

DERMATOLOJİDE GELİŞMELER-2

Y. TÜZÜN
S. SERDAROĞLU
E.H. AYDEMİR

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı ve
Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği, İstanbul, 1993

Dermatolojide Gelişmeler - 2

Editör:

Prof. Dr. Yalçın TÜZÜN
İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı

Yardımcı Editörler:

Doç. Dr. Server SERDAROĞLU
İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Dermatoloji Anabilim Dalı
Veneroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Ertuğrul H. AYDEMİR
İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Dermatoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Dermatolojide Gelişmeler-2

**Y. TÖZÜN
S. SERDAROĞLU
E.H. AYDEMİR**

Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği
İstanbul, 1993

ISBN 975-95676-1-X

Dizgi-Baskı: Teknografik Matbaacılık AŞ, Cemal Nadir Sokak No. 24,
Cağaloğlu, İstanbul. Tel: 527 41 65

Cilt: Barın AŞ, Boyacı Ahmet Sokak No. 6-8, Barın Han,
Çemberlitaş, İstanbul. Tel: 516 18 79

Açılış Konuşmaları

Sayın Dekanlar, Sayın Hocalarım ve Değerli Meslektaşlarım,

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı ile Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneğinin ortaklaşa düzenledikleri Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumlarından ikincisine hoş geldiniz.

Bugün Türkiye’de, derneğimizin yayın organı olan en eski dergi "Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi" ve uzun yıllardır yayınlanmakta olan "Lepra Mecmuası"nın yanı sıra, "Türkiye Klinikleri Dermatoloji", "Dermatoloji Bülteni" ve "Dermatopatoloji Dergisi" olarak beş dergi yayınlanmaktadır. Bu sayı oldukça sevindirici olup, son yılların potansiyelinin yanı sıra, dermatolojiye olan ilginin de bir göstergesidir.

1993 yılı içinde kronolojik olarak bu simpozyumun yanı sıra, biri Sivas’da ve diğeri de Nevşehir’de olmak üzere üç dermatoloji simpozyumu düzenlenmiş olması ve her birinin de ayrı ayrı ilgi görmesi, ülkemizdeki dermatolojinin hızla gelişmekte olduğunun diğeri bir göstergesidir. Böyle güçlü bir dermatoloji ortamının, artık uluslararası aktiviteleri de üstlenme zamanının geldiği inancını taşıyorum.

İşte böyle bir ortamda doğmuş bulunan Simpozyumumuzun ana amacı mezuniyet sonrası eğitimidir. Burada sunulacak olan konular ve konuşmacılar, simpozyum düzenleme kurulu tarafından saptanmıştır. Simpozyumda işlenecek konular sizlere yine, kitap halinde daha sonra ulaşacaktır. Bundan sonraki simpozyumumuzda işlenmesini arzu ettiğiniz konuları anket formlarında belirtmeniz, konu dağıtımında bizlere yardımcı olacaktır.

Simpozyuma göstermiş olduğunuz ilgi nedeniyle gerek Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı olarak, gerekse Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği olarak çok kıvançlı olduğumuzu belirtmek istiyorum.

II. Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumunu hazırlamamız sırasında bizden her türlü yardımı esirgemeyen tüm kişi ve kuruluşlara Anabilim Dalımız ve Derneğimiz adına şükranlarımızı sunmayı borç biliyoruz.

Prof. Dr. Yalçın TÜZÜN
İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı

Sayın Dekanlar, Muhterem Hocalarım, Kıymetli Meslektaşlarım, Sevgili Öğrencilerim, T.R.T. ve Basının Sayın Delegeleri, Saygıdeğer Hanımefendiler ve Beyefendiler;

Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumlarından İkincisinin Açılışına hoş geldiniz.

Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği ile Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Ana Bilim Dalının birlikte her iki yılda bir düzenlediği Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumun ikincisini düzenlemekten gururlu ve kıvançlıyız.

İlk simpozyumu izleyip yaşadığınız gibi bu sefer de bütün imkanlarımızı kullanarak kusursuz, muntazam, sosyal içeriği zengin, bilimsel düzeyi yüksek bir simpozyum yapmak için çalıştık. Amacımız Türk Dermatolojisini çağdaş Dermatolojinin bilimsel seviyesine yükseltmektir. Bütün bu çalışmalara rağmen eksikliklerimiz olabilir. Bunları sizlerin hoşgörülerine bırakıyorum.

Elinizdeki Simpozyum programında görüldüğü üzere yurdumuzun çeşitli Üniversiteleri ve Hastanelerine ait değerli Öğretim Üyeleri tarafından en yeni bilgilerin ışığı altında çok değerli konularda bildiriler sunulacaktır. Ayrıca simpozyumda Stanford Üniversitesinden Prof. Dr. med. Eugene Farber, Thomas Jeferson Üniversitesinden Prof. Dr. med. Lawrence Parish, Saint Louis Üniversitesinden Prof. Dr. med. Jean Civatte, Avustralya'dan Dr. Hamish Dyer Dermatolojinin önemli konularında en yeni görüşlerini sunacaklar. Bizlerin isteğini kırmayarak gönülden konferans vermek üzere simpozyumumuza gelmekle bizleri onurlandıran yurt dışından gelen sayın konuklara ve değerli bilim adamlarına derneğimiz adına huzurlarınızda teşekkür ederim. Bu bildirileri bir simpozyum kitabı halinde bastırarak sizlere en kısa sürede sunacağız.

Birinci simpozyumda olduğu gibi bugün de çok değerli bilimsel bir t6reni izleme fırsatı bulacağız. T6rk Dermatoloji Derneği, Deri ve Z6hrevi Hastalıklar Derneğinin değerli 6yesi ve S.S.B.Haseki Hastanesi Deri Hastalıkları Kliniği eski Őeflerinden merhum Dr.Kemal Turgut'un adına ailesi tarafından Dermatoloji alanında başarılı bilimsel 3 esere verilmek 6zere 6d6ller konmuştur. Dr.Kemal Turgut Araştırma 6d6l6 adı verilen bu 6d6ller, her iki yılda bir Deri ve Z6hrevi Hastalıklar Derneğinin d6zenleyeceği bir simpozyumda veya bilimsel toplantıda verilecektir. İŞte bu 6d6l t6reninin ikincisini izleyeceğiz.

Simpozyumun hazırlanmasında bizi destekleyen ve yardımlarını esirgeme-
yen t6m kişi ve kuruluşlara sonsuz teŐekk6rlerimi bildiririm. Simpozyumun
b6t6n meslektaŐlarıma, T6rk ve D6nya Tıbbına yararlı ve başarılı olmasını di-
leyerek saygılarımı sunarım.

Prof. Dr. Agop KOTOĞYAN
Deri ve Z6hrevi Hastalıklar
Derneği Başkanı

II. Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumuna Katılanlar

Gülnur ABA

Alparslan ACAR

M. Coşkun ACAY

Akil Muhtar AÇIKALIN

Nilüfer AKGÜN

Ercan AKIN

Sevinç AKKAYA

Meriç AKSOY

Birsen AKSÜ

Varol Lütfü AKSUNGUR

Nezaket AKYÜREK

Oya ALPAN

Sibel ALPER

Ali Eren ALPTEKİN

İlknur ALTUNAY

Rana Y. ANADOLU

Rebiay APAYDIN

Ahmet ARPACI

Yücel ATAKARA

Ulviye ATILGANOĞLU

Gülgün ATILLA

Nuran ATMANOĞLU

Bekir AYBEY

Ertuğrul H. AYDEMİR

İkbal AYDINGÖZ

Ülkü AYTAÇ

Aygül BAKSÜ

Nazila BARAHMANI

Fehmi BARAN

Orhan BARANSÜ

İdil BAŞ

Halil BEYAZIT

Azime BELÜL

Emine BETİN

Cengiz BIÇAKÇI

Rifat BİÇEN

Reyhan BİLGİNER

Sevim BİRO

Ümit BOSTANCI

Ekin BOZKURT

Müfide BOZKÜRK

Gülnaz BURACI

Şenda CAMBAZOĞLU

İnci CANDAN

Gülten CANSIZ

Ferheng CEMŞİTZADE

Jean CIVATTE

Ahmet CİLARA

Saniye ÇINAR
 Zambak DAL
 Denizhan DEĞİRMENCİOĞLU
 Zeynep DEMİRÇAY
 Cem'i DEMİROĞLU
 Tuğrul DERELİ
 Emine DERVİŞ
 Filiz DİLER
 Tevhide DİNÇER
 Fatoş DİNİZ
 Murad DOĞANTAN
 F.Nur DORAK
 Önder DURLANIK
 Hamish M. DYER
 Hayat EGEL
 Zerrin ERCİYES
 Mehmet ERÇAĞ
 Cengizhan ERDEM
 Nükhet ERDEMLİ
 Sevgi ERDOĞAN
 Gönül ERGENEKON
 Lütfiye ERSOY
 Mümin ERSOY
 Vehip ERTUĞRUL
 Güneş ERTÜRK
 Zeynep ERYILMAZ
 Nilgün FAKİOĞLU
 Eugen M. FARBER
 Handan FERHANOĞLU
 Baharistan FORTA
 Kerim GADERİ
 Vildan GEMİCİ
 Tülay GENÇOĞLU
 Nazmi GEYİK
 Gökhan GÖKLER
 Zerrin GÖKŞİN
 Adnan GÖRGÜLÜ
 Sevil GÜNDÜZ
 Güler GÜNERHAN
 Ali Tahsin GÜNEŞ
 Osman GÜNEY
 Oya GÜRBÜZ
 Özen GÜRBÜZ
 Hasan GÜRCÜ
 Mehmet Ali GÜRER
 Yavuz HARMANYERİ
 Hüseyin HASANİ
 Özdemir HASANOĞLU
 Öznur HASANOĞLU
 İbrahim HAZİNİ
 Berna HİÇDÖNMEZ
 Nilser İLTER
 Özdemir İLTER
 Işıl İNANIR
 Hürol İNSEL
 Aydın İŞÇİMEN
 Özlem KARABUDAK
 Ayşen KARADUMAN
 Şerife KARAGÜLLE
 Aynur KARAOĞLU
 Lale KAREL
 Cevat KARGAR
 Necdet KARTAL
 Duran KAVALA
 Mukaddes KAVALA
 İlknur KAYA
 Ayışıl KAYALI
 Leyla KAYIHAN

