriş

Ürtiker toplumda sık olarak görülen derinin ve mukoz membranların vasküler bir reaksiyonu olup geçici eritemli, ödemli, deriden kabarık ürtika plakları ile karakterize bir tablodur. Hipokrat zamanından beri bilinen bir tablodur. Ürtiker adı "urtica dioica" adlı ısırğan otunun deriye değdikten sonra kaşıntı ve yanmaya neden olmasından ötürü verilmiştir.¹

Ürtikerin yaşam boyu prevalansı %20'ye yakındır ve her iki cinstе eşit olarak görülür. Buna karşın altı haftadan kısa süren akut ürtiker gençlerde daha sık görülürken, altı haftadan uzun süren kronik ürtiker ise orta yaşlı kadınlarda sıktır. Kronik ürtiker prevalansı yaklaşık %1-3 oranındadır ve ortalama başlangıç yaşı 40 yaş civarındır.^{1,2,3} Ürtiker prevalansı ile kişilerin eğitim, gelir düzeyi, mesleği, yaşadığı yer veya etnik kökeni arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir.

Mast hücreleri ve bazofillerin yüzeyinde yüksek afiniteli IgE reseptörü (FcεR1) yer alır. Antijene spesifik IgE ile FcεR1'nin çapraz bağlanması sonucunda mast hücreleri ve bazofiller aktive olur ve mediyatörler salınır. Ürtiker oluşumunda temel mekanizma bu mast hücrelerinden salınan mediyatörlerdir. Mast hücre granülleri; histamin, proteazlar, nötrofil kemotaktik faktör, eozinofil kemotaktik faktör, prostoglandinler, trombosit agreve edici faktör, anafilakside yavaş etkili molekül, tümör nekrozis faktör, interlökin 3, 4, 5, 6 ve 13, granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör, heparin, lökotrien C4 gibi çok sayıda proinflamatuvar sitokin içerir. Mast hücrelerinin degranüle olmasıyla başta histamin olmak üzere bir çok pro-inflamatuvar sitokin salınımı gerçekleşir. Bu sitokinlerle birlikte deride postkapiller venüllerde dilatasyon ve damar permeabilitesinde artış olur. Akut ürtikerde ise tip I IgE bağımlı hipersensitivite reaksiyonu rol alır. Antijenler mast hücre ve bazofil yüzeyindeki spesifik antikorlara bağlanır ve mediyatör salınımı gerçekleşir. Mast hücre granül salınımı da Lewis'in klasik üçlü yanıtına yol açar; vazodilatasyon (eritem), permeabilitenin artması (ödem) ve akson refleksi sonucu eritemin genişlemesi meydana gelir.^{1,4,5}

Ürtika lezyonları 24 saatte kaybolan 0.1-0.5 mm çaptaki papüllerden 5-10 santimetrelık büyük plaklara kadar değişebilir. Genellikle kaşıntılı olan bu lezyonlar vücudun her yerinde oluşabilir. Ödem derin dermisi, subkutan dokuları veya mukozaları etkilediğinde ise anjiyoödem adını alır. Genellikle gözkapakları ve dudaklar gibi subkutan dokunun ince olduğu yerlerde, asimetrik, büyük, soluk ve ağrılı lezyonlarla karakterizedir. Kaşıntı olmayabilir ve lezyonlar çoğunlukla 72 saat içinde spontan geriler fakat tekrarlar.

Yakın zamanda yenilenen ürtiker sınıflamasına göre altı haftadan kısa süren ürtikerler akut ürtiker olarak adlandırılırken, altı haftadan uzun süren ürtikerler ise kronik ürtiker olarak sınıflandırılır. Kronik ürtikerler ortaya çıkış şekline göre spontan ve fiziksel ürtikerleri de kapsayan indüklenen ürtiker olmak üzere ikiye ayrılır. Spontan ürtikerlerin büyük bir kısmı idyopatikken, otoimmün ürtikerler de bu kategoridedir.^{6,7} İndüklenen ürtikerler belirli bir tetikleyici ajan tarafından ortaya çıkarılan ürtikerleri tanımlamak için kulla-

Doç. Dr. Zekayi Kutlubay, Dr. Ayşegül Sevim, Doç. Dr. Burhan Engin, Prof. Dr. Server Serdaroğlu
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, İstanbul
E-Posta: zekayikutlubay@hotmail.com

nılmıştır. Dermografizm, gecikmiş basınç ürtikeri, soğuk ürtikeri, solar ürtiker, ısıya bağlı ürtiker ve vibratuar anjiyoödem fiziksel ürtikerlerin çeşitlerini oluşturur. Bundan başka kolinerjik ürtiker, kontakt ürtikeri ve akuajenik ürtiker de indüklenelir ürtikerler sınıfındadır.⁸

Pek çok vakada hastalık 1 ila 5 yıl arasında devam etmektedir. Yüzde elli hastada lezyonlar tedavi ile veya tedavisiz, hastalık başlangıcından sonraki 6 ay içinde geriler. Yüzde yirmi hastada ise bu süre 3 yıla kadar uzayabilir. Yine %20 hastada lezyonlar tedavi ile veya tedavisiz başlangıçtan sonraki 5 yıl içinde geriler. Yüzde iki olguda ise hastalık 25 yıla kadar devam edebilir. Şiddetli seyreden, anjiyoödem olduğu durumlar, fiziksel ürtikerle birlikte ortaya çıkan kronik ürtiker olguları ve pozitif otolog serum deri testi olan kişilerde hastalık daha uzun sürmektedir.^{9,10}

Ürtiker hastalarına yaklaşımda en önemli tanı aracı detaylı alınması gereken hasta öyküsüdür. Hastaların ataklarının zamanlaması, sıklığı ve ne kadar sürdüğü sorgulanmalıdır. Lezyonların şekli, büyüklüğü, vücuttaki dağılımı, çıkan herhangi bir lezyonun kaybolmadan önce ne kadar süre deride kaldığı tanısız olarak önem teşkil etmektedir. Ürtikerle ilişkili eşlik eden ateş, halsizlik, iştahsızlık, eklem ağrısı gibi sistemik semptomlar sorgulanmalıdır. Allerjileri de içeren özgeçmiş ve soygeçmiş hikayesi detaylı olarak alınmalıdır. Hastalığın yiyecek, egzersiz, sıcak, soğuk, güneş ve ilaç gibi tetikleyicilerle ilişkisinin yanında hastanın işi, hobileri, sigara alışkanlığı ve stresle hastalık bağlantısı araştırılmalıdır. Hastanın ürtiker için daha önce aldığı tedaviler ve bu tedavilere verdiği yanıtlar da tedavi planını belirlerken gözden geçirilmelidir. Hastalarda ürtikere eşlik eden ateş, kızgınlık, kemik ve eklem ağrısı gibi belirtiler varsa oto-inflamatuvar bir hadise düşünülmelidir. Bu hastalar sistemik lupus eritematozus ve Sjögren sendromu gibi bağ dokusu hastalıkları açısından araştırılmalıdır. Ürtika plakları 24 saatten uzun sürüyorsa, kaşıntı yanında yanma, batma ve acı hissi yaratıyorsa ve iyileşirken plakların yerinde postlezyonel hiperpigmentasyon kalıyorsa, ürtikeryal vaskülit düşünülebilir. Ürtiker atakları fiziksel etkenlere maruziyet sonrası ortaya çıkıyorsa; indüklenelir ürtiker tiplerini ekarte etmek amacıyla provokasyon testlerine başvurulur.

Ürtiker hastalarının yaşam kalite düzeylerini araştırmak amacıyla yapılan çalışmalarda^{11,12} hastaların öz güvenlerinde azalma, yalnızlık, dikkat çekmemeye çalışma davranışı ve gelecek endişesi taşıdıkları saptanmıştır. Hastaların günlük hayatlarında fiziksel aktivitede kısıtlanma, basit ev işi benzeri görevleri yerine getirmede zorluk, yemek ve uyku düzeninde bozulma ve konantrasyon güçlüğü mevcuttur. Sosyal ilişkilerde azalma ve cinsel fonksiyon bozuklukları da hastaların önemli bir kısmına eşlik etmektedir. 100 hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada hastaların %48'inde bir veya daha fazla psikosomatik bozukluk olduğu saptanmıştır.¹³ Kronik spontan veya indüklenelir ürtikeri olan hastaların %30'unda anksiyete bozukluğu, %17'sinde ise majör depresyon ve somatoform bozukluklarla uyumlu bulgular gözlenmiştir.¹³ Aşırı alkol tüketimi, obsesif kompulsif bozukluk, madde bağımlılığı, post-travmatik stres bozukluğu, hipokondriya da saptanmıştır.

Ürtiker tedavisi özellikle kronik olgularda gerek hekim gerekse hasta için çoğu zaman zorlu bir süreçtir. Tedavide kullanılan pek çok ilaç seçeneği olmasına rağmen, etkinin maksimum yan etkinin de minimum olduğu ve tüm hastalarda benzer etkiler gösteren ajanlar oldukça kısıtlıdır. Ürtiker tedavisinde ilk alınması gereken önlem hastanın bilinen ürtiker tetikleyicilerinden uzak durması, steroid dışı anti-inflamatuvar ilaç kullanımı, stres gibi faktörlerden kaçınmaktır. Son tedavi kılavuzlarına¹⁴ göre kronik ürtiker hastasına ilk tedavi yaklaşımı ikinci kuşak, sedasyon etkisi olmayan setirizin ve levosetirizin gibi H1 reseptör blokörü antihistaminiklerdir. Bu antihistaminikleri iki hafta süreyle kullanan ve lezyon çıkışında azalma olmayan hastalarda ikinci basamak tedavilere geçiş yapılabilir. İkinci basamakta yine H1 antihistaminikler yüksek dozda kullanılır. İlaç başlangıç dozunun dört katına kadar artırılabilir. Bu tedaviyle 4 hafta sonunda lezyonlarda hala gerileme olmazsa bir üst basamağa geçilir. Üçüncü basamakta mevcut tedaviye omalizumab, siklosporin A veya montelukast, zafirlukast gibi lökotrien antagonistleri eklenebilir. Bu tedaviler altında, herhangi bir aşamada atak oluşması durumunda kısa süreli sistemik kortikosteroid kullanılabilir. Sistemik

kortikosteroid tedavisinde 0,3-0,5 mg/kg prednizon eşdeğeri başlangıç dozu, her 3-7 günde bir yarıya düşülerek ortalama 2-4 haftada kesilmelidir. Kronik ürtiker teavisinde bunlardan başka kullanılan ancak kanıt düzeyi düşük olduğu için tedavi algoritmasında yer almayan diğer tedavi seçenekleri arasında takrolimus, hidrosiklorokin, sulfasalazin, kolşisin, immunoglobulin, metotreksat, interferon, nifedipin, varfarin ve traneksamik asid sayılabilir.

Ürtiker tedavisinde son dönemde kullanılmaya başlanan omalizumab, IgE'nin monoklonal antikorudur. IgE ilk kez Ishizaka (1966) ve Johansson (1967) tarafından tanımlanmıştır.¹⁵ IgE, mast hücreleri ve bazofillerin, alveolar makrofajların ve antijen sunan diğer hücrelerin yüzeyindeki yüksek afiniteli FcεR1 reseptörlerine bağlanır. IgE'nin FcεR1'e bağlanması sonucu degranülasyon meydana gelir ve inflamatuvar mediyatörler salınır. FcεR1 yoğunluğu serumdaki IgE seviyeleri ile koreledir. Serumdaki serbest IgE düzeyi azalır, FcεR1 reseptörlerinde de aşağı regülasyon gerçekleşir ve hücre yüzeyinde FcεR1 konsantrasyonunda azalma olur. FcεR1 konsantrasyonunun azalması mast hücreleri ve bazofilleri stabilize eder ve bu hücrelerin IgE aracılı aktivasyonunu engeller.

Omalizumab rekombinan, monoklonal, insan anti-IgE antikorudur. %95 insan, %5 mürin yapıda olup IgG özelliği gösterir. Serumdaki serbest IgE'nin Cε3 kısmına bağlanır. Reseptöre bağlı IgE üzerinde ise herhangi bir etki göstermez. Küçük, biyolojik olarak inert, komplemanı aktive etmeyen IgE kompleksleri oluşturabilir.^{16,17} Omalizumab yüksek afiniteli FcεR1 reseptörünün ekspresyonunun azaltır ve duyarlı mast hücresi sayısında da azalma görülür. Reseptöre bağlı Ig E'ye veya FcεR1'e bağlanmaz.

Omalizumabın mast hücre ve bazofillerdeki FcεR1 reseptör sayısını azaltması ve IgE seviyesini düşürmesi, omalizumabın ürtiker tedavisindeki anahtar etki mekanizması ile ilgili en güçlü hipotezlerdir.¹⁸ Buna karşın kesin etki mekanizması henüz netleşmemiş olup, serum IgE düzeyi normal olan şiddetli ürtiker hastalarında da oldukça başarılı sonuçlar alınmıştır.

Omalizumabın kronik ürtiker tedavisindeki başarılı kullanımıyla ilgili ilk yayınlar 2006 yılında vaka bildirimleri şeklinde ortaya çıkmıştır.¹⁹ Daha sonra küçük hasta gruplarıyla yapılan çalışmalarda, omalizumabın antihistaminiklere dirençli kronik ürtiker olgularında başarılı bir tedavi seçeneği olabileceği gösterilmiştir.^{20,21} Daha sonra yapılan Faz II çalışmalarında^{22,23} da ilacın etkinlik ve güvenliği ile ilgili araştırmalar devam etmiştir.

Omalizumab ile ilgili yapılan ilk faz III çalışmalarından biri olan ASTERIA I,²⁴ çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir paralel grup çalışmasıdır. En az 6 ay süreyle kronik ürtikeri olan ve standart doz H1 antihistaminiklere dirençli 318 hastayla yapılan çalışmada, hastalar 300 mg, 150 mg ve 75 mg omalizumab ve tedavi almayan grup olmak üzere 4 farklı gruba randomize edilmiştir. İlaç uygulaması 4 hafta aralıklarla yapılmıştır. Onikinci haftanın sonunda tüm hastalar için ürtiker aktivite skoru hesaplanmıştır. 300 mg omalizumab alan hastaların %51,9'unda hastalık kontrol altına alınmışken 150 mg verilen hastaların sadece %40'ında kontrol sağlanmıştır. Yine 300 mg omalizumab kolunda hastaların %35,8'i tamamen semptomsuzken, 150 mg omalizumab kolunda bu oran %15'te kalmıştır. İlaç verilmeyen plasebo grubunda ise semptomsuz hasta oranı %8,8 iken, hastalığın kontrol altına alınma oranı %11,3 olmuştur. Kronik ürtiker yaşam kalite skorundaki düzleme de ortalama 30,5 ile en yüksek 300 mg omalizumab grubunda olurken, en az değişim 19,7 ile plasebo grubunda olmuştur.

Omalizumab etkinlik değerlendirmesiyle ilgili yapılan bir başka faz III çalışmasında²⁵ hastalar yine 300 mg, 150 mg ve 75 mg omalizumab ve tedavi almayan gruplara randomize edilmiştir. 12. haftada hastaların kaşıntı skorundaki gerilemeleri değerlendirilmiştir. Skordaki değişim 9,8 ile en yüksek 300 mg omalizumab grubunda görülmüştür. Kaşıntı şiddet skorundaki değişim değerlendirildiğinde, omalizumabın etkisinin hızlı başladığı ve doza bağımlı bir yanıt gösterdiği saptanmıştır. Ürtiker aktivite skorundaki değişim de 21,7

ile yine en yüksek aylık 300 mg omalizumab alan grupta olmuştur. 150 ve 300 mg omalizumab tedavisi standart tedaviye dirençli kronik idyopatik ürtiker (KIÜ) hastalarında iyileşme göstermiştir.

Omalizumabın etkinliği ile ilgili yapılan her iki çalışmada da aylık 300 mg omalizumab kaşıntı skoru, yaşam kalitesi, kabartı boyutu, lezyonsuz geçen süre gibi tüm primer ve sekonder sonlanım noktalarında 150 mg ve 75 mg omalizumab ve plasebo grubuna göre başarılı bulunmuştur. Yan etki profili de yine iki çalışmada da plasebodan farklı olmamıştır.

Omalizumabın güvenlik ve etkinliğini değerlendirmeyi amaçlayan GLACIAL²⁶ çalışmasında, diğer tedavilere dirençli, en az 6 ay süreyle kronik ürtiker tanısıyla takipli hastalar 4 haftada bir 300 mg omalizumab alan ve tedavisiz izlenen plasebo grubu olmak üzere ikiye bölünmüştür. 12 hafta sonunda hastaların kaşıntı şiddeti skorları, kabartı sayı skoru, hastalığın uyu ve diğer fiziksel aktiviteleri engellemesi, kurtarma tedavisine ihtiyaç duyulması, anjiyoödem gelişimi ve sağlık merkezine başvuru sayıları değerlendirilmiştir. Onikinci haftada başlangıca göre haftalık kaşıntı şiddeti skorundaki değişim 5 ve üzerinde olan hasta oranı omalizumab grubunda %69,8 iken, plaseboda bu oran 39,8 olmuştur. Onikinci haftada başlangıca göre ortalama haftalık kabartı sayı skoru azalması tedavi grubunda 10,5 iken, plasebo grubunda 4,5'tir. Onikinci haftada başlangıca göre ortalama haftalık ürtiker aktivite skoru değişimi tedavi grubunda 19 iken, tedavi almayan grupta 8,5 olmuştur. Yine çalışma sonunda haftalık ürtiker aktivite skoru 6 veya daha düşük olan hastaların oranı tedavi alan grupta % 52,4 iken, almayanlarda %12 olmuştur. Omalizumab kolunda 12. haftanın sonunda hastaların %33,7'sinde kabartı ve kaşıntı tamamen ortadan kalkmıştır. Dört ve 12. haftalar arasında hastaların anjiyoödemsiz geçirdikleri gün oranları omalizumab grubunda %91 iken, diğer grupta %88,1'dir. İlacın etki hızına bakıldığında, omalizumab kullanan grupta kaşıntı skorundaki düşüş ilk haftanın sonunda başlamış ve ikinci haftada maksimum düzeye ulaşmıştır.

Hastalar aynı çalışmada ilacın güvenlik değerlendirmesi amacıyla 40 hafta süreyle takip edilmiş ve tedavi ve takip sürelerinde ilaç yan etki profili plasebo grubuyla benzer bulunmuştur. İlaç kullanan grupta anafilaktik reaksiyon veya ölüm bildirilmemiştir. Yine 40. haftada yapılan değerlendirmelerde anti-omalizumab antikor gelişimi saptanmamıştır.²⁶ Gerek kronik ürtiker faz çalışmalarında, gerekse astım hastalarında yapılan uzun dönem çalışmalarda omalizumab ile ilişkilendirilmiş artmış bir malignite riskine rastlanmamıştır.

Omalizumab ile ilgili en sık görülen yan etkiler nazofarenjit, sinüzit ve üst solunum yolu enfeksiyonları olmuştur. Nazofarenjit hastaların %11,1'inde görülürken, sinüzit hastaların %3,7'sinde görülmüştür.¹³ Bundan başka nadir görülen yan etkiler arasında diyare, bulantı, bronşit, artralji, baş ağrısı, migren, öksürük ve ürtiker gelişimi sayılabilir. Buna karşın tüm yan etki çeşitleri de göz önünde bulundurulduğunda, omalizumabın güvenlilik profili plaseboya benzer bulunmuştur.

Omalizumab ile ilgili yapılan faz III çalışmalarının geneline bakıldığında,^{24,25,26} çalışmaya dahil olan hastalar haftalık ürtiker aktivite skoru 16 ve üzerinde olan orta ve şiddetli ürtiker hastalarıdır. Hastaların ortalama %40 ila 53'ünde ürtikere eşlik eden anjiyoödem öyküsü de bulunmaktadır. Kronik ürtikerli bu hastalarda tanıdan sonra ortalama geçen süre 6 ila 7,4 yıl arasında değişmektedir. Çalışmalardaki hastaların ortalama IgE düzeyleri 158 ile 183 arasında değişmektedir. Ürtiker aktivite skorları ise 30,9 ile 31,1 arasındadır.

Omalizumabın standart tedaviye dirençli, kronik idyopatik veya spontan ürtikerin tedavisinde 12 yaşından itibaren kullanım endikasyonu vardır. Dört haftada bir 300 mg, subkutan yolla uygulanır. Gebelik kategorisi B'dir. Anne sütüne geçtiği kanıtlanmamış olsa da IgG yapısında bir molekül olduğundan, süte geçtiği varsayılır. Bebek tarafından emilim ve olası zarar potansiyeli bilinmediğinden, gebe ve emzirenlerde dikkatle kullanılmalıdır. Etken maddenin kendisine veya yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu gösteren kişilerde kontrendikedir.

Omalizumab dozu astım tedavisinde vücut ağırlığı ve hastanın serum IgE seviyelerine göre belirlenir. Kronik ürtikerde ise tedavi dozu vücut ağırlığı ve serum IgE düzeyinden bağımsız olarak, 4 haftada bir 300 mg'dır. Tedavi takibinde rutin bakılması gereken herhangi bir tetkik yoktur. Olası bir anafilaksi veya enjeksiyon reaksiyonuna karşın, tüm uygulamalar hastane şartlarında yapılır. İlk üç enjeksiyonda, hastalar 2 saat süreyle gözlem altında tutulmalıdır. Sonraki enjeksiyonlarda ise 30 dakikalık gözlem yeterli olur.

Kronik ürtikerde omalizumab kullanımıyla ilgili henüz elimizde olmayan bir veri de hastalıkta kullanımıyla ilgili uzun süreli klinik deneyimlerdir. En uzun faz III çalışma süresi 24 haftadır. Kronik spontan ürtikerde uzun dönem kullanım ile ilgili mevcut bir retrospektif paylaşımda 2 yıla kadar kullanıma değinilmiştir.²⁷ Benzer bir retrospektif çalışmada 4 yıllık tedavi süresine ulaşan 15 hasta bildirilmiştir.²⁸ Omalizumab tedavisi ile iyilik hali sağlandıktan ve tedavi kesildikten sonra, yeni ataklar olması durumunda tedaviye yeniden başlama kriterleri de belirsiz olup retrospektif paylaşımlarla sınırlıdır. Bu geri bildirimlerde omalizumab kullanımı ile ürtiker aktivite skorları sıfırlanan hastalarda, ülkedeki geri ödeme şartları gereği tedavi kesilmiş ve hastalığın tekrar aktivasyonu beklenmiştir. Semptomlar belirdikten sonra hastalara tam yanıt verdikleri dozlar tekrar uygulandığında tüm hastalar tekrar tam yanıt vermiştir.²⁹ Nüks durumunda en sık benimsenen yöntem, yanıt alınan son tedavi dozuyla devam etmektir.

Omalizumabın kronik spontan ürtikere başka solar ürtikerde de başarıyla kullanıldığı vaka çalışmaları mevcuttur.³⁰ Daha önce sedatif ve nonsedatif yüksek doz antihistaminikler, fototerapi, azatiyoprin gibi tedaviler almış ve bu tedavilere dirençli olan hastalarda aylık 300-450 mg omalizumab tedavisiyle belirti ve bulgulara tamamen gerileme sağlanmıştır. Bunun yanında antihistaminik tedavisine dirençli soğuk ürtiker hastalarında,³¹ dermografik ürtiker hastalarında³² ve kolinerjik ürtiker hastalarında³³ devam eden klinik araştırmalar mevcuttur.

Omalizumab kullanılan kronik ürtiker hastalarında IL-31 düzeylerinin ölçümü yapıldığında, tedavi almayan ürtiker hastalarına göre IL-31 düzeyinde anlamlı düşüş saptanmıştır. Mast hücreleri tarafından üretilen IL-31 düzeyinin omalizumab tedavisiyle düşmesi, mast hücre aktivitesinin baskılanmasına bağlanmıştır. Buna karşın ürtiker aktivite skoru ve kaşıntı skoruyla IL-31 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadığından, IL-31'in ürtiker patogenezindeki rolü halen belirsizliğini korumaktadır.³⁴

Omalizumabın standart tedaviye dirençli, kronik idiyopatik veya spontan ürtikerin tedavisinde 12 yaşından itibaren kullanım endikasyonu vardır. Kronik ürtiker tanısı alan ve normal doz ve yüksek doz H1 reseptör blokörü antihistaminik tedaviye cevapsız olan hastalara 4 haftanın sonunda üçüncü basamak tedavi seçeneklerinden omalizumab eklenebilir.

Kaynaklar

1. Grattan CH, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 645-657.
2. Acar MA, Memişoğlu HR, Denli YG, Kurt H. Çukurova bölgesinde ürtiker: 200 olgunun incelenmesi. *Deri Hast Frengi Arş* 1990; 24: 259-263.
3. Gaig P, Olona M, Lejarazu D ve ark. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Invest AllergolClin Immunol* 2004; 14: 214-220.
4. Kaya TI, Akyol A. Ürtiker patogenezi: Kronik idiyopatik ürtiker patogenezi konusunda gelişmeler. *T Klin J Dermatol* 1999; 9: 41-50.
5. Sabroe RA, Greaves MW. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1003-1008.
6. Zuberbier T, ve ark. *Allergy* 2009; 64: 1417-26

7. Joint Task Force on Practice Parameters. The diagnosis and management of urticaria: a practice parameter part I: acute urticaria/angioedema part II: chronic urticaria/angioedema. Joint Task Force on Practice Parameters. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 521–544
8. Sussman G, Hébert J, Gulliver W, Lynde C, Waserman S, Kanani A ve ark. Insights and advances in chronic urticaria: a Canadian perspective. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2015; 11: 7.
9. Maurer, M., Weller, K., Bindslev-Jensen, C., Giménez-Arnau, A., Bousquet, P. J., Bousquet ve ark. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report. *Allergy*, 66: 317–330.
10. Toubi, E, Kessel, A, Avshovich, N, Bamberger, E, Sabo, E, Nusem D, Panasoff J. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy* 59: 869–873.
11. Kang MJ, Kim HS, Kim HO, Park YM. The impact of chronic idiopathic urticaria on quality of life in Korean patients. *Ann Dermatol* 2009; 21: 226-229.
12. Silveiras MR, Fortes MR, Miot HA. Quality of life in chronic urticaria: a survey at a public university outpatient clinic, Botucatu (Brazil). *Rev Assoc Med Bras* 2011; 57: 577-582.
13. Staubach P, Dechene M, Metz M, Magerl M, Siebenhaar F, Weller K, ve ark. High prevalence of mental disorders and emotional distress in patients with chronic spontaneous urticaria. *Acta Derm Venereol* 2011; 91: 557-561.
14. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW ve ark. Methods report on the development of the 2013 revision and update of the EAACI/GA2 LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2014; 69: e1-29.
15. Metzger H. Membrane-bound IgE receptor complexes fused with rat basophilic leukemia cells mediate degranulation. *The Journal of Cell Biology.* 1987; 105: 747-753.
16. Boushey HA Jr. Experiences with monoclonal antibody therapy for allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108: 77-83.
17. Bajorath J, Aruffo A. Structure-based modeling of the ligand binding domain of the human cell surface receptor CD23 and comparison of two independently derived molecular models. *Protein Science?: A Publication of the Protein Society* 1996; 5: 240-247
18. Chang TW, Shiung YY. Anti-IgE as a mast cell-stabilizing therapeutic agent. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117: 1203-1212.
19. Wierzbicki DA, ve ark. Presented at AAAAI, 2006; Philadelphia, PA. Abstract #P192
20. Ober LM, Sterba PM, Eckman JA, Saini SS. Effect of anti-IgE (omalizumab) in chronic idiopathic urticaria (CIU) patients. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: Suppl: S147-S147.
21. Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, Geba GP, Zeldin RK. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122: 569-573.
22. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, Conner E, Kaplan A ve ark. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128: 567-573
23. 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.

24. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Bülbül Baskan E, Bradley MS ve ark. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol.* 2015; 135: 67-75.
25. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A ve ark. Omalizumab for the Treatment of Chronic Idiopathic or Spontaneous Urticaria. *N Engl J Med* 2013; 368: 924-935
26. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E ve ark. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132: 101-109.
27. Song CH, Stern S, Giruparajah M, Berlin N, Sussman GL. Long-term efficacy of fixed-dose omalizumab for patients with severe chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013; 110: 113-117.
28. Al-Ahmad MS. Long-term efficacy of omalizumab in patients with treatment-resistant chronic spontaneous urticarial. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135 (2): AB128 [Abstract]
29. Metz M, Ohanyan T, Chrupek MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 288-290.
30. Baliu-Piqué C, Aguilera Peiró P. Three cases of solar urticaria successfully treated with omalizumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015. [Epub ahead of print]
31. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01580592?> Cold Urticaria Treatment With Xolair (CUTEX). A Two-center, Double Blind, Placebo-controlled Study in Parallel Design to Assess the Efficacy and Safety of 150 and 300 mg Omalizumab in Subjects With Antihistamine-resistant Cold Contact Urticaria (CCU). Son güncelleme 3 Şubat 2015. [Son erişim 15 Mart 2015]
32. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02169115?> Urticaria Facticia Treatment With Omalizumab (UFO). Double-blind, Placebo-controlled 12-week, Parallel-group Study With a 6 Weeks Follow up Period to Demonstrate Efficacy and Safety of Subcutaneous Omalizumab in Patients With Urticaria Factitia Refractory to Standard Treatment. Son güncelleme 3 Şubat 2015. [Son erişim 15 Mart 2015]
33. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02012387?term=cholinergic+urticaria&rank=1> Efficacy Study of Omalizumab in Cholinergic Urticaria (CUN-OMAL-UCOL). Multicenter Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Parallel Clinical Trial to Assess Efficacy and Safety of Omalizumab (Xolair) in a New Indication: Cholinergic Urticaria. Son güncelleme 29 Ağustos 2014. [Son erişim 15 Mart 2015]
34. Altrichter S, Hawro T, Hänel K, Czaja K, Lüscher B, Maurer M ve ark. Successful omalizumab treatment in chronic spontaneous urticaria is associated with lowering of serum IL-31 levels. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014. [Epub ahead of print]

Deri Lenfomaları

Psödolenfomaların Sınıflaması

Esra Adışen

Giriş

Psödolenfomalar klinik ve/veya histopatolojik olarak lenfomayı taklit eden bir grup deri hastalığıdır. Bu hastalıklar kliniklerinin yanı sıra lenfoid hücreleri ve infiltratlarının tipine göre sınıflandırılmaktadır.¹

Kutanöz Lenfoid Hiperplazi

Tüm ırk ve etnik gruplarda her yaş grubunda görülen bir hastalıktır. Kadınlarda erkeklerden daha siktir. Etyolojisi tam olarak bilinmeyen hastalık literatürde arthropod ısırıkları, herpes ve borelya enfeksiyonları, tатуaj, akupunktur, travma, aşılar ve fenitoin, karbamezepin, fenobarbital, beta blokörler, kalsiyum kanal blokerleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, allopürinol, d-penisilamin gibi ilaçlara karşı gelişen bir reaksiyon şeklinde tanımlanmış olup bu durumlarda antijenik stimülasyonun lenfosit aktivitesini etkileyerek kutanöz lenfoid hiperplaziye neden olduğu öne sürülmüştür.^{1,2}

Kutanöz lenfoid hiperplazi yumuşak veya sert kıvamda, eritemli, kahverengi veya viyole renkli nodüler lezyonlarla karakterizedir. Bazen az sayıda papül veya plaklar şeklinde görülür. Lezyonlar sıklıkla baş boyun bölgesinde, ekstremiteler, genital bölge veya göğüste yerleşirler. Arthropod ısırıklarına bağlı olanlar kaşıntılı olurlar ve ülsere olabilirler. Nadiren reaktif lenfadenopati eşlik edebilir. Hastalık spontan olarak gerileyebilir veya inatçı bir seyir göstererek kronikleşebilir. Biyopsiden sonra gerileyen soliter lezyonlar tanımlanmıştır. İlaçla ilişkili olan lezyonlar ilacın bırakılmasıyla gerilerler.³

Kutanöz lenfoid hiperplazi başlığı altında değerlendirilen tablolar; hidantoine bağlı psödolenfoma, akral psödolenfomatöz anjiyokeratom ve Borelyaya bağlı psödolenfomadır. Hidantoine bağlı psödolenfoma fenitoin gibi antikonvülzanlarla oluşan ve yaygın olarak ortaya çıkan makül, papül veya nadiren nodüllere ateş, lenfadenopati, splenomegali, artralji, eozinofili gibi sistemik bulguların eşlik ettiği bir tablodur. Akral psödolenfomatöz anjiyokeratom ekstremitelerde unilateral anjiyomatöz papüller şeklinde ortaya çıkar. Borelyaya bağlı psödolenfoma çocuklarda daha sık meme başı, kulak memesi, burun ve skrotal alanlarda yerleşen lezyonlarla karakterizedir.

Kutanöz lenfoid hiperplazinin histopatolojisinde retiküler dermiste yoğunlaşmış, nodüler veya diffüz lenfositik infiltrat görülür. İnfiltrat en üstte daha yoğundur ve alta inildikçe azalır, subkutisin etkilenmesi nadirdir. Epidermal değişiklikler genelde izlenmez bununla birlikte epidermiste çeşitli derecede hiperkeratoz, parakeratoz, akantoz, diskeratoz, spongiyoz ve bazal vakuoler dejenerasyon görülebilir. Dermal infiltrat çoğunlukla küçük matür lenfositlerden, az miktarda da küçük nukleoluslu geniş, soluk, veziküler nukleuslu geniş lenfoid hücrelerden oluşur. Vakaların yarısından azında rutin boyamayla saptanabilen, reaktif lenfoid folliküller görülür. İmmunohistokimyasal çalışmalarda psödolenfomalar büyük oranda B hü-

Doç. Dr. Esra Adışen
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, Ankara
E-Posta: eozsoy@gazi.edu.tr

relidir. Klonalite araştırıldığında psödolenfomalarda en belirgin özellik poliklonalitedir. Öte yandan olguların üçte birinden azında ise monoklonalite tespit edilmektedir.^{4,5}

En önemli ayırıcı tanı kutanöz B hücreli lenfoma iledir. Bununla birlikte hastalık granüloma fasyale, merkel hücreli karsinom, metastatik karsinomlar, polimorf ışık erupsiyonları, diskoid lupus eritematozus ve Jessner'in lenfositik infiltrasyonu gibi diğer hastalıklardan ayrılmalıdır.⁵

Tek lezyonlar genellikle eksize edilirler. Diğer tedavi seçenekleri arasında topikal, intralezyonel veya sistemik kortikosteroidler, kriyoterapi, antimalaryaller, minosiklin, radyoterapi ve fotodinamik tedaviler bulunmaktadır.⁶

Kimura Hastalığı ve Eozinofilik Anjiyolenfoid Hiperplazi

Genç ve orta yaşlı erişkinlerde daha sık görülen hastalıklardır. Kimura hastalığının kutanöz lenfoid hiperplazinin subkutan derin formu olduğu da düşünülmektedir. Kimura hastalığı ve eozinofilik anjiyolenfoid hiperplazi benzer klinikopatolojik özellikleri nedeniyle aynı hastalığın varyantları olarak değerlendirilmişlerse de ortak kanı bu hastalıkların ayrı antiteler olduğu yönündedir.⁷

Eozinofilik anjiyolenfoid hiperplazi, epitelooid hemanjiyom ve psödopiyojenik granülom olarak da bilinen ve arteriyovenöz şanttan kaynaklanan bir malformasyon olarak değerlendirilen bir tablodur. Hastalığın Ebstein Barr virüs enfeksiyonu ile ilişkili olabileceğine işaret eden vaka raporları bulunmaktadır. Tipik lezyonlar küçük yüzeysel papülo-nodüllerdir. Multipl lezyonları olan olguların çok az bir kısmında eozinofili tanımlanmıştır. Yerleşim yeri esas olarak saçlı deri, alın ve kulak çevresi olmakla birlikte baş boyun, yanak ve göğüste tek ve olağandışı büyük lezyonlar da tanımlanmıştır.^{7,8}

Kimura hastalığı ise genellikle baş-boyun yerleşimli, değişik büyüklükte subkutan nodüller şeklindedir. Tek ya da multipl olan bu lezyonlara hemen daima bölgesel lenfadenopati ve periferik eozinofili eşlik eder. Bu hastalarda nadir olmayarak renal sistem hastalıklarının eşlik ettiği bildirilmiştir.⁹

Kimura hastalığı tüm yumuşak doku tümörleri, kutanöz B hücreli lenfoma, masif lenfadenopatili sinus histiyositozu, eozinofilik anjiyolenfoid hiperplazi ise hemanjiyom, anjiyosarkom, piyojenik granülom, basiller anjiyomatosis ve bartonella enfeksiyonları gibi daha küçük vasküler lezyonlardan ayrılmalıdır.¹⁰

Eozinofilik anjiyolenfoid hiperplazinin histopatolojisinde geniş sitoplazmalı, şişkin, bazen atipik nükleuslu endotel hücrelerinden oluşan daha belirgin bir vasküler hiperplazi izlenir. Benzer şekilde arteriyovenöz anastomozlar genellikle eşlik eder. Lenfoid folliküller nadiren belirlenir. Tükürük bezleri ve lenf nodlarının etkilenmesi ise Kimura hastalığı için daha tipiktir.¹¹

Her iki hastalıkta da spontan regresyon izlenebilir. Literatürde olgu bildirimleri şeklinde her iki hastalıkta etkili olduğu bildirilen tedavi seçenekleri arasında cerrahi eksizyon, topikal, intralezyonel ve sistemik kortikosteroidler, siklosporin, lokal radyoterapi, intravenöz immünglobulin, topikal takrolimus ve vasküler lazerler yer almaktadır.^{7,11}

Castleman Hastalığı

Aynı zamanda anjiyofolliküler lenfoid hiperplazi veya dev lenf nodu hiperplazisi olarak da adlandırılan tablo etyolojisi bilinmeyen poliklonal lenfoproliferatif bir hastalıktır. Hastalığın gelişiminde çeşitli sitokinlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Castleman hastalığı nodal veya ekstranodal tutulum yapan medias-tinal bir kitle olarak başlar. Histolojik olarak vasküler, plazma hücreli ve mikst tipleri vardır. Klinik olarak ise

lokalize ve multisentrik alt tipleri vardır. İleri yaşta ortaya çıkan plazma hücreli varyant polinöropati, organomegali, endokrinopati, M protein varlığı, hiperpigmentasyon ve hipertrikozla (POEMS) ilişkili olabilir. Castleman hastalığı AIDS, paraneoplastik pemfigus, plan ksantom ve vaskülit tanılı olgularda da tanımlanmıştır.^{4,11}

Hastalığın ayırıcı tanısında Kimura hastalığı, plazmositoma, miyelom, masif lenfadenopatili sinus histiyositozu, kutanöz lenfoid hiperplazi, anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma ve kutanöz B hücreli lenfoma düşünülmelidir. Bu hastalıklardan ayırımında histolojik özellikler faydalı olur.^{8,12}

Lokalize hastalık cerrahi eksizyonla, multisentrik hastalıkta ise kemoterapötikler, interferon, talidomid, antiviral ilaçlar kullanılmaktadır. Lokalize hastalığın prognozu iyidir. Tüm hastalar lenfoma ve sarkom gelişimi açısından izlenmelidir.¹²

Psödomikozis Fungoides

Mikozis fungoidese benzer klinikopatolojik özellikler gösteren ve literatürde kemik iliği aplazisi, antiepileptikler, imatinib mesilat ve bazı antihistaminiklerle ilişkili olarak bildirilen bir antitedir. Psödomikozis fungoidesin klinik özellikleri gövde veya ekstremiteler yerleşimli az sayıda eritemli skuamli, asemptomatik veya kaşıntılı lezyon varlığı, ilaç ve/veya lokal tedavi kesildiğinde lezyonların gerilemesi iken, histolojik özellikleri ise tipik mikozis fungoidesten farklı olarak epidermotropizmin nadiren ve az miktarda görülmesi şeklinde tanımlanmıştır. Prognoz etiyojinin tanımlanması ile yakın ilişkilidir. İlacın kesilmesi ya da lokal kortikosteroidler lezyonların hızla gerilemesini sağlarlar.¹³

Lenfomatoid Kontakt Dermatit

Klinik ve histolojik olarak mikozis fungoidese benzerlik gösteren, altın, nikel ve parafenilendiamin gibi alerjenlerle yama testi pozitifliği izlenen bir tablodur. Kontakt dermatit tedavisiyle geriler.¹⁴

Jessner'in Lenfositik İnfiltrasyonu

Orta yaş kadın ve erkeklerde görülen lenfositik deri infiltrasyonudur. Hastalık yüz, boyun, üst ekstremiteler ve gövdede, bir veya daha fazla eritemli plak ve nodüllerle karakterizedir. Asemptomatik olan lezyonlarda epidermal değişiklikler görülmez. Histopatolojik incelemede az miktarda yüzeysel veya derin, perivasküler ve/veya bir miktar periadneksal yerleşimli histiyosit, plazmositoid monosit ve plazma hücreleri içeren tipik olarak küçük matür lenfositlerin ağırlıklı olduğu bir infiltrat görülür. Lenfoid folliküller ve eozinofiller izlenmez. Direk immunfloresan incelemenin negatifliği ve epidermal değişikliklerin azlığı diskoid lupus eritematozdan ayırmada önemli bulgulardır. Hastalığın ayırıcı tanısında kronik kutanöz lupus eritematoz, polimorf ışık erupsiyonu, kutanöz lenfoid hiperplazi ve retiküler eritematöz müsinöz düşünülmelidir.^{14,15}

Jessner'in lenfositik infiltrasyonu kronik seyirlidir. Zaman zaman spontan remisyonlar izlenebilir. Tedavide etkin bir güneşten koruyucu ile birlikte uygulanan topikal ve intralezyonel kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri, antimalaryaller ve talidomid faydalı bulunan tedavi seçenekleridir.¹⁵

Kaynaklar

1. Foley C, Leonard N, Wynne B. Cutaneous pseudolymphoma: A rare side effect of cyclosporine. J Am Acad Dermatol 2015; 72: e85-86

2. Sueki H, Sasaki M, Kamiyama T, Ohtoshi S, Watanabe H, Nakada T. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms with histologic features mimicking cutaneous pseudolymphoma. *J Dermatol* 2014; 41: 856-857
3. Sequeira FF, Jayaseelan E, Stephen J. Paraphenylenediamine-induced Cutaneous Pseudolymphoma. *Indian J Dermatol* 2014; 59: 424
4. Sandhya V, Jayaraman A, Srinivas C. T-cell rich angiomatoid polypoid pseudolymphoma: a novel cutaneous pseudolymphoma. *Indian J Dermatol* 2014; 59: 361-363.
5. Altamura D, Calonje E, Liau JI, Rogers M, Verdolini R. Diffuse cutaneous pseudolymphoma due to therapy with medicinal leeches. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 783-784
6. Moulounguet I, Garçon N, Rivet J, Cavelier-Balloy B. Nodule developing over a tattoo: challenge. Cutaneous lymphoid hyperplasia (pseudolymphoma). *Am J Dermatopathol* 2014; 36: 88-89
7. Hussein MR. Cutaneous pseudolymphomas: inflammatory reactive proliferations. *Expert Rev Hematol* 2013; 6: 713-733
8. Ohzono A, Tsuruta D, Hashikawa K, Yoshida Y, Arakawa M, Maeyama Y, Nakama T, Furumura M, Ohata C, Hashimoto T. Three cases of pseudolymphoma successfully treated with amoxicillin. *Eur J Dermatol* 2013; 23: 717-718
9. Terada T. Cutaneous pseudolymphoma: a case report with an immunohistochemical study. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6: 966-972
10. Cloke A, Lim LT, Crofts KP. Cutaneous pseudolymphoma: an unusual eyelid presentation. *Semin Ophthalmol* 2012; 27: 35-36
11. Martin SJ, Duvic M. Treatment of cutaneous lymphoid hyperplasia with the monoclonal anti-CD20 antibody rituximab. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011; 11: 286-288
12. Bergman R, Khamaysi K, Khamaysi Z, Ben Arie Y. A study of histologic and immunophenotypical staining patterns in cutaneous lymphoid hyperplasia. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 112-124
13. Bergman R. Pseudolymphoma and cutaneous lymphoma: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28: 568-574
14. Rondina A, Watson AC. Bullous Sweet's syndrome and pseudolymphoma precipitated by IL-2 therapy. *Cutis* 2010; 85: 206-213
15. Bachelez H. The uncertain status of cutaneous pseudolymphoma. *Actas Dermosifiliogr* 2009; 100 Suppl 1: 33-37

Deri Lenfomaları

Derinin T Hücreli Lenfomalarında Evreleme

Ayşe Tülin Mansur

Giriş

Lenfomalar deriyi primer veya sekonder olarak tutabilirler. Primer kutanöz lenfomalar ilk olarak deride ortaya çıkan, tanı sırasında ve sonraki ilk 6 ayda deri dışı tutulum bulgusunun olmadığı non-Hodgkin lenfomalar olarak tanımlanırlar. T ve B hücreli lenfomalardan oluşan heterojen bir grup olan primer kutanöz lenfomalar klinik görünüm, histoloji, immünofenotip, seyir ve prognoz açısından birbirlerinden farklılıklar gösterirler.¹

Primer kutanöz lenfomaların sınıflandırılması ve evrelendirilmesi son 50 yıldır birçok kuruluşun ayrı ayrı ve birlikte yaptıkları çalışmalarla geliştirilmektedir. 2005 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Avrupa Kanseri Önleme ve Tedavi Örgütü (EORTC)'nin üzerinde uzlaştıkları bir sınıflama yayınlanmıştır. Bu sınıflama hastalıkları klinik, histopatolojik, immünofenotipik, sitogenetik ve moleküler özelliklerini dikkate alarak klinik ve patolojik temelde tanımlamaktadır (2). WHO/EORTC sınıflamasına ortalama 20 farklı klinikopatolojik an-tite bulunur ve bunlar 3 temel bölüme ayrılır: 1. Kutanöz T-hücreli ve/veya NK-hücreli lenfomalar, 2. Kutanöz B-hücreli lenfomalar, 3. Prekürsör hematolojik neoplazm. Tablo I'de bu sınıflamadaki T ve NK hücreli lenfomalar görülmektedir.

Kutanöz T-hücreli lenfomalar (KTHL) tüm primer kutanöz lenfomaların %70-75'ini oluşturur; bunların büyük çoğunluğu da mikozis fungoides (MF) ve varyantlarıdır. Primer kutanöz lenfomalı hastaların yaklaşık yarısında MF mevcuttur.^{1,2}

2007 yılında Deri Lenfomaları İçin Uluslararası Topluluk (ISCL) ve EORTC, MF, SS ve bunların dışındaki primer kutanöz lenfomaların evrelendirilmesinde düzeltmeler yapılması için önerilerde bulunmuştur. Bu evrelendirme sistemi tümör, lenf nodu, metastaz, kan (TNMB) sınıflamasına dayanır (Tablo II). Bu sisteme göre T deri tutulumunun yaygınlığı, N lenf nodu tutulumu varlığı, M iç organ tutulumu, B periferik kanda Sezary hücrelerinin varlığı olarak değerlendirilmektedir.^{2,3,4}

Bu evreleme sistemine göre evre IA ve IB yama ve/veya plak olarak deriye sınırlı tutulumu, Evre IIA deride yama ve plak lezyonlarla birlikte dermatopatik lenf nodu varlığını veya lenf nodlarında erken evre tutulumu, Evre IIB deride tümörlerin ortaya çıkışını, Evre IIIA eritrodermiyi, Evre IIIB eritrodermiyle birlikte düşük kan tümör yükünü (Sezary hücreleri > %5), Evre IVA1 yüksek kan tümör yükünü (>1000 Sezary h/L + pozitif TCR klonal reorganizasyonu), Evre IVA2 lenf nodunun yapısal bozulmaya yol açacak ölçüde tutulumunu, Evre IVB iç organ tutulumunu ifade eder. Dolayısıyla Evre IA, IB, IIA erken evre, Evre IIB-IVB ileri evre olarak kabul edilir.

Hastaların evre ve prognoz açısından değerlendirilmeleri bir takım çalışmasını gerektirir. Bu takımında dermatolog, onkolog, dermatopatolog ve radyasyon onkoloğu yer almalıdır. Hasta deri, lenf nodları, iç organlar ve kan açısından değerlendirilir. Hastanın fizik muayenesinde, deri, lenf nodları ve organomegali veya kitle

Doç. Dr. Ayşe Tülin Mansur

Başkent Üniversitesi İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi, Dermatoloji AD, İstanbul

E-Posta: tulinmansur@gmail.com

Tablo 1: EORTC-WHO Kütanöz T- ve NK/T-Hücreli Lenfomalar

- Mikozis Fungoides (MF)
- MF varyantları/subtipleri
 - Folikülotropik MF
 - Pajetoid retiküloz
 - Granulomatöz gevşek deri
- Sezary Sendromu (SS)
- Adult T-hücreli lösemi/lenfoma
- Primer kütanöz CD30+ lenfoproliferatif hastalıklar
 - Primer kütanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma
 - Lenfomatoid papülozis
- Subkütanöz pannikülit-benzeri T-hücreli lenfoma
- Ekstranodal NK/T-hücreli lenfoma, nazal tip
- Primer kütanöz (PK) periferik T-hücreli lenfoma, belirsiz
 - PK agresif epidermotropik CD8+ T-hücreli lenfoma
 - Kütanöz γ/δ T-hücreli lenfoma
 - PK CD4+ küçük/orta-büyüklikte pleomorfik T-hücreli lenfoma

varlığı araştırılır. Saçlı deri, avuçlar, ayak tabanları ve perine dahil tüm deri dikkatli bir şekilde incelenmelidir. Tutulan vücut yüzey alanının hesaplanmasında avuç içi metodu veya yanıklarda olduğu gibi 9'lar kuralı kullanılabilir. Avuç tek başına vücut yüzeyinin %0.5'i, parmaklar dahil olduğunda %1'i olarak kabul edilir. Deri tümör yükünün belirlenmesi için yama, plak ve tümör yüzey alanı ayrı ayrı değerlendirilir, belli katsayılarla çarpılarak toplam puana ulaşılır.³

Evrelendirme için kullanılan tanınal testler içinde tam kan sayımı, lökosit formülü, LDH dahil kan biyokimyası, deri biyopsilerinin histopatolojik değerlendirmesi, immünofenotipleme (CD3, CD4, CD7, CD8, CD26, CD20, CD30, CD25, CD56, TIA1, granzim B, beta F1) ve PCR veya Southern Blot ile bakılan TCR gen rearanjmanı bulunur. Sezary sendromu düşünülen olgularda periferik kan yaymalarının değerlendirilmesi, akım sitometrisi, kan akımındaki T hücre alt gruplarının değerlendirilmesi için CD3, CD4, CD7, CD8, CD26 boyamaları, klonalite için TCR gen rearanjmanı çalışılması gerekir.^{5,6}

ISCL/EORTC nonpalpabl lenf noduna biyopsi yapılmasını önermemektedir. Lenf nodu çapı 1.5 cm'ün üzerindeyse veya boyutu ne olursa olsun sert, fikse, düzensiz veya kümeleşmiş palpabl nod varsa tercihen ekzizyonel biyopsi yapılmalıdır. Eğer birden fazla şüpheli lenf nodu varsa biyopsi tutulan bir deri alanını drene eden lenf nodlarından birinden veya fludeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) taramasında en yüksek standardize alımı gösteren lenf nodundan yapılmalıdır. Bu açılardan eşdeğer sayılabilecek birden çok lenf nodu varsa, biyopsi tercihi sırasıyla servikal, aksiller ve daha sonra inguinal alanlar olmalıdır. Klinik olarak büyük algılanan veya anormal lenf nodlarının bilgisayarlı tomografi (BT), FDG-PET, manyetik rezonans görüntüleme veya ultrasonografi gibi bir görüntüleme yöntemiyle doğrulanması gerekir. Alınan biyopsi örneğinin rutin histopatolojik incelemesine ek olarak, bir parça doku da immünofenotipleme (immünohistokimya, akım sitometri ve/veya moleküler genetik ya da sitogenetik) için ayrılmalıdır.^{5,6}

2007'de ISCL ve EORTC, MF ve SS'nun evrelendirme ve sınıflandırılmasında güncelleme önermişlerdir. Bu güncellemeler WHO sınıflamasındaki MF ve SS lenf nodu histopatolojik evrelendirmesi ile birleştirilmiştir. Bu değerlendirmeye göre, MF/SS'daki klinik olarak anormal (>1.5 cm) lenf nodları tutulum derecelerine göre 3 sınıfa ayrılmıştır (N1, N2, N3). N1'de lenf nodları ele gelir, ancak histopatolojik olarak ya dermatopatik ya da atipik hücreler hiç yok ya da sayıca azdır; N2'de lenf nodları anormaldir, ele gelir, ayrıca atipik

Tablo 2: MF/SS Evrelendirmesi, ISCL/EORTC 2007

T1	Sınırlı yama, papül ve/veya plak (<%10 VYA)
T1a	Sadece yama
T1b	Yamalarla birlikte veya tek başına plaklar
T2	Yaygın yama, papül veya plaklar (>% 10 VYA)
T2a	Sadece yama
T2b	Yamalarla birlikte veya tek başına plaklar
T3	>1 tümör (>1 cm çaplı)
T4	Eritroderma (>%80 VYA)
N0	Klinik olarak anormal LN yok biyopsi gerekmez
N1	Klinik olarak anormal LN var, hist. Dutch derece 1 veya NCI LN0-2
N1a	Klon negatif
N1b	Klon pozitif
N2	Klinik olarak anormal LN var hist. Dutch derece 2 veya NCI LN3
N2a	Klon negatif
N2b	Klon pozitif
N3	Klinik olarak anormal LN var hist. Dutch derece 3-4 veya NCI LN4 klon pozitif veya negatif
M0	İç organ tutulumu yok
M1	İç organ tutulumu var
B0	Ciddi kan tutulumu yok (periferik kan lenfositlerinin <%5 atipik/Sezary hücreleri)
B0a	Klon negatif
B0b	Klon pozitif (deridekiyle aynı klon)
B1	Düşük kan tümör yükü (periferik kan lenfositlerinin >%5'i atipik/Sezary hücresi, ancak B2 kriterleri yok)
B1a	Klon negatif
B1b	Klon pozitif
B2	Yüksek kan tümör yükü: (+) klon ve aşağıdakilerden biri:
>1000 Sezary h/L + pozitif TCR klonal rearanjman	
CD4:CD8 oranı >10 + pozitif klon	
CD4+, CD7- hücreler > %40	
CD4+, CD26- hücreler > %30	

VYA: Vücut yüzey alanı

Klinik olarak anormal lenf nodu:> 1.5 cm, sert, fiske, kümelenmiş, düzensiz

hücre sayısı fazladır, ancak nod yapısı korunmuştur. N3'de nod yapısı atipik hücreler etkisiyle kısmen ya da tamamen silinmiştir. Erken lenf nodu tutulumunun (N1, N2) tanınması tek başına morfolojik incelemeyle son derece güç olabilir; çünkü lenf nodları ya yapısal silinme olmadan sadece dermatopatik değişiklikler gösterir veya serebriform lenfositler tek tek veya 6 hücreden az, çok küçük gruplar oluşturacak şekilde sey-

Tablo 3: Evre Guruplaması

IA/IB:	T1/T2	N0	M0	B0-1
IIA:	T1-2	N1-2	M0	B0-1
IIB:	T3	N0-2	M0	B0-1
IIIA:	T4	N0-2	M0	B0
IIIB:	T4	N0-2	M0	B1
IVA1:	T1-4	N0-2	M0	B2
IVA2:	T1-4	N3	M0	B0-2
IVB:	T1-4	N0-N3	M1	B0-2

TNMB değerlerinin guruplandırılmasıyla elde edilen hastalık evrelemesi görülmektedir.

rek bulunur. Akım sitometrisi incelemesinin bu açıdan özel bir değeri vardır, çünkü bu yöntem oldukça yüksek duyarlılık ve özgüllükle T-hücre sapmalarını saptayabilir ve dolayısıyla histolojik evreyi daha kesin olarak gösterir.^{6,7}

MF/SS'in evrelendirilmesi için kullanılan görüntüleme çalışmaları deri, lenf nodu ve kan tutulumunun derecesine bağlıdır. Özellikle genç kişilerde, ikincil malignite riskini düşünerek radyasyon maruziyetini sınırlı tutmak için çaba gösterilmelidir. Asemptomatik, diğer açılardan sağlıklı ve erken evre olduğu gözükken kişilerde (T1N0B0 veya T2N0B0), görüntüleme çalışmaları akciğer grafisine sınırlı tutulabilir. Ciddi kan veya lenf nodu tutulumu olmadan iç organ tutulumu olması çok sıra dışıdır. İkincil lenf nodu tutulumu olma olasılığı olan MF/SS'li hastalarda tüm vücut PET/BT'si lenf nodunu saptamada fizik muayene veya BT'den daha duyarlıdır.^{5,6,7,8}

Erken MF tanısı hastalığın en zor yönlerinden biridir; çünkü histolojik bulgular belli belirsizdir, lenfosit atipisi ileri evre MF'e göre daha az belirgindir, hatta mevcut değildir. Erken evrede T hücre klonu da biyopsilerin sadece yarısında saptanabilir. Bu nedenle 2005'de ISCL erken MF için klinik, histopatoloji, moleküler ve immünofenotipik özelliklerin birlikte değerlendirildiği bazı tanı kriterleri ortaya koymuştur.⁹

Evrelendirme esas olarak tedavinin belirlenmesi açısından önem taşır. Tedavi öncelikle hastalığın yaygınlığı, ayrıca yaşam kalitesi üzerindeki etkiler ve follikülotropik MF, yaş, eşlikte bulunan hastalıklar, büyük kre transformasyonu gibi prognoza etkili etmenlerin varlığına göre biçimlendirilir. Follikülotropik MF'de olduğu gibi tümör hücrelerinin infiltrasyon derinliği arttıkça, lezyonlar yerel tedavilere direnç gösterirler.⁸

Erken evre MF'de (Evre IA-IIA) hastalık esas olarak deriye sınırlıdır; prognoz iyidir. Birinci basamak tedavi deri odaklıdır ve hastalarda şifa sağlanamasa da uzun süreli tam remisyona elde edilebilir. İleri evre MF/SS (Evre IIB-IVB) ise sıklıkla tedaviye dirençlidir; prognoz kötüdür. Bu evrelerde tedavinin amacı, tümör yıkımını azaltmak, hastalığın ilerlemesini geciktirmek ve yaşam kalitesini korumaktır. İmmünoyolojik/hedefe yönelik tedavilere cevap genellikle kısa sürer. Tedavilere direnç varsa, tek veya çok ajanlı kemoterapi gerekli olabilir.^{10,11}

Evrelendirme sağ kalım süresi hakkında da fikir verir. Sınırlı yama ve plaklar varsa (T1) ortanca sağ kalım süresi genel toplumla aynı iken, yaygın yama ve plak varlığında, bu süre 12 yıl, eritrodermide 5 yıl, tümörlerin ortaya çıkmasıyla 3 yıl kadardır. Lenf nodu veya diğer deri dışı tutulumu olan hastaların hastalığa özgü 10 yıllık sağ kalım oranları %20'nin altındadır.^{10,11}

Kaynaklar

1. Kempf W, Sander CA. Classification of cutaneous lymphomas - an update. *Histopathology* 2010; 56: 57-70.
2. Slater DN. The new World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer Classification for cutaneous lymphomas: a practical marriage of two giants. *Br J Dermatol* 2005; 153: 874-880.
3. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. 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.
4. Olsen EA, Rook AH, Zic J, Kim Y, Porcu P, Querfeld C, et al. Sezary syndrome: immunopathogenesis, literature review of therapeutic options, and recommendations for therapy by the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC). *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 352-404.
5. Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2014 Aug; 89: 837-851.
6. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M; ESMO Guidelines Working Group. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013 Oct;24 Suppl 6:vi 149-154.
7. Song SX, Willemze R, Swerdlow SH, Kinney MC, Said JW. Mycosis fungoides: report of the 2011 Society for Hematopathology/European Association for Haematopathology workshop. *Am J Clin Pathol* 2013; 139: 466-490.
8. Kempf W, Kazakov DV, Kerl K. Cutaneous lymphomas: an update. Part 1: T-cell and natural killer/t-cell lymphomas and related conditions. *Am J Dermatopathol* 2014; 36: 105-123.
9. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, Vonderheid E, Haeffner AC, Stevens S, et al. International Society for Cutaneous Lymphoma. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 1053-1063.
10. Vollmer RT. A review of survival in mycosis fungoides. *Am J Clin Pathol* 2014; 141: 706-711.
11. Scarisbrick JJ, Kim YH, Whittaker SJ, Wood GS, Vermeer MH, Prince HM, Quaglino P. Prognostic factors, prognostic indices and staging in mycosis fungoides and Sézary syndrome: where are we now? *Br J Dermatol* 2014; 170: 1226-1236.

Deri Lenfomaları

Erken Evre Mikozis Fungoides Tedavi Yaklaşımı

Şebnem Özkan

Giriş

Kutanöz T hücreli lenfomalar heterojen lenfoproliferatif hastalıklar sınıfında yer alır. Farklı klinik, histolojik ve immunofenotipik karakteristikleri olan birçok varyantı tanımlanmıştır. Tedavi hastalığın evresine ve varyantın tipine göre planlanmaktadır.

Mikozis fungoides genellikle kırk yaşın üzerinde erkeklerde görülmesine rağmen olguların %1.8-7'sinde erken yaşlarda ortaya çıkar ve bu grup karakteristik olarak kadın predominansı gösterir. Başlangıçta lezyonlar nonspesifik eritemli ekzematöz plaklar tarzındadır ve zamanla daha spesifik görünümüne ulaşarak tumorlar geliştirirler. Hastaların %10 kadarında başlangıçtan itibaren tumorlar gelişmektedir (d'emblee formu). Papiller dermiste hiperkromatik nükleuslu küçük ve orta boydaki lenfositik infiltrasyon histolojik bulguları oluşturur. Neoplastik hücrelerin fenotipik özellikleri; CD2+, CD3+, CD5+, TCR?, CD45RO+, CD8- ve CD30- şeklindedir. Yaşlı hastalarda ve ileri evrelerde prognoz kötüdür.^{1,2,3,4,5}

Hastalığın evresi yaşam sürecini ve prognozu, tedavi şeklini belirleyicidir. Erken dönemlerinde deri odaklı tedaviler genellikle ilk seçeneklerdir. Çeşitli ülkelerin kanser derneklerinin ve kutanoz lenfoma gruplarının önerileriyle (EORTC, Alman Kanser Derneği, İngiliz Kutanoz Lenfoma Grubu..vd) hastalık evresine göre tedavi algoritmaları belirlenmektedir.⁵

Deri odaklı tedaviler; orta ve yüksek etkili topikal steroidler, topikal nitrojen mustard ve biskloroetilnitrosüre pom ve solusyon, topikal retinoidler, fototerapi, ve elektron beam radyasyon tedavilerini içermektedir.⁵

Lokalize deri tutulumlarında; topikal kortikoidler, topikal kemoterapi (mekloretoamin-nitrojen mustard, kar-mustin), lokal radyasyon (12-36 Gy), topikal retinoidler (bexarotene ve tazarotene), premikozik dönem veya ince plak döneminde UVB ve Darbant UVB ile, kalın plak döneminde PUVA ile fototerapi ayrıca topikal imi-kuimod kullanılmaktadır. Generalize deri tutulumlarında ise deri odaklı tedavilerden topikal steroidler, topikal kemoterapötikler, fototerapi ve elektron beam tedavisi uygulanmaktadır.⁶ (www.nccn.org)

Hastaların çoğunluğu erken evrede tanı alabilmektedir. Tedaviye erken başlanması yaşam sürecini tam anlamıyla etkilememekle birlikte semptomların azaltılması ve minimal toksisiteyle lezyonların ortadan kaldırılması önem taşımaktadır.⁷ Evre IA ve IB grubunda deri odaklı tedavilerde ortalama %60 oranında uzun süreli etkinlik sağlanabilmektedir.⁵

Topikal ve intralezyonel steroidler; hastaların %25-63'ünde, proapoptotik genlerin upregulasyonu yoluyla hücre ölümünün indüklenmesi aynı zamanda endotele lenfositik göçün inhibisyonu ile klinik remisyon sağlar.⁸ Lezyonlar sınırlı ve ince olduğunda yerel steroidler uzun süre hastalık kontrol altında tutulabilir ve aslında bu grup hasta için seçilecek tedavi yöntemidir. Güçlü steroidler (betametonon dipropionat %0.05,

Prof. Dr. Şebnem Özkan
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, İzmir
E-Posta: sebnem.ozkan50@gmail.com

mometazon furoat %0.1) en etkili formlardır. Yerel steroidlerle Evre T1 de tam remisyon oranları %60-65, T2 de ise %25 civarında bildirilmektedir.8 İntralezyonel steroidler daha kalın lezyonlarda kullanım alanı bulmaktadır.⁶

Topikal Kemoterapi; Metkloretamin (nitrojen mustard) ve karmustin premikozik dönem ve plak döneminde %26-76 oranlarında, evre III de % 22-49 kadar tam cevap oranlarına ulaştırabilmektedir.^{8,9} Ancak yaygın lezyonların olduğu durumlarda uygulamada zorlanılmaktadır. En sık görülen yan etkileri kontakt hipersensitivite, deri kuruluğu, hiperpigmentasyon, telenjektaziler ve bazal hücreli ve skuamoz hücreli karsinom gibi ikincil kutanoz malignitelerdir.^{10,12} Hipersensitivite reaksiyonları pomad bazlar kullanıldığında azaltılabilmektedir.¹² Topikal karmustin miyelosupresyon yan etkisi nedeniyle daha az kullanılabilir.^{10,11}

Fototerapi; yaygın deri lezyonlarının varlığında önerilmektedir. PUVA daha sık kullanılmaktadır. İnfiltratör hücreleri, Langerhans hücreleri ve mononükleer hücre apoptozunu indükleyerek etkisini göstermektedir. Pandey İnce lezyonlu dönemde tam remisyon oranları %58-83 oranlarında bildirilmektedir.^{5,13} Remisyonun sürdürülebilmesi için haftalık veya daha seyrek olacak şekilde idame tedavileri verilmektedir. PUVA tedavisi genellikle iyi tolere edilir ancak bulantı-kusma ve fotosensitivite gelişebilmektedir. Uzun süreli yan etkileri ise aktinik hasar ve kutanoz malignite riskidir.^{14,15} UVB de erken ve ince lezyonlarda kullanılmaktadır, özellikle dar bant UVB(311 nm) geniş bant UVB ye göre daha etkin bulunmaktadır, PUVA tedavisine göre yan etki riski daha azdır. Ancak cevap oranı daha düşük ve remisyon süresi daha kısadır, aynı zamanda kalın lezyonlarda etkisi azdır.¹⁶ PUVA tedavisi evre I ve evre II de interferon alfa 2b, asitretin ile de kombine edilerek daha etkin biçimde kullanılabilir.^{5,17,18}

Topikal retinoidler; erken dönemin ikinci seçenek tedavisi olarak öne çıkmaktadır. Evre IA ve IB döneminde diğer tedavilere dirençli olgularda yerel kemoterapi öncesinde kullanılmaktadır.⁶ Bexaroten hem yerel hem oral formülasyonları olan bir ajandır. Retinoid X reseptörüne (RXR) oldukça selektiftir. 11 Hastaların %12 sinde kontakt dermatit bildirilmiştir.⁵

Elektron beam tedavisi; mikozis fungoidesin tüm dönemlerinde etkin bir tedavi yöntemidir. Yaygın plakların olduğu durumlarda yada diğer deri odaklı tedavilere direnç gösteren ince lezyonlu olgularda kullanılmaktadır. Tam remisyon oranları %71-98 aralığında bildirilmektedir. İkincil kutanoz malignite gelişimi, kaşıntı, alopesi, kserozis ve telenjektazi gelişimi olası yan etkileridir.⁵

Erken dönem mikozis fungoidesde deri odaklı tek tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda, şiddetli lezyonların varlığında yada diğer kötü prognostik faktörlerin varlığında kombine tedaviler uygulanabilmektedir.

Kaynaklar

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood 2005; 105: 3768-3785.
2. Whittam LR, Calonje E, Orchard G et al. CD8-positive juvenile onset mycosis fungoides; An immunohistochemical and genotypic analysis of six cases. Br J Dermatol 2000; 143: 1199-1204.
3. Smoller BR, Santucci M, Wood GS et al. Histopathology and genetics of cutaneous T-cell lymphoma. Hematol Oncol clin North Am 2003;17: 1277-1311.
4. Van Doorn R, Van Haselen CW, van Voorst Vader PC et al. Mycosis fungoides; Disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. Arch Dermatol 2000; 136: 504-510.
5. Pandey SS, Garg S, Dwivedi AND et al. Cutaneous T cell lymphomas and their management strategies. Indian J Dermatol 2014; 51; 293-302.

6. Al Hothali G. Review of the treatment of mycosis fungoides and Sezary syndrome. A stage based approach. *Int J Health Sciences* 2013; 7; 220-239.
7. Kaye FJ, Bunn PA, Steinberg SM et al. A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N Engl J Med* 1989; 321; 1784-1790.
8. Zackheim HS, Kashani-sabet M, Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients. *Arch Dermatol* 1998; 134: 949-954.
9. Ramsay DL, Halperin PS, Zeleniuch- Jacquotte A. Topical mechlorethamine therapy for early stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 684-691.
10. Vonderheid EC, Tan ET, Kantor AF et al. Long term efficacy, curative potential and carcinogenicity of topical mechlorethamine chemotherapy in cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 416-428.
11. Zhang C, Duvic M. Treatment of cutaneous T cell lymphoma with retinoids. *Dermatol Ther* 2006; 19: 264-271.
12. Kemme DJ, Bunn PA. State of art therapy of mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Oncology* 1992; 31
13. Berthelot C, Rivera A, Duvic M. Skin directed therapy for mycosis fungoides; a review. *J Drugs Dermatol* 2008; 7: 655-666.
14. Lindelof B, Sigurgeirsson B, Tegner E et al. PUVA and cancer risk; The Swedish follow-up study. *Br J Dermatol* 1999; 141: 108-112.
15. Stern RS, Laird N, Melski J et al. Cutaneous squamous cell carcinoma in patients treated with PUVA. *N J Engl J Med* 1984; 310: 1156-1161.
16. Gathers RC, Scherschun L, Malick F et al. Narrowband UVB phototherapy for early stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 191-197.
17. Rupoli S, Barulli S, Guiducci B et al. Low dose interferon alpha 2b combined with PUVA is an effective treatment of early stage mycosis fungoides; results of a multicenter study. *Cutaneous T cell Lymphoma Multicenter Study Group. Haematologica* 1999; 84: 809-813
18. Thomsen K, Hammar H, Molin L et al. retinoids plus PUVA (RePUVA) and PUVA in mycosis fungoides, plague stage; a report from the Scandinavian Mycosis Fungoides group. *Acta Derm Venereol* 1989; 69: 536-538.

Deri Lenfomaları

İleri Evre Mikozis Fungoides Tedavi Yaklaşımı

Ayla Gülekon

Giriş

Kutanöz T hücreli lenfomalar (KTHL) tüm lenfomaların % 2'sini, T hücreli lenfomalar ise primer kutanöz lenfomaların % 75'ini oluşturur. Mikozis fungoides (MF) primer kutanöz lenfomaların prototipi olup KTHL ların % 75-80'ini oluşturur. MF yardımcı T lenfositlerin malign monoklonal proliferasyonu ile karakterize olup yama, plak ve tümör evreleri vardır. Hastalığın kliniği, seyri ve prognozu çok değişken olduğundan tek bir standart tedavi protokolü bulunmamaktadır. Farklı dönemlerinin olması, çok sayıda atipik tipinin bulunması nedeniyle 50'den fazla deri hastalığını taklit eder. Bu nedenle tanı deri lezyonlarından ortalama 4-6 yıl sonra konabilir. Spektrumu deriye sınırlı hastalıktan lenfatik yayılım ve hematoloji yayılıma kadar değişebilir. Prognoz hastalığın evresi, hastanın yaşı, cinsiyeti, kutanöz tümör yükü, tutulan vücut yüzey alanı, lenfatik tutulum, periferik kan klonal T hücre varlığı, organ tutulumu ve agresif atipik formlar gibi pek çok faktöre bağlıdır.^{1,2,3,4}

Tedaviyi, izlemi, idameyi planlamak, prognozu öngörmek ve ekstrakutanöz lenfomaya sekonder deri tutulumunu dışlamak için evreleme yapmak gereklidir. 1979 yılında TNM sınıflandırması, 2007 yılında ise TNMB sınıflandırması tanımlanmıştır. TNMB sınıflandırmasına göre; evre IIB-IV ileri evre kabul edilir. Ayrıca erken evre olup, erken evre tedavilerine yanıt vermeyen olgular, transforme MF ve follikülotropik MF gibi kötü prognostik faktör taşıyan olgular da ileri evre MF gibi tedavi edilip izlenmelidir. Tedavi sürecinde iki ayda bir fizik muayene yapılmalı, altı ayda bir LDH düzeyi bakılmalı, yılda bir abdominal USG ve akciğer grafisi çekilmelidir. Sekiz yıl lezyonsuz olması kür kabul edilir.^{3,4,5,6,7}

İleri Evre Mikozis Fungoides Tedavi Yaklaşımı

MF tedavi seçenekleri; deriyi hedef alan tedaviler, kemoterapi dışı sistemik tedaviler, sistemik kemoterapi, araştırma aşamasında olan tedaviler olarak sınıflandırılabilir.

Deriyi hedef alan tedaviler; yerel kortikosteroidler, yerel kemoterapi ajanları (nitrojen mustard, karmustin), total deri elektron ışınlaması (TDEI), fototerapi (PUVA, UVB, dbUVB, UVA1), imikimod ve TG-1042'dir. Kemoterapi dışı sistemik tedaviler; ekstrakorporeal fotoferez (EKF), interferon-alfa (İF-alfa), retinoidler (etretinat, asitretin, beksaroten), denilökin diftitoks, histon deasetilaz inhibitörleri (vorinostat, depsiptid, romidepsin, panobinostat), hedefe yönelik tedavi ajanları (alemtuzumab, zanolimuzab, mogamulizimab) dır. Sistemik kemoterapi ajanları; metotreksat (mtx), pralatreksat, CHOP (siklofosamid, doksurubisin, vinkristin, prednizolon), gemsitabindir. Araştırma aşamasında olan yeni tedaviler ise; hematopoetik kök hücre transplantasyonu, lenalidomid, TLR antagonistleri, bortezumib, brentuksimab vedotin, anti-PD-1 antikoları, fosfoinositid-3-kinaz inhibitörleri, protein kinaz C inhibitörleri ve CCR4 antikorudur.^{2,7,8,9,10}

Prof. Dr. Ayla Gülekon
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, Ankara
E-Posta: gulekona@gazi.edu.tr

İleri Evre MF (Evre IIB-IV) ve Dirençli Olgularda Tedavi

Kemoterapi sonrası hızlı nüks izlenir, bu nedenle ilk basamakta deriye yönelik tedaviler ve biyolojik yanıt düzenleyiciler önerilmektedir. Erken evre MF'de olduğu gibi ileri evre MF'de de farklı çalışma gruplarının farklı tedavi protokolleri bulunmaktadır. Ancak tedaviyi planlarken hastanın çok değişik parametreleri göz önüne alınarak (yaş, cinsiyet, eşlik eden komorbiditeler vb) kişiye özel bir yaklaşımda bulunulmalıdır.^{6,7,10,11,12,13}

Evre IIB'de Avrupa önerileri: Birinci basamak öneriler; IF-alfay, TDEI ve PUVA'dır. İkinci basamak öneriler ise; beksaroten, vorinostat, denilökin diftitoks, yeni deneysel ajanlar ve kemoterapidir. Evre IIB'de Almanya önerileri: Birinci basamak öneriler; PUVA, PUVA+IF, PUVA+beksaroten, tümörler için radyoterapidir. İkinci basamak öneriler ise; düşük doz mtx ve tümörler için radyoterapi, oral beksaroten ve tümörler için radyoterapi, gemsitabin, doksorubisin, histon deasetilaz inhibitörleri, denilökin diftitoks ve TDEI'dir.^{6,7,10,11,12,13,14}

Evre III'de Avrupa önerileri: Birinci basamak öneriler; EKF, IF-alfa, PUVA+IF-alfa, mtx'dir. İkinci basamak öneriler ise; beksaroten, vorinostat, denilökin diftitoks, alemtuzumab, yeni ajanlar ve kemoterapidir. Evre III'de Almanya önerileri: Birinci basamak öneriler; PUVA+IF, PUVA+beksaroten, EKF+IF, beksaroten, mtx, PUVA'dır. İkinci basamak öneriler ise; düşük doz mtx ve tümörler için radyoterapi, oral beksaroten ve tümörler için radyoterapi, gemsitabin, doksorubisin, histon deasetilaz inhibitörleri, denilökin diftitoks ve TDEI'dir.^{6,7,10,11,12,13,14}

Evre IV'de Avrupa önerileri: Kemoterapi, TDEI, beksaroten, denilökin diftitoks, IF-alfa, alemtuzumab, vorinostat, yeni ajanlar ve düşük doz mtx'dir. Evre IVA'da Almanya önerileri: Birinci basamak öneriler; PUVA+IF, PUVA+beksaroten, tümörler için radyoterapidir. İkinci basamak öneriler ise; evre IIB ve III ile aynıdır. Evre IVB'de Almanya önerileri: Birinci basamak öneriler; PUVA+IF, PUVA+beksaroten, tümörler için radyoterapi, klambusil ve steroid'tir. İkinci basamak öneriler ise; evre IIB ve III ile aynı öneriler, CHOP-polikemoterapi, alemtuzumab, kladribin, fludarabin ve siklofosamid'dir.^{6,7,10,11,12,13,14}

Sonuç

Mikozis fungoides kronik seyirli, farklı evreleri olan, seyri ve prognozu çok değişken ve pek çok deri hastalığını taklit edebilen bir hastalıktır. Bu nedenle tüm hastalar için uygun olan standart tedavi protokolleri geliştirmek olası değildir. Erken tanı ve doğru evreleme yaşamsal önem taşımaktadır. Evreleme relaps, nüks ve progresyon döneminde tekrarlanmalı ve tedavi yeniden planlanmalıdır. Tedavide temel amaçlar; remisyon sağlamak, progresyonu engellemek, tedavi toksisitesini en aza indirmek, yaşam kalitesini artırmak, ömrü uzatmak ve mümkünse kür sağlamaktır.¹⁵

Kaynaklar

1. Willemze R. Cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatology*'de. Biongia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. 3. Baskı. New York, Elsevier Limited, 2012; 2017-2036.
2. Engin B, Bairamov O, Kutlubay Z, Tüzün Y. Mikozis fungoideste tedavi yaklaşımları. *Dermatoz* 2013; 4: 35-39.
3. Canches MA, Gonzales T, Gaitan MF, Zuluaga A, Jimenes SB. ve ark. Is PUVA maintenancetherapy necessary in patient with early-stage mycosis fungoides? Evaluation of a treatment guideline over a 28 month follow up. *Int J Derm* 2011; 50: 1086-1093.
4. Benton EC, Crichton S, Talpur R, Agar NS, Fields PA. ve ark. A cutaneous lymphoma international prognostic index (CLIPi) for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Eur J Cancer* 2013; 49: 2859-2868.

5. Yamashita T, Abbade LPF, Marques MEA, Marques SA. ve ark. Mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical, histopathological and immunohistochemical review and update. *An Bras Dermatol* 2012; 87: 817-830.
6. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM. ve ark. Clinical endpoints and response criteria in mycosis fungoides and Sezary syndrome: a consensus statment of the International Society for Cutaneous lymphoma (ISCL), the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *J Clin Oncol* 2011; 29: 2598-2607.
7. Willimze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M. Primary cutaneous lymphomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24: 149-154.
8. Hymes KB. Chosis in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Oncology* 20007; 21: 18-23.
9. Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Boold* 2009; 114; 4337-4353.
10. Iwatsuki Hamada T. Current therapy of choice for cutaneous lymphoma: Complementary to the Japanese Dermatological Association/Japanese Skin Cancer Society guideline. *J Dermatol* 2014; 41: 43-49.
11. Dugas-Breit S, Schulze HJ, Hallermann C. New and established treatment options for mycosis fungoides and Sezary syndrome-an update. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12: 561-569.
12. Stadler R, Assaf C, Klemke CD, Nahsan D, Weichenthal M. ve ark. Brief S2k guidelines-cutaneous lymphomas. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11: 19-30.
13. Klemke CD. Cutaneous lymphomas. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014;12: 7-28.
14. Bayramgürler D. Dirençli mikozis fungoideste tedavi. *Dermatoonkoloji Gündemi*. 4-6 Eylül 2014 Bakü / Azerbaycan.
15. Quaglino P, Pinpinelli N, Berti E, Calzavara-Pinton P. ve ark. Time course, clinical pathways, and long-term hazards risk trends of disease progression in patients with classic mycosis fungoides: a multicenter, retrospective follow-up study from the Italian Group of Cutaneous Lymphomas. *Cancer* 2012; 118: 5830-5839.

Pigment Hastalıkları Tedavisinde Ne Kadar Başarılıyız?

Hipopigmente Hastalıklarda Ayırıcı Tanı

Ömer Çalka

Giriş

İnsanda derinin rengi, başlıca melanin pigmenti olmak üzere derinin kalınlığı, derinin ışığı kırma ve absorpsiyon özelliği, damarların durumu, okside ve indirgenmiş hemoglobin oranları, hemosiderin ve karotenoid içeriği gibi faktörlere bağlıdır.¹

Pigment yapımından sorumlu hücreler olan melanositler, bazal tabakada bazal tabakanın her 4-10 hücresine 1 melanosit düşecek şekilde yerleşim gösterirler. Bu hücreler, melanoblast olarak nöral yarıktan göç ederek mezenkim yolu ile epidermise gelirler ve farklılaşarak melanositlere dönüşürler. Bir kısım melanosit, kıl follikülleri gelişirken birlikte dermise sürüklenir. Deri dışında başlıca MSS ve göze de melanosit göçü olur.^{2,3}

Melanositlerin dendritik uzantıları ve melanozom denilen melanin içeren hücre içi organelleri vardır. Melanin sentezi, "Raper-Mason Yolu" da denilen bir dizi reaksiyon sonucu oluşmaktadır. Tirozinaz enzimi aracılığı ile tirozininden, önce dihidroksifenilalanin (DOPA), sonra da DOPA-chinone oluşur. Nonenzimatik bir dizi spontan oksidasyon sonucunda da melanin ortaya çıkar. Melanozomlar içerisinde depolanıp yoğunlaştırılan melanin dendritik uzantıları aracılığı ile bağlantılı keratinositlere ulaştırılır. Her bir melanositin yaklaşık 30-40 keratinosit (Epidermal Melanin Ünitesi: EMÜ) ulaştırdığı melanozomlar aktif fagositotik keratinositlerin içine alınır ve nükleusların önünde bir bariyer gibi dizilip ultraviyoleyi (UV) doğrudan absorbe ederek hücre DNA'sını ışınların zararlı etkilerinden korumaya çalışır. Kıl follikülleri ve deri dışındaki retina ve leptomeninks gibi organlarda bulunan melanositler, doğumdan önce melanin yapımını durdururlar. Deride melanosit göçü veya melanin pigmentasyonunun herhangi bir aşamasında meydana gelebilecek bir aksaklık, pigmentasyon hastalıklarına yol açar.⁴

Lökoderma ve hipopigmentasyon derinin renginin açılmasını ifade eder. Konjenital veya akkiz, sınırlı veya jeneralize, parsiyel veya komplet olabilir. Yine konjenital formlar deri ve/veya saç; veya hem deri hem saç ve hem de gözleri tutacak şekilde olabilir. Hipomelanozis ve hipopigmentasyon derideki melaninin azalmasını, amelanozis ve depigmentasyon ise melaninin total yokluğunu ifade eder.^{1,2,3}

Hastanın öyküsünde ailesel tutulum, başlangıç yaşı, seyir, ilaç kullanımı veya kimyasal maddelerle temas ile fizik muayenede sistemik bulguların varlığının irdelenmesi tanı ve ayırıcı tanı için gereklidir. Wood ışığı ile incelemede normal deri ile lezyonlu deri arasındaki kontrast artıyorsa lezyon amelanotiktir; artmıyorsa hipomelanotiktir. İnflamasyonla ilişkili hipomelanozisin ayırıcı tanısında tutulan derinin histolojik incelemesi faydalıdır. Biyopsi örneklerinin DOPA ile reaksiyonu yoluyla epidermal melanosit dansitesi ölçümü yapılabilir, HMB45 veya Mel-5 gibi melanosite özgü boya ile immuno histokimyasal olarak aktif veya pasif melanositler incelenebilir.^{3,5,6}

Prof. Dr. Ömer Çalka
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, Ankara
E-Posta: omercalka@yahoo.com

Konjenital Hipopigmentasyonlar

Albinizm

Albinizm kongenital olarak deride, saçlarda veya gözlerde pigment yokluğu ile kendini gösterir. Tirozinaz gen mutasyonu sonucu melanin pigmentinin biyosentezinde aksama mevcuttur. Tutulan organlara, genetik geçiş şekline ve tirozinaz enziminin olup olmamasına göre çoğu otozomal resesif olan değişik albinizm tipleri tarif edilmiştir:

Sadece gözlerin tutulduğu oküler albinizm (OA); ilave olarak deri ve saçın da tutulduğu okülokütanöz albinizm (OKA) formları vardır. OKA ve OA'nin bütün tiplerinde değişik derecelerde konjenital nistagmus, fotofobi, irisin ve retinal epitelin hipopigmentasyonu, foveal hipoplazi, kırma kusurları, azalmış görme keskinliği ve bazen renkli görmede bozulma vardır. Optik sinirlerin yanlış rotası, optik kiazmadaki aşırı çaprazlaşma ile birlikte karakteristik bir bulgudur. Strabismus ve azalmış stereoskopik görme ile sonuçlanır. Yanlış yönelimin yokluğu albinizm tanısını dışlar. Ayrıca OKA'nın tüm tiplerindeki görme keskinliğinde azalma ve oküler nistagmus varlığı, OKA'yı, diğer konjenital hipopigmentasyon formlarından ayırt ettirici özelliklerdir.^{7,8,9}

Göz bulguları ön planda olan OA'de kolay fark edilemeyen değişik derecede deri bulguları da olabilir. OKA'nin klinik spektrumu ise saç ve deri renginde farklılıklar gösteren dört alt tipe ayrılır:

OKA 1: Otozomal resesif olup kromozom 11q 14,3 üzerindeki tirozin genindeki mutasyonlarla oluşur. OKA 1A, tirozinaz enziminin hiç olmadığı en şiddetli ve klasik albino fenotipidir. Saç, kıpkıllar ve deri beyazdır ve güneşte bronzlaşma olmaz. Amelanotik nevuslar mevcut olabilir. İrisler açık renklidir ve tam saydamdırlar. Görme keskinliği oldukça azalmış olup fotofobi şiddetlidir. Semptomlar yaşla değişiklik göstermez. Bir miktar tirozinaz aktivitesinin olduğu mutasyon ise OKA 1B ile sonuçlanır. Yıllar içinde deri, saç ve iris bir miktar koyulaşabilir (sarı-mutant albinizm). Tirozinazın 35 derece sıcaklığın altında fonksiyon görebildiği OKA TS (Temperature sensitive) formunda ileri yaşlarda soğuk olan akrak bölgelerde bir miktar pigmentasyon gözlenebilir.^{7,8,9,10,11,12}

OKA 2: Sorumlu olan gen, kromozom 15q11.2-q12'de yerleşik olup cilt ve iris pigmentasyonu değişikdir. Yenidoğan hemen daima pigmentli kıllara sahiptir. Nevus ve çiller yaygındır. İris rengi değişiklik gösterir ve OKA1A'da görülen pembe gözlerle genellikle rastlanmaz. Görme keskinliği genellikle OKA1'den daha iyidir.

OKA 3 (Rufous albinizm): Tirozinaz Related Protein 1 (TRP-1) mutasyonu mevcuttur. Sadece siyahi Afrikalılarda tanımlanmış olup kırmızı saç ve kırmızı- kahverengi cild rengi söz konusudur.

OKA 4: Membran ilişkili transporter protein geninde mutasyon olup klinik olarak OKA2'e oldukça benzer.^{7,8,9,10,11,12}

OA, X'e bağlı geçiş paterni gösterir. Deri biyopsisinde makromelanozomlar görülür. OKA'da epidermis ve kıl folliküllerinde melanosit sayısı normaldir. Melanositlerin ve komşu keratinositlerin melanin içeriği, pigmenter dilüsyonun derecesine bağlı olarak azalmış veya yoktur.

Hipopigmente bebeklerin ayırıcı tanısında mental retardasyon mevcut ise Prader-Willi /Angelman sendromlarını, obez bebekte Prader-Willi sendromunu, kanama diyatezinde Hermansky-Pudlak sendromunu, yapısal göz ve nörolojik anormali varlığında Cross sendromunu, immün yetmezlik varlığında Chediak Higashi sendromunu akla getirmek gerekir.^{7,8,9}

Chediak-Higashi Sendromu (CHS)

Nadir görülen, geni 1q42-43'te lokalize otozomal resesif bir sendromdur. Değişen derecelerde parsiyel okülokütanöz albinizm, gümüş renkli saçlar vardır. Pansitopeni, nötrofillerin ve natural killer (NK) hücrelerin disfonksiyonunu, kemotaksis ve bakterisidal aktivite bozukluğu, sık tekrarlayan piyogenik enfeksiyonlar ve periferik kan granülositlerinde peroksidaz (+) dev lizozomal granüllerin varlığı ile karakterizedir. Melanositer melanozom gra-

nüllerinin de etkilendiği organellerinin sentezinden sorumlu ortak yolun defekti söz konusudur. Melanozomlar büyük (evre IV) fakat az melanin içeren anormal yapıdadır. Kemik iliği transplantasyonu yapılamazsa hastaların %90'ı hayatın ilk 10 yılında infeksiyon ve değişik komplikasyonlar nedeniyle kaybedilirken geri kalanı ise ilerleyici nörolojik komplikasyonlar nedeniyle başkalarına bağımlı hale gelirler.^{1,7,9,12}

Hermansky-Pudlak Sendromu

Gen kromozomu 10q23 olan otozomal resesif geçişli, okülokütanöz albinizm, kanama diyatezi ve başlıca akciğerler ve bağırsakların tutulumu ile seyreden ceroid depo hastalığıdır. Pigmentasyon değişen şekilde hafif veya orta olabilir. Krem rengi ya da hafif kahverengi saçlar ve güneş gören yerlerde çiller, pigmente melanositik nevuslar sıktır. Deri ve kıl folikülü melanositlerinde eşit düzeyde melanize melanozomlar görülmez. Albinizmin oküler özelliklerinin hepsi görülebilir. Kanama diyatezi trombositlerdeki delta depo granüllerinin yetmezliğiyle ilişkilidir. Granüloamatöz kolit ve uzun vadede pulmoner fibrozis gelişebilmektedir. Aspirin ve non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar fatal kanamalara yol açabilir.^{1,7,9,12,13}

Prader-Willi sendromu

Angelman sendromu ile aynı olup mental retardasyon, neonatal hipotoni, hiperfaji ve obesite, geniş ve açık bir ağız, dışarıda bir dil, çıkık bir çene, hipogonadizm, küçük eller ve ayaklar ve değişken okülokütanöz pigmentasyon ile karakterizedir.^{9,14}

Griselli Sendromu

Griselli sendromu (GS), değişik derecelerde nörolojik bozukluk ve immün yetmezlikle birlikte görülebilen gümüş grisi saç rengi ve açık ten rengi ile kendini gösteren nadir rastlanan otozomal resesif bir hastalıktır. Melanosit ve nöronal hücrelerde organel transportunu düzenleyen, kromozom 15q21 oluşan bir mutasyon sonucu oluşur. Üç farklı genetik alt tipi olup hemofagositik sendrom gelişen GS2 tipinde kemik iliği transplantasyonu yapılamazsa kontrol edilemeyen T-lenfosit ve makrofaj aktivasyonu sonucu ölümler olabilmektedir. Gümüş grisi saç rengi GS dışında CHS ve Elejalde sendromunda da görülür. CHS'dan farklı olarak GS'de periferik yaymada granülositlerde dev granüllere rastlanmazken karakteristik olarak kıl shaftı boyunca dağılmış büyük pigment grupları görülür. CHS'de pigment kümeleri küçüktür ve kıl shaftı boyunca homojen dağılmıştır.^{7,9,12,15}

Elejalde Sendromu

Elejalde sendromu (ES) gümüş grisi saç, bronz deri rengi, ağır nörolojik bozukluklar, değişken göz tutulumları ve normal immün sistem ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. GS1 ile ilişkili veya allelik olabileceği de ifade edilmiştir.^{7,9,16}

Cross sendromu

Cross sendromu (CS), ya da "oküloserebral hipopigmentasyon sendromu" nadir görülen otozomal resesif, albinizm benzeri hipopigmentasyon, mikroftalmi, küçük ve opak kornea, nistagmus, mental ve motor retardasyon, spastik yapı, kubbe damak, dişeti hipertrofisi ve skolyoz görülebilen bir hastalıktır.^{7,9,17}

Fenilketonüri

Otozomal resesif geçişlidir. Fenilalanin hidroksilaz enzimi eksikliğinden dolayı kanda fenilalanin birikimi, idrarda da fenil pürvik asit ve fenil asetik asit ekskresyonu vardır. Tirozinaz enzim aktivasyonunu kompetitif inhibisyon yaparak engeller. Bu hastaların derileri, saçları ve göz renkleri diğer aile fertlerine göre daha açık renktedir. Erken fenilalaninden fakir diyet uygulanmazsa mental retardasyonla da gelişir.^{4,7}

Menkes Sendromu

Menkes sendromu (MS), X'e bağlı resesif geçişli nörodejeneratif bir hastalıktır. Bakır transport eden ATPaz'ı kodlayan gendeki mutasyon sonucu gelişir ve Xq12-q13'te yerleşir. İntrasellüler bakır birikimi ve serumda düşük bakır ve serüloplazmin seviyeleri vardır. İlerleyici nörolojik dejenerasyon, depigmente ve anormal saç görünümü, lokal veya jeneralize hipopigmentasyon, vasküler yapı ve kemik yapıya ait anomaliler ile karakterizedir. Doğumda normal ya da seyrek olan saçlar birkaç ay içerisinde kısa, ince, kırılğan, açık renkli bir hal alır. Başta pili torti olmak üzere saç shaftı anormallikleri sıktır. Nörolojik tutulum 3 yaş civarında ölümle sonuçlanabilir.^{7,9,18}

Ektrodaktili-Ektodermal Displazi-Yarık Dudak/Damak Sendromu (EEC)

EEC sendromunda pigmenter dilüsyon ve iskelet defektleri birlikte görülür. Deride yaygın hipopigmentasyona saç ve derinin kuruluşu eşlik eder. El ve ayaklarda "İstakoz-pençe (lobster claw)" deformiteleri ile yarık dudak-damak nedeni ile kolay tanınır.^{8,9}

Piebaldizm

Otozomal dominant geçişli, vitiligoya benzer depigmente maküller ve beyaz perçemler ile seyredir. Kromozom 4q12'de yerleşmiş, KIT proto-onkojenindeki mutasyon sonucu oluşur. Baş, gövde ve ekstremitelerde, orta hatta yerleşirler, sırt ortası, omuzlar, kalçalar, el ve ayak sırtlarında görülmez. Vitiligodan farklı olarak bu maküller konjenitaldir ve değişmeden kalırlar. Lezyonlarda konjenital olarak melanin ve melanosit bulunmaz. Piebaldizmde lökodermal alanlar içerisinde hiperpigmente alanların bulunması vitiligodan ayırt edilmesini sağlar. Piebaldizm doğumda varken ve sabit kalırken, vitiligo genellikle doğumda ortaya çıkmaz ve oluştuktan sonra genişleyerek yayılır. Piebaldizmde deri lezyonlarına nadiren heterokromi ve sağırlık eşlik edebilir ve Waardenburg sendromu ile Woolf sendromuyla karışabilir. Piebaldizm ayrıca Ziprkowski Margolis endromundan da ayırt edilmelidir. Bu sendrom kalçalar ve genital bölge hariç, deri ve saçın diffüz pigmenter dilüsyonu ile birlikte leopar benzeri hiperpigmentasyon, sağırlık ve heterokromik irislerle karakterizedir.^{6,7,9,19,20}

Waardenburg Sendromu

Otozomal dominant geçişlidir. Saçlarda ve deride piebaldizm benzeri lezyonlar (beyaz perçem ve hipopmelanotik maküller), heterokromik irisler, göz kapaklarının iç birleşme noktaları ve lakrimal kanal çıkışının lateralde yerleşmesi, kaşların medialinin hiperplazisi ve geniş burun kökü ve konjenital sağırlıkla karakterizedir. Olguların tama yakınında genlerde 2q35'de PAX3 mutasyonu izlenmekte ve sonuçta melanosit gelişimi bozulmuş hastalık gelişmektedir. Depigmente deride melanositler yoktur. Bazı alt tiplerinde Hirschprung hastalığı bulunabilir.^{7,9,21}

Tuberoz Skleroz

Multipl deri anomalileri, bayılma nöbetleri ve mental retardasyon ile karakterize, sık görülmeyen, otozomal dominant geçişli, hamartomatoz, nörokütanöz bir sendromdur. Sorumlu genler, büyümeyi kontrol eden TSC1 (hamartini kodlar) ve TSC2 (tuberini kodlar)'dir. Beyaz maküller (dişbudak ağacı yaprağı şeklinde "ash leaf") doğumda var olup vücudun her yerinde görülebilirse de en çok gövdede ve alt ekstremitelerde yerleşirler. Diffüz bronzlaşma ve kafeola maküller de görülür. Ayrıca özellikle sırtta ve kalçalarda deri renginde, deriden kabank, yumuşak kıvamlı, tek yada daha fazla sayıda olabilen Shagreen patch'ler görülür. Periungual fibromlar ve yüzde anjiyofibromatöz papüller vardır. Bunlar geç çocukluk döneminde ortaya çıkar. Deri dışında santral sinir sistemi, kalp, gözler, böbrekler, karaciğer, tiroit, testisler ve gastrointestinal sistem de tutulabilir. Üç veya daha fazla hipopigmente makülleri olan bebeklerin olası TS tanısı açısından takipleri önerilmektedir. Beyaz maküllere nöbetin de eşlik etmesi TS ihtimalini artırır. Diş-budak ağacı yaprağı şeklindeki maküller ayırıcı tanıda en çok nevus depigmentozus ile karışır. Her ikisinde de melaninin yokluğu değil, azalması görülür söz konusudur. Sağlıklı bir infantta bir veya iki hipopigmente makül olması durumunda nevus depigmentozus tanısı daha muhtemeldir.^{5,6,7,22}

Tietz Sendromu

Otozomal dominant geçişli, saçsızlık ve konuşamama, kaşlarda hipoplazi, mavi gözler açık sarı saçlar ve deride generalize hipopigmentasyon ile karakterizedir (amelanotik). Albinizmin ve Waardenburg sendromunun diğer özellikleri yoktur.^{12,23}

Vogt-Koyanagi-Harada sendromu

Vitiligo benzeri lezyonlar, poliosis, alopesi, işitme güçlüğü ve üveitisle karakterize, seyrek görülen, nedeni bilinmeyen bir multisistem hastalığıdır. Kronik inflamatuvar bir hastalık olup 4 fazdan oluşur Genellikle üçüncü-beşinci dekatlar arasında belirginleşir. Hipomelanotik maküller göz semptomlarıyla birlikte ya da sonra ortaya çıkar.²⁴

Nevus Depigmentosus

Konjenital olarak ya da hayatın birinci yılında ortaya çıkar. Akromik nevüs olarak da bilinen, segmental dağılım gösteren, orta hattı geçmeyen düzensiz kenarlı hipopigmentasyonla karakterizedir. Lezyon sayısı sıklıkla tektir ve özellikle segmental vitiligo ile ayırıcı tanıya girer. Stabil seyrederek ve çocuğun büyümesi oranında genişleme gösterir. Çok nadiren epilepsi ve lezyonla aynı tarafta ekstremitelerde hipertrofi görülebilmektedir. Wood ışığıyla muayenede kontrast artışı görülmez. Perilezyonel deriye göre normal veya normalden az sayıda melanosit içerir, fakat melanin üretimi azalmıştır. Hastaların çoğunda tek lezyon mevcut olup ayırıcı tanıda vitiligo, idiyopatik guttat hipomelanozis, tuberöz skleroz, Ito hipomelanozu ve nevus anemikus düşünülmelidir Zor olgularda biyopsi gerekebilir.^{6,7,9,25}

İto'nun Hipomelanozisi

Sıklıkla bilateral olarak ve genellikle gövde ve ekstremitelere yerleşim gösteren, girdap, çizgi ve bantlar şeklinde yerleşim gösteren Blashko çizgilerine uyan hipopigmente makül ve yamalarla karakterizedir. Doğumda olabilir veya bebeklik ya da çocukluk döneminde ortaya çıkabilir. Melanosit ve melanozom sayısı normal veya azalmış olabilir, ancak melanin miktarı azalmıştır. Hipopigmentasyon ilerleyici olabilir yada bir yaş civarında kendiliğinden gerileyebilir. Kliniği inkontinensiya pigmentinin negatif görüntüsü şeklindedir. Bu tabloya 2/3 oranında nörolojik anomaliler ve kas-iskelet anomalileri eşlik eder. Ayırıcı tanısında inkontinensiya pigmentinin son evresi düşünülmelidir.^{6,7,9}

Nevus Anemikus

Keskin sınırlı, düzensiz kenarlı, hipopigmente maküllerdir. Melanositlerle ilişkili olmayıp lezyon bölgesindeki kan damarlarının katekolaminlere karşı artmış sensitivitesi sonucu oluşan vazokonstriksiyon ile geliştiği sanılmaktadır. Kadınlarda daha fazla görülen nevus anemikus, doğumda yada erken çocukluk döneminde farkedilir. Değişik büyüklükte olabilirler. En sık yerleşim yeri göğüs üzeridir. Fakat yüzde ve ekstremitelerde de görülebilir. Bir lam ile bastırılırsa, basıncın etkisiyle çevresindeki deri de beyazlaşır, renk farkı ortadan kalkar. Lezyon sert bir cisimle çizildiğinde veya friksiyona uğratıldığında eritem oluşmaması ve Wood ışığı ile görünmez hale gelmesi önemli bir özelliğidir.^{6,7,9,26}

Inkontinentia Pigmenti

X'e bağlı dominant geçiş gösteren ve lineer tarzda cilt lezyonlarıyla karakterize bir hastalıktır. %95 oranında kız çocuklarda ortaya çıkarken, mutasyona uğramış X kromozomunu taşıyan erkek çocuklar ise çoğunlukla ölürlür. Hastalığın vezikülobüllöz, verrüköz, hiperpigmente ve hipopigmente-atrofik olmak üzere 4 klinik evresi bulunmaktadır. Hipomelanozis ileri evrede ve özellikle erişkinlerde, sırtta, karında ya da ekstremitelerde ortaya çıkmaktadır.^{6,7,27}

Ataxia Telenjektazi

Otozomal resesif olup serebellar ataksi, korioatetoz, oküler ve kütanöz telenjektazi, tekrarlayan pulmonel enfeksiyonlar ve bronşiektazi ile karakterizedir. Hipopigmente maküller ve erken saç beyazlaması da görülebilir.

Akkiz Hipopigmentasyonlar

Vitiligo

Melanosit yıkımı ile seyreden akiz bir hastalıktır. Keskin sınırlı küçük lekelerin zamanla birleşmesiyle değişik şekil, büyüklük ve yaygınlıkta depigmente maküller oluşur. Tam depigmentasyon olduğunda kimyasal lökoderma, melanom veya skleroderma ile ilgili lökoderma, postinflamatuar depigmentasyon ve treponematoz veya onkoserkiazisin geç dönemleri ayırıcı tanıda yer alır. Gençlerde gövdede tek sirküler lezyon olduğunda evre III Halo nevus düşünüldür. Kısmi pigment kaybının olduğu lezyonlar veya erken dönem lezyonlar postinflamatuar hipopigmentasyon, pitriyazis versikolor veya lepra gibi diğer kütanöz infeksiyonlardan ayırt edilmelidir. Güçlü topikal kortikosteroidlerle önceden yapılmış tedaviler de hipomelanozise neden olabilir.^{2,3,5}

Kimyasal lökoderma: Mesleki olarak fenolik veya hydroquinon bazı kimyasal maddelerle temas, vitiligo benzeri konfeti tarzı maküller oluşturabilir. Öncesinde bir temas hikayesi vardır. En sık açık alanlar tutulur. Melanositler tahrip olmamışsa, sadece melanogeneziste engellenme varsa, lezyonlar geri dönüşümlüdür.^{2,3,5}

Lepra: Melanositlerde basil invazyonu ile atrofi, DOPA'nın basillerce kullanılması sonucu postinflamatuar lökoderma söz konusudur. Endemik bölge, anestetik maküller, hafif grimsi beyaz renk yol gösyericidir.^{2,3}

Lupus eritematosus: Atipik dağılım, inflamasyon varlığı, atrofi, histopatolojik ve immünfloresan bulgular ile ayırt edilebilir.²

Pitriyazis alba: Belirsiz sınırlı, ince skuami ve grimsi beyaz rengi ile ayrılabilir.^{2,5}

Postinflamatuar hipomelanozis: Psoriasis, ekzema gibi hastalık hikayesi olanlarda, lezyon bölgelerinde, postlezyonel hafif grimsi beyaz renkte ve sınırları belirsiz lezyonlar olur ve melanozom transferinde blok sonucu gelişir.^{2,3}

Mikozis fungoides: Düzensiz kenarlı olup koyu beyazdan süt beyazına değişen renktedir ve biyopsi ile tanı konur. Melanosit ve melanozomlarda dejeneratif değişiklikler olur.²

İdiyopatik guttat hipomelanozis: Sıklıkla önkol ekstansör veya bacak ön yüzeyinde yerleşen 2-5mm çaplarında oval, keskin sınırlı ve hafifçe deriden çökük porselen beyazı maküllerdir. Melanosit sayısında azalma ve dendritlerinde kısalık vardır.^{2,5}

Kaynaklar

1. Fistarol SK, Itin PH. Disorders of pigmentation. J Dtsch Dermatol Ges 2010; 8:187-201.
2. Ortonne JP, Bahadoran P, Fitzpatrick TB et al. Hypomelanoses and hypermelanoses. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine'de. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K et al. USA, McGraw-Hill, 2003; 836-881.
3. Ortonne JP. Vitiligo and other disorders of hypopigmentation. Dermatology'de. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP et al. Edinburg, Mosby, 2003; 947-955.
4. Ruiz-Maldonado R: Hypomelanotic conditions of the newborn and infant. Dermatol Clin 2007; 25: 373-382.

5. Engin B, Mevlitoğlu İ, Tavlı YU. Hipopigmente Lezyonlarda Ayırıcı Tanı. *Klin Gelisim* 2009; 22: 41-45.
6. van Geel N, Speeckaert M, Chevolet I, et al. Hypomelanoses in children. *J CutanAesthetSurg*. 2013; 6: 65-72.
7. Doğramacı AÇ. Vitiligo Dışı Hipopigmentasyon Bozuklukları. *Turkderm* 2011; 45 Suppl 2: 122-126.
8. Tey HL. A practical classification of childhood hypopigmentation disorders. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 6-11.
9. Öztürkcan S, Afşar Ş. Konjenital Hipomelanozlar. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2011; 21: 40-46.
10. Tomita Y, Takeda A, Okinaga S, et al. Human oculocutaneous albinism caused by single base insertion in thyrosinase gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 164: 990-996.
11. Gronskov K, Ek J, Brøndum-Nielsen K. Oculocutaneous albinism. *Orphanet J RareDis* 2007; 2: 43.
12. Dessinioti C, Stratigos AJ, Rigopoulos D, Katsambas AD. A review of genetic disorders of hypopigmentation: lessons learned from the biology of melanocytes. *ExpDermatol* 2009; 18: 741-749.
13. Krisp A, Hoffman R, Happle R, König A, Freyschmidt-Paul P. Hermansky-Pudlak Syndrome. *Eur J Dermatol* 2001; 11: 372-373.
14. Kirkilionis AJ, Chudley AE, Gregory CA, Hamerton JL. Molecular and clinical overlap of Angelman and Prader-Willi syndrome phenotypes. *Am J Med Genet* 1991; 40: 454-459.
15. Sanal O, Yel L, Kucukali T, et al: An allelic variant of Griscelli disease: presentation with severe hypotonia mental-motor retardation, and hypopigmentation consistent with Elejalde syndrome (neuroectodermal melanoly-sosomal disorder). *J Neurol* 2000; 247: 570-572.
16. Bahadoran P, Ortonne JP, Ballotti R, de Saint Basile G: Comment on Elejalde syndrome and relationship with Griscelli syndrome. *Am J Med Genet* 2003; 116: 408-409
17. Scheinfeld NS: Syndromic albinism: a review of genetics and phenotypes. *Dermatol Online J* 2003; 9: 5.
18. Kaler SG, Holmes CS, Goldstein DS, et al. Neonatal diagnosis and treatment of Menkes disease. *N Engl J Med* 2008; 358: 605-614.
19. More V, Sharma R, Thomas V: Piebaldism. *Indian Pediatr* 2011; 48: 665-666.
20. Herane MI. Vitiligo and leukoderma in children. *Clin Dermatol* 2003; 21: 283-295.
21. Arca E, Özkan I, Taştan HB, Gür AR: İki Waardenburg Sendromu Olgusu. *Türkderm* 2006; 40: B64-67.
22. Tomasoni R, Mondino A. The tuberous sclerosis complex: balancing proliferation and survival. *Biochem Soc Trans* 2011; 39: 466-471.
23. Smith S D, Kelley P M, Kenyon J. Tietz syndrome (hypopigmentation? deafness) caused by mutation of MITF. *J Med Genet* 2000; 37: 446-448.
24. Andreoli CM, Foster CS. Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol Clin* 2006; 46: 111-122.
25. Lee HS, Chun YS, Hann SK. Nevus depigmentosus: clinical features and histopathologic characteristics in 67 patients. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 21-26.
26. Ahkami RN, Schwartz RA. Nevus anemicus. *Dermatology*, 1999; 198: 327-329.
27. Happle R: A fresh look at incontinentia pigmenti. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1206-1208.

Pigment Hastalıkları Tedavisinde Ne Kadar Başarılıyız?

Vitiligo Tedavisi

Fatma Aydın

Giriş

Vitiligo kompleks bir patogeneze sahip multifaktöriyel poligenik bir hastalıktır. Melanositlerin destrüksiyonunun nedenini açıklamaya yönelik teoriler geliştirilmekle birlikte vitiligonun patogenezi ve doğal gidişatı hakkındaki belirsizlikler devam etmektedir.

Ancak vitiligonun toplumda yaklaşık %1 gibi sık bir oranında görülmesi, yaşam kalitesini önemli derecede etkilemesi ve psikososyal bozukluklara yol açması nedeniyle hastanın doğru değerlendirilmesi, tedavi seçeneklerinin ve yönetiminin bilinmesi önem arz etmektedir. Burada vitiligo tedavisi; tedavi kararı verilirken göz önünde bulundurulması gereken faktörler, tedavi seçenekleri ve tedavi algoritması başlıkları altında anlatılacaktır.¹

Tedavi Kararı Verilirken Göz Önünde Bulundurulması Gereken Faktörler

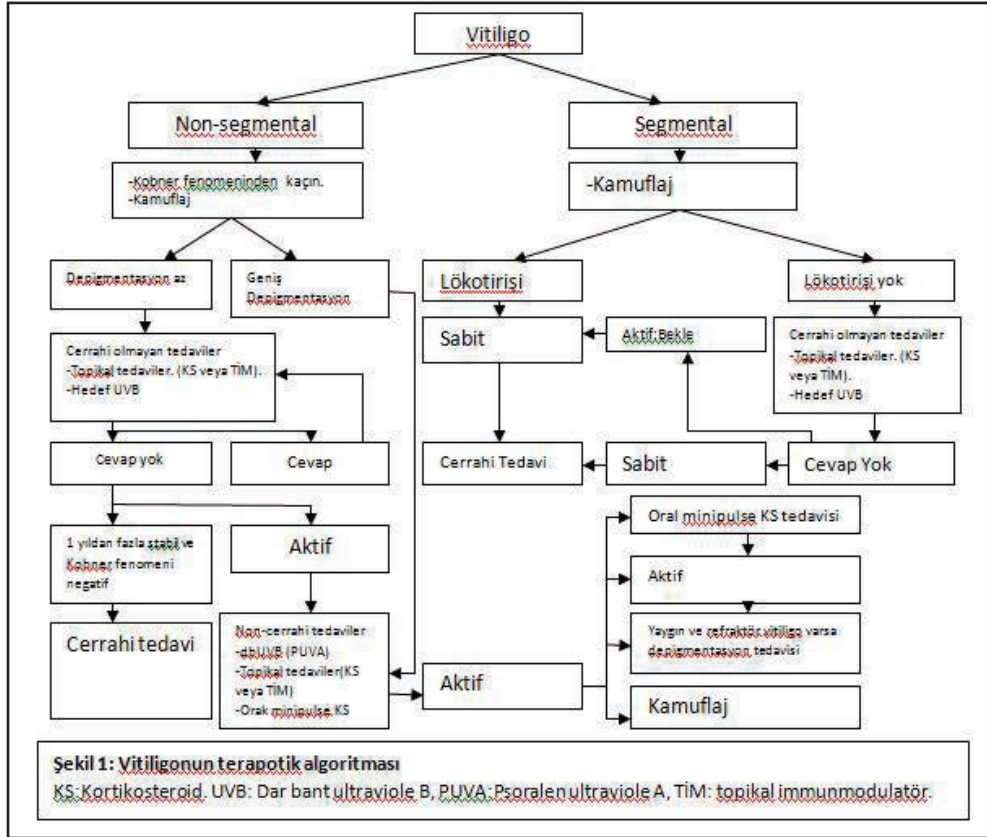
Vitiligoda tam olarak ideal, etyolojiye odaklı, etkili bir tedavi yoktur. İlk planda yapılması gereken hastalarda tedavinin gerekli olup olmadığına karar verilmesi ve hastanın tedaviyi isteyip istemediğinin sorgulanmasıdır. Tedavi edilecek hastalarda hastanın yaşı ve vitiligonun tipi tedavi seçimini etkileyecek ilk iki etkidir. Tedavi seçenekleri hastalarının lezyonlarının dağılımına, süresine, daha önce uygulanan tedavilere ve hastanın psikolojik durumuna göre değerlendirilmelidir. Özellikle görünümleri nedeni ile sosyal ve psikolojik sorunlar yaşayan hastalara psikolojik yardım önerilmelidir.

Tedaviye başlamadan önce altta yatan otoimmün hastalıklar araştırılmalı ve hasta tedaviden yarar görmeme ihtimali açısından bilgilendirilmelidir. Segmental olmayan vitiligo ile birlikte özellikle Hashimoto tiroiditi olmak üzere otoimmün tiroid hastalıkları sıklığı artmaktadır. Bu yüzden tiroidit belirteci olan tiroid peroksidaz otoantikoru hastalarda düzenli TSH konsantrasyonu ölçümü tavsiye edilmektedir. Otoimmün hastalık sıklığının; otoimmün hastalıkların aile hikayesine ve etnik kökenine bağlı olduğu akıldan çıkarılmamalıdır. Benzer şekilde ailede vitiligo öyküsü kötü prognozu gösterir. Otoimmün hastalıklardaki bu durum, uygun tedaviyi bulmaktaki zorluğun nedenidir. Otoimmün ve otoinflamatuvar hastalıkların aile ve kişisel hikayesi de dikkate alınarak organ spesifik otoimmün hastalıkların herhangi bir semptomunda uygun araştırmaya yönlendirilmeli; gerekirse ilgili bölümlerin yardımı alınmalıdır.

Genç hastalarda ve koyu tenliler tedaviye daha iyi cevap verir. Yeni lezyonlarda tedavi daha etkilidir ve bu nedenle erken tedavi önemlidir.

Tedavi yanıtını belirleyen en önemli faktörlerden biri de lezyonların lokalizasyonudur. Yanıt en fazla yüz bölgesinde olup, bunu sırasıyla boyun, gövde ekstremiteler, el ve ayaklar izler.

Prof. Dr. Fatma Aydın
Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Dermatoloji AD, Samsun
E-Posta: faydin@omu.edu.tr



Şekil 1: Tedavi Algoritması

Yüzde de perioral bölgenin diğer bölgelere göre daha dirençli olduğu bildirilmektedir.

Segmental olmayan vitiligoda hastalığın seyri öngörülemez birkaç hafta ve ay içinde hızlı progresyon gösterebilir. Mukozal tutulum kötü prognozu gösterir. Hastalık Kobner pozitifdir, bu yüzden travmadan kaçınmak önemlidir.^{2,3} Günlük yaşam alışkanlıkları (kaşıma, ovma) veya meslekler (inşaat işçisi, bahçıvan) nedeniyle bazı bölgelerde Kobner fenomeni daha sık görülebilir.⁴

Vitiligoda tedavi etkinliğini değerlendirmek için farklı yöntemler bulunmaktadır.

Bunlar içinde en kolay olanı fotoğraf çekmektir. Klinik araştırmalarda kullanılması önerilen değerlendirme yöntemleri başında Vitiligo Alan Skorlama İndeksi (VASI), Avrupa Vitiligo Çalışma Kolu tarafından geliştirilen Vitiligo European Task Force (VETF) yer alır.1 Nokta sayma yöntemi ile vitiligo yüzey alanı hesaplanması ya da farklı bilgisayar programları aracılığıyla morfometrik ölçümler yapılması da mümkündür Yaşam kalitesi, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde temel parametre olmalıdır. Geçerlik ve güvenilirliği kanıtlanmış bir Vitiligo Spesifik Yaşam Kalite Ölçeği bulunmaktadır. Bu ölçekte son 1 ay içinde vitiligonun günlük yaşamını nasıl etkilediğine dair sorular bulunmaktadır.^{5,6}

Whitton ve arkadaşları 2010 Cochrane sistematik araştırması güncellemesinde; günümüze kadar hastalığı kür edebilecek veya yayılmasını kısıtlayabilecek bir tedavi olmadığını bildirmişlerdir. Bu araştırma 1966 ve 2009 yılları arasında yayınlanan 3139 katılımcısı bulunan ve 82 müdahalenin değerlendirilmesini içeren 57 randomize kontrollü çalışmayı içermektedir.^{7,8,9,10}

Bu müdahaleler; topikal tedavileri (glukosteroidler, kalsineurin inhibitörleri, melagenin ve vitamin D), fototerapileri (dbUVB, UVA ve xenon-klorid excimer laser), oral tedavileri (zengse hapları, Ginkgo biloba ve polypodium leucomotos), cerrahi tedavileri (deri greftleri, melanosit transplantasyonu) ve psikolojik tedavileri içermektedir. Bu araştırmalarda özet olarak; vitiligonun tedavisi için kesin bir klinik öneri, çalışmaların heterojenitesi ve katılımcı sayısının azlığı nedeniyle yapılamamaktadır. Avrupa Dermatoloji Forumu'nun Vitiligo Guideline Altkomitesi tarafından vitiligo için yeni bir rehber geliştirildi ve vitiligo tedavisinde önceki önerilere pek çok değişiklik getirildi. Bu yeni Avrupa Rehberi; birinci basamaktan dördüncü basamağa kadar değişen derecelerde, vitiligonun değişik tipleri için ulaşılabilir tedavi seçeneklerine açıklık getirmeyi amaçlamaktadır (Şekil-1). Bu öneriler en iyi ulaşılabilir kanıtlarla ve uzman görüşlerinin kombine edilmesiyle elde edilmiştir.¹¹

Tedavi Seçenekleri

Birinci basamak tedaviler topikal ajanları içermektedir (kortikosteroidler ve kalsineurin inhibitörleri). Güçlü etkili topikal kortikosteroid preparatlarının (%0.1 betametazon valerat ve %0.05 klobetazol propionat) günde bir kere uygulanması önerilmektedir; fakat aralıklı uygulanması (6 ay için bir ayda 15 gün kullanım gibi) yan etkilerinden (deri atrofisi, telenjektazi, hipertrikozis, akneiform erupsiyon ve stria) sakınmak için önerilmektedir. Topikal kalsineurin inhibitörlerinin (pimekrolimus ve takrolimus) özellikle yüz ve boyun bölgesinde kullanımı topikal steroidlere bir alternatiftir. Başlangıçta 6 ay için günde iki defa uygulanım önerilmektedir.

İkinci basamak tedaviler fototerapiyi (Dar bant UVB ve PUVA) ve sistemik steroid tedavisini içermektedir. Fototerapi tedavisi bazı vakalarda etkilidir. Dar bant-UVB tedavisi (311 nm) PUVA tedavisi ile eşit etkinliğe sahiptir ve psoralen alınmamasından dolayı yan etki riski daha azdır.^{11,12} UVB tedavisi hedefe yönelik fototerapi cihazlarıyla (excimer lambaları veya lazerleri, 308 nm) lokalize ve selektif olarak kullanılabilir. Fototerapinin optimum süresi hakkında fikir birliği yoktur ve pratikte çok değişiklik göstermektedir. Tedavinin ilk 3 ayı içinde repigmentasyon olmazsa genellikle fototerapi sonlanmaktadır; buna rağmen repigmentasyon bazen daha geç de ortaya çıkabilmektedir. Hızlı ilerleyen vitiligoda progresyonu durdurmak için 3-6 ay süreyle makul dozlarda oral minipulse betametazon veya deksametazon (2.5 mg 2 ardışık gün dexamethasone/hafta) tedavisi göz önünde bulundurulabilir.¹³

Üçüncü basamak tedaviler cerrahi greft tekniklerini ve depigmentasyon tedavilerini içermektedir.

Cerrahi tedaviler; segmental vitiligolu hastalarda, Köbner fenomeni negatif ve medikal tedavilere bir yıldır yanıtız olan stabil nonsegmental hastalarda tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Bu yüzden az bir kısım hasta bu tedavi için uygundur. Avrupa rehberlerinde¹¹ açıklanan cerrahi teknikler doku greftlerini (full-thickness punch (tam kat punch greft, split-thickness (yarım kalınlıkta) ve vakumlu-bül greft) ve hücresele greftleri (kültüre edilmiş melanositler ve kültüre edilmemiş epidermal hücre greftleri) içermektedir. Üç doku greftleme metodunun da aynı repigmentasyon başarı oranına sahip olduğu görülmektedir. Yarım kalınlıkta deri greftleri ile geniş alanlar tedavi edilebilir, ancak çok ince ve tüm alanlarda aynı kalınlıkta deri grefti alınabilmesi deneyim gerektiren bir uygulamadır. Greftin kalın olması durumunda donör alanda kötü bir skar kalabilir. Punch greftte greftlerin uygun kalınlıkta hazırlanmaması durumunda kaldırım taşı görüntüsü ortaya çıkabilir. Bu nedenle kozmetik açıdan dezavantajlı bir yöntemdir. Ancak uygulaması kolaydır, geniş alanların tedavisinde kullanılmaz. Aynı zamanda hücresele greftleme tekniklerinin de eşit etkinliği bulunmaktadır;

buna rağmen repigmentasyon yüzdesi doku greftlerine göre biraz daha azdır.^{7,11,14} Bununla birlikte hücresele greftlerin geniş alanları tedavi etmeye olanak tanınması ve daha iyi kozmetik sonuçlarının bulunması doku greftlerine göre avantajlarını oluşturmaktadır.^{15,16} Ayrıca hücresele grefte; punch grefte göre daha az yan etki görülmektedir ve bunları split-thickness greft takip etmektedir.¹⁷

Depigmentasyon tedavisi; vücudun geniş alanını kaplayan (vücut yüzey alanının %50'sinden fazlası), tedaviye dirençli ve yüksek oranda göze çarpan inatçı yüz ve el vitiligo lezyonlarında yapılabilir. Çocuklarda vitiligoda depigmentasyon önerilmemektedir. Depigmentasyon amacıyla en kullanılan ajanlar mono-benzon etil ester veya 4-metoksifenol,^{18,19} lazer tedavisi²⁰ (755 nm Q-switched alexandrite veya 694 nm Q-switched ruby) ve krioterapidir.^{21,22} Mono-benzon etil ester'in %20 lik konsantrasyonluk formu günde 1-2 kere pigmente alanlara sürülür. Etkinin ortaya çıkması için 5-12 aylık kullanım gereklidir. Diz ve dirsek gibi lokalizasyonlardaki dirençli lezyonlarda konsantrasyon % 40'a kadar çıkarılabilir. En sık yan etki iritan karakterde kontakt dermatittir. 4-metoksifenol daha yavaş etkili ancak daha az iritandır. Lazer tedavisi (755 nm Q-switched alexandrite veya 694 nm Q-switched ruby) vitiligo lezyonlarının depigmentasyonunda hızlı etki gösterir. Kriyoterapi de deneyimli kişiler tarafından uygulandığında, skar oluşturmaksızın depigmentasyon oluşturan basit bir tedavi yöntemidir. İmatinib, imiquimod ve difensipron potansiyel depigmentasyon yapıcı ajanlar olup henüz bu amaçla rutin olarak kullanılmamaktadır.

Alternatif tedaviler; Vitiligo hastalarında antioksidan sistemde bozukluk olduğu, hastalık patogenezinde yer alan hipotezler arasındadır. Bu nedenle Gingko biloba (oral), Vitamin E katalaz-süperoksit dismutaz (topikal), L-fenilalanin (topikal, oral), polypodium leucotomos (oral) gibi antioksidan ajanların vitiligo tedavisinde tek başına veya kombine (fototerapi, topikal kortikosteroid) kullanımı ile ilgili çeşitli çelişkili yayınlar mevcuttur.

Sonuç olarak Vitiligoda tam olarak ideal, etyolojiye odaklı, etkili bir tedavi yoktur. Ancak, psoriasis gibi oto-inflamatuvar deri hastalıklarında kullanılan hedef sitokinler için sistemik biyolojik tedavilerin gelişimine benzer bir yaklaşım vitiligoda da başarıyla kullanılabilir. Benzer şekilde interferon gama-kemokin aksı vitiligonun patogenezinde önemli olabilir, bu aksın hedeflenmesiyle yeni vitiligo spesifik tedaviler ilerde geliştirilebilir.^{23,24,25,26,27}

Kaynaklar

1. Taieb A, Picardo M, and the VETF Members. The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force. *Pigment Cell Res* 2007; 20: 27–35.
2. Gauthier Y. The importance of Koebner's phenomenon in the induction of vitiligo vulgaris lesions. *Eur J Dermatol* 1995; 5: 704–708.
3. Van Geel N, Speckaert R, Taieb A, et al, and the VETF members. Koebner's phenomenon in vitiligo: European position paper. *Pigment Cell Melanoma Res* 2011; 24: 564–573.
4. Diallo A, Boniface K, Jouary T, et al. Development and validation of the K-VSCOR for scoring Koebner's phenomenon in vitiligo/non-segmental vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res* 2013; 26: 402–407.
5. Kostopoulou P, Jouary T, Quintard B, et al. Objective vs. subjective factors in the psychological impact of vitiligo: the experience from a French referral centre. *Br J Dermatol* 2009; 161: 128–133.
6. Lilly E, Lu PD, Borovicka JH, et al. Development and validation of a vitiligo-specific quality-of-life instrument (VitiQoL). *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: e11–18.

7. Gawkrodder DJ, Ormerod AD, Shaw L, et al, and the Therapy Guidelines and Audit Subcommittee, British Association of Dermatologists, and the Clinical Standards Department, Royal College of Physicians of London, and the Cochrane Skin Group, and the Vitiligo Society. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1051–1076.
8. Whitton ME, Ashcroft DM, Barrett CW, Gonzalez U. Interventions for vitiligo. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD003263.
9. Gawkrodder DJ, Ormerod AD, Shaw L, et al. Vitiligo: concise evidence based guidelines on diagnosis and management. *Postgrad Med J* 2010; 86: 466–471.
10. Whitton ME, Pinart M, Batchelor J, Lushey C, Leonardi-Bee J, Gonzalez U. Interventions for vitiligo. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD003263.
11. Taieb A, Alomar A, Bohm M, et al, and the Vitiligo European Task Force (VETF), and the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), and the Union Européenne des Médecins Spécialistes (UEMS). Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *Br J Dermatol* 2013; 168: 5–19.
12. Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L. Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1525–1528.
13. Singh A, Kanwar AJ, Parsad D, Mahajan R. Randomized controlled study to evaluate the effectiveness of dexamethasone oral minipulse therapy versus oral minocycline in patients with active vitiligo vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2014; 80: 29–35.
14. Njoo MD, Westerhof W, Bos JD, Bossuyt PM. A systematic review of autologous transplantation methods in vitiligo. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1543–1549.
15. Van Geel N, Goh BK, Wallaey E, De Keyser S, Lambert J. A review of non-cultured epidermal cellular grafting in vitiligo. *J Cutan Aesthet Surg* 2011; 4: 17–22.
16. Van Geel N, Wallaey E, Goh BK, De Mil M, Lambert J. Long-term results of noncultured epidermal cellular grafting in vitiligo, halo naevi, piebaldism and naevus depigmentosus. *Br J Dermatol* 2010; 163: 1186–1193.
17. Falabella R. Surgical treatment of vitiligo: why, when and how. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 518–520.
18. Njoo MD, Vodegel RM, Westerhof W. Depigmentation therapy in vitiligo universalis with topical 4-methoxyphenol and the Q-switched ruby laser. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 760–769.
19. Kim YJ, Chung BS, Choi KC. Depigmentation therapy with Q-switched ruby laser after tanning in vitiligo universalis. *Dermatol Surg* 2001; 27: 969–970.
20. Rao J, Fitzpatrick RE. Use of the Q-switched 755-nm alexandrite laser to treat recalcitrant pigment after depigmentation therapy for vitiligo. *Dermatol Surg* 2004; 30: 1043–1045.
21. Gupta D, Kumari R, Thappa DM. Depigmentation therapies in vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012; 78: 49–58.
22. AlGhamdi KM, Kumar A. Depigmentation therapies for normal skin in vitiligo universalis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 749–757.
23. Dell'anna ML, Picardo M. A review and a new hypothesis for non-immunological pathogenetic mechanisms in vitiligo. *Pigment Cell Res* 2006; 19: 406–411.
24. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, Van Geel N. Vitiligo. *Lancet*. 2015 Jan 14. pii: S0140-6736(14)60763-60767.

25. Rashighi M, Agarwal P, Richmond JM, et al. CXCL10 is critical for the progression and maintenance of depigmentation in a Mouse model of vitiligo. *Sci Transl Med* 2012; 6: 223ra23.
26. Bertolotti A, Boniface K, Vergier B, et al. Type I interferon signature in the initiation of the immune response in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res* 2014; 27: 398–407.
27. Harris JE, Harris TH, Weninger W, Wherry EJ, Hunter CA, Turka LA. A mouse model of vitiligo with focused epidermal depigmentation requires IFN- γ for autoreactive CD8+ T-cell accumulation in the skin. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 1869–1876.

Pigment Hastalıkları Tedavisinde Ne Kadar Başarılıyız?

Melasmada Medikal Tedavi

Güneş Gür Aksoy

Giriş

Melazma, yüzde yerleşen simetrik, hiperpigmente(gri- kahverengi) yamalarla karakterize, akkiz, kronik bir pigmentasyon hastalığıdır.^{1,2,3} Kloazma, gebelik maskesi olarak da anılır. Deri renginden daha koyu tondaki yamalar yanaklar, alın, burun, üst dudakta oluşur.^{1,4} Yüzde doksan oranında kadınlarda görülen melazmanın etyolojisinde başlıca suçlanan faktörler; ultraviyole, genetik yatkınlık ve hormonalıdır.³ Yoğun güneş alan bölgelerde yaşayan, deri tipi Fitzpatrick IV-VI olanlarda siktir. Güneş ışınlarıyla pigmentasyon koyulaşır.⁴ Gebelik ve hormon içeren preparatların kullanımıyla ortaya çıkışı sık olsa da, hormonların patogenezdaki rolü netlik kazanmamıştır.^{1,2}

Melazma, pigment artışının görüldüğü katmana göre epidermal, dermal ve her iki katmanda melanin artışı varsa, mikst olarak sınıflandırılır.¹ Bu ayırım Wood lambasıyla yapılabilir; epidermal melazmada pigmentasyon koyulaşırken, dermal melanin artışı olduğunda pigmentasyon Wood lambasıyla azalmış izlenimi verir.^{1,2} Dermal melazmanın tedaviye cevabı daha güçtür.

Melazma tedavisi güç bir durumdur, tedaviye direnç gösterir. Melazma uzun sürme eğilimindedir. Etiyolojisinde ilaç kullanımı, gebelik de olsa, sonrasında kalıcı olma eğilimindedir. Özellikle tekrarlayan güneş maruziyetiyle rekürrens tipiktir.^{1,2}

Melazmanın Medikal Tedavi Seçenekleri

Topikal hidrokinon(HK): HK, tirozinaz inhibisyonu yaparak dopanın melanine dönüşümünü inhibe eder. Etki mekanizmaları arasında, DNA ve RNA sentez inhibisyonu, melanozomların yıkımı ve melanositlerin yok edilmesi vardır. %2-5 konsantrasyonda kullanılır. Konsantrasyon arttıkça etkinlik artar; özellikle %4 konsantrasyon ve üzeri melazma tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır.²

Melazma Alan ve Şiddet İndeksi(MAŞİ) kullanılarak HK%4, plasebo ile 12 hafta sabah akşam kullanılarak karşılaştırılmış, HK grubunda %38 hastada tam iyileşme sağlanırken, plasebo grubunda bu oran % 8'de kalmıştır.²

Güneş koruyucular, HK'nun etkinliğini artırırlar. %3 HK tedavisine güneş koruyucular eklendiğinde, tek başına kullanıldığında görülen %80.7'lik iyileşme oranının %96.2'ye çıktığı gösterilmiştir.^{2,5}

Azeleik asit: Melanositler üzerinde antiproliferatif ve sitotoksik etkisi vardır. Bu etkisini mitokondriyal oksidredüktaz aktivitesini ve DNA sentezi inhibe etmek yoluyla yapar. İn vitro şartlarda tirozinazın zayıf kompetitif inhibitördür.^{2,4}

Tek başına Azeleik asit %20 sabah akşam kullanarak, 39 hastada, 6 ay sonunda iyi-mükemmel sonuçlara doktorlar açısından %79 oranında, hastalar açısından %85 oranında elde edilmiştir.⁴

Doç. Dr. Güneş Gür Aksoy
Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji AD, Ankara
E-Posta: gunesgur@gmail.com

Balina ve Graupe'nin çift kör karşılaştırmalı çalışmasında, 329 kadın hasta, 24 haftanın sonunda değerlendirildiğinde HK%4 kullanan hastalarda iyi-mükemmel sonuç %72.5 hastada elde edilirken, %20 azeleik asit kullanan hastaların %65'inde bu sonuca ulaşılmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.^{2,4}

Farshi ve ark, %4 HK ile Azeleik asit%20'yi karşılaştırdıkları yakın tarihli çalışmalarında 2 ay sonunda azeleik asitle tedavi olan grubun MAŞİ skorlarındaki düşüşü daha yüksek bulmuşlardır.⁴

Azeleik asit %20, HK %2'den daha etkili bulunmuştur^{1,4,5}. Azeleik asit%20, tretinoin %0.05 veya %0.1'le birlikte kullanıldığında, tek başına azeleik asitten daha etkili sonuçlar sağlanmış; %5.3 mükemmel sonuca karşı tretinoin kombinasyonla mükemmel sonuç hastaların %34.8'inde elde edilmiştir.⁴

Retinoidler: Tretinoinin hem tirozinaz transkripsiyonunu inhibe ederek etkili olduğu, hem de dopakrom konversiyon faktörü üzerine etkiyle melanin sentezini böldüğü düşünülmektedir. Deskuamasyonu indükleyerek de hiperpigmentasyonu azaltır⁴. %0.05 ve%0.1 konsantrasyonda kullanılır. 40 haftalık bir çalışmada %0.1 tretinoin plasebo ile karşılaştırılmış, tretinoin grubunda %68'lik iyileşme sağlanırken, plasebo grubunda %5 iyilik sağlanmış. İyileşme belirtileri 24.haftadan itibaren belirginleşmiştir.²

Adapalen %0.1 ve tretinoin%0.05 14 haftalık çalışmada karşılaştırılmış, adapalen ile MAŞİ skorlarında %41'lik azalma, tretinoin %0.05'le %37'lik azalma sağlanmıştır. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.²

İsotretinoin etkisi plaseboya göre farklı bulunmamıştır. Tretinoin hem koyu tenli hem açık tenli hastalarda, ağırlıklı olarak dermal melazması olanlarda başarılı bulunmuştur.^{1,5}

Diğer ürünler: Thiospot(içeriği etil linoleat, tiyoktik asit, oktadekanediyolik asit, laktik asit, ve etilheksilmetoksianamat)(Skinmed, UK) ve Rucinol serum (Pola Kimya Lab, Japonya) randomize kontrollü çalışmalarda, plaseboya göre daha etkili bulunmuşlardır.^{2,5}

C vitamini, hem melanin oluşumunu inhibe eder, hem de oksidize melanini indirger⁴. C vitamininin hücrel enzimatik basamaklarda kullanılan bakırın çelasyonu yoluyla depigmentasyon yaptığı düşünüülür². İyontoferez yöntemi, C vitamininin deriye penetrasyonunu arttırmak için başvurulmuştur. Etkisi objektif yöntemle etkili bulunurken, hastalar bu iyiliği fark edememiştir.^{1,4,5}

%5 askorbik asit ve Hidrokinon %4, karşılaştırıldığında arada doktorlar açısından anlamlı fark olmasa da, hastalar açısından hidrokinon anlamlı olarak daha etkili bulunmuştur.^{2,5}

Gigawhite%5 adlı bitki ekstresi objektif ölçme yöntemleriyle anlamlı olarak daha etkili bulunurken, hastalar bu etkiyi fark edememiştir.^{1,5}

Deri beyazlatıcı kompleks(uva ursi ekstresi-biofermente aspergillus-greyfurt ekstresi-ve pirinç ekstresi) ve HK 4%, 30 hastada sabah akşam kullanılarak 3 aylık dönemde karşılaştırılmış. HK, %77 iyileşme sağlarken, bitki ekstresi %67'lik iyileşme sağlamıştır.⁴

Kojik asit- Aspergillus oryzae adlı mantardan elde edilen bir birleşim olup tirozinazı inhibe eder⁴. Hidrokinon-glikolik asit-kojik asit kremi ile hidrokinon-glikolik asit kremin etkinliği karşılaştırıldığında, hastaların %45'i kojik asit kullanılan tarafın daha iyi olduğunu ileri sürerken, hastaların %47.5'i iki taraf arasında fark görmediğini bildirmiştir.^{1,5}

Yine Bunun yanında, Glikolik asit%5, HK%4 veya kojik asit %4 ile kombine edildiğinde eşit iyilik sağlanmış, dramatik iyileşme glikolik asit- kojik asit grubunda %28, glikolik asit-hidrokinon grubunda %21 oranında elde edilmiştir.⁴

Hidrokinin-glikolik asit krem: Melazma tedavisinde başarılı bir tedavi seçeneğidir. Bu kombinasyona glikolik asit peeling eklenmesi etkinliği arttırmamıştır.^{1,5}

Bir çalışma, topikal %2 linkomisin-%2 linoleik asit-%0.05 betametazon valereat kombinasyonunun, MAŞİ skorunu %31.1 oranında düşürdüğünü(plasebo %2'düzelme yapmıştır) göstermiştir.²

Topikal traneksamik asit, melazma tedavisinde başarısız bulunmuştur.²

%75 karadut ekstresi içeren yağ, 8 hafta sonunda plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde MAŞİ skorlarında azalma sağlamıştır.²

Silymarin (potent antioksidan etkili doğal polifenolik bir flavonoid) ile 4 haftalık bir çalışmada, Irak'lı hastaların MAŞİ skorlarında anlamlı düşüş sağlanmıştır.²

Kimyasal Peeling: Öncesinde tretinoin ile hazırlık yapıldığı takdirde, Jessner peeling ile salisilik asit peeling arasında fark görülmemiştir.⁵

%20-30 Salisilik asit peeling ajanlarının, %4 HK'nun etkisini arttırmadığı görülmüştür.²

HK%4 melazma tedavisinde başarılı bulunmuş, tedaviye glikolik asit peeling eklenmesi tedavi cevabında anlamlı artış yapmamıştır.¹

Üçlü kombinasyon kremi(ÜKK): ilk olarak 1975 yılında Kligman ve Willis tarafından, %5 Hidrokinon, %0.1 retinoik asit, %0.1deksametazon hidrofilik merhem olarak hazırlanmıştır. Bu kombinasyonun tek tek bu ajanların kullanımlara üstünlüğünü göstermişlerdir.(B,E) Daha sonraki yıllarda, üçlü kombinasyon fiks bir preparat olarak hazırlanmış, (fluosinolon asetonid %0.01 (grup 6), hidrokinon %4, ve tretinoin %0.05) ve Tri-Luma adıyla pazarda yerini almıştır.³ ÜKK'nın etkinliği, bu içeriklerin ikili kombinasyonlarının hepsine üstün bulunmuştur.^{2,3,5}

HK%4, ÜKK ile 8 haftalık süre için 120 hastada karşılaştırıldığında, ÜKK, 4,6,ve 8. Haftalarda anlamlı düzeyde daha etkili bulunmuştur. Tam iyileşme 8 haftanın sonunda ÜKK ile %35 hastada sağlanırken, HK %4 ile %5.1 hastada sağlanmıştır.⁴

Kang ve arkadaşları, ÜKK olarak %0.1 tretin, %5hidrokinon, %1 hidrokortizonu melazma tedavisinde başarıyla kullanmışlardır.³ Üçlü kombinasyondaki ajanların dozu ve potensi değişiklik göstermekle birlikte halen en etkili tedavi seçeneği olarak görünmektedir.

Pigment Bozuklukları akademisi tedavide birinci sıraya üçlü kombinasyon tedaviyi oturtmuş, bulunmadığı durumda ikili kombinasyonlar(hidrokinon ve glikolik asit) ya da tekli ajan hidrokinon %4, tretinoin%0.1, veya azeleik asit %20 önermişlerdir. Tedavide ikinci sırada tek başına veya topikallerle birlikte peeling ajanlarını önermişlerdir.^{1,3,4}

Akademi, ÜKK'ne göre, tek-ya da ikili kombinasyonların etkilerinin daha az olduğunu ve daha geç başladığını, dolayısıyla yalnızca üçlü tedaviyi tolere edemeyen ya da üçlü tedavinin bulunmadığı durumlarda önerilmeleri gerektiğini vurgulamışlardır.^{1,3,4}

Kaynaklar

1. Rajaratnam R, Halpern J, Salim A, Emmett C. Interventions for melasma. Cochrane Database Syst Rev 2010; 7: CD003583.

2. Rivas S, Pandya AG. Treatment of Melasma with Topical Agents, Peels and Lasers: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol* (2013) 14: 359–376
3. Chan R, Park KC, Lee MH, Lee ES, Chang SE, Leow YH, et al. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of a fixed triple combination (fluocinolone acetonide 0.01%, hydroquinone 4%, tretinoin 0.05%) compared with hydroquinone 4% cream in Asian patients with moderate to severe melasma. *British Journal of Dermatology* 2008; 159: 697–703.
4. Rendon M, Berneburg M, Arellano I, Picardo M. Treatment of melasma. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 272–281.
5. Jutley GS, Rajaratnam R, Halpern J, Salim A, Emmett C. Systematic review of randomized controlled trials on interventions for melasma: an abridged Cochrane review. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 369-373.

Günlük Kullanılan Kozmetik Ürünler Dermatolog Bakışı

Saç ve Tırnak Bakım Ürünleri

Zehra Aşiran Serdar

Giriş

İnsanlar daha güzel ve sağlıklı saç ve tırnaklara sahip olabilmek için çeşitli yöntemlere başvururlar. Sağlıklı saç ve tırnaklar için yeterli protein ve kalori alımı, esansiyel aminoasitler ve yağ asitleri, izoflavinden zengin soya fasülyesi, silikon; demir, çinko, selenyum, kalsiyum gibi mineraller; biyotin, Vitamin A, C ve D gibi vitaminler gerekli olan maddelerdir. Nutrikozmetikler saç ve tırnak yapısı için temel yapı taşı niteliğinde olan maddeleri oral yoldan takviye etme prensibiyle üretilmiş olan ürünlerdir.¹ Her ne kadar konu ile ilgili yeterli kadar kontrollü çalışma mevcut olmasa da nutrikozmetik amaçlı olarak üretilen ve satılan ürünlerin oluşturduğu pazar 2009 yılında 2,4 milyar dolara ulaşmıştır ve bu miktarın 2017 yılında 4,2 milyar dolara çıkacağı tahmin edilmektedir.²

Günümüzde batı toplumlarında kullanılan nutrikozmetikler ise sıklıkla normal vücut fonksiyonları için gerekli olan vitamin, mineral ve diğer besin maddelerinden oluşur. Bu maddelerin bir çoğu aslında normal diyetle alınan maddelerdir ve bunların ihtiyaç duyulan dozun üzerinde alınması ya da dıştan uygulanır hale getirilmesinin saç ve tırnak sağlığına olumlu etkisi olduğunu gösteren yeterli sayıda çalışma yoktur.³ Hatta bu çalışmaların önemli bir kısmında eksiklik olmadığı sürece yapılan takviyelerin saç ve tırnağa faydalı olmadığı da gösterilmiştir. Buna rağmen bu ürünler güvenli sayılmaları ve ucuz olmaları nedeniyle tüketiciler tarafından oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır.⁴

Saç Bakım Ürünleri

Saç ürünleri sıklıkla doğal ürünlerden, özellikle bitkilerden geliştirilmektedir. Saçın sağlığını, yapısını ve bütünlüğünü destekleyen bitkisel ekstraktlar kozmetik formülasyonların içinde geniş bir kullanım alanı bulmaktadır. Bu ürünlerin ve içeriklerinin etkinliklerini ve güvenilirliklerini öğrenmek için ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir. Doğal saç bakım ürünlerinin daha güvenli oldukları düşünülse de bu tip ürünlerle yeterli sayıda in vitro ve in vivo çalışma bulunmamaktadır. Dünya kozmetik sektöründe saç bakım ürünleri içinde pek çok doğal kaynaklı madde kullanılmaktadır.⁵ Kozmetik ürünlerde güvenlik, fiziksel/kimyasal bilgi, akut toksisite, dermal absorpsiyon, dermal irritasyon, mukoz membran irritasyonu, deri sensitizasyonu, subkronik toksisite, genetik toksisite, fototoksikite ve fotogenotoksikite ve insan çalışmaları gibi temel bilgileri gerektirmektedir.⁶ Saç bakımında kullanılan doğal ürünlerin çoğu için bu bilgilerin tamamına ulaşabilmek şu anda mümkün olmamakla birlikte CIR (Cosmetic Ingredient Review) programlarıyla (<http://www.cir-safety.org/>) bu ürünler için her yıl yayımlanan bir güvenli kozmetik listesi bulunmaktadır.

Kozmetik Sektöründe Saç İçin Kullanılan Bazı Ürünler ve Özellikleri

Hint yağı (Ricinus communis); Bu bitkinin tohumları %50 yağdan oluşur. Saç bakım formülasyonlarında temizleyici ve düzleştirici olarak yer alır.⁷

Doç. Dr. Zehra Aşiran Serdar
Bağdat Caddesi 207/6 Çiftehavuzlar İstanbul
E-Posta: dr@drzehraserdar.com

Hindistan cevizi yağı (Coconut oil); İçeriğindeki laurik asidin saç proteinlerine afinitesi yüksektir ve saç shaftına penetre olabilir. Bu nedenle hem hasar görmüş hem de hasarsız saçta protein kaybını önleyebilir.⁸

Ginkgo biloba ekstreleri; saç büyümesini uyarabilirler. Bu etkiyi saç folikülündeki hücrelerin proliferasyonu ve apoptozisi üzerinden oluştururlar.⁹

Proanthocyanidin; üzüm çekirdeklerinden elde edilir. Bir çalışmada saçların telogen fazdan anagen faza geçişini uyardığı gösterilmiştir.¹⁰ "Procyanidin" oligomerleri saçta keratine güçlü bir şekilde bağlanır ve saçta oksidatif stresle oluşabilecek hasarı önler.¹¹

Adamotu (Ginseng); Kıl foliküllerinde p63 indüksiyonu yoluyla saç büyümesine destek olurlar. Bir çalışmada Ginseng ile kıl folikül kültürlerinde kıl büyümesini gösterebildiklerini bildirmişlerdir. Ayrıca 5-alfa redüktaz enzimini inhibe edebilir.⁵

Biberiye (Rosmarinus officinalis Linn.); En önemli bileşeni "caffeic acid"tir ve antioksidan etkiye sahiptir.⁷ Murata ve ark. biberiye ekstresinin dihidrotestosteronun androjen reseptörlerine bağlanmasını inhibe ederek farelerde kıl büyümesini olumlu yönde etkilediğini göstermişler.¹²

Asiasari; Bir çalışmada Fare kıl folikülünün protein alımını artırarak kıl büyümesini uyardığı gösterilmiştir.¹³

Japon gülü(Hibiscus rosa-sinensis); Likit parafin içinde %1'lik ekstresi albino farelerin derilerine bir ay boyunca uygulandığında kıl büyümesini potansiyelize ettiği gösterilmiştir.¹⁴

Orthosiphon stamineus; 5-alfa redüktaz tip 1 enziminin mRNA ekspresyonunu azalttığı için anti-sebore özelliği gösteren doğal bir maddedir. Vogelgesang ve ark.nın yaptığı bir çalışmada %1 çinko glukonattan daha iyi etki gösterdiği bildirilmiştir.¹⁵

Sofora flavescens; İçeriğinde alkaloidler, triterpenoidler ve flavonoidler bulunmaktadır. Kurutulmuş kök ekstresinin C57BL/6 farelerin sırt derisine topikal olarak uygulanması sonrasında telogen fazın anagen faza erken dönüşümü sağladığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada RTPCR analizinde dermal papilla hücrelerinde IGF-1 ve KGF gibi büyüme faktörlerinin mRNA düzeylerini artırdığı da bildirilmiştir.¹⁶

Çay ağacı yağı(Melaleuca oil); Terpen ve hidrokarbon karışımından ibarettir. Pek çok çalışmada çay ağacı yağının farmasötik ve kişisel bakım ürünleri için doğal bir prezervatiftir.⁷ Ayrıca antifungal, antibakteriyel ve antiviral özellikleri vardır. Antifungal özelliği nedeniyle Pityrosporum ovale'nin etken olduğu Pityriasis capitis simpleks tedavisinde faydalı olabilir.¹⁷

Argan yağı; Argan ağacının (Argania spinosa) kavrulmuş çekirdeklerinin hafifçe preslenmesiyle hazırlanır. Gliseridler argan yağının %99'unu oluşturur ve bunun %95'i trigliseriddir. Trigliseridlerin %47'sini oleic acid, %33'ünü linoleic acid oluşturur. Kozmetiklerde deri ve saçlı derinin nemlendirilmesi amaçlı kullanılmaktadır.¹⁸

Boehmeria nipononivea; Bir çalışmada 5-alfa redüktaz enzim inhibisyonu yaptığı ve saç büyümesini desteklediği farelerde gösterilmiştir.¹⁹

Papatya (Chamomile); Saç ürünlerinde kullanılan antimikrobiyal, antiallerjik, antiinflamatuar ve analjezik özellikleri olan bir bitkidir. İçeriğini oluşturan kimyasallar terpenoidler, flavonoidler, hidroksikumarinler, mono ve oligosakkaridler ve mucilages'lerdir.

Kafein; Kahve ve çayda bulunan kimyasal bir stimülandır. Antikarsinojenik ve antioksidan özellikleri gösterilmiştir.²⁰ Topikal olarak uygulanan kafeinin kıl follikülüne penetrasyonu yüksektir.²¹ Androjenik alopesi tedavisinde adjuvan olarak kullanılabilceğini bildirilmiştir.²²

Krizantem (Chrysanthemum indicum); Antibakteriyel, antiviral, antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri vardır. Kimyasal yapısı içinde kikkanol'ler, sesquiterpene'ler, flavonoid'ler ve çeşitli esansiyel yağlar bulunur. Saç bakım ürünlerinin içinde yaygın bir şekilde kozmetik katkı maddesi olarak kullanılmaktadır.²³

Aminoasitler ve proteinler; İnsan saçındaki çok sayıda aminoasitten birisi olan "sistein" en önemli aminoasitlerdendir. "N-asetil sistein", sisteinin modifiye bir formudur. Saç büyümesini sağlar ve saç dökülmesini önlemeye yardımcı olabilir. Bu nedenle kozmetik ürünlerin içinde yer almaktadır. Fernandes ve ark. Tip II saç keratini kökenli bir protein olan keratin peptid ile yaptıkları bir çalışmada saçın mekanik ve termal özelliklerini düzelttiğini ve hücre toksitesi üzerine ise olumsuz bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Bu nedenle saç bakım kozmetikleri için uygun bir ürün olduğunu ifade etmişlerdir.²⁴

Bergamot; Bir çalışmada süperoksit dismutaz aktivitesini artırdığı, malondialdehid seviyesini azalttığı ve saç büyümesini anlamlı derecede artırdığı gösterilmiştir.²⁵

Adaçayı (Sage); Antioksidan, antibakteriyel, antiinflamatuvar ve antiflojistik etkileri de vardır.^{26,27} İçerisinde A, C ve B vitaminleri ve bol miktardaki kalsiyum ve potasyum bulunmaktadır. Alopesi ve seboreik dermatit tedavisinde geleneksel olarak kullanılmıştır.¹⁷

Saç Kozmetikleri

A.Saçın Bakım ve Temizliğini Sağlayan Ürünler

Şampuanlar ve saç kremleri günlük saç ve saçlı deri bakımında en sık kullanılan ürünlerdir. Genellikle bu ürünlerden temizlemenin ötesinde kozmetik etkiler beklenmektedir.²⁸ Şampuanın temizleme kapasitesi, kullanılan sürfaktanların tipi ve miktarına bağlı olduğu kadar, yağı ne kadar iyi uzaklaştırdığına da bağlıdır. Şampuanlarda farklı saç tiplerine uyum sağlayacak çeşitli sürfaktanlar kullanılmaktadır. 1930'lu yılların sonlarında üretilen ve sert su ile köpürebilen, sürfaktan (sodyum alkil eter sülfat) içeren şampuanlar bu alandaki en önemli gelişmelerden biridir.²⁹ Şampuanlarda ilk sırada yeralan deterjan en yüksek konsantrasyondaki birincil temizleyicidir, ikinci sırada yer alan deterjan ise ikincil temizleyicidir ve primer deterjanın eksiklerini gidermek için eklenir.³⁰ Saç ve saçlı deriden bütün sebumu ve kiri uzaklaştıracak şampuan formüle etmek oldukça kolaydır ama bütün sebumu arındırılmış saç mat görünür, serttir, statik elektriklenmeye açıktır ve zor şekil alır.²⁹ Buradaki hassas nokta yeterli miktarda sebumu uzaklaştırarak saçın temiz görünmesini sağlarken geride şekillenmeyi sağlayacak sentetik sebum yapısında ajanları bırakmaktır. Bir şampuan temizleyici ajanlar, saç kremleri (yumuşatıcılar), özel bakım ürünleri ve katkı maddelerinden oluşmaktadır.

Şampuanlar: Şampuanlarda farklı temizleme ve şekillendirme özelliği olan 5 farklı gruptan deterjan kullanılmaktadır.

1.Anyonik deterjanlar; En popüler sürfaktanlar olup, negatif yüklü hidrofilik polar grupları vardır ve sebumu azaltırlar. Sert, kaba, statik elektrik yüklü, donuk saç oluşturabilir.Lauryl sulfate,laureth sulfate, sarkozinler ve sülfosüksinatlar bu gruptandır.

2.Katyonik deterjanlar; Pozitif yüklü hidrofilik polar grupları vardır ve fazla köpürmezler, sebumu azaltma yetenekleri azdır.Saçta yumuşaklık verir, uçuşmayı azaltır, taramayı kolaylaştırır. Keratine iyi yapışarak ku-

surları kapatır,düşük konsantrasyonda yumuşatıcı olarak kullanılırlar. Boyalı, açma uygulanmış ve kuru saç şampuanlarına eklenir.Alkil dimetil,trimetil amonyum tuzları,etilen diamin amidleri bu gruptandır.

3.*Amfoterik deterjanlar*; Hem anyonik hem de katyonik grup içerirler.Düşük pH'da katyonik, yüksek pH'da anyonik deterjan gibi davranırlar ve gözler için iritan değildirler. Betainler, sultainler, alkil imidazolinler, özellikle çocuk şampuanlarında kokamidopropil betain, sodyum lauraminopropionat içerirler.

4.*Noniyonik deterjanlar*; Polar grupları yok, en yumuşak sürfaktanlar olup,iyi temizlerler ve kornea irritasyonu yapabilirler. Alkonolamidler:(Kokanid dietanolamid,Linoleamid dietanolamid) ve etoksillenmiş sürfaktanlar (kornea irritasyonları az): Polisorbat 20, polietilen glikol 40, kastor yağı, polietilen glikol 30 ve gliseril monoasetat bu gruptandır.

5. *Doğal sürfaktan*; saparna, çöven, sabun kabuğu ve sarmaşık gibi bitkilerden elde edilmektedir. Doğal saponinler oldukça iyi köpürmelerine rağmen temizleme güçleri iyi değildir, bu nedenle yüksek konsantrasyonda kullanılmalıdır.³¹

Kepeğe karşı etkili şampuanlar; Kepeğe karşı etkili şampuanlarda aktif madde olarak kömür katranı, ammonium bituminosulfonate, kolloidal sülfür, salisilik asit, selenyum disulfide, çinko prityon, piroctone olamine, ketokonazol ve siklopiroksolamin gibi ajanlar kullanılmaktadır.

Saçlı deri seboesine etkili şampuanlar; Normal şampuanlar ile seborede iyileşme sağlamak genelde mümkün değildir. Sebum üretimini azaltan kömür katranı medikal şampuanlardaki etkili tek aktif maddedir. Diğer seçenekler ise lipid ve mikrobiyal lipolizin azaltılması şeklindedir. Saçlı deri veya saç lipidlerinin lipolitik veya peroksidatif transformasyonunun önlenmesi için de antimikrobiyal maddeler kullanılmaktadır. Bu da genellikle anyonik sürfaktanlarla sağlanır.³⁰

Anti-aging şampuanlar; Saçlar yaşlandıkça pigmentasyon ve büyümeyi etkileyen değişiklikler daha belirgin hale gelmektedir. UV ışınları deride olduğu gibi saçta da yaşlanmaya katkıda bulunmaktadır. UV'nin saçta etki mekanizmalarından biri de saç kanalı içindeki propionibakterium türevlerinin ürettiği porfirinlerin ışıkla aktive olarak folliküler mikroinflamasyona neden olmasıdır. Bu nedenle önleyici tedbir olarak antimikrobiyal bir solusyonun da kullanılması önerilmektedir.³² Cinnamidopropyltrimonium chloride quarterner UV absorbe edici bir ajandır ve şampuanlarda yumuşatıcı etkisi vardır.³³

Saç Kremleri (Yumuşatıcılar)

Statik elektriği azaltarak,saçın karışmasına neden olan sürtünmeyi azaltır. Uçuşmaları önleyerek, saça şekil verilmesini kolaylaştırır,yumuşaklık sağlar ve parlaklığı artırır. Kuru ve yıpranmış saçta yeniden sağlıklı bir görünüm vermeyi sağlar. Katyonik ajanlar, film oluşturanlar ve proteinler olarak üç gruba ayrılır.

1.*Katyonik deterjanlar*; Kuartener amonyum bileşikleri (steralkonyum amonyum klorid gibi); Hasarlı negatif yüklü saçı çekerler ve saçın uçuşmasını önlerler. Kütiküler tabakanın saç shaftına yapışıklığını artırır. Bu nedenle katyonik sürfaktan içeren saç kremlerinin saç beyazlatma,boyama ve perma sonrası gelişen saç hasarlarını düzeltmek amacıyla kullanılmaları önerilmektedir.³⁴

2.*Film oluşturanlar*; Polimerler (polivinil piroolidon), dimerler(oleik, linoleik, stearik asid) ve silikon(dimetikon) olmak üzere üç gruptan oluşur. Bu grup shaft defekterini doldurur, saçı yumuşatır ve pozitif yüklü olduğu için, statik elektriği azaltarak saçın uçuşmasını önler.

3.*Proteinler*; Silk protein, hidrolize hayvan proteini, jelatin ve plasentadan oluşur. Saç şiddetli bir biçimde zarar görmüşse ve kütiküler pullar seyrekse, sadece protein içeren bir krem saç gövdesine ulaşabilir ve

geçici olarak saçı güçlendirir. Protein içeren saç kremleri saç kuvvetini %5'e kadar artırır. Proteinler ayrıca saç gövdesini kaplar, geçici olarak saçın kalınlığını artırır; bu "saç kalınlaştırıcı" kremlerin temel mekanizmasıdır.³⁵ Keratine bağlanarak hasar görmüş protein yapısını onarır ve bu sayede saçta çatlak uçların oluşmasını önler.

B.Saç Geçici veya Kalıcı Şekil Verenler

Saç kaybını önleme ve/veya kamufle etmeye yönelik ürünler giderek büyüyen bir endüstriyel sektör haline gelmektedir. Şekillendirici ürünler, saçlarda hacim illüzyonu oluşturarak saç kaybını kamufle eder ve saçın sağlıklı görünümünün devamına katkıda bulunur. Bu ürünlerin temel amacı saçlara şekil vermek olsa da uygunsuz kullanımları saçta fiziksel olarak kalıcı hasarlara neden olabilmektedir. Tek başına kullanıldıklarında tatmin edici hızda gelişme sağlayamamaları nedeniyle, medikal tedaviye kozmetik bir işlemin eklenmesi hastanın tedaviye uyumunu ve tatminini artırmaktadır.³⁶

Saç geçici şekil verilmesi; Islak saça fırça, bigudi, sıcak taramayla şekil verilmesi veya jel, sprey, köpük ile olabilir. Lokal olarak güvenli görülse de ürünlerin ticari ürünün tüm bileşenleri ve bu bileşenlerin yıkım ürünlerinin, deri ve mukoza toleransı, potansiyel kronik toksisitesi, penetrasyon ve birikim potansiyeli, mutajenite özellikleri bütünüyle değerlendirilmelidir.

Saç kalıcı şekil verilmesi;

1. *Perma veya kalıcı dalga;* Keratindeki disülfid bağlarının kırılması, saçların sarılması ve okside ajanlarla yapının yeniden oluşturulması şeklinde yapılabilir.

2. *Düzleştirme (lathionization);* Disülfid bağları alkali redüktan ajanla kırılır, saç tarakla mekanik olarak düzeltilir ve oksidan ajan uygulanarak yapılabilir.

Saç yapılandırıcı lifler; Saçın ana maddesi olan 0,3-0,5 mm'lik organik anti-bakteriyel keratin fiberlerdir. Bu ürün keratin lifleriyle seyrek saçlar arasındaki bağ oluşturarak daha dayanıklı ve kalıcı biçimde birleşme sağlar. Keratine yüklenen statik enerji ürünün, saniyeler içinde saça sıkıca yapışmasını ve saça dolgunluk kazandırmasını sağlar. Her yaş kadın ve erkekte tüm saç tiplerinde güvenle kullanılabilir ve yan etkisinin olmadığı ileri sürülse de tıp literatür verileri kısıtlıdır.³⁴

C.Saç Rengini Kimyasal Olarak Değiştirenler

Saç boyama, asırlardır uygulandığı bilinen sosyal, kozmetik kültürel bir ihtiyaçtır. Saç şekillendirici ürünler, saçlarda geçici değişiklik oluştursa da, kalıcı boyalar kıl gövdesinde kalıcı hasara ve potansiyel sistemik yan etkilere neden olabileceği bildirilmiştir. Saç boyamanın temel prensibi, gri-beyaz saçları kapamaktan ibarettir. Saç beyazlamasının mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, saç melanosit birimlerindeki bazı melanositlerin ölümü (Dopakinon gibi toksik ara metabolitlerin birikimi) ile bir zincir reaksiyonun tetiklendiği ve geri kalan melanosit birimlerinin de kısa bir zamanda ölümüyle sonuçlandığı düşünülmektedir. Saç boyaları, saça renk verme sürelerine göre: etkisi zamanla ortaya çıkan (geçici), kademeli, yarı kalıcı ve kalıcı boyalar şeklinde sınıflandırılmaktadır.³⁷

1. *Geçici sentetik saç boyaları;* Saç üzerinde film oluştururlar, saçın yıkanmasıyla kaybolurlar. Geçici boyalar saç gövdesine zarar vermez ve parafenilen diamin alerjisi olan bireyler tarafından tercih edilebilir. Bu boyalar, platin rengi saç elde etmek isteyen yaşlı bayanlarca tercih edilir.

2. *Kademeli saç boyaları;* Daha çok erkekler tercih etmektedirler. Metalik boyalar 2-3 haftada saç griden sarı-kahverengi ya da siyaha döner. Üzerine kimyasal işlem yapılırsa saç şaftı kırılabilir.

3.Yarı kalıcı boyalar; Genellikle 6-10 hafta saçta kalabilir, orta büyüklükte partiküllerden oluştuğu için saçın korteksine girebilir. Hafif renk değişikliği isteyenlerde < %30 beyaz saç olanlarda tercih edilebilir, ancak alerjik kontakt dermatit riski yüksektir.

4.Kalıcı saç boyaları; Küçük-renksiz moleküllerin saçın korteksine girmesi, oksidasyonla büyük ve renkli moleküller oluşturmasıdır.Saçın rengi, hidrojen peroksid konsantrasyonuna, primer ara maddelere ve eklenen yardımcı maddelere göre değişir. Sabit saç boyaları, saçta en çok zarar veren boya tipi olup saç şaftında porları artırarak saçların kırık mat ve sert olmasına neden olur.

5.Renk açma (beyazlatma); Saç beyazlatmak amacıyla potasyum ve amonyum persülfat ve hidrojen peroksit kullanılır. Beyazlatma sırasında meydana gelen oksidasyon reaksiyonları melanini etkilemesinin yanında keratindeki bazı disülfid bağlarını bozarak saç yapısının incelmesine yol açmaktadır. Kütikülada da hasara neden olarak saç şaftının yer yer delikli bir hal almasına sebep olur.³⁴

Sonuç olarak saç tipine uygun kozmetik kullanımı, saçta kimyasal uygulamaları olabildiğince seyrek yaptırmak, arka arkaya iki kimyasal işlemin yapılmaması ve ikisi bir arada olan şampuan ve saç kreminin kullanmaması için hastaları uyarmamız bir dermatologun görevi olmalıdır.

Tırnak Bakım Ürünleri

Tırnak kozmetik ürünleri bakımlı, düzgün ve çekici görünmek için kullanılmasının yanısıra tırnak hastalıklarını, tırnak şekil bozukluklarını saklamak için de uzun yıllardır kullanılmaktadır. Bu ürünlere bağlı allerjik, iritan, mekanik ve enfeksiyöz sorunlar çok sık olarak görülmemektedir. Dermatologların tırnak endüstrisinde kullanılan teknik ve materyaller konusunda bilgilerinin olması hastalarına daha sağlıklı ürünleri önermelerine ve sorun yaratabilecek ürünleri kullanmamaları konusunda yönlendirici olmalarını sağlayacaktır.

Kozmetik Sektöründe Tırnak İçin Kullanılan Bazı Ürünler ve Özellikleri

Tırnak cilaları; Nitrocellulose, tosylamide formaldehyde resin gibi maddeler içerir. Tırnak cilaları tırnak hidrasyonunun sağlanmasına ve tırnak plağını parlatmasına katkıda bulunurlar. Ayrıca onikoreksis, splinter hemoraji, yağ lekesi ve onikoliz gibi psöriyatik tırnaktaki esnek ve kalıcı bir dış örtü oluşturarak kırılabilir tırnakların güçlenmesinde, korunmasında ve gizlenmesinde yardımcı olabilir.³⁸ Tırnak cilalarında ürünü sert ve kuvvetli yapan nitroselülöz ve film oluşturucu, adezyonu artıran reçine, esnekliği artıran plastikleştirici, viskoziteyi sağlayan çözücüler, renklendiriciler ve bunları askıda tutan maddeler olmak üzere 4-6 tip içerik bulunmaktadır.³⁹ Bazı tırnak cilaları ek olarak protein, jelatin ve çeşitli destekleyici maddeler içermektedir.⁴⁰

Genellikle cilanın istenen etkisine göre değişik konsantrasyonlarda 2 tip reçine kullanılmaktadır.

Astar örtüler; Adezyonu arttırmak için daha yüksek konsantrasyonda yumuşak, esnek reçine (tosylamide/formaldehid diğer adıyla toluen sülfonamid formaldehit, polivinil bütiral vb polimerler) içerir.

Cila koruyucu örtüler; Tırnağa istenen görünümü vermek için daha yüksek konsantrasyonlarda sert, parlak reçine (nitroselülöz,metakrilat polimerleri, vinil polimerleri vb) içerirler.^{38,41}

Nitroselülöz tırnak cilalarında en sık kullanılan tabaka oluşturucu ajandır; tırnak plağına iyice yapışan parlak, kaba bir tabaka oluşturur. Bu tabaka oksijen geçirgen olup atmosfer ve tırnak plağı arasında gaz alışverişine izin verir ki bu da tırnağın gücünü korumasını sağlar.

Çözücüler; reçinelerin erimesine yardımcı olur, renklendiricileri tutar ve cilanın tırnak plağı üzerinde düzgün bir tabaka oluşturması için belli bir hızda buharlaşmayı sağlarlar. En sık kullanılanları etil asetat, n-bütülasetat ve isopropil alkolüdür. Optimum kuruma hızını sağlamak için tırnak cilalarında genellikle birkaç çözücü kullanılır.

Plastikleştiriciler; ise tırnak cilasına reçinenin fleksibilitesini ve direncini arttırmak için eklenirler. En sık olarak kamfor, trifenil fosfat, trimetil pentanil diizobütirat, asetil tribütülitrat, etil tosilamid ve sukroz benzoat kullanılır.