Ali Can KAZANDI
 Rahale KHALILAZAR
 Sevil KILCI
 Işık KILIÇ
 Ümmühan KİREMİTÇİ
 Suna KOCAOĞLAN
 Dilek KOÇBALKAN
 Kadriye KOÇ
 Yıldray KORKMAZ
 Birgül KÖRÜKÇÜ
 Sabahat KOT
 Agop KOTOĞYAN
 Melda KOYUNCU
 Afet KÖSE
 Osman KÖSE
 Vahe KÖSEM
 Adem KÖŞLÜ
 Yılmaz KUKUL
 Ayşe Seza KUNTER
 Yasemin KURAL
 Meltem KUTLAR
 Salih KÜÇÜKOĞLU
 Orhan KÜLAHÇI
 Metin MADEN
 Mine Utku MADEN
 Shahriar MAKKI
 Tülin MANSUR
 Nazan MARTI
 Mehmet MARUFİHAH
 M.Cem MAT
 Herman MAYISOĞLU
 Hamdi R. MEMİŞOĞLU
 Ethem MERCAN
 Ali Nihat MINDIKOĞLU

Ece MOFİDİ
 Meryem S. MOGHADAM
 Hüseyin MOLLAZİZ
 Media MURT
 Özalp NASIFOĞLU
 Marina NAZARBAGHI
 Faruk NEMLİOĞLU
 Perihan NİŞANCI
 Oya OĞUZ
 Nahide ONSUN
 Hamdo OTHMAN
 Nevzat ÖKE
 Neşe ÖLÇÜCÜ
 Meltem ÖNDER
 Hayat ÖZ
 Gülay ÖZCAN
 Sedat ÖZÇELİK
 Fezai ÖZDEMİR
 Şevki ÖZDEMİR
 Füsün ÖZDER
 Şebnem ÖZKAN
 Müzeyyen ÖZKILIÇ
 Ahmet ÖZTÜRK
 Günseli ÖZTÜRK
 Erçin ÖZÜNTÜRK
 L.Charles PARISH
 M.Mehmet PARLAK
 Kemal PARLAT
 Ferit PİŞKİN
 Süleyman PİŞKİN
 Ülgen POYRAZ
 Cemşit ROŞENİ
 Salim SAÇAR
 Zeynep SANSOY

Nurhan SARAÇOĞLU
Rıfkiye SARICA
Hafit SAVAŞKAN
Funda SAYRAK
Dilek SELÇUKİ
Server SERDAROĞLU
Ralfi SİNGER
Özlem SUI
Gül Sibel SÜDOĞAN
Tuncay ŞABANOĞLU
Özlem ŞEN
Şölen ŞEN
Nükhet TANKURT
Ahmet TANYALDIRIK
Atıf TAŞPINAR
Nesrin TATLI
Reyhan TAYAN
Deniz TERZİOĞLU
Arpi TIRPANCI
Necdet TOKGÖZ
Eveay TOMRUK
Asuman TORUN
Fatma TOSUN
Zafer TOSUN
Sibel TOZAKI
Hülya TUFAN
Osama TULİMAT

Şükran TUNALI
Suna TUNCER
Gerti TUNUS
A.Yaşar TURANLI
Sevim TÜRE
Binnur TÜZÜN
Yalçın TÜZÜN
Işın ULUÇ
Metin UTKU
Tülin UYGUR
Funda UYKAR
Kamer ÜDÜN
Ayşe ÜNAL
Gaye ÜNAL
İdil ÜNAL
Ayşe ÜNÜVAR
Meltem ÜSTÜNŞOY
Orhan VAİZOĞLU
Şemsa E. VEZİROĞLU
Hasan YAZICI
Özlem YEREBAKAN
Güngör YILMAZ
Ayşegül YOLUKLAR
Nilgün YÖNTEN
Deniz YÜCELTEN
Tülin YÜKSEL
Esra ZEYTİNOĞLU

Yazarlar

Doç. Dr. Alpaslan ACAR

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Adana

Prof. Dr. Sevinç AKKAYA

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

Yard. Doç. Dr. Varol AKSUNGUR

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Adana

Prof. Dr. Ertuğrul H. AYDEMİR

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, İstanbul

Prof. Dr. Orhan BARANSÜ

İstanbul Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Veneroloji Bilim Dalı Başkanı, İstanbul

Prof. Dr. Jean CIVATTE

Saint-Louis Hastanesi, Dermatoloji Bölümü Emekli Öğretim Üyesi, Paris

Dr. Hamish M. DYER

İskoçya Aberdeen Üniversitesi, Embriyoloji ve Yapısal Biyoloji Bölümü Eski Öğretim görevlisi, Aberdeen

Prof. Dr. Gönül ERGENEKON

Beyoğlu Hastanesi, Dermatoloji Kliniği Şefi, İstanbul

Prof. Dr. Eugene M. FARBER

Stanford Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Bölümü Emekli Öğretim Üyesi, Psoriasis Araştırma Enstitüsü Başkanı, California

Prof. Dr. Ali Tahsin GÜNEŞ

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

Yard. Doç. Dr. Oya GÜRBÜZ

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

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜRER

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

Prof. Dr. Özdemir İLTER

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, İstanbul

Yard. Doç. Dr. Ayşen KARADUMAN

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Adana

Prof. Dr. Sabahat KOT

Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekanı, Dermatoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Erzurum

Prof. Dr. Agop KOTOĞYAN

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Veneroloji Bilim Dalı Başkanı, İstanbul

Doç. Dr. Adem KÖŞLÜ

Şişli Etfal Hastanesi Dermatoloji Kliniği Şefi, İstanbul

Doç. Dr. M. Cem MAT

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, İstanbul

Prof. Dr. Ali Nihat MINDİKOĞLU

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, İstanbul

Doç. Dr. Nahide ONSUN

Vakıf Guraba Hastanesi Dermatoloji Kliniği Şefi, İstanbul

Prof. Dr. Lawrence C. PARISH

Thomas Jefferson Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Bölümü Öğretim Üyesi, Philadelphia

Prof. Dr. Hafit SAVAŞKAN

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, İstanbul

Doç. Dr. Server SERDAROĞLU

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, İstanbul

Prof. Dr. Atıf TAŞPINAR

Ankara Üniversitesi, İbni Sina Hastanesi, Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı, Ankara

Prof. Dr. Şükran TUNALI

Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Bursa

Prof. Dr. Ahmet Yaşar TURANLI

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı, Samsun

Uzm. Dr. Binnur TÜZÜN

İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi (DETAM), İstanbul

Prof. Dr. Yalçın TÜZÜN

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı, İstanbul

Doç. Dr. Orhan VAİZOĞLU

ETH İlaç Teknolojisi Öğretim Görevlisi, Zürih

Prof. Dr. Hasan YAZICI

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı Başkanı, İstanbul

İçindekiler

Diabetes mellitusta görülen deri değişiklikleri-2: Genel görüşler ve diyabetik ayak. H. Savaşkan, B. Tüzün	17
Sifiliz serolojisinde yenilikler. A. Kotoğyan, S. Serdaroğlu	27
Anogenital HPV infeksiyonları. S. Serdaroğlu, Y. Tüzün	33
Dermatoloji tarihi. L.C. Parish, H. Beerman	45
Türk dermatoloji tarihi. A. Köşlü	54
Böbrek hastalıklarında deri bulguları. S. Kot	67
Kutanöz inflamasyon. G. Ergenekon, H. Tufan	75
Dermatolojide antihistaminiklerin rolü. H. Dyer	92
Paterji fenomeni. M.C. Mat, Y. Tüzün	97
Ekstrakorporeal tedaviler. E.H. Aydemir	110
HIV infeksiyonunda dermatolojik bulgular. O. Baransü	119
Kutanöz leishmaniasis. H.R. Memişoğlu	132
Geriatric dermatolojide mikronutrisyonun önemi. N. Onsun	148
Akne patofizyolojisi. M.A. Acar, V.L. Aksungur	161
Gebelerde dermatolojik tedavi. M.A. Gürer	172
Deriden ilaç penetrasyonuna etki eden faktörler. O. Vaizoğlu	185
Dermatoskopi. A.T. Güneş, O. Avcı, Ş. Özkan	192

Psoriasis patogenezinde psikonöroimmunolojinin yeri. E.M. Farber	202
Metastatik malign melanom tedavisinde yeni bir ilaç: Fotemustin. J. Civatte ..	206
Saçlı deri dermatozlarında topik tedavi. A. Taşpınar	210
Alopesilerin cerrahi tedavisinde doku genişleticilerin yeri. A.N. Mındıkoğlu	219
Derinin yaş dönümü değişiklikleri. A. Karaduman, S. Akkaya	224
Granümatöz dermatitlerde histopatolojik yaklaşım. O. Gürbüz	237
Dermatolojide prenatal tanı. A.Y. Turanlı	241
Sistemik lupus eritematozus (Cerrahpaşa deneyimi). H. Yazıcı	248
Mukozanın immun sistemdeki yeri. Ö. İlter	251
İndeks	259

Diabetes Mellitusta Görülen Deri Değişiklikleri-2 GENEL GÖRÜŞLER VE DİYABETİK AYAK

Prof. Dr. Hafit SAVAŞKAN, Uzm. Dr. Binnur TÜZÜN

GENEL GÖRÜŞLER

insülin keşfedildiğinde diyabetin tamamen çözüldüğü zannedilmişti. Fakat sonradan anlaşıldığına göre, insülin tedavisi diyabetin sadece bazı tezahürlerini önlemektedir. Hastaların hala bir çok komplikasyon gösterdiği ortadadır. Medikal tedavideki ilerlemeler, bazı akut ve hayatı tehdit eden diyabetik koma veya infeksiyonları tedavi edebilmekten ibarettir. Ayrıca hastaların yaşam sürelerinin uzaması, hastalığın diğer tezahürlerinin de ortaya çıkmasına yol açmıştır. Diyabetin komplikasyonlarını tedavi etmek oldukça güçtür. Diyabetikler, nondiyabetiklere oranla daha kısa yaşam süresine sahiptirler. Diyabetikler, erken çıkışlı ve hızlı ilerleyen ateroskleroz gösterirler. Ölüm oranı çoğunlukla bu duruma atfedilebilir. Körlük, şiddetli nöropati, böbrek yetersizliği, diyabetin sık rastlanan sonuçlarındandır. Hiç bir organ sistemi diyabetin etkilerinden muaf değilmiş gibi gözükmemektedir.¹

Diyabetin etkilediği organlardan biri de deridir. Deri tezahürleri çok sayıdadır. Önemsiz bir belirti kadar, hayatı tehdit eden bir belirti ile de karşılaşabiliriz. Hiç bir deri belirtisi hastalık için patognomonik değildir.¹⁻¹³

Diabetes mellitusta deri tutulumunun sıklığı nedir? Patognomonik bir deri bulgusu olmadığı için, bugüne kadar bildirilen tüm deri bulguları nondiyabetik kişilerde de belli bir oranda bulunmaktadır. Sık olmayan bulgular incelendiğinde ters sonuçlar ortaya çıkabilir. Nekrobiyozis lipoidika diabetikorumu diyabetiklerin % 0.5'inden daha az bir kısmında rastlanırken, sarı tırnak gibi sık görülen fenomenler aynı popülasyonun % 50'sinde görülebilmektedir.

Deri tutulmasının sıklığı incelenirken, hangi belirtilerin bu kapsam içine alınacağına nasıl karar verilebilir? Örneğin çok sık rastlanan bir deri belirtisi olan molluskum pendulum bu kapsam içine alınmalı mıdır? Molluskum pendulumların diyabet-

te sık olarak gözleendiği ilk kez *New England Journal of Medicine*'de¹⁴ yayınlandı-ğundan beri doğrulanmamış ilginç bir gözlemdir. Eğer bu deri belirtisi de kapsam içi- ne alınırsa diyabetik deri belirtilerinin sıklığı artacaktır. Eski çalışmaları gözden ge- çirmek konusunda da problem bulunmaktadır. Çünkü eski ve yeni diyabet kriterleri arasında da fark bulunmaktadır. Tablo l'de, Amerikan Diyabet Cemiyetinin kriterle- rini dolduran diyabetiklerde gözlenen deri belirtileri gösterilmektedir. Kontrollere gö- re diyabetiklerde belirgin şekilde daha sık görülen bu deri belirtileri incelendiğinde hastaların % 100'ünde bu belirtilerden en az iki veya daha çoğu bir arada gözlen- mektedir. Diabetle beraber gözlenen bir çok deri belirtisinin patogenezi bilinme- mektedir. Diyabetin tüm formlarında ortak olarak bulunan bir faktör hiperglisemi- dir.¹

Tablo I. *Diabetes mellitusta Sık Görülen Deri Belirtileri*

Sklerodaktili	% 80
Tırnak yatağı telenjiyektazileri	% 65
Belirgin yüz kırmızılığı	% 59
Molluskum pendulum	% 55
Diyabetik dermopati	% 54
Sarı deri	% 51
Sarı tırnaklar	% 50
Ayakta peteşiler	% 21
Ödem	% 17

Derideki Glikoz

Normal bir insan epidermisi, kan konsantrasyonunun yaklaşık olarak yarısı kadar glikoz içerir. Derinin glikoz içeri- ği topografik alana bağlı olarak biraz de- ğişir. Epidermal glikozun % 25'i intrasel- lülerdir. Glikozun epidermis içine memb- ran transportu insüline bağımlı değildir. Hekzokinaza bağımlıdır ve glikoz, hücre içinde glikoz-6-fosfata dönüşür. Bu hek-

zokinaz kapısı ATP'nin düşük konsantrasyonlarında ve ADP'nin yüksek konsantrasyonlarında inhibe olur.

Diyabetiklerde deri glikozunun kan glikozuna oranı normallere oranla daha yük- sektir. Deri infeksiyonlarında bu oran daha da yükselir. Hiperglisemi ve ketoz, sap- rofit organizmaların şiddetli infeksiyonuna neden olur.

Epidermal glikoz seviyesinin yükselmesi, başka hangi yolla deriyi etkileyebilir? Normal dokuda glikoz, epidermal hücreler için bir büyüme faktörüdür. Hasta kişiler- de epidermal hücre kitlesinin arttığına dair bazı kanıtlar bulunmaktadır. Bunlardan biri, deride molluskum pendulumların artmış olmasıdır.

Hiperglisemisi olanlarda el parmakları arasındaki deriden kağıtla veya selofanla deri soyma yöntemiyle yapılan ölçümlerde deri glikoz seviyelerinde genellikle artış saptanır. Fakat bu seviye, parmaktan parmağa değişiklik gösterir. Kan seviyesi 300 mg/dL'nin üzerine çıktığında da deride glikoz saptanamaz.¹

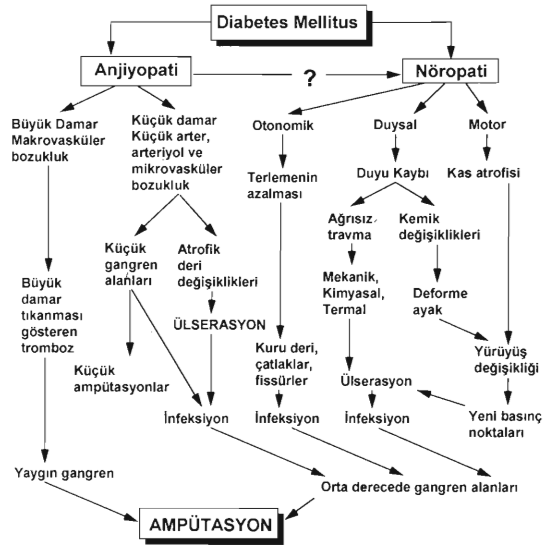
Glikoz artışının dermis üzerine etkisi nedir? Son yıllarda elde edilen kanıtlara göre dermis tutulması, diğer organ tutulmalarına paraleldir. Diabetes mellitusta görülen patolojik olayların çoğu normal yaşlanma olayları ile idantiktir. Ancak bu olaylar diyabetiklerde çok daha erken gelişir. Yaşlılık ve diyabette görülen ana değişiklik, kollagenin çapraz bağlanmasındaki artıştır. Bu durum molekülün mekanik özelliklerini değiştirir.^{15,16}

Yeni bir büyük keşif, hemoglobinin nonenzimatik glikozilasyonunun gösterilmesidir. Hemoglobinin glikozillenme seviyesi diyabetik kontrolün göstergesidir. Bu reaksiyon sadece hemoglobin için geçerli değildir. Albümin ve kollagen için de geçerlidir.