Renklendiriciler; organik formları oksitler, silikalar veya değişik metallerin sülfatları gibi inorganik, insolubl formların içine emdirilmiş veya çöktürülmüş şekilde kullanımdadır. Parlak görünüm içerdikleri toz alüminyum, titanyum dioksit kaplı mika tanecikleri, guanin veya bizmut oksiklorite bağlıdır. Bu ajanların çoğu steralkonyum hektorit ve steralkonyum bentonit gibi kil türevleridir.^{38,41} Tırnak cilası kullanımına bağlı allerjik kontakt dermatit en sık tosilamid/formaldehit ile ortaya çıkar. Nikel içeren bazı tırnak cila şişeleri de nikel duyarlılığını tetikleyebilirler. Bu reçine hipoalerjenik tırnak cilalarında bulunmaz; bu cilalarda poliester reçine veya selülöz asetat bütirat bulunursa da bu maddelerle de allerjik kontakt dermatit gelişebilir ve cila daha az dayanıklıdır. Tırnak cilası 7 günden fazla kullanıldığında tırnak plağında sarı-portakal renkte pigmentasyon görülebilir. Tırnak dorsal yüzü bir bistüri ile kazınırsa sadece tırnak plağının üst yüzeyinin boyandığı görülebilir. Tırnak cilası çıkarıldıktan 2 hafta sonra pigmentasyon spontan olarak kaybolur. Eski tırnak cilası üzerine temizlemeden yeni cila uygulamaları tırnak keratin granülasyonuna (yüzeysel ufalanabilirlik ve pseudolökonişi) neden olabilir. Beyaz yüzeysel onikomikozla da klinik olarak karışabilen granülasyon 2 gün tırnağa kozmetik ajan uygulanmadan sürdürülen 5-7 günlük bir tırnak bakım kürü ile engellenebilir. Piyasada tırnak kırılmalarını azaltmaya, tırnak uzamasını hızlandırmaya ve fungal infeksiyonları önlemeye yönelik tırnak ürünleri bulunmaktadır. Tırnak güçlendirmeye yönelik cilalar demir veya kalsiyum, tırnak uzamasını hızlandırmaya yönelik olanlar ise ipek proteinleri gibi fiberli materyaller içerirler. Bunların tümünün ortak amacı tırnak plağını desteklemek ve kırılma azaltmaktır.⁴²

Tırnak cilası çözücüler; İçeriğindeki reçinenin aseton, etil asetat, metil etil keton, bütülit asetat veya alkol gibi güçlü bir solvent ile eritilmesi ile çıkarılmaktadır. Bu ürünlerin dehidrate edici etkilerinden dolayı, hassas tırnaklarda kırılmaları arttırabilirler. Distal onkoliz ve onikoşiye neden olabilirler. Ayrıca tırnak plağı çevresindeki deriyi kurutup, İrritan kontakt dermatite yol açabilirler. Bu sorunlar bu ürünlerin haftada bir ve daha az sıklıkla uygulanmasıyla en aza indirgenebilir. Solventlerdeki kurutucu etkileri gidermek için oklüziv nemlendirici etkileri nedeniyle lanolin, hint yağı, setil alkol, setil palmitat gibi buharlaşmayı geciktiren yağlı maddeler eklenen tırnak cila çözücülerini tercih edilmektedir. Toluven ve etil asetat gibi asetatların solunması santral sinir sistemi depresyonuna ve göğüste sıkışma hissine yol açabilir.

Tırnak sertleştiriciler; Formalin, dimetil üre veya glioksal gibi çapraz bağlayıcı kimyasal bir madde bulunur; Tırnak sertleştiricilerindeki ana allerjen tosilamid/formaldehid reçinesidir. Önceden %10 oranında formaldehid içerirken, allerjik kontakt dermatit, onkoliz, subungual hiperkeratoz, subungual hemoraji ve tırnak plağında mavimsi renk değişikliği gibi yan etkilerin bildirilmesi nedeniyle bugün formaldehid konsantrasyonu %1-2 oranındadır. Ayrıca son yıllarda formaldehide göre avantajları olan dimetil üre, alüminyum klorid içeren ürünler geliştirilmiştir.⁴⁰

Tırnak nemlendiricileri; Kuru, kırılan tırnaklı olgularda krem veya losyon formda uygulanan ürünlerdir. İyi formüle edilmiş bir tırnak nemlendiricisi vazelin, bitkisel yağ veya lanolin gibi bir oklüziv; gliserin, propilen glolik veya protein gibi bir nem tutucu; ve tırnak plağının su bağlama kapasitesini arttıran alfa hidroksi asit, laktik asit veya üre içerir.^{38,40,42} Tırnak nemlendiricileri yatmadan önce tırnak 10-20 dakika ılık suda bekletildikten sonra uygulanırsa iyi sonuç alınır.⁴⁰ Topikal biotin, jelatin, kalsiyum, demir, bitki ekstraları veya biyolojik ekstraların etkinlikleri belirsizdir. Ancak kırılan tırnakların tedavisinde oral biotin desteğinin yararlı olduğu bildirilmektedir.

Kütiküla çıkarıcılar; Sodyum veya potasyum hidroksit içerirler, tırnak plağında aşırı kütikülar doku oluşturan keratini yok ederler. İrritan kontakt dermatit, paronişiye neden olabilirler.

Tırnak açıcılar; Hidrojen peroksit ile tırnak plağı boyalarını ortadan kaldırır. İrritan kontakt dermatit yapabilirler.

Tırnak cila kurutucular; Bitkisel yağ, alkol veya silicon türevleri içerirler. Tırnak cilasının kurumasını hızlandırır.

Tırnak parlatma kremleri; Ponza, talk veya kaolin içerirler. Tırnaktaki olukları düzeltir. Brakiyonişi gibi tırnak şekil bozuklukları da yapay tırnaklarla saklanabilmektedir.

Ayrıca tırnak yeme veya kütiküla koparma gibi kötü alışkanlıkları kırmak için tırnak örtüleri caydırıcı olabilmektedir. Yine tırnak kozmetikleri kırılğan, yumuşak ve/veya ayrılan tırnakların tedavisinde de kullanılabilirler. Oje çözücülerinin dehidrate edici etkisi tırnaklarda kırılmayı alevlendirebilirken, tırnak cilaları, sertleştiriciler, jeller, şellak ve uzatıcılar tırnağa sağlam bir dış kılıf oluşturarak yumuşak, zayıf ve kırılğan tırnakları fiziksel olarak kalınlaştırıp sağlamlaştırabilirler.^{38,39,42}

Sonuç olarak birçok kişi için tırnak kozmetikleri güzellik ve kendini ifade etme şekli iken, bazıları için de tırnak bozukluklarını gizleme yöntemidir. Ayrıca bu ürünler zayıf, kırılğan tırnakları travmadan da korumaktadırlar.

Kaynaklar

1. Yağın B. Saç ve Tırnak Sağlığında Besin Destekleri Türkiye Klinikleri J Cosm Dermatol-Special Topics 2013; 6: 1-7.
2. Global nutricosmetics market reports: http://www.strategy.com/Nutricosmetics_Market_Report.asp
3. Tabor A, Blair RB. Introduction to Nutritional cosmetics. In: Tabor A, Blair RB, eds. Nutritional cosmetics: beauty from within. 1st ed. MA: Elsevier; 2009. p. 23-26.
4. Draelos ZD. Nutrition and enhancing youthful appearing skin. Clin Dermatol 2010; 28: 400-408.
5. Akyol M, Berksoy S. Saç Bakımında Doğal Ürünler .Türkiye Klinikleri J Cosm Dermatol-Special Topics 2013; 6: 32-38.
6. Nohynek GJ, Antignac E, Re T, Toutain H. Safety assessment of personal care products/cosmetics and their ingredients. Toxicol Appl Pharmacol 2010; 243: 239-259.
7. Aburjai T, Natsheh FM. Plants used in cosmetics. Phytother Res 2003; 17: 987-1000.
8. Rele AS, Mohile RB. Effect of mineral oil, sunflower oil, and coconut oil on prevention of hair damage. J Cosmet Sci 2003; 54: 175-192.
9. Kobayashi N, Suzuki R, Koide C, Suzuki T, Matsuda H, Kubo M. [Effect of leaves of Ginkgo biloba on hair regrowth in C3H strain mice]. Yakugaku Zasshi 1993; 113: 718-724.
10. Kamimura A, Takahashi T. Procyandin B-3, isolated from barley and identified as a hair growth stimulant, has the potential to counteract inhibitory regulation by TGF-beta1. Exp Dermatol 2002; 11: 532-541.
11. Kim MM. Effect of procyandin oligomers on oxidative hair damage. Skin Res Technol 2011; 17: 108-118.
12. Murata K, Noguchi K, Kondo M, Onishi M, Watanabe N, Okamura K, et al. Promotion of hair growth by Rosmarinus officinalis leaf extract. Phytother Res 2013; 27: 212-217.
13. Rho SS, Park SJ, Hwang SL, Lee MH, Kim CD, Lee IH, et al. The hair growth promoting effect of Asiasari radix extract and its molecular regulation. J Dermatol Sci 2005; 38: 89-97.

14. Adhirajan N, Ravi Kumar T, Shanmugasundaram N, Babu M. In vivo and in vitro evaluation of hair growth potential of *Hibiscus rosa-sinensis* Linn. *J Ethnopharmacol* 2003; 88: 235-239.
15. Vogelgesang B, Abdul-Malak N, Reymermier C, Altobelli C, Saget J. On the effects of a plant extract of *Orthosiphon stamineus* on sebum-related skin imperfections. *Int J Cosmet Sci* 2011; 33: 44-52.
16. Han CC, Wei H, Guo J. Anti-inflammatory effects of fermented and non-fermented *Sophora flavescens*: a comparative study. *BMC Complement Altern Med* 2011; 11: 100.
17. Bergfeld WF, Andersen FA. Natural products for hair care and treatment. In: Blume-Peytavi U, Tosti A, Whiting DA, Trüeb R, eds. *Hair Growth and Disorders*. Berlin: Springer-Verlag; 2008. p. 515-524.
18. Monfalouti HE, Guillaume D, Denhez C, Charrouf Z. Therapeutic potential of argan oil: a review. *J Pharm Pharmacol* 2010; 62: 1669-1675.
19. Shimizu K, Kondo R, Sakai K, Shoyama Y, Sato H, Ueno T. Steroid 5-alpha reductase inhibitory activity and hair regrowth effects of an extract from *Boehmeria nipononivea*. *Biosci Biotechnol Biochem* 2000; 64: 875-877.
20. Stallings AF, Lupo MP. Practical uses of botanicals in skin care. *J Clin Aesthet Dermatol* 2009; 2: 36-40.
21. Otberg N, Teichmann A, Rasuljev U, Sinkgraven R, Sterry W, Lademann J. Follicular penetration of topically applied caffeine via a shampoo formulation. *Skin Pharmacol Physiol* 2007; 20: 195-198.
22. Bansal M, Manchanda K, Pandey SS. Role of Caffeine in the Management of Androgenetic Alopecia. *Int J Trichology* 2012; 4: 185-186.
23. Hasan S, Prakash J, Vashishtha A, Sharma A, Srivastava K, Sagar F, et al. Optimization of DNA extraction from seeds and leaf tissues of *Chrysanthemum* (*Chrysanthemum indicum*) for polymerase chain reaction. *Bioinformation* 2012; 8: 225-228.
24. Fernandes MM, Lima CF, Loureiro A, Gomes AC, Cavaco-Paolo A. Keratin-based peptide: biological evaluation and strengthening properties on relaxed hair. *Int J Cosmet Sci* 2012; 34: 338-346.
25. Shao LX. [Effects of the extract from bergamot and boxthorn on the delay of skin aging and hair growth in mice]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 2003; 28: 766-769.
26. Lu Y, Foo LY. Antioxidant activities of polyphenols from sage (*Salvia officinalis*). *Food Chem* 2001; 75: 197-202.
27. European Medicine Agency. Committee of Herbal Medicinal Products. Assessment report on *Salvia officinalis* L., *folium* and *salvia officinalis* L., *Aetheroleum*. London, 12 November 2009 Doc. Ref.: EMA/HMPC/330383/ 2008.
28. Şentürk N. Şampuanlar ve Saç Kremleri. *Türkiye Klinikleri J Cosm Dermatol-Special Topics* 2013; 6: 39-49.
29. Markland WR. Shampoos. In: deNavarre MG, ed. *The Chemistry and Manufacture of Cosmetics*. 2nd ed. Wheaton (IL): Allured Publishing Corporation; 1988. p.1283-1312.
30. Bouillon C. Shampoos. *Clin Dermatol* 1996; 14: 113-121.
31. Zviak C, Vanlerberghe G. Scalp and hair hygiene. In: Zviak C, ed. *The Science of Hair Care*. New York: Marcel Dekker; 1986. p. 49-86.
32. Trüeb RM. Shampoos: Ingredients, efficacy and adverse effects. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5: 356-365.
33. Gao T, Bedell A. Ultraviolet damage on natural gray hair and its photoprotection. *J Cosmet Sci* 2001; 52: 103-118.
34. Yazıcı S, Bülbül Başkan E. Saç Kozmetikleri: Şekillendirici Ürünler ve Boyalar *Türkiye Klinikleri J Cosm Dermatol-Special Topics* 2013; 6: 50-58.
35. Bolduc C, Shapiro J. Hair care products: waving, straightening, conditioning, and coloring. *Clin Dermatol* 2001; 19: 431-436.
36. Draelos ZD. Shampoos, conditioners, and camouflage techniques. *Dermatol Clin* 2013; 31: 173-178.
37. Dweck AC. Natural ingredients for colouring and styling. *Int J Cosmet Sci* 2002; 24: 287-302.
38. Jefferson J, Rich P. Update on nail cosmetics. *Dermatol Ther* 2012; 25: 481-490.

39. Rich P, Daniel III CR. Nail cosmetics: The Benefits and Pitfalls. In: Scher RK, Tosti A, Elewski BE, Daniel CR, Fleckman P, Rich P, eds. *Nails: Diagnosis, Therapy, Surgery*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. p.221-227.
40. Dicle Ö, Nazlım B. Tırnak kozmetikleri.Turkiye Klinikleri J Cosm Dermatol-Special Topics 2012; 5: 28-32.
41. Bryson PH, Sirdesai SJ. Colored nail cosmetics and hardeners. In: Draelos ZD, ed. *Cosmetic Dermatology Products and Procedures*. 1st ed. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2010. p.206-213.
42. Aktan Ş. Tırnak Kozmetikleri: Yararları ve Zararları.Turkiye Klinikleri J Cosm Dermatol-Special Topics 2013; 6: 12-17

Günlük Kullanılan Kozmetik Ürünler Dermatolog Bakışı

Yüz Bölgesi Bakım Ürünleri

Başak Kandi

Giriş

Yüz bölgesi bakım ürünleri derinin sağlıklı kalmasına, estetik görünümünün korunmasına yardımcı olurlar. Çevresel kirliler, ter, sebum yıkım ürünleri, deskuame olan korneositler, kozmetik atıklar, zaman zaman bakteri, virüs ve mantarlar, deri yüzeyindeki ince yağlı tabaka içinde birikir.^{1,2,3}

Kirler yağ içine yerleşik olduklarından suda çözünmezler. Bu nedenle temizleyicilere ihtiyaç duyulur.^{1,2,3,4} Temizleyiciler istenmeyen maddeleri uzaklaştırırken, normal eksfolyasyona da yardımcı olarak deri rejuvenasyonuna katkıda bulunurlar.⁵

Anyonik Sürfaktanlar

Negatif yüklü moleküllerdir. Temizleme ve köpürme özellikleri en yüksek gruptur. Sabunlar anyonik sürfaktanların kullanıldığı temizleyicilerin prototipidir. Dezenfektan özellikleri orta düzeydedir. Ancak deri için potent irritandırlar. Temizleme özelliği güçlü ve ucuz olduğundan sıklıkla duş ürünleri içinde kullanılır.^{4,5,6}

Katyonik Sürfaktanlar

Deterjan özellikleri anyoniklere göre zayıf ama bakterisidal özellikleri daha yüksektir. Dolayısıyla ürünlere sürfaktan olarak değil, antimikrobiyal koruyucu ajan olarak tercih edilir. İritan özellikleri anyoniklere eşittir. Saç kremlerinde ve şampuanlarda statifi önleyici olarak kullanılırlar.⁶

Amfoterik Sürfaktanlar

Solüsyonun pH'sına göre anyonik veya katyonik olarak davranırlar. Anyonik sürfaktanlardan daha az agresif olduklarından ürünü daha hafif hale getirebilmek için onlarla kombine olarak kullanılır. İyi temizleyici ve köpürtücü ajanlardır, ortalama antimikrobiyal özellikleri vardır ve toksik değildir. Ucuz olmaları da, sıvı temizleyicilerde, nemlendirici duş ürünlerinde, duş jellerinde, traş ürünlerinde, şampuanlarda, diş macunlarında, kontakt lens temizleyicilerinde yaygın kullanılırlar.⁶

Non İyonik Sürfaktanlar

Elektrik yükleri yoktur. Temizleme ve köpürme özellikleri zayıftır. En nazik, ancak en pahalı sürfaktanlardır. Polisorbattlar, propilen glikol sık kullanılan non iyonik sürfaktan örnekleridir. Propilen glikol hem humektan, hem antibakteriyel hem de emülsiyon oluşturuca özelliklere sahiptir. Non iyonik sürfaktanlar da, aminoasit bazlı anyonik sürfaktanlar gibi yumuşaklığı artırma özelliklerinden dolayı temizleyici barlara giderek artan miktarlarda konmaktadır.^{4,5,6,7}

Prof. Dr. Başak Kandi

Kızılırmak Mahallesi Ufuk Üniversitesi Caddesi Ambrosia Alışveriş Merkezi Kat:6 No:51 Çukurambar / ANKARA
E-Posta: basakk@hotmail.com

Silikon Sürfaktanlar

Non iyonik sürfaktanla silikonların karıştırılmasıyla elde edilir. Dimetikon bu gruba örnektir. Bu grup sürfaktan kir çözücü özellik yanında, deriyi yumuşatan bir emolyen ve trans epidermal su kaybını azaltan ince bir tabaka görevini görürler. İrritan özellikleri düşüktür, komedon oluşturmaz, hipoallerjenik olduğu kabul edilir.^{6,7}

Sürfaktanlar ve İstenmeyen Etkileri

Anyonik ve katyonik sürfaktanlar, non iyoniklere göre deriye karşı daha agresiftirler. Bu sürfaktanların irritasyonunu azaltmak için amfoterik veya non iyonikler sürfaktanlarla kombinasyonlar yapılır. Bunun yanında sürfaktanın agresifliği lipofilik kuyruğun uzunluğundan da etkilenir; orta- uzun zincirli doymuş yağ asitleri (palmye yağından palmitik asit ve kakao yağından stearik asit) daha az agresif, zeytin yağından elde edilen kısa zincirli yağ asitleri ve doymamış yağ asitleri daha agresiftir.^{4,5,6}

Temizleyici Tipleri

1. *Sabunlar*: Anyonik sürfaktan içeren temizleyicilerin prototipidir. Sabunlar yağların alkalilerle kimyasal reaksiyona girmesiyle oluşan deterjan özellikli yağ asidi tuzlarıdır. Sabunların pH'sı 9-10 arasındadır.^{8,9}

Sabun tipleri;

a) *Gliserinli/şeffaf sabunlar*: Kurutucu özelliklerini baskılamak için bir humektan (su emici) olan gliserin içerirler. Bu grup sabunun deri için daha hafif olduğu kabul edilir.⁷

b) *Süper-yagli sabunlar*: Daha yoğun miktarda lipidler içerir. Yıkama sonrası deri üzerinde yağlı ince bir tabaka kalır.⁹

c) *Antibakteriyel sabunlar*: Triklosan, triklokarban veya karbanil gibi antibakteriyel ajanlar içerirler. Bu maddelerin deri yüzeyinde kalarak bakteri gelişimini önledikleri öne sürülür. Kasıklarda ve koltuk altlarında kullanıldıklarında bakterileri yok ettikleri için, kötü kokuyu önlemede de yardımcı olabilirler. Triklosan, hem gram pozitif hem de gram negatif bakteri eliminasyonuna yardımcı olurken, triklokarban, gram pozitif organizmaların eradikasyonunda önerilir. Ancak, antibakteriyel sabunların, normal sabunlardan daha güçlü antibakteriyel etkili olduklarına dair herhangi bir bilimsel kanıt yoktur.^{2,9}

Sabunlar irritasyona neden olabilirler. Sert suda çöken sabun, deri yüzeyinde, saçta, lavabo veya küvette çözünmeyen kalsiyum ve magnezyum tuzlarının oluşmasına neden olur. Bu sabun atığı deride irritasyona neden olur. Bu çökme sindetlerde görülmez. Diğer bir neden de sabunların yüksek pH değeridir. Normal deri pH: 4-6,5'dir. Bu asit manto bakteri ve mantarlara karşı koruyucu bir tabak oluşturur. Sabunun pH'sı ise 9-10'dur. Sabunlama sonrası deri pH'sı artar; sağlıklı deride 30 dakika- 2 saat sonra tekrar eski pH'sına döner. Ancak pH'da görülen bu ani değişiklikler bazı kişilerde belirgin deri irritasyonuna neden olurlar. Dolayısıyla temizleyicilerin pH'sının normal deri pH'sına yakın olması istenir. Yetersiz durulama veya aşırı yıkama alkali maruziyetiyle de deri irritasyonuna neden olur.^{4,9}

2. *Sindetler*: Sabunların dezavantajları sindetlerin (sentetik+deterjan) geliştirilmesine neden olmuştur. Sabunsuz sabun olarak da adlandırılırlar. İçerdikleri sabun %10'un altındadır. pH'ları 5,5-7 arasındadır. Stratum korneum lipidlerinde ve proteinlerinde sabunların oluşturduğu hasara neden olmayarak daha az deri irritasyonu yaparlar. Sürfaktan olarak sodyum lauril izotiyonat içerirler. Güzellik sabunu, hassas deri kalıp sabunu, hafif temizleyici sabun gibi isimlerle de adlandırılırlar. Kozmetik firmalarının sabunları genellikle sindet formundadır.⁹

3. *Kombine Barlar*: Normal sabunla sindetin karışımı sabunlardır. pH'sı 9-10 arasındadır. Sabunlardan daha hafif, sindetlerden ise daha iyi temizleyicilerdir. Deodorant sabunlar ve yoğun kokulu sabunlar genellikle kombine bar

şeklinde. Bu gruplar arasında temizleyicilik özellikleri en yüksekte doğru sırasıyla sabun, kombine bar ve sindettir. İrritasyon yapıcı etkileri en düşük sindetlerdir, ardından kombarlar gelir, en irriteran olan sabunlardır. Aşırı yağlı, kirli ortamlarda sabunlar, çok kirli olmayan ortamlarda kombine barlar tercih edilebilir. Sindetler kuru deri ve dermatitler için idealdir.^{4,5,6,7,8,9}

4. Sıvı (Vücut) Yıkama Ürünleri: Sürfaktanlar deride hücrelerarası yağları da çözdüklerinden, temizleyicilik özellikleri arttıkça transepidermal su kaybı da artar. Aynı üründe hem temizleme yapıcı hem de bariyer fonksiyonunun korunma ihtiyacı, vücut yıkama ürünlerinin doğmasına neden olmuştur. Sıvı sentetik deterjanlar arasında sıvı vücut yıkama ürünleri özel bir gruba oluşturur. Bu ürünlerle aynı anda hem temizleme hem de nemlendirme yaparken, sürfaktanların da yıkanıp akması mümkün olmuştur. Birçok sıvı vücut yıkama ürününün süngerle kullanılması önerilir.^{8,9}

5. Yağsız Temizleme Losyonları: Yağsız temizleme losyonları emolyenler ve/veya propilen glikol gibi humektanlar içerir. İçerik olarak su, gliserin, setil alkol, stearyl alkol, sodyum lauril sülfat içerirler. Bu ürünler makyaj temizliği ve düşük düzeydeki çevresel kirleri uzaklaştırmada idealdirler. Geride nemlendirici ince bir tabaka bıraktıklarından, özellikle kuru ve hassas deri tipleri için uygundur. Fotoyaşlanmış deride de diğer temizleyicilere göre daha az irritasyon yaparlar.^{3,4,5,6,7,8,9}

6. Temizleyici Kremler: Bu ürünlerde sabun ve sindetlere göre daha nazik temizleyiciler kullanılır. Silmek yerine suyla uzaklaştırıldıklarında hem temizleme özellikleri daha nazik olur hem de irritasyon yapma olasılıkları daha düşük olur. Prototipi soğuk kremdir. Su, mineral yağlar, petrolatum ve balmumundan oluşur. Sürfaktan olarak borakstan ve nemlendirici olarak balmumu veya mineral yağlardan yararlanır. Suya dayanıklı makyaj ürünleri de dahil olmak üzere, makyaj temizliğinde bu ürünler sabunlardan daha etkilidir. Özellikle kuru deriden kozmetikleri ve kiri uzaklaştırmada idealdirler.⁹ Kozmetik ürünler içinde altıncı en sık rastlanan allerjendir.

7. Temizleme Mendilleri: Kullanımları kolaydır, suya ulaşamayan durumlarda rahatlık sağlarlar. Ancak makyaj temizliğini veya kirleri yeterli miktarda temizleyebildikleri şüphelidir. Bunun yanında bebekler için önerilen bezlerle gelişen allerjik kontakt dermatit olguları bildirilmiş, etken olarak metilizotiyazolinon tespit edilmiştir.⁹

Deri Tiplerine Göre Temizleyiciler

Yağlı deri için Temizleyiciler: İçeriklerinde nemlendirici ya hiç olmamalı ya da az olmalıdır. Özellikle yağları uzaklaştırmada etkili sürfaktan içermelidir. Sıvı temizleyicilerin kalıp temizleyicilere göre daha kurutucu olduğunu ileri sürüldüğünden tercih edilebilir. Köpüren ve salisilik asitli temizleyiciler önerilir. Kremler içerdikleri yağlar nedeniyle temizleyici olarak tercih edilmemelidir.

Kuru deri için temizleyiciler: Kuru, dermatit olan deri tipleri için diğer temizleyici alternatifleri, yağsız temizleyiciler ve soğuk kremlerdir. Kullanılan temizleyici özellikle hafif sürfaktanlar içermeli, deri lipid tabakasına zarar vermemelidir. Kuru, dermatitli derilerin klasik temizleyicisi soğuk kremdir.

Karma deri için temizleyiciler: Yanaklardaki kuruluk veya T bölgesindeki yağlanmanın derecesi göz önüne alınarak, baskın özelliğe göre seçim yapılmalıdır.^{8,9}

Kaynaklar

1. Mukhopadhyay P. Cleansers and their role in various dermatological disorders. *Indian J Dermatol* 2011; 56: 2-6.
2. Shai A, Maibach HI. Skin cleansers. Chapter 5. In: Shai A, Maibach HI, Baran R, eds. 2nd ed. *Handbook of Cosmetic Skin Care*, 2009. p.34-40.
3. Draelos ZD. Cosmetics and cosmeceuticals. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. *Dermatology*, 2nd ed. Spain: Elsevier; 2008. p.2361-2364.

4. Subramanyan K, Ananth KP. Temizleme ajanları. Baumann L, Saghari S, Weisberg E, ed, Eken A, Türkçe baskı ed. Kozmetik Dermatoloji, Prensipler ve Uygulamalar. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2011. s.263-272.
5. Ananthapadmanabhan KP, Moore DJ, Subramanyan K, Misra M, Meyer F. Cleansing without compromise: the impact of cleansers on the skin barrier and the technology of mild cleansing. *Dermatol Ther* 2004; 17 Suppl 1: 16- 25.
6. Corazza M, Lauriola MM, Zappaterra M, Bianchi A, Virgili A. Surfactants, skin cleansing protagonists. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 1-6.
7. Kuehl BL, Fyfe KS, Shear NH. Cutaneous cleansers. *Skin Therapy Lett* 2003; 8: 1-4.
8. Abbas S, Goldberg JW, Massaro M. Personal cleanser technology and clinical performance. *Dermatol Ther* 2004; 1: 35-42.
9. Draelos ZD. Skin and hair cleansers. Ed: ElstonDM. In: emedicine. Medscape.com. Updated: Sep 30, 2011.

Güneşten Koruyucular

Hakan Erbil, Hakan Yeşil

Giriş

Güneşin deri üzerine olan akut ve kronik etkilerinin daha net olarak ortaya konulması ile, derinin güneş ışınlarından korunması, sağlıklı bir deriye sahip olmanın temel faktörlerinden biri olarak ortaya çıkmıştır. Özellikle UVB'nin en üst düzeyde saptandığı 10:00 – 14:00 saatleri arasındaki maruziyetten kaçınılması ile şapka-gözlük gibi koruyucu kıyafet ve malzemelerin kullanımı gibi özgülükleri kısıtlayıcı yöntemler ile kıyaslandığında, yüksek koruma faktörlü güneş kremlerinin kullanımı toplumda her zaman daha kabul edilebilir bir seçenek olmuştur.¹ UVB'den koruyuculuk düzeyini gösteren SPF değerinin tespiti sırasında preparatların 2mg/cm² dozajda kullanılması, ortalama bir yetişkinin tüm vücut yüzeyinin korunması için gerekli güneş kremi miktarının yaklaşık olarak 30ml olduğu ortaya çıkmaktadır. Sadece bu sonuç bile toplumdaki güneş koruyucu kullanım uyumunun düzeyi hakkında fikir vermektedir. Halbuki yapılan bir çalışmada ortalama 7,5 SPF değerinde olan güneş koruyucuların 18 yaşına kadar düzenli kullanılmasının, yaşam boyu melanom dışı deri kanserleri insidansını %78 oranında düşürebildiği gösterilmiştir.²

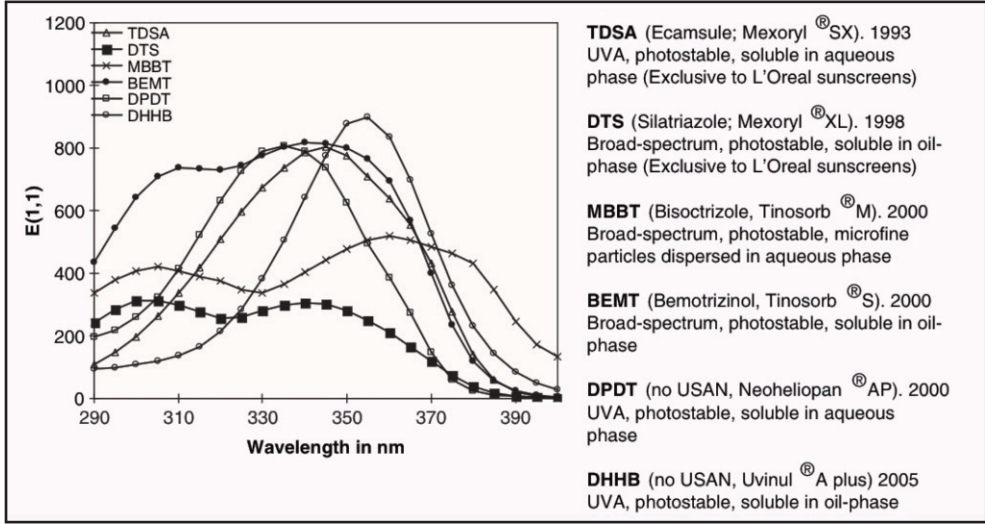
Su direnci ise 'Direnci' ve 'Çok direnci' olarak sınıflandırılmakta olup, FDA bunu sırasıyla 40 ve 80 dakika su teması sonrası bile hala iddia edilen SPF etkinliğinin devam edebilmesi ile tanımlamaktadır. Suya dayanıklılığın yanında foto-kararlılık, enkapsülasyon ve mikronizasyon gibi yöntemler ürün kalitesini arttırmaya yönelik teknolojik girişimlerdir. Ürün içeriğine bariyer özellikli ikinci bir UV filtresinin konulması, fotonları emerek etki gösteren koruyucu maddelerin enerji yükü ile yıkım oranını azaltarak daha üst düzeyde bir foto-kararlılık sağlamaktadır. Ancak, öncelikli olarak foto-kararlılık, bir molekülün absorbe ettiği foton enerjisini çevreye ısı enerjisi olarak verebilmesiyle ilişkilidir. Bazı moleküller ise foton enerjisi emilimi sonrası, ürünün içindeki diğer moleküller veya derideki lipid ve protein gibi maddelerle etkileşime girebilir. Foto-reaktivite olarak adlandırılan bu durum, reaktif oksijen moleküllerinin oluşumuna neden olabileceğinden istenmeyen bir özelliktir. Reaktif oksijen moleküllerinin (ROS) aracılık ettiği, UVA'nın foto-yaşlanma ve genotoksite gibi etkilerine karşı korunmada özellikle foto-kararlı ürünlerin gerekliliği işte bu sebeptedir. Enkapsülasyon tekniği ile organik moleküller yaklaşık 1µm çapındaki silika kapsülleri içine hapsedilerek deriye penetrasyonunun önüne geçilmiş ve bu sayede alerjik ve iritan reaksiyonların minimuma indirilmesine katkı sağlamıştır. Titanyum dioksit (TiO₂) ve çinko oksit (ZnO) gibi inorganik moleküllerin mikronize hale getirilmesi (<20nm) ise beyazlık etkisini ortadan kaldırarak daha uygulanabilir bir kozmetik yapıya bürünmelerini olanaklı kılmıştır. Ancak bu işlem partiküllerin pik emilim spektrumunu daha kısa dalga boylarına çekerek, UVA düzeyindeki emilim ve dolayısıyla koruyuculuk düzeyini düşürmektedir. Bu düşüşün önüne geçebilmek için ise dimetikon, silika ve manganez gibi maddelerle moleküllerin kaplanması işlemi yapılmaktadır. Kullanım devamlılığı açısından, etkinliğe katkı sağlayan diğer fiziksel özellikler arasında ürünün renksiz ve kokusuz olmasının da önemli olduğu unutulmamalıdır.³ Deriden sistemik emilim gözönünde bulundurulduğunda 'moleküler ağırlık' kavramı ortaya çıkmaktadır. Topikal uygulanarak bölgesel ve sistemik etki amaçlanan ilaçlarda evrensel olarak kabul edilen 500 Dalton'dan küçük olma kriteri nedeniyle, et-

Doç. Dr. Hakan Erbil,¹ Dr. Hakan Yeşil²

¹Serbest Dermatolog, Etimesgut Asker Hastanesi Dermatoloji Kliniği, Ankara

²Etimesgut Asker Hastanesi Dermatoloji Kliniği, Ankara

E-Posta: ahakanerbil@gmail.com



Şekil 1: Avrupa'da kullanılan bazı güneş koruyucular ve spektrumları

kinin deri içinde değil de deri yüzeyine sınırlı kalması istenen güneş koruyucu ürünlerde moleküler ağırlığın 500 Dalton'dan büyük olması gerektiği postüle edilmiştir. Ancak bu kural, halen bir güneşten koruyucunun ne zararsızlığını gösteren bir kriter olarak kullanılmakta, ne de yeni üretilen güneşten koruyucularda bir güvenlik kriteri olarak aranmaktadır.⁴

Amerika, Avusturalya ve Japonya'da OTC sınıfında yer alan güneş koruyucuların Avrupa birliği, Güney Amerika, Asya ve Afrika'da kozmetik ürün olarak kabul görmesi, ürünün onaylama aşamasında kolaylık ve hız sağlamaktadır. Amerika'da 2002 yılında yürürlüğe giren TEA (Time and Extend Application) programı sayesinde diğer ülke piyasalarında en az 5 yıl boyunca satılan bir güneş koruyucu ürün, incelemeye değer statüsü ile FDA tarafından onaylanmak üzere araştırılmaktadır.⁵ Tinosorb-S ve Tinosorb-M, 2006'da Amerika'da ancak bu şekilde onaylanarak piyasaya sürülen geniş spektrumlu güneş koruyuculardır. Halen Amerika ve Avrupa'da kullanımı onaylanmış güneş koruyucu moleküllerin listesi Tablo-1 ve 2'de sunulmuştur.⁶ Geçmişte kullanılan güneş koruyucuların çoğunluğu ışığa duyarlı (foto-labil) olup, dayanıklı (foto-stabil) hale getirmek için çeşitli katkı maddeleri ile kombine edilerek (Tablo 3) üretilmekteydi. Ancak günümüzde kendiliğinden ışığa dayanıklı olan koruyucu maddelerden (Tinosorb-M, Tinosorb-S) üretilen ürünler piyasada çoktan yerini almıştır.⁷ Kronik güneş koruyucu kullanımının D vitamini eksikliği doğurduğuna dair inanışlar çokça tartışılmıştır. Mevcut bulgular, günlük aktiviteler sırasında maruz kalınan eriteme oluşturmamayan dozlardaki UVB'nin, dengeli beslenen bireyler için D vitamini sentezi açısından yeterli olduğunu göstermektedir.⁸

Şekil-1'de Avrupa bölgesinde kullanılan bazı güneş koruyucuların özellikleri ve korudukları dalga boyu gösterilmiştir. Şekil-2 de ise yine bu güneş koruyucuların fiziksel ve kimyasal özellikleri tablo halinde özetlenmektedir.

Organik UV koruyucuların tipik özelliği olan güçlü enerji emilim özelliği, ilk kez İsviçre'de 'mikrofine partikülleme' yöntemi ile geliştirilerek, güneş ışınlarını dağıtma ve yansıtma özelliklerini de bir arada sunan preparatların geliştirilmesi sağlanabilmiştir. Bu yöntemin kullanıldığı ilk molekül Tinosorb-M'dir.⁹

Chemistry	Physical form	
	Soluble	Insoluble
Organic	Traditional UV filters, for example octinoxate, oxybenzone, and avobenzone	Bisotrizole (Tinosorb M)
Inorganic	NA	Traditional microfine UV filters Titanium dioxide, Zinc oxide

Şekil 2: Bazı güneş koruyucuların fiziksel ve kimyasal özellikleri

Type of method	
In vivo	UVA-PF via erythema PPD (Japanese Standard) Others
In vitro	Australian Standard Critical wavelength UVA/UVB ratio, Boots star rating UVA-balance Harmonized in vitro UVA method (PPD, COLIPA)

Şekil 3: UVA koruyuculuğunun tespitinde kullanılan yöntemler

Pigment koyulaşması ve bronzlaşma gibi masum etkilerinin yanında, foto-yaşlanma ve foto-karsinogenez gibi ciddi etkileri tespit edilen UVA için, 1991 yılında Texas/Amerika'da düzenlenen konferans milat olmuş ve UVA'dan korunması gerekliliği net olarak ortaya konmuştur. Piyasadaki güneş koruyucuların çok yüksek faktörlü oluşu ve eksik bilgilendirilme, insanlara güneşte daha uzun süreler kalma güvenini vermekte ancak, UVA koruyuculuğu olmayan bu ürünlerin kullanımı ile aslında insanlar UVA'nın bu etkilerine artık daha fazla maruz kalmaya başlamışlardır. Bu güne kadar, UVA koruyuculuğunu gösteren dünya çapında kabul edilmiş SPF gibi bir kriter olmasa da, in vivo ve in vitro olarak birçok yöntem farklı ülkelerde kullanılmaktadır. (Şekil 3)

UVA-PF (UVA-protection factor) ilk olarak Cole tarafından tarif edilmiş olup, güneş ışığı yerine kullandığı UVA radyasyonun derideki eritem oluşturma etkisini ölçerek derecelendirme yapmıştır. Güneş kremi üreticisi olan L'Oreal, UVA'nın saatler içinde çıkan bir diğer etkisi olan PPD (Persistent Pigment Darkening)'yi baz alarak PA+, PA++ ve PA+++ şeklinde bir klasifikasyon geliştirmiştir. Bu yöntem bir çok Asya ülkesinde kullanılmakta olup, 1995 yılında Japonya'da UVA koruyuculuğu için standart olarak kabul edilmiştir.¹⁰

1993 yılında geliştirilen Avustralya/Yeni Zelanda standardı, bir güneş koruyucu kreme 'geniş spektrumlu' denilebilmesi için 320-360 nm bandında maksimum %10'luk bir geçişe izin vermesi gerekmektedir. Bunun yanında geniş spektrumlu bir ürünün minimum 4 SPF'lik bir UVB koruyuculuğu da olmalıdır.¹¹ UVA koruyuculuğunun değerlendirilmesinde İngiltere'de 'Boots Star Rating System' Almanya'da ise 'UVA-Balance' sis-

temleri standart olarak kullanılmaktadır. Her ne kadar, halen SPF gibi üniversal olarak kullanılan bir UVA koruyuculuk kriteri kabul edilememiş olsa da, aynı SPF ve farklı UVA-PF değerlerine sahip güneşten koruyucular ile yapılan çalışmalar bunun ne kadar elzem olduğunu ortaya koymaktadır.¹² UVR maruziyeti sonrası genotoksisite göstergesi olarak kabul edilen DNA fragmanları ile apoptotik bir protein olan p53 miktarının, SPF değerleri aynı olsa da, UVA-PF değeri daha düşük olan ürün kullanımında daha fazla miktarda olduğu in vitro testler ile tespit edilmiştir. Bunun yanında foto-immünsupresyonda önemli rol oynadığı düşünülen cis-ürokonik asit miktarının da, yüksek UVA-PF değerli ürün kullanımında daha az üretildiği tespit edilmiş olup, yüksek UVA-PF değerine sahip koruyucuların foto-immünsupresyondan daha iyi koruduğunu ortaya koymuştur.¹³

Güneşten Koruyucu Kullanmanın Klinik Etkileri

Derideki immün-supresyon ilişkili reaksiyonların 'cis-ürokonik asit' oluşumu üzerinden devam ettiği yukarıda belirtilmekle birlikte, özellikle UVA ve yüksek UVA-PF değerli ürünlerin bu mekanizma üzerine olan etkisinden yukarıda bahsedilmiştir. Bunun yanında doğada bulunan foto-toksin (psorelen, porfirin, katran, antibiyotikler[doksisiklin/limeksiklin] ve steroid dışı anti-inflamatuarlar) ve foto-alerjenlerin (parfüm, UV koruyucular, antibiyotikler, steroid dışı antiinflamatuarlar) birçoğunun etki spektrumunun UVA bandında olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda yüksek SPF koruyuculuğu yanında, UVA-PF değeri >28 olan koruyucuların kullanımı ile oral doksisiklin ve topikal benzoil peroksit'e bağlı fototoksik eritemin azaldığı gösterilmiştir. Bunun yanında, özellikle kistik akneli hastaların yaz döneminde izotretinoin kullanımında tedaviye uyumunu arttırdığı gösterilmiştir.¹⁴

Polimorf ışık erüpsiyonu (PLE) sık görülen bir fotodermatoz olup yapılan foto-provokasyon testleri ile vakaların %75'inin yalnızca UVA veya UVB+UVA 'ya duyarlı oldukları gösterilmiştir. Yüksek UVA-PF değerine sahip koruyucular kullanıldığında PLE'li hastalarda UVA 'nın indüklediği moleküler düzeydeki pro-inflamatuar ICAM-1 ekspresyonunun baskılandığı gösterilmiştir.¹⁵ Benzer etki lupus eritematozus (LE) hastalarında da görülmüş ve yüksek UVA-PF'li koruyucular lezyon çıkışını belirgin ölçüde azaltmıştır.¹⁶ Solar ürtiker (SÜ) nadir görülen bir foto-duyarlılık durumu olup UVB, UVA veya görünür ışık tarafından tetiklenebilen kaşıntılı ve eritemli plak oluşumu ile karakterizedir. Yapılan çalışmalarda, UVR ile tetiklenen SU hastalarında, geniş spektrumlu güneşten koruyucu kullanımı ile ürtiker oluşturmak için gerekli minimal doz olan 'MUD' değerlerinde belirgin yükselme tespit edilmiştir.¹⁷ Melazma (kloazma) özellikle deri tipi III ve üzeri olan bayanların yüz bölgesinde görülen pigment bozukluğudur. Hamileler üzerinde yapılan bir çalışmada, yüksek koruma faktörlü geniş spektrumlu güneş koruyucu kullanan kadınlarda melazma oluşumu %2,7 oranında tespit edilmiş olup, kullanmayan grupta bu oran %57 olarak bulunmuştur.¹⁸

Durdurulamaz olan kronolojik yaşlanma ile UVR'ye maruziyet sonucu oluşan foto-yaşlanma, deri yaşlanmasına katkı sağlamaktadır. Foto-yaşlanma, UVB'nin DNA hasarlandırıcı etkisi ve UVA'nın oluşturduğu reaktif oksijen molekülleri aracılığıyla kombine bir şekilde devam etmektedir. UVA'nın tetiklediği oksidatif stres ve serbest radikal oluşumu sırasında oluşan enerjinin bir kısmı foton olarak çevreye yayılmaktadır. Kemiluminesans olarak adlandırılan bu ışımaya, 'foto-multiplier' denen bir yöntemle ölçülebilmektedir. Bu yöntem kullanılarak yapılan laboratuvar çalışmalarında geniş spektrumlu güneşten koruyucular kullanılarak kemiluminesansın, dolayısıyla da serbest radikal oluşumunun %40-75 oranında azaldığı gösterilmiştir. Matriks metalloproteinazlarındaki (MMP) artış da UVR'nin tetiklediği fotoyaşlanma sürecinde önemli rol oynamaktadır. Maruziyetten 20 dakika önce geniş spektrumlu güneşten koruyucu kullanımının araştırıldığı bir çalışmada UVA-1 tarafından tetiklenen ICAM-1 ve MMP-1 ekspresyonunun baskılandığı gösterilmiştir.¹⁹

Sonuç

En iyi güneş koruyucunun bile bir miktar UV radyasyonun geçişine engel olamadığı gözönünde bulundurulduğunda, deride reaktif oksijen moleküllerinin (ROS) sürekli olarak oluşmaya devam ettiği bilinmektedir ki, bu da, antioksidan moleküllerin güneş koruyucu bileşiklerin içerisine girmesi fikrini doğurmuştur. Bunun yanında, çok dikkatli güneş koruyucu ve antioksidan kullanımına rağmen halen engel olunamayan hücresel düzeydeki DNA hasarı için üçüncü bir savunma stratejisi ise lipozom teknolojisi ile üretilen moleküllerin topikal olarak kullanılmasıdır. Zira, kseroderma pigmentozum'lu bir hasta popülasyonu üzerinde yapılan bir çalışmada, lipozomal T4 endonükleaz-V kullanılarak, aktinik keratoz oluşumu %68 ve bazal hücreli karsinom oluşumu ise %30 oranlarında kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur.²⁰

Etkisi kanıtlanmış bir 'antiaging' yöntemi olması yanında, polikliniklerde çok sık karşılaşılan PLE, LE, SÜ, fototoksik ve foto-alerjik dermatit gibi birçok foto-dermatozda faydalı etkileri gösterilen güneşten koruyucuların, toksik ve alerjik olmayan, su temasına dirençli, foto-karalı, kozmetik olarak kabul edilebilir bir yapıda ve en önemlisi geniş spektrumlu (UVA ve UVB'ye karşı etkili) olmaları çok önemlidir.

Toplumun güneşten koruyucu kullanımı konusundaki eğitimi aşamasında biz dermatologlara büyük görev düşmektedir. Bu bağlamda farklı ülkelerde değişik programlar yürürlüğe koyulmuştur. Avustralya'da 'SunSmart Program' ve Amerika'da 'Choose Your Cover' isimli programlar bunlardan bazılarıdır. Yapılan çalışmalar, güneşten korunma konusunda özellikle genç popülasyondaki bilinçlenme düzeyindeki artışı net bir şekilde ortaya koymuştur. Benzer bilinçlendirme programlarının ülkemizde de başlatılmasının, güneşten korunmanın öneminin anlaşılmasında katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Merkezi Washington/Amerika'da bulunan 'Environmental Working Group' isimli kar amacı gütmeyen organizasyonun Mayıs 2013 tarihli tebliğinde, melanom vakalarındaki artışın sebeplerinden biri olarak, yıllardır güneş kremi üreticilerinin yanıltıcı pazarlama taktiklerinin rol oynadığını iddia edilmiştir. FDA'nin 2011 yılında yapıp 2012 haziranında yürürlüğe giren düzenlemelerine göre üreticiler ürünlere suya-tere dayanıklı gibi ibareler yazamamaktadır. Bunun yanında geniş spektrumlu yazabilmeleri için ürünün hem UVA hem de UVB (>15 SPF) 'ye karşı koruyuculuğunun olması gerekmektedir. 50 SPF üzeri koruyucuların ise ürünlerin üzerinde ayrıntılı rakam belirtmeden 50+ SPF olarak yazılmaları uygun görülmüştür.

Unutulmamalıdır ki, güneşten koruyucu kullanımı tek başına değil de, koruyucu şapka ve gözlük kullanımı ile günün belli saatlerinde (10:00-16:00) dışarı aktivitelerinden kaçınma gibi protokollerin uygulandığı bir korunma stratejisinin parçası olarak kullanıldığında, amaca daha çok hizmet etmektedir.

Kaynaklar

1. Azurdia RM, Pagliaro JA, Diffey BL, Rhodes LE. Sunscreen application by photosensitive patients is inadequate for protection. *Br J Dermatol* 1999; 140: 255–258.
2. Stern RS, Weinstein MC, Baker RS. Risk reduction for nonmelanoma skin cancer with childhood sunscreen use. *Arch Dermatol* 1986; 122: 537–545.
3. Department of Health And Human Services, Food and Drug Administration. Over-the-counter drug products; safety and efficacy review; additional sunscreen ingredients, [Docket No. 2005 N–0446], *Federal Register* 2005; 70: Notices 72449.
4. Bos JD, Meinardi MM: The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. *Exp Dermatol* 2000; 9: 165–169.
5. Food and Drug Administration, Additional Criteria and Procedures for, Classifying Over-the-Counter Drugs as, Generally Recognized as Safe and, Effective and Not Misbranded, 21 CFR Part 330, [Docket

- No. 96N-0277], RIN 0910-AA01, Federal Register/Vol. 67, No. 15/Wednesday, January 23, 2002/Rules and Regulations, 3060-3076.
6. Department of Health And Human Services, Food and Drug Administration. Over-the-counter drug products; safety and efficacy review; additional sunscreen ingredients, [Docket No. 2005 N-0446], Federal Register 2005; 70: Notices 72449.
 7. Chatelain E, Gabard B. Photostabilization of butyl methoxydibenzoylmethane (Avobenzone) and ethylhexyl methoxycinnamate by bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine (Tinosorb S), a new UV broadband filter. *Photochem Photobiol* 2001; 74: 401-406.
 8. Lim, HW, Gilchrest BA, Cooper KD, et al. Sunlight, tanning booths, and vitamin D. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 868-876.
 9. Schlossmann D, Shao Y. Inorganic ultraviolet filters. In: Shaath N, ed. *Sunscreens: Regulations and Commercial Development. Cosmetic Science and Technology Series. 3rd edn. Vol. 28. Chap. 14.* Boca Raton, FL: Taylor & Francis Group, 2005.
 10. Osterwalder U, Baschong W, Herzog B. Broad Spectrum UV protection and its assessment. Australian Society of Cosmetic Chemists, 39th Annual Conference, Brisbane, Queensland, 17-20 March 2005.
 11. Gers-Barlag H, Wendel V, Klette E, Wolber R, Wittern KP. UVA Balance The Accurate and Skin Relevant Assessment of the UVA Protection of Sunscreens, 7th Joint ASCC NZCSS Australasian Conference Auckland, New Zealand, 2004.
 12. Characterization of UVA protection of dermal suncare products by measuring the transmittance ?with regard to the sun protection factor, DIN 67502, Deutsches Institut für Normung e.V., Berlin, February 2005.
 13. Coates PJ, Save V, Ansari B, et al. Demonstration of DNA damage/repair in individual cells using in situ end labelling: association of p53 with sites of DNA damage. *J Pathol* 1995; 176: 19-26.
 14. Krien P, Moyal D, Rougier A. Influence of highprotective sunscreens on the photoisomerization of urocanic acid in human skin. In: Rougier A, Schaefer H eds. *Protection of the Skin Against Ultraviolet Radiations.* Paris, France: John Libbey Eurotext, 1998: 183-187.
 15. Honigsmann H. Polymorphous light eruption. In: Lim HW, Soter NA, eds. *Clinical Photomedicine.* New York: Marcel Dekker, 1993: 167-180.
 16. Stege H, Budde MA, Grether-Beck S, Richard A, Rougier A, Krutmann J. Evaluation of the capacity of sunscreens to photoprotect lupus erythematosus patients by employing the photoprovocation test. *Eur J Dermatol* 2002; 12: VII-IX
 17. Peyron JL, Raison-Peyron N, Meynadier J, Moyal D, Rougier A, Hourseau C. Prevention of solar urticaria using a broadspectrum sunscreen and determination of solar urticaria protection factor (SUPF). In: Rougier A, Schaefer H, eds: *Protection of the Skin Against Ultraviolet Radiations.* Paris, France: John Libbey Eurotext, 1998: 201-205.
 18. Perez ML. The stepwise approach to the treatment of melasma. *Cutis* 2005; 75: 217-222.
 19. Chung J, Cho S, Kang S. Why does the skin age? In: Rigel DS, Weiss RA, Lim, HW, Dover JS, eds. *Photoaging.* New York: Marcel Dekker, Inc., 2004: 1-13.
 20. Yaros D, Klien J, O'Connor A, Hawk J, Rafal E, Wolf P. Effect of topically applied T4 endonuclease V in liposomes on skin cancer in xeroderma pigmentosum: a randomised study. *Lancet* 2001; 357: 926-929.

Veneryen Hastalıklar

Sanatta Venereal Hastalıklar

Cengizhan Erdem

Giriş

Venereal hastalıklar, tarih boyunca insan yaşamını derinden etkilemişlerdir. O nedenle de yalnızca tıp alanında değil, şiir, edebiyat, resim, heykel, sinema gibi sanatın hemen her alanına önemli yansımaları olmuştur. Sanatta yer alan bu hastalıklar içinde, 1492 yılında Amerika kıtasının keşfinden sonra hızla Avrupa'ya yayılarak büyük salgınlara yol açan, daha sonra da Osmanlı Ülkesine taşınan frenginin ve günümüzde de AIDS'in ağırlıklı bir yeri vardır. Ancak konunun çok kapsamlı, süremizin de kısa olması nedeniyle, yalnızca sanat tarihi içinde sifilize değinilecektir.

XVI. yy'da yaşayan İtalyan hekim, matematikçi ve şair Jerome Fracastor'un, Syphilus adındaki genç bir çobanın Apollon'dan hastalık aldığını anlatan şiiri ile hastalık İngiliz kaynaklarında 'syphilis' olarak yerini aldı.¹ Fracastro şiirinde şöyle diyordu:

Bir zamanlar bir çoban

Bu talihsizliğe sahipti ve

Syphilus'tu adı.

Bu vadilerde binlerce düveyi

Doyurmuştu.

Binlerce koyunu

Bu ırmaklarda gütmüştü.

Bu kuraklığa acı ile bakmıştı

Bizim Syphilus...

İlk olarak feci görüntüsü olan

Şişler oluştu,

Garip ağrılar

Ve uykusuz geceler

Ondan ismini aldı

Prof. Dr. Cengizhan Erdem
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, Ankara
E-Posta: cerdem@gmail.com



Şekil 1. Durer'in sifilizli hastası- Shelia Terry



Şekil 2. Avrupa'da sifiliz. Yataktaki kadın.- Everett, 1498

Bu hastalık.

Komşu çobanlar

Yayılan alevi kaptılar...

Yunan edebiyatında da birçok sifilizli şair bulunmaktadır. Örneğin 1925'te Kostas Karyotakis şiirinde şöyle sesleniyordu:²

Satın aldığımız kız arkadaş,

O çok güzeldi.

Soğuk kışın o alacakaranlığında

O gizemli gülümsemeyeyle



Şekil 3. Sifiliz Tedavisinde Guayaco'nun hazırlanışı ve kullanılması - Jan van der Straet, 1580



Şekil 4. Terleme, inhalasyon ve koterizasyon ile sifiliz tedavisi. Wellcome Library, London

Dudaklarını verdiğinde

Olası geleceği sezdim...

Yaklaşan uçurumu...

Edgar Allan Poe'nin Gammaz Yürek "The tell-tale heart" eserindeki, ana karakterinin de, bir nörosifiliz hastası olduğu düşünülmektedir.³

Peyami Safa'nın Sözde Kızlar Romanında sifiliz önemli bir yer alır.⁴ Roman İstanbul'un işgali esnasında Avrupa özentisi yozlaşmış bir yaşam süren zengin Türkleri anlatmaktadır.

Tüm genç kızları kandırmaya çalışan Behiç, Viyana'da mürebbiyesi Rejina'dan kapıldığı frengi hastalığını Belma'ya ve dolayısıyla da Belma'nın doğuracağı bebeğe geçirir. Belma'nın çocuktan kurtulması için elinden geleni yapar, çünkü çocuğun hastalıklı doğacağını bilmektedir. Belma, kendi kararlarını uygular ve çocuğu doğurur. Ancak, doğan çocuk hastalık nedeniyle tam olarak gelişememiş, vücudunda hastalığa ilişkin pek çok bozukluğa sahip bir şekilde doğar.

Peyami Safa, Behiç'in ağzından doğumsal sifilizli bebeği şöyle anlatır:

"Çocuğumun eti yoktu. Bütün kemikleri, ince bir deri altında birer birer sayılıyordu. Kafası kocamandı, başından ayaklarına kadar her tarafta sapsarı derisinin üstünde, nasıl söyleyeyim, tesbih böceklerine benzeyen kabarcıklar, benek benek sivilceler, lekeler vardı..."

Belma her ne kadar bebeği tedavi ettirecek yaşatmak istese de, Behiç bu düşüncüyü hiçbir zaman dikkate almaz ve sonunda bebeği diri diri gömerek bu hastalıklı yaratıktan (!) kurtulur. Bu olaydan sonra hiçbir şey olmamış gibi eski yaşamlarına geri dönerler. Bir taraftan hastalık için de tedavilerine devam ederler. Ancak Belma tedavi için gerekli özeni göstermez ve vücudu hastalığa karşı fazla dayanamaz. En sonunda da kendini zehirleyerek intihar eder.



Şekil 5. Civa tedavisi gören sifiliz hastası, gravür, 1660



Şekil 6. Gerard de Lairese'nin Rembrandt tarafından yapılan portresi, 1665-67 civarı, tuval üzerine yağlı boya

Avrupa'da frengiyi betimleyen ilk eser Albrecht Dürer'in "Frengili Adam" (Syphilitic Man) adındaki, Kuzey Avrupalı bir paralı asker olan Landsknecht'i betimlediğine inanılan ahşap oyma çalışmasıdır⁵ (Resim 1).

1400lerde hastalığın bulaşması yıldızların etkisi ile açıklanmaktaydı. Burada da, püstüllerle kaplı olan şövalyenin başının üzerinde yer alan Zodyak'ın, 1484 yılında gezegenlerin ters bir şekilde bir araya gelmesi ile enfeksiyona yol açtığı vurgulanmaktadır.

1498 tarihli bir diğerk tahta oyma Fransız ordusunun 1494 Napoli kuşatması esnasında ortaya çıkan ilk sifiliz salgınından hemen sonra yapılmıştır⁶ (Resim 2).

Yataktaki kadın ve taburede oturan adam sifiliz lezyonları ile kaplıdır. Yatağın yanında ayakta duran hekimin elinde, analiz etmek için aldığı idrar kabı vardır. Bir diğerk hekim ise yataktaki hastanın bacağına o dönemin tedavisi olan civa merhemi sürmektedir.

Amerika'nın keşfinden sonra Avrupa'da hızla yayılan sifilizin, resim sanatında yer almaması da düşünülemezdi. 1580 yılına ait çok sahneli bir gravürde, Avrupalı bir sifiliz hastasının, Guaiacum ağacının gövdesinden elde edilen Guayaco adlı ilacı içerek tedavi edildiği anlatılıyor (Resim 3). İlacın Guaiacum ağacından elde edildiği ve kaynatılışı sağda yer alıyor. Solda duvara cinsel ilişki ile bulaşan bu hastalığın kaynağı olarak vurgulanan bir genelev tablosu asılmış.

Resim 4 de civa buharı uygulaması dâhil sifiliz tedavisinde uygulanan değişik yöntemleri gerçekleştiren hekimler izleniyor. Sağ altta, tüm gövdesi püstüllerle kaplı ve burnu olmayan, terminal dönem bir hasta görülüyor. Alt ortada dönemin popüler tedavilerinden sıcak tedavisi uygulanan bir hasta var. Solda ve yatağın yanında hekimler hasta için ilaç hazırlıyorlar. Yukardaki afişte ise aşk tanrıçası Venüs'ten söz ediliyor.

Resim 5 de, 16. yüzyılda, otuz gün boyunca fırınlanarak ve civa buharı soluyarak tedavi olan bir sifiliz hastası yer alıyor. Bu tedavi, kalp yetmezliği, dehidratasyon ve boğulma gibi nedenlerle sıklıkla ölümlerle sonuçlanan bir tedavidir. Bu denli önemli yan etkilerinin yanı sıra, civa hem de kullanımı zor ve zahmetlidir. Bu konuda Erasmus'un alaycı bir sözü vardır: "Venüs'le bir gece karşılığında Mercury (civa) ile bir ay geçirmek gerekir". Fırının üzerindeki yazı "Bir zevk için binlerce acı" şeklinde çevrilebilir.



Şekil 7. Venüs ve Cupid Alegorisi -
Bronzino



Şekil 8. Avignon'lu Genç Kızlar "Demoiselles d'Avignon"
-Picasso

Rambrand'ın ünlü resimlerinden bir tanesi de bir sifiliz hastasına aittir. (Resim 6). Ressam ve sanat kuramcısı olan De Lairese doğumsal frengi hastasıydı. Hastalık yüzünü şiddetli biçimde deformasyona uğratmış ve sonunda onu kör etmiştir.

Bronzino'nun 'Venüs ve Cupid Alegorisi' adlı mitolojik içerikli resmi Roma mitolojisinde aşk ve güzellik tanrıçası Venüs (Yunan mitolojisinde Afrodit) ile oğlu aşk tanrısı Cupid (Yunan mitolojisinde Eros) arasındaki bir aşk sahnesi yer alır (Resim 7).

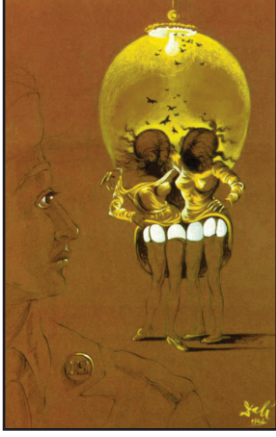
Venüs beyaz teni ve dolgun hatları ile Rönesans döneminin ideal güzellik anlayışını yansıtır. Ona sarılmış olan oğlu Cupid bir yandan başını, diğer yandan da göğsünü okşamakta ve onu öpmektedir.

Bu ensest ilişki dönemin azıllı hastalığı frengiye karşı bir uyarı niteliği taşımaktadır. Cupid'in solunda görülen yaşlı ve çirkin kadın frenginin ilerlemiş döneminde insana verdiği fiziksel zararları yansıtmaktadır.

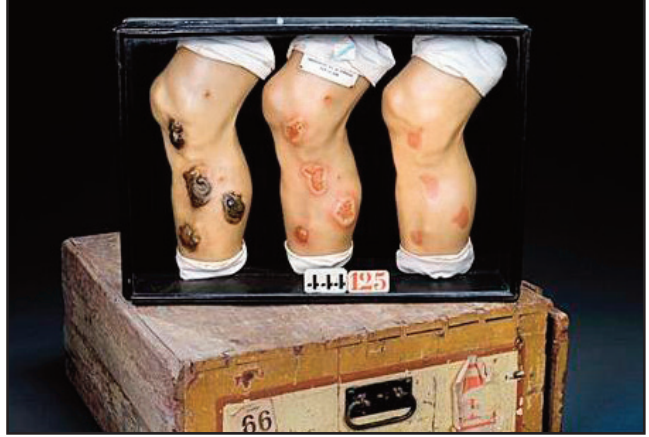
Özgün adı Avignon Genelevi "Le Bordel d'Avignon" olan eserde Picasso bir genelevi ve içindeki fahişeleri resmetmiştir (Resim 8).

Yüz hatlarını ve beden formlarını yitirmiş genç kadınların ifadesiz ve donuk bakışları vardır. Sağdaki iki kadın frenginin yaptığı yıkımı ve en sağdaki kadın da burnundaki deformasyonu yüzlerine taktıkları maskelerle gizlemektedirler.

Erkek cinsi liderliğindeki patriarkal toplum kültürlerinin çoğunda, kadın vajinasından duyulan tabulaştırılmış korku birçok mitolojik efsanede yer alır. Bu mitolojik efsanelerden birisi de, bazı kadınların vajinalarının içinde penisi parçalamak için keskin dişler olduğu efsanesi, yani 'vajina dentata'dır. Birçok alt kültürde vajina dentata, erkeklerin en büyük bilinçaltı kabusunu simgeler. Salvador Dali de ABD'de cinsel ilişki ile bulaşan hastalıklara karşı açılan kampanyaya katkı olarak, hayat kadınlarını ölümün sembolü kurukafa ve vajina dentata kavramları ile birleştirerek, soldaki Amerikalı askere 'iyi asker, hayat kadınlarından uzak dur' demektedir (Resim 9).



Şekil 9. "Untitled" –for the campain against venereal disease. Salvador Dali, 1942



Şekil 10. Frenginin sonuçlarını gösteren üç balmumu bacak, Almanya; 18.yüzyıl

Frenginin elbette heykel sanatında da yansımaları olacaktır. 18. Yüzyıl Almanya'sında yapılmış üç balmumu bacak, frenginin sonuçlarını göstermekte ve dönemin insanların, seks yapmadan önce bir kez daha düşünmelerine yol açmaktadır (Resim 10).

Ve Paris Musee de l'Homme da yer alan, gomlarla karakterli 3. dönem sifilizli bir hastanın büstü (Resim 11).

Peki, günümüz teknolojisinin sanatsal bir yönü yok mu? Resim 12'de krio-elektron tomografisi ile çekilmiş treponema pallidum fotoğrafları yer alıyor.⁷

Sifiliz'in sinemaya yansımaları, Laurence Dunmorte'un yönettiği, 2004 yapımı The Libertine, (Hovarda) filminde görüyoruz. Film 1600'lü yıllarda İngiltere'de yaşayan ve 2. Rochester Kontu olarak bilinen şair ve yazarın yaşamının bir dönemini anlatmaktadır. Johnny Dep'in başrolünü oynadığı filmde Rochester kontu gümüş bir burun takmaktadır. Gerçek hayatında da Rochester kontu 1680 yılında 33 yaşında iken bedeni ülserlerle kaplı bir şekilde ölmüştür.

Sifilizi Sinema tarihinin yetiştirdiği en iyi yönetmenlerden biri kabul edilen Japon Akira Kurosawa'nın Sessiz Düello 'The Quiet Duel' filminde de görmekteyiz.

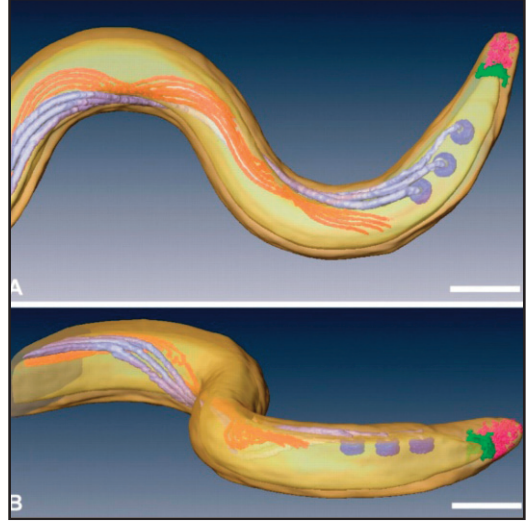
1944 yılında Dr. Kyoji Fujisak ameliyat esnasında bisturi ile elini keser, kan testi sonucu sifilize yakalandığını görür ancak savaş sırasında hastalığı tedavi edecek ilaç yoktur. Yakalandığı tedavi olanaksız bu hastalığı sevdiği kadına taşımamak için, aşkını kalbine gömer ve 6 yıllık sözlüsünden ayrılır.

Kurosawa, Dr. Kyoji'yi bitkin düşene kadar çalışan bir kahraman olarak yansıtmaktadır. Ameliyat esnasında elini kesmesi ve spiroketi alması da bu aşırı çalışması ve yorgunluğu nedeniyle gerçekleşmiştir. Bugün batı ülkelerinde aşırı iş yüküne verimi azaltması ve hekimleri ve hastalarını riske atması nedeniyle izin verilmiyor.

Ülkemizde ise, kadro yetersizliği nedeniyle gelen aşırı iş yükü, günde 120nin üzerinde bakılan hasta sayısı, yılda 100 gününden fazla tutulan nöbetler, performans sisteminin zorlaması ile riski az ameliyatların sayı-



Şekil 11. Gomlarla karakterli 3. dönem sifilizli bir hastanın büstü. Musee de l'Homme, Paris



Şekil 12. Krio-elektron tomografisi ile çekilmiş treponema pallidum

sındaki büyük artış, bilimsel dergi ve kitapların izlenmesine, kongre katılımlarına olanak tanımayan düşük maaşlar gibi nedenlerle, doktorlar ruhsal, bedensel ve ekonomik bir yıkıma sürüklenmiş durumdadır. Bu sorunların ülkemizin gerçek demokrasiyi özümsemesi ve her alanda köklü bir yeniden yapılanmaya gidilmesi ile çözüldüğü günlerin yakın olması dileğiyle, sevgi ve saygılarımı sunuyorum.

Kaynaklar

1. Nancy G. "Siraisi, Drugs and Diseases: New World Biology and Old World Learning", in Anthony Grafton, Nancy G. Siraisi, with April Shelton, eds. (1992). *New World, Ancient Texts* (Cambridge MA: Belknap Press/Harvard University Press), pages 159-194.
2. Kostas Karyotakis (1896-1928): did the great Greek suicidal poet suffer from syphilis? *J Med Biogr.* 2012; 20: 88-90.
3. "The Tales of Edgar Allan Poe". The Edgar Allan Poe Society of Baltimore. September 30, 2007. Retrieved 2007-11-05.
4. Safa P. *Sözde Kızlar*. 23. Baskı, İstanbul: Ötüken Neşriyat; 2000.
5. Eisler, CT. "Who is Dürer's "Syphilitic Man"?". *Perspectives in biology and medicine* 52: 48-60.
6. Robert J. Knell: Syphilis in Renaissance Europe: rapid evolution of an introduced sexually transmitted disease? *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, Vol.271, 2004.
7. Cryo-Electron Tomography Elucidates the Molecular Architecture of *Treponema pallidum*, the Syphilis Spirochete. *J. Bacteriol.* Dec 15, 2009: 191.

Veneryen Hastalıklar

Genital Siğillerde Hasta Takibi

Bilal Doğan, Ercan Karabacak

Giriş

Genital siğili olan hastalar neden takip edilmelidir? Üç ana başlıkta incelenebilir.

1. Rekürrens oranı yüksek bir hastalıktır.
2. Çok çeşitli tedavi seçeneklerine ait komplikasyonlar olabilir.
3. Diğer CYBH riskleri daha yüksek olduğundan, korunma konusunda eğitimleri gereklidir.

>100 tipi tarif edilmiştir. Bunların >40 tipi genital bölgeyi enfekte edebilmektedir. HPV temel olarak epitel-yumun bazal tabakasını, muhtemelen "stem-cell" leri enfekte etmesine rağmen, replikasyon tam olarak farklılaşmış keratinositlerde, yani üst stratum spinosum ve stratum granülozunda oluşur.¹ HPV bazal tabakayı enfekte ettikten sonra o bölgede latent kalarak daha sonra da aktive olabilmektedir, dolayısıyla herhangi bir klinik tablo oluşmayabilmekte ya da yıllar sonra da oluşabilmektedir. Yapılan çalışmalarda genital HPV enfeksiyonlarının %70'e varan oranlarda subklinik olduğu gösterilmiştir.

HPV ile oluşan papillomalar başlangıçta benidir. Bazı yüksek riskli HPV tipleri zaman içerisinde displazi veya neoplaziye neden olabilmektedir. Görünen siğillerin >%90'i düşük riskli tiplerden olan HPV 6 ve 11 ile oluşur. Fakat bu enfeksiyonlar sıklıkla HPV 16 gibi yüksek riskli HPV ko-enfeksiyonu ile birlikte olabilmektedir. Yüksek riskli tiplerden olan HPV 16 ve 18 ise anogenital kanserlerin >%50'da saptanmıştır. Bunlara HPV 45, 31,33,52,58,35 da eklendiğinde bu oran %96'a ulaşmaktadır.

HPV enfeksiyonlarının inatçı olmalarının nedeni immün gözetimden kolaylıkla kaçabilmeleridir. LH ve lenfosit tarafından tanınmanın en yüksek olduğu yer olan bazal tabakada viral protein ekspresyonu çok azdır. Virüs partikül proteinlerinin en çok üretildiği yer ise epitelin farklılaştığı ve sonunda dökülen son tabakalardır. Yani lenfositler ve LH tarafından tanınmaları çok zorlaşır. Dolayısıyla viremik faz olmadığından sistemik yanıt ta oluşmamaktadır.

HIV(+) hastalarda risk artmaktadır. Özellikle HIV(+) erkek homoseksüellerde anal sürüntüde HPV DNA (+) lik oranı %93'ü bulmaktadır. HIV(-) erkek homoseksüellerde ise anal sürüntüde HPV DNA (+) lik oranı %60 olarak bildirilmiştir.²

Türkiye'de yapılan bir çalışmada; herhangi bir nedenle jinekoloji polikliniğine başvurmuş, 15-49 yaş arası (doğurgan yaşlar) 2967 hastada genital verrü prevalansı %35 olarak bildirilmiştir. En yüksek oran 15-19 yaş arasıdayken, hamile olmayanlarda prevalans 1,82 kat daha fazla bildirilmiştir.³

Prof. Dr. Bilal Doğan, Yrd. Doç. Dr. Ercan Karabacak
Gülhane Askeri Hastanesi (GATA), Dermatoloji AD, Ankara
E-Posta: bdogan@gata.edu.tr

Anogenital verrüel genellikle semptomsuzdurlar, kaşınma, kanama, fissürleşme, disparoni nadir de olsa rastlanabilen yakınmalardır. Cinsel yönden aktif olan kadın ve erkeklerin yaşam boyu HPV enfeksiyon riskleri $\geq\%50$ olarak bildirilmiştir. Neyse ki yaşam boyu genital siğil oluşma riski ise $\sim\%10$ dolaylarındadır.^{4,5}

Genital siğillerin yüksek bulaşma riski taşımasının nedenleri çeşitlidir. Anogenital alanın ince mukozal yüzeyine, çeşitli nedenlerle oluşan artmış friksiyon da eklenince, kolaylıkla oluşabilen minor abrazyon sonucu HPV'nin primer hedef hücresi olan bazal keratinositler ekspozite olmakta ve bu alanlardan virüs ile enfeksiyon kolaylaşmaktadır. Friksiyonun ana nedenlerinden biri olan cinsel ilişki sonucu bulaşma riski ise $\%65$ olarak bildirilmiştir.² Genital HPV enfeksiyonu olan kadınların erkek partnerlerinin de $\%88$ enfekte olduğu gösterilmiştir.⁶

Bulaşma yollarını başlıklar halinde yazmak gerektiğinde, başlıcaları aşağıdaki gibidir:

- * Cinsel ilişki
- * Muayene aletleri
- * Aynı banyoyu kullanma
- * Kriyoterapide aynı termos ile farklı kişilerin tedavisi ("dipping")
- * Genital siğili olan hastaların iç çamaşırlarında ve el parmaklarında da HPV DNA'sı saptanmıştır.
- * Annenin genital bölgesinden bulaşma ; özellikle $< 2y$ olan olgularda öncelikle ekarte edilmelidir.

HPV minimum 7 gün süreyle dış ortamlarda sayıca azalmadan canlı kalabilir ve bulaşıcılığı devam eder. Bu süreden sonra bulaşıcılık giderek azalır. Dış ortamlarda alkol vb yöntemlerle yok edilemez. Bunun için çok güçlü dezenfektanlar gereklidir.⁷

Tedavi

Birçok tedavi yönteminin olması, ideal bir tedavi yönteminin olmamasının göstergesidir. Subklinik (kolposkopi, asetik asit, HPV DNA ile tespit edilebilen) HPV enfeksiyonlarında CDC tedavi önermektedir. Çoğu olguda 1-2 yıl içinde spontan remisyon gözlenebildiği de akılda olmalıdır.² Bunun nedeni genotipe spesifik immünite gelişebilmesidir.

Hiçbir tedavinin başarı oranı $\%100$ değildir. Tedaviye ait komplikasyonlar ve yan etkiler nadir de olsa görülebilir. Bu komplikasyonlar tedaviye ve bölgeye göre değişebilmektedir. Örn: Kriyoterapi sonrası ağrı, ödem, bül, nekroz, enfeksiyon riski, kanama, anormal skar, dispigmentasyon, parestezi, alopesi, vb...

Rekürrens

Hastaların 2/3'ü ilk 6-12 haftada rekürrens gösterirler. Tam temizlenme için gerekli süre genellikle 6 aydır. Hekim tarafından uygulanan 3 tedaviye rağmen düzelme olmazsa tedavi şekli değiştirilmelidir.

Takip

Hastalar tedaviden 3 ve 6 ay sonra tekrar görülmelidir. Bu süre HIV(+)'lerde ve anal/rektal lezyonu olanlarda daha az olabilir. 6ncı ayda yeni lezyon yoksa yıllık takip önerilmelidir. Hasta ve partneri diğer CYBH ile ilgili

mutlaka eğitilmelidir. Genital neoplazi açısından kadın hastaların dikkatle takibi gerekmektedir. Genital siğil tanısı alan kadın hastaların dermatolojik tedaviden sonra tarama için jinekoloğa yönlendirilmeleri önemlidir. CYBH kliniğine başvuran hastaların >%50'ünde HPV enf, servikal hst veya hikayeleri nedeniyle servikal kanser riski artmıştır.⁸ Kadınlarda servikal taramanın 21-65 yaş arası 3 yılda bir yapılması önerilmektedir.⁹ Pap smear'de; sitoloji (-)/HPV(+) ise ikisini de 12 ay sonra yinelemek, sitoloji (-)/HPV(-) ise de ikisini de 3 yılda bir yinelemek gereklidir.¹⁰

Partnerler

Son 6 ay içindeki partnerler kontrol edilmeli ve eğitilmelidir. Kondom kullanılmasının önemi vurgulanmalı, bu şekilde riskin azaldığı, fakat elimine olmadığı hatırlatılmalıdır.* Partnerin sünnetli olmasının Yüksek riskli-HPV bulaşma riskini azalttığı bildirilmiştir.¹¹

Partner ile ayrıca aşağıdaki konular da detaylı olarak konuşulmalıdır:

* HPV sıktır, erkek/kadın genital bölgeyi tutabilir, genellikle belirti vermez.

* Cinsel aktif kişilerde bulaşma zamanını tespit etmek mümkün değildir.

* Erkeklerde HPV'yi gösteren geçerli bir test yoktur. Tek gösterge genital siğillerdir. Yüksek riskli HPV'ler nadiren siğil oluştururlar.

* Uzun ilişkilerde HPV de paylaşılır.

* Bir kadında yüksek riskli HPV saptanırsa, kadın ya da partnerinin birliktelik dışı ilişki yaşadığı anlamına gelmez. HPV, saptanmadan yıllar önce bulaşmış olabilir.

Korunma

Korunma 2 açıdan çok önemlidir:

* CYBH olanlarda ciddi tıbbi ve psikososyal etkiler olur.

o PID, infertilite, epididimit, displazi, kanser,....

* CYBH, özellikle genital ülserler, HIV bulaşmasını kolaylaştırır.

Korunma önlemlerini de üç ana başlıkta inceleyebiliriz:

1. Kişinin bu konuda eğitilmesi,
2. Kondom önerme, kullanımını öğretme, dağıtma,
3. Risk altındakilerin aşıyla önlenemeyen CYBH açısından aşılmasının sağlanması.

Kişinin Eğitimi

2005'de ABD'de yapılan bir çalışma; lise öğrencilerinin %63'ünün cinsel hayatının aktif olduğu, kızların %21'inin doğum kontrol hapı kullandığı, erkek öğrencilerin ise %70'inin kondom kullandığı bildirilmiştir.¹²

Eğitim programları ile, ilk cinsel ilişki yaşı geciktirilebilir, ilişki sıklığı ve partner sayısı azaltılabilir, kondom vb. bariyer koruma yöntem kullanımı artırılabilir. Yine bu programlar ile CYBH'nin uzun vadede kanser ile ilişkisi, oluşabilecek psikoseksüel, psikososyal sorunlar, riskli cinsel davranışlardan kaçınma, ilk cinsel deneyimde acele edilmemesi... gibi konular vurgulandığında kişiye ömür boyu sürecek sağlıklı bir yaşam sağlanabileceği düşünülmektedir. Bazı yazarlar korunmada ABC stratejisi önermektedirler.¹³

* A='Abstinence': Uzak dur

o Adolesanlarda ilk cinsel deneyim yaşını geciktirme

* B='Be faithful': Sadık kal

o Partner azaltma

* C='Condom': Kondom kullan

o Kondom kullanma

Kondomun riski sadece azalttığı, yok etmediğini daha önce de belirtilmişti. Kondom deri temasıyla ('ss=skin to skin'; 'skin to sore') bulaşmayı engellemektedir. Özellikle Sy, HPV, HSV ve şankroidde koruyuculuğu yeterli değildir. Aynı nedenlerle, bir zamanlar korunma için önerilen 'birleşme olmadan' (nonintercourse) cinsel aktivite'ler de aynı riski taşımaktadır. Kondomlar doğru ve uyumlu kullanılmadığında ya da mekanik nedenlerle koruyucu özelliklerini yitirebilmektedirler. Özellikle gençlerin prezervatifi çeşitli nedenlerle düzenli kullanmadığı da gösterilmiştir. Hatta bu konuda sürekli eğitilen HIV riski yüksek yetişkinlerde bile sürekli kullanım oranı %43,3 olarak bulunmuştur.¹⁴ Kondomun düzensiz kullanımının CYBH korunmasında etkili olmadığını çalışmalarla gösterildiği de özellikle vurgulanmalıdır.

HPV AŞILARI*

*Kuadrivalan (HPV4) aşı HPV 6,11,16 ve 18 tiplerini içerirken, bivalan(HPV2) aşı ise HPV16 ve 18'i içermektedir. 2014 Aralık ayında ise nonavalan (HPV9) aşı FDA'den onay almıştır. Nonavalan aşı HPV 6,11,16,18,31,33,45,52 ve 58 olmak üzere 9 tip içermektedir. HPV4 (Gardasil®); HPV9 (Gardasil® 9) aşılarının CIN-2/3, VIN-2/3, VaIN-2/3 ve kondilomada % 90,4–100 etkili oldukları gösterilmiştir ve etki süresi minimum 8 yıldır.¹⁵ Bivalan aşının da genital verrülerden koruduğuna dair yayınlar da vardır.¹⁶ Ayrıca kuadri-/bivalan aşıların Mart 2014 itibarı ile mükemmel güvenlik profiline sahip (GACVS) oldukları da bildirilmiştir.¹⁷

Avustralya'da HPV4, 2007'de kızların ulusal aşılama programına dahil edildiğinden beri insidensin sürekli düştüğü bildirilmiştir. Bu nedenle bu programa 2013'ten itibaren erkekler de dahil edilmiştir.¹⁸ Ulusal aşılama programına erkeklerin de dahil edilmesiyle genital verrülerin hemen hemen elimine edilebileceği bir model çalışmada vurgulanmıştır.

Kaynaklar

1. Cogliano V, Baan R, Straif K, et al. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol* 2005; 6: 204.
2. Fathi R, Tsoukas MM. Genital warts and other HPV infections: Established and novel therapies. *Clin Dermatol*. 2014; 32: 299-306.
3. Kose MF, Akin L, Yuce K; Turkish Society for Colposcopy; Cervical Pathology Study Group. Prevalence of genital warts in reproductive-aged Turkish women presenting at gynecology outpatient clinics for any reason. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2013; 40: 407-414.

4. Franco, E. L., et al. in : *New Developments in Cervical Screening and Prevention*, Oxford, Blackwell Science, 1997: 14-22.
5. Tortolero-Luna, G. *Hematology and Oncology Clinics of North America*, 13, 1999: 245-257.
6. Sedlacek TV, Cunnane M, Carpinello V. Colposcopy in the diagnosis of penile condyloma. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 60: 679-681.
7. Ding DC, Chang YC, Liu HW, et al. Long-term persistence of human papilloma virus in environments. *Gynecologic Oncology* 121 (2011) 148-151.
8. Selvam N, Barrow R, Shlay J, et al. Should STD clinics participate in cervical cancer screening: (1) Measurement of pap test abnormalities and HPV infection among women attending STD clinics and (2) A survey of cervical cancer screening practices, ISSTD, Seattle, WA 2007.
9. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ* 2009; 339: b2968.
10. Gearhart PA, et al. *Human Papillomavirus Treatment & Management*. Medscape 2014.
11. Wawer MJ, Tobian AA, Kigozi G, et al. Effect of circumcision of HIV-negative men on transmission of human papillomavirus to HIV-negative women: a randomised trial in Rakai, Uganda. *Lancet*. Jan 15 2011; 377: 209-218.
12. Larsen L. Preventing sexually transmitted diseases. In:Larsen L, eds. *Sexually transmitted diseases sourcebook*. 4th ed. Detroit:Omnigraphics; 2009. P. 147-233.
13. Genuis SJ, et al. Primary prevention of sexually transmitted disease:applying the ABC strategy. *Postgrad Med J* 2005; 81: 299-301.
14. Stephen JG, et al.Managing the sexually transmitted disease pandemic:A time for reevaluation. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191: 1103-1112.
15. Howell-Jones R, Soldan K, Wetten S, et al. Declining genital Warts in young women in England associated with HPV 16/18 vaccination: an ecological study. *J Infect Dis*. 2013 Nov 1; 208: 1397-1403.
16. Ferris,D, Samakoses, R., Block, S.L, et al, Long Term Study of a quadrivalent Human Papilloma Virus Vaccine, *Pediatrics*, 2014, 134: e657-e665.
17. GACVS= Global Advisory Committee for Vaccine Safety (The WHO), 2013.
18. Korostil IA, Ali H, Guy RJ, et al. Near elimination of genital warts in Australia predicted with extension of human papillomavirus vaccination to males. *Sex Transm Dis*. 2013; 40: 833-835.

Veneryen Hastalıklar

Genital Herpeste Hasta Takibi

Osman Köse

Giriş

Genital herpes; Herpes simpleks virus (HSV) tip 1 ve daha çok Human Herpes Virus Tip 2 ile ortaya çıkan eşler arasında cinsel uyumsuzluğun en önemli nedeni olan veneryal hastalıktır. Hastaların yalnızca 1/3'ü bulaşmadan sonra görülebilir lezyonlara sahip olurlar. İnkubasyon periyodu 2 gün-2 hafta arasında değişmektedir. Enfekte olan hastaların % 80'i subklinik belirtileri ve HSV seropozitifliği olan olgulardır. Genel olarak hastalığın bulguları ilk atakta ağrılı ülserler, dizuri, vajinal veya üretral akıntıdır. Sistemik semptomlar ise ateş ve myalji olabilir. Klinikte vezikül ve ülserasyon yanında gergin inguinal lenfadenopati genellikle bilateraldir. Rekürrenslerde klinik tablo daha az klinik bulgu ve semptom içerebilir.