Nonenzimatik glikozilasyonla kollagen molekülünde yeniden düzenlenme olur ve çapraz bağlanmalar artar.¹⁷⁻²² İnsan yaşı tendon kollagen örneklerinin enzimatik sindirilme süresi ile uyumludur. Fakat juvenil diabetes mellituslu hastalar bu duruma uyum göstermez. Çünkü bu hastaların deneysel olarak belirlenen yaşları, aktüel yaşlarının çok üstündedir.¹

DIYABETİK AYAK

İnsan ayağı mekanik bir şaheserdir. 29 eklem, ki bunların 8 tanesi ana eklemdir, 26 kemik ve 42 kas içerir. Ayak tabanı vücudun en geniş keratinize epidermis alanıdır. Tekrarlanan yürüyüşler bu keratinizasyonu artırır ve kallus oluşumu gözlenir. Bu kallus alanları yıkım ve ülserasyona eğilimlidir. Diyabetik ayakta kemik ve eklem problemleri ile beraber vasküler hastalık ve nöropati bulunmaktadır (Şekil 1). Nöropati gelişmesinde iskemik değişikliklerin bir dereceye kadar rolü bulunmaktadır. Çünkü sinirlerin vazo nervozumu da tutulmaktadır. Nöropati ayağın şeklini değiştiren yeni basınç noktalarının oluşmasına neden olur. Daha sonra ise



Şekil 1. Diyabetik ayak lezyonlarının patogenezi

kallus ve basınç noktalarında ülserasyon oluşur. Kanlanmadaki eksiklik nedeniyle de bu lezyonların iyileşmesi gecikir. Lezyonlar genişler, infeksiyon gelişir ve yayılır, gangren gelişir ve en sonunda amputasyon gereksinimi doğar. İnfeksiyon, diyabetiklerde daha kötü gidişlidir. Çünkü artmış glikoz kan seviyesi lökosit fonksiyonlarına etkilidir. Bu nedenle infeksiyonu olan hastalarda glikoz kan seviyesi 200 mg/dL'nin altında tutulmalıdır. Ateroskleroz da infeksiyon tedavisini güçleştirir. Çünkü olay yerine lökositlerin ve parenteral antibiyotiklerin gelişi engellenir. Diyabetik ayaktaki infeksiyonlar mikst karakterlidir. Her iki aerob (stafilokok ve streptokok) ve aneoroblardan en çok *Bacteroides fragilis* beraber bulunur. Bu nedenle hem aerobik hem de anaerobik bakteri kültürleri yapılmalıdır. İnfeksiyonlu diyabetikler mikrotrombüs geliştirme eğilimindedirler. Mikrotrombüs iskemik değişikliklerin artmasına ve gangren gelişmesine yol açar. Buna ek olarak diyabetikler trombosit agregasyonuna da meyillidirler. Bu durum daha fazla mikrotrombüs gelişmesine neden olur.

Vasküler Hastalık

Diabetes mellitusta periferik vasküler hastalık hem büyük, hem de küçük damarları tutar. Diyabetiklerdeki makroanjyopati, nondiyabetiklerinkinden biraz farklıdır. Her iki grupta da damarların medya ve intima tabakalarında lipid, kolesterol ve kalsiyum birikir, fakat kantitatif olarak diyabetiklerde birikim daha fazladır. Diyabetiklerde genellikle diz altı bacak bölgesinin damarları tutulur. Diyabetiklerde görülen proksimal vasküler hastalıklar aterosklerotik karakterdedir, diyabetojenik makroanjyopati değildir. Proksimal vasküler hastalık oranı diyabetiklerde ve nondiyabetiklerde aynıdır. Diyabetik ve nondiyabetikler arasındaki önemli farklılık yaygın küçük damar hastalığındadır (Tablo II). Bu küçük arter ve arteriollerin tıkanması ile diyabetiklerde küçük yama şeklinde gangren alanları ortaya çıkar. Dorsalis pedis ve tibialis posterior nabızları alınabilen diyabetik hastaların 1/3'ünde ayak parmaklarında küçük gangren alanları bulunmaktadır.

Periferik vasküler hastalığın objektif ve sübjektif bulguları Tablo III'de gösterilmektedir. Periferik vasküler hastalığın en sık görülen bulgusu kesik topallamadır. Kesik topallamadaki ağrı dejeneratif artritik değişiklikler, disk hastalıkları, omurilik tümörleri, tromboflebit, anemi ve miksödemdeki ağrıdan ayırt edilmelidir. Kesik topallamada hasta yürürken ağrı hisseder ve yürümeyi kesince ağrı kaybolur. Hastanın oturması gerekmez. Kesik topallamadaki ağrı kaslardaki iskemiye bağlıdır. Periferik vasküler hastalığın diğer bir belirtisi soğuk ayaklardır. Soğuk ayaklar hastayı sıcak su torbası veya şişesi kullanmaya iter. Ayak duyarsız olduğundan bu durum yanıklarla sonuçlanabilir. Isıtılan derinin kan akımı ihtiyacı normale göre 10 kat artar.

Mikrovasküler hastalık olduğunda bu gereksinim karşılanamaz, deri yıkımı ve ülserasyon olur.

Tablo II. Diabetik ve Nondiabetik Periferik Vasküler Hastalık Arasındaki Farklar

Periferik Vasküler Hastalığın Özellikleri	Diabetik	Nondiabetik
Klinik	Daha sık, Genç hasta, Daha hızlı	Daha nadir, Yaşlı hasta, Daha yavaş
Erkek / Kadın Oranı	2 / 1	30 / 1
Tıkanma	Çok segmentte	Tek segmentte
Kollateraller	Tutulmuştur	Çoğu kez normaldir
Alt ekstremitte	Bilateral	Unilateral
Damar tutulması	Tibiyaller, Peronealler, Küçük damarlar, arteriyoller	Aort, İlyak, Femoral
Gangren	Ayak ve parmaklarda yer yer	Yaygın
Ampütasyonda hastane ölümleri	Yaklaşık % 10	Son derece seyrek

Tablo III. Diabetik Alt Ekstremitelerdeki Vasküler Hastalığın Belirtileri

– Claudicatio intermittens	– Oturma kızanklığı	– Kalınlaşmış tırnaklar,
– Soğuk ayak	– Ekstremitenin kaldırılmasından sonra venöz dolumda gecikmenin ortaya çıkması	buna çoğu kez eşlik eden mantar infeksiyonları
– Gece ağrısı	– Subkutan yağ dokusunda atrofi	– Elevasyonla beyazlaşma
– Oturunca geçen gece ve dinlenme ağrısı	– Derinin parlak görünüm alması	– Ayak parmağı kıl kaybı
– Nabız yokluğu		– Gangren

Dinlenme ağrısı en az iki belirgin arteriyel bloğun olduğunu gösterir. Nedeni sinir iskemisidir. Ağrının yoğunluğu artarak devam eder. Gece ağrı olduğunda narkotiklerin kullanılması gerekebilir. Dinlenme ağrısı oturmakla geçer, ısı, ayağı kaldırma ve egzersizle şiddetlenir. Genellikle dinlenme ağrısından daha önce gece gelen iskemik ağrı olur. Bu ağrı geceleri alt ekstremitenin perfüzyonundaki azalmaya bağlı olarak gelişir. Gece ağrısı ve dinlenme ağrısı anjiyografi ve vasküler cerrahi için indikasyon yaratır. Nabız alınmaması periferik vasküler hastalığın en belirgin kanıtıdır. Kesik topallamada femoral ve ayak nabızları alınırken, popliteal nabız alınmaz. Hasta biraz yürütülürse ayak soluklaşır ve ayak nabızı kaybolur. Hasta sırt üstü yatar pozisyonda iken bacak 45 derecelik açıyla kaldırıldığında ayaklarda solukluk gözlenmesi, iskemi için çok değerli bir bulgudur. Oturma pozisyonunda venöz ve kapiller dolum süresi 15 saniyenin altındadır. İskemik ekstremitede bu süre

uzar. Şiddetli periferik vasküler hastalık durumunda oturma pozisyonunda ekstremitelerde kırmızıdır. Variköz venleri olan hastalarda bu kırmızılık venöz staza bağlı olabilir.

Diğer iskemik değişiklikler parlak, atrofik ve soğuk deridir. Vasküler yetersizlik ilerlediğinde ayak sırtındaki kıllar kaybolur. Tırnaklar kalınlaşır ve sıklıkla sekonder mantar infeksiyonları gelişir. Kanlanma bozukluğuna bağlı olarak tırnak uzaması yavaşlar. Daha ileri devrelerde subkutan yağ dokusu azalır. Küçük travmalar bile bu atrofik deride ülser geliştirebilirler. İskemide bu değişiklikler yavaş bir şekilde, trombus veya embolide ise çok hızlı gelişir. Embolide solukluk trombastakinden daha fazladır. Tutulan ekstremiteler mum gibi ve limon sarısı renkte olur.

Nöropati

Otonom, duyuusal ve motor sinir fonksiyonlarının kaybını içeren nöropati sonunda ayakta ampütasyona yol açar. Otonom tutulma terlemeyi azaltır. Deri kuru, çatlak ve fissürlü hale geldiğinden kolayca infekte olur. Duyu kaybı sonucu ayak mekanik, kimyasal ve ısı travmalarına açık hale gelir. Tırnak batması durumunda hasta ağrı hissetmediği için tedaviyi geciktirir ve infeksiyon sonucu osteomyelit gelişebilir. Diyabetiklerde sık olarak rastlanan nöropatik bir lezyon da Charcot ayağıdır. Ayak ters dönmeye başlar, kısılır, arkus kaybolur, ayak beşik ayağının tabanı gibi bir şekil alabilir. Bu alan kolayca yıkıma uğrar ve ülser oluşur. Charcot ayağı sıcak, şiş ve kırmızıdır ve ağrı da olabilir. Nabızlar normal olarak alınır. Kemikler osteomyelit değil, nöropatiden dolayı parçalanmıştır. Nöropati alt ekstremitelerde genellikle bilateral ve simetrik olma eğilimindedir. Semptomları ağrı ve parestezi ile beraber paradoksal olarak ağrı ve ısı hissi azalması ile karakterizedir. Parestezi kendini ağrı, yanma ve karıncalanma şeklinde belli eder. Ağrı şiddetli ve bıçak saplanır tarzdadır. Sıklıkla geceleri daha şiddetlidir. Bazı vakalarda geceleri narkotikler gerekebilir. Ağrılı diyabetik nöropati için amitriptilin (geceleri 25-75 mg) ve flufenazin dihidroklorid (1 mg X 2 veya X 3) kullanılabilir. Amitriptilin kullanılan yaşlı hastalar kalp hastalığı yönünden takip edilmelidir. Flufenazin ise Parkinson belirtilerine yol açabilir.

Tedavi planında ilk adım periferik vasküler hastalık ve nöropatinin varlığı ve derecesinin saptanmasıdır. Diğer adımlar; risk faktörlerini azaltmak, mümkünse sirkülasyonu düzeltmek, ayak ülserlerinin tedavisi, diğer disiplinlerle ortak çalışmak, ayak problemlerini önlemek için hastaların eğitimidir.

Risk faktörleri

Yaş, süre ve genetik faktörler gibi düzeltilemeyen risk faktörleri yanında sigara gibi düzeltilebilen faktörler bulunmaktadır. Hastaların sigara içmeleri kesinlikle ön-

lenmelidir. Kontrol altına alınabilecek bir diğer risk faktörü hipertansiyondur. Sistolik ve diyastolik kan basıncının her ikisi de kontrol altına alınmalıdır. Hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi de kontrol altına alınabilir. Trombositlerin artmış adhezyon ve aderansını düzeltebilecek herhangi bir etkili antitrombosit tedavi bugüne kadar bildirilmemiştir.

Diyabetik Ayak Yaraları

Ayak ülserleri olan hastaların en önemli dezavantajı yaralarının büyüklüğüne rağmen ağrılarının olmayışıdır. Bu nedenle yürümeyi sürdürürler. En iyisi hastaların hastanede tedavileridir. Ülser tedavisinde proteolitik enzimler, topikal antibiyotikler, antimikrobiyel ajanlar kullanılır. Fakat en önemlisi hastaların ayakları üstüne basmamaları, mekanik debridman ve parenteral antibiyotiklerdir.

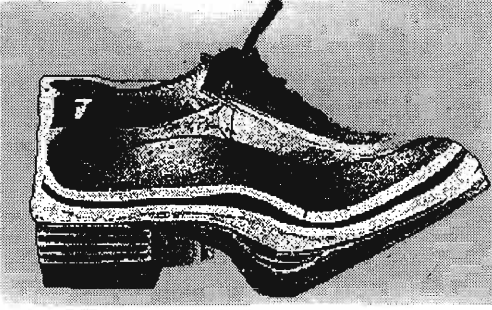
Grup Çalışması

Diyabetik ayak problemlerini çözmek multidisipliner bir çalışmayı gerektirir. Takımın üyeleri pratisyen hekim, diyabetçi, radyolog, vasküler cerrah, infeksiyon hastalıkları uzmanı, nörolog²³ ve dermatolog olmalıdır.

Hasta Eğitimi

Diyabetik ayak, diyabetteki başlıca komplikasyon sayılabilir. Çünkü hastalar ağrı hissetmediklerinden küçük yaraları ciddiye almazlar. Hekim ise muayene etmek için hastanın şikayet edip ayakkabısını çıkarmasını bekler. Cerrahlar kolayca amputasyon önerirler. En iyisi hastaların senede üç veya dört kez rutin olarak ayak muayenesinden geçmeleridir. Hastalar ağrı duymadıklarını bilmezler. Bu nedenle hastalar ve yakın çevreleri bu konuda bilinçlendirilmelidir. Dikkat edilecek konular beş ana başlık altında incelenmelidir. 1.Duyu seviyesi 2.Direkt hasar 3.İskemi veya lokal kansızlık 4.Tekrarlayan streten dolayı inflamasyon 5. İnfeksiyon.

1. Duyu seviyesi: Diyabetiklerde ayak tamamen duyarsız değildir. Duyu kaybı dereceli olarak ve kısmen oluşur. Açık olarak belirlenebilecek bir nokta veya seviye yoktur. Bir deri segmentindeki sinir uçlarının % 50'sinin kaybı durumunda dahi hastalar tüm duyuları hissetmektedirler. Yalnızca daha kuvvetli bir stimulus gerekir. İyi bir soru, neden diyabetiklerde ayak bu kadar sık tutuluyor değil, neden normal kişilerde ayak bu kadar sık tutulmuyor olmalıdır. Bu sorunun cevabı duyu feedback sistemidir. Duyu feedback'i ile ayak herhangi bir rahatsızlık hissine karşı uyanık tutulur. Ayak buna göre basacağı yeri belirler. Bu his bir ağrı değildir. Daha çok bir reflekstir. Hastanın duyu feedback'indeki defekt onu bu konuda daha uyanık olmak üzere uyararak kısmen kapatılabilir. Diyabetin kendisi ayağı harap etmez, kanlanmadaki eksiklik ve duyu kaybı buna neden olur.



Şekil 2. Beşik ayakkabı

2. *Direkt hasar*: Direkt hasar genellikle üzerine basılan keskin cisimler veya ısı nedeniyle oluşur. Çıplak ayakla yürümek, sandalet kullanmak direkt hasar oluşmasını kolaylaştırır. Hastalara çıplak ayakla yürümemeleri ve giymeden önce ayakkabılarını dikkatlice silmeleri öğütlenmelidir. Isı da gizli bir direkt hasar nedenidir. Hastaların uzun otomobil yolculuğu sırasında aracın

sıcak tabanlı bölgeleri üzerine oturmamaları, binmeden önce bunun mutlaka kontrol edilmesi önerilir. Ayak banyolarının su sıcaklığı da banyodan önce kontrol edilmelidir.

3. *İskemi veya lokal kansızlık*: Basınç yaraları uzun saatler süren devamlı basınçlar sonucu oluşur. En sık rastlanan nedeni de sıkı ayakkabılardır. Küçük numaralı ayakkabılar alınmamasına özen gösterilmeli, yeni bir ayakkabı alındığında günde üç dört saatten fazla bir süre bu ayakkabı giyilmemelidir.

4. *Tekrarlayan stresten* dolayı inflamasyonun başlayıp başlamadığı her akşam hasta tarafından ayak tabanında sıcak bir bölgenin bulunup bulunmadığı kontrol edilerek saptanabilir. Hastanın elinde duyu kaybı varsa bir hasta yakını da bunu test edebilir. Ayak tabanına uygulanan basıncı azaltmanın en iyi yolu yumuşak bir tabanlık kullanılması veya basınç alanını artırmak için düzeltilmiş ayakkabı kullanmaktır. Tabanlıklar için yer oluşturmak üzere normalden daha derin ayakkabılar kullanılır. Ayak tabanında en fazla strese maruz kalan bölge metatarsal başlardır. Bu bölgelerde sorunu olan hastalar için ise tabanı kalın, parmakların olduğu kısmı hafif yukarı kalkık beşik ayağı olarak isimlendirilen ayakkabılar önerilebilir (Şekil 2). Kemik yapısında düzensizlik olan hastalarda deformiteyi düzeltmek için klasik sert ayakkabılar kullanıldığında basınç ülserleri oluşabileceği için en iyisi bu deformitele rin ameliyatla düzeltilmesidir.

5. *İnfeksiyon*: Ayak ülserlerinin infekte olmasına rağmen ayak üzerine basarak yürümeye devam edildiğinde infeksiyon derin dokulara, kemiklere, eklemlere ve tendon kılıflarına yayılır. Sonuçta ise yeterince kanlanamayan bu bölgede nekroz oluşur. Ülserlerin en önemli özelliği derin olmaları fakat deriye açılma yerlerinin dar olmasıdır. Bir buzdağı gibi nitelendirebileceğimiz bu ülserler kısa sürede iyileşirler ve içerde derin bir apse kalabilir.²⁴