Genital herpeste hasta takibinde ilk temas, rekürren enfeksiyon ve episodik tedavi başlıkları altında konu tartışılacaktır.

Genital Herpeste Tedavi

Başlangıç Tedavisi

Genital herpesle enfekte olduğuna dair klinik ve laboratuvar bulgular eşliğinde ile tedavi yöntemi şöyle olmalıdır. Dizuri, ülsere lezyonlar nedeniyle başlangıçta topikal anestezi (lidokain pomad ile) yapılabilir. Oral antiviral tedavi ilk 5 gün içinde uygulanmalıdır. Burada Asiklovir, Valasiklovir ve Famsiklovir hastalığın şiddetini ve süresini azaltır. Bu tedavi ile hastalığın doğal seyri, sıklığı ve şiddeti değiştirilemez. Topikal antiviral ajanların tedavide yeri yoktur. Önerilen dozlar 5 gün süre ile olmak üzere Asiklovir 400 mg, günde 3 kez veya 200 mg günde 5 kez, Valasiklovir 500 mg, günde 2 kez veya famsiklovir 250 mg günde 3 kez olmak üzere kullanılırlar.

Rekürren Herpes Genitalis

Rekürren enfeksiyonlar daha az sıklıkla olur ve klinik olarak daha hafif seyrederler. Tedavinin mutlaka hastanın eşi veya partneri ile beraber yapılması gerekmektedir. Bu konuda izlenecek yol destekleyici tedaviler, episodik antiviral tedaviler, supresif antiviral tedaviler olarak belirlenir. Bu tedavilerdeki en uygun yol rekürrens sıklığı, semptomların şiddeti, ilişki durumudur.

Destekleyici tedaviler başlığı altında tuzlu su ile pansuman veya banyo, vazelin, analjezi veya analjezik krem uygulaması gelebilir. Tedavi etkinlikleri tartışmalıdır.

Episodik antiviral tedavilerde oral antiviraller rekürrensin süre ve şiddetini azaltır. Bu tedavilerde kullanılan ilaçlar arasında tedavi etkinliği veya rekürrens oluşumu açısından fark yoktur. Kısa ve çok kısa tedaviler kullanım kolaylığı nedeniyle daha çok tercih edilirler.

Prof. Dr. Osman Köse
Gülhane Askeri Hastanesi (GATA), Dermatoloji AD, Ankara
E-Posta: drokose@yahoo.com.tr

Kısa Süreli Tedaviler

Asiklovir 800 mg. Günde 3 kez 2 gün, Famsiklovir günde 2 kez bir gün, Valasiklovir 500 mg günde iki kez 3 gün olarak kullanılırlar.

Klasik tedavi biçiminde 5 er günlük tedaviler halinde ise Asiklovir 200 mg günde 5 kez, veya 400 mg günde 3 kez, Valasiklovir günde 2 kez, Famsiklovir 125 mg günde 2 kez önerilir.

Süpresif Antiviral tedavi

Yılda 6 ve üzeri sayıda atak geçiren kişilerde önerilir. Bu tedavilerde önerilen kullanım biçimleri Asiklovir 400 mg günde 2 kez veya 200 mg günde 4 kez, Famsiklovir 250 mg günde 2 kez, Valasiklovir 500 mg günde tek alınabilir. Süpresif tedavi maksimum bir yıla kadar sürdürülebilir. Yeni bir tedavi için bu süre içinde 2 rekürrens görülmesi gerekmektedir.

Asemptomatik viral çoğalma genital herpesli hastalarda ilk bir yıl içinde sık semptomatik rekürrensi olanlarda siktir ve bulaşmanın en önemli nedenidir. Bu durum antiviral tedavilerle azaltılır.

Bulaşmadan Korunma

HSV enfeksiyonundan korunmanın en iyi yolu prezervatif kullanmaktır. Bu kullanım bulaşmayı % 50 oranında azaltır. Koruyucu etki kadınlarda daha belirgindir.

Bunun yanında antiviral ilaçlar HSV çoğalmasını % 80-90 oranında azaltırlar. Asiklovir ve Valasiklovir viral çoğalmada aynı düzeyde etkinlik gösterirken Famsiklovire göre daha üstündürler.

Hastaların psikolojik olarak iyi bir durumda olduğundan emin olun. Negatif sonuçlar genital herpes olmadığını dışlamaz, yeniden test yapmak gerekir. Hastanın cinsel yaşamı gözden geçirilmeli riskli durumlar kontrol altına alınmalıdır.

Laboratuvar analizlerinde HSV'e özgü IgM varlığı yeni geçirilmiş akut enfeksiyon varlığına işaret eder Ancak hastaların yaklaşık 1/3'ünde HSV-2'e özgü IgM yanıtı saptanır ki bu da geçirilmiş enfeksiyon göstergesi kabul edilemez.

Genital herpeste rekürrenslere hastaların büyük bir kısmında genel olarak 1-2 yıl içinde biter. Ancak bir kısım hastada daha uzun sürebilir.

Güvenli cinsel temasin ne zaman yapılabilceği konusunda kesin bilgiler olmasa da bunun için en uygun zaman yeni bir atağın olmayacağına hasta tarafından hissedilmesi yani bunun bulgularının olmamasıdır. Yine klinik olarak var olan veziküllerin kaybolmasını takip eden bir haftalık süre sonunda güvenilir cinsel temas önerilir. Lezyon varken cinsel temasta bulunmak iyileşmeyi geciktirir.

Kaynaklar

1. Morrow R, Friedrich D. Performance of a novel test for IgM and IgG antibodies in subjects with culture-documented genital herpes simplex virus-1 or -2 infection. Clin Microbiol Infect 2006; 12: 463-469.
2. Wald A, Zeh J, Selke S. Reactivation of genital herpes simplex virus type2 infection in asymptomatic seropositive persons. N Engl J Med 2000; 342: 844-850.
3. Scouler A. Longitudinal study of genital infection by herpes simplex virus type 1 in western Scotland over 15 years. BMJ 2002; 324: 1366-1367.

4. Geretti AM, Brown WD. National survey of diagnostic services for genital herpes. *Sex Transm Infect.* 2005; 81: 316-317.
5. Scouler A. Using the evidence base on genital herpes: optimising the use of diagnostic tests and information provision. *Sex Transm Infect* 2002; 78: 160-165.
6. Aoki FY, Tyring S, Diaz-Mitoma F, Gross G, Gao J, Hamed K. Single-day, patient-initiated famciclovir therapy for recurrent genital herpes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2006; 1; 42: 8-13.
7. Leone PA, Trotter S, Miller JM. Valacyclovir for episodic treatment of genital herpes: a shorter 3-day treatment course compared with 5-day treatment. *Clin Infect Dis.* 2002; 1; 34: 958-962.
8. Strand A, Patel R, Wulf HC, Coates KM; International Valaciclovir HSV Study Group.
9. Aborted genital herpes simplex virus lesions: findings from a randomised controlled trial with valaciclovir. *Sex Transm Infect.* 2002; 78: 435-439.
10. Schiffer JT, Corey L. Rapid host immune response and viral dynamics in herpes simplex virus-2 infection. *Nat Med.* 2013; 19: 280-288.
11. Schiffer JT, Abu-Raddad L, Mark KE, Zhu J, Selke S, Koelle DM, Wald A, Corey L. Mucosal host immune response predicts the severity and duration of herpes simplex virus-2 genital tract shedding episodes. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2010; 107: 18973-18978.
12. Johnston C, Saracino M, Kuntz S, Magaret A, Selke S, Huang M-I, Schiffer JT, Koelle DM, Corey L, Wald A. Standard-dose and highdose daily antiviral therapy for short episodes of genital HSV-2 reactivation: three randomised, open-label, cross-over trials. *The Lancet.* 2012; 379: 641-647.
13. Johnston C, Koelle DM, Wald A. HSV-2: in pursuit of a vaccine. *The Journal of Clinical Investigation.* 2011; 121: 4600-4609.
14. Roth K, Ferreira VH, Kaushic C. HSV-2 vaccine: Current state and insights into development of a vaccine that targets genital mucosal protection. *Microbial Pathogenesis.* 2013; 58: 45-54.
15. Campadelli-Fiume G, Menotti L, Avitabile E, Gianni T. Viral and cellular contributions to herpessimplex virus entry into the cell. *Current Opinion in Virology.* 2012; 2: 28-36.
16. Wilson AC, Mohr I. A cultured affair: HSV latency and reactivation in neurons. *Trends in Microbiology.* 2012; 20: 604-611. [PubMed: 22963857]
17. Koelle DM, Corey L. Herpes Simplex: Insights on Pathogenesis and Possible Vaccines. *Annual Review of Medicine.* 2008; 59: 381-395.
18. Looker KJ, Garnett GP, Schmid GP. An estimate of the global prevalence and incidence of herpes simplex virus type 2 infection. *Bulletin of the World Health Organization.* 2008; 86: 805-812
19. CDC. Seroprevalence of Herpes Simplex Virus Type 2 Among Persons Aged 14-49 Years - United States: 2005-2008. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2008; 59: 456-459.
20. Johnston C, Saracino M, Kuntz S, Magaret A, Selke S, Huang M-I, Schiffer JT, Koelle DM, Corey L, Wald A. Standard-dose and highdose daily antiviral therapy for short episodes of genital HSV-2 reactivation: three randomised, open-label, cross-over trials. *The Lancet.* 2012; 379: 641-647.
21. Johnston C, Koelle DM, Wald A. HSV-2: in pursuit of a vaccine. *The Journal of Clinical Investigation.* 2011; 121: 4600-4609.
22. Roth K, Ferreira VH, Kaushic C. HSV-2 vaccine: Current state and insights into development of a vaccine that targets genital mucosal protection. *Microbial Pathogenesis.* 2013; 58: 45-54.
23. Campadelli-Fiume G, Menotti L, Avitabile E, Gianni T. Viral and cellular contributions to herpes simplex virus entry into the cell. *Current Opinion in Virology.* 2012; 2: 28-36.

Tedavisinde Zorlandığımız Hastalıklar 2

Akne Konglobata

Erol Koç

Giriş

Akne Konglobata terimi, inflamatuvar akne tipleri arasında en ciddi olanı için kullanılır. Nadir görülse de, bu durum kendini oldukça inflamatuvar, son derece nodüloistik formasyonla gösterir. Akne konglobata'nın akne fulminans'dan farkı, ateş gibi bazı sistemik semptomlara sahip olmamasıdır.¹ Endişe ve depresyon gibi olası psikolojik bozukluklara yol açabilecek ciddi bozulmalar ve skar oluşumlarına sık rastlanır. Akne konglobata, perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens (saçlı derinin disekan selülit) vehidradenitis suppurativa ile birlikte foliküler oklüzyon triadının oluşturur.²

Etyopatogenez

Akne konglobata'nın temel sebebi bilinmemektedir. Oldukça ender olmasının yanı sıra, erkeklerde kadınlara nazaran daha sık görülmekte ve genelde 18-30 yaş arasında ortaya çıkmaktadır. Bebeklerde ve çocuklarda daha nadirdir.³ Propionibacterium acnes (P. acnes) gibi akne vulgaris patofizyolojik faktörlerinin bir etkisi olsa da; inflamatuvar mediyatörlerin salınımı, hormonal etkiler, anabolik/androjenik steroid kullanımı, androjen üreten tümörlerle ve testosteron tedavisi de akne konglobata oluşumu ile ilişkilidir.⁴ Akne konglobata hastalarının bazılarında kromozom bozuklukları görülmektedir, örneğin Klinefelter sendromu göstermeyen bireylerde XXY karyotipi görülmesi gibi.⁵ Pyoderma gangrenosum, akne konglobata ve pyojenik aseptik artrittten oluşan PPA sendromunun konumu, kromozom 15'in uzun kolundaki bir loküse kadar belirlenmiştir ve CD 2 bağlayıcı proteini 1'de (CD2BP1) görülen mutasyonlar ile ilişkili olabilir.^{6,7}

Klinik

Akne konglobata mevcut akne vulgaris'ten gelişebilir veya aniden başlayabilir. Tutulum alanları; gövde, omuzlar, sırt, kalça ve yüzdür.^{8,9} Lezyon tipleri arasında büyük nodüller, kistler, sinüs traktları, ayrıca papüller, püstüller ve ciddi ikili komedonlar (double koedon) bulunmaktadır. İnflamasyon ilerledikçe ara bağlantılı/bağlantılı absesler ve kötü kokulu irin akıntıları oluşur. Üzerinde de krutlanmalar görülebilir. Aktif lezyonlar genelde hassas olur. Atrofik ve hipertrofik yaralar sıklıkla görünür, ardından inflamasyon gelir. Akne konglobata'nın yanı sıra sakroilit geçiren hastalarda ayrıca anterior üveit de görülebilir.¹⁰ Renal amiloidoz ve muskuloskeletal sendrom ile de ilişkilidir.¹¹ Kütane asosiyasyonları arasında hidradenitis suppurativa, saçlı derisi disekan selülit ve pyoderma gangrenosum bulunmaktadır.¹²

Tanı-Ayırıcı Tanı

Akne konglobata genelde klinik bir tanıdır. İyi bir anamnez ve fiziksel muayene ile akne fulminansın elenmesi gereklidir. Kadınlarda ender görülse de, akne konglobatanın teşhis edilmesi tam ve serbest testosteron, DHEAS, prolaktin, LH ve FSH içeren bir endokrinolojik değerlendirilmelidir.² İzotretinoin gibi terapötik hususlara bağlı

Doç. Dr. Erol Koç
Özel Medical Park Hastanesi, Dermatoloji AD, Ankara
E-Posta: drerolkoc@yahoo.com

olarak, bir tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri ve lipid profili, ayrıca kadınlarda serum veya gebelik testleri gerekebilir. Kist ve sinüs boşluklarından yara kültürü alınarak bunların gram negatif bakteri veya koagülaz pozitif stafilokok içermediğinden emin olunmalıdır.

Akne konglobata'nın ayırıcı tanıları arasında akne fulminans, şiddetli akne vulgaris, diğer akneiform oluşumları/ilaç kaynaklı akne ve sporotrisporotrikoz bulunmaktadır.³

Tedavi

Akne konglobata için tercih edilen tedavi, 0.5-1 mg/kg dozunda oral izotretinoindir.³ Nodülokistik lezyonlarda altın standarttır. İzotretinoin tedavinin başlarında inflamasyonu arttırdığı için, kontrendikasyonun görülmediği durumlarda tedavinin ilk 2-4 haftasında günlük 40-60 mg. sistemik kortikosteroid (prednisone/prednisolone) kullanılarak doz yavaş yavaş azaltabilir. Nodül ve kistlerin genel inflamasyonu ve şiddetini azaltan kortikosteroidler rahatsızlıkları hafifletip ortaya çıkacak skar oluşumunu azaltabilir. Yara kültürü pozitif ise, antibiyogram test sonuçlarına göre seçilecek bir antibiyotik de kullanılabilir. İzotretinoin tedavisi esnasında, psödötümör serebri riski yüzünden tetrasiklin grubu antibiyotikler nispeten kontrendikedir. İzotretinoinin kontrendike olması veya hasta tarafından reddedilmesi durumunda, nispeten daha az etkili terapötik seçenekler arasında oral antibiyotik kullanımı bulunmaktadır. Tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin, klaritomis ve sülfametoksazol/trimetoprim iyi başlangıç tercihleri olacaktır. Günlük 50-150 mg dozda dapson da izotretinoin veya antibiyotiklere beklenenden daha az cevap veren hastalarda destekleyici tedavi olarak kullanılabilir.¹³ Antibiyotik tedavisi gören hastalarda topikal retinoid tedavisi komedonal ve mikroinflamatuvar lezyonlara karşı faydalı olabilir.

Akne konglobata tedavisine destek olabilecek prosedürler arasında kist/sinüslerin boşaltılması ve intralezyonel kortikosteroid enjeksiyonu bulunmaktadır. Bunların her ikisi de izotretinoin veya sistemik antibiyotik tedavisi ile birlikte, birarada veya tek başına kullanılabilir. 2.5-3 mg/ml triamsinolon, intralezyonel enjeksiyon için tercih edilir. İnsizyon ile kistlerin boşaltılması ve nodüllerin eksizyonu da geçmişte önerilmiştir, fakat sistemik retinoid etkisi altında iyileşmenin zayıflama meyili yüzünden izotretinoin tedavisi esnasında bu yöntemlerden kaçınılmalıdır.¹⁴ Nodüler lezyonlar için kriyoterapi de önerilmektedir.¹⁵ İltihabın sona ermesinden sonra kısmi lazerli yenileme, CO2 lazer, dermabrazyon ve kimyasal cilt soyma işlemleri de yara izi görünümünü azaltmak için kullanılmaktadır.¹⁶

Akne konglobata'nın psikolojik etkileri göz ardı edilmemelidir. Depresyon, utanma hissi ve kişinin görünümü ile ilgili duyduğu endişeler yaşam kalitesinin düşmesine yol açmaktadır. İzotretinoin tedavisinin en der görülen fakat sıklıkla bahsedilen yan etkilerinden biri de depresyondur. Dermatolog; hastalar ve/veya aile üyelerinin psikolojik durum, hastalık ve tedavinin boyutları üzerindeki etkileri ile ilgili her zaman uyanık olmalıdır.

Kaynaklar

1. Bologna J, Jorizzo J, Rapini R, editors. Dermatology. 2nd ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier; 2008.
2. Habif T. Clinical dermatology 5th ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier; 2010.
3. Schwartz R. Acne conglobata. Medscape Reference. <http://emedicine.medscape.com/article/1072716-overview>. Accessed 12 Dec 2011.
4. Melnik B, Jansen T, Grabbe S. Abuse of anabolic- androgenic steroids and body building acne: an underestimated health problem. J Dtsch Dermatol Ges. 2007; 5: 110-117.
5. Wollenberg A, Wolff H, Jansen T, Schmid MH, Rocken M, Plewig G. Acne conglobata and Klinefelter's syndrome. Br J Dermatol. 1997; 136: 421-423.
6. Ziff M, Maliakkal J. Acne conglobata and arthritis. Ann Intern Med. 1983; 98: 417.

7. Yeon HB, Lindor NM, Seidman JG, Seidman CE. Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome maps to chromosome 15q. *Am J Hum Genet.* 2000; 66: 1443-1448.
8. Patterson WM, Stibich AS, Dobke M, Schwartz RA. Mutilating facial acne conglobata. *Cutis.* 2000; 66: 139-140.
9. Shimomura Y, Nomoto S, Yamada S, Ito A, Ito K, Ito M. Chronic glomerulonephritis remarkably improved after surgery for acne conglobata of the buttocks. *Br J Dermatol.* 2001; 145: 363-364.
10. Leybushkis B, Fasseas P, Ryan KF, Roy R. Hidradenitis suppurativa and acne conglobata associated with spondyloarthropathy. *Am J Med Sci.* 2001; 321: 195-197.
11. Perez-Villa F, Campistol JM, Ferrando J, Botey A. Renal amyloidosis secondary to acne conglobata. *Int J Dermatol.* 1989; 28: 132-133.
12. Velez A, Alcalá J, Fernandez-Roldan JC. Pyoderma gangrenosum associated with acne conglobata. *Clin Exp Dermatol.* 1995; 20: 496-498.
13. Tan BB, Lear JT, Smith AG. Acne fulminans and erythema nodosum during isotretinoin therapy responding to dapsone. *Clin Exp Dermatol.* 1997; 22: 26-27.
14. Weinrauch L, Peled I, Hacham-Zadeh S, Wexler MR. Surgical treatment of severe acne conglobata. *J Dermatol Surg Oncol.* 1981; 7: 492-494.
15. Leyden JJ, Mills OH, Kligman AM. Cryoprobe treatment of acne conglobata. *Br J Dermatol.* 1974; 90: 335-341.
16. Hasegawa T, Matsukura T, Suga Y, et al. Case of acne conglobata successfully treated by CO(2) laser combined with topical tretinoin therapy. *J Dermatol.* 2007; 34: 583-585.

Tedavisinde Zorlandığımız Hastalıklar 2

İdiyopatik Generalize Pruritus

Emine Derviş

Giriş

Pruritus (kaşıntı), kaşıma isteğine neden olan rahatsız edici bir his olarak tanımlanabilir. Kaşıntının etyolojisi ve gelişme sürecindeki farklılıkları yanısıra, patofizyolojisinin tam anlaşılması tanı ve tedavi problemlerine neden olmaktadır.^{1,2} Kaşıntı; nörofizyolojik orijin, klinik görünüm ve semptomlara göre değişik şekillerde sınıflandırılabilir.^{1,2,3} Uluslararası kaşıntı çalışma grubuna göre (IFSI - The International Forum for the Study of Itch) kaşıntı; inflamasyonlu(lezyonlu) deride veya normal deride oluşan veya normal deride oluşan ancak kronik kaşıntı sonucu sekonder deri lezyonları bulunan olmak üzere üç grupta incelenebilir. IFSI 6 hafta ve üzerinde devam eden kaşıntıyı kronik kaşıntı olarak değerlendirir.² Pruritus etyolojisinde dermatolojik hastalıklar, sistemik hastalıklar, nörolojik hastalıklar, psikosomatik/psikojenik hastalıklar, miks nedenler, bilinmeyen nedenler bulunabilir.^{1,2,3}

Nöroanatomik olarak kaşıntı dört grupta incelenir.^{1,2,4}

1. Pruriseptif pruritus: Doğrudan deriden kaynaklanan (psoriasis, kuru deri gibi), C lifleriyle taşınan kaşıntı.
2. Nöropatik pruritus: Spinal kord veya periferik sinirlerin kaşıntıyı taşıyan afferentlerinin hasarına bağlı kaşıntı(brakioradyal pruritus, postherpetik pruritus, notalji parestetika).
3. Nörojenik pruritus: Kranial sinir sistemindeki yapısal hastalıklara bağlı kaşıntı (beyin tümörü,abse).
4. Psikojenik pruritus: Kranial sinir sisteminde metabolik bozukluklara bağlı kaşıntı(delüzyonal parazitozlar, dokusal halüsinasyonlar).

Kaşıntı nörofizyolojisi

Deri primer olarak duysal sinirler, postganglionik kolinerjik parasempatik ve postganglionik sempatik sinirlerle innerve olur. Kaşıntıya özgün lifler başlıca peptiderjik miyelinsiz C lifleridir. İnsan derisindeki afferent C lifleri histamin ve termal stimulusa cevap verir, fakat mekanik stimulusa duyarısızdır. Sinir lifleri dermoepidermal bileşkede sonlanır, ancak bazı miyelinsiz C lifleri epidermiste subkorneal tabakaya kadar uzanabilmektedir.¹

Pruritus periferde meydana gelip kranial sinir sistemine taşınabildiği gibi, kranial sinir sistemi veya spinal korddan kaynaklanabilir. Deride kaşıntı indüksiyonu ile oluşan duyarlılık miyelinsiz sinir liflerinin serbest uçları ile alınır. Pruritoseptif primer afferent lifler dorsal boynuz lamina 5' teki spinal nöronları aktive eder, bu aktivasyon talamus latereline iletilir. Kaşıntının spinal taşınmasında dorsal boynuz nöronlarından eks-

Prof. Dr. Emine Derviş
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji AD, İstanbul
E-Posta: eminedervis@hotmail.com

Tablo 1: Generalize Pruritusu Neden Olabilen Sistemik Hastalıklar

· Üremi
· Obstruktif karaciğer ve safra hastalıkları
Bilier siroz
Bilier kanal obstrüksiyonlu kronik pankreatit
İlaça bağlı kolestaz (östrojen, fenotiazin, allopurinol)
Kronik hepatit(özellikle hepatit C)
· Hematolojik hastalıklar
Demir eksikliği
Polisitemi vera
Lenfomalar
· Maliniteler
Paraneoplastik sendrom olarak solid tümörler
Karsinoid sendrom
· Endokrin hastalıklar
Hipertiroidi
Hipotiroidi
Hiperparatiroidi
· Nörolojik hastalıklar
Serebral infarkt
Serebral abse
Multipl skleroz
Serebral tümör
Jacob-Creutzfeldt hastalığı
· İnfeksiyonlar
AİDS
Parazitozlar (Giardia, askaris)
· Romatizmal hastalıklar
Sjögren hastalığı
Dermatomyozit

prese olan nörokinin 1' in önemli olduğu düşünülmektedir. Aktivasyon paternleri farklı olmakla beraber kaşıntı ve ağrı hisleri beyinde aynı kortikal alanlarda algılanır.²

Kaşıntı ile ilgili bilinen periferik ve santral mediatör sayısı giderek artmaktadır. Pruritus hücre ayında en önemli hücre mast hücreleridir. Mediatörlerin tümü pruritusu uyarır. En önemli mediatör histamin olmakla beraber generalize prurituslu çoğu hastada ana mediatör histamin değildir. Mast hücresinde bulunan lipid mediatörlerin, nöropeptidlerin, proteazların ve sitokinlerin (LTB4, PGD, NGF, IL-2) pruritus oluşumunda önemli rolü vardır. Mast hücre aktivasyonunda en önemli nöropeptidler vazoaaktif intestinal peptid (VIP), kalsitonin gen-ilişkili peptid (CGRP), substans P ve endotelin 1' dir.² En çok çalışılmış nörotransmitterler substans P ve CGRP olup, hem periferik hem santral aktiviteye sahiptirler.¹

Ayrıca μ ve k - opioid reseptörlerin santral sinir sistemi ve deride pruritus algılanmasında önemli rolleri olduğu bilinmektedir. μ - opioid reseptör aktivasyonu kaşıntı algılamasını stimüle eder, k -opioid reseptör aktivasyonu ise bloke eder.¹

Kaşıntı ağında keratinositlerin de önemli rolü olup çeşitli kimyasal veya fiziksel uyarılar keratinositlerden hem pruritik hem antipruritik etkili endovanilloid, endorfin, nöropeptidler, proteazlar ve sitokinler gibi çeşitli mediatörlerin salınımını uyarabilir. Keratinositler ayrıca kaşıntı mediatörleri için histamin, nöropeptid, nörotrofin, kannabinoid, sinir büyüme faktör, proteinaz aktive reseptör 2 ve TRPV1 (transient reseptör potential vanilloid 1) gibi hücre yüzey reseptörlerini eksprese eder.¹

İdiyopatik generalize pruritus primer deri döküntüsü bulunmayan, vücudun geniş alanlarını etkileyen, aylar-yıllar sürebilen kaşıntıyı tanımlamak için kullanılır.⁵

Hastaların Değerlendirilmesi

Ayrıntılı öykü alınması çok önemli olup, birçok hastada iyi alınmış bir öykü sebebin saptanması ve tedavisini çok kolaylaştırabilir.³ Örneğin hastanın aile öyküsünde farkedilebilecek skabies gereksiz ileri tetkiki önleyebilir. Suyla temas sonrası oluşan batıcı, yakıcı nitelikte kaşıntı polisitemi verayı akla getirebilir.²

Prurituslu bir hastayı değerlendirirken kaşıntının süresi, karakteristiği (paroksizmal-sürekli-yanma ile), görölme zamanı, arttığı zamanlar, yerleşimi, arttırıcı faktörler (su, ısı, kuruluk, eksersiz), rahatlatan faktörler(soğuk), kullandığı ilaçlar, atopi ve allerji öyküsü, cinsel alışkanlıklar, ev hayvanları ve bitkilerle temas, kilo kaybı, ateş, terleme, barsak alışkanlıkları gibi sistemik hastalık bulguları yanısıra mental durum ve kişilik özellikleri sorgulanmalıdır.^{3,5}

Pruritus yoğunluğu, süresi, günlük rutinle değişip değişmediği tablonun şiddeti hakkında fikir verir. Lokalize pruritus genellikle sistemik hastalıklara eşlik etmez. Pruritusun uykuda olması sistemik nedenlere işaret edebilir, fakat generalize pruritusun çoğu hastada, muhtemelen pruritus mediatörlerinin sirkadien ritmine bağlı olarak, gece kötüleştiği unutulmalıdır. Yaşlı hastalarda deri kuruluğu önemli bir kaşıntı nedeni olabilir. İlaç sorgusu önemlidir. Sitostatikler, sitokinler, statinler generalize pruritusu sıklıkla neden olabilen ilaçlardır. Hepatik kolestaz yapan ilaçlar pruritus oluşturabilir. Opiatlar mast hücre degranülasyonu ve histamin salınımına neden olurlar. El tremoru ve terlemesi olan bir hastada pruritus hipertirodiye, gece terlemesi ve ateş olan bir hastada lenfomaya işaret edebilir. Hodgkin lenfomada mediastinal lenf nodlarının etkilendiği alanlarda kaşıntı belirgin olabilir. Hastaların ilk değerlendirmesinden sonra ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır. Deride dermatolojik hastalığa özgün bulgular olup olmadığı, dermatografizm, ekskoriyasyonlar, likenifikasyon, hiper-hipopigmentasyonlar, kserosiz bulguları aranmalıdır. Genital bölge muayenesi, saçlı deri ve tırnak muayenesi ihmal edilmemelidir. Lenf nodları, tiroid, karaciğer ve dalak muayenesi yapılmalıdır.^{3,5}

Anamnez ve fizik muayene belli başlı bir hastalığa işaret ederse bu doğrultuda araştırmalar genişletilebilir. Generalize pruritusu neden olabilen sistemik hastalıklar tablo-1'de gösterilmiştir (Tablo-1). Kronik prurituslu hastalarda kan sayımı, periferik yayma, sedimentasyon, C-reaktif protein, karaciğer-böbrek fonksiyon testleri, LDH, açlık kan şekeri, demir, ferritin, tiroid fonksiyon testleri, sedimentasyon, protein elektroforezi, idrar tetkiki, akciğer grafisi, gaitada gizli kan ve parazit aranması, abdominal ultrason tetkiklerinin yapılması önerilir. PSA hariç tümör belirteçleri gizli kanserlerin tespitinde yeterli değildir. Yiyecek katkı intoleransından şüphelenirse eliminasyon diyeti denenebilir.^{1,3,5}

Bazen pruritus malin bir süreçten yıllarca önce başlayabilir. İnatçı durumlarda ve ilk tetkiklerden sonuç alınmaz ise yaşa uygun olası maliniteler araştırılmalıdır. Herhangi bir sonuca varılmayan ve pruritusu devam eden hastaların 6 aylık aralarla takip edilmesi önerilmektedir.⁶

Tedavi

Neden olan durumun ortadan kaldırılması ve nedene yönelik tedavi esastır. Tedavi bireysel yaklaşım gerektirir. Generalize pruritus tedavisi lokal ve sistemik olarak yapılır. Kaşıma ve sekonder irritasyonun önlenmesi çok önemlidir. Kaşıma inflamasyon mediatörlerinin daha fazla salınmasına ve kaşıntının artışına neden olduğu için hastalara derilerini kaşımamaları ve ovalamamaları gerektiği anlatılmalıdır. Deri bakımına önem verilmelidir, kuruluğa yönelik nemlendiricilerin kullanılması, banyo sayısının azaltılması, kuru ortamların nemlendirilmesi, aşırı terlemenin önlenmesi önerilmelidir. Sıcak banyolar, sıcak ortam, alkali sabunlar ve iritan giysilerden(yün) kaçınmak gerekir. Özellikle yaşlılarda düzenli olarak nemlendiriciler kullanılmalıdır. Merhemlerle yağlama derinin nem içeriğini artırır, deriyi rahatlatır ve hasardan korur. Uzun süreli topikal steroidlerden ve topikal antihistaminikler, anestezipler gibi duyarlandırıcı olma olasılığı yüksek ürünlerden kaçınmak gerekir. Deride belirti varsa tedavi edilmelidir. Dirençli olmayan pruritus ataklarında soğuk kompresler, topikal steroid emdirilmiş ıslak örtüler rahatlatıcı olabilir. Kamfor, mentol, polidokanol, yulaf unu banyolarının kullanımı bazı hastaları rahatlatılabilir ancak kanıtlanmış tedaviler değildir. Vazodilatasyona neden olan alkol, çok sıcak içecekler, biberli gıdalardan sakınma önerilmektedir. Hafif ve lokalize kaşıntılarda topikal tedaviler yeterli olabilir ancak şiddetli ve generalize kaşıntılarda çoğu zaman sistemik tedaviler gerekli olmaktadır.^{1,5,7} İlaçlara bağlı pruritus, ilacın ilk dozunda başlayabileceği gibi haftalar veya aylar sonra ortaya çıkabilir ve ilacın bırakılmasından sonra kısa sürede gerileyebileceği gibi aylarca devam edebilir. İlaç bırakma kararının verilmesi, zaman ilişkisi tanımlanmış ilaçlarda nispeten daha kolay olsa da genellikle zordur. Pruritusun ilaca bağlı olduğu düşünülüyorsa karar verebilmek için şüpheli ilacın en az 6 hafta kesilmesi gerekir.³

Topikal Tedaviler

1. *Nemlendiriciler, bariyer kremler:* Epidermal bariyer fonksiyonunun bozulması transepidermal su kaybının (TEWL) artışına neden olduğu gibi, iritan ve kaşıntıya neden olan ajanların deriye girişini kolaylaştırır. Nemlendiriciler bariyer fonksiyonunu iyileştirerek pruritusun azalmasını sağlayabilirler. TEWL gece artma gösterdiği için okluzif tabaka sağlayan topikal tedavilerin kullanımı nokturnal pruritusta ve kuru derili, atopik kişilerde faydalı olabilir. Ayrıca seçilen ürünün pH'sının düşük olması serin proteaz aktivite azalmasını ve bariyerin optimize olmasını etkileyerek pruritusun azalmasına katkıda bulunabilir.^{3,7}

2. *Topikal kortikosteroidler:* Doğrudan antipruritik değildirler, deride inflamasyonu azaltarak pruritusu etkileyebilirler. Atopik dermatit ve psoriasis gibi inflamatuvar hastalıklara bağlı kaşıntının rahatlatılmasında kullanılmaları uygundur.⁷

3. *Topikal kalsinörün inhibitörleri (takrolimus, pimekrolimus):* Antiinflamatuvar etkilerine bağlı olarak kaşıntıyı azalttıkları düşünülmektedir. Atopik dermatit, iritan el ekzemaları, liken sklerozis, anogenital pruritis, prurigo nodularis tedavilerinde pruritusu azalttıkları bilinmektedir.⁷

4. *Topikal antihistaminikler:* Atopik dermatitli hastalarda, antihistaminik ve antikolinergik özellikli trisiklik antidepressan, doksepin'in topikal (%5 krem) olarak uygulanması pruritusu azaltmıştır. Antipruritik etkisi uygulamadan 15 dakika sonra ortaya çıkar. Vücut yüzeyinin en fazla %10'unda uygulanmalıdır, toplam günlük doz 3 gramı aşmamalıdır. Sistemik emilim nedeniyle hastaların %20-25'inde sersemlik haline neden olabilir. Diğer topikal antihistaminiklerin etkinliği sınırlı olup bu amaçla kullanılmamaktadırlar.³

5. *Mentol:* Mentol gibi maddeler deride düşük ısı reseptörlerini (TRPM8) aktive ederek soğutucu etki yapar ve kaşıntı yoğunluğunu azaltabilirler. Genellikle %1-3 konsantrasyonda pruritusu rahatlatılabilir, fakat daha

yüksek oranların irritasyona neden olabileceği unutulmamalıdır. Özellikle soğukla rahatladığını bildiren hastalarda mentol içeren topikalardan faydalanılabilir. Etkisi genellikle otuz dakikadan daha kısa süre devam eder. Bu nedenle deride uzun süreli soğutucu etki sağlayacak yeni topikalara ihtiyaç vardır.³

6. Kapsaisin %0,025-0,1 krem: Duysal deri sinirlerinden eksprese olan transient reseptör vanilloid-1 (TRPV1) vasıtasıyla duysal sinir liflerinin desensitizasyonuna neden olarak yanma, ağrı ve pruritusun iletilmesine engel olur. Kronik lokalize pruritik bozukluklarda ve özellikle nöropatik olanlarda faydalı bulunmuştur. İlk uygulama yoğun yanma duygusuna yol açabildiği için tedavinin bırakılmasına neden olabilir. Bu nedenle en düşük konsantrasyonda başlayıp konsantrasyonun yavaşça %0.1'e yükseltilmesi önerilir.^{3,8}

8. Lokal anestetikler: Özellikle notalji parestetika, pruritus ani, yanıklardan sonra oluşan lokalize prurituslarda faydalı bulunmuşlardır. Pramoksin %1, lidokain %1, lidokain ve prilokainin %2,5 eşit oranlarda karışımının antipruritik etkileri gösterilmiştir. Sık ve uzun süre kullanımları dolaşım sisteminde olabilecek yan etkiler nedeniyle önerilmemektedir. Methemoglobinemi riskine dikkat edilmelidir. Allerjik kontakt dermatite neden olabilirler.^{3,8}

9. Topikal salisilik asit (%2-6): Siklooksijenaz inhibitörü salisilik asidin topikal kullanımının liken simpleks kroniküslü hastalarda kaşıntıyı azalttığı gösterilmiştir. Oral salisilatlar polisitemi vera dışı kaşıntılarda fayda sağlamazlar.⁷

10. Topikal kannabinoidler: Kannabinoid (CB1 ve CB2) reseptörleri deri duysal sinir lifleri, mast hücreleri ve keratinositlerden eksprese olur. Kannabinoid reseptör agonistlerinin histamine bağlı kaşıntıyı hafiflettiği gösterilmiştir. CB2 agonist olan N-palmitoylethanolamin kremlere karıştırılıp atopik dermatitli, liken simpleksli, prurigo nodülerisli, kronik böbrek hastalığı olan hastalarda kullanılmış ve hastaların kaşıntılarında azalma sağlamıştır.⁷

Sistemik Tedaviler

1. Antihistaminikler: Geleneksel pruritus tedavisinin temel taşları olmalarına rağmen ürtiker dışında pruritusta pek etkili değildirler. Birinci kuşak antihistaminikler sedasyon yapan özellikleri nedeniyle özellikle gece artan kaşıntılarda önerilmektedir. Modern antihistaminiklerin yüksek dozlarda mast hücre degranülasyonunu önlemesi histamin dışı diğer pruritojen mediatörleri de etkileyebileceklerini düşündürür. Prurituslu hastaların tedavisinde antihistaminik kullanma kararı verildiğinde sabah nonsedatif, gece sedatif olanların seçilmesi uygun bir yaklaşım olabilir.^{2,7,8}

2. Antidepresanlar: Tetrasiklik antidepresanlar; serotonin, norepinefrin ve dopamin salınımı etkiler, keza histamin reseptörlerine de etki edebilirler. Bu grupta bulunan mirtazapin başlıca serotonin ve noradrenalin re-uptake inhibitörü olarak etki etmektedir. Selektif norepinefrin re-uptake inhibitörü (SNRI) olan mirtazapin kanser, lösemi, lenfoma, kronik böbrek, kolestaz ve atopik dermatit hastalarının kaşıntısında etkili bulunmuştur. Etki mekanizmalarının hangisinin antipruritik etki oluşturduğu bilinmemektedir. Özellikle nokturnal pruritusta faydalı olmaktadır. Kronik prurituslu hastalarda akşam 15-30mg/gün kullanılması önerilmektedir. Kilo aldırıcı ve generalize ödem yapıcı yan etkileri vardır.^{2,4,6,7}

Yeni SNRI'larla (venlafaksin ve duloksetin) yapılan çalışmalarda bu ilaçların da önemli antipruritik etki sağladığı görülmüştür.^{2,7} Trisiklik antidepresan olan doksepin antihistaminik ve antikolinerjik etkilere sahip olup lokal ve sistemik olarak kullanılmaktadır. 10-100 mg dozlarda serotonin, histamin ve noradrenalin reseptörlerini etkiler. Düşük doz doksepinin renal kaşıntılarda, atopik dermatitte, çeşitli pruritik dermatozlarda ve HIV'e bağlı pruritusta faydalı olduğu gösterilmiştir. Gece 10 mg doz ile başlayıp 3 günde bir sedasyon olana kadar dozun artırılması önerilmektedir.⁶

Selektif serotonin re-uptake inhibitörleri (SSRI) olan paroksetin, fluvoksamin ve sertralinin değişik prurituslarda etkinliği gösterilmiştir. Serotonin reseptör subtip 3 (5HT3) antagonistlerinin (ondansetron, tropisetron, granisetron) pruritusta etkileri zayıf ve çelişkilidir.⁹ Daha çok morfinin uyardığı kaşıntıda etkili bulunmuşlardır.^{2,7}

3. Opioid reseptör agonistleri ve antagonistleri: Endojen opioid sistem dengesizliklerinin pruritus patofizyolojisi ile ilgili olduğu düşünülmektedir. μ ve k-opioid reseptör agonistlerinin pruritusta etkileri ters yöndedir. μ opioid reseptör agonistleri, k opioid reseptör antagonistleri kaşıntıyı indüklerken, μ reseptör antagonistler ve k-reseptör agonistler kaşıntıyı azaltır.^{2,7,8} Çeşitli çalışmalarda naltrekson, nalmeften gibi μ -opioid reseptör antagonistlerinin anti-pruritik etkisi gösterilmiştir. Kolestaz kaşıntılarında, yanığa bağlı kaşıntısı olanlarda ve atopik dermatitli hastalarda naltreksonun pruritusu azalttığı gösterilmiştir. Ancak maliyet ve yüksek yan etkiler kullanımını kısıtlamaktadır. μ -opioid reseptör antagonistlerinin üremik pruritusta kullanılması önerilmemektedir.¹⁰ Butarfanol ve nalfurafin gibi k-opioid reseptör agonistlerinin de pruritus tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Oral nalfurafin Japonya'da 2009'dan beri kronik böbrek hastalarının kaşıntısında onaylı olarak kullanılmaktadır.^{2,7,8}

4. Nöroleptikler: Potent analjezik etkileri olan bu ilaçlar genellikle nöropatik ağrılarda kullanılmaktadır. Anti-pruritik etkileri kalsiyum kanal modülasyonu yapmaları ile ilişkilendirilmiştir. Gabapentin ve pregabalin, γ aminobutirik asidin yapısal analoglarıdır, nosiseptif duyumların beyne gelmesini engelleyerek etki ettikleri düşünülmektedir. Gabapentin özellikle nöropatik prurituslarda etkilidir. Prurigo, senil pruritus, yanma sonrası kaşıntılar, morfine bağlı kaşıntı, lenfomaya bağlı kaşıntı, hepatik ve renal kaşıntılarda da yararlı bulunmuştur. Renal atılımın azaldığı dializ hastalarında dializ sonrası 100mg verilmesi nörotoksite riskini azaltabilir.^{2,3,7} Gabapentine günlük 300 mg doz ile başlanıp her üç günde bir 300 mg. arttırılarak en etkin doza çıkılması (maksimum 2400 mg.), pregabaline ise günlük 50-75mg. doz ile başlanıp gerektiğinde günlük 300 mg. doza çıkılması önerilmektedir.³ Bazen gabapentini tolere edemeyen hastalar pregabalini tolere edebilir. Sırt ağrısı, bulanık görme, ağız kuruluğu, yorgunluk, kilo artışı, kabızlık ve diyare gibi çeşitli gastrointestinal yan etkiler bildirilmiştir. Özellikle ilk kullanımda ilk 24 saat içinde hareket bozuklukları ve düşme riskine karşı hasta ve yakınları uyarılmalıdır.¹¹

5. Substans P antagonistleri: Substans P pruritusun tetiklenmesi ve devamında önemli olan mediatörlerden biridir. Aprepitant, nörokinin tip 1 reseptörde substans P etkisini antagonize eden bir antiemetik olup, onaylı olarak kanser tedavisi gören hastalarda bulantı, kusma tedavisinde kullanılır. Aquajenik ve nöropatik kaşıntılarda etkin bulunmuştur. Pahalı olması ve pruritus için az sayıda hastada kullanılmış olması kullanımını kısıtlamaktadır. Allerji ve epilepsi riski olan hastalarda verilmemelidir. Baş dönmesi önemli bir yan etkisi olup dozla artar.^{2,3,7,12}

6. Immunsupresanlar: Siklosporin, azatioprin gibi immunsupresanlar antiinflatuar etkileri ile atopik dermatitli hastaların pruritusu üzerinde etkili bulunmuştur.⁷

7. Fototerapi: Ultraviyole(UV) tedavisi özellikle sistemik ajanların kullanılmadığı hastalarda, geç dönem gebelikte, yaşlılarda, çoklu hastalığı ve ilaç kullanımı olan hastalarda tercih edilir. Diğer anti-pruritik tedavilerin yetersiz olduğu hastalarda seçenek olabilir. Özellikle üremik prurituslu hastalarda UV-B tedavisi sık olarak kullanılmaktadır. Kolestatik pruritus ve HIV'a bağlı pruritusta da faydalı olabilir. UV-B'nin deride mast hücre ve serbest sinir uçlarının sayısını azaltarak etki ettiği düşünülmektedir. PUVA tedavisi ise özellikle dermatozlarla bağlı kaşıntılarda, polisitemi vereda, aquajenik pruritusta etkin bulunmuştur. PUVA tedavisinin k-opioid sistemin ekspresyonunu restore ederek kaşıntının azalmasını sağladığı düşünülmektedir.^{2,3,8}

8. Talidomid: Eritema nodosum leprosum ve multipl miyelom tedavilerinde onaylı bir ilaç olan talidomid endikasyon dışı olarak prurigo nodüleris, aktinik prurigo, liken planus, renal kaşıntı, Hodgkin lenfoma kaşıntısında başarı ile kullanılmıştır. Pruritik hastalarda 25-400mg/gün dozunda kullanılması önerilmektedir.⁶

9. *Kolestiramin*: Kolestiramin gibi reçineler kolestazla ilişkili pruritusta faydalı olabilirler. Kolestiraminin optimal günlük dozu 12 gramdır. Uzun süre kullanılmaları lipidlerde çözünen vitaminlerin eksikliğine neden olabilir. Bulantı, konstipasyon gibi sık görülen yan etkileri kullanılmalarını zorlaştırılmaktadır.³

Spesifik durumlarda pruritus tedavisi

Kolestatik prurituslu hastalarda safra yolu dekompresyonu yapılması pruritusun da düzelmesini sağlayabilir. Medikal tedavi düşünülen olgularda günlük 10-15 mg/kg ursodeoksikolik asid kullanılması kaşıntıyı rahatlatılabilir. Bu tedaviler faydalı olmazsa reçineler (kolestiramin 4-16 gr/gün), yine cevap alınmazsa rifampisin 300-600mg/gün(10mg/kg/gün) kullanılabilir. Tüm tedavilere cevapsız olgularda 3.basamak tedavi olarak μ -opioid reseptör antagonistleri (naltrekson, nalokson) veya serotonin re-uptake inhibitörleri(paroksetin, sertralin) kullanılabilir. Üremik prurituslu hastalarda ilk yapılması gereken hastaların derisinin günde 2-3 kez nemlendirilmesidir. Nemlendiricilerin düzenli kullanımına rağmen kaşıntısı devam eden hastalarda haftada 3 kez UV-B ile fototerapiden yararlanılabilir. Fototerapiden istifade etmeyen hastalarda gabapentin önerilebilir. Gabapentin 100-300mg/gün dozunda başlanıp 2400 mg/günlük doza çıkılabilir. Gabapentine cevap alınamayan üremik hastalarda nalfurafin 2.5-5 μ g/gün, butorfanol intranasal 1-4mg/gün, veya mirtazapin akşamları 7.5-15 mg/gün kullanılabilir. Hematolojik malinitelerde öncelikle mirtazapin veya gabapentin kullanılabilir, cevap alınmazsa butorfanol denenebilir. Solid tümöre bağlı kaşıntısı olan hastalarda paroksetin veya mirtazapin kullanılabilir. Polisitemi verada günde bir veya iki kez düşük doz aspirin, 300 mg, kaşıntıyı azaltabilir, paroksetin kullanımı alternatif olabilir. HIV enfekte bireylerde kaşıntı sıklıkla komorbiditelere bağlı olduğu için nedene yönelik tedaviler yapılmalıdır. Kaşıntının spesifik olarak HIV ile ilişkili olduğu düşünülüyorsa 25 mg/gün indometasin yararlı olabilir. Diğer tedavi alternatifleri ise UV-B fototerapi veya 100mg/gün talidomid kullanımındır. Hipotiroidili hastalarda kaşıntının tedavisi için çoğunlukla derinin nemlendirilmesi ve tiroid hormon replasmanı yeterli olmaktadır.³

Kaynaklar

1. Cassano N, Tessari G, Vena GA, Girolomoni G. Chronic pruritus in the absence of specific skin disease. An update on pathophysiology, diagnosis, and therapy. *Am J Clin Dermatol* 2010; 11: 399-411.
2. Metz M, Stander S. Chronic pruritus-pathogenesis, clinical aspects and treatment. *J EADV* 2010; 24: 1249-1260.
3. Reich A, Stander S, Szepletowski JC. Pruritus in the elderly. *Clin Dermatol* 2011; 29: 15-23.
4. Greaves MW. Itch in systemic disease: therapeutic options. *Dermatol Therapy* 2005; 18: 323-327.
5. Yosipovitch G, David M. The diagnostic and therapeutic approach to idiopathic generalized pruritus. *Int J Dermatol* 1999; 38: 881-887.
6. Steinhoff M, Cevikbas F, Ikoma A, Berger TG. Pruritus: Management algorithms and experimental therapies. *Semin Cutan Med Surg* 2011; 30: 127-137.
7. Patel T, Yosipovitch G. Therapy of pruritus. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 1673-1682.
8. Steinhoff M, Cevikbas F, Yeh I, Chong K, Buddenkotte J, Ikoma A. Evaluation and management of a patient with chronic pruritus. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 1015-1016.
9. To TH, Clark K, Lam L, Shelby-James T, Currow DC. The role of ondansetron in the management of cholestatic or uremic pruritus-a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2012; 44: 725-730.

10. Phan NQ, Bernhard JD, Luger TA, Stander S. Antipruritic treatment with systemic μ -opioid receptor antagonists: A review. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:680-688.
11. Rayner H, Baharani J, Smith S, Suresh V, Dasgupta I. Uraemic pruritus: Relief of itching by gabapentin and pregabalin. *Nephron Clin Pract* 2012; 122: 75-79.
12. Stander S, Siepmann D, Herrgott I, Sunderkötter C, Luger TA. Targeting the neurokinin receptor 1 with aprepitant: A novel antipruritic strategy. *Plos one* 2010; 5: e10968

Tedavisinde Zorlandığımız Hastalıklar 2

Tırnak Batması

Tuğrul Dereli

Giriş

Tırnak batması (unguis incarnatus – onikokriptoz) genç nüfusta sık görülen bir hastalıktır. Genellikle ayak başparmak tırnakları tutulur, tırnak plağı lateral veya mediyal tırnak kıvrımları içine gömülmüştür. Ağrı ve enfeksiyon vardır. Ağrı şiddetli olup iş-güç kaybına neden olabilir.

Toplumun %20-30'unun hayatının herhangi bir döneminde tırnak batması yaşadığı düşünülmektedir. Nedenleri arasında tırnak plağının aşırı konveks olması, büyük ayak başparmağı, hiperhidroz, dar ayakkabı giyilmesi, obezite veya gebelik, yanlış tırnak kesimi, dar ayakkabı giyilmesi vs. sayılabilir.

Ben bu sunumda, son birkaç yıl içerisinde tırnak batması konusunda yayınlanmış makalelerden ilginç olanlarını toplamaya ve dikkat çekici noktaları belirtmeye çalışacağım.

Son yıllarda literatürde görülen tırnak batması ile ilgili yayınların çoğunluğu Türkiye kaynaklıdır!

Ufuk Üniversitesi'nden Erdoğan ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, tırnak batmasının jeneralize eklem hipermobilitesi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Yaşları 16-50 arasında değişen 39 hasta, 32 kontrol grubu ile kıyaslandığında %36 ya %9 olacak şekilde eklem hipermobilitesi göstermiştir. Bu bulgu, tırnak batması etiyo-patogenezinde eklem hipermobilitesinin rol oynayabileceğine dair önemli bir saptamadır.¹

Parmak bloklarının, dolaşım bozukluğu göstermeyen ve non-diyabetik genç hastalarda epinefrin içeren lokal anestetiklerle yapılması artık genel kabul görmüştür. İspanya'da Sevilla Üniversitesi'nden Fernandez ve Delgado'nun prospektif araştırmasında, tırnak batmalı hastalarda %2 mepivacain, epinefrinle kombine veya epinefrinsiz ancak turnike uygulamalı iki grup olarak kullanılmış, operasyon olarak da segmental fenolizasyon uygulanmıştır. Epinefrinli grupta, ağrı ve postoperatif kanama kontrolü daha başarılı bulunmuştur. Her iki grupta postoperatif rekürrens oranı eşit saptanmıştır.²

Tırnak cerrahisi konusunda tartışmasız dünyanın en iyi otoritelerinden biri olarak sayılan Eckart Haneke, tırnak cerrahisi için geniş bir başvuru kaynağı olabilecek derlemesinde, tırnak operasyonlarında anestezik olarak 8-12 saat süren analjezisten ötürü ropivacain kullanılmasını önermektedir.³

Tırnak kenarlarından çeşitli şekillerde yumuşak doku eksizyonları yapılması (şahsen sıcak bakmıyorum) tırnak batması tedavisinde uygulanmaktadır. Gözüme çarpan bir yayında, evre -2 tırnak batmalı olgularda, baş parmak pulpasının ortasından fusiform bir eksizyon yapılmış, bu eksizyon alanından yağ dokusunu çıkararak yarayı vertikal matriks-sürekli sutur ile kapatmışlardı. İlk iki yazarın adının birleşimi olarak "Monaldi Tekniği" ismini verdikleri bu yöntemle, batık bölgesine hiç dokunmadan batık tedavisi gerçekleştirilmiş idi.⁴

Prof. Dr. Tuğrul Dereli
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, İzmir
E-Posta: tddereli@yahoo.com

Tırnak batmasının tedavisinde, içe doğru kıvrılmış tırnak plağını tel ile açmak ülkemizden Erdoğan ve ark. tarafından tanımlanmıştı.⁵ Güney Kore’li Park ve ark. eski şeklini hatırlayan bir alaşım metal kullanarak bu yeni yöntemle yeni bir boyut kazandırmışlar.⁶

Batan tırnak parçasını lateral kıvrımlarda ayırmak da bir tedavi şekli. “nail splinting” şeklinde ifade edilen bu tedavi şekline İstanbul Üniversitesi’nden Nazari de, insülin enjektörü kapağını uygun şekilde keserek yaptığı atel ile katkıda bulunmuş.⁷

Unguis incarnatus’un sağaltımında tırnak matriksinin fenol veya NaOH ile koterizasyonu artık klasikleşmiş bir tedavidir. Bu konuda triklor asetik asid (TCA) kullanımıyla ilgili literatürler de son yıllarda yayınlanmaya başladı. Barreiros ve ark.⁸ %80 TCA, ülkemizden Mersin-Şanlıurfa-Sakarya ortak çalışması olan yayında da %90’lık TCA uygulanarak başarılı sonuçlar elde edilmiş.⁹

Konya Meram Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstruktif Cerrahi Anabilim Dalı’ndan İnce ve ark.’ı, batık bölüme wedge rezeksiyon uyguladıktan sonra değişik bir “Düğüm tekniği” ile hem yarayı kapatmışlar hem de tırnak plağının lateral kıvrımlardan uzak kalmasını sağlamışlar. Dikkate değer bir yeni yöntem.¹⁰

Ankara Üniversitesi’nden Bostancı ve ark.’ı, parsiyel matriks koterizasyonu için %10’luk NaOH’i bir ve iki dakika süreyle uyguladıkları hastaların uzun dönem izlemlerini yayınlamışlar. Her iki grupta da yaklaşık %6.5 nüks görülmüş, bu nükslerin %80’i ilk iki yılda, %20 si sonraki yıllarda ortaya çıkmış. Bir dakikalık NaOH uygulamasının yeterli olduğunun vurgulandığı yayında uzun dönem izlemenin gerekliliği de tartışılmıştır.¹¹

Tırnak batması ile ilgili bir grup yayında da tedavi yöntemlerinin etkinliği kıyaslanmış. Çin’den Huang ve ark.’ı,¹² wedge rezeksiyonu tek başına ve tırnak plağını komple çıkarma ile kombine ettikleri kıyaslamalı çalışmada her iki durumun iyileşme süresi ve nüks oranında bir farklılık olmadığını ancak sadece wedge rezeksiyon ile kozmetik sonucun daha iyi olduğunu vurgulamışlardır. Ceren ve ark.’ının¹³ fenol matrisektomi ile tüp uygulamasını karşılaştırdıkları bir başka çalışmada, her ikisinin de aynı başarı oranına sahip olduğu, ancak tüp uygulamasının morbiditesinin daha az olduğu belirtilmiştir. Küçüktaş ve ark. da,¹⁴ parsiyel tırnak çekiminden sonra matriksi yok etmek için kriyoterapi ve elektrokoterizasyonu kıyaslamışlar, her ikisinde de relaps oranının aynı olduğunu bulmuşlardır. Perez-Rey ve ark.¹⁵ ise NaOH ve wedge rezeksiyon ile parsiyel matrisektominin etkinliğini kıyaslamışlar, NaOH lehine çok az bir fark olduğunu bulmuşlardır.

Tırnak batmasına yönelik tedaviler kıyaslanırken rekürrens oranı üzerinde çok durulur, kozmetik sonuç genellikle göz ardı edilir. Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Ortopedi Kliniği’nden Köse ve ark.’ının¹⁶ wedge rezeksiyon sonuçlarını değerlendirdikleri bir yayında, özellikle kadın hastaların proksimal kıvrımda meydana gelen skardan (Kanımca kesiyi yanlış yerden yaptıkları için!) ve tırnak daralmasından yakındıkları belirtilmiştir.

Biraz da tırnak batmasının önemli nedenlerinden birisi olan kerpeten tırnaktan (pincer nail) bahsetmek lazım. Baran ve Haneké’nin¹⁷ bu konudaki makaleleri kerpeten tırnağın etiyojisi ve tedavisi konusunda bir başyapıt niteliğindedir. Distal falanksın proksimalinde gelişen osteofitlerin tırnak matriksinde düzleşmeye, tırnak plağının distalinde ise aksine içe doğru bükülmeye neden olduğunu röntgen ve MR bulgularıyla açıklamışlardır. Tedavide, hafif kerpeten tırnaklarda medikal önlemleri, çok dönük tırnaklarda ise osteofitler üzerindeki matriksin bistüri veya fenol ile parsiyel yok edilmesi yanı sıra tırnağın distal ucuna longitudinal bir kesi yapılarak plağın ucunu kemik distaline bağlayan bağ dokusunun kesilmesini önermişlerdir. Burada ülkemizden, Gaziantep Üniversitesi Plastik ve Rekonstruktif Cerrahi Kliniği’nden Mutaf ve arkadaşları’nın matrikse dokunmadan “5 flap z-plasty” tekniği ile başarılı sonuçlar aldığını da not etmek gerekir.¹⁸

Hâlihazırda tırnak batmasının tedavisinde cerrahi yöntemler ön plandadır. Ancak bu yöntemler hem ağrılı, hem uygulaması zor, morbiditesi fazla işlemlerdir. İleriki yıllarda daha kolay, ağrısız, morbiditesi az yöntemler geliştirmeye odaklanmak gerekir.

Kaynaklar

1. Erdoğın FG, Tufan A, Güven M, Göker B, Gürlü A. Association of hypermobility and ingrown nails. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 1319-1322.
2. Córdoba-Fernández A, Rodríguez-Delgado FJ. Anaesthetic digital block with epinephrine vs. tourniquet in ingrown toenail surgery: a clinical trial on efficacy. *J EADV* October, 2014. 10.1111/jdv.12746.
3. Haneke E. Nail surgery. *Clin Dermatol* 2013; 31: 516-525.
4. Gualdi G, Monari P, Crotti S et al. Surgical treatment of ingrown toenail: the monaldi technique, a new simple proposal. *Dermatol Surg* 2014 Feb; 40: 208-210.
5. Erdoğın FG, Erdoğın G. Long term results of nail brace application in diabetic patients with ingrown nails. *Dermatol Surg* 2008; 34: 84-87.
6. Park SW, Park JH, Lee JH et al. Treatment of ingrown toenail with a special device composed of shape-memory alloy. *J Dermatol* 2014; 41: 292-295.
7. Nazari S. A simple and practical method in treatment of ingrown nails: splinting by flexible tube. *J EADV* 2006; 20: 1302-1306.
8. Barreiros H, Matos D, Goulao J et al. Using 80% trichloroacetic acid in the treatment of ingrown toenails. *Anais Brasil Dermatologia* 2013; 88: 889-893.
9. Terzi E, Güvenç U, Türsen B, et al. The effectiveness of matrix cauterization with trichloroacetic acid in the treatment of ingrown toenails. *Indian Dermatol Online J* 2015; 6: 4-8.
10. Bilsev İ, Dadacı M, Altuntaş Z. Knot technique: a new treatment of ingrown nails. *Dermatol Surg* 2015; 41: 250-254.
11. Bostancı S, Koçyiğit P, Parlak N et al. Chemical matricectomy with sodium hydroxide: long term follow up results. *Dermatol Surg* 2014; 40: 1221-1224.
12. Huang JZ, Zhang YJ, Ma X et al. Comparison of wedge resection and wedge resection plus complete nail plate avulsion in the treatment of ingrown toenails. *JFAS* 2015; xxx: 1-4.
13. Ceren E, Gökdemir G, Arıkan Y et al. Comparison of phenol matricectomy and nail splinting with a flexible tube for the treatment of ingrown toenails. *Dermatol Surg* 2013; 39: 1264-1269.
14. Küçüktaş M, Kutlubay Z, Yardımcı G et al. Comparison of effectiveness of electrocautery and cryotherapy in partial matricectomy after partial nail extraction in the treatment of ingrown nails. *Dermatol Surg* 2013; 39: 274-280.
15. Perez-Rey J, Mediavilla-Saldana L, Martinez-Nova A. Exploring postoperative outcomes for ingrown toenails: NaOH vs Wedge resection techniques. *Dermatol Surg* 2014; 40: 281-287.
16. Köse Ö, Güler F, Gürçan S et al. Cosmetic results of wedge resection of nail matrix (Vinograd technique) in the treatment of ingrown toenail. *Foot Ankle Spec.* 2012; 5: 241-244.
17. Baran R, Haneke E, Richert B. Pincer nails: definition and surgical treatment. *Dermatol Surg* 2001; 27: 261-266.
18. Mutaf M, Sunay M, Işık D. A new surgical technique for the correction of pincer nail deformity. *Ann Plast Surg* 2007; 58: 496-500.

Tedavisinde Zorlandığımız Hastalıklar 2

Bacak Ülserleri

Necmettin Akdeniz, Tuğba Kevser Uzunçakmak

Giriş

Bacak ülserleri günümüzde gerek hastalar açısından gerekse hekimler açısından yönetimi oldukça güç olabilen, hastalarda yaşam kalitesini çok ciddi etkileyen ve tanı tedavi maliyetleri açısından oldukça yüklü olan kronik seyirli tablolardır. Tek başına bir hastalık olmaktan ziyade geniş spektrumda birçok etiyolojik faktörün etkisiyle alt ekstremitelerde derisinde epidermiste tam kayıp ve dermiste tam/kısmi kayıp ile seyreden, 4-12 haftada iyileşme gözlenmeyen bacak ülserleri günlük pratikte en sık vasküler patolojilerin etkisiyle görülmekle birlikte, diyabet, nöropati ve inflamasyonla seyreden birçok hastalık, travma, infeksiyonlar ve ilaçlar gibi birçok farklı mekanizma bacak ülserlerine neden olabilir.^{1,2} Altta yatan nedene bağlı olarak lezyon süresi, yerleşimi, sayısı, ağrı durumu ve tedavisi oldukça değişen bu tablolarda, eşlik eden hastalık bulguları, hastanın yaşı, cinsiyeti, alışkanlıkları, aile öyküsü ve ilaç kullanım öyküsü oldukça önem taşımaktadır.

Bacak ülserlerinin etyolojisinde en sık karşılaşılan hastalıklar Tablo 1’de gösterilmiştir.

Bu sunumda bu tabloların en sık sebepleri, klinik seyir ve tedavileri gözden geçirilecektir.

Venöz Bacak Ülserleri

Günlük pratikte erişkin hastalardaki alt ekstremitelerde ülserlerinin yaklaşık % 40-85’i venöz yetmezlik zemininde oluşmaktadır.^{1,3} Bugün Amerika Birleşik Devletleri’nde yılda yaklaşık 2.5 milyon kişiyi etkilediği öngörülen venöz yetmezlikte yıllık tetkik ve tedavi maliyetinin 2.5-5 milyon doları bulunduğu tahmin edilmektedir.³ Toplumun yaklaşık % 1’ini etkileyen bu bozukluğun sıklığı 65 yaş üzeri popülasyonda prevalansı % 3-5’e çıktığı tahmin edilmektedir. Hastalarda yaşam kalitesini oldukça etkileyen kronik venöz bacak ülserlerinin % 15’inin iyileşmediği ve yaklaşık % 71’inin 5 yıl içerisinde bir veya daha fazla kez tekrar ettiği kabul edilmektedir.⁴ Venöz ülserlerde yaştan yanı sıra, aile öyküsü, kadın cinsiyet, obezite, gebelik, uzun süre ayakta kalma, uzun boy, eşlik eden variköz venler, derin ven trombozu öyküsü, arteriyovenöz fistül, kırık öyküsü diğer risk faktörleridir.³ Klinik görünümleri sıklıkla diz 1/3 distalinde, pretibial bölge veya sıklıkla ayak bileği anterioru veya medial malleol üzerinde, enfekte olmadığı takdirde ağrısız, çapları ve derinliği oldukça değişken ülsere lezyonlarla karakterizedir. Ülseri kahverengi veya siyaha yakın daha koyu renkte (dermit ocre), eritemli, kserotik, kaşıntılı ve/veya sklerotik bir alan çevreleyebilir. Variköz venler, atrofi blanş ve lipodermatoskleroz eşlik edebilir.

Alt ekstremitelerde venöz sistemi, yüzeysel venler, derin venler ve perforatör venlerden oluşan bir ağ yapı şeklindedir. Alt ekstremitelerde kan akımı, yüzeysel venlerle derin venler arası bağlantıyı sağlayan venöz yapılar aracılığı ile kan akımını yüzeysel venlerden derin venlere, derin venlerden de kaudale doğru tek yönlü olacak şekilde ve reflü olmasını önleyen biküspit yapıda kapak sistemi ile sağlanmaktadır. Venöz damarlarda bozukluk olması, kapak sisteminde bozukluk olması, damar içi trombus varlığı veya kas hastalıklarında bu sir-

Prof. Dr. Necmettin Akdeniz, Uzm. Dr. Tuğba Kevser Uzunçakmak

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji AD, İstanbul

E-Posta: drnakdeniz@gmail.com

Tablo 1: Bacak Ülseri Nedenleri

- A) Vasküler patolojiler
- Venöz hastalıklar (Venöz hipertansiyon, venöz yetmezlik)
 - Arteriyel hastalıklar
 - *Aterosklerotik damar hastalığı
 - *Arteriyovenöz malformasyonlar
 - *Kolesterol embolisi
 - *Martorell ülserleri
 - Vaskülitler
 - *Behçet hastalığı
 - *Poliarteritis nodoza
 - *Wegener granülomatozu
 - *Lupus eritematozus
 - *Romatoid artrit
 - *Kriyoglobulinemik vaskülit
 - Vaskülopatiler
 - *Livedoid vaskülopati
 - *Tromboanjitis obliterans
 - Vazookluziv tablolar
 - *Kalsiflaksi
 - *Kriyofibrinojenemi
 - *Kriyoglobulinemi
 - *Kalsiyum aksalat
 - Vasküler proliferasyonla seyreden hastalıklar
 - *Akroanjiodermatitis Mali (Psödokaposi)
 - *Reaktif anjiyoendoteliyomatozis
 - *Difüz dermal anjiyomatozis
- B) Diyabet ile ilgili faktörler
- Nekrobiyozis lipoidika
- C) Nöropatik faktörler
- Diyabet
 - Lepra
 - Tüberküloz
 - Siringomyeli
 - Sifiliz
- D) Hematolojik hastalıklar
- Orak hücreli anemi
 - Talasemi
 - Hereditör sferositoz
 - Trombositoz
 - Hiperkoagülopati durumları
 - *Faktör V Leiden mutasyonu
 - *Protein C-S eksikliği
 - *Antitrombin III eksikliği
 - *Antifosfolipid antikor sendromu
 - *Protrombin G20210A mutasyonu
 - Paroksizmal nokturnal hemaglobinüri

Tablo 1: Bacak Ülseri Nedenleri (Devamı)

E) İnfeksiyonlar

- a) Bakteriyel
 - *Ektima
 - *Ektima gangrenozum
 - *Septik emboli
 - *Gram (-) bakteriyel enfeksiyonlar
 - *Anaerobik bakteriyel enfeksiyonlar
 - *Mikobakteriyel
 - *Treponemal
- b) Fungal
 - *Dimorfik
 - *Opportunistik
- c) Protozoal
 - *Leishmania
 - *Amebiyazis

F) Fiziksel nedenler

- a) Basınç
- b) Yanıklar
- c) Faktitisyel
- d) Soğuk hasarı
- e) Radyasyon
- f) Travma
- g) Böcek ısırıkları (Artropod ısırıkları)
- h) Dekübit ülserleri
- i) Eritema ab iğne

G) Neoplaziler

- a) Yassı hücreli karsinom
- b) Bazal hücreli karsinom
- c) Kutanöz T ve B hücreli lenfomalar
- d) Kaposi sarkomu
- e) Anjiyosarkom
- f) Melanom
- g) Metastaz
- h) Epiteloid sarkom
- i) Porokarsinom
- j) Malign Fibröz histiyositom

H) İnflamatuvar ve granüloamatöz hastalıklar

- a) Pyoderma gangrenozum
- b) Pannikülitler (Alfa 1 antitripsin eksikliği, nodüler vaskülit, pankreatik yağ nekrozu)
- c) Sweet sendromu
- d) Skleroderma
- e) Nekrobiyozis lipoidika
- f) Nekrobiyotik ksantogranülom
- g) Sarkoidoz

Tablo 1: Bacak Ülseri Nedenleri (Devamı)

- I) İlaçlar
- Hidroksiüre
 - Allopurinol
 - Kortikosteroidler
 - Ruksolitinib
 - Oral antikoagülanlar
 - Levamisol
 - Nikorandil
 - Barbitüratlar
 - Propiltiourasil
 - Hidralazin
 - Diltiazem
 - Pentamidin
- J) Metabolik ve genetik nedenler
- Kalsinozis kutis
 - Gut hastalığı
 - Lökosit adezyon eksikliği
 - Werner sendromu (Adult progeria)
 - Prolidaz eksikliği
 - Klinefelter sendromu

külasyon sağlıklı yapılamamaktadır. Sağlıklı bireylerde supin pozisyonda 5-10 mmHg olan venöz basınç ayağa kalkıldığında 80-100 mmHg'a çıkmaktadır.³ Egzersiz sırasında bu basınç 20 mmHg civarında olmaktadır. Venöz sistemde yetersizlik veya obstrüksiyon varlığında bu basınç düşmemekte ve venöz hipertansiyona neden olmaktadır. Eşlik eden ödem, ekstravaze eritrositler ve hemosiderin birikimi, fibrin depolanması klinik bulguları açıklamaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda venöz yetmezliği olan hastalarda etyolojide TGF- β sinyal yolağında bozukluk olduğu ve TGF- β reseptör ekspresyonunun azaldığı gösterilmiş.⁵ Matriks metalloproteinazlarının iyileşen dokuya göre ülser lezyonlarda artmış ekspresyonu etyolojide nötrofilik aktivitenin etkisini de düşündürmektedir.⁴

Kronik venöz ülserli hastaların % 15'inde lezyonların iyileşmemesinde bireysel ve çevresel faktörlerin yanı sıra genetik mutasyonlar da suçlanmıştır. Literatürde az sayıda çalışmada F13A1 geni, HFE geni, MTRF geni, SLC40A1 geni, MMP-12 ve FGFR-2 gen mutasyonlarının ülser oluşumu, variköz ven gelişimi ve mitogenezi etkileyerek bacak ülserleri etyolojisinde rolleri olabileceği bildirilmiştir.⁶

Tanıda hasta öyküsü, ülser yerleşimi, süresi, ülser çevresindeki deri bulguları, variköz ven varlığı, venöz doppler inceleme ve ayırıcı tanı veya eşlik edebilecek arteriyel bozukluk açısından arteriyel değerlendirme (Ankle brachial pressure index- ABI) yardımcıdır. ABI indeksi bu hastalarda sıklıkla < 0.9 tespit edilir. Hastaların öyküsünde ayakta kalma ile özellikle akşam saatlerinde ayak bileği çevresinde artan ödem ve ağrı, istirahat ve elevasyon ile bu ağrının gerilemesi, derin ven trombozu öyküsü olması önemlidir.

Venöz yetmezlik bulgusu olan hastalarda yaşam tarzının değişmesi ve kompresyon tedavisi ülser gelişiminin önlenmesi, tedavisi ve nükslerin önlenmesi açısından çok önemlidir.⁷ De Carvalho ve ark yaptıkları çalışmada kompresyon tedavisi ile kompresyon tedavisinin cerrahi ile kombine edildiği prosedürü karşılaştırdı-

mışlar ve kompresyon tedavisinin bu ülserlerin tedavisinde en önemli yöntem olduğu, venöz yetmezliğe yönelik cerrahinin eklenmesinin ise nüksleri önlemede önemli olduğunu belirtmiştir.⁷ Ülser gelişen hastalarda yatak istirahati/ bacak elevasyonu, uygun antiseptik yara bakımı tedavinin birinci basamağını oluşturmaktadır. Yerel tedavide varsa nekrotik dokunun cerrahi, otolitik veya enzimatik debridmanı, yerel antiseptik ve antimikrobiyal kullanımı, antiseptik içeren veya büyüme faktörü içeren yara örtüleri, topikal timolol, plateletten zengin plazma (PRP) uygulaması, düşük ve yüksek frekanslı ultrason tedavileri, elektriksel uyarı, vakum yardımcı ülser tedavisi (VAC), hiperbarik oksijen tedavisi ve external lazer tedavileri yer almaktadır.^{7, 8, 9, 10, 11} Sistemik tedavide pentoksifilin, statinler, antikoagülanlar ve fibrinolitik ajanlar kullanılabilir.^{12,13,14} Konvansiyonel tedavilere ek olarak variköz venlere yönelik rekonstruktif derin ven cerrahisi, radyofrekans ablasyon ve posttrombotik olgularda endovasküler lazer ve rekanalizasyon tedavileri, deri grefti tedavileri uygulanabilir.¹⁵

Arteriyel Bacak Ülserleri

Arteriyel bacak ülserleri, alt ekstremitenin arteriyel beslenmesinin bozulması sonucu görülen, venöz ülserlere göre daha ağırlı ve keskin sınırlı ülserlerdir. Sıklıkla akral yerleşimli bu ülserlerde ekstremitenin solukluk, soğukluğu, istirahat ağrısı varlığı, intermittant klodikasyo varlığı, ekstremitte kıllarının dökülmesi, kapiller dolum zamanının uzaması, zeminde granülasyon dokusu ve ödem olmayışı, nabızların zayıflığı veya alınmaması tanıya yardımcı diğer bulgulardır. Etiyolojide orta veya büyük çaplı arterlerin aterosklerotik hastalığı ilk sırada yer alırken, diyabet, periferik arter hastalığı, vaskülitler, hipertansif hasar, orak hücreli anemi de arteriyel ülserlere neden olabilir.^{16,17}

Tanıda hasta öyküsü, klinik bulgular, arteriyel doppler ultrasonografi ve arteriyografi yardımcıdır. Ayak bileği –Kol (Ankle-Brachial) index (ABI) ölçümü periferik arter hastalığı tanısında basit ancak oldukça yardımcı bir yöntemdir. Hastanın istirahatte supin pozisyonda kol ve ayak bileğinden ölçülen sistolik kan basınçları oranı normal şartlar altında 0.91-1.30 iken periferik arter hastalığı varlığında bu oran <0.9 tespit edilmektedir. Bu bulgu aort ile ayak bileği arasında herhangi bir noktada arteriyel stenoz varlığına işaret eder.²

Arteriyel ülserlerin tedavisinde antiseptik yara bakımı, rekonstruktif cerrahi ve endovasküler anjiyoplasti önceliklidir. Sigaranın bırakılması, eşlik eden diyabet, hipertansiyon ve lipid yüksekliğinin tedavileri düzenlenmelidir. Arteriyel ülserlerde eklenen sekonder infeksiyonlar hızlı progresyona neden olacağı için rutin geniş spektrumlu sistemik antibiyotik başlanması önerilmektedir. Antiseptik içeren yara örtüleri denenebilir ancak bu tip ülserlerde diğer bacak ülserlerinden farklı olarak VAC tedavisi ve derin debridmanlar kontrendikedir.¹⁶

Diyabetik bacak ülserleri

Diyabetik bacak ülserleri diyabetik hastaların yaklaşık %15'ini hayat boyu en az bir defa etkileyen ve diyabetik hastaların hastaneye yatış nedenleri arasında ilk sıralarda yer alan bir komplikasyondur.¹⁸ Hastalarda yaşam kalitesini oldukça etkilemesinin yanısıra amputasyon ve septik gangren gibi çok daha ciddi komplikasyonlara ilerleyebilen diyabetik ülserlerin etyolojisinde erkek cinsiyet, ileri yaş, ayak bakımına dikkat edilmemesi, hastanın 10 seneden daha fazla diyabetinin olması, eşlik eden obezite, diyabetik nöropati, periferik aterosklerotik vaskülopati ve tekrarlayan travmalar en sık suçlanan faktörlerdir.¹⁸ Bu faktörler iskemik ve periferik sensorimotor ve/veya otonom nöropati zemininde ayak ülserlerine neden olmaktadır. Nöropatik etyolojide sensoriyel hasar ile travmaların hissedilmemesi, motor nöropati sonucu kaslarda zayıflık ve atrofi sonucu alt ekstremitelerde basınç artışı ile kallus ve deformite gelişimi, otonom nöropati ile terlemenin azalması sonucu kuru derinin hiperkeratozik fissürlü plaklar haline gelmesi diyabetik ülserlere zemin hazırlamaktadır. İskemik etyolojide ise azalmış kan akımı, ülsere dokuda iskemik patoloji ile iyileşmenin yavaşlaması ve infeksiyonlara karşı direncin azalması ile diyabetik ülser gelişimine zemin hazırlamaktadır. Bu

faktörlerin yanı sıra diyabetin diğer komplikasyonlarından nekrobiyozis lipoidika ve diyabete bağlı immü-
nitenin zayıflaması sonucu oluşabilecek selülit, erizipel ve abse formasyonları diyabetik bacak ülserleri gru-
bunda yer almaktadır.

Tarıda hasta öyküsü, klinik muayene bulguları, ülser yerleşimi, ülser çevresinde kallus varlığı, ekstremitenin
sıcaklığı, nabızların palpasyonu, doppler inceleme, anjiyografi ve osteomyelitten şüphe edilen olgularda
direk grafi ve manyetik rezonans incelemeleri yardımcıdır.

Diyabetik ayak ülserlerinin tedavisinde hastaların ayak bakımı konusunda eğitimi, kan şekeri kontrolü,
uygun çorap ve ayakkabı kullanımı, sigara kullanımının önlenmesi ülser gelişimini önleme açısından ve
ülser gelişimi sonrası iyileşmenin hızlanması açısından oldukça önemlidir. Ülser gelişmiş ise varsa nekrotik
dokuların debridmanı, bacak istirahati, yaranın septik özelliklerine göre uygun yara pansumanı ve yara ör-
tüsü kullanımı, hiperbarik oksijen tedavisi, statinler, elektriksel stimülasyon, VAC tedavisi ve bunlara yanıt
alınamayan olgularda ve özellikle Charcot eklemleri gibi dejeneratif artropati varlığında cerrahi yöntemler
denenebilir.^{18,19}

Yıllık tedavi maliyetleri 3-9 milyon dolar arasında bildirilen diyabetik ülserlerin tedavisinde son dönem ya-
pılan bazı klinik çalışmalarda kök hücre ve otolog fibroblast-hyaluronik asit tedavilerinin etkinliği üzerinde
de durulmaktadır.^{20,21,22}

Hematolojik Hastalıklarla İlişkili Bacak Ülserleri

Hematolojik hastalıklar grubunda özellikle orak hücreli anemi, talesemiler, Faktör V Leiden mutasyonu, pa-
roksizmal nokturnal hemoglobinüri, Protein C/S, Antitrombin III eksikliği gibi hiperkoagülopati ile seyreden
hastalıklarda da yönetimi oldukça güç, ayak bileği çevresi yerleşimli, kronik seyirli, tekrarlayıcı bacak ülserleri
gelişebilmektedir.^{2, 23, 24} Bu hastalarda vazooklüzyon, vazokonstriksiyon sonucu doku beslenmesinin bo-
zulması ile oldukça ağrılı, tekrarlayıcı bacak ülserleri gelişmektedir.²³

Tedavide bacak istirahati, travmadan kaçınma, antiseptik yara bakımı ve yara örtüleri, hiperbarik oksijen
tedavisi, PRP uygulamaları, sistemik pentoksifilin, exchange kan transfüzyonu faydalı olabilmektedir. Anti-
koagülan tedavilerin etkili olabileceği, bazı kontrol grubu olmayan çalışmalarda gösterilmiştir.²⁴

İnfeksiyonlarla İlişkili Bacak Ülserleri

Bakteriyel, fungal ve protozoal birçok ajan kronik seyirli bacak ülserlerine neden olabilmektedir. Primer ol-
gular şeklinde veya diyabetes mellitus, psoriasis vb sistemik hastalıklar, immünsupresif ajan kullanımına
ikincil görülebilir. Bakteriyel enfeksiyonlardan ektima, ektima gangrenozum, mikobakteriyel enfeksiyonlar,
treponemal enfeksiyonlar, fungal enfeksiyonlardan dimorfik ve oportunistik mantarlar, protozoal grupta
ise leishmania, amebiyazis en sık nedenlerdir.² Etyolojik faktöre göre lezyonda ağrı, lezyon sınırları, sayısı,
eksenda ve krut varlığı, eşlik edebilecek semptomlar değişebilmektedir.

İnfeksiyonlarla ilişkili bacak ülserlerinde direk infektif ajanın sitopatik etkisi, salgıladığı toksinler, enzimlerin
litik etkisiyle veya hepatit C enfeksiyonunda olduğu gibi eşlik eden vaskülit nedeniyle veya mikobakterium
leprae enfeksiyonunda olduğu gibi nöropatik etki ile bacak ülserleri görülebilir.²⁵

Bu hastalarda biyopsi, kültür ve doku kültürü tanıya daha yardımcıdır.

Tedavide bacak istirahati, uygun antiseptik yara bakımı, neden olan etkene yönelik yerel ve sistemik anti-
infektif tedaviler uygulanır.

Fiziksel Nedenlerle İlişkili Bacak Ülserleri

Termal ve kimyasal yanık, soğuk hasarı, artefakt, radyoterapi, travma, immobilité ve böcek ısırıkları gibi birçok fiziksel etken bacak ülserlerine neden olabilmektedir.

Bu tip ülserlerde hasta öyküsü, lezyon morfolojisi, lezyon sayısı tanıda yardımcı iken gerekli olgularda histopatolojik doğrulama gerekebilmektedir.

Mental retarde, psikotik veya psikosomatik hastalığa veya kişilik bozukluğuna sahip hastalarda geometrik şekilli lineer yerleşimli artefakt ülserleri görülebilir. Kostik maddelerin, asitlerin uygulanması veya yabancı madde enjeksiyonları ile oluşan bu ülser tiplerinde lezyonların kapatılması ile iyileşmenin olması önemli bir bulgudur.

Dekübit ülserleri, basınç ülseri veya iskemik ülser isimleriyle de bilinen, immobil hastalarda sıklıkla sakrum, iskiyal çıkıntılar, topuklar ve dış malleol gibi kronik basınca maruz kalan kemik çıkıntılar üzerinde iskemik hasarın etkisiyle oluşan derin ülserlerdir. Hastaneye yatan hastaların yaklaşık % 10'unu etkileyen bu ülserlerde basınç, sürtünme ve nemli kalma ülserasyonu kolaylaştıran diğer faktörlerdir. Klinik görünümü 4 ayrı evrede sınıflandırılan basınç ülserlerinde başlangıç evresinde sabit eritem, 2. evrede erozyon, 3. evrede subkutan dokuya kadar tam kat doku kaybının görüldüğü derin ülserler, evre 4'te ise fasia, kas ve hatta kemik dokuya kadar uzanan derin ülserler görülür.

Dekübit ülserlerin tedavisinde pozisyon değişikliği yapılması, havalı yatak, oturma simiti gibi basıncı azaltıcı tıbbi araç kullanımı, antiseptik yara bakımı, serum fizyolojik gibi toksik olmayan ajanlarla dokunun temizlenmesi ve nemlendirilmesi, debridman, yara örtüsü kullanımı, hiperbarik oksijen ve VAC tedavileri denebilir.² Bu hastalarda fototerapi, lazer, ultrason tedavileri ve büyüme faktörleri, keratinosit kültürleri ile graftleme işlemleri gündemde olmakla birlikte henüz araştırma aşamasında olan, etkileri kanıtlanmamış tedavi yöntemleridir.²

Neoplazilerle İlişkili Bacak Ülserleri

Malignitelerle ilişkili bacak ülserleri nadir görülmekle birlikte yassı hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom, malign melanom, lenfoma, yumuşak dokunun malign neoplazileri ve kaposi sarkomu gibi birçok maligniteye bağlı görülebilir. Bacak ülserleri bu hastalıkların primer etkisiyle görülebileceği gibi, bu hastalıkların tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanların etkisiyle de görülebilir.²⁶

Tanıda hasta öyküsü çok önemlidir. Fizik muayenede lezyon yerleşimi, süresi, eşlik eden diğer dermatolojik bulgular, tedavilere yanıtı ve histopatolojik inceleme tanıya yardımcıdır.