Kaynaklar

- 1— Huntley AC: Cutaneous manifestations in diabetes: General considerations. *The Skin in Diabetes*'de Ed. Jelinek JE, Philadelphia, Lea and Febiger,1986; 23-30.
- 2— Rietschel RL: Skin disorders associated with diabetes mellitus. *Clinical Diabetes Mellitus*'da. Ed. Davidson JK. New York, Thieme, 1986; 530-536.
- 3— Munro DD: Dermatological problems in diabetes. *Clinical Diabetes*'de. Eds.Besser GM, Bodansky HJ, Cudworth AG. Philadelphia, Lippincott, 1988;26.1-26.7.
- 4— Gürer MA, Gülekon A: Diabetes mellitusta deri bulguları. *Lepa Mecm* 1985;16: 188-197.
- 5— Tüzün B, Oğuz O, Ünal G: Diabet ve deri bulguları. *Klinik Gelişim* 1991;4: 1264-1268.
- 6— Onat F, Kutcan A: Diabetes mellitus ile ilgili dermatozlar üzerinde araştırmalar. *Ulusal Dermatoloji Kongresi* 1968; 337-343.
- 7— Kemahlı H, Karabay Y, Muharremoğlu S: Diabette deri bulguları. *Ulusal Dermatoloji Kongresi* 1974; 151.
- 8— Atmanoğlu N, Erçağ M: Dermatozlu 100 diabetik olgumuzda görülen klinik bulgular. *Ulusal Dermatoloji Kongresi* 1986; 247.
- 9— Kemahlı H: Deri ve diabet ilişkileri üzerine. *Deri ve Zührevi Hastalıklarda Yenilikler Simpozyumu*. 1975; 89.
- 10— Tüzün B, Tüzün Y, Yılmaz MT, Büyükdevrim AS : Diabetes mellitusta deri bulguları. *Deri Hast Frengi Arş* 1990;24: 281-289.
- 11— Freinkel RK, Freinkel N: Cutaneous manifestations of endocrine disorders. *Dermatology in General Medicine*'de. Eds. Fitzpatrick TB ve ark. 3. Baskı. New York, McGraw-Hill, 1987; 2063-2081.
- 12— Broichman PW, Forck G: Relevanz von Dermatosen in der Diabetesdiagnostik: Eine Langzeitstudie. *Z Hautkr* 1992;67: 591-594.
- 13— Cropley TG: The diagnostic challenge of diabetic hands. *Arch Dermatol* 1993;129: 40-41.
- 14— Margolis J, Margolis LS : Skin tags- a frequent sign of diabetes mellitus (letter) *N Engl J Med* 1976;294: 1184.
- 15— Knowles HB : Joint contractures, waxy skin and control of diabetes. *N Engl J Med* 1981;305: 217-218.
- 16— Francis MJO, Ellis JP, Hockaday TDR: Skin collagen in diabetes mellitus in relation to treatment. *Proc Roy Soc Med* 1974;67: 35-36.
- 17— Jovanovic L,Peterson CM: The clinical utility of glycosylated hemoglobin. *Am J Med* 1981;70: 331-338.
- 18— Bunn HF: Nonenzymatic glycosylated hemoglobin in diabetic patients. *Diabetes* 1981;30: 613-617.
- 19— Bunn HF: Nonenzymatic glycosylation of protein: Relevance to diabetes. *Am J Med* 1981;70:325-330.
- 20— Clements RS, Bell DSH: Complications of diabetes. *Am J Med* 1985;79: 2-7.

- 21 – Cohen MP: Nonenzymatic glycation: A central mechanism in diabetic microvasculopathy. *J Diab Compl* 1988;4: 214-217.
- 22 – Lien Y, Stern R, Fu JCC ve ark: Inhibition of collagen fibril formation in vitro and subsequent cross-linking by glucose. *Science* 1984;225: 1489-1491.
- 23 – Levin ME: Pathophysiology of diabetic foot lesions. *Clinical Diabetes Mellitus*'da. Ed Davidson JK, New York, Thieme, 1986:383-396.
- 24 – Brand PW: The diabetic foot. *Clinical Diabetes Mellitus*'da. Ed Davidson JK, New York, Thieme, 1986: 376- 383.

SİFİLİZ SEROLOJİSİNDE YENİLİKLER

Prof. Dr. Agop KOTOĞYAN, Doç. Dr. Server SERDAROĞLU

Sifilizin serolojik tanısı tipik olarak iki tip laboratuvar testi kullanılarak yapılır: lipid veya reagine karşı antikorları saptayan non-treponemal tarama testleri ve treponemal yüzey antijenlerine özgül antikorların varlığını doğrulayan treponemal testler. Non-treponemal testler, treponemanın kendisinden ve hasara uğrayan konak hücrelerden açığa çıkan lipide karşı konak tarafından oluşturulan reagin antikorlarla reaksiyona giren Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) antijeni-ne dayanır. Ticari olarak bulunan non-treponemal testler, örneğin VDRL testi, ısıtılmamış serum reagini, rapid plasma reagin (RPR), reagin screening test (RST) ve toluidin kırmızısı ısıtılmamış serum testi, bir kardiolipin-lesitin-kolesterol-bazlı antijen kullanan flokülasyon testleridir. Bu testler ucuz olmalarına karşın özellikle zayıf reaktif serumlarda yorumlanmaları güçtür ve çok sayıda örneğin otomasyona elverişli şekilde analizi zordur.¹

Treponemal testlerle saptanan antikorlar da özgül antijenlere (yalnız patojenik treponemalarda bulunur) ve non-patojenik treponemalarda da bulunan antijenlere (grup antijenleri) karşı olanlar şeklinde ikiye ayrılabilirler.

Bu gün için en yaygın kullanıma sahip iki treponemal test, Treponema pallidum hemagglütinasyon testi (TPHA) ve floresan treponemal antikor/absorpsiyon testidir (FTA/ABS). Her ikisinin de duyarlılık ve özgüllükleri yüksektir. Erken ve latent enfeksiyonu, aktif ile inaktif geç latent ve geç olguları, asemptomatik erken kongenital sifilizi ayırt edebilmek amacıyla FTA/ABS IgM testi geliştirilmiştir. Ancak yalancı pozitif ve negatif sonuçlarla sık karşılaşılmaktadır.²

Avrupa'da genellikle bir flokülasyon testi ile TPHA kombinasyonu tarama amacı ile uygulanmaktadır. Ucuz ve basit olmasına karşın bu işlem otomasyona elverişli değildir. Doğrulama testi için kullanılan FTA-ABS ise uygulanması güç ve zaman alıcıdır.^{3,4}

İngiltere'de 1980-1986 arasında yıllık tanı konan sifilizli olgu sayısında azalma gözlenmiştir. Ancak son yıllarda heteroseksüeller arasında hastalık insidansı artış göstermektedir. Aynı azalma eğilimi Hollanda'da da 1987'den beri tersine dönmüştür. Amerika'da heteroseksüel ilişkiyle bulaşan enfeksiyondaki artışa paralel olarak kongenital enfeksiyon da keskin bir artış eğilimindedir. Ayrıca HIV ile eşzamanlı enfeksiyonun treponemal antikor yanıtını ve sifilizin klinik seyrini etkilediği de ortaya çıkmıştır.

Sifiliz epidemiolojisindeki bu değışiklikler, tanı metodlarının tekrar gözden geçirilmesini gerektirmiştir. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) gibi yeni metodların bir çok çekiciliği vardır: kolaydır, hızlıdır, objektif olarak yorumlanabilir ve otomasyona elverişlidir. ^{4,5,6} ELISA, Engvall ve Perlmann tarafından 1971-1972'de ortaya konmuştur. Daha sonra, dört basamaklı bir ELISA, pürifiye bir rekombinan *Treponema pallidum* antijeninin kullanımı ve ELISA'nın IgG ve IgM antikor tayinine uyarlanması gibi yenilikler olmuştur.⁷

Treponemal enfeksiyonlarda kullanılan serolojik testler arasına eklenen enzim immunoassay'ler, sifiliz tarama ve tanısında laboratuarlara daha çok sayıda test seçeneği sağlamıştır.

Bir anti-treponemal IgG ELISA olan Captia Syph G'nin (Mercia Diagnostics UK) anti-treponemal antikorları saptamadaki duyarlılık ve özgülüğü, tedavisiz ve tedavi görmüş sifilizde birbirine yakındır.⁵ Bu testte, Nichols suşu organizmalardan hazırlanan *Treponema pallidum* ekstresiyale kaplı mikrotitrasyon plakları, pozitif ve negatif serum kontrolleri, dilüsyon tamponu, yıkama tamponu, tracer (izleme) kompleksi ve substrattan oluşan test kiti olarak indirikt bir ELISA işlemleri gerçekleştirilir. Tedavisiz primer enfeksiyonu saptamadaki duyarlılığı % 82 olduğu için (tüm diğer devrelerde % 100'dür) Lefevre ve ark,⁴ bu EIA'nın VDRL ve TPHA tarama kombinasyonunun yerini alamayacağını öne sürmüşlerdir. Oysa başka araştırmacılar, tedavisiz primer enfeksiyonu saptamadaki duyarlılığın % 82 olmasının herhangi bir testinden yüksek olduğunu ileri sürerek yapılan kontrollü çalışmalarda saptanan duyarlılıkları şöyle sıralamışlardır: karanlık saha mikroskopisi % 76-78, VDRL % 70-73, TPHA % 71-75, FTA-ABS % 80. VDRL ve TPHA testlerinin kombinasyonu ile % 84 gibi daha yüksek bir duyarlılık saptanmasına karşın, ELISA'nın % 82 duyarlılığı ile arasında anlamlı bir istatistiksel fark yoktur.⁵

Rutin serolojik taramada daima erken primer enfeksiyon olgularının bazıları gözden kaçacaktır. Bir çalışmada olguların % 11'inde FTA-ABS de dahil olmak üzere tüm serolojik testler negatif sonuç vermiştir. Anderson ve ark.'nın bir çalışmasında aynı oran % 14.5'tur. Bu nedenle, primer sifilizde anti-treponemal IgG'nin ELI-

SA ile aranmasının, TPHA ve VDRL kombinasyonunun yerini alabileceği ileri sürülmektedir. Bir-iki hafta süren seronegatif 'pencere' dönemi için ise eğer klinik tanı yeterince güçlüyse spesifik IgM veya FTA-ABS testleri istenebilir.⁵