Bacak ülserlerinde histopatolojik örneklerin ülser kenarı ve ülser yatağından iki ayrı örnek şeklinde alınması önerilmektedir.

Tedavide diğer bacak ülserlerinde olduğu gibi antiseptik yara bakımı ve alta yatan hastalığın tedavisi önerilmektedir.

İlaçlarla İlişkili Bacak Ülserleri

Hidroksiüre, metotreksat, sisplatin, gemisitabin, mammalian target of rapamycin [mTOR] inhibitörleri, sunitinib ve ritüksimab gibi kemoterapötik ajanlar, allopurinol, kokain kullanımı, steroidler ve oral antikoagulanların etkisi ile alt ekstremitede ülsere lezyonlar gelişebilir.^{27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37} Bu ajanların toksik,

alerjik, antiproliferatif etkileri, vaskülit ve trombojenik vaskülopati yapıcı etkileri bu tablolardan sorumlu tutulmaktadır.

Tanıda hasta öyküsünün önplana çıktığı bu tip ülserlerde farklı lokalizasyonda, birden çok ülser görülebilmektedir.

Suçlu ajanın kesilmesi ve diğer ülserlerdeki gibi antiseptik yara bakımı, bacak istirahati ile hızlı remisyon izlenir.

İnflamatuvar-Granümatöz Hastalıklar ve Bacak Ülserleri

Pyoderma gangrenozum, pannikülitler, Sweet sendromu, skleroderma ve Crohn hastalığı (metastatik Crohn) gibi inflamatuvar hastalıklar ve sarkoidoz, nekrobiyozis lipoidika ve nekrobiyotik ksantogranülom gibi granümatöz hastalıklar tedavilere dirençli, kronik bacak ülserlerine neden olabilmektedir.^{38,39,40,41,42}

Hasta öyküsü, fizik muayene bulguları ve histopatolojik inceleme bu hastalarda tanıya yardımcıdır.

Tedavide antiseptik yara bakımı, yara örtüleri ve altta yatan hastalığa göre sistemik ajan kullanımı önerilmektedir.

Metabolik Hastalıklar ve Bacak Ülserleri

Metabolik ve genetik hastalıklardan en sık kalsinozis kutis, gut hastalığı, Werner Sendromu, lökosit adezyon defektleri, prolidaz enzim eksiliği ve Klinefelter Sendromunda bacak ülserleri görülmektedir.

Bu hastalarda sendroma ait diğer bulgular tanıyı kolaylaştırmakla birlikte histopatolojik inceleme ve radyolojik inceleme tanıda yardımcı olabilir.

Kalsiflakside arterlerin kalsinozisi ve trombozisi sonucu deri ve subkutan dokuda iskemik nekroz görülmektedir.⁴³ Werner sendromu ve prolidaz enzim eksikliği gibi otozomal resesif kalıtılan genetik hastalıklarda ise kollajen sentezi ve yara iyileşmesinin bozulması sonucu kronik bacak ülserleri görülebilmektedir.^{44,45}

Klinefelter sendromunda bacak ülserleri sık görülmekle birlikte genellikle multifaktöriyeldir. Kronik venöz yetmezlik, obezite, alt ekstremitede arteriyel displazi varlığı ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 düzeyinin artmış düzeyleri ve az sayıda vakada arteriyel yetmezlik ve periferik damar hastalığına bağlı bacak ülseri gelişimi bildirilmiştir.^{46,47} Bu hastalarda yerel ve/veya sistemik androjen uygulamaları ile bacak ülserlerinde belirgin remisyon izlendiği belirtilmektedir.^{47,48}

Kaynaklar

1. Velasco M. Diagnostic and treatment of leg ulcers. *Actas Dermosifiliogr.* 2011; 102: 780-790.
2. Phillips T. *Ulcers.Dermatology'de.Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP,ve ark. 2.Baskı. Spain, Mosby,2008: 1597-1614.*
3. Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation* 2014; 130: 333-346.
4. McDaniel JC, Roy S, Wilgus TA. Neutrophil activity in chronic venous leg ulcers--a target for therapy? *Wound Repair Regen* 2013; 21: 339-351.
5. Gillespie DL, Kistner B, Glass C, ve ark. Venous ulcer diagnosis, treatment, and prevention of recurrences. *J Vasc Surg* 2010; 52: 85-145.

6. Anwar MA, Georgiadis KA, Shalhoub J ve ark. A review of familial, genetic, and congenital aspects of primary varicose vein disease. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5: 460-466.
7. de Carvalho MR. Comparison of outcomes in patients with venous leg ulcers treated with compression therapy alone versus combination of surgery and compression therapy: a systematic review. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2015; 42: 42-46.
8. Lacci KM, Dardik A. Platelet-rich plasma: support for its use in wound healing. *Yale J Biol Med* 2010; 83: 1-9.
9. Beheshti A, Shafigh Y, Parsa H, Zangivand AA. Comparison of high-frequency and MIST ultrasound therapy for the healing of venous leg ulcers. *Adv Clin Exp Med* 2014; 23: 969-975.
10. Majid I. Venous leg ulcers: Other treatments. *Indian Dermatol Online J* 2014; 5: 383-385.
11. Dogra S, Rai R. Venous leg ulcer: Topical treatment, dressings and surgical debridement. *Indian Dermatol Online J* 2014; 5: 371-373.
12. Braun LR, Lamel SA, Richmond NA, Kirsner RS. Topical timolol for recalcitrant wounds. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 1400-1402.
13. Nair B. Venous leg ulcer: Systemic therapy. *Indian Dermatol Online J* 2014; 5: 374-377.
14. Dickerson JE, Slade HB. Dehydrated Amnion/Chorion Membrane and Venous Leg Ulcers. *Wound Repair Regen*. 2014 Dec 30.
15. Evangelista MT, Casintahan MF, Villafuerte LL. Simvastatin as a novel therapeutic agent for venous ulcers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2014; 170: 1151-1157.
16. Rosales A, Slagsvold CE, Jørgensen JJ, Sandbaek G. [Surgical treatment of chronic venous insufficiency]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2009; 129: 2378-2380.
17. Grey JE, Harding KG, Enoch S. Venous and arterial leg ulcers. *BMJ* 2006; 332: 347-350.
18. Nobbe S, Hafner J. [Martorell Hypertensive Ischaemic Leg Ulcer.] *Zentralbl Chir* 2014 Oct 21.
19. Yazdanpanah L, Nasiri M, Adarvishi S. Literature review on the management of diabetic foot ulcer. *World J Diabetes* 2015; 6: 37-53.
20. Gulcan E, Gulcan A, Erbilin E, Tokar S. Statins may be useful in diabetic foot ulceration treatment and prevention. *Med Hypotheses* 2007; 69: 1313-1315.
21. Heublein H, Bader A, Giri S. Preclinical and clinical evidence for stem cell therapies as treatment for diabetic wounds. *Drug Discov Today* 2015 Jan 17.
22. You HJ, Han SK, Rhie JW. Randomised controlled clinical trial for autologous fibroblast-hyaluronic acid complex in treating diabetic foot ulcers. *J Wound Care* 2014; 23: 521-522, 524, 526-530.
23. Minniti CP, Delaney KM, Gorbach AM, ve ark. Vasculopathy, inflammation, and blood flow in leg ulcers of patients with sickle cell anemia. *Am J Hematol* 2014; 89: 1-6.
24. Levin C, Koren A. Healing of refractory leg ulcer in a patient with thalassemia intermedia and hypercoagulability after 14 years of unresponsive therapy. *Isr Med Assoc J* 2011; 13: 316-318.
25. Crawford JD, Wong VW, Deloughery TG, ve ark. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a red clot syndrome. *Ann Vasc Surg* 2014; 28: 122.
26. Bonilla-Abadía F, Echeverri AF, ve ark. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of vasculitic leg ulcers associated with hepatitis C virus infection. *Case Rep Rheumatol* 2012; 2012: 923897.
27. Antar A, Ishak RS, Otrock ZK, ve ark. Successful treatment of hydroxyurea-associated chronic leg ulcers associated with squamous cell carcinoma. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2014; 7: 166-169.

28. Ortoli JC, Mansouri S, Veron C, ve ark. [Epithelioid sarcoma manifesting as chronic plantar arch ulceration]. *Ann Dermatol Venereol* 1998; 125: 179-81.
29. Nemoto I, Akiyama N, Aoyagi S, ve ark. Eccrine porocarcinoma and eccrine poroma arising in a scar. *Br J Dermatol* 2004; 150: 1232-1233.
30. Bahçetepe N, Kutlubay Z, Engin B, Tüzün Y. Kemoterapi ajanlarının kutan etkileri. *Dermatoz* 2013; 4: 69-76.
31. Crittenden SC, Gilbert JE, Callen JP. Hydroxyurea-induced leg ulceration in a patient with a homozygous MTHFR polymorphism misdiagnosed as pyoderma gangrenosum. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 780-781.
32. Beqqal K, Horellou MH, Philippe A, ve ark. Skin necrosis due to fluindione treatment: a rare but serious complication. *J Wound Care* 2014; 23: 16-19.
33. Pralong P, Debarbieux S, Paret N, ve ark. [Recurrent pyoderma gangrenosum-like ulcers induced by oral anti-coagulants]. *Ann Dermatol Venereol* 2014; 141: 34-38.
34. Jó?wiak L, Ksi??ek A. Painful crural ulcerations and proteinuria as complications after several years of therapy with mTOR inhibitors in the renal allograft recipient: a case report. *Transplant Proc* 2013; 45: 3418-3420.
35. Shawwa K, Alraiyes AH, Eisa N, Alraiyes MC. Cocaine-induced leg ulceration. *BMJ Case Rep* 2013; 2013.
36. Dissemond J. [Medications. A rare cause for leg ulcers]. *Hautarzt* 2011; 62: 516-523.
37. Kluger N, Chapelle A, Jacot W, Guillot B. Lower limbs erosions induced by sunitinib. *Acta Derm Venereol* 2011; 91: 360-361.
38. Shanmugam VK, McNish S, Shara N, ve ark. Chronic leg ulceration associated with polycythemia vera responding to ruxolitinib (Jakafi®) *J Foot Ankle Surg* 2013; 52: 781-785.
39. Jockenhöfer F, Gollnick H, Herberger K, ve ark. Aetiology, comorbidities and cofactors of chronic leg ulcers: retrospective evaluation of 1?000 patients from 10 specialised dermatological wound care centers in Germany. *Int Wound J* 2014 Dec 5.
40. Franklin C, Stoffels-Weindorf M, Hillen U, Dissemond J. Ulcerated necrobiosis lipoidica as a rare cause for chronic leg ulcers: case report series of ten patients. *Int Wound J* 2013 Oct 7.
41. Al-Niaimi F, Lyon C. Severe ulcerative panniculitis caused by alpha 1-antitrypsin deficiency: remission induced and maintained with intravenous alpha 1-antitrypsin. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 227-229.
42. Ghiasi N, Alavi A, Coutts PM, Ghazarian D, Sibbald RG. Necrobiotic xanthogranuloma as an unusual cause of refractive chronic bilateral leg ulceration. *Int J Low Extrem Wounds* 2012; 11: 293-295.
43. Nayer A, Virmani S, Gonzalez-Suarez M, ve ark. Pre-uremic calciphylaxis. *Iran J Kidney Dis* 2014; 8: 252-256.
44. Fumo G, Pau M, Patta F, Aste N, Atzori L. Leg ulcer in Werner syndrome (adult progeria): a case report. *Dermatol Online J* 2013; 19: 6.
45. Solak B, Kara RO, Erdem T, Muftuoğlu T. A Case of Prolidase Deficiency Accompanying Leg Ulcers. *Int J Low Extrem Wounds* 2015 Feb 17
46. Pehlivan D, Çeşle K, Öztürk Ş, ve ark. Ender karyotipli (48, XXYY) Bir Klinefelter sendromu olgusunda arteriyel obstrüksiyon. *Türk Üroloji Dergisi* 2008; 34 : 491-494.
47. Shanmugam VK, Tsagaris KC, Attinger CE. Leg ulcers associated with Klinefelter's syndrome: a case report and review of the literature. *Int Wound J* 2012; 9: 104-107.
48. Igawa K, Nishioka K. Leg ulcer in Klinefelter's syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 62-64.

Pemfigus Takip ve Tedavisinde Gelişmeler

Pemfigus Takip Kriterleri

Rıfkiye Küçükoğlu

Giriş

Pemfigus, otoimmün büllü bir hastalık olup tedavisi bazen ömür boyu sürebilmekte, bu nedenle de hastaların gerek klinik gerekse tedavide kullanılan ilaçların etki ve yan etkileri açısından takip edilmeleri gerekmektedir. Bununla birlikte, hastalığın aktivasyon ve remisyon dönemlerinde değişebilen antikor titrasyonları ve değerleri, takibin serolojik olarak izlenmesini mümkün kılmaktadır. Buna göre, pemfigus takip kriterlerini üç ayrı başlık altında inceleyebiliriz:

1. Klinik takip
2. Verilen ilaçların yan etkilerinin takibi
3. Serolojik takip

Klinik Takip

Pemfigus, mukoza ve deriyi birlikte tutabilen, büller ve erozyonlarla seyreden, lokal ve sistemik infeksiyonlara açık ve bu nedenle de morbiditesi yüksek, nadiren de olsa mortalite ile sonlanabilen bir hastalıktır. Bu nedenle tedavi takibi sırasında öncelikli amaç, hastanın lezyonsuz seyretmesidir. Klinik seyir parametreleri, son olarak Avrupa Dermatoloji Forumu (EDF) tarafından aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır:¹

1. *Hastalık aktivite kontrolü:* Yeni lezyon çıkışının durması ve eski lezyonların iyileşmesi
2. *İyileşme döneminin bitimi:* En az 2 hafta yeni lezyon çıkışı olmaması, eski lezyonların % 80'inin iyileşmiş olması
3. *Tedavi altında tam remisyon:* Hasta minimal dozda (en az 2 aydır 10 mg/gün prednizolon ve /veya düşük dozda adjuvan tedavi alma durumu) iken yeni lezyon çıkmaması
4. *Tedavisiz tam remisyon:* Sistemik tedavi kesildikten en az 2 ay sonrasında yeni lezyon çıkmaması
5. *Alevlenme:* Hastalığı kontrol altına girmiş hastalarda ayda 3 veya fazla yeni lezyon çıkışı ve bunların 1 hafta içinde kendiliğinden iyileşmemesi.

EDF pemfigus kılavuzunda hastaların, klinik durumu kontrol altına alınana kadar 2 haftada bir, sonraki 3 aylık dönemde ayda bir, iyileşme döneminde ise ayda veya 2 ayda bir dermatolojik muayenelerinin yapılması önerilmektedir.¹

Bu öneriler, elbette ki ülkemiz şartlarına göre uyarlanabilir. Kliniğimizde pemfigus hastaları, aktivite kontrolü sağlanana kadar yatırılarak takip edilmekte, iyileşme döneminde ise hastalığın yaygın olma durumu ve has-

Tablo 1. Uzun Dönem Sistemik Steroid Tedavisinin Yan Etkileri²

Endokrin ve Metabolik	Hipotalamik-pitüiter-adrenal aks supresyonuna bağlı adrenal yetmezlik veya steroid çekilme sendromu, Cushing sendromu, hiperglisemi, hiperlipidemi, hipokalemi, hipokalsemi, alkaloz
Kardiyovasküler	Hipertansiyon, dislipidemi, periferik ödem, ateroskleroz
Gastrointestinal	Kusma, bulantı, özafajit, gastrit, peptik ülser, pankreatit, intestinal perforasyon
Oftalmolojik	Posterior subkapsüler katarakt, glokom, kanama, ekzoftalmus
Kas-İskelet Sistemi ile İlgili	Osteoporoz, osteonekroz, miyopati, kas atrofisi, çocuklarda büyüme geriliği
Psikiyatrik	Ruh durumu ve kişilik değişiklikleri, psikoz, mani, depresyon, demans
Nörolojik	Psödotümör serebri, nöbet, elektroensefalogram değişiklikleri, tremor, periferik nöropati
İmmün Sistem ile İlgili	İnfeksiyonlara artmış eğilim ³
Dermatolojik	Hirsutizm, hiperpigmentasyon, akantozis nigrikans, atrofi, stria, akne/akneiform erupsiyonlar, deri infeksiyonları, peteşi, purpura, ekimoz, yara iyileşmesinde gecikme
Jinekolojik-Obstetrik	Amenore, fetal etkiler
Hematolojik	Lökositoz, lenfopeni, monositopeni, eozinopeni, koagülasyon anomalileri

tanın ikamet ettiği yer göz önüne alınarak 2 hafta-1 ay arasında klinik kontrollere çağırılmaktadır. Ancak hasta uyumu nedeniyle bu süreler değişebilmektedir. Her gelişte klinik değerlendirmeleri, mutlaka dosyalarına ayrıntılı bir şekilde yazılmakta, tedaviye bağlı yan etkiler de bu esnada kaydedilmektedir. Hasta remisyonu girdikten sonra en az 3 aylık tedavi çizelgesi kendisine yazılı olarak verilmekte ve yine hastanın ulaşım koşulları göz önüne alınarak klinik takibi yapılmaktadır.

Verilen İlaçların Yan Etkilerinin Takibi

Pemfigus tedavisinde öncelikli olarak kullanılan kortikosteroidlerin pek çok organ üzerinde yan etkileri mevcuttur. Bu yan etkiler Tablo 1.de gösterilmiştir.

Kortikosteroid kullanımıyla ilgili olarak hastalar, tedavi ve tedavinin olası yan etkileri hakkında bilgilendirilmeli ve düzenli aralarla izlenmelidir. Muayene sırasında kan basıncı ölçülmeli; glukoz, serum elektrolitleri ve lipid profilini içeren laboratuvar tetkikleri istenmelidir. İnfeksiyonlar dışlanmalı; gastrointestinal, psikiyatrik yan etkiler ve doğurganlık çağındaki kadınlarda menstrüasyon düzensizlikleri ile gebelik sorgulanmalıdır. Rutin olarak her 6-12 ayda bir oftalmolojik muayene yapılmalı ve kemik yoğunluğu ölçülmeli; osteoporoz saptanan hastalar, uygun şekilde tedavi edilmelidir. Hastalar tedavi kesildikten 1 yıl sonrasında kadar adrenal yetmezlik ve osteoporoz durumunda kırık riski açısından izlenmelidir.⁴

Hastaların vücut ağırlığı düzenli olarak ölçülmeli; hastalara düzenli egzersiz yanında sodyumdan fakir, potasyumdan ve proteinden zengin, glisemik indeksi ve kalorisi düşük bir diyet önerilmelidir.

Sistemik steroid tedavisi sırasında araya giren infeksiyon veya diğer stres durumlarında, adrenal yetmezliği önlemek için stres dozu yapılmalıdır.

Diğer taraftan kullanılan adjuvan tedavilerin de yan etkileri değerlendirilmelidir. Azatiopirin kullanımında ilk 1 ay içinde ortaya çıkabilen lökopeni veya karaciğer enzimlerinde yükselme; Mikofenolat kullanımında

%36 oranında görülen gastrointestinal yan etkiler,doza bağlı hematolojik yan etkiler ve lipidlerde yükselme; Metotreksat kullanımında karaciğer enzimlerinde yükselme; Dapson kullanımında hemolitik anemi ve met-hemoglobinemi laboratuvar inceleme ile takip edilmelidir.^{1,5}

Serolojik Takip

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. Bu amaçla serolojik takip için a) İndirekt immunfloresan inceleme, b) ELİSA ile desmoglein 1 ve 3 antikor düzeylerini saptama yöntemleri kullanılmaktadır.

İndirekt İmmunfloresan Test (İİF)

Pemfiguslu hasta serumlarında IgG antikorlarının saptanmasından sonra, indirekt immunfloresan inceleme tanı ve tedavi takibinde kullanılmaya başlanmıştır.^{6,7}

Serumda dolaşan IgG tipi antikorların gösterildiği indirekt immunfloresan 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, sistematik lupus eritematozus, büllöz pemfigoid, sikatrisyel pemfigoidde yalancı pozitiflikler görülebilmektedir. İİF incelemede saptanan antikor titrasyonları genellikle hastalığın aktivitesi ile paralellik göstermekte olup tedavi takibinde kullanılır.^{8,9}

İİF test, pemfigusta tedavi takibinde kullanıldığında, serum örnekleri titre edilerek her dilüsyon için ayrı ayrı pozitiflik saptaması yapılır. Serum ,1/10 dan başlanarak pozitifliğin bittiği noktaya kadar sulandırılır. Titrasyon sayısı artırıldıkça (örneğin 1/360) pozitiflik azalır.Remisyona giren bir hastada pozitiflik, 1/10 titrasyona kadar düşer ,hatta negatifleşir. Semikantitatif olan bu testte, mikroskop başındaki kişinin dokudaki floresanı objektif olarak değerlendirmesi,floresan veren dokuyu iyi tanınması ve artefaktları değerlendirebilmesi gerekir.Aksi takdirde yanlış pozitif sonuçlar ortaya çıkabilir.¹⁰

Desmoglein Elisa Testi (Dsg Elisa)

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 1990'ların sonlarında kullanılmaya başlanmıştır.¹¹

Yine hasta serumundan yapılan 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.Bu testte hasta serumundaki antikorlar ,renk okuyucusu ile sayısal olarak değerlendirilir.Sayı yüksek ise antikor oranı da yüksek demektir.Hastalık iyileşmeye gittikçe sayısal antikor düzeyinin düşmesi beklenir. Dsg ELİSA testinin İİF tekniğe göre bazı üstünlükleri 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.¹⁰

Serolojik Takip Çalışmaları

Pemfigus tedavi takibinde ,Dsg ELİSA testinin İİF teste göre daha üstün olduğunu belirten çalışmalar yapılmış olup,^{12,13,14} bunun aksini yani İİF incelemenin hala daha iyi olduğunu savunan çalışmalar da mevcuttur.¹⁵

Dsg ELİSA testi ,tedavi öncesi en yüksek,remisyona giren hastalarda en düşük düzeyde,relapsta ise artmış bulunmuştur.¹⁶ Bu konuda yapılan bir çalışmada ,relapslar sırasında anti Dsg 1'in sensitivitesi %79, spesifitesi %87 olarak bildirilmiş, ancak anti Dsg 3 mukozal tutulum ve alevlenmelerde artış göstermemiştir.¹⁷Aynı çalışmada anti Dsg-1'in Dsg3 e göre ,pemfigus takibinde daha değerli olduğu, relaplarda artış gösterdiği, ancak yine de her iki antikoron da izlenmesi gerektiği vurgulanmıştır.¹⁷

Dsg'lerin, hastalar klinik remisyona girmiş olsa dahi, İİF incelemeye göre,yüksek kalabilecekleri öne sürülmüştür.^{12,18}

Son olarak EDF tarafından yayınlanan Pemfigus kılavuzunda1,her 3-6 ayda bir ELİSA (anti Dsg3 ve/veya Dsg1),eğer yoksa İİF inceleme yapılması önerilmektedir. Ayrıca hem Dsg 3,hem de Dsg 1 antikollarının hastalığın klinik aktivite göstergesi olarak kabul edildiği ve tedavinin düzenlenmesinde yol gösterici oldukları vurgulanmıştır.¹

Sonuç olarak, tedavi seyrinde Dsg'lerin remisyondaki hastalarda, İİF incelemeye göre yüksek kalmasının yanı sıra, relapslarda ve remisyonlarda anti Dsg3'ün hastalığın şiddeti ile dalgalanma göstermediği konusundaki çalışmalar, bu tekniğin hala tartışmalı yönleridir. Oysa ki, 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 antikolları her hastada farklı değerlerde bulunduğu için ,hastaya özgü bir antikor düzey haritası, bu uzun tedavi sürecinde izlem açısından çok değerli olacaktır.

Kaynaklar

1. Hertl M, Jedlickova H, Karpati S, Marinovic B, Uzun S, Yayli S, Mimouni D, Borradori L, Feliciani C, Ioannides D, Joly P, Kowalewski C, Zambruno G, Zillikens D, Jonkman MF: Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment - guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29: 405-414.
2. Jackson S, Gilchrist H, Nesbitt Jr LT: Update on the dermatologic use of systemic glucocorticosteroids. Dermatol Ther 2007; 20: 187-205.
3. Lehman JS, Khunger M, Lohse CM: Infection in autoimmune bullous diseases: a retrospective comparative study. J Dermatol. 2013; 40: 613-619.
4. Babuna G, Küçüköğlü R: Dermatolojide Steroid Kullanımı ve Koruyucu Hekimlik. Türkiye Klinikleri J.Dermatol. Special Topics 2010; 3: 133-139.
5. Küçüköğlü R: Dapson, 9.Dermatolojide Gelişmeler Kitabı .s 207-213, Veritas Basım Merkezi Ltd.Şti, İstanbul 2011.
6. Beutner EH, Jordon RE: Demonstration of skin antibodies in sera of pemphigus vulgaris patients by indirect immunofluorescent staining. Proc Soc Exp Biol Med 1964; 117: 505-510.
7. Harman KE, Gratian MJ, Bhogal BS, Challacombe SJ, Black MM: The use of two substrates to improve the sensitivity of indirect immunofluorescence in the diagnosis of pemphigus. Br J Dermatol 2000; 142: 1135-1139.
8. Bystryn JC: Interpretation of immunofluorescence tests in dermatology. Prog. Dermatol. 1985; 19: 1-8.

9. Ioannides D, Lazaridou E, Rigopoulos D: Pemphigus, J Eur Acad Dermatol.Venereol . 2008; 22: 1478-1496.
10. Küçüköğlü R: Pemfigus Tedavi Takibinde Kullanılan Yöntemlerin Değeri. 10.Dermatolojide Gelişmeler Kitabı s.205-208 ,Veritas Basım Merkezi Ltd.Şti, İstanbul 2013.
11. Ishii K, Amagai M, Hall RP, Hashimoto T, Takayanagi A, Gamou S, Shimizu N,Nishikawa T: Characterization of autoantibodies in pemphigus using antigen-specific enzyme-linked immunosorbent assays with baculovirus-expressed recombinant desmogleins. J Immunol 1997; 159: 2010-2017.
12. 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.
13. 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.
14. Weiss D, Ristl R, Griss J, Bangert C, Foedinger D, Stingl G, Brunner PM: Autoantibody levels and clinical disease severity in patients with pemphigus:comparison of aggregated anti-desmoglein ELISA values and indirect immunofluorescence titres. Acta Derm Venereol. 2014 Nov 26. doi: 10.2340/00015555-2023. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25423997
15. Bellon N, André C, Sbidian E, Ortonne N, Wolkenstein P, Chosidow O,Ingen-Housz-Oro S: The value of anti-desmoglein enzyme-linked immunosorbent assay in the immunological follow-up of pemphigus. Dermatology 2014; 229: 256-262.
16. 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.
17. 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.
18. Nakahara T, Takagi A, Yamagami J, Kamiya K, Aoyama Y, Iwatsuki K, Ikeda S: High anti-desmoglein 3 antibody ELISA index and negative indirect immunofluorescence result in a patient with pemphigus vulgaris in remission: evaluation of the antibody profile by newly developed methods.JAMA Dermatol 2014; 150: 1327-1330.

Pemfigusta Ne Zaman IVIG

Suhan Günaştı Topal

Giriş

Pemphigus, epidermal adezyon molekülü olan desmogleinlere karşı Ig G tipi otoantikorlarının oluştuğu hayati tehdit eden mukokutanöz büllöz bir hastalıktır. Pemfigus tedavisinde amaç hastanın remisyona girmesini bu remisyon halininin tercihan ilaçsız sürdürülmesini sağlamaktır. Bunu yaparken de tedavi yan etkilerini en aza indirmektir. Sistemik kortikostereoid tedavisinden önce neredeyse daima fatal olan bu hastalığın mortalitesi günümüzde %5 dolaylarına çekilmiştir. Etkili bir tedavi bulunmuş olmasına rağmen yeni tedavi arayışları devam etmektedir. Çünkü i) eskiden hastalığın kendisi mortalite nedeniyle günümüzde mortalitenin neredeyse tamamı tedavi yan etkilerine bağlı gelişmektedir. Ölüm gelişmesi bile osteoporoz, infeksiyonlar, katarakt, diabetes mellitus, hipertansiyon, gastrointestinal perforasyon, aseptik kemik nekrozu gibi ciddi morbiditeler gelişmektedir. En önemli ölüm nedeni immünoşüpresyona bağlı gelişen sepsistir¹ ii) yeni tedavilerin hiçbiri pemfigusun temel patolojisine yönelik değildir. Pemfigus kandaki bir ya da birkaç anormal antikor nedeniyle oluşur. Tedaviler anormal antikorları selektif olarak ortadan kaldırmaktan ziyade nonspesifik olarak tüm antikorları hedef alırlar. Bu nedenlerden dolayı özellikle dirençli, yaygın lezyonları olan ve hızla progresyon gösteren hastalarda yüksek doz sistemik kortikosteroide alternatif tedavi seçenekleri geliştirilmiştir. Bunlardan biri olan intravenöz immüoglobulin (IVIG) binlerce donöre ait plazmadan elde edilir. Çoğunlukla IgG ve az miktarda da IgA'dan oluşur; bazı sitokinler ve diğer Ig'ler de içerebilir. Yüksek doz IVIG'in immünmodülatör kapasitesi vardır ve şiddetli otoimmünbüllü hastalıkların tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.²

IVIG anti-idiopatik antikorları sayesinde otoantikorları nötralize eder, B ve T hücre fonksiyonlarını ayarlar, kompleman ve sitokin üretimini ve salınımını inhibe eder, inhibitör Fc reseptörlerini uyarır, dendritik hücrelerinin gelişimini ve farklılaşmasını engeller ve kortikosteroidlere hassasiyeti artırır. Ayrıca IVIG patojenik IgG'lerin yıkımını hızlandırır ve pemfigusta kültüre keratinositlerde IgG aracılı akantolizisi azalttığı da gösterilmiştir.^{3,4} IVIG sikluslar halinde genellikle 2 gr/kg dozunda 2-5 gün uygulanır. İdeal siklus sıklığı ve kaç kez uygulanacağı bilinmemektedir. Aktif hastalığı kontrol altına almak için sıklıkla her iki haftada bir ve 3-5 siklus şeklinde kullanılırken; kronik hastalığın tedavisinde birkaç yıl gibi daha uzun süre ve daha uzun aralıklarla kullanılmaktadır.^{5,6,7}

IVIG pemfigus vulgaris ve pemfigus foliaceusta kullanılmıştır.^{8,9,10} Aktif hastalıkta, konvansiyonel tedavilere cevap vermeyen veya bu tedavilere karşı ciddi ve katastrofik yan etkiler gelişenlerde; kronik hastalıkta ise remisyona sağlamak ve kortikosteroidlerin dozunu relaps olmadan azalmak için kullanılır. Pemfigusun tedavisinde ilk defa 1989 yılında 3 hastada ve 2 g/kg dozunda kullanılmıştır.¹¹ Tek doz ve adjuvan tedavi olmadan uygulanmış ve yararlı etkisi gösterilememiştir. Bir yıl sonra prednizolonla kombine (70 mg/gün) 6 siklus uygulanmış ve klinik remisyon elde edilmiştir.¹² IVIG tedavisinin etkisinin irdelendiğinde bir derlemede kortikosteroidlerle birlikte IVIG alan 150 pemfiguslu hastanın %90'nında serum antikorlarında düşme ile birlikte klinik düzelmeye görülmüştür.¹³ IVIG ile beraber tedaviye azatiyopürin,

siklofosfamid gibi sitotoksik ajanların eklenmesi hem pemfigus antikörlerinin daha hızlı ve sabit düşmesini sağlarken hem de rebound fenomeninin önlenmesinde etkili olmuştur.

IVIg tedavisinin ciddi yan etkileri vardır ve bu yüzden yarar/risk oranı göz önünde bulundurularak tedaviye başlanmalıdır. Ig A eksikliği olanlar ile, kardiyak, renal hastalığı veya migreni olanlar ciddi yan etki gelişimi açısından özellikle risklidirler. Tedaviye başlamadan önce bazı testler yapılmalıdır. Bunlar; serum Ig A düzeyi, karaciğer, böbrek fonksiyonları, idrar tetkiki (böbrek disfonksiyonu açısından), kan basıncı (kardiyak hastalık açısından) ve serum immün kompleksleridir. Pemfigus antikörlerinin değişimine tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında periyodik olarak bakılmalıdır. İnfüzyondan önce non-steroidal anti-inflamatuar ve antihistaminlerin kullanımı baş ağrısı, kas ağrısı, ateş, üşüme, titreme, bulantı, kusma, huzursuzluk gibi infüzyon aracılı yan etkilerin ortaya çıkmasını azaltabilir. Yorgunluk, ateş ve mide bulantısı gibi şikayetler infüzyon sonrasında da gelişebilmekte ve 24 saat kadar devam etmektedir. Deri lezyonları ekzematöz döküntüler, ürtiker, likenoid reaksiyonlar, kaşıntı ve peteşi şeklindedir. Daha nadir görülen ama daha şiddetli yan etkiler tromboembolik olaylar, hemolitik anemi, akut akciğer hasarı, aseptik menenjit, anafilaksi ve renal tubuler nekrozdur.^{14,15}

Kaynaklar

1. Uzun S. Pemfigus: Klinik Deneyimlerimiz ve Dirençli Olgularda Tedavi Seçenekleri. *Turkderm* 2008; 42 Özel Sayı 1: 10-12.
2. Seidling V, Hoffmann JHO, Enk AH, Hadaschik EN. Analysis of High-dose Intravenous Immunoglobulin Therapy in 16 Patients with Refractory Autoimmune Blistering Skin Disease: High Efficacy and No Serious Adverse Events. *Acta Derm Venereol* 2013; 93: 346–349.
3. Li N, Zhao M, Hilario-Vargas J, et al. Complete FcRn dependence for intravenous Ig therapy in autoimmune skin blistering diseases. *J Clin Invest* 2005; 115: 3440-3450.
4. Arredondo J, Chernyavsky AI, Karaoui A, et al. Novel mechanisms of target cell death and survival and of therapeutic action of IVIg in Pemphigus. *Am J Pathol* 2005; 167: 1531-1544.
5. Jolles S, Hughes J, Whittaker S. Dermatological uses of high-dose intravenous immunoglobulin. *J Am Acad Dermatol* 1998; 134: 80-86.
6. Dickler HB, Gelfand EW. Current perspectives on the use of intravenous immunoglobulin. *Adv Intern Med* 1996; 41: 641-680.
7. Messer G, Sizmman N, Feucht J, Meurer M. High dose intravenous immunoglobulins for immediate control of severe pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 1995; 133: 1014-1016.
8. Harman KE, Black MM. High-dose intravenous immune globulin for the treatment of autoimmune blistering diseases: an evaluation of its use in 14 cases. *British Journal of Dermatology* 1999; 140: 865.
9. Bholk, N. S., Ahmed, A.R. Influence of IVIg therapy on autoantibody titers to desmoglein 1 in patients with pemphigus foliaceus. *Clinical Immunology* 2002 105:192-198.
10. Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of patient with pemphigus vulgaris unresponsive to conventional immunosuppressive treatment. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 679-690.
11. Tappeiner G, Steiner A. High-dosage intravenous gamma globulin: therapeutic failure in pemphigus and pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 684-685.
12. Humbert P, Derancourt C, Aubin F, et al. Effects of intravenous gamma-globulin in pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 326.
13. Gürcan HM, Jeph S and Razzaque AA. Intravenous Immunoglobulin Therapy in Autoimmune Mucocutaneous Blistering Diseases A Review of the Evidence for its Efficacy and Safety. *Am J Clin Dermatol* 2010; 11: 315-326.
14. Prajapati V, Mydlarski PR. Advances in Pemphigus Therapy. *Skin Therapy Lett* 2008; 13: 4-7.
15. Özden MG, Turanlı AY. Pemfigus tedavisinde yenilikler. *J Exp Clin Med* 2013; 30: S1-S8.

Pemfigus Takip ve Tedavisinde Gelişmeler

Pemfigusta Ne Zaman Ritüksimab

Mustafa Tunca

Giriş

CD20 antijeni 33–35 kDa ağırlığında bir fosfoprotein olup, erken pro-B'den itibaren B lenfositlerin geç evrelerine kadar bulunur ve pan-B marker olarak kabul edilmektedir. Ancak B lenfositlerden gelişen plazma hücrelerinde bulunmaz.^{1,2} CD20'nin B lenfositlerinin gelişimindeki rolü açık değildir. CD20'den yoksun bırakılan farelerde lenfosit gelişimi normaldir.³ CD20 hücre yüzeyinden seruma dökülmez ve salınmaz. Bu nedenle antiCD20 ilaçların serbest dolaşan antijenlerle bloke olması söz konusu değildir. Antikora bağlanması ekspresyonunu etkilemez ve bu yolla bir etkinlik kaybı oluşmaz.

Ritüksimab B lenfositler üzerinde bulunan CD20 proteinine karşı oluşturulmuş kimerik yapıda (fare/insan) bir monoklonal antikordur. Fare kaynaklı olarak sadece CD20'ye bağlanan Fab bölgesi bulunurken geri kalan kısmını insan immün globulini G1 ağır zinciri ve kappa hafif zincir sabit bölgeleri oluşturmaktadır.¹

CD20'nin fonksiyonları tam olarak anlaşılmış değildir. Ancak yapılan çalışmalar bu antijenin, hücre içi tirozin kinaz sinyallerini başlatarak ve hücre içi kalsiyum regülasyonu yoluyla B hücre aktivasyonunda ve proliferasyonunda rol aldığını göstermiştir. CD20'nin monoklonal antikora bağlanarak bu fonksiyonlarını bloke etmekte ve apoptozise neden olmaktadır. Antikora bağımlı hücre aracılı sitoksisite ve komplemana bağımlı sitotoksitenin de ritüksimabın B hücrelerini yok etmesinde yardımcı olan diğer mekanizmalar olduğu düşünülmektedir.¹

CD20'nin lenfomalı hücrelerde ekspresyonu nedeniyle ilk olarak ritüksimab lenfomaların tedavisinde denenmiş ve 1997 yılında B-hücreli non hodgkin lenfomada FDA tarafından kanser tedavisi için onaylanan ilk biyolojik ajan olmuştur.⁴ Otoimmün hastalık olarak FDA'den ilk olarak romatoid artrit için 2006'da onay almıştır.

Ritüksimabın günümüzdeki FDA tarafından onaylanan endikasyonları nonhodgkin lenfoma, kronik lenfositik lösemi, romatoid artrit ve Wegener granüloatozudur.⁵ Ancak pek çok otoimmün hastalıkta ve özellikle otoimmün büllöz hastalıklarda etkinliğini gösteren yayınlar mevcuttur. Pemfigus vulgariste kullanımıyla ilgili faz 3 çalışmaları devam etmektedir.⁶

Ritüksimab pemfigusta oldukça etkili olmasına rağmen, bu hastalıkta ne zaman ve hangi dozda kullanılacağı netleşmiş değildir. Genelde kabul gören ve tedavi rehberlerine giren öneri, konvansiyel tedavilere cevap vermeyen refrakter olgularda kullanılmasıdır.^{7,8} Mart 2015'te yayınlanan Avrupa pemfigus tanı ve tedavi rehberinde bir immüno-supresif ilaçla kombine olarak 10 mg.dan fazla prednisolona bağımlı kalan hastalarda endike olduğu belirtilmiştir.⁸ Bunun dışında konvansiyonel tedaviler için kontrendikasyon

Doç. Dr. Mustafa Tunca
Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, Ankara
E-Posta: mtunca@gata.edu.tr

bulunan hastalar ve ciddi yan etkiler nedeniyle konvansiyonel tedavileri kullanamayan hastalarda da kullanılmaktadır.

Ritüksimabın Amerikada kullanılan güncel prospektüsünde herhangi bir kontrendikasyon belirtilmemiştir.⁵ Ancak “şiddetli enfeksiyon durumunda kullanılması önerilmez” uyarısı mevcuttur. FDA gebelik kategorisi C'dir. Prospektüsünde ritüksimab kullanımı sırasında ve bırakıldıktan sonra 12 ay boyunca etkili doğum kontrolü önerilmektedir.⁵ İlk onay aldığı 1997 prospektüsünde fare proteinlerine karşı aşırı duyarlılık bir kontrendikasyon belirtilmiş, ancak daha sonra bu ifade kaldırılmıştır.

Amerikan prospektüsünde kontrendikasyon bildirilmemesine rağmen genel olarak;

- Ritüksimab alerjisi durumunda
- Gebelikte
- Aktif ve ciddi enfeksiyon varlığında
- Şiddetli kalp yetmezliği durumunda, kontrendike olduğu kabul edilmektedir(9).

Türkiye'deki prospektüsünde de;

- Ritüksimab'a, diğer benzer proteinlere veya ilacın içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine alerji,
- Aktif, ciddi bir enfeksiyon varsa veya bağışıklık sistemi çok zayıflamışsa,
- Ciddi kalp yetmezliği veya ciddi, kontrol altına alınamayan kalp rahatsızlığı varsa kullanılmaması gerektiği belirtilmektedir.

Çocuklarda kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. Ancak 2012 yılına kadar bildirilen 1,5 dan 11,5 yaşına kadar değişik yaşta 7 çocuk olgunun incelenmesi sonucu, çocuklarda etkili ve güvenli bir seçenek olabileceği belirtilmiştir.¹⁰

Ritüksimabın en sık karşılaşılan yan etkileri infüzyon reaksiyonlarıdır.^{9,11} Çoğunlukla hafif olmasına karşılık nadiren ölüme kadar varabilen ağır reaksiyonlar görülebilmektedir. Infüzyon reaksiyonları en sık karşılaşılan yan etkilerdir.¹¹ Ateş, grip benzeri semptomlar, bulantı, kusma, karın ağrısı ve hipotansiyon en sık karşılaşılan infüzyon reaksiyonlarıdır. Nadir görülmesine karşın hayatı tehdit edebilen, ciddi infüzyon reaksiyonları olarak anafilaksi ve anjiyoödem sayılabilir. Infüzyon reaksiyonları en çok ilk infüzyondan sonra görülmektedir. Diğer bildirilen önemli yan etkiler olarak aritmiler ve kalp durması, enfeksiyonlar, viral hepatit aktivasyonu, progresif multifokal lökoensefali, özellikle onkolojik tedavilerde görülebilen ve akut renal yetmezliğe yol açabilen tümör lizis sendromu sayılabilir.

Ritüksimab ile tedaviye başlamadan önce kontrendikasyonlar açısından detaylı anamnez alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Akciğer grafisi, EKG ve ekokardiyografi, tam kan, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, hepatit B ve hepatit C açısından tetkikler yapılmalıdır. Bazı araştırmacılar ciddi enfeksiyon riskine karşı IgG seviyelerinin de takibini önermektedir.

Ritüksimab kullanımı sırasında dikkat edilmesi gereken en önemli noktalar şunlardır;

İnfüzyon sırasında şiddetli infüzyon reaksiyonları gelişebileceğinden, uygulama yavaş infüzyon şeklinde yapılmalı, herhangi bir reaksiyon durumunda müdahale için hazırlıklı olunmalıdır. İnfüzyon öncesinde antihistamin, asetaminofen ve sistemik steroidle premedikasyon önerilmektedir.

Bazı hastalarda HBV enfeksiyonunda reaktivasyon sonucu ölüme kadar giden olumsuz sonuçlar gözleendiğinden bu açıdan hastaların monitorize edilmesi önerilmektedir.

Hastalarda kalp yetmezliği ve aritmi yönünden dikkatli olunmalı, aritmi hikayesi olan ya da aritmi gelişen hastalar infüzyon sırasında sonrasında aritmi yönünden monitorize edilmelidir.

Ritüksimab kullanımı sırasında canlı aşı yapılması önerilmez.

Ritüksimabın pemfigusta hangi doz şemasında ve hangi kombinasyonda kullanılacağına dair bir fikir birliği yoktur. Tek başına ya da değişik ajanlarla kombinasyonunu öneren araştırmacılar mevcuttur. Doz şeması olarak en çok lenfoma protokolü (LP) ve romatoid artrit protokolü (RAP) olmak üzere iki protokol önerilmektedir. Romatoid artrit protokolünde iki hafta arayla olmak üzere 1 gr IV (Düşük doz olarak ifade edilen modifikasyonunda 2 defa 500 mg olarak uygulanmaktadır), lenfoma protokolünde ise haftada bir olmak üzere 4 defa 375 mg/m², IV uygulama önerilmektedir. Ritüksimab ilk olarak lenfomada onay aldığından bu tedavideki kullanım şeması pemfigusta da kullanılmış, daha sonra romatoid artritte başka bir tedavi protokolü ile onay alınca, romatoid artrit gibi otoimmün bir hastalık olması nedeniyle bu tedavi protokolünü tercih edenler de çoğalmıştır.¹² Geçen yıl (2014) yayınlanan Japon pemfigus tedavi rehberi lenfoma protokolünü önerirken, yeni yayınlanan Avrupa pemfigus tanı ve tedavi rehberinde her iki protokol de yer almış hangisinin seçilmesi gerektiği konusunda öneride bulunulmamıştır.^{7,8}

Nisan 2015'de yayınlanması planlanan bir metaanalize göre uluslararası literatürde yayınlanan olgu ve çalışmaların tamamı değerlendirildiğinde RAP kullanılan olgu sayısının LP protokolü kullananlardan daha fazla olduğu görülmektedir.¹² Ritüksimab her iki protokolda de oldukça etkilidir. Ek bir tedaviye gerek kalmadan veya ek tedavi ile remisyon sağlananların oranı lenfoma protokolünde %84,7, romatoid artrit protokolünde %88,8'dir. Geri kalanların tamamına yakını da kısmi cevap alınan hastalardır. Ancak her iki protokolü kullanan hastaların büyük çoğunluğunda (%91) remisyonun devamını sağlayabilmek için ek kortikosteroid ve/veya immünsupresif ajan kullanımı gerekmiştir. Bu nedenle cevabın ne kadarını ritüksimabın, ne kadarının diğer ajanların oluşturduğunu tespit etmek zordur. Her iki grupta da ciddi yan etki ve mortalite oranları benzer bulunmuştur. Mortalite oranları diğer diğer immün supresif tedavilere göre daha düşük bulunmuştur. RAP protokolünü 1000 mg alan 188 hasta 500 mg alan 21 hastayla karşılaştırıldığında ise her iki grupta da etkinlik benzer seviyede iken 500 mg kullanan hastalarda ciddi yan etkilerin daha az görüldüğü dikkati çekmektedir. İki grup arasındaki sayısal farklılık ve 500 mg alan hastalardaki ortalama takip sürelerinin 1000 mg kullananlara göre daha kısa olması (21,9'a karşılık 15,5 ay) kesin bir kaniya varmayı zorlaştırmaktadır.¹²

Bu protokoller dışında ritüksimab, IVIG, immunoadsorbsiyon ve deksametazon puls tedavileriyle kombine olarak da kullanılmış ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir. İndüksiyon sonrası her 4 ila 12 haftada düzenli infüzyonlarla kullanımı da denenmiştir.¹¹ Ancak bu tip farklı protokollerle yapılan çalışmalar sınırlıdır.

Son yıllarda ritüksimabın ilk seçenek tek başına ya da sistemik kortikosteroidlerle kullanımında, kortikosteroid ihtiyacını ve buna bağlı yan etkileri önemli ölçüde azalttığı, mortalite ve ciddi yan etki sıklığının konvansiyonel tedavilere benzer, hatta daha düşük olduğu, bu nedenlerle ilk seçenek tedavi olarak kullanımının konvansiyonel tedavilere göre daha avantajlı olduğunu öne süren araştırmacıların sayısı artmaktadır.^{11,13,14} Ancak bu konudaki çalışmalar kesin karar vermek için yeterli değildir.

Kaynaklar

1. Perosa F et al. CD20: a target antigen for immunotherapy of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2005; 4: 526-531.
2. Lunardon L, Payne AS. Rituximab for autoimmune blistering diseases: recent studies, new insights. *G Ital Dermatol Venereol.* 2012; 147: 269-276.
3. Smith MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene.* 2003; 22: 7359-7368.
4. Grillo-López AJ et al. Overview of the clinical development of rituximab: first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma. *Semin Oncol.* 1999; 26: 66-73.
5. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/103705s5432lbl.pdf Erişim tarihi: 28 Şubat 2015.
6. Levesque MC. Translational Mini-Review Series on B Cell-Directed Therapies: Recent advances in B cell-directed biological therapies for autoimmune disorders. *Clin Exp Immunol.* 2009; 157: 198-208.
7. Committee for Guidelines for the Management of Pemphigus Disease, Amagai M, Tanikawa A, Shimizu T, Hashimoto T, Ikeda S, Kurosawa M, Niizeki H, Aoyama Y, Iwatsuki K, Kitajima Y. Japanese guidelines for the management of pemphigus. *J Dermatol.* 2014; 41: 471-486.
8. Hertl M, Jedlickova H, Karpati S, Marinovic B, Uzun S, Yayli S, Mimouni D, Borradori L, Feliciani C, Ioannides D, Joly P, Kowalewski C, Zambruno G, Zillikens D, Jonkman MF. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment - guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29: 405-414.
9. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, Breedveld FC, Burmester G, Dörner T, Ferraccioli G, Gottenberg JE, Isaacs J, Kvien TK, Mariette X, Martin-Mola E, Pavelka K, Tak PP, van der Heijde D, van Vollenhoven RF, Emery P; Rituximab Consensus Expert Committee. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70: 909-920.
10. Kanwar AJ, Sawatkar GU, Vinay K, Hashimoto T. Childhood pemphigus vulgaris successfully treated with rituximab. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012; 78: 632-634.
11. Kanwar AJ, Vinay K. Rituximab in pemphigus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012; 78: 671-676.
12. Ahmed AR, Shetty S. A comprehensive analysis of treatment outcomes in patients with pemphigus vulgaris treated with rituximab. *Autoimmun Rev.* 2015; 14: 323-331.
13. Cho YT, Lee FY, Chu CY, Wang LF. First-line combination therapy with rituximab and corticosteroids is effective and safe for pemphigus. *Acta Derm Venereol.* 2014; 94: 472-473.
14. Nigam R, Levitt J. Where does rituximab fit in the treatment of autoimmune mucocutaneous blistering skin disease? (Abstract) *J Drugs Dermatol.* 2012; 11: 622-625.

Pemfigus Takip ve Tedavisinde Gelişmeler

Pemfigusta Ne Zaman Mikofenolat

Emel Bülbül Başkan

Giriş

Mikofenolat mofetil (MMF) Penicillium stoloniferum'un fermantasyon ürünü olup mikofenolik asidin 2-morfolinoetil esteridir. Hızla emilerek aktif metaboliti olan mikofenolik aside dönüşür ve karaciğerde glukronidasyona uğrar. Safrayla atılır ve enterohepatik dolaşıma girer. Gastrointestinal sistem ve deride bulunan b-glukronidoz tarafından aktifleştirilir. Mikofenolatın biyoyararlanımı %100'dür ve ilk pik serum seviyesine bir saat sonra ikinci pik seviyeye 6-12 saat içinde ulaşır. Proteinlere %97 oranında bağlanır ve %90 idrarla atılır. Gebelik ilaç kategorisi D'dir ve süte geçişi bilinmemektedir. Tedaviye başlamadan bir ay öncesi ve 6 hafta sonrasına kadar gebelikten korunmalıdır. MMF kullanımına ait kesin ve göreceli kontrendikasyonlar tablo 1'de özetlenmiştir.^{1,2,3}

MMF, anti-asidler, proton pompası inhibitörleri, antiviraller, safra asidi bağlayıcılar, oral kontraseptifler, nevirapin, antikonvulzanlar, siklosporin, canlı aşılarda ve NSAİİ ile etkileşebileceğinden birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır.⁴

Etki Mekanizması

T ve B lenfositlerde bulunan de novo pürin sentezinde rol alan inozin monofosfat dehidrogenazı geri dönüşlü ve selektif olarak baskılayarak pürin metabolitlerinin ve dolayısıyla DNA sentezinin oluşumunu engeller. Adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve fibroblast fonksiyonlarını baskılar. Antikor oluşumunu engeller; T ve B lenfositlerindeki antiproliferatif etkilerinin yanında antiinflamatuvar, antitümör, antibakteriyel ve immüno-supresif etkilere sahiptir.^{5,6,7}

MMF ile kanser ilişkisi çelişkilidir. Hücre DNAsı ile birleşmediğinden ve kromozomal kırıklara yol açmadığından azatiyoprintinden daha az karsinogeniktir. MMF ile tedavi gören psoriasis hastalarında kanser riskinde artış saptanmamıştır.^{8,9}

MMF Yan Etkileri

Karsinojenite

Lenfoproliferatif hastalıklar, melanom dışı deri kanserleri (%0.4-1)

Gastrointestinal sistem etkileri

Doza bağlı bulantı, diyare, anoreksi, karın ağrısı, bulantı (%5-11)

Genitoüriner sistem etkileri

Prof. Dr. Emel Bülbül Başkan
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, Bursa
E-Posta: ebulbulbaskan@yahoo.com

Tablo 1. MMF Kontrendikasyonları

Kesin	Rölatif
Gebelik	Laktasyon
İlaca alerji öyküsü	Peptik ülser
	Hepatik/renal hastalık
	Kolestiramin gibi enterohepatik dolaşımı etkileyen ilaçların kullanımı
	Azatiyoprin kullanımı (miyleosupresyonu arttırır)

Dizüri, steril piyüri, nefrotoksisiteye yol açmaz

İnfeksiyöz

Viral, bakteriyel, atipik mikobakteri, fungal

Progresif multifokal lökoensefalopati

Hematolojik

Doza bağlı, geri dönüşlü nötropeni, anemi, trombositopeni, agranulositoz

Nörolojik

Baş ağrısı, tinnitus, insomnia, yorgunluk

Teratojenite

İlk trimestir düşükleri, kulak/yüz anomalileri, iç organ ve ekstremitte anomalileri

MMF Etkinlik

MMF'in otoimmün büllü hastalıklarda etkinliği olgu serilerindeki gözlemlerden kaynaklanmaktadır. İlk kez pemfigus hastalarında steroidden kurtarıcı ajan olarak etkinliği gösterilmiştir. Daha sonraki çalışmalarda MMF ilk basamak tedavide etkinliğini göstermiştir. Klinik çalışmalar kadın pemfigus hastalarının bu tedaviye daha iyi yanıt verdiğini ancak jeneralize formların, tedavi öncesi pemfigus skor yüksekliğinin, kasık, göğüs ön duvarı, yüz ve ekstremitte tutulumu ve tırnak distrofinin zayıf yanıtla ilişkili olduğunu göstermektedir. Günde 2 g kullanımı ile risk-yarar profili daha iyidir ve MMF ile azatiyoprine kıyasla daha hızlı klinik yanıt (24.1 hft-31.3 hft), daha geç relaps (24.hftda relaps %21.8-44.5) , daha uzun süreli cevap (186-136.5 gün) alınabilmektedir. MMF ait etkinlik verileri tablo-2'de özetlenmiştir. Pediatrik pemfigus olgularında daha yüksek dozlara gereksinim vardır ve iyi tolere edilebilmektedir. 2 g/gün dozlara yanıt vermeyen hastalarda serum düzeylerini kontrol edilmesi önerilir. Tedavi sırasında dikkat edilmesi ve izlenmesi gereken parametreler tablo-3'de özetlenmiştir. Etkinliği ortalama 8 haftada çıkar ve MMF ve MMS arasında etkinlik ve yanıt farkı yoktur. MMF tedavisinin remisyon oranına etkisi yok gibi görünmektedir ancak toplam steroid dozunu azaltır. Mikofenolat azatiyopriden daha az hepatotoksiktir.^{10,11,12,13,14}

Tablo 2. Pemfigusta MMF Ait Etkinlik ve Güvenlik Verileri

Çalışma	Hasta sayısı	İlaç rejimi	İyileşen hasta n- %	Yan etki	Yorum
Enk ve ark.	12	2 g/gün MMF+ 2 mg/kg prednizolon	12-%100	Hafif lenfopeni 9/11 GIS intoleransı 5/11 transaminaz yükselişi 3/11	AZP ve prednizolona yanıtız hastalar
Chams-Davatchi ve ark	10	2 g/gün MMF+ 2 mg/kg prednizolon	9-%90	Az	5/9 relap ilaç kesilince
Mimouni ve ark	31	35-45 mg/kg/gün MMF	22-%71	%23 yan etki	Konvansiyonellere dirençli veya kontrendike hastalar
Powell ve ark	12	500 mg başlanıp toleransa göre arttırma	8-%66	10 lenfopeni, 2 asteni, 2 herpes zoster, 1 atipik mikobakteri infeksiyonu	Dirençli olgular
Beisert ve ark	21	2 g/gün MMF+ 2 mg/kg prednizolon 2 mg/kg/gün AZP	20-%95	4/21 3.-4. derece yan etki	AZP ile karşılaştırma
Esmaili ve ark	31	2 g/gün MMF+ 2 mg/kg prednizolon	21-%67	Lenfopeni 1, viral infek. 6, kandidiyazis 14, bakteriyel infek. 4	İlk basamak adjuvan
Beisert ve ark	94	2-3 g/gün MMF+ 1-2 mg/kg/gün prednizolon	40/58-%69	2 g ile %20-3 g ile %32 yan etki	Plasebo ile karşılaştırma
Chams-Davatchi ve ark	127	2 g/gün prednizon 2 g/gün prednizon+ 2 mg/kg/g AZP 2 g/gün prednizon+ 2g/g MMF 2 g/gün prednizon+1 g/ay siklofosamid	%76.5 80% %70 %73.3	Gruplar arası fark yok	AZP kullanan grupta kortikosteroid koruyucu etki daha fazla
Baratta ve ark.	3	20-35 mg/kg/gün MMF+ 40-60 mg/gün prednizolon	3-%100	GIS intoleransı 1/3	Pediyatrik hastalar Remisyon süresi 6-19 ay
Baskin ve ark.	6	MFS 1440 mg/gün+ prednizon	6-%100	Yan etki farkı yok	3 hastada monoterapi
Bongiorno M ve ark.	10	MFS 1440 mg/gün+ prednizon (75 mg/gün)	9/10-%90	Baş ağrısı 2, kan glukoz yüksekliği 1	18 ay boyunca 30-45 günde ilerleme durdu
Simone ve ark.	16	MFS+prednizon	12/16-%75	Bildirilmedi	4.3 ayda tam remisyon

Tablo 3. MMF Başlangıç ve İzlem 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. Eskin-Schwartz M, David M, Mimouni D. Mycophenolate mofetil for the management of autoimmune bullous diseases. *Immunol Allergy Clin N Am* 2012; 309-315.
2. Chams-Davatchi C, Esmaili N, Daneshpazhooh M, Valikhani M, Balighi K, Hallaji Z, et al. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 622–628.
3. Beissert S, Mimouni D, Kanwar AJ, Solomons N, Kalia V, Anhalt GJ. Treating pemphigus vulgaris with prednisone and mycophenolate mofetil: a multicenter, randomized, placebocontrolled trial. *J Invest Dermatol*. 2010; 130: 2041–2048.
4. Sokumbi et al. Therapeutic dose monitoring of mycophenolate mofetil in dermatologic diseases. *J Am Acad Dermatol* 2013; 36-40.
5. Martin et al. Interventions for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *The Cochrane Library* 2009, Issue 2
6. Epinette WW, Parker CM, Jones EL, et al. Mycophenolic acid for psoriasis. A review of pharmacology, long-term efficacy, and safety. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 962–971.
7. Enk AH1, Knop J. Mycophenolate is effective in the treatment of pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1999 ; 135: 54-56.
8. Mimouni D, Anhalt GJ, Cummins DL, Kouba DJ, Thorne JE, Noursari HC. Treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol* 2003; 139: 739-742

9. Powell AM, Albert S, Al Fares S, Harman KE, Setterfield J, Bhogal B, Black MM. An evaluation of the usefulness of mycophenolate mofetil in pemphigus. *Br J Dermatol* 2003; 149: 138-145
10. Esmaili N, Chams-Davatchi C, Valikhani M, Farshidfar F, Parvaneh N, Tamizifar B. Treatment of pemphigus vulgaris with mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent. *Eur J Dermatol*. 2008; 18: 159-164.
11. Baratta A, Camarillo D, Papa C, Treat JR, Payne AS, Rozenber SS, Yan AC. Pediatric pemphigus vulgaris: durable treatment responses achieved with prednisone and mycophenolate mofetil (MMF). *Pediatr Dermatol*. 2013; 30: 240-244
12. Baskan EB, Yilmaz M, Tunalı S, Sarıcaoglu H. Efficacy and safety of long-term mycophenolate sodium therapy in pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009; 23: 1432-1434
13. Bongiorno MR, Pistone G, Doukaki S, Aricò M. Enteric-coated mycophenolate sodium in the treatment of refractory pemphigus. *Int J Dermatol*. 2010; 49: 693-699
14. De Simone C, Caldarola G, Perino F, Venier A, Guerriero G. Enteric-coated mycophenolate sodium as a steroid-sparing agent in pemphigus treatment: a retrospective study. *Dermatol Ther*. 2012; 25: 219-222

Dermatolojide Tedavide Yenilikler

Vismodegib'in Dermatolojideki Yeri

Nilgün Şentürk

Giriş

Hem sporadik BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM (BHK) hem de Gorlin sendromunda PTCH1 gen mutasyonu önemli rol oynamaktadır. Sporadik BHK'in %90'ında PTCH1 geninde en az bir allelik fonksiyon kaybı mutasyonu, %10'unda da SMO (smoothened homolog) geninde aktivasyon mutasyonu olduğu gösterilmiştir. Bu mutasyonlar bazal hücrelerde kontrolsüz çoğalmaya neden olan Hh yolağında sinyal iletimini başlatırlar. Bu nedenle Hh yolağının baskılanması BHK tedavisinde etkili bir stratejidir.

Cyclopamin; teratojenik, steroidal alkaloiddir ve embriyonik dönemde ortahat defektlerine neden olur. Hh sinyal yolağını SMO genine bağlanarak bloke eder. Hh hedef genlerinin aktivasyonunu baskılamakla birlikte dezavantajları (yüksek konsantrasyonda hücre ölümü, düşük afinite, düşük oral biyoyararlanım ve ideal olmayan farmakokinetik özellikler) nedeni ile daha potent türevi olan, moleküler ve farmakokinetik modifikasyonlarla etkinliği artırılmış GDC-0449 (vismodegib) geliştirilmiştir. Vismodegib Hh yolağını selektif olarak baskılayan yeni SMO inhibitörüdür, cyclopamininden daha potent ve farmasötik özellikleri daha iyidir. Ocak 2012'de FDA tarafından cerrahi veya radyoterapinin uygun olmadığı veya cerrahi sonrası relaps göstermiş lokal olarak ilerlemiş veya metastatik BHK'da onay almıştır.

Etki Mekanizması

1970'lerde meyve sineklerinde yapılan araştırmalarda embriyonik gelişmeyi etkileyen 50'den fazla gen saptanmıştır. Bu genlerden biri mutasyona uğraması sonucu larvaların üzerinde kirpiye benzer dikensi çıkıntılar gözlenmiş ve bu nedenle "hedgehog yolağı" ismi verilmiştir. Hh yolağı hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonunun majör regülatördür. Memeli hücrelerinde nöral tüp, aksiyal iskelet, deri ve saçın embriyonik gelişimi sırasında ve yara iyileşmesinde, Hh en çok kullanılan sinyal iletim yolağıdır.

Yetişkinlerde Hh yolağı normalde kök hücre, deri ve kıl follikülü dışında inaktiftir. BHK Hh yolağındaki mutasyonlarla ilişkilidir. BHK dışında Hh sinyali medulloblastoma, kolon, prostat, meme, akciğer ve hematolojik malignitelerde de aktiftir. İnsanlarda, normalde inaktif olan Hh sinyal iletimi, Hh ligandının PTCH1 transmembran ligandına bağlanması ile aktive olur. Hh ligandı yoksa PTCH1 reseptör benzeri protein SMO'yu baskılar. Patch homologu 1 endojen intrasellüler agonist moleküllerin SMO'ya bağlanmasını inhibe eder ve bu molekül hücre dışına taşır. Hh proteinini PTCH1 bağlanmasını takiben PTCH1'in SMO üzerindeki baskılayıcı etkisi kaybolur. Böylece SMO aktive olur ve aktive formu da Hh sinyalini sitoplazmaya iletir.

Smoothened homolog aktivasyonu, "suppressor of fused protein" (Sufu; tümör süpresör gen) aracılığı ile GLI "family zinc finger" (GLI) inhibisyonuna neden olur. GLI protein family (GLI1-3) onkogenik genleri aktive etme potansiyeli olan 'zinc-finger' transkripsiyon faktörlerinden birisidir. Hedgehog sinyali, cubitus interruptus (Ci)/GLI 'zincfinger' familynin aktivasyon ve supresyonu arasındaki dengenin değişmesi ile iletir. Aktive Hh sinyali ve GLI1 ekspresyonu arasında güçlü bir ilişki vardır. Bununla birlikte GLI1 ekspresyonu bu yolağın aktivasyonunun en önemli indikatörüdür.

Prof. Dr. Nilgün Şentürk
Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Dermatoloji AD, Samsun
E-Posta: nilsenturk@yahoo.com

Vismodegib selektif olarak SMO proteinine bağlanarak intrasellüler sinyal iletimini baskılar ve Hh yolağını deaktive eder.

Vismodegib tarafından tümör büyümesinin inhibisyonu prelinik modellerdeki Hh yolağının aktivasyon tipine bağlıdır. BHK ve medulloblastoma hastalarında Hh yolağı, kromozom 9q57 üzerindeki mutant PTCH1 nedeni ile her zaman aktiftir. Bu disfonksiyonel genSMO nun inhibisyonunu PTCH1 aracılığı ile inhibe eder. Ligandan bağımsız modellerde vismodegib tümör regresyonuna neden olur. Ama pankreas over ve kolorektal tümörlerde, stromal veya tümör tarafından üretilen Hh ligandı Hh yolağını uyarır. Ligand bağımlı fare tümör modellerinde, hernekadar GLI mRNA seviyeleri ile ölçülen yolak baskılanması yeterli olsa da, vismodegib tümör gelişimini geciktirir ama regresyon sağlamaz.

Klinik Çalışmalardaki Etkinliği

Vismodegibin klinik etkinliği faz I ve II çalışmalarda gösterilmiştir. Faz I çalışmalarda lokal olarak ilerlemiş ve metastatik BHK da güvenlik ve farmakokinetik özellikleri değerlendirilmiş, 150 mg, 270 mg ve 540 mg dozlar ile çalışılmış, 150 mg üzerinde plazma konsantrasyonu artmadığı için çalışmalara bu dozda devam edilmiştir.

Diğer faz I çalışmada standart tedavi alamayan, dirençli, ilerlemiş veya metastatik solid tümörlerde (BHK, pankreas, medulkloblastoma ve diğer kanser tipleri) vismodegibin etkinliğini değerlendirmek amacı ile farklı dozlarda vismodegib kullanılmış ve olumlu yanıt sadece BCC ve medulloblastomada alınmıştır.

Diğer bir çalışmada da vismodegibin rosiglitazone, oral kontraseptifler ve diğer ilaçlarla etkileşimine bakılmış ve bunların seviyesinin vismodegible değişmediği gözlenmiştir.

İki adet non-randomize faz II kohort çalışmasında (ERIVANCE BCC) sadece lokal olarak ilerlemiş metastatik BCC hastalarında yanıt süresi lokal agresif hastalarda 20.3 ayken metastatik hastalarda 14.7 olarak saptanmıştır. Median toplam survival metastatik grupta 30.9 ayken lokal olarak ilerlemiş hastalığı olanlarda median survivale ulaşamamıştır.

Vismodegibin lokal olarak agresif hastalıkta etkinliğinin gösterilmesinden sonra randomize plasebo kontrollü çalışmada BCNS hastalarda BHK önlenmesi konusundaki etkinliği araştırılmış. Plaseboya göre yeni operasyon gereksinimi gösteren BHK oluşumunu azaltmış, var olan BHK ların çapını küçülmüş. Bütün tümörler iyi yanıt vermiş ve bazı hastalarda tam yanıt elde edilmiş. Bu hastalık için tanısız olan palmoplantar pitting de azalmış. Yan etkiler nedeni ile tedaviyi hastaların yaklaşık yarısı bırakmış. Yan etkileri nedeni ile BCNS hastaları vismodegibi uzun süre kullanamamış ama bu çalışma ile hastalardaki preventif rolü gösterilmiş.

Yanıtın devamının araştırıldığı bir çalışmada en iyi yanıtın alınmasından sonra vismodegibin kesilmesinin takiben tümör rekürrensi hızlı olmamış ve 1 yıldan daha uzun süre yanıt devam etmiş. Ayrıca tedaviden sonra progresyon gösterenler de tedavinin tekrarından fayda görmekteymiş.

BHK dışında over tümörleri, metastatik kolorektal kanserler, metastatik pankreas kanseri, gastrik ve gastroözefageal bileşke kanserleri, küçük hücreli akciğer kanseri, ve medulloblastomada kullanılmış. Bunlarda sadece medulloblastoma hastalarında yanıt elde edilmiş.

Vismodegibin Sık Görülen Yan Etkileri

Hastaların çoğunda hafif-orta şiddetli yan etkiler görülür. Kas spazmı, alopesi, tat alma duyusunda değişiklik, kilo kaybı en sık karşılaşılan yan etkilerdir. Faz II çalışmalarda ciddi yan etkiler hastaların %25 inde saptanmış, ama bunların çoğu ilaç ile ilgili değilmiş.

Amenore premenaposal hastaların (%30) kadarında saptanmış. Bir çok yan etkisi hafif olmakla birlikte hastaların çoğu tolere edemedikleri için ilacı bırakmaktadırlar. .

Hh sinyalleri kıl folliküllerinin istirahatden büyüme fazına geçişinde önemli bu nedenle vismodegibe bağlı alopesi sık gözlene bir yan etkidir.

Sonuç

Hh sinyal yolağının keşfi 1995 yılında Nobel ödülü almıştır. Son 10 yılda kanser gelişiminde Hh sinyalinin rolü konusundaki bilgilerin artması onkolojide sıradışı gelişmelere yol açmıştır. Vismodegib Hh yolağını inhibe eden sentetik bir moleküldür. Faz I ve II çalışmalarda lokal olarak agresif ve metastatik BHK ladra yeni bir stratejik ajan olabileceği gösterilmiştir ve FDA tarafından ,cerrahi uygulanamayan, lokal olarak agresif, metastatik hastalarda kullanımı onaylanmıştır.

Tedavideki zorluklar; ilacın kesilmesinden sonra BHK un tekrar etmesi, ilaca karşı direnç gelişmesi ve ilaca bağlı toksisitedir.

Vismodegibin lokal agresif BHK da neoadjuvan ajan olarak etkinliği ve güvenilirliği halen devam eden çalışmalarda araştırılmaktadır. Ayrıca hastaların genotipik ve fenotipik özellikleri de tedaviye iyi yanıt verenlerin belirlenmesi açısından önemlidir.

BHK ve medulloblastomada umut vaat eden sonuçlar alınsa da solid tümörlerdeki etkinliği çok iyi değildir. Bu kanser türlerinde klinik yanıtızlık Hh bağımlı malignitelerde vismodegibin rolünün sorgulanmasına neden olmuştur. Bununla birlikte vismodegibin pankreas, meme, akciğer, baş-boyun kanserleri, sarkom ve lösemilerdeki rolü birçok çalışmada halen araştırılmaktadır. Ayrıca vismodegible ilgili sağkalım verileri de henüz yeterli değildir. Bunların değerlendirilebilmesi için ilaca daha uzun süre maruz kalma ve daha uzun izlem süreleri gerekmektedir.

Sonuç olarak vismodegib iyi tolere edilen, kabul edilebilir yan etkileri olan bir ilaçtır. Lokal olarak ilerlemiş ve metastatik BHK da umut vaadedici bir ajandır.

Kaynaklar

1. Erdem GU, Sendur MA, Ozdemir NY, Yazıcı O, Zengin N. A comprehensive review of the role of the hedgehog pathway and vismodegib in the management of basal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin.* 2015; 31: 743-756.
2. LoRusso PM, Jimeno A, Dy G, et al. Pharmacokinetic dose-scheduling study of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with locally advanced or metastatic solid tumors. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 5774-5782.
3. LoRusso PM, Piha-Paul SA, Mita M, et al. Co-administration of vismodegib with rosiglitazone or combined oral contraceptive in patients with locally advanced or metastatic solid tumors: a pharmacokinetic assessment of drug-drug interaction potential. *Canc Chemother Pharmacol* 2013; 71: 193-202.
4. LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, et al. Phase I trial of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with refractory, locally advanced or metastatic solid tumors. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 2502-2511.
5. Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 1164-1172.
6. Grob JJ, Kunstfeld R, Dreno B, et al. Vismodegib, a Hedgehog pathway inhibitor (HPI), in advanced basal cell carcinoma (aBCC): STEVIE study interim analysis in 300 patients. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 9036)

7. Chang ALS, Solomon JA, Hainsworth JD, et al. Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with the hedgehog pathway inhibitor, vismodegib. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 60-69.
8. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2012; 366: 2171-2119.
9. Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, et al. Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 2180-2188.
10. Amin SH, Tibes R, Kim JE, Hybarger CP. Hedgehog antagonist GDC-0449 is effective in the treatment of advanced basal cell carcinoma. *Laryngoscope* 2010; 120: 2456-2459.

Dermatolojide Tedavide Yenilikler

Yeni Oral Kullanımlı Biyolojik Ajanlar

Ülker Gül

Giriş

Biyolojik ilaçlar, (biyofarmasötikler, biyolojik tıbbi ürünler) canlı bir organizma tarafından yapılan veya rekombinant DNA ve / veya kontrollü gen ekspresyonu vasıtasıyla bir canlı organizmadan derivate edilen ilaçlardır. Son yıllarda klasik tedavilere yanıt vermeyen bazı dermatolojik hastalıklarda kullanılmaktadır. Hastalıkların patogenezi hakkındaki yeni bilgiler eşliğinde yeni biyolojik ürün üretimi de hızla artmaktadır.¹ Sık kullanılan biyolojik ilaçların majör dezavantajı ya subkutan ya da intravenöz uygulanmaları ile pahalı olmalarıdır. Bu nedenle, proinflatuar sitokinleri modüle eden oral kullanımlı ve düşük maliyetli ilaçlara ihtiyaç duyulmaya başlanmıştır.²

Oral kullanımlı biyolojik ilaçlar 'protein kinaz inhibitörleri, fosfodiesteraz inhibitörleri ve A3 adenosin reseptör (A3AR) agonistlerinden oluşan düşük molekül ağırlıklı (molekül ağırlığı 1 kDa'dan az) moleküllerdir.³ Aşağıda oral kullanımlı biyolojik ilaçlar yer almaktadır.

A. PROTEİN KİNAZLAR VE PROTEİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ (3-8)

Protein Kinazlar (3-8)

Protein kinazlar (PK), sinyal iletimi sırasında protein fosforilasyonunu/aktivasyonunu sağlarlar. PK'lar çoğalma, yaşama ve diferansiyasyon gibi önemli işlevleri düzenler. Dermatolojik hastalıklar göz önüne alındığında inflamasyon ve hücre proliferasyonu içeren intrasellüler sinyal yoluğında kritik bir rol oynayan maddelerdir.

İnsan genomu 500'den fazla farklı PK'ı kodlar, bunlar 8 büyük gruba ayrılırlar. Aşağıda PK'ların grup adı ve özellikleri yer almaktadır:

1. AGC – Protein G'ye bağlı
2. CAMK- Kalmodilin/kalsiyum regülasyonu
3. CMGC- Siklin bağlı
4. CK1 - Kazein kinaz
5. RGC- Guanilatesiklaz ile birlikte olan reseptör
6. STE- Mitojen aktivasyonu

Prof. Dr. Ülker Gül
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, Antalya
E-Posta: ulkerkul@yahoo.com

Tablo 1. Jak ve İlgili Sitokinler

Family	Cytokines	JAK1	JAK2	JAK3	Tyk2
γ	IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15	X	X	X	
gp130	IL-6, IL-11, LIF, OSM	X			X
βc	IL-3, IL-5, GM-CSF		X		
	IFNα, IFNβ	X			X
	IL-12, IL-23		X		X
	IFNγ	X	X		
	IL-10	X			
	TNFα	X	X		X
	EPO, TPO		X		

7. TK- Tirozin kinaz

8. TKL- Tirozin kinaz benzeri (Tyrosine kinase-like)

Dermatolojide sıklıkla tirozin kinazlar kullanılır.

Protein Tirozin Kinazlar7

Protein tirozin kinazlar (PTK), protein kinazların primer gruplarından biridir. Yaklaşık 90 PTK vardır. PTK'lar 2 büyük gruba ayrılır:

- Reseptör PTK'lar (İntrensek kinaz aktiviteli hücre membran reseptörleri)

- Sitoplazmik veya nonreseptör PTK

Reseptör PTK'lar ve sitoplazmik PTK'lar grubunda farklı alt gruplar ve bunlara karşı geliştirilmiş inhibitör ajanlar bulunmaktadır. Gün geçtikçe yeni inhibitör ajanlar da tanımlanmaktadır.

Reseptör protein kinazlar grubunda yer alan ana alt gruplar ve inhibitörleri aşağıda yer almaktadır:

1. EGFR (Epidermal büyüme faktörü reseptörü): Erlotinib, Gefitinib, Lapatinib
2. VEGFR (Vasküler endotelial büyüme faktör reseptörü): Sunitinib, İmatinib, Sorafenib
3. TRK (TrkA) (Sinir büyüme faktör reseptörü): CT327
4. PDGFR (Trombosit derive büyüme faktör reseptörü): Sunitinib, İmatinib, Sorafenib, Masitinib
5. c-kit (mast/stem hücresi büyüme faktör reseptörü): İmatinib, Masitinib, Dasatinib, Nilotinib

Sitoplazmik protein kinazlar grubunda yer alan ana alt gruplar ve inhibitörleri aşağıda yer almaktadır:

1. Jak (Janus protein kinaz): Tofacitinib, Ruxolitinib
2. ABL (Abelson sıçan lösemi virüsü protein homolog'u): İmatinib, Dasatinib, Nilotinib

Tablo 2. Psoriasis Tedavisinde Çalışılan Jak İnhibitörleri

Adı	Firma adı	Spesifite
Baricitinib	Incyte, Eli Lilly	JAK1, JAK2
Decernotinib	Vertex	JAK3
Filgotinib	Galapagos, AbbVie	JAK1
Peficitinib	Astellas, Janssen	JAK1, JAK3
ABT-494	AbbVie	JAK1
Tofacitinib MR	Pfizer	JAK3, JAK2, JAK1
INCB-047986	Incyte	JAK1
AC-410	Ambit Biosciences	JAK2
INCB-039110	Incyte	JAK1
CT-1578	Cell Therapeutics	JAK2, Flt3, c-Fms

3. SRC (Sarkoma kinaz): Dasatinib

4. SYK (Dalak tirozin kinaz): Fostamatinib

PTK'lar içinde dermatolojide sıklıkla Jak inhibitörleri kullanılmaktadır.

Jak (Janus Protein Kinaz)^{3,4,5,6,7,8}: Jak sitoplazmil PK'lar içinde yer alır. Resim 1'de Jak aktivasyonu ile ortaya çıkan reaksiyon ve inhibitörlerinin etki yeri gözlenmektedir.

*STAT (Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü)

Jak'ın 4 farklı tipi vardır: Jak1, Jak2, Jak3, and TK 2 (TYK2). Farklı Jak, farklı sitokinler ilişkilidir (Tablo 1).

Tablo 2'de psoriasis için çalışması yapılan ya da yapılmakta olan Jak inhibitörü ilaçların inhibe ettiği Jak türü görülmektedir. Bu listedeki Ruxolitinib (INCB018424) ve CT327 topikal, diğerleri oral kullanılan ajanlardır.

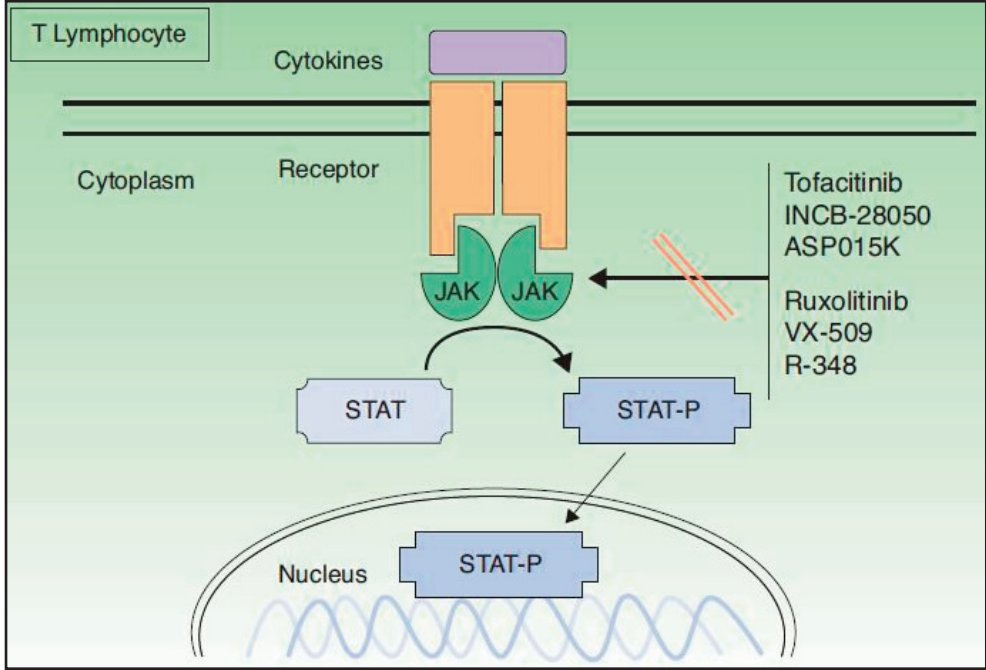
Dermatolojik Tedavide Protein Kinaz İnhibitörleri

I. Jak İnhibitörleri^{3,4,5,6,7,8}

Jak inhibisyonu ve etki şekli şekil 2'de gözlenmektedir. Jak inhibitörlerinin etki şekli ve ilaçlar aşağıda yer almaktadır.

1. *Tofacitinib^{3,4,5,6,7,8}*: Jak inhibisyonu yapan ilaçlar oral kullanımları nedeni ile subkutan ya da intravenöz kullanılan ajanlara göre kullanım kolaylığı sağlamaktadır. Tofacitinib, ülkemizde romatoid artrit tedavisi için ruhsatlıdır. Yayınlarda psoriatik artritte kullanıldığı da görülmektedir,

Tofacitinib, selektif olarak T lenfositler, B lenfositler, NK hücreler ve mast hücrelerinde bulunan Jak3'ü inhibe eder. Ayrıca IL-2, IL-4, IL-9, IL-15 ve IL-21 için ortak reseptörlerin intrasellüler sinyal iletimini suprese eder. Böylece T helper ve sitotoksik T hücrelerin proliferasyon ve aktivasyonunu bozar.



Resim 1. Jak aktivasyonu

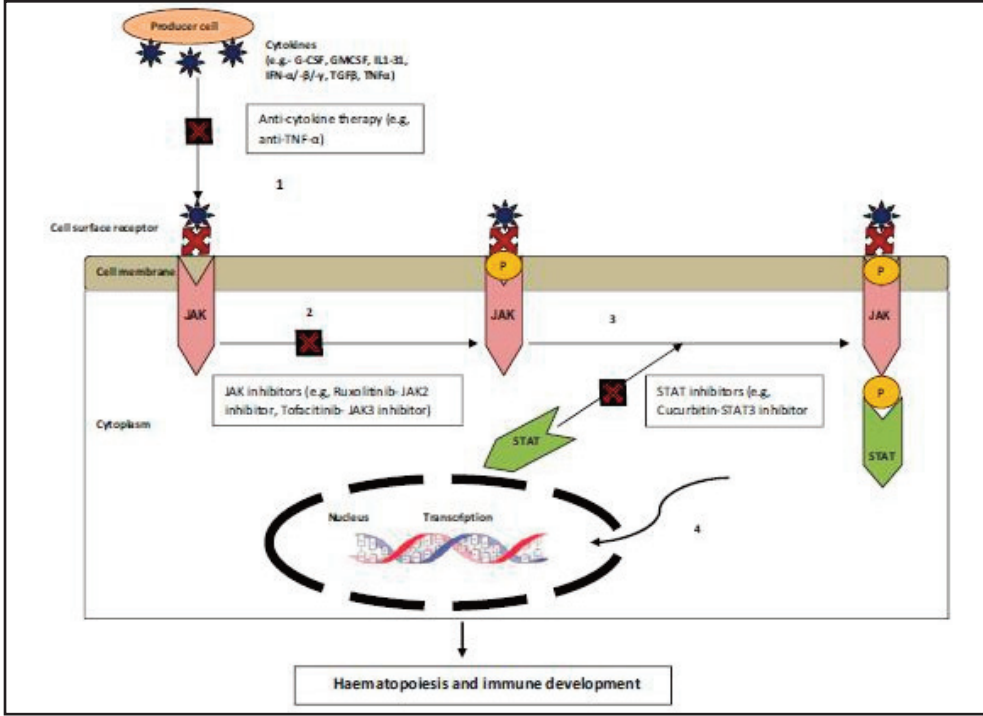
2010 EADV kongresinde sunulan faz IIb çalışmasında orta ve ciddi psoriasisli 197 olguya 12 hafta tofacinib sonuçları bildirilmiştir. PASİ 75 cevabı dozlara göre aşağıdaki gibi gözlenmiştir: 12 saat ara ile olmak koşulu ile 15 mg ilaç kullananlarda %67, 5 mg kullananlarda %41, 2 mg kullananlarda %25. Plasebo kullananlarda ise sadece %2 PASİ 75 cevabı alınmıştır. Sık rastlanılan yan etki üst solunum yolu enfeksiyonu ve baş ağrısı imiş. Doz bağımlı en sık yan etki özellikle 15 mg doz alımında gözlenen orta düzeyde anemi, nötropeni ve hiperkolesterolemidir.