Tedavi görmemiş bir hastada reaktif treponemal IgM testi, aktif sifilizin kanıtıdır. Treponemaya özgül IgM, en sağlıklı olarak serumdan ayrılan 19S (IgM) fraksiyonunda saptanabilir. 19S (IgM) FTA-ABS testi, sifilizin tüm devrelerinde treponemal IgM antikorları için yüksek duyarlılık ve özgüllük gösterir ve bir referans metodudur. Ancak zaman alıcı ve teknik olarak komplike olması, daha kolay bir metodun aranmasını gerektirmiştir. Bu test yerini anti-treponemal IgM'nin ELISA ile (Captia Syph M, Mercia Diagnostics, UK) aranmasına bırakabilir. Bir çalışmada bu tekniğin duyarlılığı primer sifilizde % 94, sekonder sifilizde % 85 ve erken latent dönemde % 82 bulunmuştur. Bilindiği gibi hastalığın devresi ilerledikçe IgM antikorunda bir azalma olmaktadır. Bu yüzdeler 19S (IgM) FTA-ABS'inkilerle karşılaştırıldığında benzer sonuçlar elde edilmiştir ancak reinfeksiyonda ELISA'nın duyarlılığı -ABS'ninkinin % 62'sidir. Tedavi görmüş hastalarda tedavi başarısını değerlendirmede bu iki yöntemin etkinlikleri eşdeğer bulunmuştur.⁴ VDRL antijenini ve T. phagedenis'in flajel antijenini kullanan iki farklı IgM ELISA ile yapılan kongenital sifiliz taramasının duyarlılık ve özgüllük açılarından 19S (IgM) FTA-ABS'dan farksız olduğu gözlenmiştir.¹⁰

Treponema pallidum antikorlarının saptanmasında kullanılan antiglobulin metodlu ELISA'nın yanı sıra geliştirilen bir teknikte, kompetitif yol (pathway) kullanılmaktadır. Bu kompetitif ELISA'nın (CETPIA) avantajı, antiglobulin metodundakinden daha az sayıda basamağı olması, ve genelde daha kısa bir inkübasyon süresi gerektirmesidir. Duyarlı ve ekonomik bir yöntem olan CETPIA, bir tarama testi veya en azından ek bir doğrulama testi olabilecek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir, güvenilir bir metodur.⁷

Bu anti-treponemal testlerin yanı sıra, non-treponemal ELISA da geliştirilmiştir. Pedersen ve ark, VDRL antijenine karşı IgG ve IgM antikorlarının saptanmasında kullanılan ilk ELISA'yı 1987'de tarif etmişlerdir. VDRL antijeninin bir modifikasyonunu kullanan Visuwel Reagin (ADI Diagnostics Inc., Rexdale, Ontario, Canada), bu testlerden biri olup, flokülasyon testlerinden daha duyarlıdır (% 94.7-97.3) ve eşit özgüllüğe sahiptir (% 98.8-99.6).¹

Son yıllarda rekombinan DNA tekniklerinin kullanılması ile Treponema pallidum antijenleri birbirinden ayrı ve tek olarak elde edilmeye başlamıştır. Sifiliz serolojisinde kullanılmak üzere araştırılan rekombinan DNA kaynaklı antijenlerden bir tanesi, Treponema pallidum membran proteini TmpA'dır. Bu 42-kilodalton antijen, plasmid pRIT4661 içeren Escherichia coli K-12'den çok miktarda elde edilmektedir.

Daha sonra jel elektroforeziyle pürifiye edilen TmpA, sifilizli hasta serumlarında antikor tayini yapmak üzere kullanılacak bir ELISA geliştirilmesinde kullanılmıştır. Bir çalışmada TmpA ELISA'nın duyarlılık ve özgüllüğü tedavisiz hastalıkta primer, sekonder ve erken latent sifiliz için sırasıyla % 76, % 100 ve % 98 bulunmuştur. Bu değerler, TPHA ve FTA-ABS ile elde edilenlerle eşittir. TmpA ELISA'nın özgüllüğü, % 99.6 olarak verilmektedir, bu değer de TPHA ve FTA-ABS'ninki ile uyumludur. Tedavi sonrası takipte aktif *Treponema pallidum* enfeksiyonunun tedavisinden sonra anti-TmpA antikorları ile antikardiolipin antikorlarının eşzamanlı olarak kayboldukları, yani TmpA ELISA ve VDRL reaktivitelerinin aynı zamanda azaldığı gözlenmiştir.

Sonuç olarak, TmpA ELISA, sifiliz serolojisinde geniş kitleleri taramak, aktif sifiliz ve yaws tanısını doğrulamak ve sifilizin tedavi takibinde kullanılmak için yararlı bir testtir. Geç devrelerde anti-TmpA antikorlarının varlığı veya düzeyi hakkında henüz yeterli çalışma bulunmamaktadır.³

Treponema pallidum antikor tayini için monoklonal antikorların (MoAbs) kullanılması, *treponematosis* tanısında çok özgül bir araç olabilir. Böyle bir testte monoklonal antikorların (MoAbs) yüksek özgüllüğü avantaj oluşturur ve bir doğrulama testinden beklenecek yüksek özgüllüğü gerçekleştirebilir. *Treponema pallidum* veya komponentlerine karşı oluşturulan monoklonal antikorların (MoAbs) reaktivitesi ile ilgili çalışmalarda patojenik *treponemalara* özgül olanlar ve non-patojenik ve patojenik spiroketlere karşı reaktif olanlar şeklinde ayrılmalarını sağlamıştır. Patojene özgül monoklonal antikorlar (MoAbs) henüz *treponemaların* farklı alt gruplarını, örneğin *Treponema pallidum subsp pallidum* ile *subsp pertenuis* veya *carateum*'u ayırt edememektedir. Ancak gelecekte, farklı patojenik *treponemal* cinslerin farklı epitoplarına karşı monoklonal antikorlar geliştirilerek çeşitli patojenik *treponemalar* arasında ayırım yapabilecek bir inhibisyon ELISA'sı geliştirilebilir. Erken tedavisiz sifilizde 42 ve 47 kilodalton *treponemal* proteinlere karşı iki monoklonal antikorlar (MoAbs) 'nin test sonuçlarını kombine eden inhibisyon ELISA'sı, çok özgül ve duyarlı bir tanı aracıdır. Yüksek duyarlılığı nedeniyle erken tedavisiz sifilizde doğrulama testi de olabilir.⁸

Son yıllarda geliştirilen *Treponema pallidum* enzyme-linked immunofiltration assay (TP-ELIFA), *Treponema pallidum* antijen olarak kullanan bir testin yüksek duyarlılık ve özgüllüğünü yalnız 15 dakikalık bir test süresiyle kombine etmektedir. Bir test işleminde farklı patojenik mikroorganizmaların antijenlerine karşı antikorların eşzamanlı tayini ile çok sayıda cinsel yolla bulaşan hastalık için riskli kişilerin kolayca taranması olasıdır. Yeni tanımlanan line (çizgi) immunoassay'de (LIA) çok sayıda antijen nitroselüloz bandlara paralel çizgiler halinde konur ve bunlara karşı serum antikorları eşzamanlı olarak saptanabilir. TP-ELIFA işleminde *Treponema palli-*

dum'un kendisi ile farklı antijenlerin simultane kullanımı önerilmemektedir. Çünkü test serumları, yalancı pozitif reaksiyonları önlemek için ilk önce bir *Treponema phagadenis* kaynaklı absorbanla absorbe edilir. Bu absorban ise başka antijenlere karşı antikorların saptanmasını engelleyebilir. Ancak, TP-ELIFA işleminde pürifiye veya rekombinan DNA kaynaklı antijenlerin kullanılması, absorban kullanımını gereksiz kılar ve sifiliz dışındaki enfeksiyonların eşzamanlı taranmasına elverişlidir. EL-LIFA adı verilen bir yöntemle LIA ve ELIFA işlemleri kombine edilmiştir. Burada, pürifiye Reiter biotipi *Treponema phagadenis* kaynaklı aksial filament (AF) ve rekombinant DNA kaynaklı *Treponema pallidum* membran proteini A (TnpA) kullanılmıştır. Böylece en çok 14 enfeksiyöz veya allerjik antijen eşzamanlı olarak taranabilmektedir. Bu testlerin özgülükleri ve duyarlılıkları TPHA'ninkinden anlamlı farklılık göstermemektedir.⁶

Sifiliz serolojisinde kullanılan diğer bir test ise Western blot tanı yöntemidir. Bu yöntemle antikor varlığında, antijen bantları taşıyan nitroselüloz bantlardaki profilde görülen değişim değerlendirilerek hastalığın dönemini tayin etmek mümkün olmaktadır. Henüz ticari bir kit şeklinde geniş kullanıma açılmamıştır.⁹

Kaynaklar

- 1— White TJ, Fuller SA: Visuwell reagin, a non-Treponemal enzyme linked immunosorbent assay for the serodiagnosis of syphilis. *J Clin Microbiol* 1989;27: 2300-2304.
- 2— Morton RS: The treponematoses. *Textbook of Dermatology*'de. Eds Champion Rh, Burton JL, Ebling FJG. 5. Baskı, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1992; 1106-1107.
- 3— Ijsselmuiden OE, Schouls LM, Stolz E, Aelbers GNM, Agterberg CM, Top J, van Embden JDA: Sensitivity and specificity of an enzyme-linked immunosorbent assay using the recombinant DNA-derived *Treponema pallidum* protein TnpA for serodiagnosis of syphilis and the potential use of TnpA for assessing the effect of antibiotic therapy. *J Clin Microbiol* 1989;27: 152-157.
- 4— Lefevre JC, Bertrand MA, Bauriaud R: Evaluation of the Captia enzyme immunoassays for detection of immunoglobulins G and M to *Treponema pallidum* in syphilis. *J Clin Microbiol* 1990;28: 1704-1707.
- 5— Young H, Moyes A, McMillan A, Patterson J: Enzyme immunoassay for anti-treponemal IgG: screening or confirmatory test? *J Clin Pathol* 1992;45: 37-41.
- 6— Ijsselmuiden OE, Beelaert G, Schouls LM, Tank B, Stolz E, Van der Groen G: Line immunoassay and enzyme-linked line immunofiltration assay for simultaneous detection of antibody to two treponemal antigens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989;8: 716-721.