Faz III klinik çalışmada günde 2 kez 5 mg kullanımında iyi etki ve güvenli kullanımın gözlemlendiği bildirilmiştir.

Böbrek yetmezliği veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda; CYP3A4 inhibitörleri (örneğin ketokonazol) alan hastalarda ve orta şiddette CYP3A4 inhibisyonu ve potent CYP2C19 inhibisyonu yapan flukonazol gibi ilaçlar kullanan hastalarda kullanılmamalıdır.

2. *Ruxolitinib*⁷: Ruxolitinib psoriasisde Th1 ve Th17'nin etken olduğu IL-12 ve IL-23 ve IFN-gama'yı içeren çeşitli sitokinlerin inhibisyonuna neden olur. Selektif olarak Jak1 ve Jak2 inhibisyonu yapar. Ancak psoriasis tedavisi amacı ile topikal ürün şeklinde kullanılmaktadır.

Şekil 2. Jak İnhibisyonu



II. Dalak Protein Kinaz'lar (SYK)⁷

SYK, sitoplazmik PTK'ların diğer bir üyesidir. Mast hücreleri, bazofiller ve makrofajlardaki IgG ve IgE reseptörleri iletişimde önemli rol oynar. Sonuç olarak proinflatuar ve alerjik cevapda, sitokinlerin salımı ve degranülasyonunda önemli etkisi vardır. Fostamatimib potent ve selektif SYK inhibitörü olan bir ön ilaçtır. Psoriasis oral tedavisi için faz II çalışması devam etmektedir.

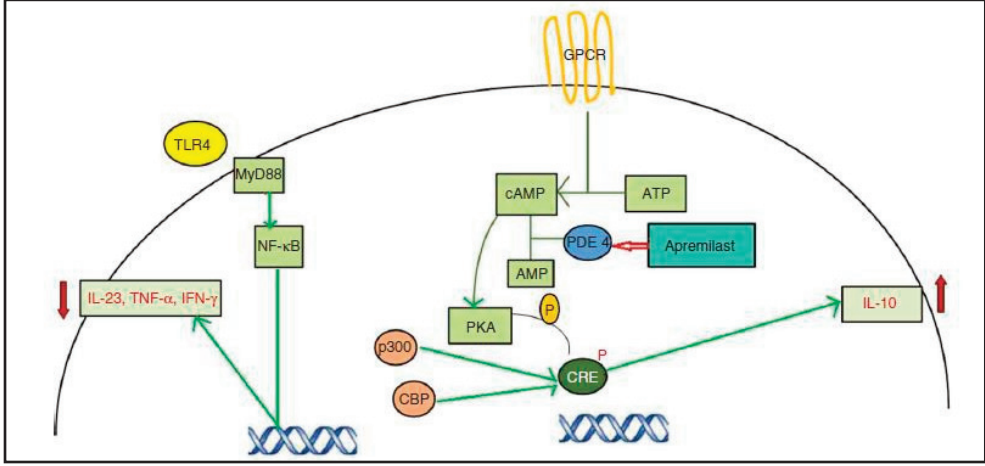
III. Diğer Protein Kinaz İnhibitörleri⁷

Epidermal büyüme faktörü (EGFR) intrinsek TK aktiviteli bir proteindir, psoriasis plağında EGFR düzeyi artmıştır. EGRF inhibitörü olan erlotinib psoriasis için faz çalışmaları devam eden bir ajandır.

Masitinib reseptör PK'lar içinde bulunan c-kit alt grubundadır. Anti mast hücre özelliği nedeni ile astma, mastositoz, romatoid artrit gibi çeşitli inflamatuvar ve neoplastik hastalıklarda önerilmektedir. Psoriasis oral tedavisinde faz II çalışması devam etmektedir.

CT327, Trka kinaz inhibitörüdür ve psoriasis patogenezinde rol alan sinir büyüme faktörü reseptörüne yüksek afinitesi vardır. Psoriasis ve atopik dermatitte topik kullanımı ile faz II çalışması devam etmektedir.

Şekil 3. Apremilast'ın Etki Şekli



IV. Protein Kinaz C İnhibitörleri⁷

Sotrastaurin protein kinaz C inhibitörü grubunda yer alan ve çalışmaları devam eden bir ilaçtır. Bu ilaç IL-12 ve IL-23 inhibisyonuna yol açan protein p40 üreten dermal hücrelerin sayısında azalma yapar. Etkinliği TNF alfa inhibisyonu ile kombine olarak protein p40'da azalma ile ortaya çıkar. Psoriasis faz çalışmasında 300 mg oral dozunun, PASİ'deki %69 azalma yapması ile en iyi sonuç alındığı bildirilmektedir.

V. Mitojen-Aktive Protein Kinazlar (MAP)⁷

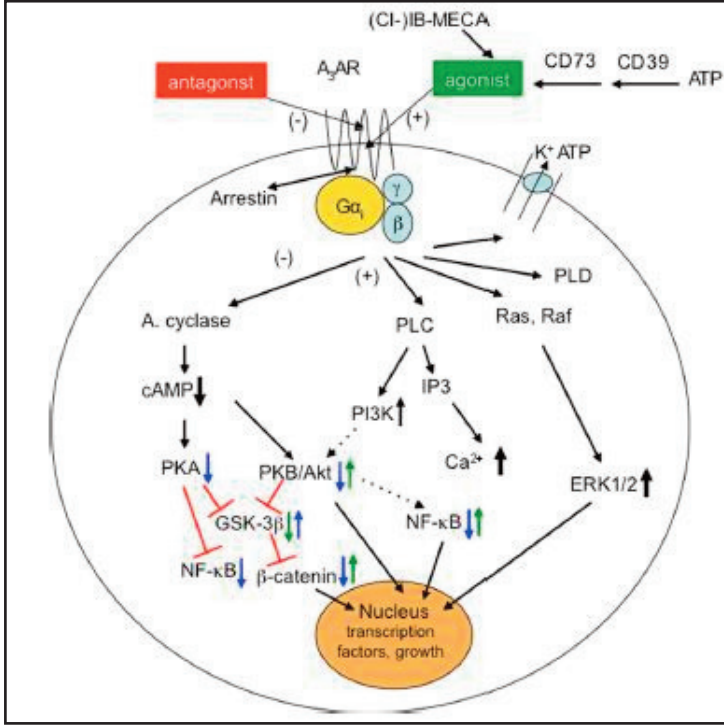
Bu grupta p38 proteini yer alır. p38 proteini psoriasis gibi inflamatuvar hastalıkların tedavisinde hedef potansiyel moleküldür. IL-1 beta ve TNF alfa gibi proinflamatuvar sitokinler ile makrofajlarda IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin sentezi için hücre sinyalinde önemli bir enzimdir. Psoriasisde faz II çalışması devam etmektedir.

B. FOSFODİESTERAZ İNHİBİTÖRLERİ^{3,9,10,11,12,13}

Fosfodiesteraz (PDE)

PDE, hücre içi ikincil haberci moleküller olan siklik adenosin monofosfat (cAMP) ve siklik guanozin monofosfatı (cGMP) hidrolize ederek parçalayan enzimdir. Bu ikincil haberciler hücrelerde yaygın olarak bulunurlar ve protein kinaz A ve B aktivasyonu üzerinden etki gösterirler. PDE ye ait 4 gen ailesi (A, B, C ve D) ve 11 izoenzimi saptanmıştır. PDE enzimleri bir çok dokuda bulunurlar ve buldukları dokulara göre farklı işlevlerde rol alırlar. PDE-4 izoenzimi yapısal (epitel hücresi, duyuusal sinirler, düz kas hücreleri, fibroblast) hücrelerde ve akciğerlerdeki inflamatuvar hücrelerde (nötrofil, makrofaj gibi) bulunur. PDE-4 inhibitörleri cAMP'in inaktivasyonunu engelleyerek hücre içindeki cAMP düzeylerini artırırlar. Sonuç olarak nötrofil,

Şekil 4. A3AR'lerin Etki Şekli



monosit ve lenfosit gibi inflamatuvar hücrelerin proliferasyonunu, kemotaksisini, aktivasyonunu ve degranülasyonunu önlerler.

PDE inhibitörleri IL-10 gibi antiinflamatuvar ajanlarının artmış sekresyonuna ve keza psoriatik lezyonda gözlenen inflamatuvar mediatörlerin salınımını inhibe etmeye katkıda bulunur.

Apremilast

Oral olarak kullanılan Apremilast, PDE 4'ü inhibe eder (Şekil 3).

Strand ve ark, 352 orta ve ciddi psoriasis vulgaris olgusunda yapılan faz IIb çalışmasında, farklı dozlarda apremilast ile plaseboyu karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada tedavi edilen olgularda, özellikle QoL skorlamasında istatistiki olarak önemli şekilde iyileşme olduğu gözlenmiştir. Apremilast ESTEEM 1 çalışmasında orta ve ciddi psoriasis vulgarisli olgulardaki özellikle zor tedavi edilen tırnak ve saçlı deri gibi alanlarda başarılı olduğu bildirilmiştir. Tedavinin iyi tolere edildiği not edilse de aşağıdaki yan etkilere dikkat çekilmiştir: 52 haftanın üzerinde günde 2 kez 30 mg kullanımda %18.7 olguda diare, %17.8 olguda üst solunum yolu enfeksiyonu, %15 olguda bulantı, %13.4 nazofarenjit, %9.6 tansiyon ve baş ağrısı, %6.5 baş ağrısı gözlemlendi. Bu çalışmada yan etkilerin çoğu az veya orta düzeyde bulunmuş; bu yan etkilerin tedavi devamında artmadığı vurgulanmıştır. Apremilast ile ayrıca Celgene şirketi tarafınca atopik dermatit ve Behçet hastalığı üzerinde çalışma sürdürülmektedir. Keren ve ark, deneysel olarak oluşturulmuş alopesia areolata da etkisini gözlemişlerdir.

C. A3 ADENOZİN RESEPTÖR (A3AR) AGONİSTLERİ^{3,14,15}

A3AR'lerin etki şekli aşağıdaki diyagramda görülmektedir (Şekil 4).

Psoriasisde etkisi ve güvenliği faz II çok merkezli, randomize plasebo kontrollü çalışma ile gösterilmiştir. Bu çalışmada 12 hafta 1,2 veya 4 mg günde 2 kez veya plasebo orta ve ciddi psoriasisli olgulara verilmiş. Tedavinin güvenli olduğu ve iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Ayrıca A3AR tedavisinin PASİ ve PGA üzerine etkisi plasebodan anlamlı olarak farklı bulunmuştur.

Sonuç olarak oral kullanımlı küçük moleküllü yeni biyolojik ilaçların bir çoğu için faz çalışmaları devam etmektedir. Yakın gelecekte dermatoloji pratiğinde birçok hastalıkta kullanmamız gündeme gelecek gibi görünmektedir.

Kaynaklar

1. Declerck PJ. Biologicals and biosimilars: a review of the science and its implications. *GoBi Journal* 2012; 1: 13-16.
2. Aslam A, Griffiths CEM. Drug therapies in dermatology. *Clinical Medicine* 2014; 1: 47-53.
3. Kofoed K, Skov L, Zachariae C. New drugs and treatment targets in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 133-139.
4. Pawson T. Regulation and targets of receptor tyrosine kinases. *Eur J Cancer* 2002; 38: 3-10.
5. Vadasz Z, Rimar D, Toubi E. The new era of biological treatments. *Isr Med Assoc J* 2014; 16: 793-798.
6. Hsu L, Armstrong AW. JAK inhibitors: treatment efficacy and safety profile in patients with psoriasis. *J Immunol Res* 2014; 2014: 283617.
7. Ortiz-Ibáñez K, Alsina MM, Muñoz-Santos C. Tofacitinib and other kinase inhibitors in the treatment of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104: 304-310.
8. Chiricozzi A, Faleri S, Saraceno R, ve ark. Tofacitinib for the treatment of moderate-to-severe psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol* 2015; 11: 443-455.
9. Poole RM, Ballantyne AD. Apremilast: first global approval. *Drugs* 2014; 74: 825-837.
10. Shutty B, West C, Pellerin M, Feldman S. Apremilast as a treatment for psoriasis. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 1761-1770.
11. Mazur M, Karczewski J, Lodyga M, ve ark. Inhibitors of phosphodiesterase 4 (PDE 4): A new therapeutic option in the treatment of psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis. *J Dermatolog Treat* 2014: 1-3.
12. Busa S, Kavanaugh A. Drug safety evaluation of apremilast for treating psoriatic arthritis. *Expert Opin Drug Saf* 2015: 1-7.
13. Strand V, Fiorentino D, Hu C, ve ark. Improvements in patient-reported outcomes with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in the treatment of moderate to severe psoriasis: results from a phase IIb randomized, controlled study. *Health Qual Life Outcomes* 2013; 11: 82.
14. Keren A, Shemer A, Ullmann Y, ve ark. The PDE4 inhibitor, apremilast, suppresses experimentally induced alopecia areata in human skin in vivo. *J Dermatol Sci* 2015; 77: 74-76.
15. Fishman P, Bar-Yehuda S, Liang BT, Jacobson KA. Pharmacological and therapeutic effects of A3 adenosine receptor agonists. *Drug Discov Today*. 2012; 17: 359-366.

Dermatolojide Tedavide Yenilikler

İmikimodun Genital Siğil Dışı Kullanımı

Teoman Erdem, Rabia Öztaş Kara

Giriş

İmikimod, 1-2 metilpropil-1H-imidazo [4,5-c] quinolin-4-amine, imidazoquinolon ailesinin sentetik bir üyesidir. Ticari olarak %5 krem formu Aldara® (MEDA) olarak temin edilebilir. Düşük molekül ağırlıklı sentetik toll-like reseptör-7 agonisti olan imikimod, immün cevap düzenleyicisidir. Hem doğal hem de kazanılmış immüniteyi uyarıcı özelliği ile antiviral, antitümoral ve immüno-regülatör rol oynar. Antiviral etkisini, periferik monosit ve makrofajları uyarıp IFN- γ , IL-12 gibi sitokinleri serbest bırakması ile sağladığı düşünülmektedir.¹ Dermatolojik hastalıkların tedavisinde non-invaziv tedavi olanağı sunan imikimod; geniş, multifokal ve yüz gibi kozmetik hassasiyet gerektiren bölgelerde, hipertrofik skar ve/veya keloid öyküsü olan, cerrahi yapılamayacak veya cerrahi müdahaleyi kabul etmeyen hastalarda uygun bir tedavi tercihi olabilir. %5 imikimod krem ilk olarak 1997 yılında ABD'de eksternal anogenital siğil tedavisinde kendisine endikasyon bulmuş olup, klinik çalışmalar sonucunda 2004 yılında bazal hücreli karsinom ve aktinik keratoz tedavisinde de alternatif tedavi yöntemi olarak kabul edilmiştir. Bu derlemede imikimodun, etki mekanizması, siğil harici kullanım endikasyonları, yan etkileri ve dozajı tartışılacaktır.

Etki Mekanizması

İmikimodun lokal uygulanmasına sekonder başlayan immün yanıt temel olarak; Toll-like reseptör-7 (TLR-7) aracılı hücrel immünite aktivasyonu ve tümör hücre apoptozisini içermektedir. Monosit, makrofaj, B hücreleri ve dendritik hücreler üzerindeki TLR-7 reseptörlerine bağlanan imikimod, intraselüler mekanizmaları tetikleyerek hücre çekirdeğinde nükleer faktör- κ B aktivasyonuna yol açmakta ve bu uyarılar kaskadı sonucunda olgunlaşan antijen sunucu hücrelerden IL-12, IL18, IFN- γ gibi sitokinlerin salınmasına yol açmaktadır. Bu uyarılar sonucunda IFN- γ sekrete eden naif T hücreler T-helper 1 hücrelerine dönüşmekte ve hücrel immünite başlamaktadır.¹ Antitümoral ve antiviral etkisi ise 2-5 oligoadenilat sentezini arttırmasına sekonder natural killer hücre aktivasyonu ve sitotoksik T hücrelerdeki perforin sentezini arttırması ile gerçekleşmektedir. Ayrıca çalışmalar Bcl-2 düşüşü ve sitokrom c aktivasyonu ile apoptozisi de arttırdığını ortaya koymuştur.^{1,2}

Kullanım Alanları

İmikimod %5 krem U.S. Food and Drug Administration (FDA) onayı ile eksternal ve perianal verrü, immün-kopetan kişilerde hipertrofik olmayan aktinik keratoz ve yüzeysel bazal hücreli karsinom tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak olgu sunumları, editöre mektup ve küçük çalışmalar ışığında birçok dermatolojik hastalıkta endikasyon dışı kullanımı bildirilmiştir.

Prof.Dr.Teoman ERDEM, As.Dr. Rabia ÖZTAŞ KARA
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, Sakarya
E-Posta: teomane@sakarya.edu.tr

Aktinik Keratoz

Aktinik keratoz kronik güneş maruziyetine bağlı sık görülen cilt lezyonudur. Histopatolojik olarak intraepidermal displastik keratinosit proliferasyonu izlenen aktinik keratoz, in situ skuamöz hücreli kanser olarak kabul edilmektedir.³ Aktinik keratoz lezyonlarının sayısı arttıkça skuamöz hücreli kanser (SHK) gelişme riski de artmaktadır. Aktinik keratozun invaziv SHK'e dönme oranı immünkompetan kişilerde %10 iken organ transplantlı hastalarda %40'tır.^{4,5} Bu durum aktinik keratoz lezyonlarının tedavisinin mutlak gerekliliğini ortaya koymaktadır. Aktinik keratoz klinik olarak geniş alanı etkileyen bir hastalık olarak kabul edilmektedir ve topikal imikimod klinik ve subklinik aktinik keratoz tedavisinde etkili ve güvenli bir tercihtir. İmikimod topikal 5-FU ve kriyoterapiden farklı olarak, immün sistemi uyarıp kanser alanından mutasyona uğramış keratinositleri silerek subklinik lezyonların da tedavisini sağlamaktadır. Birçok çalışmada 1 yıl içinde %45-84 oranında temizlenme ve %10 rekürrens, 2 yıl takipte %20 rekürrens saptanmıştır. Krawtchenko ve arkadaşlarının aktinik keratozu olan immünokompetan hastalardaki topikal %5 imikimod, topikal 5-fluorourasil ve kriyocerrahi tedavilerinin 1 yıl takip içeren klinik ve histolojik sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmada; imikimod tedavisi haftada 3 gün (gece boyu 8 saat) 4 hafta boyunca uygulanmış ve 4 haftalık dinlenme süresini takiben, tedavi edilen alanda lezyon mevcutsa tekrardan 4 haftalık tedavi uygulanmıştır. Sonuç olarak; bir yıllık takipte tedavi sonu tam temizlenme, nöks ve kozmetik sonuç alınma oranlarının topikal %5 imikimod grubunda topikal 5-FU ve kriyocerrahi gruplarına göre üstün olduğu saptanmıştır.³ Stockfleth ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada; baş boyun cildinde multiform ve multipl aktinik keratoz lezyonları bulunan hastalar aynı protokol ile tedavi edilmiş ve sonuç olarak, FDA tarafından onaylanan 16 haftalık tedavi etkinliği ile benzer oranda tedavi etkinliği elde edilmiştir. Ek olarak, tedavi sonucu oluşabilen lokal cilt reaksiyonlarının daha az görülmesi ile hasta uyumunun arttığı bildirilmiştir.⁶ Güncel olarak %3.75'lik formülü tüm yüz ve saçsız kafa derisi için günde 2 kez 2 haftalık tedavi siklusu (2 hafta uygulama, 2 hafta dinlenme periyodu, 2 hafta uygulama) şeklinde onaylanmıştır. Kriyocerrahi ile birlikte bu rejimin kullanıldığı klinik çalışmalarda %3.75'lik imikimod kullanan hastaların kriyocerrahiye ilave başarı sağladığı ortaya koyulmuştur.^{7,8} Toplamda 479 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ise %2.75 ve %3.75'lik imikimod kullanımının aktinik keratoz tedavisine etkisi araştırılmış ve tam veya parsiyel yanıtlar değerlendirildiğinde hem %2.75 hem de %3.75'lik imikimod tedavisinin plasebodan etkili olduğu ortaya konmuştur.⁹

Bazal Hücreli Karsinom

Bazal hücreli karsinom (BHK) melanom dışı kanserlerin en sık görüleni olup, altın standart tedavisi cerrahi yöntemlerdir. Komorbidite nedeni ile cerrahi tedavi uygulanamayan veya cerrahi tedaviyi kabul etmeyen hastalar için %5 imikimod krem tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. İmikimodun BHK tedavisinde etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte, tümör içine lenfosit, dendritik hücre, makrofaj infiltrasyonunu artırarak etki ettiği düşünülmektedir. İmmünomodülatör etki immünolojik hafızayı restore ederek ileride tedavinin sonlanmasından sonra dahi tümör sürveyansı ve tedavi edici etkisinin devam etmesini sağlamaktadır.¹⁰ Yüzeysel BHK tedavisi için imikimod tedavisi 2004 yılında FDA tarafından onaylanmış olup nodüler BHK için cerrahi olmayan yöntemler arasında topikal imikimod ile yapılan çalışmalar bulunmaktadır. Rowe ve arkadaşları mevcut literatürleri kullanarak 5 yıllık rekürrens oranlarının meta-analizini yaptıkları çalışmada sırasıyla rekürrens oranlarını; Mohs mikrografik cerrahi %1, cerrahi eksizyon %10.1, elektrodessikasyon ve küretaj (ED&K) %7.7, radyoterapi %8.7 veya kriyoterapi %7.5 olarak tespit etmişlerdir.¹¹ Gollnick ve arkadaşları 2 cm'den küçük yüzeysel BHK tanısı alan hastalarda haftada 5 kez 6 haftalık %5 topikal imikimod tedavisi sonrası 5 yıllık takipte tedavi başarı oranının %77.9 olduğunu bildirmişlerdir.² Nodüler BCC ve yüzeysel BCC arasındaki yoğunluk ve invazyon derinliği farkı nedeni ile tedaviye verdikleri cevapların farklı olabileceği de bildirilmektedir.¹² Yapılan faz 2 çalışmasında topikal imikimodun nodüler BHK tedavisinde diğer tedavilere göre %71-76 başarı oranı ile daha az etkili olduğu saptanmıştır.¹³ Yun ve arkadaşları 2 cm'den küçük 3 no-

düler BCC, 16 yüzeysel BCC lezyonuna 6 hafta, haftada 5 kez %5 imikimod uygulaması sonrası 39 aylık takip sürecinde %89.5 kür elde etmişlerdir.¹⁴ Periorbital yerleşimli, cerrahi tedaviyi kabul etmeyen hastalarda tedavide kozmetik ve fonksiyonel başarısı cerrahi yöntemlere kıyasla daha başarılı olduğu bildirilen %5 imikimod krem kullanılabilir. Choontanom ve arkadaşları yaptığı çalışmada histopatolojik olarak nodüler BHK tanısı alan, ortalama 1 cm çapında, alt göz kapağı 1 cm sınırı içinde, cerrahi tedaviyi reddeden 5 hastaya haftada 5 kez 6 hafta boyunca topikal %5 imikimod tedavisi uygulanmış olup çalışmada, 1 hastada lokal yan etki izlenmediği gibi tedaviye de yanıt alınmadığı için tedavi kesilmiştir. 5 hastanın 4'ünde 3 yıl takip sürecinde klinik ve histopatolojik olarak komple temizlenme sağlanmanın yanı sıra fonksiyonel ve estetik açıdan iyi sonuçlar elde ettiklerini bildirmişlerdir.¹⁵ ED&K yöntemiyle mekanik debulking ve inflamasyonun başlaması sağlandıktan sonra kombine edilen %5 imikimod uygulaması, stimüle olan lenfosit ve sitokinlerin BCC merkezine daha iyi nüfuz etmesini sağlayarak tümörü küçülebilmektedir.^{12,16} Kozmetik açıdan da skar oluşumunu azaltır.¹⁶ ED&K ile %5 imikimodun kombine edildiği çalışmalarda kısa dönem sonuçları iyi iken uzun vadede bildirilen sonuç bulunmamaktadır. ED&K sonrası rezidü tümör oranı %8.3-49 arasında değişmekte olup rezidü tümör her zaman nükseden olmamaktadır.^{16,17} ED&K sonrası nüks oranlarını; lezyonun histolojik paterni, lezyon çapı ve yüksek riskli anatomik bölgede olması etkilemektedir. Yüksek riskli anatomik bölgeler; burun, perinazal, nazo-labial oluk, kulak, çene, mandibula, perioral ve perioküler alanlar iken; düşük riskli anatomik bölgeler gövde ve ekstremitelerdir.^{12,16} Neville ve arkadaşlarının nodüler BCC tanılı 8'i gövde/kol, 6'sı boyun, 3'ü de yüz yerleşimli lezyonlar için ED&K işleminden 1 hafta sonra kürete edilmiş alanın 1 cm kenarlarına olmak üzere haftada 5 kez 6 hafta boyunca topikal %5 imikimod tedavisi uyguladıkları çalışmada 6 hafta sonunda %100 kür sağlanmanın yanında hipertrofik skar oluşumu da izlenmişlerdir. Bu oran yazarlara ED&K ile imikimod uygulamasının tedavi başarısızlık oranının %10'dan az olduğunu düşündürmüştür.¹² Spencer ve arkadaşları 20 nodüler BCC tanılı lezyona 3 siklus ED&K işlemi sonrası 1 ay boyunca günde 1 kez 10 lezyona imikimod 10 lezyona plasebo uygulaması sonucunda; 8 hafta sonunda plasebo uygulanan grupta %40 rezidü tümör saptanırken, imikimod uygulanan grupta bu oran %10 olarak tespit edilmiştir.¹⁸ Wu ve arkadaşları 17 hastanın 34 adet nodüler BCC lezyonuna ED&K'yi takiben 6-10 hafta imikimod uygulaması sonrası 3.ayda %94 kür sağlandığını belirtmişlerdir.^{16,19} Tillman ve arkadaşları ise 90 hastanın 101 nodüler BCC tanılı lezyonuna ED&K işlemi sonrası 6 hafta %5 imikimod uygulaması olup, 36 ay takipte %96 kür elde etmişlerdir.¹⁶ Klasik olarak rekürren BHK lezyonlarının tedavisi cerrahi eksizyondur. Yun ve arkadaşları 6 haftalık imikimod tedavisi ardından 29 aylık takipte 18 rekürrens gösteren lezyona, iritasyon nedeni ile 17 gün ara verilmesine rağmen, 6 hafta 2. kür imikimod tedavisi uygulanması ardından 15 ay takibinde nüks izlemediklerini bildirmişlerdir.¹⁴

Diskoid Lupus Eritematozus

Diskoid lupus eritematozus (DLE) kutanöz lupus eritematozusun en sık görülen formudur. Gül ve arkadaşları yüz, saçlı deri ve dudakta yaygın DLE lezyonu bulunan bir hasta için 3 haftalık imikimod uygulama yapmış ve lezyonlarda önemli ölçüde regresyon sağlamışlardır.²⁰ DLE'nin nadir ama iyi bilinen kronik bir komplikasyonu zeminden SHK gelişimidir. Ermertcan ve arkadaşları preaurikuler alanda cerrahi eksizyon sonrası nüks eden DLE zemininde gelişen multiple SHK lezyonlarına cerrahi eksizyon ardından haftada 5 gün 2 hafta %5 imikimod krem uygulamış ve 1 yıl takiplerinde nüks saptamadıklarını bildirmiştir.²¹ Bu sonuçlarla; yüz yerleşimli, rekürren, multiple veya yaygın DLE lezyonlarının tedavisinde %5 imikimod krem alternatif tedavi yöntemi olarak tercih edilebilir.

Keloid ve Hipertrofik Skar

Keloid tedavisinde tek başına %100 etkili bir tedavi bulunmamaktadır. Cerrahi eksizyon sonrası nüks oranı %45-100 arasındadır.^{22,23} %5 imikimod krem cerrahi eksizyon sonrası özellikle gerginliğin az olduğu kulak

kepçesi gibi lokalizasyonlarda daha etkin olmak üzere keloid rekürrensini önlemeye yardımcı olur.²⁴ Chu-angsuwanich ve arkadaşları yaptığı çalışmada cerrahi eksizyondan 2 hafta sonra gece 8 saat uygulama ile 6-9 ay takip sonrası %28 oranında rekürrens saptanıp en iyi sonucu kulak kepçesi gibi (%2.9 rekürrens) düşük cilt gerginliği olan alanlarda elde etmişlerdir.²⁵ Son zamanlarda yapılan çalışmalarda keloid tedavisinde tek başına %5 imikimod krem tedavisinin apoptotik gen ekspresyonunda değişiklik yaparak etkin olduğu saptanmıştır ancak klinik açıdan anlamlı bulguları üzerinde halen çalışılmaktadır.²²

Kseroderma Pigmentozum

Kseroderma Pigmentozum otozomal resesif kalımlı fotosensitif bir hastalıktır. Ultraviyole (UV)'nin indülediği DNA hasarının bozulmuş onarımından kaynaklanan hastalıkta UV ile ilişkili major deri kanserlerinin erken başlangıçları görülür. UV'ye maruz kalan deri alanında melanom ve melanom dışı deri kanseri görülme oranı 1000 kat artmıştır.²⁶ Gianotti ve arkadaşları kseroderma pigmentozumlu yüzde çok sayıda BHK ve SHK olan ve önceki lezyonları cerrahi olarak eksize edilen hastaya 4-6 hafta, haftada 3 kez %5 imikimod krem tedavisi sonrası 6 ay takipte, Malhotra ve arkadaşları ablatif CO2 lazer sonrası nüks eden multiple BHK lezyonlarına 12 hafta boyunca her gece %5 imikimod tedavisi sonrası 1 yıl takipte, Nagore ve arkadaşları başarılı cerrahi ve ablatif işlem uygulanıp devamında hasta tarafından reddedilen, 2 yıl oral retinoid kullanımı sonrası tekrar ettikten sonra tedavinin hasta tarafından yine reddedilmesi üzerine 6 hafta boyunca 5 gün her gece %5 imikimod tedavisini takiben 8 ay takipte nüks saptanmamıştır.^{10,27,28} İmikimod krem tedaviden sonra multipl rekürren lezyonu olan hastalarda, nüks olasılığını azaltmak ve yeni lezyon gelişimini önlemek için ikincil profilaksi olarak kullanılabilir. Özellikle düşük konsantrasyondaki formülasyonu erken yaşlarda cilt malignitesi gelişimini önlemek veya başlamasını geciktirmek üzere primer tümör profilaksi için kullanılabilir. Kseroderma pigmentozum profilaksisinde imikimod oral retinoidten daha fazla avantaj sağlayabilir.¹⁰

Kutanöz Lenfoma

Th2 dominant fenotip gösteren Mikozis fungoides, Sezary sendromu ve CD30+ lenfoproliferatif hastalıkların tedavisinde imikimod gibi INF-alfa stümülyasyonu yapan immunomodülatör ajanlar kullanılabilir.²⁹ Kutanöz T hücreli lenfomanın imikimod ile başarılı tedavi edildiği olgu sayısı azdır. Kutanöz B hücreli lenfoma tedavisinde INF-alfa kutanöz T hücreli lenfomaya göre çok daha az kullanılmasına rağmen başarılı kullanımı bildirilmiştir. Tedaviye dirençli MF ve CD30+ lenfoproliferatif lezyonlarında imikimodun etkin kullanımı yapılan çalışmalarda saptanmıştır.^{30,31,32} Deeths ve arkadaşları MF tanılı 6 hastada klinik ve histopatolojik olarak %50 yanıt elde etmişlerdir.³² Coors ve arkadaşları 3 mikozis fungoides, 1 CD30+ anaplastik büyük hücreli lenfoma ve 3 primer B hücreli lenfoma tanılı tedavi altındayken dirençli lezyonları olup agresif tedavileri reddeden hastalara 8 ile 52 hafta arasında değişen sürede haftada 3 gün uygulama ile başlanıp etkili olmayanlara her gün %5 imikimod krem tedavisi vermişler ve sonuç olarak kutanöz T hücreli lenfomada %50'den fazla klinik yanıt elde edilip B hücreli lenfomalı hastaların 2'sinde infiltrasyonun azalması ile kısmi yanıt ve lezyonların bazısında tam iyileşme saptanmışlardır.³³ Bu endikasyonda dirençli lezyonlar için kullanılabilir olmasına rağmen daha fazla klinik veriye gereksinim duyulmaktadır.

Oral Mukoza Kullanımı

Oral liken planusun; rahatsızlık verici etkisi ve özellikle de eroziv formunun malign transformasyon riski nedeniyle ile tedavisi gerekmektedir. Oral liken planusta ve oral malignitede etyolojik faktör arasında HPV enfeksiyonu da saptanmıştır.³⁴ Gençoğlan ve arkadaşları oral liken planusu olan çeşitli tedavilere yanıt vermeyen 4 vakada %5 imikimod krem ile 10 uygulama sonrası klinik ve histopatolojik olarak başarılı sonuç elde etmiş ve sadece 1 vakada 6 ay sonra nüks saptamışlardır.³⁵ İmikimod tedavisinin oral liken planustaki

etkisinin Th1/Th2 dengesini sağlayarak anjiogenetik bir faktör olan MMP-9 seviyesini azaltarak gerçekleştirdiği düşünülmektedir

Spieth ve arkadaşları makroskopik olarak görünürde tümörün izlenmediği ancak histopatolojik olarak multifokal yaygın intraepitelyal amelanotik tümör hücreleri saptanan hastaya yaklaşık 0.5 mm'lik normal alanı da içerecek şekilde 3 ay haftada 3 kez %5 imikimod krem uygulamıştır. Takipte tümör hücresi saptanmasına rağmen 3 ay daha haftada 2 kez uygulama devam ettirilmiş ve takiben 13 ay içerisinde rekürrens saptanmamıştır.³⁶ Kutanöz lentigo malignada olduğu gibi, neoplastik melanositik lezyonların, örneğin tam rezeke edilemeyen yüzeyel mukozal melanositik tümör veya anrezektabl intraepitelyal mukozal melanom tedavisinde de önemli bir alternatif olarak kullanılabilir.^{36,37,38}

Vulvar İntraepitelyal Neoplazi

Vulvar intraepitelyal neoplazi (VIN) sıklıkla Human Papilloma Virüs (HPV) 16 enfeksiyonu ile ilgili premalign bir durumdur. Sıklıkla multifokal ve geniş olan VIN tedavi sonrası yüksek oranda nüks göstermektedir.^{39,40} VIN tedavisinde uygulanacak cerrahi tedaviler vulva anatomisini bozarak psikoseksüel stres oluşturabileceğinden alternatif yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Az sayıda çalışmada imikimod %5 kremin etkinliği bildirilmekte olup, imikimod krem ile kombine tedaviler cerrahi tedavinin uygun olmadığı hastalarda tercih edilebilir. Seters ve arkadaşları yaptığı çalışmada 16 hafta boyunca haftada 2 kez imikimod ile tedavi edilen VIN lezyonlarının 1 yıllık takibinde %35 hastada tam yanıt, %46 hastada kısmi yanıt, %69 lezyonda da invazyon derinliğinde azalma tespit edilmiş.⁴¹ Fotodinamik tedavi sonrası imikimod uygulaması ile lezyonlarda başarı oranı takip eden 3 yıl içinde %65'e çıkmaktadır.⁴² Kenter ve arkadaşları tarafından imikimod tedavisinin HPV aşısından sonra kullanımının IFN- γ tarafından HPV spesifik T hücreleri üretimine bağlı olarak daha faydalı olabileceği belirtilmektedir.⁴³ Dayaana ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada HPV aşısı sonrası 8 hafta imikimod krem tedavisi sonrasında lezyonların %63'üne klinik yanıt alındığı gösterilmiştir.³⁹

Çocuklarda Kullanımı

Hemanjiom; vasküler endotel hücrelerin proliferasyonu ile meydana gelen neonatal dönemde en sık görülen tümördür. Yaşamın ilk birkaç ayında hızlı büyüyen takip eden yıllarda yavaş yavaş kısmi veya tam gerileme göstermesi ile karakterizedir. %5 imikimod krem ile tedavi edilen olgu bildirimleri literatürde mevcuttur. Çok derin olmayan küçük ve orta boyutlu infantil hemanjiom tedavisinde umut verici bir tedavi ajanıdır. Serra ve arkadaşları yaptığı çalışmada lokal yan etkiler nedeni ile tedaviye 15 gün ara verilmesi gerekse bile uygulanan paranazal lezyonda kısmi, alt göz kapağı yerleşimli lezyonda ise tam yanıt elde ettikleri bildirilmiştir.⁴⁴ Ho ve arkadaşları yaptıkları çalışmada yüzeyel hemanjiomlarda tam, kombine hemanjiomlarda kısmi yanıt elde etmiş olup, sonuç olarak yüzeyel hemanjiomların tedavi başarısının kombine veya derin yerleşimli hemanjiomların tedavi başarısına nazaran istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu kanısına varmışlardır.⁴⁵

Molloskum kontagiozum

Molloskum kontagiozum immünkompetan bireylerde birkaç ay sonra kendiliğinden iyileşmesine rağmen otoinokülasyon ve oluşabilecek skar önlemek adına hastalar tarafından tedavisi talep edilmektedir. Destruktif, sitotoksik, antiviral ve immünmodülatör yöntemler gibi pek çok tedavi seçeneği mevcuttur. Literatürde tekli olgular şeklinde immünsüpre bireylerde molloskum kontagiozum lezyonlarının %5 imikimod krem ile başarılı şekilde tedavi edildiği bildirilmiştir. Destruktif yöntemlerle karşılaştırıldığında travmatik olmaması ve genelde skar oluşumuna yol açmaması nedeni ile çocuk yaş grubunda iyi tolere edilen bir tedavi yöntemidir. Theiler ve arkadaşları immünsüpre kişilerde inatçı molloskum kontagiozum lezyonlarının tedavisinde etkili bir tedavi seçeneği olduğunu bildirmişlerdir.⁴⁶

Diğer Dermatolojik Hastalıklar

Liken sklerozis,⁴⁷ alopesi areata,¹ Kaposi sarkomu,⁴⁸ porokeratozis Mibelli,⁴⁹ kutanöz layşmanyazis,⁵⁰ trikoblastom,⁵¹ pitriazis rubra pilaris,⁵² aktinik keilit,⁵³ Merkel hücreli karsinom,⁵⁴ transplant hastalarındaki SCC, ekstra mammar Paget hastalığı ve Queyrat eritroplazi, Bowen hastalığı,⁵⁵ skuamöz intraepitelyal lezyon,⁵⁶ bowenoid papüloz,⁵⁷ meme kanserinin cilt metastazı,⁵⁸ multifokal intraepitelyal hiperplazi,⁵⁹ kromoblastomikoz,⁶⁰ psödolenfoma,⁶¹ metastatik renal hücreli kanser,⁶² verrüsiform ksantom,⁶³ keratoakantom,⁶⁴ foliküler müsinöz,⁶⁵ lenfanjiyoma sirkumskriptum,⁶⁶ eozinofili anjiolenfoid hiperplazi,⁶⁷ piyoderma gangrenozum,⁶⁸ derinin metastatik melanomasının tedavisinde imikimodun etkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.

Bazal hücreli nevus sendromu, epidermodysplasia verrusiformis, albinizm, kseroderma pigmentosum ve Brooke-Spiegler sendromu gibi bazı sendromik hastalarda; HIV(+), renal transplant nedeni ile immünsüprese olan hastalara göre daha az yanıt elde edilmiştir.¹

Yan Etkiler

Yan etkilerinin şiddeti doza bağlıdır. Çoğunlukla en az 6 hafta süre ile günde 1 kez 5 kere uygulanma şeklinde tedavi edilen hastalığa göre süresi değişmektedir. Sıklıkla kaşıntı, yanma, kanama, veziküller, erozyonlar, ülserasyonlar, ekskoryasyon, kabuklanma, sertleşme, ödem, ağrı gibi lokal yan etkiler izlenir. Diğer yan etkiler arasında, üst solunum yolu enfeksiyonu, grip benzeri belirtiler, sinüzit ve baş ağrısı sayılabilir. Akut reaksiyon varlığında tedavinin 1-2 hafta süre ile kesilmesi ve soğuk uygulama önerilmektedir. Yüzeysel skar, pigmentasyon değişiklikleri ve nadiren diğer dermatozların indüksiyonu (psöriyazis, pemfigus folia-seus, aftöz lezyonlar, vitiligo, anjiyoödem, eruptif epidermoid kistler, eroziv püstüler dermatoz, Henoch Schonlein purpurası sendromu) da bildirilmiştir.^{1,69,70,71,72} Pigmentasyon değişikliği büyük oranda kendiliğinden geriler. Sistemik emilimi minimal olup doğru kullanıldığında sadece küçük miktarı dolaşıma katılır. Bunun sonucunda grip benzeri veya halsizlik, ateş ve titreme, artralji, kas ağrısı, bulantı, ishal gibi gastrointestinal semptomlar veya dermatolojik olmayan hastalıkları tetiklediği (örneğin kronik nöropatik ağrı, otoimmün spondiloartropati, lenfoma, kardiyovasküler hastalık, tiroitit, anormal karaciğer fonksiyon, üriner sistem hastalıkları) zaman zaman bildirilmektedir.¹ Şiddetli lokal reaksiyon sonucunda tedavi daha başarılı olmaktadır. Perioküler lezyonların tedavisinde konjonktivit ve gözde batma sık görülen yan etkileridir. Bu yan etkiler geçici olup tedavinin kesilmesi ile geriler. Güneş yanığı riskine karşı güneşten kaçınılmalı veya maruziyet minimize edilip güneş koruyucu kullanılması önerilmelidir. Yapılan hayvan çalışmalarında teratojenite kanıtlanmamış olmasına rağmen gebelerde kullanımında kar-zarar oranı gözetilmeli, doğurganlık çağındaki kadınlara kontrasepsiyon önerilmelidir.

Kaynaklar

1. Cantisani C, Lazic T, Richetta AG, Clerico R, Mattozzi C, Calvieri S. İmikimod 5% cream use in dermatology, side effects and recent patents. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2012; 6: 65-69.
2. Gollnick H, Barona CG, Frank RG, Ruzicka T, Megahed M, Maus J, Munzel U. Recurrence rate of superficial basal cell carcinoma following treatment with imikimod 5% cream: conclusion of a 5-year long-term follow-up study in Europe. *Eur J Dermatol* 2008; 18: 677-682.
3. Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M, Mann I, Sterry W, Stockfleth E. A randomised study of topical 5% imikimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol* 2007; 157 Suppl 2: 34-40.

4. Glogau R. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 23-24.
5. Stockfleth E, Ulrich C, Meyer T, Christophers E. Epithelial malignancies in organ transplant patients: clinical presentation and new methods of treatment. *Recent Results Cancer Res* 2002; 160: 251-258.
6. Stockfleth E, Sterry W, Carey-Yard M, Bichel J. Multicentre, open-label study using imikimod 5% cream in one or two 4-week courses of treatment for multiple actinic keratoses on the head. *Br J Dermatol* 2007; 157 Suppl 2: 41-46.
7. Jorizzo JL, Markowitz O, Lebwohl MG, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter, efficacy and safety study of 3.75% imikimod cream following cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. *J Drugs Dermatol* 2010; 9: 1101-1108.
8. Goldenberg G, Linkner RV, Singer G, Frankel A. An investigator-initiated study to assess the safety and efficacy of imikimod 3.75% cream when used after cryotherapy in the treatment of hypertrophic actinic keratoses on dorsal hands and forearms. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013; 6: 36-43.
9. Swanson N, Abramovits W, Berman B, et al. İmikimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two 2-week cycles. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 582-590.
10. Malhotra AK, Gupta S, Khaitan BK, Verma KK. Multiple basal cell carcinomas in xeroderma pigmentosum treated with imikimod 5% cream. *Pediatr Dermatol* 2008; 25: 488-491.
11. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15: 315-328.
12. Neville JA, Williford PM, Jorizzo JL. Pilot study using topical imikimod 5% cream in the treatment of nodular basal cell carcinoma after initial treatment with curettage. *J Drugs Dermatol* 2007; 6: 910-914.
13. Shumack S, Robinson J, Kossard S, Golitz L, Greenway H, Schroeter A, Andres K, Amies M, Owens M. Efficacy of topical 5% imikimod cream for the treatment of nodular basal cell carcinoma: comparison of dosing regimens. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1165-1171.
14. Vun Y, Siller G. Use of 5% imikimod cream in the treatment of facial basal cell carcinoma: a 3-year retrospective follow-up study. *Australas J Dermatol* 2006; 47: 169-171.
15. Choontanom R, Thanos S, Busse H, Stupp T. Treatment of basal cell carcinoma of the eyelids with 5% topical imikimod: a 3-year follow-up study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245: 1217-1220.
16. Tillman DK Jr, Carroll MT. A 36-month clinical experience of the effectiveness of curettage and imikimod 5% cream in the treatment of basal cell carcinoma. *J Drugs Dermatol* 2008; 7: 7-14.
17. Suhge d'Aubermont PC, Bennett RG. Failure of curettage and electrodesiccation for removal of basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1984; 120: 1456-1460.
18. Spencer JM. Pilot study of imikimod 5% cream as adjunctive therapy to curettage and electrodesiccation for nodular basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2006; 32: 63-69.
19. Wu JK, Oh C, Strutton G, Siller G. An open-label, pilot study examining the efficacy of curettage followed by imikimod 5% cream for the treatment of primary nodular basal cell carcinoma. *Australas J Dermatol* 2006; 47: 46-48.
20. Gül U, Gönül M, Cakmak SK, Kiliç A, Demiriz M. A case of generalized discoid lupus erythematosus: successful treatment with imikimod cream 5%. *Adv Ther* 2006; 23: 787-792.

21. Ermertcan AT, Gencoglan G, Eskiizmir G, Temiz P. Microinvasive squamous cell carcinoma arising in discoid lupus erythematosus lesions successfully treated with imikimod 5% cream. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013; 79: 115-117.
22. Berman B, Villa A. İmikimod 5% cream for keloid management. *Dermatol Surg* 2003; 29: 1050-1051.
23. Shaffer JJ, Taylor SC, Cook-Bolden F. Keloidal scars: a review with a critical look at therapeutic options. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 63-97.
24. Juckett G, Hartman-Adams H. Management of keloids and hypertrophic scars. *Am Fam Physician* 2009; 80: 253-260.
25. Chuangsuwanich A, Gunjittisornrarn S. The efficacy of 5% imikimod cream in the prevention of recurrence of excised keloids. *J Med Assoc Thai* 2007; 90: 1363-1367.
26. Cleaver JE. Common pathways for ultraviolet skin carcinogenesis in the repair and replication defective groups of xeroderma pigmentosum. *J Dermatol Sci* 2000; 23: 1-11.
27. Giannotti B, Vanzi L, Difonzo EM, Pimpinelli N. The treatment of basal cell carcinomas in a patient with xeroderma pigmentosum with a combination of imikimod 5% cream and oral acitretin. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28 Suppl 1: 33-35.
28. Nagore E, Sevilla A, Sanmartin O, Botella-Estrada R, Requena C, Serra-Guillen C, Sanchez-Pedreño P, Guillen C. Excellent response of basal cell carcinomas and pigmentary changes in xeroderma pigmentosum to imikimod 5% cream. *Br J Dermatol* 2003; 149: 858-861.
29. Dummer R. Immunomodulators in the treatment of cutaneous lymphomas. *Expert Opin Biol Ther* 2002; 2: 279-286.
30. Dummer R, Urosevic M, Kempf W, Kazakov D, Burg G. İmikimod induces complete clearance of a PUVA-resistant plaque in mycosis fungoides. *Dermatology* 2003; 207: 116-118.
31. Didona B, Benucci R, Amerio P, Canzona F, Rienzo O, Cavalieri R. Primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoma responsive to topical imikimod (Aldara). *Br J Dermatol* 2004; 150: 1198-1201.
32. Deeths MJ, Chapman JT, Dellavalle RP, Zeng C, Aeling JL. Treatment of patch and plaque stage mycosis fungoides with imikimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 275-280.
33. Coors EA, Schuler G, Von Den Driesch P. Topical imikimod as treatment for different kinds of cutaneous lymphoma. *Eur J Dermatol* 2006; 16: 391-393.
34. Marini A, Wagenmann M, Ting E, Hengge UR. Squamous cell cancer and human papillomavirus infection in oral lichen planus: case report and literature review. *Dermatol Surg* 2007; 33: 756-760.
35. Gencoglan G, İnanir İ, Sahin O, Gunduz K. İmikimod 5% cream for isolated lichen planus of the lip. *J Dermatolog Treat* 2011; 22: 55-59.
36. Spieth K, Kovács A, Wolter M, Bug R, Kaufmann R, Gille J. Topical imikimod: effectiveness in intraepithelial melanoma of oral mucosa. *Lancet Oncol* 2006; 7: 1036-1037.
37. Kamin A, Eigentler TK, Radny P, et al. İmikimod in the treatment of extensive recurrent lentigo maligna. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 51-52.
38. Fleming CJ, Bryden AM, Evans A, et al. A pilot study of treatment of lentigo maligna with 5% imikimod cream. *Br J Dermatol* 2004; 151: 485-488.

39. Daayana S, Elkord E, Winters U, Pawlita M, Roden R, Stern PL, Kitchener HC. Phase II trial of imikimod and HPV therapeutic vaccination in patients with vulvar intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer* 2010; 102: 1129-1136.
40. Jones RW, Rowan DM, Stewart AW. Vulvar intraepithelial neoplasia: aspects of the natural history and outcome in 405 women. *Obstet Gynecol* 106: 1319-1326.
41. van Seters M, van Beurden M, ten Kate FJ, Beckmann I, Ewing PC, Eijkemans MJ, Kagie MJ, Meijer CJ, Aaronson NK, Kleinjan A, Heijmans-Antonissen C, Zijlstra FJ, Burger MP, Helmerhorst TJ. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imikimod. *N Engl J Med* 2008; 358: 1465-1473.
42. Winters U, Daayana S, Lear JT, Tomlinson AE, Elkord E, Stern PL, Kitchener HC. Clinical and immunologic results of a phase II trial of sequential imikimod and photodynamic therapy for vulvar intraepithelial neoplasia. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 5292-5299.
43. Kenter GG, Welters MJ, Valentijn AR, Lowik MJ, Berends-van der Meer DM, Vloon AP, Essahsah F, Fathers LM, Offringa R, Drijfhout JW, Wafelman AR, Oostendorp J, Fleuren GJ, van der Burg SH, Melief CJ (2009) Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 361: 1838-1847.
44. Serra AM, Soares FM, Cunha Júnior AG, Costa IM. Therapeutic management of skin hemangiomas in children. *An Bras Dermatol* 2010; 85: 307-317.
45. Ho NT, Lansang P, Pope E. Topical imikimod in the treatment of infantile hemangiomas: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 63-68.
46. Theiler M, Kempf W, Kerl K, French LE, Hofbauer GF. Disseminated molluscum contagiosum in a HIV-positive child. Improvement after therapy with 5% imikimod. *J Dermatol Case Rep* 2011; 5: 19-23.
47. van Kessel MA, van Lingen RG, Bovenschen HJ. Vulvitis plasmacellularis circumscripta in pre-existing lichen sclerosus: treatment with imikimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: e11-33.
48. Rosen T. Limited extent AIDS-related cutaneous Kaposi's sarcoma responsive to imikimod 5% cream. *Int J Dermatol* 2006; 45: 854-856.
49. Gajic B, Tang K, Whitfeld M. Porokeratosis of Mibelli: Involution and resolution with 5% imikimod cream. *Australas J Dermatol* 2011; 52: 301-303.
50. Khalili G, Dobakhti F, Mahmoudzadeh-Niknam H, Khaze V, Partovi F. Immunotherapy with imikimod increases the efficacy of glucantime therapy of leishmania major infection. *Iran J Immunol* 2011; 8: 45-51.
51. Lopiccio MC, Sage RJ, Kouba DJ. Comparing ablative fractionated resurfacing, photodynamic therapy, and topical imikimod in the treatment of trichoblastomas of brooke-spiegler syndrome: A case study. *Dermatol Surg* 2011; 37: 1047-1050.
52. Gómez-Moyano E, Crespo-Erchiga A, Vera Casaño A, Sanz Trelles A. Pityriasis rubra pilaris with focal acantholytic dyskeratosis during treatment with imikimod 5% cream. *Actas Dermosifiliogr* 2010; 101: 898-900.
53. Shah AY, Doherty SD, Rosen T. Actinic cheilitis: A treatment review. *Skinmed* 2010; 8: 227-229.
54. Balducci M, De Bari B, Manfrida S, D'Agostino GR, Valentini V. Treatment of Merkel cell carcinoma with radioterapy and imikimod (Aldara): a case report. *Tumori* 2010; 96: 508-511.
55. Alessi SS, Sanches JA, Oliveira WR, Messina MC, Pimentel ER, Festa Neto C. Treatment of cutaneous tumors with topical 5% imikimod cream. *Clinics (Sao Paulo)* 2009; 64: 961-966.

56. van der Snoek EM, den Hollander JC, van der Ende ME. Imikimod 5% cream for five consecutive days a week in an HIV-infected observational cohort up to 32 weeks in the treatment of high-grade squamous intraepithelial lesions. *Sex Transm Infect* 2015; 16. pii: sextrans-2014-051810.
57. Lim JH, Lim KS, Chong WS. Dramatic clearance of HIV-associated bowenoid papulosis using combined oral acitretin and topical 5% imikimod. *J Drugs Dermatol* 2014; 13: 901-902.
58. Adams S, Novik Y, Oratz R, Axelrod D, Speyer J, Tiersten A, Goldberg JD, Bhardwaj N, Unutmaz D, Demaria S, Formenti S. Clinical trial evidence of the antitumor activity of topical imikimod for breast cancer skin metastases. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3204-3205.
59. Barikbin B, Tehranchinia Z, Mozafari N. Treatment of multifocal epithelial hyperplasia with imikimod. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2014; 80: 175-177.
60. de Sousa Mda G, Belda W Jr, Spina R, Lota PR, Valente NS, Brown GD, Criado PR, Benard G. Topical application of imikimod as a treatment for chromoblastomycosis. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1734-1737.
61. Baumgartner-Nielsen J, Lorentzen H. Imikimod 5%: a successful treatment for pseudolymphoma. *Acta Derm Venereol*. 2014; 94: 469.
62. Okino T, Fujioka A, Nakajima H, Tarutani M, Shuin T, Sano S. Effective treatment of metastatic renal cell carcinoma with topical imikimod therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12: 155-157.
63. Guo Y, Dang Y, Toyohara JP, Geng S. Successful treatment of verruciform xanthoma with imikimod. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: e184-186.
64. Cecchi R, Bartoli L, Brunetti L, Pavesi M. Topical imikimod in the treatment of large facial keratoacanthomas. *G Ital Dermatol Venereol* 2012; 147: 505-507.
65. Alonso de Celada RM, Feito Rodriguez M, Noguera Morel L, Beato Merino MJ, De Lucas Laguna R. Treatment of primary follicular mucinosis with imikimod 5% cream. *Pediatr Dermatol* 2014; 31: 406-408.
66. Wang JY, Liu LF, Mao XH. Treatment of lymphangioma circumscriptum with topical imikimod 5% cream. *Dermatol Surg* 2012; 38: 1566-1569.
67. Isohisa T, Masuda K, Nakai N, Takenaka H, Katoh N. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia treated successfully with imikimod. *Int J Dermatol* 2014; 53: e43-44.
68. Rathod SP, Padhiar BB, Karia UK, Shah BJ. Penile pyoderma gangrenosum successfully treated with topical Imikimod. *Indian J Sex Transm Dis* 2011; 32: 114-117.
69. Bauza A, Del Pozo LJ, Saus C, Martin A. Pemphigus-like lesions induced by imikimod. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: e60-62.
70. Mashiah J, Brenner S. Possible mechanisms in the induction of pemphigus foliaceus by topical imikimod treatment. *Arch Dermatol* 2005; 141: 908-909.
71. Kim CH, Ahn JH, Kang SU, Hwang HS, Lee MH, Pyun JH, et al. Imikimod induces apoptosis of human melanocytes. *Arch Dermatol Res* 2010; 302: 301-306.
72. Nasca MR, De Pasquale R, Micali G. Multiple and clustered eruptive epidermoid cysts following treatment with topical imikimod. *Dermatology* 2007; 215: 352-353.

Dermatolojide Tedavide Yenilikler

Herpes Zosterde Aşı

Nilgün Solak Tekin

Giriş

Varicella zoster virus (VZV), insan Herpes virus ailesine ait, zarflı ve çift zincirli bir DNA virusudur. Nörotrop ve dermatrop olan bu virus çocuk yaşlarda bulaşıp ömür boyu vücutta kalır. Primer infeksiyon suçiçeğidir (chickenpox, varicella). Suçiçeği iyileşince viruslar medulla spinaliste duyuşal sinirlerin arka kök ganglionlarına ve kranial sinir duyu ganglionlarına yerleşir. Zona veya herpes zoster (HZ) ise organizmada primer infeksiyon sonrası latent kalan VZV'nin reaktivasyonu sonucu oluşur.^{1,2}

Suçiçeği asırlardır bilinen bir hastalık olmasına karşın, zonanın latent VZV'nin reaktivasyonu sonucunda oluştuğı 1943 yılında ortaya atılmıştır. Bu tezin doğrulanması ise, ancak 1958 yılında virusun izolasyonu ve lezyonlardan üretilen virusun her iki hastalıkta aynı olduğunun gösterilmesi ile mümkün olmuştur.³

Bilinen tek rezervuarı insan olan VZV, hemen bütün toplumlarda endemik olarak bulunur. Yılın bazı dönemlerinde, özellikle kış sonu ve bahar başlangıcında epidemiler yapar. VZV son derece bulaşıcıdır. Suçiçeği veya zona geçiren hastaların kaldıkları odalarda virus DNA'sını içeren aerosoller tesbit edilmiştir.⁴ VZV infeksiyonu geçiren kişi ile aynı odada bir saat kalmanın infeksiyon kapmak için yeterli olduğu bilinmektedir. Literatürde, zona geçiren bir hastanın odasına hiç girmedikleri halde, iki hemşirenin, hava akımı ile hemşire bölümüne ulaşan virusla enfekte olarak suçiçeği geçirdiği bildirilmiştir.⁵ İnkübasyon süresi 10-20 gün (ortalama 14 gün) dür. Bulaşıcılık döküntüler çıkmadan 48 saat önce başlar. Bu dönemde bulaş solunum yolu ile gerçekleşir. Bulaştırıcılık tüm döküntüler kabuklanana kadar (4-5 gün) devam eder. Zonali hastalar suçiçeği geçiren hastalara göre daha az bulaştırıcıdır.⁶

Zona veya herpes zoster'in epidemiyolojisi daha farklıdır. Zona, primer hastalığı geçirmiş kişilerde, dorsal kök ganglionlarında latent kalan virus ile organizmanın direnci arasındaki dengenin organizma aleyhine bozulduğu durumlarda sporadik olarak görülen bir hastalıktır. HZ yılda 600.000-900.000 kişiyi etkilemektedir. İnsidansı erişkin nüfusta yıllık binde 3-4' tür. Hastalık riski yaşla artar. Olguların %70'i 50 yaş üstüdür. 80 yaşın üzerindeki kişilerin yaklaşık yarısının zona geçirmesi muhtemeldir. Yaşam boyu kümülatif risk %10-20' dir.⁷

Reaktivasyonun nedeni çok açık olmamakla birlikte yaşlanma, immüsupresyon, Hodgkin's hastalığı ve diğer maligniteler, immüsupresif ilaç ve glukokortikoid kullanımı, spinal korda radyasyon veya cerrahi uygulanması, arka kök ganglionlarında tümör varlığı, lokal travma ve oftalmik zona oluşumuna neden olabilen frontal sinüzit suçlanmaktadır.^{8,9}

Latent fazdan reaktivasyona geçen virus aktif olarak çoğaldığında, önce nöronlar hasarlanır, bunun sonucunda ağrı oluşur. Sonra deriye doğru göç eden viruslar, keratinositleri enfekte ederek lenfosit infiltrasyonu oluşturur. VZV'nin aktive olduğu ganglionun innerve ettiği dermatom bölgesinde grup yapmış veziküler lezyonlar meydana gelir. Genelde vücudun bir yarısında görülen zonanın yerleşim bölgeleri; %53 olguda torakal, %20 servikal, %15 oftalmik ve %11 lumbosakral olarak bildirilmiştir.^{2,10}

Prof. Dr. Nilgün Solak Tekin

Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık uygulama ve araştırma merkez, Dermatoloji AD, Zonguldak

E-Posta: nilgunstekin@yahoo.com

HZ'nin kutanöz (bakteriyel süperinfeksiyon, skarlaşma, zoster gangrenozum, kutanöz yayılma), viseral (pnömoni, hepatit, özefajit, gastrit, perikardit, sistit, artrit) ve nörolojik (postherpetik nevralji, meningoensefalit, transvers miyelit, periferik sinir paralizileri, kraniyal sinir paralizileri, duyu kaybı, sağırılık, göz komplikasyonları, kontralateral hemipareziye neden olan granülatöz anjiit) komplikasyonları vardır.^{11,12,13,14} Zonanın en sık görülen ciddi komplikasyonu postherpetik nevralji (PHN) dir.¹⁵ Döküntü sonrası ağrının 90 günden fazla devam etmesi olarak tanımlanır. PHN sıklıkla tedavilere dirençli, fiziksel ve sosyal sakatlıklara, psikolojik bozukluklara yol açabilen ve yıllarca sürebilen kronik bir ağrı sendromudur. PHN 40 yaşın altında nadirken ileri yaşlarda daha sık görülmektedir.^{15,16} Zona sonrası ortalama görülme oranı %22'dir. PHN'li hastaların % 50'si 60 yaş ve üzerindedir. Özellikle 70 yaşın üzerindeki hastalarda döküntü iyileştikten 1 ay sonra ağrısı devam edenlerin oranı % 75'tir. Bu hastaların % 50 kadarında ise ağrı 1 yıl devam edebilmektedir.¹⁶

Virusun reaktivasyonuna neden olan mekanizma tam olarak bilinmese de, VZV-spesifik T-helper 1 hücre yanıtında azalmanın reaktivasyonda spesifik olarak rol oynadığı gösterilmiştir.¹⁷ Diğer taraftan humoral immünitinin VZV reaktivasyonunu baskılamadığı, HZ riski yüksek olanlarda anti-VZV antikorlarının yüksek seviyelerinin korunduğu da bildirilmiştir. Reaktivasyonun engellenebilmesi için immün sistemin güçlendirilmesine yönelik çalışmalar başlatılmış, bu yollardan biri olan aşı çalışmaları başlatılmıştır.^{17,18}

İlk kez 2006 yılında bir canlı, zayıflatılmış herpes zoster aşısı, (Zostavax®, Merck&CO., Inc) lisanslanmıştır. Bugün Avrupa, Amerika, Kanada ve Avustralya'da 60'dan fazla ülkede 50 yaşın üzerindeki kişilere uygulanmak üzere lisanslıdır. Hem varicella hem de herpes zoster aşısı aynı OKA derive VZV zincirini içermektedir. Ancak herpes zoster aşısı varicella aşısından anlamlı derecede yüksek dozda virüs zinciri içermektedir (19400 plaque forming units; PFU). Tek doz subkutan olarak uygulanmaktadır.^{19,20,21}

60 yaşın üzerindeki 38.546 kişiyle (70 yaşın üstündeki hasta sayısı 17.775) yapılan, plasebo kontrollü, randomize, çift kör bir çalışma olan "Zona Önleme Çalışması"nda hastalar ortalama 3,09 yıl takip edilmişlerdir. Bu çalışmada Zostavax varisella aşısından 14 kat daha güçlü bulunmuştur. Bu çalışmada zona olma insidansı 60 yaş üstü hastalarda %51.3, 70 yaş üstü hastalarda %38 azalmış olarak bulunmuştur. PHN olma insidansının da; 60 yaş üstü hastalarda %66.5, 70 yaş üstü hastalarda %66.8 oranında azaldığı görülmüştür. Daha önce zona geçirmiş immünojenik bireylerde de aşı iyi tolere edilmiştir. Aşı, immün sistemi normal olan yaşlı grubunda HZ'e bağlı morbiditeyi azaltmakta etkili ve güvenli bulunmuştur.²² Tek doz uygulanan aşı immün yetmezlik durumlarında, immün sistemi baskılayıcı tedavi alanlarda, aktif tedavisiz tüberkülozu olanlarda ve hamilelerde kontrendikedir.²³

Bugün Zostavax herhangi bir kontrendike durumu olmayan, daha önce zoster atağı geçirmiş olan ve kronik tıbbi sorunları olanlar da dahil olmak üzere, 60 yaş ve üstü tüm kişilere önerilmektedir.²⁴

Kaynaklar

1. Helmuth IG, Poulsen A, Suppli CH, Molbak K. Varicella in Europe-A review of the epidemiology and experience with vaccination. *Vaccine* 2015 Mar 31. pii: S0264-410X(15)00365-5.
2. Gilden D, Nagel MA, Cohrs RJ. Varicella-zoster. *Handb Clin Neurol* 2014; 123: 265-283.
3. VVeller TH, VVitton HM. The etiologic agents of varicella and herpes zoster: Serologic studies vwith the viruses as propagated in vitro. *J Exp Med* 1958; 228: 336-337.
4. Savvyer MH, Chamberlin CJ, Wu YN, Aintablian N, VWallace MR. Detection of varicella-zoster virüs DNA in air samples from hospital rooms. *J Infect Dis* 1994; 169: 91-94.

5. Wreghitt TG, Whipp PJ, Bagnall J. Transmission of chickenpox to two intensive care unit nurses from a liver transplant patient with zoster. *J Hosp Infect* 1992; 20: 125-126.
6. Brunell PA, Straus SE, Krause PR. Recent advances in VZV infection. *Ann Intern Med* 1999; 130: 922-932.
7. Kim SR, Khan F, Ramirez-Fort MK, Downing C, Tyring SK. Varicella zoster: an update on current treatment options and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15: 61-71.
8. Arvin A. Aging, immunity, and the varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 2005; 352: 2266-2267.
9. Weinberg A, Lazar AA, Zerbe GO, et al. Influence of age and nature of primary infection on varicella-zoster virus-specific cell-mediated immune responses. *J Infect Dis* 2010; 201: 1024.
10. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open* 2014; 4: e004833.
11. Stankus SJ, Dlugopolski M, Packer D. Management of herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia. *Am Fam Physician* 2000; 61: 2437-2444, 2447-2448.
12. Johnson RW. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: a review of the effects of vaccination. *Aging Clin Exp Res* 2009; 21: 236-243.
13. Volpi A. Severe complications of herpes zoster. *Herpes* 2007; 2: 35- 39.
14. Gnann JW Jr. Varicella-zoster virus: atypical presentations and unusual complications. *J Infect Dis* 2002; 15:186 Suppl 1:591-98.
15. Johnson RW, McElhane J. Postherpetic neuralgia in the elderly. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 1386-1391.
16. Johnson RW, Wasner G, Saddier P, Baron R. Postherpetic neuralgia: epidemiology, pathophysiology and management. *Expert Rev Neurother* 2007; 7: 1581-1595.
17. Weinberg A, Levin MJ. VZV T cell-mediated immunity. *Curr Top Microbiol Immunol* 2010; 342: 341-357.
18. Dogan B, Karabudak O. HPV ve Herpes Zoster aşılıarı. *Turkderm* 2008; 42: 108-112.
19. Papaloukas O, Giannouli G, Papaevangelou V. Successes and challenges in varicella vaccine. *Ther Adv Vaccines*. 2014; 2: 39-55.
20. Michel JP. Herpes zoster vaccine: a shot to maintain wellbeing. *Aging Clin Exp Res* 2015; 27: 1-3.
21. Pursell E. Shingles vaccination: background and advice for community nurses. *Br J Community Nurs* 2014; 19: 442-446.
22. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005; 352: 2271.
23. Morrison VA, Oxman MN, Levin MJ, et al. Safety of zoster vaccine in elderly adults following documented herpes zoster. *J Infect Dis* 2013; 208: 559.
24. Williams WW, Lu PJ, O'Halloran A, et al. Vaccination coverage among adults, excluding influenza vaccination - United States, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64: 95.

Aknede Yerel Tedaviler

Hamdi Özcan

Giriş

Akne vulgarisin ergenlik döneminde prevalansı %80-85 olarak bildirilmektedir, bu olguların %20'sinde hastalık orta şiddette veya şiddetlidir.¹ Şiddetli akne genellikle nedbe gelişimi ile sonuçlanır. Ayrıca hastalarda; görünülerinden memnuniyetsizlik, sıklıganlık, kendilerinden emin olamama ve kendilerine güvenmeme görülür. Hastalık toplum tarafından genellikle basit bir hastalık olarak kabul edilmekle birlikte hastalarda öz kıyımına neden olabilecek depresyona neden olur.¹ Akne vulgaris, kişinin kendini algılaması, psikososyal gelişimini ve yaşam kalitesini önemli oranda etkileyen bir hastalıktır.² Günümüzde akne tedavisinde kullanılan tıbbi veya kozmetik pek çok ajan bulunmaktadır. Bazen en etkin tedavi ajanını seçmek zor olabilmektedir. Tedavide kullanılan ilaçların etkinliklerini karşılaştırmak her zaman kolay olmayabilir. Günümüzde akne şiddetini değerlendirmek için 25 farklı yöntem tanımlanmıştır. Bunların 19'unda akne lezyonlarını saymak temel alınmaktadır.³

Akne; sıklıkla ergenlik döneminde görülen, kıl-yağbezi ünitesinin kronik yangısal bir hastalığıdır. Deride değişiklik olmadan oluşan mikrokomedon aknenin başlangıç lezyonudur.⁴ Karakteristik lezyonu açık ve kapalı komedondur. Yangı sonucunda nedbe oluşumu ve pigmetasyon gelişimine neden olabilen papüller, püstüller, nodüller ve kistler görülür. Tanı klinik olarak konur. Detaylı hikaye ve fizik muayene ile altta yatan bir neden olup olmadığı belirlenebilir.

Akne oluşumunda foliküler keratinizasyonda bozulma, androjen uyarımına bağlı sebum salgısında artma, Propionibacterium acnes (P. acnes) çoğalması ve yangı rol oynar.² P. acnes ve doğal bağışıklık yanıtı, anormal keratinizasyon ve yangının oluşumunda önemli rol oynar.⁴ Doğal bağışıklık yanıtında deri bütünlüğü ve derinin asiditesi fiziksel bariyer oluştururken deride yer alan çözünebilir maddeler (komplemanlar, antimikrobiyal proteinler, kemokinler ve sitokinler) ve patern tanıma reseptörleri primer savunma hattını oluştururlar. Toll benzeri reseptör 2 ve 4'ün uyarılması ile yangı oluşur. Doğal bağışıklık sisteminin uyarılması ile salınan Beta defensin 1 ve 2 de doğal bağışıklık sisteminin bir parçası olarak önemli rol oynar.⁴ Doğal bağışıklık sisteminin uyarılması sonucunda salınan interlökin 1 alfa komedon oluşumunda kritik rol oynayan bir sitokindir.⁴

Lezyonlar; yüz, ense, sırt üst kısmı ve göğüs bölgesine yerleşir. Hastalık şiddetini değerlendirmede farklı sınıflandırmalar kullanılmakla birlikte, çoğunda lezyonların dağılımı ve sayısı göz önünde bulundurulmaktadır.²

Akne vulgaris tedavisinde amaç hastalığın şiddetini azaltmak ve görünümü düzeltmekle birlikte lezyonların tekrarlamasını önlemektir.²

Doç. Dr. Hamdi Özcan
İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, Malatya
E-Posta: drhozcan@gmail.com

Tablo 1: Akne Tedavi Rehberleri Özeti¹⁹

Grup	Hafif	Orta	Şiddetli
İngiltere ulusal sağlık servisi	Birinci basamak: Yerel retinoid veya BPO	Birinci basamak: BPO + Yerel AB (non-inflamatuar ise tekli tedavi)	Birinci Basamak: Oral AB, Oral ISO tedavisi için Dermatoloğa gönderme
	İkinci basamak: yerel AB, veya AZA tekli tedavi	İkinci Basamak: BPO + yerel retinoid + Yerel AB Gövdedeki akne lezyonları veya topikal tedaviye toleransın düşük olduğu durumlarda oral AB dene Yukarıdaki tedaviler iyi tolere edilemiyorsa AZA	İkinci Basamak: Birlikte Yerel BPO veya Yerel retinoid Oral AB ile birlikte yerel AB kullanımından kaçınılmalı
Amerikan Dermatoloji Akademisi	Birinci Basamak: Yerel BPO, retinoidler veya AB tekli tedavi	Birinci Basamak: BPO, yerel retinoid veya yerel AB kombinasyonu	Birinci Basamak: Oral AB veya Oral ISO
	İkinci basamak: AZA veya SA tekli tedavi	İkinci Basamak: Oral tetra, Erit, CL, veya hasta gebe ise TMP-SMX	İkinci Basamak: Hormonal tedavi, uzmana gönderilmeli
Akneyi iyileştirmek için küresel birlik	Birinci Basamak: Yerel retinoid (+inflamatuar ise yerel AB)	Birinci Basamak: Oral AB + yerel retinoid ± BPO (şayet nodüler ise)	Birinci Basamak: oral ISO
	İkinci Basamak: Başka yerel retinoid ± yerel anti-mikrobiale veya AZA veya SA	İkinci Basamak: Oral ISO (şayet nodüler ise) veya başka AB + başka retinoid ± BPO veya AZA, oral anti-androjen (kadınlarda)	İkinci Basamak: yüksek doz oral AB + yerel retinoid + BPO, oral anti-androjen (kadınlarda)
Klinik sistem iyileşmesi enstitüsü	Yerel BPO + AB (inflamatuar) veya yerel retinoid (non-inflamatuar)	Birinci Basamak: yerel BPO + AB veya oral ISO İkinci Basamak: yerel retinoid veya oral AB	Birinci Basamak: Oral ISO, uzmana göndeme

BPO: Benzoil peroksit, CL: Klindamisin, ERY: Eritromisin, TMP-SMX: trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimaksazol), AB: Antibiyotik, ISO: isotretinoin, SA: Salisilik asit, AZA: Azelaik asit

Hafif ve orta şiddetli akne tedavisinde yerel tedavi standart tedavi şeklidir. Yerel retinoidler, benzoil peroksit (BPO) ve antibiyotikler gibi antimikrobialler, akne tedavisinde sıklıkla kullanılan yerel ajanlardır. Akne tedavisi uzun süre devam eden bir hastalıktır, bu nedenle hastaların tedaviye uyumu az olmaktadır. Hastaların tedaviye uyumlarını arttırmak amacı ile yapılan bir çalışmada hastalara gündüz klindamisin/BPO %1/%5, gece adapalen %0.3 jel kullanmaları önerilmiş ve ilacın nasıl kullanılması gerektiği ayrıntıları ile anlatılmıştır.

ilaçların açılıp kapanması elektronik bir mekanizma ile takip edilmiş, ancak hastaların elektronik olarak izlendiklerinden haberi olmamıştır. Bir gruba sabah ve akşam kullanması gereken ilaçlar kısa mesaj ile hatırlatılmıştır. Her iki grupta da ilerleyen zamanda tedaviye uyum azalmıştır. On iki hafta sonunda tedaviye uyum mesaj gönderilen grupta %33.9, kontrol grubunda ise %36.5 olarak bulunmuştur. Mesaja ilacı uyguladığına dair geri dönenlerin oranı ise %74.4 olarak bildirilmiştir.⁵ Başka bir makalede ise dermatolojik tedavilere uyumun %45-66 olduğu bildirilmekte ve kullanılan ilacın yan etkisinin az olmasının ve iyi tolere edilmesinin tedaviye uyumu arttırdığı savunulmaktadır.⁶ Akne tedavisinde sistemik kullanılan ilaçlar önerildiğinde hastaların uyumu daha fazla olmaktadır. Bu durum hastalığın şiddeti ile hastaların tedaviye uyumlarının daha fazla olduğunu göstermektedir.⁷ Ayrıca kombine aktif madde içeren ilaçların kullanımının etkinliği arttırdığı, yan etkileri azalttığı ve sonuçta tedaviye uyumu arttırdığı bildirilmektedir.⁸

Bu yazıda akne tedavisinde kullanılan yerel tıbbi ilaçlar, etkinlikleri ve uygulama alanları tartışılmaya çalışılacaktır. Yazı hazırlanırken son beş yıl içinde yayınlanan makaleler değerlendirmeye alınmıştır.

1. Retinoidler

Yerel retinoidler (tretinoin, adapalen ve tazaroten) komedonal ve hafif inflamatuvar akne tedavisinde kullanılırlar.⁴ Akne tedavisinde ana hedef mikrokomedonlardır. Yerel retinoid tedavisi aşırı kornifikasyonu ve foliküler tıkaç oluşumunu önler, ayrıca nötrofil kemotaksisini, toll reseptör ekspresyonunu ve lökositlerce reaktif oksijen ürünlerini kontrol ederek yangıyı kontrol ederler.⁹ Aynı zamanda yangı öncülü stokinlerin salınımını azaltarak yangı önleyici etki gösterir. Komedon ve yangısal lezyon sayısını %40-70 oranında azaltırlar.¹⁰ Retinoidler etkilerini nükleer membrandaki retinoid asid reseptörlerine (RAR) bağlanarak gösterirler.⁴ Yüksek yoğunluklarda kullanımında etkileri artarken iritasyon riskleri de artmaktadır.¹⁰ En sık görülen yan etki eritem ve skuamla birlikte iritasyondur. Adapalen, tretinoin ve tazarotene göre daha az iritasyona neden olur ve hastalar tarafından daha iyi tolere edilir.¹⁰ Hastalar tedavi başlangıcında yerel retinoidleri çok az miktarda uygulamalıdır sonra deride tolerans gelişince uygulama sıklığı artırılabilir. Optimum yanıt 12 hafta sonra görülür. Tedaviye düzenli olarak devam edilmesi alevlenmeleri önleyebilir.² Ayrıca yerel retinoidler, benzoil peroksit ve yerel antibiyotiklerin deriden emilimlerini arttırlar ve anti-bakteriyellerin kullanım süresini kısaltırlar.⁴

Yerel retinoidlerin kullanımı sırasında başlangıçta akne lezyonlarında artış görüleceği inancı yapılan çalışmalarla doğrulanmamıştır.¹⁰ Yapılan bir derlemede 8 çalışmada retinoid kullanımı ile akne lezyonlarında artma belirlenmemiş sadece bir çalışmada erken dönemde lezyonlarda artış bildirilmiştir.¹¹ İritasyon sık karşılaşılan bir problemdir ve topikal retinoidlerle tedaviye başlandıktan 2-3 ay sonra deride tolerans gelişir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada hekimlerin tercih etmelerine göre yerel retinoidler tretinoin, adapalen ve tazaroten şeklinde sıralanmaktadır.¹²

1. 1. Tretinoin

Akne tedavisinde ilk kullanılan yerel retinoid asittir. Tretinoin %0.05 jel kullanımı 10 yaşta FDA tarafında onaylanmıştır.

Yapılan bir çalışmada tretinoin %0.04 mikrosfer jel, 8-12 yaş çocuklarda, 12 hafta kullanılmış ve başlangıca göre lezyonlarda anlamlı düzelmeye gözlenmiştir. Olguların %75'i tam veya tama yakın iyileşmiştir. Deride iritasyon %35 olguda görülmüş ancak tedaviyi kesmeyi gerektirmemiştir.¹³ İritasyon gelişimini azaltmak amacı ile tretinoinin kısa temas şeklinde uygulanması araştırılmıştır. Hastalar tretinoin uygulandıktan 30 dakika sonra ilacı temizlemişlerdir. Ortama 12 hafta sonunda olguların %54'ünde önemli iyileşme gözlenmiştir. Tedavi süresinde olguların %17.6'sında tretinoine bağlı hafif iritasyon, %5.4'ünde ise dermatit gelişmesine

bağlı tedaviyi kesmek gerekmiştir.¹⁴ Yazarlar kısa temas tedavisi ile hastaların tedavi uyumlarının artacağını savlamışlardır. Yerel tretinoin kullanımına bağlı görülen nadir yan etkiler arasında, 16 yaşında bir olguda, tedavinin 7. haftasında, ellerinde periferik nöropati geliştiği bildirilmiştir.¹⁵

1. 2. Adapalen

Adapalen, retinoid benzeri komedolitik, anti-komedojenik ve anti-inflamatuar özellikler gösteren reseptör seçici nefinoik asit türevidir.¹⁶ Akne de bozulmuş olan hücrel farklılaşmayı ve keratin tıkaç ve kepek oluşumunu düzenler. Yapılan çalışmalarda hastalarda tretinoin ve tazarotene göre daha az yan etkiye neden olduğu gösterilmiştir.¹⁷ Akne tedavisi için %0.1 ve %0.3 jel ve %0.1 krem preparatları bulunmaktadır. Genellikle %0.1 konsantrasyonda kullanılmaktadır. Preparat tüm akne lezyonu bulunan alanlara günde bir kez geceleri uygulanabilir. Göz, dudak, mukozalar ve diğer hassas bölgelere uygulanmamalıdır.¹⁸ Tedavi sırasında diğer retinoik asit türevlerinde olduğu gibi güneşten korunulmalıdır. Kimyasal yapısı ışık ve oksidasyondan daha az etkilenir. Tretinoin güneşe maruz kalındığında veya BPO ile temas ettiğinde hızla (%95) yıkılırken adapalen de yıkım gözlenmez.¹⁸

Berson ve Alexis tarafında yapılan bir çalışmada adapalen %0.1 ve %0.3 konsantrasyonlarının ve plasebonun etki ve güvenliğini araştıran bir çoklu karşılaştırma testi yapmışlardır.¹⁷ Her iki ilaç 12 hafta süre ile sadece geceleri uygulanmıştır. Adapalen %0.3 jel, 12 hafta sonunda, ortalama total lezyon sayısını azaltmada plaseboya göre etkin bulunmuştur. İnflamatuar lezyonlarda %61, non-inflamatuar lezyonlarda %51 azalma belirlenmiştir.¹⁷ Adapalen – BPO kombinasyonu 9 yaşında büyük olgularda FDA tarafından kullanımı onaylanmıştır. İnfanal akne tedavisinde 12 infanatta, 16 hafta süre ile kullanılmış, inflamatuar ve non-inflamatuar lezyonlarda iyileşme belirlenmiştir.¹³ Son yıllarda hastaların uyumunu arttırmak ve yan etkileri azaltmak için nonopartiküller ve nano taşıyıcılar ile çalışmalar yapılmakta ve umut vaat eden sonuçlar alınmaktadır.¹⁹

1. 3. Tazaroten

Tazaroten FDA tarafından %0.1 konsantrasyonda jel ve krem formunda akne tedavisinde kullanımına izin verilen üçüncü kuşak retinoid öncü ilaçtır. Deride hızla aktif metaboliti olan tazarotenik aside dönüşür. Deriye penetrasyonu sınırlıdır, tazaroten ve tazarotenik asit kandan hızla elimine edilir.⁴

Köpük formunun etkinliğini göstermek amacı ile jel formu ile karşılaştırılmıştır. Randomize, açık kontrollü yapılan çalışmada köpük ve jel günde bir kez geceleri kullanılmıştır. Tedavi süresi 22 gün olarak belirlenmiştir. Plazma tazaroten ve tazarotenik asit miktarları belirlenmiştir. Plazma konsantrasyonu jel grubunda köpük grubuna göre daha fazla bulunmuştur. Uygulamadan 20 saat sonra ise plazmada ölçülemeyecek düzeylere düşmüştür. Sonuç olarak köpük formunda tazaroten kullanımı ile olgular daha az tazarotenik aside maruz kalmaktadırlar.²¹ Tazaroten köpük akne tedavisinde kullanılmak üzere 2012 yılında FDA tarafında izin verilmiştir. Tazaroten köpük ile plaseboya göre inflamatuar, non-inflamatuar ve toplam lezyon sayısında belirgin azalma gösterilmiştir yan etki olarak en sık iritasyon ve kuruluk görüldüğü bildirilmiştir.²²

2. Antimikrobialler

Benzoi peroksit ve antibiyotikler inflamatuar hastalık tedavisinde etkindirler. Akne tedavisinde yerel antibiyotikler direnç gelişimi nedeni ile tek başına kullanılmamalıdır. Kore'de yapılan bir çalışmada P. acnes'in eritromisine %30, klindamisine %26.7, S. Epidermitis'in; eritromisine %58.3, klindamisine %33.3, tetrasikline %30.6, doksikline %27.3, ve S. Aureus'un eritromisin ve klindamisine %25, tetrasiklin ve kotrimaksozole

%12.5 direnç gösterdiği belirlenmiştir.²⁴ Avustralya'da yapılan bir çalışmada 10 yıl ara ile antibiyotik direnci araştırılmış ve topikal antibiyotik kullanan olgularda *P. acnes* direnci %50 olarak bulunmuştur.²⁵ *P. acnes*'in antibiyotik direncini geliştirmesini önlemek için antibiyotikler mümkün olan en kısa süre kullanılmalı ve akne ile ilave bir iyileşme oluşturamayacak hale gelince tedavi kesilmelidir. Yerel ve oral antibiyotiklerin eş-zamanlı olarak kullanımından kaçınılmalıdır.²⁶ Yerel antibiyotiklerin retinoidler, BPO ve veya azelaik asit ile kombine olarak kullanılmaları önerilir.¹⁰ Yapılan bir çalışmada doktorların tek başına antibiyotik reçete etme alışkanlıklarının giderek azaldığı, BPO ile kombine kullanımın arttığını tespit edilmiştir.²⁷ Akne tedavisinde kullanılan klindamisin, eritromisin ve tetrasiklin *P. acnes*'e karşı bakteriyostatik etki gösterirler. Ayrıca *P. acnes*'in lipaz üretimini ve lökosit kemotaksisini inhibe ederek anti-inflamatuar etki gösterirler.²⁸

2. 1. Benzoil Peroksit (BPO)

Benzoil peroksit; bakterisidal, orta derecede komedolitik, anti-inflamatuar özellik gösteren, ayrıca yara iyileşmesine katkı sağlayan lipofilik bir ajandır.^{10, 16, 29} Elli yıldan daha uzun süredir akne tedavisinde tüm dünyada kullanılmaktadır.³⁰ Benzoil peroksit folikül içinde oksijen salarak *P. acnes*'lerin ölümüne neden olur. *P. acnes*'in antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesini önler. Antibiyotiklere dirençli olan ve olmayan *P. acnes*'lere etkilidir. Günümüze kadar direnç gelişimi bildirilmemiştir.³⁰ Benzoil peroksitin uzun süre kullanımı sonucunda bile bakteriyel direnç gelişimi söz konusu değildir.¹⁰ Akne tedavisinde %2.5- 10 arasında değişen konsantrasyonlarda kullanılır. Etkinlik açısından %2.5, %5 ve %10 konsantrasyonlar arasında fark olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur.^{30, 31} FDA tarafından genellikle etkin ve güvenilir olarak kabul edilmiştir. Bu nedenle marketlerde de satılmasına izin verilmiştir.¹³ İritasyon gelişimi konsantrasyona bağlıdır.³⁰ İritasyon gelişimini önlemek için tedaviye düşük konsantrasyonlar ile başlanmalı sonra yüksek olanlar tercih edilmelidir.² Yan etkiler tedavinin daha çok 2-3. haftasında görülmekte ve sonra tolerans gelişmektedir, nadiren (1/500 olguda) allerjik kontakt dermatit gelişimine neden olabilir.^{13, 30, 32}

Hızlı etki gösteren ajandır. Potent bir renk açıcı ajandır, bu nedenle hastalar kullandıkları havlu, yatak ve yastık örtülerinin rengini açabileceği konusunda uyarılmalıdır. Yapılan bir sistematik derlemede BPO'ün akne tedavisinde faydalı olmakla birlikte mevcut kanıtların sınırlı olduğu ileri sürülmektedir.¹

Benzoil peroksidin keratolitik etkisini göstermek amacı ile yapılan bir çalışmada %2 BPO, %0.05 retinoik asit, ve %2 salisilik asit karşılaştırılmış ve 3 saat sonunda BPO stratum korneumdaki kohezyonu en hızla çözerken 6 saat sonunda her üç ajanla da aynı sonuç elde edilmiştir.²⁹

Japonya'da yapılan çok merkezli, randomize, çift kör, taşıyıcı kontrollü bir çalışmada BPO %3 konsantrasyonda, günde bir kez uygulanarak 12 hafta süre ile kullanılmış ve etkinlik, güvenilirlik ve yerel uygulamanın kabul edilebilirliği araştırılmıştır.³⁰ Hastaların 178'inde %3 BPO, 182'sinde taşıyıcı jel kullanılmıştır. Çalışmanın ilk haftasında itibaren BPO grubunda anlamlı olarak daha fazla lezyon miktarında azalma gözlenmiştir. Hastalarda yüzde ağrı, kaşıntı, deride kuruluk, kontakt dermatit, eritem ve yüzde ağrı yakınmaları en sık görülen yan etkilerdir. Ancak bu yan etkiler çok şiddetli değildir ve tedaviyi kesmeyi gerektirmez. Tedavi sonunda inflammatuar, non-inflamatuar ve total lezyon sayısında %70'e varan azalma tespit edilmiştir.³⁰

Benzoil peroksit %9.8 nemlendirici köpük ile kısa kontakt tedavi (2 dakika) ile erkek hastalarda, *P. acnes* miktarında azalmayı araştıran bir çalışmada iki hafta sonunda bakteri miktarında %98 azalma belirlenmiş ve tedavi hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir.³³

Doksisisiklin 100 mg/gün oral tedavi ile %5 BPO etkinliği hafif ve orta şiddette akne tedavisinde karşılaştırılmıştır. İlaçlar 16 hafta süre ile kullanılmış ve belirgin klinik iyileşme gözlenmiştir. Benzoil peroksit tedavisi

ile hastaların %83.3'ünde, doksisisiklin grubunda ise %93.3 iyileşme gözlenmiştir.²⁹ Fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Benzoil peroksit sistemik doksisisiklin kadar tedavide etkin bulunmuştur.

Adapalen ile BPO %4 losyon kullanımını karşılaştıran çalışmada 11 hafta sonunda inflamatuvar lezyonlarda ve non-inflamatuvar lezyonlarda azalma BPO grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.²⁹ Ülkemizden yapılan bir çalışmada ise 6 ay sonunda BPO ve Adapalen'in her ikisi de etkin bulunmuştur.³⁴

Benzoil peroksit hafif ve orta şiddette akne tedavisinde tek başına kullanılabilceği gibi yerel retinoidler, azelaik asid, ve yerel veya sistemik antibiyotiklerle birlikte veya ardışık olarak kullanılır.¹⁰ Klindamisin %1 ve BPO %5 kombinasyonu (Duac, BanzaClin), Eritromisin, klindamisin ve adapalen ile kombine preparatı bulunmaktadır. Adapalen %0.1 ve BPO %5 kombinasyonu (Epiduo ®) hazır preparat halinde Amerika ve Avrupa'da hafif ve orta şiddette akne tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu kombinasyonu içeren ilaç ülkemizde halihazırda bulunmamaktadır.

2.2. Klindamisin (Clin)

Klindamisin Staphylococcus aureus ve P. acnes'in 50S ribozomal alt ünitesine bağlanarak protein sentezini engeller, ayrıca anti-inflamatuvar etki gösterir.^{4,10} Genellikle klindamisin fosfat %1 konsantrasyonda kullanılır. Klinik kullanım için losyon, jel ve ülkemizde olmayan köpük formu kullanılmaktadır.²⁸ Benzoil peroksit ile birlikte kullanımları antibiyotik direncini azaltır.

İki çift kör, randomize, paralel, sıvağ kontrollü çalışmada hastalar geceleri BPO %5 + klindamisin %1, BPO, Clin ve sıvağ jel kullanmışlardır. Kombine tedavi her iki aktif ajana göre genel iyileşme ve inflamatuvar lezyonları azaltmada daha etkin bulunmuştur.³⁵ Japonya'da yapılan bir çalışmada inflamatuvar lezyonları olan hasta grubuna öncelikle ilk 4 hafta Clin %1 jel günde iki kez ve adapalen %1 jel günde bir kez uygulanmış sonrasında Clin tedavisi kesilmiş ve tedavi grubu ikiye ayrılmıştır. Birinci gruba adapalen günde bir kez ikinci gruba ise adapalen haftada iki gün, günde bir kez 4 hafta süre ile uygulanmıştır. İlk 4 hafta sonunda ortalama akne şiddet skoru, inflamatuvar, non-inflamatuvar lezyon, mikrokomedon sayısı ve sebum miktarı istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştır. İdame tedavi fazında ise yukarıda belirtilen değişkenler yönünden fark belirlenmemiştir. İnflamatuvar lezyonları bulunan hastalarda başlangıçta retinoid ve antibiyotik kombinasyonu uygulanabilirken idame tedavide retinoidler günlük düzenli veya haftada iki gün aralıklı kullanılabilir.³⁶

İran'da yapılan bir çalışmada klindamisin %1 ve nikotinamid %4 jel etkinliği orta şiddetli inflamatuvar aknesi olan hastalarda araştırılmıştır. Randomize, çift kör klinik çalışmada seksen olgu çalışmaya alınmıştır. Sekiz haftalık tedavi sonrasında her iki tedavi de etkin bulunmuştur. Yazarlar nikotinamidin yağlı ciltlerde, klindamisin ise kuru deride daha iyi sonuç verdiğini belirtmişlerdir.³⁷

2.3. Eritromisin (Erit)

Eritromisin, klindamisinle birlikte akne tedavisinde en çok kullanılan antibiyotiklerdendir. P. acnes çoğalmasını baskılar ve anti-inflamatuvar etki gösterir.¹⁰

BPO, BPO + %3 Erit ve Erit kullanılarak yapılan bir çalışmada 12 hafta sonunda tek Erit kullanılan grupta olguların tamamında S. epidermidis direnci belirlenmiştir. Diğer iki grupta direnç tespit edilmemiştir.³⁵ Bu çalışmada da belirlendiği gibi Erit ve diğer antibiyotikler tek başlarına akne tedavisinde kullanılmamalıdır.

2.4. Nadifloksasin (NDF)

Nadifloksasin *P. acnes* ve *S. epidermidis* dahil olmak üzere gram pozitif, gram-negatif ve anaerob bakterilere karşı etki gösteren geniş spektrumlu, bakterisidal, sentetik florokinolon türevidir. Bakterisidal etkisinin yanı sıra anti-inflamatuar etki göstermektedir. Bu nedenle inflamatuvar akne tedavisinde kullanılabilir.

Nadifloksasin %1 krem ve Erit %4 kremin etkinliğini hafif ve orta şiddetli inflamatuvar aknesi bulunan olgularda ülkemizden yapılan bir çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışma randomize, açık, iki ajan karşılaştırması şeklinde yapılmıştır. Her iki ilaç günde iki kez uygulanmış, tedavi süresi 12 hafta olarak belirlenmiştir. Her iki gruba 43'er hasta alınmıştır. Her iki tedavi ile tedavinin 4. haftasından itibaren akne şiddet indeksinde azalma görülmüş, tedavi süresince azalma devam etmiştir. Çalışma sonunda her iki ilaçla akne şiddet indeksinde eşit oranda azalma belirlenmiştir.³⁸

Nadifloksasin DNA giraz enzimini başkılması ve topoizomera IV ile etkileşime girmesi nedeni ile bakterilerin direnç geliştirmedeği ileri sürülmektedir.³⁹

Japonya'da yapılan bir çalışmada adapalen %1 – NDF %1 kombinasyonu adapalen ile karşılaştırılmıştır. Çalışmaya orta şiddetli ve şiddetli aknesi bulunan olgular alınmıştır. Adapalen her iki grupta da sadece akşamları, NDF ise günde iki kez uygulanmıştır. Çalışmanın 2. haftasında kombine ilaç kullanan grupta sadece adapalen kullananlara göre inflamatuvar lezyonlarda anlamlı şekilde azalma belirlenmiştir. Altı hafta sonunda kombine tedavi ile inflamatuvar lezyonlarda %50'ye yakın iyileşme görülmüştür. Ayrıca iritasyon etkisi kombine grupta daha az belirlenmiştir.³⁹

Hindistan'da yapılan açık, kontrolsüz bir çalışmada adapalen %0.1 – NDF %1 kombine preparatın etkisinin 2 hafta gibi erken dönemde başladığı ve tedavi süresince lezyonlarda azalmanın devam ettiği belirlenmiştir.⁴⁰

2.5. Azelaik Asit

Alifatik dikarboksilik asit olan azelaik asit mitokondrial aktivite ve DNA sentezini baskılar.⁴ Komedolitik, antibakterial ve hafif anti-inflamatuar etki gösterir.¹⁰ Azelaik asit %15 konsantrasyonda rozase tedavisinde kullanımına izin verilmiştir. Akne tedavisinde de kullanılmaktadır. Akne tedavisinde lezyonlarda azalmaya neden olmasının yanı sıra, aknele görülen postinflamatuvar hiperpigmentasyonun tedavisinde de etkili olduğu gösterilmiştir.⁴¹ En sık görülen yan etki yerel iritasyon, eritem, kaşıntı, yanma, ve tedavinin sürdürülmesi ile gerileyen kepeklenmedir. Gebelik ve emzirme dönemlerinde kullanılabilir.¹⁰

2.6. Dapson

Oral dapsonun inflamatuvar akne tedavisinde etkili olduğu çift kör, plasebo kontrollü çalışma ile ilk kez 1961 yılında gösterilmiştir.⁴² Dapson %5 konsantrasyonda (Aczone®) jel formda akne tedavisinde tedavisinde kullanılmak üzere FDA tarafından 2005 yılında onaylanmıştır. Dapson dihidropteroat sentetaz ve nükleik asit sentezini baskılar, bakteriyostatik etki gösterir.^{4,42} Anti-inflamatuar etki gösterir. Akne tedavisinde *P. acnes*'e karşı etkili olduğunu gösteren çalışma yoktur. Lepra tedavisi sırasında akne lezyonlarında iyileşme gözlemlenmiştir. Ancak sistemik kullanımda yan etkilerin fazla olması nedeni ile akne tedavisinde kullanımı önerilmez. Agranülositoz, nöropati, hemolitik anemi (özellikle glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliğinde) gibi ciddi yan etkilere neden olabilir. Yerel kullanımda bu yan etkiler bildirilmemiştir.²⁸ Yerel kullanım ile G6PD eksikliği olan olgularda hemolitik anemi gözlemlenmemiştir. Yapılan bir çalışmada olgulara vücutlarının %22.5 kısmına ortalama 110 mg/gün dapson jel, bir gruba ise 100 mg/gün oral uygulama yapılmış, 14 gün sonunda oral kullanımda 126 kat daha fazla serum konsantrasyonu belirlenmiştir.⁴² Uzun süreli yapılan bir çalışmada akne hastaları günde iki kez dapson kullanmışlar (ortalama 67.5 mg/gün), 12. ayın so-

nunda 7.5 ng/ml plazma düzeyi belirlenmiştir.⁴² Olguların %3'ünde sulfa alerjisi gelişebilir. Deride kuruluk, eritem ve soyulma en sık görülen yan etkileridir. Uzun süreli kullanımlarda hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir.²⁸

Çok merkezli, çift kör, randomize, paralel grup faz 3 çalışmasında dapson %5 jel 12 hafta süre ile kullanılmış ve etkinliği değerlendirilmiştir. 1506 hastaya dapson, 1504 hastaya ise plasebo jel uygulanmıştır. Çalışma sonunda olguların %40.5'inde tam veya tama yakın iyileşme belirlenmiştir. İnflamatuar lezyonlarda %47.5, non-inflamatuar lezyonlarda %32, toplam lezyon sayısında %39 azalma görülmüş ve sonuçlar plaseboya göre anlamlı bulunmuştur.⁴² Sonuç olarak dapson jelin hafif ve orta şiddetli akne tedavisinde günde iki kez uygulama ile etkili olduğu belirlenmiştir.

Başka bir çalışmada 3010 hastada 12 hafta süre ile kullanılmış, paseboya göre inflammatuar ve non – inflammatuar lezyonların tedavisinde etkin bulunmuştur. Etkisinin 4 hafta gibi erken dönemde başladığı bildirilmektedir. Dapson jel inflammatuar lezyonların tedavisinde daha etkin görünmektedir.¹³

2.7. Sodyum Sülfasetamid

Sodyum sülfasetamid bakteri dihidropteroat sentataz enzimini baskılar.⁴

Sunulan bir olgu serisinde sodyum sulfasetamid %10 – kükürt %5 nemlendirici köpük akne tedavisinde kullanılmış ve etkin bulunmuştur. Kullanılan sodyum sülfasetamidin kükürtte görülen kokuyu baskıladığı bildirilmiştir.¹²

2.8 Salisilik Asit

Salisilik asit akne tedavisinde uzun yıllar kullanılmıştır. Deride soyulma yaparak komedolitik etki gösterir. Akne tedavisinde rutin kullanımı konusunda yeterli kanıt yoktur. Akne tedavisinde kullanılan diğer ajanlar hastalar tarafında tolere edilemediği zaman kullanılabilir.¹⁰ Diğer akne tedavisinde kullanılan ajanlarla başa baş karşılaştırma yapıldığında daha az etkin olduğu belirlenmiştir.¹³

Ülkemizden yapılan bir çalışmada %3 salisilik asit + Clin ve tretinoin %0.05 krem + Clin kombinasyonunun etkinliği karşılaştırılmıştır.⁴³ Tretinoin – Clin kombinasyonunda etki daha hızlı başlarken, 12 haftalık tedavi sonunda inflammatuar, non-inflamatuar ve toplam lezyon sayısında benzer azalma gözlenmiştir. Yan etki olarak kuruluk salisilik asit grubunda, soyulma tretin grubunda daha fazla görülmüştür. Salisilik asit akne tedavisinde kullanılan ajanların emilimini arttırmak amacı ile de kullanılabilir.

Akne tedavisinde kullanılan diğer yerel ajanlar kükürt, resorsinol, aliminyum klorid ve çinkodur.

3. Kombine Tedaviler

Son yıllarda yapılan çalışmalarda genellikle kombine tedavi yöntemleri diğer kombine tedavilerle veya monoterapi ile karşılaştırılmaktadır. Yine son zamanlarda hazırlanan akne tedavi rehberlerinde topikal retinoidler ile antibakteriyel tedavilerin kombinasyonu birinci basamak tedavi olarak kabul edilmektedir.³³ Kombine tedavi kullanılmasında amaç akne rol oynayan tüm patogenetik faktörleri kapsayacak ajanların kullanılmasıdır. Kombine tedavi hastaların tedaviye uyumunu güçleştirebilir. Ancak günümüzde hazır kombine preparatların bulunması bu sorunu ortadan kaldırmaktadır. Bu şekilde basit tedavi uygulamaları hastaların uyumunu arttırmakta ve daha iyi tedavi yanıtlarının alınmasına neden olmaktadır. Benzoil peroksit, tretinoin gibi retinoidleri okside edebilir, bu nedenle aynı anda uygulanmamalıdır.² BPO – Clin, BPO – adapalen, BPO – Erit ve Tretinoin – Clin sabit kombinasyonlarının 12 yaş ve üzerinde akne tedavisinde kullanımı FDA tarafında onaylanmıştır.¹³ Aşağıda da görüldüğü gibi kombine tedaviler ilaçların tek kullanım-

larına göre daha etkin bulunmakla birlikte kombinasyonların birbirlerine üstünlüğünü gösteren bir çalışma bulunmamaktadır.³

3.1. Adapalen %0.1 ve Benzoil Peroksit %2.5 Kombinasyonu (Epidou®)

BPO ilavesi kombine üründe kimyasal veya işiğe bağlı stabilite bozukluğuna yol açmaz.¹⁶ Yerel retinoidler ve BPO tek başlarına potansiyel olarak iritasyon oluşturan ajanlardır, kombine kullanım bu yan etkiyi artırabilir.

Adapalen (%0.1) ve BPO (%2.5) kombinasyonu ile Adapalen %0.1, BPO %2.5 ve taşıyıcı ile karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda kombine ajan kullanılan olgularda diğer tedavi ajanlarına göre tedavinin başarı oranı, inflamamatur, non-inflamatur ve total lezyon sayısında azalma, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.¹⁶

Yapılan bir meta-analiz çalışmasında hastaların deri rengine göre adapalen – BPO'ün iritasyon ve postinflatuar hiperpigmentasyon (PIH) yapıcı etkisi değerlendirilmiştir. Üç randomize, çift-kör, plasebo veya taşıyıcı kontrollü çalışmada 3855 hasta değerlendirilmiştir. İritasyon etkisi en fazla ilk haftada görülmüştür. Hastalar Fitzpatrick deri tipi (FDT) sınıflandırmasına göre I – III ve IV – VI olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Hastaların %63'ü FDT I – III, %37'si FDT IV – VI olarak belirlenmiştir. Olguların %45'inde hiçbir yan etki gözlenmemiştir. İritasyon genelde hafif olmuş ve tedaviye devam edilmesi ile düzelmiştir. Eritem yakınması deri tipi açık olanlarda anlamlı şekilde daha fazla görülmüştür. Ancak hafif eritem koyu renkli kişilerde daha az değerlendirilebildiği için bu fark oluşabilir. Bu nedenle yan etki ile deri tipi arasında bir ilişki belirlenmemiştir.⁴⁴

3.2. Benzoil Peroksit ve Klindamisin Fosfat (Clindoxyl jel, Benzalin Jel, Clinoper Jel)

Ülkemizde bulunan preparatlarda BPO %5 – Clin %1 kombinasyonu bulunmaktadır. Her iki ajan kombinasyonu BPO %5 – Clin %1 ve BPO %2.5 – Clin 1.2 konsantrasyonlarda bulunmaktadır.

Her iki kombine preparat, her iki etken madde ve plasebonun etkinliğini karşılaştırmak amacı ile yapılan bir meta-analiz çalışmasında 16 randomize, çift kör çalışma değerlendirmeye alınmıştır. Bu çalışmalarda 1069 olguda BPO %5 – Clin %1, 872 olguda ise BPO %2.5 – Clin %1.2, 1690 olguda BPO, 1329 olguda Clin ve 777 olguda plasebo kullanılmıştır. 10 veya 12 hafta sonunda non-inflamatur lezyon sayısında en fazla azalma BPO %2.5 – Clin %1.2 grubunda olmuştur. İnflamatur lezyon sayısında azalmada ise her iki kombinasyon arasında fark belirlenmemiş olmasına rağmen BPO %2.5 – Clin %1.2 grubunda lezyonlarda azalma daha fazla olmuştur. Yazarlar BPO %2.5 – Clin %1.2 kombinasyonunda daha anlamlı azalma olmasının olguların tedaviye uyumlarının daha fazla olmasına bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir.⁴⁵

Benzer bir çalışmada BPO %2.5 – Clin %1.2 (n= 797), BPO (n= 809), Clin (n= 812) ve plasebo (n=395) kullanılmıştır. Kombine tedavi her yönü ile etkin bulunmuştur ve lezyonları azaltmada etkinliği en erken başlayan ajan olmuştur. Aynı çalışmada erişkin akne ile ergen akne lezyonlarına olan etkinlik değerlendirilmiş ve erişkin grupta da kombine tedavi etkin bulunmuştur⁴⁶

Japonya'da yapılan ve 2015 yılında yayınlanan bir çalışmada Clin ve BPO kombinasyonu günde bir veya iki kez ve Clin günde iki kez kullanılmıştır. Çalışma çok merkezli, randomize, araştırıcının kör olduğu paralel grup şeklinde dizayn edilmiş ve etkinlik ve güvenilirlik araştırılmıştır.⁴⁷ Çalışmaya 800 hasta alınmış, randomizasyonla 204 hasta Clin-BPO günde bir kez (grup 1), 297 hasta Clin-BPO günde iki kez (grup 2) ve 299 hasta Clin günde iki kez (grup 3) uygulama grubuna alınmıştır. Clin-BPO bir kez uygulanan grupta tedaviden ayrılma oranı %10 iken Clin-BPO günde iki kez grubunda %12 ve Clin grubunda %3 olarak bildirilmektedir. Yan etki nedeni ile tedaviden ayrılma oranları gruplarda sırası ile %7, %8 ve %1 olarak bildirilmiştir. On iki haftalık tedavi sonunda Clin-BPO günde iki kez uygulanması Clin grubuna göre anlamlı olarak total lezyon

sayısında azalmaya neden olmuştur. Aynı şekilde Clin-BPO günde 1 kez uygulanması da Clin'ne göre anlamlı oranda toplam lezyon sayısını azaltmıştır. Kombine ilaç kullananlarda ilk iki haftada lezyonlara %50 civarında azalma gözlenmiştir, Clin grubunda bu orana ancak dördüncü haftada ulaşılmıştır.⁴⁷ Kombine grupta yan etki görülmesi Clin grubuna göre daha fazla oranda görülmüş sadece 3 olguda tedaviyi kesmeyi gerektirmiştir. En sık görülen yan etkiler eritem, kuruluk, soyulma, kaşıntı ve yanma/karıncalanma olmuştur. Sonuç olarak lin-BPO günde bir kez uygulanması etkin ve daha güvenilir olarak bulunmuştur.

Clin – BPO ve BPO salisilik asit kombinasyonunun etkinliği bir meta analiz ile değerlendirilmiştir. BPO – SA kombinasyonunun erken dönemlerde etkinliğinin daha fazla olduğu belirlenmiştir ancak daha uzun süre kullanımda BPO – Clin kombinasyonunun eşit etki gösterdiği tespit edilmiştir.⁴⁸

3.3. Tretinoin %0.025 – Klindamisin Fosfat %1.2 (Ziana, Veltin)

Akneli olan ve koyu deri rengine sahip bireylerde Tretinoin – Clin kombinasyonunun akne ve post inflamatuvar hiperpigmentasyona (PIH) etkinliğini araştırmak amacı ile randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Hastalar Tretinoin – Clin ve plasebo ajanı gece kullanmış ve gündüz güneş kremi uygulamışlardır. Tedavi süresi 12 hafta olarak belirlenmiştir. Çalışma sonunda tedavi ajanı inflamatuvar ve non-inflamatuvar lezyonları anlamlı oranda azaltmıştır ve olguların %47'sinde tam veya tama yakın iyileşme belirlenmiştir. Ayrıca tedavi grubunda PIH skorları anlamlı şekilde azalmıştır. Kepeklenme, kızarıklık, yanma, batma ve kaşıntı dışında yan etki görülmemiş ve bu yakınmalar tedaviyi kesmeyi gerektirmemiştir.⁴⁹

Tretinoin %0.025 ve klindamisin %1.2 kombinasyonunun etkinliğini göstermek için Clin %1.2 ile karşılaştırılarak yapılan bir faz 3 çalışmada ilaçlar sadece gece uygulanmış ve tedavi süresi 12 hafta olarak belirlenmiştir. Çalışmaya toplam 2010 hasta dahil edilmiş, 1445 hasta (Tretinoin – Clin = 859 hasta, Clin = 838 hasta) çalışmayı tamamlamıştır. 12 hafta sonunda non-inflamatuvar, inflamatuvar ve toplam lezyon sayısında azalma Tretinoin – Clin grubunda sırası ile 48.9, 60.9, ve 54.5 iken Clin grubunda 41.3, 54.8 ve 46.9 olarak belirlenmiştir. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tedavi tüm deri tiplerinde eşit etkinlik göstermiştir.⁵⁰

3.4. Azelaik Asit %5 ve Klindamisin %2

Antibiyotik direncini azaltmak amacı ile yapılan bir başka kombinasyondur. İran'da yapılan bir çalışmada üç grup oluşturulmuş. Birinci gruba yerel azelaik asit (AA) %5 jel, ikinci gruba yerel Clin %2 jel ve üçüncü gruba ise her iki ilacın kombinasyonu jel şeklinde günde iki kez, 12 hafta süre ile kullanılmıştır. Akne şiddet skoru (ASI) = papül + (püstül x 2) + (komedon x 0.25) formülü ile hesaplanmıştır. Çalışma çok merkezli, randomize, çift kör dizaynda yapılmıştır. Çalışma sonunda her üç tedavi ajanı da anlamlı şekilde lezyon sayısını azaltmıştır. Clin ve AA-Clin tedavisinde anlamlı azalma 4. Haftadan itibaren başlamıştır ancak AA grubunda anlamlı azalma 12. Haftada belirlenmiştir. Gruplar karşılaştırıldığında total lezyon sayısında en yüksek azalma AA-Clin kombinasyonunda belirlenmiştir. Hastalarda kepeklenme, kuruma, kızarıklık ve kaşıntı dışında ciddi yan etki gözlenmemiştir.⁵¹

Ülkemizden yapılan bir çalışmada akne tedavisinde kullanılan BPO ve Clin'in zayıf komedolitik etkileri olması nedeni ile bu kombinasyona salisilik asit (SA) ilavesinin etkinli artıracağını düşünmüşlerdir. Bu amaçla 12 hafta süreli, tek kör, randomize, karşılaştırmalı paralel grup çalışması planlamışlardır. Tedavide %70 alkol içinde %3 SA, Clin %1 ve BPO %5, ikinci gruba ise BPO-Clin kombinasyonu kullanılmıştır. Non-inflamatuvar, inflamatuvar ve toplam lezyon sayıları belirlenmiştir. Toplam lezyon sayısında %50 azalma etki başlangıcı olarak belirlenmiştir. Non-inflamatuvar lezyonları azaltmada 4. haftadan itibaren, inflamatuvar ve toplam lezyon sayısında ise 2. haftadan itibaren birinci grupta daha anlamlı iyileşme belirlemişleridir. Tedavinin 4. Haftasında olguların %62.5'inde toplam lezyon sayısında %50'den fazla azalma birinci grupta belirlenirken, 2. grupta %50 azalma gözlenen olgu olmamıştır. Olgularda kuruluk en sık görülen yan etki olmasına rağmen

tedaviyi kesmeyi gerektirmemiştir. Yazarlar BPO – Clin kombinasyonuna SA ilavesinin etkinin erken başlamasına ve artmasına neden olduğunu bildirmişleridir.⁵²

4. Yeni Tedavi Ajanları

4.1. Topikal Antiandrojen

Cortexolone 17?-propionate %1 krem: Aknenin başlaması ve devam etmesinde androjenler katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle topikal anti-androjen ajanların kullanılması gündeme gelmektedir. Ancak günümüzde kullanım için bir ajan bulunmamaktadır. Cortexolone 17?-propionate yerel kullanılan güçlü bir anti-androjendir ve hafif anti-inflamatuar etki gösterir. 5?-redüktaz enzimini baskılamadığı, androjen reseptörlerini etkilediği belirtilmektedir. Deriye hızla penetre olmakta ve hızla inaktif metaboliti olan cortexone metabolize olmaktadır.

Yapılan bir çalışmada; hafif ve orta şiddette aknesi olan kişilerde cortexolone 17?-propionate %1 kremin etkinlik, güvenilirlik ve tolerabilitesi plasebo ve tretinoin %0.05 kremle karşılaştırılmıştır. Çalışmaya erkek hastalar dahil edilmiştir. Hastalarda toplam lezyon sayısı 20-100, inflammatuar lezyon sayısı 10-50 olan olgular çalışmaya alınmıştır. Çalışma rastgele, çift-kör, paralel grup, karşılaştırmalı dizaynda yapılmıştır. Tedavide kullanılan ajanlar sadece geceleri uygulanmış ve 8 hafta süre ile kullanılmıştır. Tedavi süresi ve çalışma sonunda total lezyon sayısı, inflammatuar lezyon sayısı ikinci haftadan itibaren cortexolone grubunda plaseboya göre anlamlı derecede azalmış ve tretinoin grubunda her iki grubun arasında bir sonuç elde edilmiştir. İyileşme oranları cortexolone, tretinoin ve plasebo grubunda sırası ile %65.7, %52.51, ve %37.33 olarak belirlenmiştir. Cortexolone ve tretinoin grubu arasında anlamlı fark belirlenmemiştir. Ayrıca tretinoin ve plasebo grubu arasında da fark bulunamamıştır. Cortexolone henüz klinik kullanım aşamasında değildir.⁵³

Spironolakton: Spironolakton aldosteronu andıran kimyasal yapıya sahip sentetik steroidtir. Aldosteron reseptörlerine bağlanmak için yarışmakla birlikte spironolakton steroid sentezini değiştirerek anti-androjen gibi davranır. Uzunca süredir akne ve hirsutizm tedavisinde kullanılmıştır.

Çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada hafif ve orta şiddette aknesi olan hastalarda %5 spironolaktonun etkinliği araştırılmıştır. Tedavi süresi sonunda total lezyon sayısında plaseboya göre anlamlı azalma belirlenmiştir. Akne şiddet skoru tedavi ile anlamlı şekilde azalırken iki grup arasında fark belirlenmemiştir. Ayrıca spironolaktonun inflammatuar lezyonlardan daha ziyade non-inflamatuar lezyonlara etkili olduğu bildirilmiştir.⁵⁴

5. Nano Teknoloji ile Kullanılan Ajanlar

Akne tedavisinde kullanılan ajanların stratum korneumu daha rahat geçmesi ve daha etkili olmaları için nanoteknoloji günümüzde deneme amaçlı kullanılmaktadır. Yakın gelecekte klinik kullanımda yer bulabilirler.

Nanoteknoloji dışında ilaçların emilimini arttırmak için lipozom, niozom, liposfer, mikrosünger, katıyağ nanopartiküller, nano yapıllı lipit taşıyıcılar, mikro emülsiyonlar ve fullerene (altıgenlerden oluşan karbon yapısı) gibi taşıyıcılar kullanılmaktadır.⁵⁵ Bu taşıyıcı sistemlerin kullanılması yan etki görülme sıklığını azaltmaktadır.

Yapılan bir çalışmada elastik veziküller olarak adlandırılan, nano boyutlardaki niosomlar BPO ve tretinoin kombinasyonunun in vitro ve hayvan deneyleri yapılmıştır. Fare derisinde günümüzde kullanılan tedavi ajanına göre niosom kullanılanlarda 4.16 kat daha düşük konsantrasyonda BPO ile aynı etki elde edilmiştir.

Yazarlar daha düşük konsantrasyonda ilaçla daha etkin tedavi sonuçları elde edilebileceğini öne sürmüşleridir.⁵⁶

Gelecekte kullanılabilir ilaçlar arasında;

Sebum üretimin primer olarak hedef alan ilaçlar: korteksolon propionat %1 krem, ASC-J9 krem, NVN1000 jel, melanokortin reseptör antagonistleri, insülin benzeri büyüme faktörü 1 baskılayıcılar, PPAR düzenleyiciler, asetilkolin baskılayıcılar,

Kıl-sebase bez ünitesinde anormal keratinizasyonu düzenleyen ajanlar: Retinoik asit metabolizmasını durduran talarozole, anti- IL-1alfa monoklonal antikorları,

P. acnes üzerinden etki eden ajanlar: Antimikrobiyal peptitler (defensin, katelisinidin, MBA 226), anti-oksidanlar (vitamin C),

İnflamatuar yanıtı düzenleyen ajanlar: Fosfodiesteraz inhibitörleri (apremilast), IL-1beta aracılı inflamatuvar yanıtı baskılayanlar (gevokizumab), vitamin D analogları sayılmaktadır.⁵⁷

6. Etki Başlama Hızı

Akne tedavisinde kullanılan tedavi ajanlarının etki başlama hızı bazen önem arz etmektedir. Ergenler genelde bir an önce yakınmalarından kurtulmak istemektedirler. Literatürde bu konuda yapılmış çok çalışma bulunmamakla birlikte etki başlangıcı inflamatuvar lezyonlarda %25 azalma olarak kabul edilmiş ve bir derlemede yapılmıştır. Bu yazıda hafif ve orta şiddetli akne tedavisinde kullanılan yerel ajanların etki başlangıçları değerlendirilmiştir. BPO, isotretinoin ve tretinoine göre daha hızlı etki göstermektedir. Adapalen isotretinoine göre daha erken etki gösterirken, tretinoinle karşılaştırmaları tartışmalı sonuçlar vermekle birlikte adapalen daha hızlı etki ediyor gibi görünmektedir. BPO – Clin kombinasyonu adapalenden daha hızlı etki göstermektedir. BPO – Clin ve BPO – Adapalen benzer sürede etki göstermektedirler. Yazarlar tedavide optimasyonun sağlanması için etki başlama süresinin çalışmalarda göz önünde bulundurulması gerektiğini bildirmektedirler.⁵⁸

7. Çocuklarda Akne Tedavisi

Akne tedavisi konusunda yapılan çalışmalar genellikle 12 yaş üzerindeki kişilerde yapılmıştır. Amerikan ilaç ve gıda kurumu tarafından eritromisin için yaş sınırlaması belirtilmemiştir. Tetrasiklin derivelere 8 yaş üzerinde, adapalen – BPO jel 9 yaş üzerinde, tretinoin 10 yaş üzerinde kullanım için onay verilmiştir. Ancak hafif ve orta şiddetli olgularda öncelikle yerel tedavi tercih edilmelidir.⁵⁹

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1993-2009 yılları arasında 18 yaş altı aknesi olan bireylerde hekimlerin ilaç yazma alışkanlıkları değerlendirilmiştir. Olguların %91'i (50 220 000 muayene) ergenlik aknesi (12-18 yaş), %5'i (2 624 000 muayene) ergenlik öncesi akne (7-11 yaş), %1'i (500 000 muayene) çocukluk dönemi akne (1-6 yaş) ve %3'ü (1 622 000 muayene) neonatal/infantil akne (?1 yaş) olarak tanı almışlardır. Ergenlik öncesi dönemde en çok kullanılan ilaçlar Adapalen (%14.4), BPO (%12.8) ve tretinoin (%12.4) iken ergenlik döneminde en sık tercih edilen üç ajan tretinoin (%19.5), isotretinoin (%18.1) ve minosiklin (%16.9) olmuştur.⁶⁰

8. Gebelikte Akne Tedavisi

Bazı yerel tedavide kullanılan ilaçlar yaygın, yoğun ve uzun süre kullanılmadıkça sistemik emilimleri genellikle minimal olarak kabul edildiğinden FDA tarafından gebelik değerlendirmesine alınmamıştır. Burada akne tedavisinde kullanılan ilaçların gebelikte kullanımı ile çok kısa bilgi verilecektir.

Benzoil peroksit: Gebelikte kullanımı değerlendiren bir çalışma yoktur. FDA tarafında gebelikte kullanım kategorisi C olarak bildirilmektedir. Gebelikte kullanımı ile ilgili güvenli veya düşük riske sahip olarak bildirilmektedir.^{61,62}

Retinoidler (tretinoin, isotretinoin, tazaroten, adapalen): Gebelikte erken dönemde yerel tretinoin kullanımına bağlı doğumsal anomali bildiren 4 olgu literatürde yer almaktadır. Adapalen kullanımı ile ilgili olarak bir olguda anoftalmi tanımlanmıştır. Diğer yandan gebelik erken döneminde retinoid kullanan 235 olgu, 444 kadınla karşılaştırılmış ve doğumsal defekt gelişimi yönünden fark bulunmamıştır. Gebelikte kullanımları ile ilgili resmi bir karar olmamakla birlikte ilaç firmaları tarafından gebelikte kullanımları önerilmediği için hali hazırda gebelikte kullanımları önerilmemektedir, bazı uzmanların görüşleri de bu yöndedir.^{61,62}

Yerel antibiyotikler: tek başına akne tedavisinde kullanımları önerilmemekle birlikte Clin ve Erit FDA tarafında B kategorisinde yer almaktadır.

Azelaik asit: Yerel antibiyotikler gibi FDA tarafında B kategorisinde değerlendirilmektedir, orta derece güvenli olduğu yönünde değerlendirme yapılmıştır.⁶²

Salisilik asit: sistemik kullanımda teratojen iken yerel kullanımın anomaliye neden olduğu konusunda bilgi yoktur.⁶²

Nikotinamid (vitamin B3): Gebelikte tüketilmesi kısıtlanmamakla birlikte FDA tarafında C kategorisinde değerlendirilmektedir.

9. İdame Tedavi

Amerika Hastalıkları Kontrol Merkezi (CDC) "kronik" kelimesini uzun süre seyir gösteren, kendiliğinden iyileşmeyen ve tam olarak iyileşme nadiren elde edilen hastalıkları tanımlamak için kullanmaktadır. Akne uzun süre devam etmesi ve tekrarlayıcı özellik göstermesi nedeni ile bu tanıma uymaktadır. Tekrarlamaları önlemek için idame tedavi gereklidir. Bu amaçla; komedolitik olan, mikrokomedon ve komedon gelişimini engelleyen retinoidler sıklıkla tercih edilmektedir. Günümüzde bu amaçla en sık adapalen kullanılmaktadır.

Akne patogeneğinde yer alan bakterilerin üremesini de baskıladığı için BPO %2.5 – Adapalen %0.1 kombinasyonunun idame tedavide kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Bu amaçla yapılan bir çalışmada oral isotretinoin ile etkili bir tedavi sonrası idame tedavi için 12 ay süre ile BPO – adapalen kombinasyonu kullanılmıştır. Bu sürede 69 hastadan sadece ikisinde (%2.49) tekrarlama görülmüştür.⁶³ Akne tedavisinde idame tedavi tekrarlamaları önlemek için sürdürülmelidir.

Aşağıdaki tabloda akne şiddetine göre akne çalışma gruplarının tedavi rehberleri yer almaktadır. Klinik uygulamalarda yol gösterici olarak kullanılabilirler.

Akne tedavi rehberleri özeti;¹⁹

Sonuç olarak son beş yıl içinde yapılan çalışmalar akne tedavisinde kombine tedavilerin etkinliği ve güvenliği üzerinde yoğunlaşmaktadır. Ayrıca yerel anti-androjen tedaviler ve yeni ilaç taşıma sistemleri gelecek için umut vaat eden çalışmalar olarak karşımıza çıkmaktadır.

Kaynaklar

1. Mohd Nor NH, Aziz Z. A systematic review of benzoyl peroxide for acne vulgaris. J Dermatolog Treat 2013; 24: 377-386.

2. Kraft J, Freiman A. Management of acne. *CMAJ* 2011;183: E430-435.
3. Ingram JR, Grindlay DJ, Williams HC. Management of acne vulgaris: an evidence-based update. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35: 351-354.
4. Das S, Reynolds RV. Recent advances in acne pathogenesis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol* 2014; 15: 479-488.
5. Boker A, Feetham HJ, Armstrong A, Purcell P, Jacobe H. Do automated text messages increase adherence to acne therapy? Results of a randomized, controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 1136-1142.
6. Bartlett KB, Davis SA, Feldman SR. Topical antimicrobial acne treatment tolerability: a meaningful factor in treatment adherence? *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 581-582.
7. Tan X, Al-Dabagh A, Davis SA, Lin HC, Balkrishnan R, Chang J, Feldman SR. Medication adherence, healthcare costs and utilization associated with acne drugs in Medicaid enrollees with acne vulgaris. *Am J Clin Dermatol* 2013; 14: 243-251.
8. Carstensen SE, Huang KE, Feldman SR. Treatment failure of patients using topical acne treatments: an observational retrospective cohort study. *J Dermatolog Treat* 2014; 25: 193-195.
9. Gamble R, Dunn J, Dawson A, Petersen B, McLaughlin L, Small A, Kindle S, Dellavalle RP. Topical antimicrobial treatment of acne vulgaris: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* 2012; 13: 141-152.
10. Costa CS, Bagatin E. Evidence on acne therapy. *Sao Paulo Med J* 2013; 131: 193-197.
11. Smith EV, Grindlay DJ, Williams HC. What's new in acne? An analysis of systematic reviews published in 2009-2010. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36: 119-123.
12. Tan X, Davis SA, Balkrishnan R, Krowchuk DP, Feldman SR. Factors associated with topical retinoid prescriptions for acne. *J Dermatolog Treat* 2014; 25: 110-114.
13. Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C, Del Rosso J, Baldwin H, Friedlander SF, Levy M, Lucky A, Mancini AJ, Orlow SJ, Yan AC, Vaux KK, Webster G, Zaenglein AL, Thiboutot DM; American Acne and Rosacea Society. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics* 2013; 131: 163-186.
14. Veraldi S, Barbareschi M, Benardon S, Schianchi R. Short contact therapy of acne with tretinoin. *J Dermatolog Treat* 2013; 24: 374-376.
15. Marie I, Massy N, Girszyn N, Senant J, Levesque H. Peripheral neuropathy associated with topical tretinoin therapy. *Intern Med J* 2009; 39: e9-11.
16. Tan JK. Adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5%: a novel combination for treatment of acne vulgaris. *Skin Therapy Lett* 2009; 14: 4-5.
17. Berson D, Alexis A. Adapalene 0.3% for the treatment of acne in women. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013; 6: 32-35.
18. Irby CE, Yentzer BA, Feldman SR. A review of adapalene in the treatment of acne vulgaris. *J Adolesc Health* 2008; 43: 421-424.
19. Guo C, Khengar RH, Sun M, Wang Z, Fan A, Zhao Y. Acid-responsive polymeric nanocarriers for topical adapalene delivery. *Pharm Res* 2014; 31: 3051-3059.
20. Jain AK, Jain A, Garg NK, Agarwal A, Jain A, Jain SA, et al. Adapalene loaded solid lipid nanoparticles gel: an effective approach for acne treatment. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2014; 121: 222-229.
21. Jarratt M, Werner CP, Alió Saenz AB. Tazarotene foam versus tazarotene gel: a randomized relative bioavailability study in acne vulgaris. *Clin Drug Investig* 2013; 33: 283-289.
22. Epstein EL, Stein Gold L. Safety and efficacy of tazarotene foam for the treatment of acne vulgaris. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2013; 6: 123-125.
23. Gregoriou S, Kritsotaki E, Katoulis A, Rigopoulos D. Use of tazarotene foam for the treatment of acne vulgaris. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2014; 7: 165-170.

24. Moon SH, Roh HS, Kim YH, Kim JE, Ko JY, Ro YS. Antibiotic resistance of microbial strains isolated from Korean acne patients. *J Dermatol* 2012; 39: 833-837.
25. Toyne H, Webber C, Collignon P, Dwan K, Kljakovic M. Propionibacterium acnes (P. acnes) resistance and antibiotic use in patients attending Australian general practice. *Australas J Dermatol* 2012; 53: 106-111.
26. Simpson RC, Grindlay DJ, Williams HC. What's new in acne? An analysis of systematic reviews and clinically significant trials published in 2010-11. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36: 840-844.
27. Hoover WD, Davis SA, Fleischer AB, Feldman SR. Topical antibiotic monotherapy prescribing practices in acne vulgaris. *J Dermatolog Treat* 2014; 25: 97-99.
28. Drucker CR. Update on topical antibiotics in dermatology. *Dermatol Ther* 2012; 25: 6-11.
29. Segransky M, Yentzer BA, Feldman SR. Benzoyl peroxide: a review of its current use in the treatment of acne vulgaris. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 2555-2562.
30. Kawashima M, Hashimoto H, Alio Sáenz AB, Ono M, Yamada M. Is benzoyl peroxide 3% topical gel effective and safe in the treatment of acne vulgaris in Japanese patients? A multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled, parallel-group study. *J Dermatol* 2014; 41: 795-801.
31. Brandstetter AJ, Maibach HI. Topical dose justification: benzoyl peroxide concentrations. *J Dermatolog Treat* 2013; 24: 275-277.
32. Felton SJ, Orton D, Williams JD. Benzoyl peroxide in topical acne preparations: an underreported contact allergen? *Dermatitis* 2013; 24: 146-147.
33. Sandoval LF, Hartel JK, Feldman SR. Current and future evidence-based acne treatment: a review. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15: 173-192.
34. Korkut C, Piskin S. Benzoyl peroxide, adapalene, and their combination in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatol* 2005; 32: 169-173.
35. Dutil M. Benzoyl peroxide: enhancing antibiotic efficacy in acne management. *Skin Therapy Lett* 2010; 15: 5-7.
36. Kubota Y, Munehiro A, Shirahige Y, Nakai K, Katsuura J, Morieue T, Murakami Y, Matsunaka H, Yoneda K. Effect of sequential application of topical adapalene and clindamycin phosphate in the treatment of Japanese patients with acne vulgaris. *J Dermatolog Treat* 2012; 23: 37-45.
37. Khodaeiani E, Fouladi RF, Amirnia M, Saeidi M, Karimi ER. Topical 4% nicotinamide vs. 1% clindamycin in moderate inflammatory acne vulgaris. *Int J Dermatol* 2013; 52: 999-1004.
38. Tunca M, Akar A, Ozmen I, Erbil H. Topical nadifloxacin 1% cream vs. topical erythromycin 4% gel in the treatment of mild to moderate acne. *Int J Dermatol* 2010; 49: 1440-1444.
39. Kobayashi M, Nakagawa T, Fukamachi K, Nakamura M, Tokura Y. Efficacy of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and nadifloxacin: a randomized study. *J Dermatol* 2011; 38: 1163-1166.
40. Shah BJ, Sumathy TK, Dhurat RS, Torsekar RG, Viswanath V, Mukhi JI, Kadhe G, Ahirrao P. Efficacy and tolerability of topical fixed combination of nadifloxacin 1% and adapalene 0.1% in the treatment of mild to moderate acne vulgaris in Indian patients: a multicenter, open-labelled, prospective study. *Indian J Dermatol* 2014; 59: 385-389.
41. Sandoval LF, Hartel JK, Feldman SR. Current and future evidence-based acne treatment: a review. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15: 173-192.
42. Pickert A, Raimer S. An evaluation of dapsone gel 5% in the treatment of acne vulgaris. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 1515-1521.
43. Babayeva L, Akarsu S, Fetil E, Güneş AT. Comparison of tretinoin 0.05% cream and 3% alcohol-based salicylic acid preparation in the treatment of acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 328-333.
44. Callender VD, Preston N, Osborn C, Johnson L, Gottschalk RW. A Meta-analysis to Investigate the Relation Between Fitzpatrick Skin Types and Tolerability of Adapalene-Benzoyl Peroxide Topical Gel in Subjects with Mild or Moderate Acne. *J Clin Aesthet Dermatol* 2010; 3: 15-19.

45. Seidler EM, Kimball AB. Meta-analysis of randomized controlled trials using 5% benzoyl peroxide and clindamycin versus 2.5% benzoyl peroxide and clindamycin topical treatments in acne. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 117-119.
46. Del Rosso JQ. Topical therapy for acne in women: is there a role for clindamycin phosphate-benzoyl peroxide gel? *Cutis* 2014; 94: 177-182.
47. Kawashima M, Hashimoto H, Alió Sáenz AB, Ono M, Yamada M. Clindamycin phosphate 1.2%-benzoyl peroxide 3.0% fixed-dose combination gel has an effective and acceptable safety and tolerability profile for the treatment of acne vulgaris in Japanese patients: a phase III, multicentre, randomised, single-blinded, active-controlled, parallel-group study. *Br J Dermatol* 2015; 172: 494-503.
48. Seidler EM, Kimball AB. Meta-analysis comparing efficacy of benzoyl peroxide, clindamycin, benzoyl peroxide with salicylic acid, and combination benzoyl peroxide/clindamycin in acne. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 52-62.
49. Callender VD, Young CM, Kindred C, Taylor SC. Efficacy and Safety of Clindamycin Phosphate 1.2% and Tretinoin 0.025% Gel for the Treatment of Acne and Acne-induced Post-inflammatory Hyperpigmentation in Patients with Skin of Color. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012; 5: 25-32.
50. Schmidt N, Gans EH. Clindamycin 1.2% Tretinoin 0.025% Gel versus Clindamycin Gel Treatment in Acne Patients: A Focus on Fitzpatrick Skin Types. *J Clin Aesthet Dermatol* 2011; 4: 31-40.
51. Pazoki-Toroudi H, Nilforoushzadeh MA, Ajami M, Jaffary F, Aboutaleb N, Nassiri-Kashani M, Firooz A. Combination of azelaic acid 5% and clindamycin 2% for the treatment of acne vulgaris. *Cutan Ocul Toxicol* 2011; 30: 286-291.
52. Akarsu S, Fetil E, Yücel F, Gül E, Güneş AT. Efficacy of the addition of salicylic acid to clindamycin and benzoyl peroxide combination for acne vulgaris. *J Dermatol* 2012; 39: 433-438.
53. Trifu V, Tiplica GS, Naumescu E, Zalupca L, Moro L, Celasco G. Cortexolone 17?-propionate 1% cream, a new potent antiandrogen for topical treatment of acne vulgaris. A pilot randomized, double-blind comparative study vs. placebo and tretinoin 0.05% cream. *Br J Dermatol* 2011; 165: 177-183.
54. Afzali BM, Yaghoobi E, Yaghoobi R, Bagherani N, Dabbagh MA. Comparison of the efficacy of 5% topical spiro-nolactone gel and placebo in the treatment of mild and moderate acne vulgaris: a randomized controlled trial. *J Dermatolog Treat* 2012; 23: 21-25.
55. Vyas A, Kumar Sonker A, Gidwani B. Carrier-based drug delivery system for treatment of acne. *ScientificWorld-Journal* 2014 Feb 9; 2014: 276260.
56. Gupta A, Singh S, Kotla NG, Webster TJ. Formulation and evaluation of a topical niosomal gel containing a combination of benzoyl peroxide and tretinoin for antiacne activity. *Int J Nanomedicine* 2014; 10: 171-182.
57. Valente Duarte de Sousa IC. Novel pharmacological approaches for the treatment of acne vulgaris. *Expert Opin Investig Drugs* 2014; 23: 1389-1410.
58. Jacobs A, Starke G, Rosumeck S, Nast A. Systematic review on the rapidity of the onset of action of topical treatments in the therapy of mild-to-moderate acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2014; 170: 557-564.
59. Yeo L, Ormerod AD. Treatment of acne in children. *Am J Clin Dermatol* 2014; 15: 77-86.
60. Davis SA, Sandoval LF, Gustafson CJ, Feldman SR, Cordoro KM. Treatment of preadolescent acne in the United States: an analysis of nationally representative data. *Pediatr Dermatol* 2013; 30: 689-694.
61. Meredith FM, Ormerod AD. The management of acne vulgaris in pregnancy. *Am J Clin Dermatol* 2013; 14: 351-358.
62. Pugashetti R, Shinkai K. Treatment of acne vulgaris in pregnant patients. *Dermatol Ther* 2013; 26: 302-311.
63. Bettoli V, Borghi A, Zauli S, Toni G, Ricci M, Giari S, Virgili A. Maintenance therapy for acne vulgaris: efficacy of a 12-month treatment with adapalene-benzoyl peroxide after oral isotretinoin and a review of the literature. *Dermatology* 2013; 227: 97-102.

Akne Tedavisinde Pratik Yaklaşımlar

Aknede Yerel Yardımcı Uygulamalar

Mustafa Kulaç

Giriş

Akne tedavisinde geleneksel olmayan tedavilerin günlük pratikte çok sık olarak kullanılmaması ve bu konuda yayınlanan makalelerin daha çok kanıt değeri düşük çalışmalardan oluşması nedeni ile konu ele alınırken, metaanaliz, sistematik derleme ve randomize kontrollü çalışmaları içeren makalelerden faydalanılmaya çalışılmıştır.

Akne vulgaris tedavisinde geleneksel olmayan yardımcı uygulamalar başlığı altında şu seçenekler üzerinde odaklanmaya çalışacağız:

A. Işık, lazer ve fotodinamik tedavi

B. Fotopnömatik tedavi

C. Kimyasal peeling

A. Işık, lazer ve Fotodinamik Tedavi

Dermatologlar tarafından, UV ışını maruziyetinin akne vulgaris lezyonları üzerine iyileştirici etkisi iyi bilinmektedir. Bu fenomen "doğal Fotodinamik Tedavi (FDT) reaksiyonu" olarak isimlendirilmiş olup, UV ışını etkisiyle aknenin inflamatuvar fazından sorumlu olan pilosebase ünite içindeki propionibacterium acnes (Pacnes)'in selektif destrüksiyonu ile ilişkilidir. Bu reaksiyonun, bakterilerin follikül ünitesi içerisindeki büyüme ve proliferasyonları sırasında ortaya çıkan porfirin ürünlerinin UV ile etkileşimi ile oluştuğu düşünülmektedir. Üretilen bu porfirinler, protoporphyrin 9 ve coproporphyrin 3 olarak bilinen kimyasallerdir. Absorpsiyon spektrumları, UV ve görünür ışık spektrumuna yakın olup, pik absorpsiyon noktası 415 nm.dir. Bu spektrum "soret band" olarak da bilinen görünür ışık spektrumun mavi aralığıdır. İkinci pik 630 nm. kırmızı ışık spektrumudur. Bu nedenle inflamatuvar akne lezyonlarının tedavisi için, fotodinamik tedaviye uygun, hem mavi hem de kırmızı ışık üreten özel fototerapi cihazları geliştirilmiştir. Fotodinamik tedavi süreci, uygun ışık kaynağı uygulaması sonrası, P. acnes porfirinlerinin fotoeksitasyonu, bakteri içinde serbest oksijen radikallerinin oluşması ve bakterinin selektif destrüksiyonun aşamalarından oluşur. Topikal bir fotoduyarlandırıcı kullanılarak, sinerjistik etki elde edilir.^{1,2}

Akne tedavisi için geliştirilen lazer ve ışık kaynakları, genellikle iki sınıfa ayrılır:

1). *P.acnes yıkımına yol açanlar*: mavi ve kırmızı ışık kaynakları, yeşil ışık lazerleri, sarı ışık laserleri ve yoğun pulse ışık kaynakları (IPL).

2). *Sebase gland ve pilosebase ünite yıkımına yol açanlar*: yakın kızıl ötesi spektrumundaki lazerler ve radyofrekans cihazlar.

Doç. Dr. Mustafa Kulaç
Namık Kemal, Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, Tekirdağ
E-Posta: drmustafakulac@hotmail.com

1) *P. acnes* Yıkımına Yol Açanlar

Mavi Işık Sistemleri: FDA tarafından ilk olarak uygunluk alan mavi ışık kaynağı cihaz, yüksek yoğunlukta ve dar-band mavi ışık üretmekte olup, hafif orta şiddetteki akne tedavisindeki etkinliği değişik açık uçlu çalışmalarla kanıtlanmıştır. Herhangi bir advers etkinin bildirilmediği yüksek yoğunluktaki mavi ışıkla yapılan çalışmalarda %50-80 arasında iyileşme düzeylerinden bahsedilmiştir.^{3,4,5}

Karışık mavi ve kırmızı ışık veren bir fototerapi sistemi ile tek başına mavi ışık ve tek başına beyaz ışık veren tedavilerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, kombinezon tedavisi alan hastaların lezyonlarında %76 iyileşme görülürken, tek başına mavi ışıkta %58 ve tek başına beyaz ışıkta %25 oranında iyileşme saptanmıştır.⁶ Yüksek enerjili, geniş spektrumlu mavi ışık kaynağı ile UVA (410-420 nm) kombine eden bir cihazla püstüler akneli hastalarda 10 tedavi sonrasında anlamlı iyileşme bildirilmiştir.⁷ Başka bir mavi ışık kaynağı sistem ile topikal %1 clindamycin kullanımı karşılaştıran bir çalışmada ışık tedavisinin topikal clindamycine göre inflamatuvar akne vulgaris lezyonlarını azaltmada daha etkili olduğu gösterilmiştir.⁸ LED mavi ışık sistemi ile yapılan bir çalışmada ise inflamatuvar lezyonlarda ortalama %74 iyileşme rapor edilmiştir.⁹

Yeşil Işık Sistemleri: 532 nm dalga boyundaki yeşil ışık sistemleri ile yapılan akne tedavilerinin de etkili olduğu bildirilmiştir.¹⁰

Sarı Işık Dye laserleri de inflamatuvar akne tedavilerinde kullanılabilir. 41 hastayı içine alan randomize, çift kör ve plasebo kontrollü, 3 ay süreli düşük etkili Pulse Dye Laser uygulaması ile yapılan bir çalışmada, akne şiddetinde ve total lezyon sayısında %50'nin üzerinde bir iyileşme rapor edilmiştir.¹¹ Bu lazer grubu için de diğerlerinde olduğu gibi daha fazla sayıda klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yoğun Pulse Işık Sistemleri (IPL): Değişik IPL kaynakları, inflamatuvar akne lezyonları tedavisinde kullanılmıştır. Işık ve düşük enerji üreten bir sistemin (LHE teknoloji) kullanıldığı çalışmada 19 hasta haftada iki kez dört hafta tedavi edildi. Hastaların %85'inde, %50'den fazla iyileşme rapor edildi.¹² IPL ile yapılan diğer çalışmaların kanıt değeri düşük olmakla birlikte, inflamatuvar ve noninflamatuvar akne lezyonlarında %70'in üzerinde bir iyileşmeden bahsedilmiştir.¹³

2) Sebace Gland ve Pilosebace Ünite Yıkımına Yol Açanlar

Derinin sıkılaşması ve bazı diğer endikasyonlar için kullanılan yakın kızılötesi ve radyofrekans lazerlerin, 5-aminolevulinik asit ile birlikte uygulanması ile sebace glandların kısmi yıkımı son zamanlarda çalışılan heyecan verici gelişmelerdir. Akne tedavisinde kullanılan yakın kızıl ötesi lazer ışınları, 1320 nm. (CoolTouch), 1450 nm. (SmoothBeam) ve 1540 nm. Erbium glass Aramis Dalga boylarındadır. 1450 nm. SmoothBeam lazer ile sırtta inflamatuvar akne lezyonları mevcut 27 hastaya üç hafta ara ile dört tedavi uygulandı. Tedavi lezyonlarında sonrası %98, altı aylık takip sonrası da %100 temizlenme gözlemlendi.¹⁴ Başka bir çalışmada birinci uygulama sonrası lezyon sayılarında (%37), ikinci uygulama sonrası (%58) ve üçüncü uygulama sonrası da %83 azalma izlendi.¹⁵ 1540 nm. Lazer ile de inflamatuvar akne lezyonlarının etkili bir şekilde tedavi edildiği rapor edilmiştir.¹⁶ Monopolar radyofrekans ile toplam 2 kez tedavi uygulanan 22 hasta, 1-8 ay arasında takip edildi. Hastaların %82'sinde mükemmel sonuç elde edildi.¹⁷

Akne vulgaris tedavisinde, ışık (13 çalışma) ve fotodinamik tedavilerin (12 çalışma) ele alındığı bir sistematik derlemede, sarı, mavi, kırmızı, mavi-kırmızı ve infrared ışığından oluşan çalışmalar ele alındı.¹⁸ Yeşil ve sarı ışıkla yapılan çalışmalarda, akne iyileşmesinde, plaseboya kıyasla, hiç yada minimal fark gözlemlendi. İnfrared ışığı ile yapılan bir çalışmada komedon sayısında biraz iyileşme görülürken, başka bir çalışmada ortalama lezyon sayısında iyileşme görüldü. Bu derlemede ele alınan çalışmalara göre akne tedavisinde anlamlı bir

iyileşme elde edilmesi açısından en önde gelen ışık tedavileri sırası ile kırmızı, mavi veya kırmızı-mavi ışıklardı.

Başka sistematik bir derlemede, 16 randomize kontrollü çalışma ve 3 kontrollü çalışma, değerlendirmeye alınmıştır.¹⁹ Bu çalışmaların 5'i fotodinamik tedavinin etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü, infrared lazerlerin etkinliğini araştıran 4 randomize kontrollü çalışma, geniş spektrumlu ışık kaynaklarını araştıran 3'ü randomize kontrollü, 1'i kontrollü olmak üzere toplam 4 çalışma, yoğun ışık kaynaklarını (IPL) ele alan 1'i randomize kontrollü, ikisi kontrollü olmak üzere 3 çalışma ve 1 adet potassium titanyl phosphate lazerli bir çalışma akne lezyonlarını azaltma açısından incelenmiştir. Bunun sonucunda yazarlar, en iyi sonuçların, özellikle inflamatuvar akne lezyonlarının azaltması açısından fotodinamik tedavi ile elde edildiğini rapor etmişlerdir.

Akne Tedavisinde ALA+ Fotodinamik Tedavi (FDT) Kullanımı

ALA'nın, aktinik hasarlı deride, nonmelanom deri kanserlerinde ve pilosebace ünitede biriktiği bilinmektedir. Akne tedavisinde ALA kullanılarak yapılan ilk çalışma, 550-570 nm. Dalga boyunda geniş band ışık kaynağı ile birlikte 22 hasta üzerinde yapılmıştır. ALA, okluzyon olmaksızın 3 saat boyunca derinin üzerine inkübe edilmiştir. 4 haftalık ALA-ışık uygulaması sonrası anlamlı klinik iyileşme gözlemlenmiştir.²⁰ Itoh ve arkadaşları,²¹ 13 hastaya 600-700 nm.lik halojen bir ışık kaynağı ile uyguladıkları ALA-FDT çalışmasında, tüm hastalarda akne lezyonlarında temizlenme ve tedaviyi takip eden, 1,3 ve 7. aylarda yeni lezyon çıkışlarında azalma görüldü.

Bir grup araştırmacı farklı lazer ve ışık kaynakları ile daha kısa kontak süreli ALA-PDT tedavileri araştırmaya başladılar. Goldman, bir saatlik bir ALA inkübasyon süresi ve IPL veya mavi ışık uygulaması ile akne ve sebace hiperplazininin tedavi edilebileceğini anektodal deneyim olarak rapor etmiştir.²² Kısa kontak süreli, tüm-yüz mavi ışık uygulaması ile 18 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastalar 4-8 haftalık bir zaman periyodunda 2-4 tedavi aldılar. Son tedaviyi takiben dört ay içinde, 18 hastanın 11'i %50 iyileşme, 5 hasta da %75 ve daha fazla iyileşme gösterdi.²³ 13 orta ve şiddetli akne hastasında ALA ile birlikte IPL (560 nm. ve çift pulse) ve sadece IPL uygulanarak yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada kısa kontak süresi ve tüm yüze tedavi uygulandı.²⁴ Bölünmüş yüz analizinde, 13 hastanın 10'unda kombine grupta, tek başına IPL grubuna göre belirgin iyileşme gözlemlendi. Başka bir bölünmüş yüz ALA-IPL ile tedavi edilen 14 hastada benzer sonuçlar alınmıştır. Bir diğer çalışmada, 45 dakikalık kontak zamanı ve ortalama 3 tedavi seansı ile tedavi edilen 14 hastanın hepsinde akne lezyonlarında temizlenme elde edildi.

B. Fotopnömotik Tedavi

İsolaz olarak da bilinen yeni bir ışık kaynağında, dokuyu ışık kaynağına yaklaştıran bir vakum aparatı mevcuttur. Bu konuda yapılmış metaanaliz yada sistematik derleme mevcut olmadığından tüm bilgiler az sayıda hasta ile yapılan, 2 adet randomize kontrollü çalışmadan oluşan bilgileri içermektedir.²⁵

Gold ve Biron,²⁶ hafif ve orta şiddette aknesi olan 11 hasta ile yaptıkları çalışmada, hastalara, 3 haftalık aralarla toplam dört kez FDA onaylı Solaz isimli cihazla fotopnömotik tedavi uyguladılar. Son tedavi seansından 3 ay sonra yaptıkları değerlendirmede, inflamatuvar ve noninflamatuvar akne lezyonlarının sayısında istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma olduğunu rapor etmişlerdir. Başka bir çalışmada hafif ve şiddetli aknesi olan 18 hastaya 2 haftalık aralar ile toplam 4 kez fotopnömotik tedavi uygulandığı rapor edilmiştir. İkinci tedavi seansından sonra hastaların, klinik iyileşme skorlarında ve lezyon sayılarında anlamlı derecede iyileşme gözlemlendi. Bu çalışmada aknenin temizlenmesi açısından en çok fayda gören hastaların şiddetli aknesi olan hastalar olduğu bildirilmiştir.²⁷

C. Kimyasal Peeling

Bu konuda metaanaliz yada sistematik review türünde makale yoktu. Randomize kontrollü çalışmalar ise oldukça sınırlı idi.

Randomize kontrollü bir çalışmada, %30 glycolic asit ve %30 salisilik asidin etkinlikleri araştırıldı. 20 hastaya 2 hafta ara ile toplam 6 tedavi, yüzün iki yanı bölünerek uygulandı. Her iki soyma yöntemi de 2. Tedaviden itibaren akne lezyonlarında istatistiksel olarak anlamlı derecede iyileşme sağladı. İkisinin de eşit derecede etkili olduğu ispatlandı.²⁸ İlkur ve arkadaşları,²⁹ glycolic asit ve amino-fruit asit ile yaptıkları karşılaştırmalı çalışmada, 24 hastaya, bölünmüş yüz çalışması ile 6 ay boyunca kimyasal soyma işlemi uyguladılar. Noninflamatuar lezyonlarda, glycolic asit uygulamasından 1 ay sonra, amino-fruit asit uygulamasından 2 ay sonra istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyileşme görüldü. İnflamatuvar lezyonlarda ise 5. ve 6. aylarda anlamlı iyileşme elde edildi.

Sonuç olarak, akne tedavisinde geleneksel ilaç tedavilerine yardımcı veya alternatif olabilecek birçok yöntem bildirilmiştir. Bunların bir kısmı klasik tedavilere gerçek anlamda katkı sağlayacak metotlar olup, bir kısmı da kalıcı bir çözüm sunmak amacı ile alternatif olma iddiası ile geliştirilmiş yöntemlerdir. Çok geniş bir literatür havuzunda ele almaya çalıştığımız bu konuda gelecek adına ümit verici sonuçları içeren ve kanıt yönü yüksek araştırmalar ışığında akne tedavisinde lokal yardımcı uygulamaları özetlenmiştir.

Kaynaklar

1. Whitney KM, Ditre CM. Management strategies for acne vulgaris. Clin Cosmet Investig Dermatol 2011; 4: 41-53
2. Gold MH. Therapeutic and Aesthetic Uses of Photodynamic Therapy Part two of a five-part series: Lasers and Light Treatments for Acne Vulgaris Promising Therapies. J Clin Aesthet Dermatol 2008; 1: 28-34.
3. Kawada A, Aragane Y, Kameyama H, et al. Acne phototherapy with a high-intensity, enhanced narrow-band, blue light source: an open study and in vitro investigation. J Dermatol Sci 2002; 30: 129-135.
4. Shalita AR, Harth Y, Elman M. Acne photoclearing using a novel, high intensity, enhanced, narrow-band, blue light source. Clin Application Notes 2003; 9: 1.
5. Gold MH. The utilization of ALA-PDT and a new photoclearing device for the treatment of severe inflammatory acne vulgaris - results of an initial clinical trial. J Lasers Surg Med 2003; 15: 46.
6. Papageorgiou P, Katsambas A, Chu A. Phototherapy with blue (415nm) and red (660nm) light in the treatment of acne vulgaris. Br J Dermatol 2000; 142: 973-978.
7. Meffert H, Gaunitz K, Gutewort T, Amlong UJ. Therapy of acne with visible light: decreased irradiation time by using a blue-light high energy lamp. Dermatol Monatssehr 1990; 176: 597-600.
8. Gold MH, Goldman MP. A multi-center investigatory study of the treatment of mild-to-moderate inflammatory acne vulgaris of the face with visible blue light in comparison to topical 1% clindamycin antibiotic solution. J Am Acad Derm 2004; 50: 56.
9. Dierickx CC. Lasers, light and radiofrequency for treatment of acne. Med Laser Appl 2004; 19: 196-204.
10. Bowes LE, Manstein D, Anderson RR. Effect of 532nm KTP laser exposure on acne and sebaceous glands. Lasers Med Sci 2003; 18: S6-S7.
11. Seaton ED, Charakida A, Mouser PE, et al. Pulsed-dye laser treatment for inflammatory acne vulgaris: randomized controlled trial. Lancet 2003; 362: 1347-1352.

12. Elman M, Lask G. The role of pulsed light and heat energy (LHE™) in acne clearance. *J Cosmet Laser Ther* 2004; 6: 91–95.
13. Dierickx CC. Treatment of acne vulgaris with a variablefiltration IPL system. *Lasers Surg Med* 2004; S16: 66.
14. Paithankar DY, Ross EV, Saleh BA, Blair MA, Graham BS. Acne treatment with a 1450nm wavelength laser and cryogen spray cooling. *Lasers Surg Med* 2002; 31: 106–114.
15. Friedman PM, Jih MH, Kimyai-Asadi A, Goldberg LH. Treatment of inflammatory facial acne vulgaris with the 1450nm diode laser: a pilot study. *Dermatol Surg* 2004; 30: 147–151.
16. Angel S, Boineau D, Dahan S, et al. Treatment of active acne with an Er: Glass (1.54um) laser: a 2-year follow-up study. *J Cosm Laser Ther* 2006; 8: 171–176.
17. Ruiz-Esparza J, Gomez JB. Nonablative radiofrequency for active acne vulgaris: the use of deep dermal heat in the treatment of moderate-to-severe active acne vulgaris (thermotherapy): a report of 22 patients. *Dermatol Surg* 2003; 29: 333–339.
18. Hamilton FL, Car J, Lyons C, et al. Laser and other light therapies for the treatment of acne vulgaris: systematic review. *Br J Dermatol* 2009; 160: 1273–1285.
19. Haedersal H, Togsverd-Bo K, Wulf HC. Evidence-based review of lasers, light sources and photodynamic therapy in the treatment of acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 267–278.
20. Hongcharu W, Taylor CR, Chang Y, et al. Topical ALA photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 183–192.
21. Itoh Y, Ninomiya Y, Tajima S, et al. Photodynamic therapy of acne vulgaris with topical delta aminolevulinic acid and incoherent light in Japanese patients. *Brit J Dermatol* 2001; 144: 575–579.
22. Goldman MP. Using 5-aminolevulinic acid to treat acne and sebaceous hyperplasia. *Cosmet Dermatol* 2003; 16: 57–58.
23. Goldman MP, Boyce S. A single-center study of aminolevulinic acid and 417nm photodynamic therapy in the treatment of moderate-to-severe acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2003; 2: 393–396.
24. Santos AV, Belo VG, G Santos. Effectiveness of photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid and intense pulsed light versus intense pulsed light along in the treatment of acne vulgaris: comparative study. *Dermatol Surg* 2005; 31: 910–915.
25. Shambam AT, Enokibori M, Narurkar V, et al. Photopneumatic technology for the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2008; 7: 139–145.
26. Gold MH, Biron J. Efficacy of a novel combination of pneumatic energy and broadband light for the treatment of acne. *J Drugs Dermatol* 2008; 7: 639–642.
27. Wanitphakdeedecha R, Tanzi EL, Alster TS. Photopneumatic therapy for the treatment of acne. *J Drugs Dermatol* 2009; 8: 239–241.
28. Kessler E, Flanagan K, Chia C, et al. Comparison of ? and ?-Hydroxy acid chemical peels in the treatment of mild to moderately severe facial acne vulgaris. *Dermatol Surg* 2008; 34: 45–51.
29. Ilknur T, Demirtasoglu M, Unlu M, et al. Glycolic acid peels versus amino fruit acid peels for acne. *J Cosmet Laser Ther* 2010; 12: 242–245.

Akne Tedavisinde Pratik Yaklaşımlar

Aknede Güvenli Sistemik Tedaviler

Gonca Gökdemir

Giriş

Akne pilosebace ünitenin bir hastalığıdır. Yüz, gövde ve sırt bölgesini tutar. Adolesan dönemde sıklık %70-87 olarak bildirilmiştir.

Hastalık 15-18 yaşları arasında en fazla görülür.

Hastalık büyük oranda puberte sonrası spontan gerileyebilir, ancak %10 kadarı 25 yaşına kadar persite eder, 40lı ve 60lı yaşlara kadar hastalık ataklar şeklinde devam edebilir.

Hastaların %15-30'unda bir tedavi ihtiyacı vardır.¹ ABD'de yapılan 2 yıllık bir çalışmada (1996-1998 arasında) yıllık 6.5 milyon yeni akne reçetesi (sistemik antibiyotik ve isotretinoin) yazıldığı ve 1 milyar doların üzerinde bir maliyete ulaştığı bildirilmiştir.^{1,2,3}

Aknenin geniş bir yaş grubunda görülmesi ve farklı klinik bulgular ile ortaya çıkması, hastalığın patogenezinin iyi bilinmesi ve dolayısıyla tedavide klinik deneyimin önemine neden olmaktadır.

Akne patogenezinde pek çok faktör sorumlu tutulmaktadır: hipersebore, anormal foliküler yapı, folliküler kornifikasyon, bacterial hiperkolonizasyon, inflamasyon, immunolojik yapı, genetik yapı, hormonal faktörler. Bu faktörlerden her biri tedavide potansiyel hedeflerdir.

Akne Tedavisinde Genel Prensipler

1. Tedavi rejiminin kararı aknenin şiddet derecesine göre belirlenir.
2. Puberte döneminde profilaktik tedavi ve tedavi sonrası bakım gerekli.
3. İnfantil ya da pediatric aknede, erişkin aknesi olan kadınlar, akne inversada, androjenizasyon bulguları olan hastalarda alternative tedaviler gerekli.
4. Hasta uyumu çok önemli.
5. Deri tipi önemli (koyu tenlerde PIH gelişim riski)
6. Sikatris riski tedavi seçiminde önemli.

Aknede Tedavi Hedefleri

1. Androjenik aktivite: androjenler sebum yapımını stimüle ederler.

Prof. Dr. Gonca Gökdemir
Liv Hospital, Dermatoloji AD, İstanbul
E-Posta: goncagokdemir@yahoo.com

2. Folikuler infundibulumda anormal keratinizasyon

3. Bakteriyel hiperkolonizasyon: Pacnes sebace folikülde lipaz enzimini secrete eder, lipazlar foliküler alanda trigliseritleri serbest yağ asitlerine döndürür, folikülde inflamasyon ve hiperproliferasiyona neden olur.

4. İnflamasyon: bakteriyel kolonizasyona seconder ortaya çıkar. Pacnes nötrofillerden hidrolitik enzin ve reaktif oksijen ürünlerinin salınımına neden olarak inflamatuvar kaskadın oluşumuna neden olur.

Aknede Sistemik Tedavi

Oral Antibiyotikler

Aknede oral antibiyotik tedavi endikasyonları^{4,5,6};

1. Orta şiddet veya şiddetli akne hastaları
2. Topikal akne tedavisine yanıt vermeyen ya da tolere edemeyen hastalar
3. Skar ya da postinflamatuvar hiperpigmentasyon riski olan orta şiddetli akne hastaları
4. Omuz, sırt ve gövde yerleşimi olan akne hastaları (topical tedavileri uygulamak zor)

Akne tedavisinde kullanılan sistemik antibiyotikler;

1. Tetrasiklinler
2. Makrolidler (eritromisin, klaritromisin, azitromisin, roxitromisin)
3. Klindamisin
4. Trimetoprim-Sulfametametoxazol

Sistemik antibiyotik tedavisinin 2 önemli hedefi vardır: Pacnes'in gelişimini suprese etmek ve antiinflamatuar etkinlik.

Tetrasiklinler(tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin)

Aknede ilk tercih edilen antibiyotik. Ancak direnç oranı yüksektir. Gram (+) ve gram (-) bakterilere karşı etkili geniş spektrumlu antibiyotiktir. Etkisini 30S ribosomal subunite bağlanarak protein sentezini inhibisyonu yaparak gösterir.

Tetrasiklinin emilimi için midenin boş olması gereklidir, Minosiklin ve doksisisiklin ise yiyeceklerden etkilenmez. Emilimleri süt ürünleri, kalsiyum, magnezyum, demir ve çinko tuzları ile birlikte alındığında azalır.

Yarılanma ömürleri: tetrasiklin için 8.5saat (6 saatte bir alınmalı) (500mg, günde 2 kere), uzun etkili sentetik analog olan minosiklin için 11-13 saat (12-24 saatte bir alınmalı)(100mg/g), doksisisiklin için 14-22 saat (12-24 saatte bir alınmalı) (100-200mg/gün başlanır, idame 50mg/g).

Minosiklinin klinik etkinliği daha hızlı başlar ve inflamatuvar lezyonları kısa sürede azaltır. Ancak yan etkileri daha fazla.

Doksisisiklin GIS yoluyla atıldığı için böbrek yetmezliği hastalarında doz ayarlamasına gerek yoktur.

Her üç ilacında hepatik toksisite yapma riski vardır.

İlaç etkileşimleri: Antikonvulzanlar (barbitiratlar, fenitoin, karbamazepin) doksisisilin yarılanma ömrünü ve serum konsantrasyonunu azaltırlar, tetrasiklini etkilemezler.

Tetrasiklin oral antikoagülanların etkilerini artırabilirler (vitamin K yapımını azaltarak)

Yan Etkiler

GIS yan etkiler: epigastrik yanma, bulantı, kusma

Özafajit, özafajiel ülserler (yatmadan önce az miktarda su ile alınırsa)

KC inflamasyonu (nadir) (minosiklinin fulminant hepatic yetmezlik yaptığına dair yayınlar var)

Hemolitik ve nonhemolitik anemi, trombositopeni, nötropeni, minosiklin-bağlı lökemoid reaksiyon (nadir)

Fototoksik reaksiyon, foto-onikoliz (doza bağlı oluşur, eritem, ödem, porfiri benzeri büllöz lezyonları deride frajilite yapar, reaksiyon geri dönüşümlü) (doksisisiklin ve tetrasikline bağlı)

Fiks ilaç erüpsiyonu (penis)

Anafaktik reaksiyonlar (tetrasiklin ve minosikline bağlı rapor edilmiş)

Doksisisiklin ekzantemi, minosiline bağlı ekzfoliyatif dermatit bildirilmiş

Eritem multiforme, Stevens-Johnson sendromu, Sweet sendromu bildirilmiş

Tetrasiklin gebelerde ve 9 yaş altı çocuklarda kontrendikedir. Süt dişlerinde kahverengi diskolerasyon yapar. Çocuklarda kemik gelişimini suprese ettiği bildirilmiş. Minosiklin ise erişkinlerde dişlerde kalıcı diskolerasyon yapabilir.

Tetrasikline bağlı psödötümör serebri olabilir. Tedavi başlangıcından 8 hafta sonra başağrısı, görme bozuklukları, diplopi, tinnitus, bulantı ve kusma ile kendisini gösterir.

Jinekomasti (minosiklin)

Enterobakter spondylitis (tetrasiklin)

Koku kaybı ya da anorma koku duyumu (doksisisiklin)

Minosikline Bağlı Bildirilen Spesifik Yan Etkiler

Vertigo

Deri, diş, tırnaklarda, visseral alanlarda (bukkal mukoza, konjunktiva, dudaklar) mavi diskolerasyon (demir ile şelasyona uğrar)

SLE aktivasyonu

Hipersensitivite sendromu

Serum hastalığı benzeri reaksiyon

Bakteriyel direnç: Tetrasikline direnç gösteren P. acne, doksisisikline de dirençli ancak minosikline karşı dirençli değil.

Makrolidler

1. Eritromisin
2. Azitromisin
3. Klaritromisin
4. Diritromisin
5. Roxitromisin

Etki mekanizmaları: RNA-aracılı protein sentez inhibisyonu ile 50S ribosomal üniteye reversibl bağlanarak bakteri hücre duvarının penetrasyonuna neden olur.

Eritromisinin kullanım dozu 500mgx2/gün. Klinik etkisi tetrasiklin kadar etkili ancak Pacnes'e karşı direnç olasılığı yüksektir.

Azitromisin dozu 250-500mgx3/hafta kullanılmaktadır.

Roksitromisin 150mgx2/gün olarak kullanılmaktadır.

Eritromisine kıyasla yeni makrolidlerin (klaritromisin, azitromisin) oral biyoyararalanımı daha fazladır, dokudaki konsantrasyonları daha fazladır.

Klaritromisin renal yol ile atılır, azitromisin hepatik yolla atılmaktadır.

İlaç Etkileşimleri

Eritromisin ve klaritromisin (azitromisinin böyle bir etkisi yok) sitokrom p-450 enzim sisteminde inhibisyon yaptığı için: karbamazepin, teofilin, fenitoin, digoxin, warfarin, terfenadin ve metilprednizolonun metabolik klirensini azaltır.

Yan Etkiler

Azitromisin ve klaritromisin iyi tolere edilir.

GIS yan etkiler %3 hastada görülür, Eritromisinde bu oran %20-35.

Hepatotoksisite (eritromisin)

Pankreatit, pruritus, ototoksisite nadir (eritromisin)

Baş ağrısı, KC enzimlerinde yükselme (azitromisin ve klaritromisine bağlı, nadir)

Klindamisin

Linkomisin derivativesidir. Ribozomun 50S ünitesine bağlanarak protein sentez inhibisyonu yaparak etkilidir. Anaeroblara karşı etkilidir (Pacnes).

GIS yoldan iyi emilir, KC'de metabolize olur.

Yan Etkiler

Clostridium difficile koliti bildirilmiş. (nadir)

Bulantı, kusma, anoreksi, KC enzimlerinde yükselme

Ürtiker, makulopapüler raş, anafilaksi, eritema multiforme/Stevens-Johnson sendromu

Klindamisinin akne tedavisinde dozu 300mgx3/gün olarak kullanılmaktadır.

Uzun süre kullanımda yan etkileri nedeniyle risklidir.

Trimetoprim-Sulfometoxazol (TMP-SMX)

Bakterinin endojen protein metabolizması için gerekli olan tetrahidrofolik asit sentezini inhibe eder. Oral yoldan iyi absorbe edilir, renal yolla atılır.

İlaç etkileşimi: Warfarin metabolizmasını inhibe eder.

Yan Etkiler

GIS yan etkiler

Hipersensitivite reaksiyonları

Stevens-Johnson, TEN

Sweet sendromu

Renal yan etkiler (kristalüri, nefrolityazis)

Gebelikte kullanılırsa infantta kernicterus yapar

TRM-SMX'un aknede kullanım dozu: 160/800mgx2/gündür. Aknede gram (-) folikülit hastalarında ya da diğer antibiyotiklerin yetersiz kaldığı durumlarda kullanılmalıdır.

Oral İsoetretinoin

Oral isoetretinoin en etkili sebosupresif ajandır ve yaklaşık 20 yıldan daha fazla bir süredir akne tedavisinde kullanılmaktadır.^{7,8}

Akne patogeneğinde yer alan tüm major faktörlere karşı etkilidir.

Sebase glandlarda bazal sebosit proliferasyonunu azaltarak sebase glandların küçülmesine neden olur, bu durum sebum yapımının suprese olmasına yol açar. Ayrıca komedon formasyonunu azaltır, P. acnesin derideki kolonizasyonunu azaltır ve anti-inflamatuar etkilidir.

Akne Tedavisinde İsoetretinoin kullanım endikasyonları

Primer endikasyon

Şiddetli nodülökistik akne

Rölatif endikasyon

1. Yüz ve gövde tutulumu olan akne
2. Skar bırakan akne
3. Sistemik antibiyotik ve/veya hormonal tedaviyi tolere edemeyen ya da tedavilerin başarılı olamadığı akne hastaları
4. Akne nedeniyle şiddetli psikolojik stress yaşayanlar
5. Akne varyantları: akne fulminans, gram (-) folikülit, piyoderma faciale
6. Şiddetli sebore

İsotretinoinin önerilen dozu 0.5-1mg/kg/gündür. Biyoyararlanımı yiyeceklerle birlikte alındığında artar. Tedavi düşük dozlarla başlayabilir ve toleransa göre doz artırılabilir. Tedavide optimal dozun 1mg/kg/gün olduğu bildirilmiştir. Tedavi kümülatif doz 120-150mg/kg ulaşınca kadar 16-30 hafta kadar sürebilir. Kümülatif dozun 150mg/kg'dan daha fazla olan olgularda ek bir terapötik yararın olmadığı bildirilmiştir. Kümülatif dozun 120mg/kg'dan daha az olan olgularda ise tedavi sonrasında relaps riskinin artmış olduğu bildirilmiştir.

Düşük doz tedavi rejimleri (20mg/gün, her ayın ilk haftası ya da 10mg/haftada 3 gün) akne tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir. Bu tedavi yaklaşımı uzun süre aknesi olan ya da hiper seborelik deri yapısına sahip erişkin hastalarda uygulanabilir. Bu rejimle yan etkiler azdır ancak teratojenite riski vardır.

Hormonal Tedavi

Hormonal tedavi adolesan ve erişkin tüm kadın hastalarda akne tedavisinde kullanılmaktadır.^{9,10} Androjene duyarlı sebum yapımını azaltarak etki göstermektedirler. Hormonal tedaviye karar verilirse, androjen reseptör blokerleri ya da androjen sentez inhibitörleri kullanılmalıdır. Tedavi süresi 12 ay ya da daha uzun sürebilir.

Aknede Hormonal Tedavi Endikasyonları

1. Menstrüasyon periyodları öncesinde aknede alevlenme olan hastalar
2. Oral kontraseptif kullanımı gerekli olanlar
3. İsoetretinoin tedavisi sırasında kontrasepsiyon için
4. Tekrarlayan isotretinoin kullanımı gerekli hastalarda alternative ilaç olarak
5. Sistemik antibiyotik ya da isotretinoine yanıt vermeyen hastalar
6. Polikistik over sendromu
7. Hiperandrojenizm bulguları olan hastalar (androjenetik alopesi, SAHA sendromu gibi)
8. Erişkin aknesi (akne tarda)
9. Over kaynaklı hiperandrojenizm olan hastalar

10. Adrenal kaynaklı hiperandrojenizm olan hastalar

Akne Tedavisinde Kullanılan Hormonal İlaçlar

Antiandrojenler: Siproteron asetat

Spironolakton

Flutamid, Simetidin, Ketokonazol

Kombine Oral kontraseptifler (etinil östradiol+progestin)

Oral glukokortikoidler

GnRH agonistleri

Akne Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar^{1,11}

1. Düşük doz isotretinoin kullanımı
2. Yeni isotretinoin formülasyonları
3. Yeni geliştirilen antibiyotikler
4. Yeni oral kontraseptif ajanlar
5. Yeni anti-inflamatuar ajanlar
6. İnsülin-duyarlandırıcı ajanlar
7. 5- α redüktaz Tip I inhibitörleri

Kaynaklar

1. Zouboulis CC, Piquero-Martin J. Update and future of systemic acne treatment. *Dermatology* 2003; 206: 37-53.
2. Katsambas A, Papkonstantinou A. Acne: systemic treatment. *Clin Dermatol* 2004; 22: 412-418.
3. Simonart T. Newer approaches to the treatment of acne vulgaris. *Am J Clin Dermatol* 2012; 13: 357-364.
4. Leyden JJ. Current issues in antimicrobial therapy for the treatment of acne. *J Eur Acad Venereol Dermatol* 2001; 15: 51-55.
5. Dreno B, Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V et al. Antibiotic stewardship in dermatology: limiting antibiotic use in acne. *Eur J Dermatol* 2014; 24: 330-334.
6. Kunyetz R. Systemic antibiotic therapy for acne: a review. *Skin Therapy Lett* 2002; 7: 3-7.
7. Chivot M. Retinoid therapy for acne: A comparative review. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6: 13-19.
8. Layton AM, Dreno B, Gollnick HPM, Zouboulis CC. A review of the European Directive for prescribing systemic isotretinoin for acne vulgaris 2006; 20: 773-776.

9. Katsambas A, Dessinioti C. Hormonal therapy for acne: why not as first line therapy? Facts and controversies. *Clin dermatol* 2010; 28: 17-23.
10. Thiboutot DM. Endocrinologic evaluation and hormonal therapy for women with difficult acne. *J Eur Dermatol Venereol* 2001; 15: 57-61.
11. Leyden JJ. A review of the use of combination therapies for treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: S200-210.

Akne Tedavisinde Pratik Yaklaşımlar

Akne İzlerine Dermatolojik Yaklaşım

Hayriye Sarıcaoğlu

Giriş

Akne skarlarının tedavisinde deri yenileme işlemleri uzun yıllar kullanılmıştır; ancak farklı skar tipleri ve hastalara göre değişen, kombine tedavi yöntemlerini uygulamak gerekir.

Tedaviyi planlarken, hastanın beklentilerini gerçekçi bir temele dayandırmak önemlidir. Tüm tedavi seçenekleri, uzun tedavi süresi, olası yan etkiler, tam iyileşme olmayabileceği hastaya iyice anlatılmalı, hastanın sosyo ekonomik, kültürel düzeyi ve yaşam şekli göz önünde bulundurularak tedavi planı yapılmalıdır. Tedavi öncesi mutlaka sözlü ve yazılı onam alınmalıdır.

Tedavi öncesi aktif akne lezyonlarının varlığı, hastanın Fitzpatrick deri tipi, yaş, cinsiyet, fizyolojik/psikolojik sağlık durumu, sosyal kısıtlamalar, skar şiddeti, skar tipi ve lokalizasyonu hangi tedavinin seçileceği noktasında dikkate alınmalıdır.¹

Akne Skarları Sınıflaması

Akne skarları morfolojik özelliklerine göre atrofik ve hipertrofik olmak üzere iki tipte görülür.²

• *Atrofik akne skarları*: Hipertrofik ve keloid skardan üç kat daha fazla görülürler. Icepick(buz ucu veya kazma izi tipinde), boxcar (vagon tipi)ve rolling (yuvarlak veya dalgalı tip) olmak üzere 3 alt tipte görülürler.

• *Hipertrofik ve keloidal akne skarları*: Sıklıkla koyu tenli kişilerde ve gövde yerleşimlidirler.

Akne skarları maküler, hafif, orta ve şiddetli olarak derecelendirilir.^{1,3}

• *Grade I (Maküler akne skarları)*: Eritematöz, hipopigmente, hiperpigmente, düzgün yüzeyle, deri seviyesinde lezyonlardır.

• *Grade II (Hafif akne skarları)*: 50 cm ve daha uzak mesafeden görülemeyen, makyaj ve sakalla gizlenebilen lezyonlardan oluşur. Sosyal yaşamı çok etkilemeyen, hafif atrofik veya hipertrofik skarlar vardır.

• *Grade III (Orta akne skarları)*: 50 cm ve daha uzak mesafeden görülebilen, kolayca kamufle edilemeyen ancak özellikle atrofik lezyonlarda deri gerildiğinde düzleşme görülen akne skarlarıdır.

• *Grade IV (Şiddetli akne skarları)*: Deri gerilmesi durumunda bile düzleşme görülmeyen skar tipidir.

Prof. Dr. Hayriye Sarıcaoğlu
Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, Bursa
E-Posta: hayriye@uludag.edu.tr

Tablo 1: Skar Tiplerine Göre Tedavi Seçenekleri²

	Icepick	Boxcar	Rolling	Hipertrofik	Keloidal
1.seçenek	Cross (full konsantrasyon TCA,fokal)	Fraksiyonel lazer/Fraksiyonel radyofrekans	Subsizyon± dolgu	Vasküler lazer±intralezyonel steroid	Vasküler lazer +intralezyonel steroid
2.seçenek	Punch eksizyon	İğneleme	Fraksiyonel lazer	Intradermal steroid enjeksiyonu	Ablatif fraksiyonel lazer+intralezyonel el enjeksiyonu
Öneriler	Fraksiyonel lazer ve iğneleme tedavileri ile devam edilebilir	Derin lezyonlar için dolgu ve dermal greft gerekebilir	Kombine edildiğinde en iyi sonuç elde edilir	Spontan remisyon görülebilir, özellikle keloid şüphesi varsa aşırı tedaviden sakının	Intralezyonel bleomisin gerekebilir

Tedavi seçenekleri

Günümüzde akne skar tedavisinde çok sayıda tedavi seçeneği olmasına rağmen, akne skarının oluşmasını önlemek en önemli yaklaşım olmalıdır.

Atrofik akne skar tedavisi:

- **Kimyasal peeling;** Glikolik asit, Jessner solüsyonu, Pirüvik asit, Salisilik asit, Trikloroasetik asit (TCA),TCA cross kullanılabilir. En iyi yanıt maküler tip skarlarda görülür. Ice pick ve rolling skarlara tamamen düzelmediği gibi topikal retinoid ve alfa hidroksi asitler ile idame tedavi gerektirir. %60-100 konsantrasyonda TCA'nın fokal uygulanması esasına dayanan TCA CROSS (Chemical reconstruction of skin scars - Deri skarlının kimyasal rekonstrüksiyonu) tekniği ile özellikle ice pick skar tedavisinde iyi sonuçlar alınmaktadır.^{2,3,4}

- **Dermabrazyon/Mikrodermabrazyon:** Konvansiyonel dermabrazyon lokal/genel anestezi gerektirmesi ve yan etki görülme riskinin yüksek oluşu nedeni ile günümüzde tercih edilmemektedir. Mikrodermabrazyon anestezi gerektirmeyen , epidermin üst tabakasının uzaklaştırıldığı, yan etki oranının daha düşük olduğu bir uygulamadır. Tekrarlayan seanslar sonrası özellikle yüzeysel atrofik skarlarda yavaş iyileşme görülür. Tek başına değil diğer tedavilerin tamamlayıcısı olarak uygulanır.³

- **Lazer:** Tüm boxcar(yüzeysel/derin), rolling ve hatta yüzeysel ice pick skarlı hastalar lazer tedavisi için adaydırlar. Fraksiyonel ablatif ve non-ablatif lazerler akne skar tedavisinde başarı ile uygulanmaktadır. Non-fraksiyonel lazerler postinflamatuar pigmentasyona yol açabilmektedir. Fraksiyonel lazerler ise pigmentasyon riski olmadan skar tedavisinde etkili olmaları sebebiyle günümüzde non-fraksiyone lazerlerin ve dermabrazyonun yerini almıştır.^{1,2,3,5}

- **Fraksiyonel radyofrekans:** Fraksiyonel radyofrekans her tip atrofik akne skarında uygulanabilen invazif olmayan yeni bir tedavi şeklidir. Radyodalgalarının derinin alt tabakalarındaki suyu ısıtması, ısı şok proteinlerinin oluşmasına ve yara iyileşme sürecinin başlamasına neden olur.^{2,6}

• *Mikroiğneli fraksiyonel*: Radyofrekansla yapılan bir çalışmada, orta ve ciddi akne skarlarının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.⁷

• *Punch teknikleri*: İcepick skarlarda ve zimba şekilli skarlarda kullanılabilir. Skar zemini çok kötü ise ve sakal bölgesinde uygulanmaz.

• *Dolgu yöntemleri*: Geçmişte çok sayıda otolog, otolog olmayan biyolojik ve biyolojik olmayan doku augmentasyon ajanları kullanılmış ancak günümüzde en çok hiyarulonik asit ve yağ transplantasyonu bu amaçla kullanılmaktadır. Geçici, yarı kalıcı veya kalıcı dolgular olabilir.^{1,3,4}

• *İğneleme*: Mikroigneleme teknikleri hemen hemen her cilt tipine uygulanabilir, diğer uygulamalara göre daha düşük oranda post-inflamatuar hiperpigmentasyon riski taşır. Bu amaçla dermaroller ve aynı hastada değişik derinlikte iğnelemeye imkan veren çeşitli aletler geliştirilmiştir. Sonuçlar, değişken olmakla birlikte hastalarda genelde 6. haftadan itibaren gözlemlenmeye başlar, iyileşme 12 aya kadar devam eder.^{2,3,8}

• *Kombine tedaviler*: Akne skarı tedavisinde yeni bir yaklaşım TCA peelingi sonrası subsizyon, skarlı alanın alttaki dokudan ayrılmasını takiben fraksiyonel lazer uygulaması yapılmasıdır. Bu üçlü kombine tedavi şemasında noktasal peeling (dot peeling) ve subsizyon her 2-3 ayda, fraksiyonel lazer ise 3-4 haftada bir uygulanmaktadır.³

Hipertrofik Akne Skar Tedavisi

• Silikon jel

• İntralezyonel steroid

• Kriyoterapi

• Pulse dye lazer: Son 10 yıldır PDL kullanımı ile hipertrofik/keloid skar tedavisinde iyi sonuçlar alınmaya başlanmıştır. Etkisi genelde 2-3 seans sonra lezyonda küçülme, elastikiyetinde artış şeklinde görülür.³

• Cerrahi

• Diğer

Elastik kompresyon, 5-FU, imikvimod, interferon, radyoterapi, bleomisin gibi tedaviler hipertrofik skar tedavisinde kullanılıyor olmasına rağmen akne skarlarında kullanımları kısıtlıdır.^{3,4}

Yeni tedaviler

• Düşük doz ışık tedavisi (low-level light therapy)

Fototerapi ya da fotobiyomodulasyon olarak da adlandırılan bu tedavi yönteminde koheren ya da koheren olmayan non-termal radyan ışık kullanılır. Kızıl/kızıl ötesi ışınların emilimi hücre proliferasyonu, doku tamiri ve rejenerasyonla sonuçlanan mitokondriyal stimülasyona neden olur.²

• Otolog kemik iliği kök hücre transplantasyonu

Sonuç olarak; akne skar tedavisi akne tedavisinden bağımsız düşünülemez. Çok sayıda tedavi seçeneği mevcut olup esasen skar tipi değerlendirilip hastaya özel tedavi protokolü oluşturulmalıdır. Tablo 1'de farklı skar tiplerine göre öncelikle seçilecek tedavi seçenekleri belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Goodman GJ. Treatment of acne scarring. *Int J Dermatol* 2011; 50: 1179-1194.
2. Sánchez Viera M. Management of acne scars: fulfilling our duty of care for patients. *Br J Dermatol* 2015; 17.
3. Fabbrocini GJ, Annunziata MC, D'Arco V, De Vita V, Lodi G, Mauriello MC, Pastore F, Monfrecola G. Acne scars: pathogenesis, classification and treatment. *Dermatol Res Pract* 2010;893080. Epub 2010, 14.
4. Levy LL, Zeichner JA. Management of acne scarring, part II: A comparative review of non-laser-based, minimally invasive approaches. *Am J Clin Dermatol* 2012; 13: 331-340.
5. Alster TS, Tanzi EL, Lazarus M. The use of fractional laser photothermolysis for the treatment of atrophic scars. *Dermatol Surg* 2007; 33: 295-299.
7. Changrashekar BS, Sriram R, Mysore R et al. Evaluation of microneedling fractional radiofrequency device for treatment of acne scars. *J Cutan Aesthetic Surgery* 2014; 93-97.
6. Cameli N, Mariano M, Serio M, Ardigo M. Preliminary comparison of fractional laser with fractional laser with radiofrequency for the treatment of acne scars and photoaging. *Derm Surg* 2014; 40: 553-561.
8. Fabbrocini G, Fardella N, Monfrecola A, Proiettil, Innocenzi D. Acne scarring treatment using skin needling. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 874-879.

Pigment Hastalıkları Tedavisinde Ne Kadar Başarılıyız?

Hiperpigmente Hastalıklarda Lazer Tedavisi

Meltem Önder

Giriş

Pigment hastalıkları dermatolojinin en önemli ve tedavisi zor hastalık grubudur. Pigmente hastalıklar konjenital veya akkiz olabilir. Becker Nevüs, Ota nevüs, lentigo, Cafe au lait lekeleri konjenital değişik yerleşimli leke örnekleridir. Melasma olarak adlandırılan akkiz tablo deri de hiperpigmente maküllerle karakterizedir ve tedavisi medikal uygulamalara yanıtız olabilir. Melasma deri seviyesinde kahverengi maküller tarzındadır. Kadınlarda daha sık görülür. Melasma cilt tipi, hormonal faktörler, kullanılan ilaçlar, yanlış kozmetik kullanımı gibi pek çok faktörün etkisi ile ortaya çıkmaktadır.

Lazer teknolojilerinde gelişmeler, selektif fototermoliz yöntemleri ile hedeflenmiş bölgedeki lezyonu yok ederek çevre dokuya minimal zararı hedeflemektedir. Hiperpigmentasyon tedavisinde IPL, CO2 lazer, Q anahtarlı lazer, 532 nm Nd:YAG, Pico (10-12) Femto second (-15) kullanılmaktadır. Çok kısa lazer dalgası ile pigmente bölgenin termal hasarı sağlanarak emniyetli ve efektif tedavi sağlanabilir.^{1,2}

IPL: Intense Pulsed Light

Kısa IPL dalga boyu melanin tarafından absorbe edilir. Normal çevre dokuda zararı en aza indirmek için deri soğutması gereklidir. IPL sadece epidermal lezyonda kullanılabilir. Dermal lezyonlarda kullanılmamalıdır.

Q Anahtarlı Lazer

Çok sayıda klinik çalışma Q anahtarlı lazerlerin epidermal ve dermal pigmente lezyonlarda etkisini göstermektedir. Cihaz kalibrasyonu yapıldıktan sonra uygun parametrede deri tipine uygun parametreler seçilir. 1-2 atım sonunda derideki gri beyaz renk değişimi gözlenir. Atımlar tüm bölge taraması şeklinde yapılır. Eğer atım çok fazla ise kanama oluşabilir. Koyu cilt tipinde akım düşürülmelidir. Pinpoint kanama denilen nokta tarzı kanamalara sık rastlanmaktadır.

PRE-OP Dikkat Edilecekler

Hastanın sistemik muayenesi yapılarak keloid, hipertrofik skar riski araştırılır. Kanama diatezi, kan sulandırıcı ilaç öyküsü sorgulanmalıdır. Tedavi başlanmadan önce lezyonun yapısı gerekir ise biopsi ile atipi varlığı araştırılmalıdır. Bazı pigmente lezyonların mikst yapısı nedeni ile farklı parametre ve farklı lazer kullanımı gerekebilir. Oral retinoid alan olgularda 6-10 hafta beklenmelidir. Güneş yanığı veya solaryum ile gelende deri normal rengeine gelmeden işlem uygulanmamalıdır.

Hastalar ile gerçekçi olarak tedavi sonuçları konuşularak muhtemel yan etkiler ve tedavinin birkaç seans gerekebileceği anlatılmalıdır. Öncesinde mutlaka dijital fotoğraflama yapılarak tedavi sonu karşılaştırmalar yapılmalıdır.

Prof. Dr. Meltem Önder
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, Ankara
E-Posta: meltemonder@yahoo.com

Tablo 1. Pigmente Lezyonlarda Standart Lazer Parametreleri

Lezyon	Lazer	Spot (mm)	Fluence (J/cm ²)	Tedavi aralığı hafta
Lentigo	QS ruby	6.5	2.0 – 4.0	4 – 8
	QS Nd:YAG (532 nm)	3	0.7 – 1.0	
	QS alexandrite	4	3.5 – 5.5	
	Pulsed dye (510 nm)	3	2.5	
Café au lait makul	QS ruby	6.5	3.0 – 4.5	4 – 8
	QS Nd:YAG (532 nm)	3	1.0 – 1.5	
	QS alexandrite	4	2.5 – 4.5	
	Pulsed dye (510 nm)	5	2.0 – 3.5	
Becker nevus	QS ruby	6.5	3.0 – 4.5	4 – 8
	QS Nd:YAG (532 nm)	3	1.5 – 1.8	
	QS Nd:YAG (1.064 nm)	3	4.0 – 5.0	
	QS alexandrite	4	3.5 – 5.0	
Nevus spilus	QS ruby	6.5	3.0 – 4.5	4 – 8
	QS Nd:YAG (532 nm)	3	1.5 – 2.0	
	QS Nd:YAG (1.064 nm)	3	4.0 – 4.4	
	QS alexandrite	3	5.0 – 6.0	
Nevus of Ota	QS ruby	6.5	5.0 – 6.0	6 – 12
	QS Nd:YAG (1.064 nm)	3	4.0 – 7.0	
	QS alexandrite	3	5.5 – 6.5	

Anestezi

Epidermal pigment lezyonlarda anestezi gerekmez, ancak topikal lokal anestezi 40 dakika okluzyon ile uygulanabilir. Anksiyetesi olan hastalarda sedatif premedikasyon veya analjezik verilebilir. Genel anestezi kullanımı tartışmalıdır. Larengial maske verilebilir ancak yangın riskine karşı lazer güvenlik önlemleri sağlanmalıdır.

Lazer Güvenliği ve Gözlük Seçimi

Göz çevresi çalışılıyor ise kornea koruma ve dalga boyuna uygun gözlük seçimi gereklidir. Yüzde bulunan makyaj silinmeli, alkolü bir ürün kullanıldığı takdirde kuruması beklenmelidir.

Epidermal Pigmente Lezyonlar ve Lazerler

Lentigo, Café au lait makul, efelid, Becker Nevüs epidermal pigment lezyonlardır. Kısa dalga boyu yeterlidir. Multipl tedavi gerekebilir.

Lentigo

Lentigo çok sık rastlanan hiperpigmente lezyonlardır.Solar hasar ile ortaya çıkar.Peutz Jegher sendromu ise labial melanositik lentigolardır.Q anahtarlı lazerler ,595 nm pulse dye,alexandrite diod lazerler kullanılabilir.Asya çalışmasında Q anahtarlı lazer %82 cevap ile etkili bulunmuştur.IPL ile ilgili de bazı yayınlar bulunmaktadır.^{3,4}

Cafe au lait makul

Tek veya multipl kahverengi makullerdir.Tedavi ile nüks oldukça yüksektir.Post inflamatuvar pigmentasyon gelişebilir.Özellikle koyu cilt tipinde ortalama 7-8 tedavi gerekmektedir.Er Yag ile yüzey ablasyonu da önerilen lazer teadvileri arasındadır.^{5,6}

Efelid ve Becker nevüs

Yüzde yaz aylarında belirginleşen melanin artışı ile karakterli durumdur.Q anahtarlı lazerler ile iyi cevap alınmaktadır.Becker nevüs gövdede veya ekstremitede genelde tek yanlı pigmente bazen kıllı lezyonla karakterlidir.Kozmetik önemi için lazer kullanılabilir.Nüks olasılığı yüksektir.⁷

Dermal Pigmente Lezyonlar ve Lazerler

Melanositik nevüs,Ota nevüs,melasma,post inflamatuvar hiperpigmentasyon,ilaca bağlı hiperpigmentasyon dermal pigmente lezyonlardır.Pigmente ulaşmak için uzun dalga boyu gereklidir.Multipl tedavi gerektirir.Anesteziye ihtiyaç duyulur.Bu tür lezyonların tedavisi sonrasında ödem,purpura gelişmektedir.Buz paketi,ağrı kesici,nemlendiriciler kullanılmalıdır.Hastaların tedavi sonrası aylarca güneş koruyucu kullanımı önem taşır.En önemli yan etki post inflamatuvar hiperpigmentasyondur.

Melanositik nevüs

Bu tür lezyonlarda lazer kullanımı tartışmalıdır.Benign pigmente lezyonlarda lazer sonrası malign bir transformasyon rapor edilmemistir.Buna rağmen şüpheli her lezyonda önceden biopsi ile doğrulama önerilir.Q anahtarlı ruby lazer,alexandrite,1064 nm Nd:YAG bu amaç ile kullanılabilen lazer türleridir.Sıkı takibi önerilir.Rekürrens olabilir.⁸

Ota nevüs

Trigeminal sinir trasesinde mavi gri renkte makul ile karakterlidir.Asyalı kadınlarda daha sık görülür.Q anahtarlı lazerler %70 oranında cevap vermektedir.Kazanılmış Ota benzeri nevüs veya Hori nevüs klasik Ota nevüsten farklıdır.Bilateral yerlesir mukoza tutulmaz ve ileri yaşta görülür.Q anahtarlı lazerler ile iyi sonuç alınmaktadır.CO2 lazer ile kombinasyonu önerilir.Berberinde sogutmaya özen gösterilmesi post inflamatuvar pigmentasyon riskini azaltmaktadır.⁹

Melasma ve Post inflamatuvar hiperpigmentasyon

Özellikle deri tipi III ve üzeri olgularda dudak alın bölgesinde görülen lekelerde Q anahtarlı lazerler Co2 ve erbium Yag denenebilir.¹⁰

İlacı bağı pigmentasyon

Minosiklin uzun kullanımda pigmentasyona neden olabilir.Q anahtarlı lazerler ile 4-5 tedavi sonunda iyi cevap alınabilir.ayrıca Q anahtarlı alexandrite veya 1064 nm Nd YAG lazer de kullanılabilir.Rekürrensi engellemek için ilacın kesilmesi önemlidir.Q anahtarlı lazerlerin paradoks hiperpigmentasyon etkisi olabilir.¹¹

Sonuç

Leke tedavisi ve lazer işlemi öncesi detaylı anamnez,kanama diatezi,keloid riski göz önüne alınmalıdır.Biopsi herhangi bir atipik lezyon öncesi tanı için gereklidir.Hastaların öncesinde fotoğraflanması takipte önem taşır.İmzalı onam formu alınmalıdır.Beklentisi yüksek hastalarda dikkatli olmak gereklidir.Lazer güvenliği sağlandıktan sonra uygun dalga boyu ve parametreler kurularak işlem yapılmalıdır.Tablo 1 de lazer tipi lezyona göre önerilen spot ve joule oranları özetlenmiştir.Q anahtarlı lazerlerde önce kalibrasyon gerekir.4-6 hafta ara ile tedavi uygulanması önerilir. Güneşte kalmış hastaya işlem uygulamadan önce birkaç hafta beklemek nokta tarzı hipopigmentasyon riskini azaltır.Post op soguk uygulama analjezik antihistaminikler önerilebilir.Periorbital bölgede lazer sonrası eritem ödem görülebilir.

Son yıllarda Pico(10 12) ve femto second (10 15)lazerler daha az yan etki ile atım süresi daha kısa ürünler üzerinde çalışmaktadır.

Pigmente lezyonlar kozmetik olarak hastayı çok rahatsız eden tedavisi zor hastalık grubudur.Uygun cilt tipi ve uygun parametreler ile lazer tedavisi yüz güldürücü olabilir.

Kaynaklar

1. Polder KD, Landau JM et al. Laser eradication of pigmented lesions: a review. *Dermatol Surg* 2011; 37: 572-595.
2. Graber E, Dover JS. Lasers and lights for treating pigmented lesions. In Nouri K (ed) *Lasers in Dermatology and Medicine*. London Springer 2011: 63-81.
3. Kono T, Manstein D. Q switched ruby versus long pulsed dye laser delivered with compression for treatment of facial lentiginosities in Asians. *Laser Surg Med* 2006; 38: 94-97.
4. Todd M, Rallis T. A comparison of three lasers and liquid nitrogen in the treatment of solar lentiginosities: a randomized, controlled, comparative trial. *Arch Dermatol* 2000; 50: 536-540.
5. Alster TS. Complete elimination large Café au lait by 510 nm pulsed dye laser. *Plast Reconstr Surg* 1995; 96: 1660.
6. Alora MB, Arndt KA. Successful treatment of a café au lait macule with erbium Yag laser. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 566-568.
7. Taylor CR, Anderson RR. Treatment of benign pigmented epidermal lesions by Q switched ruby laser. *Int J Dermatol* 1997; 133: 355-359.
8. Baba M, Baba N. Efficacy and safety of the short pulse erbium YAG laser in the treatment of acquired melanocytic nevi. *Dermatol Surg* 2006; 32: 256-260.
9. Manuskiatte W, Sivayathorn A. Effect of air cold air cooling on the incidence of post inflammatory hyperpigmentation after Q switched NdYag laser treatment of acquired bilateral nevus of Ota like macules. *Arch Dermatol* 2007; 143: 1139-1143.
10. West TB, Alster TS. Improvement of infraorbital hyperpigmentation following carbon dioxide laser resurfacing. *Dermatol Surg* 1998; 24: 615-616.
11. Collins P, Cotterill JA. Minocycline induced pigmentation resolves after treatment with Q switched ruby laser. *Br J Dermatol* 1996; 135: 317-319.

Günlük Kullanılan Kozmetik Ürünler Dermatolog Bakışı

Antiaging Kremler

Yelda Kapıcıoğlu

Giriş

Giderek artan yaşlanan ancak genç görünümünü korumak isteyen nüfus tarafından antiaging ürünlere talep dramatik olarak son yıllarda artmıştır. Antiaging amaçlı cerrahi, lazer, ultrasound, dolgu, botulinum toksin gibi çok çeşitli yöntemler tek veya kombine kullanılabilir. Birçok hasta daha az girişimsel, maliyeti düşük, iyileşme süresi kısa ve kolay ayrıca doğal görünüm sunan tedavi seçeneklerini istemektedir. Bu bağlamda antiaging kremler veya kozmesötiklere ve onların sözde kişiyi daha genç görünüme getirebileceğine dair iddiaya ilgi artmıştır. Antiaging kremlerin çok sayıda iddialarıyla, özellikle nüfusun bu kesimi deri yaşlanmasının etkilerini yavaşlatmak için daha az invazif ve cerrahi olmayan alternatifleri seçmesi, görünüşte sınırsız aktif anahtar maddeler ve kompleks formülasyonlarıyla kozmesötik endüstrinin çok büyük oranda büyümesine neden olmaktadır. Antiaging kremlerde çok çeşitli etkenler tanımlansa da günümüzde en çok kullanılan başlıcaları retinoidler, alfa hidroksi asitler (AHA), bitkisel, nemlendiriciler ve peptidlerdir.^{1,2,3}

Retinoidler

Retinoidler kozmesötiklerin içeriğinde bulunan en yaygın maddeler arasındadır. Aslında retinoidler en çok çalışılan ve arkasında en çok veri vardır. İnsan derisinde prokollojen üretimini artırarak tip I ve II kollajeni çoğaltır, matris metalloproteinazlarını inhibe eder. Retinoidler yeni kollajen oluşumunu artırır, elastik doku özelliğini koruyarak ince kırışıklıkların düzeltilmesinde ve derideki pürüzlenmeyi azaltır.^{2,3} Bazı kilit retinoidler retinoik asit (tretinoin), retinol, retinaldehidin içerir. Yaşlanma işaretlerine, fotohasarlanmış derinin tedavisi ve ince çizgiler, hiperpigmentasyon ve kırışıklıkların tedavisi dahil en potent ajan olan tretinoin kullanımı ile ilgili çok sayıda literatür vardır.³²⁻³⁴ Tretinoin metalloproteinaz inhibisyonunun yanında prokollojen sentezini uyarak deride kollajen fibrilleri artırır ve böylece cilt sıkılaşmasını doz bağımlı ve zamanla artış gösteren bir düzleme sağlar.³ Epidermiste de kalınlığı artırarak düzgün görünüm oluşmasını sağlar.

Alfa Hidroksi Asitler (AHA)

Meyve asitleri olarak da bilinen AHA'lar antiaging ürünlerde sık kullanılırlar. AHA'lar glikolik asit, sitrik asit, laktik asit, malik asit, purvik asit ve tartarik asit olarak sıralanabilir. AHA epidermin dış tabakasını dökerek ve hidrasyonu düzenleyerek deri yapısını düzeltir ve yaşlanma bulgularını azaltır. Mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Bir hipoteze göre AHA'lar epidermiste Ca iyon konsantrasyonunu düşürerek ve çelazyon vasıtasıyla iyonları çeker ve böylece hücre adezyonunu bozarak deskuamasyona neden olur. Ca iyonu seviyelerinin elde edilen azalma, kalsiyum iyon düzeyinin düşmesi hücre büyümesini ve hücre farklılaşmasını ve böylece daha genç görünen deri oluşumunu olanak verir.^{2,4} AHA'lar dermiste kollajen ve hyaluronik asit (HA) sentezini uyurup deri kalınlığını artırır, kırışıklık ve pürüzlenmeleri azaltarak cilt sıkılaşmasında etkili olur.^{1,3}

Prof. Dr. Yelda Kapıcıoğlu
İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, Malatya
E-Posta: yeldakapicioglu@gmail.com

Antioksidanlar

Serbest radikaller oksidatif strese yol açarak kollajen ve elastin liflerin yıkımına neden olur ve böylece derinin geveşemesine neden olabilirler. Antioksidanlar bu etkiyi tersine çevirerek serbest radikal hasarını azaltır böylece hücre seviyesinde bozulmayı korur. Kollajen azalmasına yol açan inflamasyonu azaltırlar bunun sonucu fotohasar ve deri kanserine karşı koruyabilir. alpha-lipoic acid (ALA), L-askorbik asi (vitamin C), vitamin E niasinamid (vitamin B3), N-asetil-glukozamine (NAG), alfa tokoferol ve ubikinon (Koenzim Q10) sık kullanılan antioksidanlardır.^{2,4}

L-Askorbik Asit (Vitamin C)

Vitamin C kollajen yapımında görevli enzimler için temel bir kofaktördür. Topikal vitamin C kollajen sentezini ve fibroblast yapısını artırarak ince çizgileri düzeltme ve hem pigmentasyon hem de inflamasyonu azalttığına dair klinik veriler vardır⁸ ve bir çok kozmesötik formülasyon bu antioksidanı içerir. Fibroblastlarda kollajen sentezini artırırken ayrıca kollajen yıkımını arttıran matriks metalloproteinazların üretimini azaltıcı etkisiyle cilt sıkılaştırmada kullanılabilir. Bununla birlikte bir çok formülasyon deride etkili değildir. Bunun nedeni; L-askorbik asidin çok düşük konsantrasyonda olması, hava ve ışıkla ürünün stabilitesini bozar, ayrıca L-askorbik asit molekülü (ester veya isomer karışımı) etkili bir şekilde deriden absorbe veya metabolize olmaz. Nonseterifiye, optimal izomer yüksek konsantrasyonlarda (en az %10) bu antioksidan fotohasarı inhibe eder.^{1,3,5}

Alfa Lipoik Asit (ALA)

ALA, anti-inflamatuar özelliklere sahip olan ve bir eksfoliant olarak hareket eden bir ajandır. Derideki kollajeni koruyarak diğer antioksidanları uyararak cilt sıkılaştırmada rol alır (T). Bölünmüş yüz çalışmasında, 12 hafta süresince topikal % 5 ALA kullanımıyla derideki düzensizlik, lentijinözler ve kırışıklıklar azaltılmıştır. ALA UV-kaynaklı eritem karşı korumaz veya güneş yanığı hücrelerinin sayısını azaltmaz.⁸

Niasinamid (Vitamin B3)

Niasinamid genellikle iyi tolere edilen potent bir antioksidandır. Epidermin lipid bariyer komponentini düzeltir, böylece transepidermal su kaybını azaltır ve melanozom transferini inhibe edici rodedir bunun sonucu olarak hiperpigmentasyonu azaltır. Çalışmalarda ince çizgi ve kırışıklıklarda, hiperpigmente lekelerde, kırmızı lekelerde ve deri solgunluğunda belirgin azalma ayrıca deri elastisinde düzeme ortaya çıktığı gözlenmiştir.^{2,6,7}

N-Asetil-Glukozamin (NAG)

NAG glukozaminin daha stabil bir formudur, fotohasarın yeni bulgularını koruyabilir ve kimyasal sinyallere araya girerek melanin üretimini azalmasına neden olabilir. Plasebo kontrollü bir çalışmada %3.5 NAG ve %3.5 niasinamid kombinasyonunun tek başına niasinamid ve plasebo kullanımına göre hiperpigmentasyonda daha etkili olduğu gösterilmiş.^{2,8}

Alfa-Tokoferol (Vitamin E)

Vitamin E oral olarak alındığında membran lipidlerini peroksidasyondan korur. Ultraviyole (UV) sonrası güneş yanığı hücrelerinde azalma, serbest radikalleri nötralize eder ve humektan olarak rol oynar. Aktivitesi vitamin C ile uzatılabilir. Fibroblastlarda protein kinaz C aktivitesini inhibe ederek kollajen yıkımını inhibe eder ve kollajen üretimini artırarak cilt sıkılaşmasına faydalı olabilir. Topikal formülasyon olarak, unmodifiye

L-askorbik asit gibi, sınırlı etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir, bu antioksidanın nonesteriye, optiamal izomer ve yüksek konsantrasyonda akut UV hasarı ve ayrıca kronik UV fotoyaşlanma ve deri kanserini inhibe eder. Vitamin C okside olmuş Vitamin E'yi yenilemesinden dolayı, kozmetik formülasyonda bu kombinasyon özellikle UV korumaya sinerjik olarak etki eder. Vitamin E ayrıca stratum korneumda hidrasyonu ve su bağlama kapasitesini arttırarak, derinin düzgün, kırışksız ve sıkı bir görünüm oluşmasına neden olur.^{2,3}

Ubikinon (Koenzim Q10)

Ubikinon doğal olarak oluşan, yağda çözünür bir antioksidandır ve fibroblast üretimini baskılayan UVA kaynaklı kollajenazı süprese ettiği ve böylece kollajen bozulmasını azalttığına dair in vitro kanıtlar vardır.¹⁴ İnsan keratinositlerinde UV aracılı oksiatif strese karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca UV radyasyonu sonrası fibroblastlaraki kollejenaz ekspresyonunu belirgin olarak baskılayabilir. Kollajen ve elastin üretiminde fibroblastlara destek olur. Epidermiste serbest radikalleri bağlayarak cilt sıkılaştırmasına neden olur (T). Ubiquinone dermal matriks yaşlanmasının hem intrinsik hem de ekstrinsik etkilerine karşı koruyucu bir antioksidandır.^{2,3}

Bitkisel ürünler

Bugün pazarda bulunan kozmetik katkı maddeleri içeriği olarak en büyük kategoriye bitkiler oluşturmaktadır. Bunların kullanımı düzensiz ve sıklıkla bilimsel olarak desteklidir ve sözde tedavi edici özellikleri ise büyük ölçüde keşfedilmemiştir. Deri üzerinde yararlı olabilecek bazı bitkiler yeşil çay özü, ferulik asit, ve üzüm çekirdeği ekstresidir.

Yeşil Çay Ekstresi (Cammelia sinensis)

Çalışmalarda yeşil çay polifenollerinin UV ışınlarından kaynaklı karsinogenik etkiyi güçlü bir şekilde süprese ettiği gösterilmiştir ve böyle güneş yanığı, immünsupresyonun ve fotoyaşlanma gibi diğer UV-aracılı tepkilere karşı da geniş koruma gösterebilirler.^{2,3,9}

Ferulik Asid

Bitkilerden elde edilen bu bileşiğin güçlü bir antioksidan olduğu kabul edilir ve deriye fotokoruma sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca ferulik asit, vitamin C ve E ile kombine edildiğinde insan cildi için büyük ölçüde UV koruması sağladığı gösterilmiştir. Etki mekanizması güneş kremleri farklı olduğu için, ferulik asit güneş kremleri tarafından sağlanan güneş korumasını tamamlamak için eklenebilir.^{2,3,9}

Üzüm Çekirdeği Ekstresi

Üzüm çekirdeği ekstresi güçlü bir antioksidan olarak belirlenmiş ve yara kontraksiyonu ve kapanmasını hızlandırdığı gösterilmiştir. Üzüm çekirdeği ekstresinin topikal uygulamasıyla insanlarda güneş koruma faktörünü arttırdığı gösterilmiştir.^{2,3,9}

Nemlendiriciler

Nemlendiriciler epidermise su içeriği restore eder ve yatıştırıcı koruyucu bir film oluştururlar. Bunlar deri görünümünü, kuru ve yaşlanmış derinin dokusal özelliklerinin geliştirilmesini düzeltir, derinin normal bariyer fonksiyonu geri çevirir ve enflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını azaltır. Deride nemlendiriciler humektanlar (nem çekiciler) ve hidrofilik polimerler olarak iki grupta toplanabilir. Humektanlar deri katmanlarında stratum korneuma su çekerek deriye düz, kırışksız, pürüzsüz ve sıkı bir görünüm kazandırarak etkili olurlar. Bu grup içinde gliserin üre, propilen glikol, alfa hidroksi asitler ve sorbitol sıralanabilir. Hidrofilik

polimerler ise ara maddede yer alan hyaluronik asit, glkozaminglikanlar ve kondrotin sülfattan oluşur, derinin elastisitesini ve yumuşaklığını sağlarlar. Kollajen fibrillerini düzleştirirler, cilt yumuşaklığını ve esnekliğini de arttırlar.^{2,3}

Topikal Peptidler

Topikal peptidler, amino asitlerden oluşturulmuş ve endojen biyolojik etkinliğe sahip peptit fragmanları taklit etmek üzere dizayn edilmiş hücrel haberciler olarak kabul edilmektedir. Deri geçirgenliğini artırır ve kolajen tip propeptidin bir alt fragmanından oluşan deride kollajen üretimi için fibroblastlara sinyal göndermede bir rol oynarlar ve kırışıklıkların görünümünü düzeltirler.^{2,3}

Biyolojik Faktörler

Kallikrein, lektin, fibronektin, büyüme faktörü, plasenta ekstraları fibroblastları uyarır ve kollajen sentezini artırır ve böylece kırışıklık azalır ve deri elastisitesi artar.³

Kaynaklar

1. Tran D, Townley JP, Barnes TM, Greive KA. An antiaging skin care system containing alpha hydroxy acids and vitamins improves the biomechanical parameters of facial skin. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2014; 8: 9-17.
2. Rivers JK The role of cosmeceuticals in antiaging therapy. *Skin Therapy Lett*. 2008; 13: 5-9.
3. Erbil AH, Açıköz G. Cilt sıkılaştırıcı ürünler. *Türkiye Klinikleri J Cosm Dermatol- Special Topics* 2014; 7: 14-18.
4. Wang X. A theory for the mechanism of action of the alpha hydroxy acids applied to the skin. *Med Hypotheses* 1999; 53: 380-382.
5. Burke KE. Interaction of vitamins C and E as better cosmeceuticals. *Dermatol Ther* 2007; 20: 314-321.
6. Katayama K, Armendariz-Borunda J, Raghov R, et al. A pentapeptide from type I procollagen promotes extracellular matrix production. *J Biol Chem* 1993; 268: 9941-9944
7. Bissett DL, Oblong JE, Berge CA. Niacinamide: A B vitamin that improves aging facial skin appearance. *Dermatol Surg* 2005; 31: 860-865.
8. Gaspar LR, Campos PM. Photostability and efficacy studies of topical formulations containing UV filters combination and vitamins A, C, and E. *Int J Pharm* 2007; 343: 181-189.
9. Bauman L. Botanical ingredients in cosmeceuticals. *J Drugs Dermatol* 2007; 6: 1084-1088.

Veneryen Hastalıklar

Akıntılı Hastalıklarda Hasta Takibi

Ali Haydar Parlak

Giriş

Akıntılı hastalıklar dendiğinde erkekte üretral akıntı, kadında ise vajinal akıntı akla gelmektedir. Vajinal akıntı, fizyolojik olabileceği gibi vajinit, servisit ve mukoid ektopi gibi patolojik bir durum ile ilişkili olabilir. Bakteriyel vajinozis (BV), vulvovajinal kandidiyazis (VVK) ve trikomanyazis (TV) vajinal akıntıya en sık neden olan üç enfeksiyondur. Klamidya veya gonore nedeniyle oluşan servikal enfeksiyon vajinal akıntıya neden olabilir.^{1,2,3,4,5,6}

Vajinal akıntı ve diğer eşlik edebilecek bulguların birçoğu spesifik değildir. Bazı hastalarda yabancı cisim, vulvar dermatit veya alerjik ve iritatan reaksiyonlar gibi diğer durumlar da vajinal akıntı sebebi olabilir. Başlıca vajinal akıntı nedenleri Tablo 1'de özetlenmektedir.¹

Fizyolojik akıntı

Doğurganlık çağındaki sağlıklı kadında bir miktar vajinal akıntının bulunması normaldir. Hormonal dalgalanma sonucunda menstrual siklus süresinde servikal mukusun kantitesi ve tipinde değişiklikler görülür. Her kadının kendisine göre bir normal akıntı algısı bulunmaktadır. Hangi akıntının normal hangisinin patolojik algılandığı konusunda fazlaca değişkenlik söz konusudur. Kaşıntı ve irritasyona neden olmayan, renksiz, kokusuz veya beyaz görünümünde, vajen duvarlarına yapışık akıntı söz konusudur.^{1,2,7}

Tablo 1. Vajinal Akıntı Nedenleri ¹

Enfeksiyon dışı nedenler
- Fizyolojik
- Servikal ektopi
- Yabancı cisim (örn unutulmuş tampon)
- Vulval dermatit
Cinsel yolla bulaşmayan enfeksiyonlar
- Bakteriyel vajinozis
- Vulvovajinal kandidiyazis
Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar
- Chlamydia trachomatis
- Neisseria gonorrhoeae
- Trichomonas vaginalis

Prof. Dr. Ali Haydar Parlak
Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, Bolu
E-Posta: ahparlak@yahoo.com

Tablo 2. Bakteriyel Vajinoz Tanı Kriteri^{3,4,8}

A. Klinik tanı (Amsel): (4 kriterden 3 tanesinin varlığı gerekir)
1. Homojen gri-beyaz akıntı
2. Vajinal sıvıda pH> 4.5
3. Çürük balık kokusu (eğer yoksa bir damla %10'luk KOH damlatılarak bakılır)
4. Taze preparatta Clue hücrelerinin görülmesi
B. Nugent skoru: Bu çalışmalarda altın standart olarak kullanılır ve vajinal smearin gram boyanmasında görülen bakterilerin morfolojilerine bakılır ve oranlarına göre skorlanmaktadır ve 0 ila 10 arasında puan verilerek değerlendirilir.
4 den küçük olan skorlar normal, 4-6 intermedieyt ve >6 BV olarak kabul edilir.

Tablo 3. En Sık Görülen Enfeksiyöz Vajinal Akıntı Nedenlerinin Ayırıcı Tanısı^{1,2,3,4,5,6}

Belirti/bulgu	Bakteriyel vajinozis	Kandidiyazis	Trikomoniyazis
Akıntı	İnce	Kalın beyaz	Azdan çok fazlaya
Koku	Kötü/balığimsı	Kötü kokmaz	Kötü
Kaşıntı	Yok	Vulval kaşıntı	Vulval kaşıntı
Diğer semptomlar		Ağrı Süperfisyal disparoni Dizüri	Dizüri Alt abdominal ağrı
Görünür bulgular	Vajina ve vestibülü kaplayan akıntı Vulvada inflamasyon bulunmaz	Normal bulgular veya vulval eritem ödem, fissürler ve satellit lezyonlar	Köpüklü sarı akıntı Vulvit Vaginit Servisit ' çilek serviks' (Ektoserviks bazen çilek yüzeyine benzeyebilir)
Vajinal pH	>4.5	≤4.5	>4.5
Taze preparat	Clue hücreleri		Hareketli trofozoitler
Vajinal akıntıda	Koku (Whiff)	KOH ile direct mikroskopi	
KOH incelemesi	testi: KOH damlatıldığında Amin kokusu	Spor ve hifalar	

Bakteriyel vajinozis

BV polimikrobiyal klinik bir sendromdur. BV, normal vajinal florada ağırlıklı bulunan bakteriler olan laktobasiller yerine Gardnerella vaginalis, Prevotella spp., Mycoplasma hominis, Mobiluncus spp. gibi anaerobik organizmaların aşırı çoğalması ile karakterizedir. Polikliniğe başvuran kadınlarda, en sık vajinal akıntı ve kötü koku sebebidir. Bununla birlikte toplumda BV'lu kadınların çoğunluğu asemptomatiktir.³ Kadın veya erkek çok eşli olmak, yeni seks partnerinin olması, vajinal duş, kondom kullanılmamak, vajinal laktobasil bulunmaması BV riskini arttırmaktadır. BV ile karakterize mikrobiyal değişikliğin sebebi tam olarak anlaşılamamıştır. BV cinsel yolla bulaşan patojen tarafından oluşturul-

Tablo 4. Vajinal Akıntı Tanısında Laboratuvar Yöntemleri ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10}

Vajinal akıntı örneği

- Taze preparat:
 - Salin: T.vaginalis
 - %10 KOH: Kandida
- pH: pH >4.5: BV, TV
- Gram boyama: İpucu hücreleri, Nugent skoru: BV
- Kültür: T.vaginalis, kandida
- NAAT: Gonore, klamidya, T.vaginalis
- DNA prob: T. vaginalis
- Hızlı antijen testleri: T. vaginalis

Servikal sürüntü örneği

- Kültür: Gonore
- NAAT: Gonore, klamidya, T. vaginalis
- Gram boyama: Gonore

İlk idrar

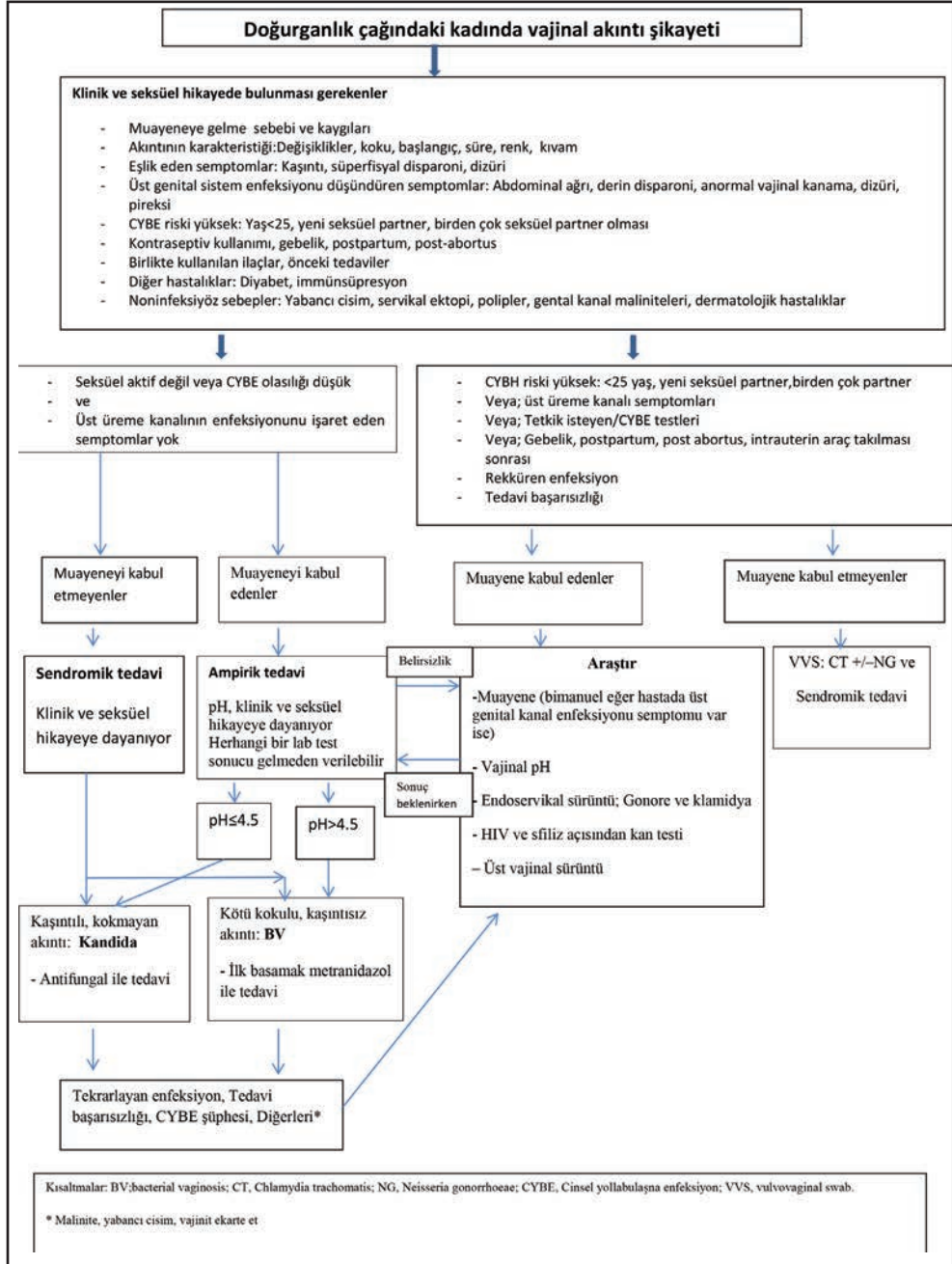
- NAAT:Gonore, klamidya, T. vaginalis

madığı düşünülmektedir. Bununla birlikte BV kadında HIV, N. gonorrhoeae, C. trachomatis, ve HSV-2 gibi cinsel yolla bulaşan hastalıkların bulaşma riski artmıştır. Ayrıca BV'da jinekolojik cerrahi sonrasında koplasyon riski, gebelik komplikasyonları ve BV nüks etmesi riski artmıştır. Erkek seks partnerinin tedavisinin BV tekrarının önlenmesinde faydası bulunmamıştır.³

BV tanısı klinik kriterler kullanılarak (Amsel tanı kriterleri) veya Gram boyaması ile konulabilir (Tablo 2).^{3,8} Gram boyaması BV tanısı için altın standart olarak kabul edilir. Vajinal akıntının Gram boyaması mikroskopik olarak incelenir. Gram-pozitif uzun çomaklar şeklinde görülen laktobasillerin, BV hastalarında vajende aşırı çoğalmış olan anaerob bakterilere göre oranlarını belirlemek için kullanılır. Eğer Gram boyaması mümkün değilse, klinik kriter kullanılabilir.

Bakteriyel vajinoziste hasta takibi

Tedaviden sonra semptomlar iyileşmiş ise takip edilmesine ihtiyaç yoktur. BV rekürensleri sık olarak görülür. Rekküren bakteriyel vajinoziste kötü koku nedeniyle kadınlarda libido kaybı ve anksiyete bulunabilir. Bu nedenle hastalara semptomları tekrar ederse gelmeleri tavsiye edilmelidir. BV ile birlikte görülebilen bazı mikroorganizmaların antimikrobiyal direnç göstermeleri uygulanan tedavinin başarısız olmasına yol açabilir. Erkek partnerin tedavisinin rekkürensi önlemede faydası yoktur. Cinsel ilişkide erkeğin kondom kullanması bakteriyel vajinozisin tekrar riskini azaltmaktadır. Hormonal kontrasepsiyon BV riskini arttırmamaktadır. Bununla birlikte intrauterin bakır içeren araç kullananlarda BV riski artmıştır. Diyafram kullanan kadınlar ve Escherichia coli ile üriner kanal enfeksiyonu bulunan kadınlarda bakteriyel vajinozun bulunma riski artmaktadır. Birçok alternatif tedavi yöntemi bulunmakla beraber bunların desteklenmesi için kesin kanıtlar bulunmamaktadır. Bununla beraber, reküren bakteriyel vajinozis olgularında intravajinal asetik asit kullanımını destekleyen bazı veriler bulunmaktadır.⁶



Resim 1. Vajinal akıntıda algoritma

Vulvovajinal kandidiyazis

Vulvovajinal kandidiyazis olgularında etken olarak yaklaşık %85-90'ında *C. Albicans*, %5-10'unda ise *C. glabrata* ve *C. parapsilosis* sorumludur.⁵ Kadınların %75'i hayatları boyunca en az bir kandida enfeksiyonu atağı geçirirler.³ Bakteriyel vajinozisten sonra ikinci en sık görülen vajinit sebebidir. Vulvar pruritus en sık görülen semptomdur. Koyu, beyaz, süt kesiğine benzer "peynirimsi" vajinal akıntı bulunur. Eritem, irritasyon, seyrek olarak satelit lezyonlar, eksternal dizüri ve disparoni eşlik edebilir.⁵

Yılda dört veya daha fazla semptomlu enfeksiyon atağı geçirilmesi rekürren vulvovajinal kandidiyazis olarak tanımlanmaktadır. Bu sağlıklı kadınların %5'inde görülmektedir. *Candida glabrata* ve diğer non-albicans türler bu olguların %10 ila 20'sinde etkendirler.^{3,5} Sık şekilde enfeksiyon olan hastalarda diyabet, kortkosteroid kullanımı, tekrarlayan antibiyotik kullanımı, gebelik veya HIV hastalığı gibi alta yatan neden olabilir fakat hastaların çoğunda risk faktörleri bulunmamaktadır. Kombine oral kontraseptiflerin kandidiyazise neden olduğu ile ilgili kanıt yetersizdir.¹

Hasta takibi

Tedavi semptomlu hastalarda yapılr, Asemptomatik kandidiyazis olgularında tedaviye ihtiyaç yoktur. Hastalar sadece semptomları devam ediyorsa veya 2 ay içinde başlangıçtaki şikayetleri tekrar ederse kontrole gelmeleri için bilgilendirilmelidirler.³ VVK, genellikle cinsel yolla bulaşmadığı düşünülmektedir. Eşlerin tedavisini destekler veri bulunmamaktadır. Erkek seks partnerlerinin az bir kısmında glans penis etrafında eritematöz alan ve pruritus veya iritasyon ile karakterize balanit bulunabilir. Bu erkekler topikal antifungal ajanlar ile tedaviden fayda bulurlar.³

Chlamydia trachomatis

UK'de en sık görülen non viral cinsel yolla bulaşan hastalık *Chlamydia trachomatis*, dir. Kadınların yaklaşık %70'inde asemptomatiktir. Bununla birlikte, kadınlar servisit ve bağı anormal vajinal akıntı, servisit veya anormal kanama (post koital veya intermenstruel), alt abdominal ağrı, disparoni veya disüri nedeniyle başvurabilirler.²

Neisseria gonorrhoeae

Gonore *Neisseria gonorrhoeae* etken olduğu cinsel yolla bulaşan hastalıktır. Hastaların %50 sine kadarında hastalık asemptomatik olabilir. Vajinal akıntıda artma veya değişiklik ve alt abdominal ağrı sık görülen semptomlardır. Servisit ve endometrite neden olarak nadiren ağır menstrual kanama, post koital kanama veya intermenstruel kanamaya neden olabilir.^{2,9}

Trikomoniyazis

Trikomoniyazis, dünyada en sık görülen tedavi edilebilir nonviral CYBE'dür. ABD'de yılda 7.4 milyon vaka ortaya çıktığı tahmin edilmektedir. Bu sayı klamidy enfeksiyonlarının iki katı ve gonore sayısının 7 katından fazladır. Trikomoniyazis, seksüel aktif genç kadınlarda görülme sıklığı %3-54 ve tutuklu kadınlarda ise %32 olarak bildirilmiştir.¹⁰

Etken, tek hücreli, kamçılı, anaerobik bir protozoan olan *Trichomonas vaginalis*'dir. Etnisite, multipl seks partneri, düşük sosyoekonomik durum, cinsel yolla bulaşan başka hastalık bulunması ve kondom kullanmamak trikomoniyazis için risk faktörleridir.^{5,10}

Kadınların çoğunda asemptomatik seyrederek veya semptomlar minimaldir. Vajinitis, köpüklü gri veya sarı-yeşil vajinal akıntı, pruritus ve servikal peteşi "çilek serviks" görülebilir. Çilek reviks, klasik görünüm olmakla beraber olguların %2'sinden azında görülmektedir. Üretra ve skene bezlerini de enfekte edebildiğinden topikal tedaviler yetersiz kalabilmektedir. Trikomonyazis erkeklerde genellikle asemptomatiktir. Bununla birlikte T. vaginalis enfekte olan erkeklerin erkeklerin %11-13'ünde nongonokokal üretrit meydana gelir. Gebelikte preterm membran rüptürü ve preterm doğum riskinde artma ve pelvik inflamatuvar hastalık gibi komplikasyonları bulunmaktadır. Trikomonyazis, HIV ile enfekte kadınlarda HIV yayılmasında ve bulaşmasında artışa neden olmaktadır.⁵

Trikomonyazis tanısında kültür altın standarttır fakat pratikte kullanımı sınırlıdır. CDC Taze preparatta parazitin görülemediği fakat trikomonyazisten şüphelenilen olgularda kültür yapılmasını önerilmektedir.1 Pratikte trikomonyazis tanısında en çok kullanılan yöntem vajinal akıntıdan serum fizyolojik damlatılarak hazırlanan taze preparatta hareketli T vaginalis görülmesidir. Bununla birlikte metodun sensitivitesi (%50-66) düşüktür.¹⁰

Trikomonyaziste hasta takibi

Cinsel olarak aktif hastalarda trikomonyazis takibi tam olarak çalışılmamıştır. Bununla birlikte, cinsel olarak aktif kadınlarda hastaların tedaviden 3 ay sonra reenfeksiyon açısından tekrar taranmasını önerilmektedir. Kadınların küçük bir kısmı (% 2-% 5) metronidazole karşı dirençlidir. Bu kadınlarda daha yüksek dozda metranidazole (500mg günde iki kez, 5 gün) ya da tinidazole (2 g tek doz) geçilmesi tavsiye edilir. Bu tedaviler başarısız olursa, metronidazol veya tinidazolün 5 gün süre ile 2 g kullanılması önerilmektedir.^{3,5} Bu son derece başarılı olan hastalıktan korunmak önemlidir. Partner tedavisine daha fazla özen göstermek, asemptomatik kadınların taranarak tedavi edilmesi bu konuda önemlidir.¹⁰

Vajinal akıntılı hastaya yaklaşım

Anormal vajinal akıntının etyolojisinin anlaşılması için ayrıntılı anamnez, muayene ve laboratuvar incelenmesi gereklidir. Anamnez, tanın konulmasında en önemli rehberdir fakat tek başına tanı koymada doğruluk oranları düşüktür. Klinik ve seksüel hikayenin yanı sıra fiziksel muayene ve vajinal pH ölçümü tanı koymada önemlidir. Genital şikayetler ile başvuran hastalarda fiziksel muayene standart klinik uygulama olmalıdır.² Bununla birlikte hastanın muayene olmak istemediği durumlarda eğer hikaye kandidiyazisi veya BV'ü işaret ediyorsa, CYBE olasılığı düşüğe ve üst genital sistem enfeksiyonuna işaret eden semptomlar yoksa muayene yapılmaksızın kandidiyazis veya BV tedavisi (sendromik, ampirik tedavi) verilebilir. Buna rağmen semptomlar devam ediyorsa veya tekrarlamışsa hastaya muayene olması tavsiye edilmelidir.² Resim 1'de vajinal akıntı ile başvuran hastada birinci basamakta kullanılacak algoritmik yaklaşım verilmektedir.²

Tablo 3'de en sık görülen vajinal akıntı nedenlerinin ayırıcı tanısı özetlenmektedir. Tablo 4'de vajinal akıntı nedeniyle başvuran hastalarda tanılal yöntemler özetlenmektedir.

Anamnez hastada tanı için gereken tetkiklerin ve muayenelerin belirlenmesinde ana rehberdir. Akıntının zamanı, rengi, kıvamı kokunun bulunup bulunmaması enfeksiyonların ayırıcı tanısında önemlidir. Anormal kanama, pelvik ağrı, pelvik hassasiyet ve ateş olması pelvik inflamatuvar hastalığa işaret edebilir. Akıntı ile başvuran kadında seksüel yaşam hikayesinin alınması cinsel yolla bulaşan hastalık riskinin yüksek olup olmadığının anlaşılmasında önemlidir. Genç kadın, yeni partner değişikliğinin bulunması, korunmasız ilişkide bulunmak, multipl partneri olmak cinsel yolla bulaşan hastalıklar için risk faktörleridir. Hastanın anamnezinde yaş, şikayetin başlama tarzı, akıntının miktarı, kaşıntı ve irritasyon belirtileri, koku, karın ağrısı, cinsel yaşam tarzı ve alışkanlıkları, diğer hastalıklar ve kullandığı ilaçlar sorgulanmalıdır.

Sonuç olarak, Vajinal akıntı nedniyle başvuran hastada istenmesi gereken tetkikler ve yapılacak tedavinin seçiminde cinsel hikaye dahil detaylı anamnez ana basamaktır. Vajinal akıntı şikayeti bulunan cinsel yola bulaşan hastalık riski düşük kadınlarda, sendromik veya ampirik tedavi uygulanabilir. İnatçı vajinal akıntısı olan tüm kadınlar altta yatabilecek malignite gibi ciddi patolojiler açısından değerlendirilmelidir. Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların kontrolü Dünyada halk sağlığının korunmasında başlıca hedeftir. Cinsel yola bulaşan akıntılı hastalıkların tanısı, kendilerinin ve seksüel partnerlerinin tedavisi ve takibi oldukça önemlidir. Cinsel yolla bulaşmayan enfeksiyonlar olan vulvovajial kandidiyazis ve bakteriyel vajinoziste tedaviye rağmen semptomları devam eden hastalar ve sık olarak tekrarlayan durumlar dışında genellikle hastaların takibine gerek yoktur.

Kaynaklar

1. Spence D, Melville C. Vaginal discharge. BMJ 2007; 335: 1147-1151
2. <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceVaginalDischarge.pdf>. Published by the Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare Registered in England No. 2804213 and Registered Charity No. 1019969 First published in 2012 Copyright © Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare 2012
3. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Guidelines 2010.MMWR. 2010;59(RR-120):56-62.3. Spence D, Melville C. Vaginal discharge. BMJ 2007; 335: 1147-1151.
4. Sherrard J, Donders G, White D, Jensen JS; European IUSTI. European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge, 2011. Int J STD AIDS. 2011; 22: 421-429.
5. [www2a.cdc.gov/stdtraining/ready-to-use/Manuals/Vaginitis/vaginitis-notes-2013.docx
6. Helen Mitchell. Vaginal discharge—causes, diagnosis, and treatment. BMJ 2004; 328: 1306-1308.
7. Mashburn J. Etiology, diagnosis, and management of vaginitis. J Midwifery Womens Health 2006; 51: 423-430.
8. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, et al. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. Am J Med 1983; 74: 14–22.
9. British Association for Sexual Health and HIV Clinical Effectiveness Group. UK National Guideline for the Management of Gonorrhoea in Adults. 2011. <http://www.bashh.org/documents/3611> [Accessed 7 February 2012].
10. Mashburn J. Vaginal infections update.J Midwifery Womens Health. 2012; 57: 629-634.

Konferans

Bilim ve Özeleştirir

Hasan Yazıcı

Bilim yapmada özeleştirinin önemini kavramakta önce belli başlı bilim yapma yöntemlerinin tarih içinde gelişimlerini gözden geçirmek faydalı olacaktır.

A. Birinci Tümden Gelen (Deductive) Evre: Eski Yunan'da Aristo ile başlar. Bilimsel araştırmanın ana yöntemi gözlemlenenin mutlak güzellik, doğruluk veya mükemmellik olan Doğa ile uyumunu sınamaktır. Bir olay bu üst mükemmelliğe ne denli yakınsa o kadar bilimseldir. Hipokratın aforizmaları da bu görüş üzerine temellenir. Doğa o kadar mükemmeldir ki hastalığın çaresini de hemen onun yanına koyar. Örneğin nemli yerlerde hastalıklar çok olur, ancak hastalıkların çareleri de buralarda saklıdır. Eski Mısır'dan beri bilindiği gibi Mersin ağacının kabukları ateş düşürür, ağrıya iyi gelir. Aynı kabukların asetil salisilik içerdiği yüzyıllar sonra anlaşılır.

Bilim üretiminde 1. Tümden Gelen Evre hakimiyeti tek tanrılı dinlerin ortaya çıkmasıyla esasında aynen devam etmiş ancak bu durumda Doğa'nın yerini Tanrı almıştır. Gözlemler, deneyimler, varsayımlar Tanrı buyruğuna ne kadar yakınsa o kadar bilimsel olurlar.

B. Birinci Tüme Varan (Inductive) Evre: Ortaçağın Reform ve Rönesans'la bitmesi ve özellikle onları izleyen Aydınlanma (Enlightenment) ile birlikte bilim üretme yönteminde çok önemli bir değişiklik olur. Özellikle büyük coğrafi keşiflerin başlamasıyla bilimsel yöntemde gözlem bilimsel yöntemin en önemli ögesi haline gelir. Bilimsel bir sonuca varmak yolu, bir yerde, yön değiştirmiştir. Bilim insanı önce bir dizi gözlem yapar ve bunların sonucunda bir gerçeğe uğraşır. En basit örnekle, her havaya atılan şey geri düşer. Bunun nedeni de tabii yer çekimidir vb.

C. İkinci Tümden Gelen Evre: Bilim tarihinde Birinci Tüme Varan Evre 20 yy ın başlarına kadar sürmüş ve bu evre düresince,kuşkusuz, uygarlığa çok büyük katkılar olmuştur. Ancak geçen yy'ın hemen başında bilim yönteminde çok ilginç bir yön değiştirme daha olmuş, bilim insanları tekrar Tümden Gelen Evre yöntemine çok önemli bir dönüş yapmışlardır. Buna İkinci Tümden Gelen Evre diyebiliriz. Bu evrenin Birinci Tümden Gelen Evre'den çok önemli üç farkı vardır;

- Bilimsel uğraşın çıkış noktası Doğa veya Tanrı gerçekleri değil, ilgilenilen konuda daha evvel kabul edilmiş gerçekler ve/veya araştırmacının kendi yetenek ve olanaklarıyla ortaya attığı varsayımlardır.
- Yeni yöntemin en önemli özelliği ise bu yöntemde ortaya atılan varsayım kanıtlanmaz, yanlışlanır. Varsayımın kanıtlanması ise ancak bu yanlışlamanın başarısız olmasına bağlıdır.
- İkinci Tümden Gelen Evre'nin önemli 3. özelliği ise gözlemlerin çoğu kez deneylerle yapılmasıdır. Ancak bu vazgeçilemez değildir. Örneğin anket yöntemiyle de gayet etkili yanlışlama yapılabilir. Bilim tarihinde İkinci Tümden Gelen Evre'nin belki de en önemli, hatta bir yerde bu evreyi başlatan buluşu A. Einstein'ın Newton'un yerçekimi kuralının kimi örnekte doğru olamayacağını gösteren Görecelik Kuramı'dır. İkinci Tümden Gelen Evre'nin ünlü bilim felsefecisi ise K. Popper'dir. Popper'in ünlü varsayım yanlışlama (falsification) yoluyla bilim üretme yöntemi 20. yy ın temel bilim üretme yöntemidir ve, herhalde bu yöntem sayesinde ki geçtiğimiz yy insanlık tarihinin bilim açısından en verimli evresi olmuştur.

Prof. Dr. Hasan Yazıcı
E-Posta: hasan@yazici.net

Varsayım yanlışlayarak bilim üretmenin tıp alanındaki belki de en güzel örneği randomize, kontrollü ilaç çalışmalarıdır. Böyle çalışmalarda ana kurgu yeni bir ilacın, belirli bir hastalıkta, geleneksel tedavi veya plaseboya karşı üstünlüğü sınanır. Ancak çalışma yöntemi hemen tümüyle araştırmacıların dürüstçe kendilerini yanlışlamaları çabası üzerine kurgulanır. Hastaların yeni ilaç veya plaseboya randomizasyonu, kör gözlem ve istatistik irdeleme hep bu dürüst yanlışlama yolunda yapılır. O kadar ki çalışmanın ana varsayımı ilaç ve plasebo grupları arasında etki açısından fark olmadığıdır (null hypothesis). Sınanan ilacın hastaya olumlu etkisi ise ancak bu varsayımın yanlışlanmasıyla ortaya konabilir.

D. İkinci Tüme Varan Evre: Bilim yönteminde bu son evrenin ortaya çıkışı ise 20 yy ın sonlarına doğrudur. Belki de aynen Rönesans'ta olduğu gibi, ancak bu kez yeni kıtalar, coğrafyalar düzeyinde değil de, teknolojinin çok ilerlemesi sonucu moleküler düzeydeki keşifler bilim insanlarını tekrar tüme varmaya yöneltmiştir. Bu evrenin en çarpıcı ürünleri genetik biliminde olmuştur. Örneğin ünlü GENOM projesi hemen tümüyle bir tüme varan bir projedir. Projede esasında temel bir varsayım yoktur. Araştırılan insanın tüm genetik yapısının ne olduğu ve bu başarılmıştır. Ancak bilinmeyen bulunan bu genlerin büyük bir kısmının ne işe yaradığıdır. Tahmin edileceği gibi bu süreçte büyük sürprizler de yaşanmıştır. Örneğin bundan bir kaç yıl evvel, on yıllardır evrimin sadece bir çöplüğünü simgelediğini varsaydığımız insan DNA'sının % 80ini oluşturan bölümünün (hurda -junk- DNA) önemsiz görülemeyecek bir kısmının gen işlevselliğinde fevkalade önemli olduğu anlaşılmıştır. Bu arada İkinci Tüme Varan Evre'nin biyoloji veya tıpla da sınırlı kalmadığını vurgulayalım. Sözel tarih diye nitelendirdiğimiz yöntemin bilimsel irdelemesinde de bir varsayım yanlışlama telaşı yoktur. Örneğin sözel tarihte belirli bir etnik grubun belirli bir coğrafyada uzun bir süredir yaşayıp yaşamadığını araştırmak için geleneksel tarih biliminin nüfus kütükleri, mezarlık veya ticaret kayıtları yansız bir gözlemci tarafından araştırılmaz. Biraz vulgarize edersek, diyelim bir köyde şimdi yaşayan ve böyle bir çalışmaya katılmaya hevesli görülen bir avuç insana, "Söyle bakalım dedenin anlattıklarına göre bu köyde hangi, etnik grup daha baskındı?" diye sorulur.

Burada hemen çok önemli bir alt çizme yapayım. Sakın Tüme Varan yöntemi küçük gördüğüm sanılmasın. Ancak bu yöntemin esas işlevi varsayım sınamak değil üretmektir. Varsayın sınama ise en sağlam olarak tümenden gelen, yanlışlama yöntemiyle yapılır ve günümüzün önde gelen üniversiteleri ve araştırma merkezlerindeki yaygın uygulama budur.

Diğer vurgulanması gereken önemli bir nokta ise bilim etiği, hatta işlevsel bilim etiği açısından da tümenden gelen yöntemin daha sağlam temellere oturduğudur. Kişinin, yetenek, eğitim ve deneyimleri oluşturduğu bir varsayımı günün sonunda yanlışlamaya çalışmasının oldukça sağlam etik bir duruş gerektireceği açıktır.¹

Yukarıda tıp alanında tümenden gelen yöntemin belki de en güzel örneğinin randomize kontrollü ilaç çalışması olduğunu vurgulamıştım. Günümüzde buna karşı çıkanların çoğaldığını, ilaçların etkilerini sınamakta gözlemsel yöntemlerin ön plana çıkarılmak istendiğini gözlüyoruz. Kanımca burada esas sorun randomize kontrollü ilaç çalışmasının kendisi değil, uygulananı şeklidir. Maalesef, bir yerde ilaç endüstrisinin de etkisiyle, kontrollü ilaç çalışmaları amacından sapmaya başlamış, bu tıp biliminin bulunduğu hemen mükemmel kendinin yanlışlama yöntemi, bir kendini kanıtlama yöntemi haline dönüşmüştür.^{2,3,4}

Son olarak değinmek istediğim bilimsel araştırmada kendini yanlışlamanın sadece bir çalışmanın tasarımı ve uygulanması aşamalarında olmadığıdır. Bilim insanının sonuçlarını yayın haline getirdiğinde de çok önemli bir yanlışlama veya özeleştirme yükümlülüğü vardır. Hatta bilimsel yayının belki de en temel amacı bir çalışmanın sonucunu genel tartışmaya, yanlışlamaya açmaktır. Bunun ise doğal olarak ilk önce yazarların kendilerini tarafından yapılması gerekir. Bir çalışmanın olası zayıf, eksik taraflarını en iyi o çalışmayı yapanlar bilir.⁵ Buradan giderek hemen her düzgün bir bilimsel yayında bir özeleştirme kısmı beklenir.⁶ Ancak gözlemlerimiz bunu pek böyle olmadığıdır ve en azından romatoloji bilim dalında en iyi dergilerimizde çıkan özgün yayınların kabaca % 50 sinde böyle bir özeleştirme gözlemedik.⁷ Ancak kanımca çok ilginç olarak söz konusu özeleştirme, incelediğimiz klinik bilim yazılarında %75, temel bilim yazılarında ise

%25 dolayında bulunuyordu. Kişisel yorumum bunun ana nedeni, günümüzde, özellikle temel bilim araştırmacıları arasında yaygın ve baskın olarak gözlediğim tüme varan yöntemle bilim yapma eğilimi olduğudur.

Kaynaklar

1. Yazıcı H, Lesaffre E, Yazıcı Y. Ethical issues in study design and reporting in Understanding Evidence Based Rheumatology, Springer, eds. Yazıcı. Yazıcı, Lesaffre, 2014, 247-263.
2. Yazıcı H. The use and abuse of the controlled clinical trial. Bull NYU Hosp Jt Dis. 2007; 65: 132-134.
3. Yurdakul S, Mustafa BN, Fresko I, Seyahi E, Yazıcı H. Brief report: inadequate description and discussion of enrolled patient characteristics and potential inter-study site differences in reports of randomized controlled trials: a systematic survey in six rheumatology journals. Arthritis Rheumatol. 2014; 66: 1395-1399.
4. Celik S, Yazıcı Y, Yazıcı H. Are sample sizes of randomized clinical trials in rheumatoid arthritis too large? Eur J Clin Invest. 2014; 44: 1034-1044.
5. Puhan MA, Akl EA, Bryant D, Xie F, Apolone G, ter Riet G. Discussing study limitations in reports of medical studies - the need for more transparency. Health Qual Life Outcomes 2012; 10: 23e6.
6. Ioannidis JPA. Limitations are not properly acknowledged in the scientific literature. J Clin Epidemiol 2007; 60: 324-329.
7. Yazıcı H, Gogus F, Esen F, Yazıcı Y. There was less self-critique among basic than in clinical science articles in three rheumatology journals. J Clin Epidemiol 2014; 67: 654-657.

Yazar İndeksi

- Adışen E:** Psödolenfomaların Sınıflaması. 141
- Akay BN:** Nevüs Dışı Tümörler. 77
- Akdeniz N, Uzunçakmak TK:** Bacak Ülserleri. 231
- Akdeniz S:** Kronik Ürtikerde Geleneksel Tedaviler. 117
- Aksoy GG:** Melasmada Medikal Tedavi. 173
- Aydın F:** Vitiligo Tedavisi. 167
- Başkan EB:** Pemfigusta Ne Zaman Mikofenolat. 253
- Baykal L:** Bkz. Yaylı S.
- Bilaç C:** Anogenital Kaşıntı. 97
- Çalıkoğlu EE:** Psoriasisste Konvansiyonel Tedaviler. 23
- Çalka Ö:** Hipopigmente Hastalıklarda Ayırıcı Tanı. 159
- Dereli T:** Tırnak Batması. 227
- Derviş E:** İdiyopatik Generalize Pruritus. 219
- Dicle Ö:** Saç Dermoskopisi. 65
- Doğan B, Karabacak E:** Genital Siğillerde Hasta Takibi. 205
- Doğramacı AÇ:** El Ekzemaları. 93
- Engin B, Keçici AS, Tüzün Y, Kutlubay Z:** Biyolojik Tedaviler. 27
- Engin B:** Bkz. Kutlubay Z.
- Erbil H, Yeşil H:** Güneşten Koruyucular. 191
- Erdem C:** Sanatta Veneryen Hastalıklar. 197
- Erdem T, Kara RÖ:** İmikimodun Genital Siğil Dışı Kullanımı. 271
- Gökdemir G:** Akne'de Güvenli Sistemik Tedaviler. 307
- Göksügür B, Şerefican B.** Yeni Ufuklar. 45
- Gül Ü:** Yeni Oral Kullanımlı Biyolojik Ajanlar. 263
- Gülekon A:** İleri Evre Mikozis Fungoides Tedavi Yaklaşımı. 155
- Gürel MS, Uysal SŞ:** Kronik Ürtiker Tedavi Klavuzu. 125

Kandi B. Yüz Bölgesi Bakım Ürünleri. 187

Kapıcıoğlu Y: Antiaging Kremler. 323

Kara RÖ: Bkz. Erdem T

Karabacak E: Bkz. Doğan B

Kartal Durmazlar SP: Tekrarlayan Aft. 85

Keçici AS: Bkz. Engin B, Kutlubay Z.

Koç E: Akne Konglobata. 215

Köse O: Genital Herpeste Hasta Takibi. 211

Kulaç M: Aknede Yerel Yardımcı Uygulamalar. 301

Kutlubay Z, Keçici AS, Engin B, Serdaroğlu S: Kronik Ürtikerde Omalizumab. 133

Kutlubay Z: Bkz. Engin B

Küçükoğlu R: Pemfigus Takip Kriterleri. 241

Mansur AT: Derinin T Hücreli Lenfomalarında Evreleme. 145

Önder M: Hiperpigmente Hastalıklarda Lazer Tedavisi. 319

Özcan H: Aknede Yerel Tedaviler. 285

Özkan Ş: Erken Evre Mikozis Fungoides Tedavi Yaklaşımı. 151

Öztaş MO: Nevüsten Melanoma Dermoskopi. 71

Parlak AH: Akıntılı Hastalıklarda Hasta Takibi. 327

Sarıcaoğlu H: Akne İzlerine Dermatolojik Yaklaşım. 315

Serdar ZA: Saç ve Tırnak Bakım Ürünleri. 177

Serdaroğlu S: Bkz. Kutlubay Z.

Solak Tekin N: Herpes Zosterde Aşı. 281

Şahin MT: Dermoskopi Alfabeti. 55

Şentürk N: Vizmodegib'in dermatolojideki Yeri. 259

Şerefican B: Bkz. Göksügür B.

Topal SG: Pemfigusta Ne Zaman İVİG. 247

Tunca M: Pemfigusta Ne Zaman Rituksimab. 249

Türsen Ü: Psoriasis Patogenezi. 13

Tüzün Y: Bkz. Engin B

Uysal SŞ: Bkz Gürel MS

Uzunçakmak TK: Bkz. Akdeniz N

Yaylı S, Baykal L: Sikatriyel Alopesiler: Tedavi. 109

Yeşil H: Bkz. Erbil H

Konu İndeksi

- Akıntılı Hastalıklarda Hasta Takibi. *Parlak AH.* 327
- Akne İzlerine Dermatolojik Yaklaşım. *Sarıcaoğlu H.* 315
- Akne Konglobata. *Koç E.* 215
- Akne Tedavisinde Pratik Yaklaşımlar. **285**
- Akne Güvenli Sistemik Tedaviler. *Gökdemir G.* 307
- Akne Yerele Tedaviler. *Özcan H.* 285
- Akne Yerele Yardımcı Uygulamalar. *Kulaç M.* 301
- Anogenital Kaşıntı. *Bilaç C.* 97
- Antiaging Kremeler. *Kapıcıoğlu Y.* 323
- Bacak Ülserleri. *Akdeniz N, Uzunçakmak TK.* 231
- Biyolojik Tedaviler. *Engin B, Keçici AS, Tüzün Y, Kutlubay Z.* 27
- Deri Lenfomaları. **141**
- Derinin T Hücreli Lenfomalarında Evreleme. *Mansur AT.* 145
- Dermatolojide Tedavide Yenilikler. **259**
- Dermoskopi Alfabetesi. *Şahin MT.* 55
- Dermoskopinin Pratik Kullanımı. **55**
- El Ekzemaları. *Doğramacı AÇ.* 93
- Erken Evre Mikozis Fungoides Tedavi Yaklaşımı. *Özkan Ş.* 151
- Genital Herpeste Hasta Takibi. *Köse O.* 211
- Genital Siğillerde Hasta Takibi. *Doğan B, Karabacak E.* 205
- Güneşten Koruyucular. *Erbil H, Yeşil H.* 191
- Günlük Kullanılan Kozmetik Ürünler Dermatolog Bakışı. **177**
- Herpes Zosterde Aşı. *Solak Tekin N.* 281
- Hiperpigmente Hastalıklarda Lazer Tedavisi. *Önder M.* 319
- Hipopigmente Hastalıklarda Ayırıcı Tanı. *Çalka Ö.* 159
- İdiyopatik Generalize Pruritus. *Derviş E.* 219

- İleri Evre Mikozis Fungoides Tedavi Yaklaşımı. *Gülekon A.* 155
- İmikimodun Genital Siğil Dışı Kullanımı. *Erdem T, Kara RÖ.* 271
- Kronik Ürtiker Tedavi Klavuzu. *Gürel MS, Uysal SŞ.* 125
- Kronik Ürtikerde Geleneksel Tedaviler. *Akdeniz S.* 117
- Kronik Ürtikerde Omalizumab. *Kutlubay Z, Keçici AS, Engin B, Serdaroğlu S.* 133
- Kronik Ürtikere Bakış-Dün ve Bugün. **117**
- Melasmada Medikal Tedavi. *Aksoy GG.* 173
- Nevüs Dışı Tümörler. *Akay BN.* 77
- Nevüsten Melanoma Dermoskopi. *Öztaş MO.* 71
- Pemfigus Takip Kriterleri. *Küçüköğlü R.* 241
- Pemfigus Takip ve Tedavisinde Gelişmeler. **241**
- Pemfigusta Ne Zaman İVİG. *Topal SG.* 247
- Pemfigusta Ne Zaman Mikofenolat. *Başkan EB.* 253
- Pemfigusta Ne Zaman Rituksimab. *Tunca M.* 249
- Pigment Hastalıkları Tedavisinde Ne Kadar Başarılıyız? **159**
- Psoriasis Patogenezi. *Türsen Ü.* 13
- Psoriasis Tedavisinde Neredeyiz? Alternatif ve Yenilikler. **13**
- Psoriasisde Konvansiyonel Tedaviler. *Çalikoğlu EE.* 23
- Psödolenfomaların Sınıflaması. *Adışen E.* 141
- Saç Dermoskopisi. *Dicle Ö.* 65
- Saç ve Tırnak Bakım Ürünleri. *Serdar ZA.* 177
- Sanatta Veneryen Hastalıklar. *Erdem C.* 197
- Sikatriyel Alopesiler: Tedavi. *Yaylı S, Baykal L.* 109
- Tedavisinde Zorlandığımız Hastalıklar 1. **85**
- Tedavisinde Zorlandığımız Hastalıklar 2. **215**
- Tekrarlayan Aft. *Kartal Durmazlar SP.* 85
- Tırnak Batması. *Dereli T.* 227
- Veneryen Hastalıklar. **197**

Vitiligo Tedavisi. Aydın F. 167

Vizmodegib'in dermatolojideki Yeri. Şentürk N. 259

Yeni Oral Kullanımlı Biyolojik Ajanlar. Gül Ü. 263

Yeni Ufuklar. Gökşögür N, Şereflican B. 45

Yüz Bölgesi Bakım Ürünleri. Kandi B. 187