- 7— Codd AA, Sprott MS, Narang HK, Crone PB, Turner RH: Competetive enzyme-linked immuno-sorbent assay for *Treponema pallidum* antibodies. *J Med Microbiol* 1988;26: 153-157.
- 8— Ijsselmuiden OE, Top J, Stolz E, Van Eijk RV: Development and evaluation of a monoclonal antibody inhibition enzyme linked immunosorbent assay to diagnose syphilis. *Genitourinary Med* 1989;65: 308-315.
- 9— Ağağıdan A, Badur S: Sifilizin tanısında yenilikler ve tanıda karşılaşılan sorunlar. *Dirim* 1991;9-10: 332-338.
- 10— Pedersen NS, Sheller JP, Atilli R, Hira SK: Enzyme-linked immunosorbent assays for detection of immunoglobulin M to treponemal and nontreponemal antigens for the diagnosis of congenital syphilis. *J Clin Microbiol* 1989;27: 1835-1840.

ANOGENİTAL HPV İNFEKSİYONLARI

Doç. Dr. Server SERDAROĞLU, Prof. Dr. Yalçın TÜZÜN

Epidemiyolojik çalışmalar son 30 yılda anogenital kondilomata prevalansında büyük bir artış olduğunu göstermektedir. Ancak HPV enfeksiyonu tanısının klinik olarak görülebilen verrülerin saptanmasına dayanılarak yapılması, "buzdağının" sadece tepesini göstermektedir. Son yıllarda kullanılan bazı muayene yöntemleri, sitolojik çalışmalar ve DNA hibridizasyon yöntemleri, özellikle kadınlarda serviks veya vajeni tutan subklinik veya latent HPV enfeksiyonuna ait kanıtlar ortaya koymuştur.¹

HPV'ler bilindiği gibi papovavirus grubunun temsilcileri olan DNA virüsleridir.² Çok sayıda HPV tipi bilinmekte olup, bunlara bağlı olarak da HPV enfeksiyonlarına ait morfolojik özellikler, predileksiyon yerleri, histolojik ve biyolojik karakterler değişmektedir.^{2,3} Bugüne kadar belirlenmiş olan 60 HPV tipinden 24'ü (Tablo I) genital lezyonlardan sorumludur.⁴

HPV'lere artan ilgi bir taraftan enfeksiyonun yaygınlaşmasına, diğer taraftan ise etkenin malign epitelyal değişikliklerle asosiyeye oluşuna bağlıdır. Bazı virus genotipleri farklı onkogenik potansiyele sahip görünmektedir.⁵

Anogenital HPV enfeksiyonlarının inkübasyon süresi genellikle 4 hafta-6 ay kadardır.^{2,6} Bazı olgularda ise çok daha uzundur. Tek bir cinsel temas ile enfeksiyonun bulaşma şansı ise en az % 50'dir. Klinik, subklinik ve latent enfeksiyonlar göz önünde tutulursa anogenital HPV enfeksiyonları en sık rastlanan cinsel ilişki ile bulaşan hastalıklardır. Ancak popülasyondaki HPV enfeksiyonunun yaygınlığını doğru olarak saptamak için yapılabilecek serolojik bir yöntem yoktur.⁶

Burada belki de en önemli kavram klinik, subklinik ve latent hastalığın ayırt edilmesidir.

Klinik hastalık anogenital bölgede yardımcı teknik olmaksızın çıplak gözle görülebilen lezyonların varlığıdır.

Tablo 1. Genital HPV Tipleri ve İlişkili Klinik Tablolar^{4,6,14-16}

HPV TİPİ	KLİNİK TABLO	MALİGNİTE DERECESESİ
6	Kondilomata aküminata, CIN, Verrüköz karsinom (BL tümörü)	Düşük (CIN-I)
11	Kondilomata aküminata, CIN, Verrüköz karsinom (BL tümörü)	Düşük (CIN-I)
16	CIN, VIN, VAIN, PIN (Bowenoid papulozis), anogenital karsinom	Yüksek (CIN II-III)
18	CIN, anogenital karsinom	Yüksek (CIN II-III)
30	CIN	?
31	CIN, serviks karsinomu	Yüksek (CIN II-III)
33	CIN, serviks karsinomu	Yüksek (CIN II-III)
34	CIN, Bowen hastalığı, Kondilomata aküminata	?
35	CIN, serviks karsinomu, Bowenoid papulozis	Yüksek
39	CIN, PIN (Bowenoid papulozis) serviks Ca, Kondilomata aküminata	?
40	CIN, PIN (Bowenoid papulozis) Kondilomata aküminata	?
42	CIN, Kondilomata aküminata, vulvar papillom	Düşük
43	CIN, vulvar hiperplazi, Kondilomata aküminata	?
44	CIN, serviks karsinomu, Kondilomata aküminata	Düşük
45	CIN, serviks karsinomu	Yüksek
51	CIN, serviks karsinomu Kondilomata aküminata	Yüksek
52	CIN, serviks karsinomu, Kondilomata aküminata	Yüksek
53	Normal servikal epitel	
54	Kondilomata aküminata (BL tümörü)	?
55	Kondilomata aküminata Bowenoid papulozis	?
56	CIN, serviks karsinomu Kondilomata aküminata	?
57	CIN	?
58	CIN	?
59	VIN	?

Subklinik lezyonlar sadece yardımcı tekniklerin kullanılması ile görülen lezyonlardır. Genellikle % 3-5'lik asetik asit ilgili alana 5-10 dakika uygulanır. HPV ile infekte alanlar asetik asit ile beyazlanır. Bu tip lezyonlara aseto-beyaz lezyonlar denir. Mevcut görüntü kadında kolposkop, erkekte ise peniskop ile daha iyi olur.^{6,7} Genital HPV enfeksiyonu olan kadınların partnerlerinin % 40-50'sinde aseto-beyaz lezyonlar tek klinik bulgudur.⁶ % 2'lik toluidin mavisi (Collins testi) de aynı amaç için kullanılabilir ve subklinik lezyon olan bölge mavi renk ile boyanır.⁴

Latent hastalık ise; klinik olarak gözle görünmeyen, asetobeyazlanma göstermeyen ve histolojik olarak HPV enfeksiyonu kanıtı olmayan alanlarda DNA hibridizasyon ve polimeraz zincir reaksiyonu teknikleri ile HPV DNA'sının gösterildiği durumlardır. Latent hastalığın biyolojik önemi bilinmemekle birlikte HPV için rezervuar görevi yaptığı düşünülmektedir.^{6,7}

HPV enfeksiyonlarının bir başka yönü de virüsün onkojenik potansiyelidir.⁷ HPV ile oluşan enfeksiyonlar daha önce düşünülenlerden çok daha sık olarak malign tümörlerle asosiyel bir şekilde karşımıza çıkmaktadırlar. Örneğin virüs akciğer ve özofagus karsinomlarında % 2, ağız boşluğu karsi-

nomlarında % 11 ve özellikle de kadın genital karsinomlarında % 90 oranında bulunmuştur.⁴

Klinik olarak en önemli epidemiyolojik bilgi, anogenital HPV infeksiyonunun hastaya olduğu kadar partnerine de potansiyel kanser riski getirmesidir.⁸

Anogenital HPV infeksiyonları ve malignite ilişkine ait çok sayıda araştırma vardır:

1. HPV infeksiyonları için tipik olan koilositler servikal intraepitelyal neoplazi (CIN)'den yapılan servikal kazıntılarının ve biyopsilerin % 70'inde bulunmuştur.⁵
2. Malignitede HPV genomları entegre olmuş şekilde bulunmuştur.^{5,6} Eldeki verilerin ışığında viral DNA'nın entegre olmasının servikal neoplazinin başlamasında ve ilerlemesinde bir öncül olduğu öne sürülmektedir.³
3. Peniste kondilomu olan erkeklerin partnerlerinde 1/3 oranında servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) vardır.⁵
4. Servikal yassı kondilom veya CIN mevcut olan kadınların eşlerinde % 53-80 oranında genital HPV tipleri bulunmuştur.^{4,6}
5. Özgül HPV tipleri ile malignite arasında ilişki bulunmuştur.⁶ HPV-16 ve HPV-18 yüksek bir yüzde ile servikal, vulver prekanserözlerde ve malign değişimlerde gösterilmiştir.⁵

Normal PAP-Kazıntı	% 0.0
Kondilomata aküminata	% 6.1
Kondilomata plana	% 16.7
Karsinoma in situ	% 53.8
Serviks karsinomu	% 57.4

6. HPV-16'nın her iki cinsel partnerde birlikte gösterilmesi, genital prekanserözlerin cinsel temas ile geçmekte olduğunu göstermektedir.⁴
7. İncelenen servikal kanserlerin (hem skuamöz hem de adenokarsinomlar) % 80-90'ında HPV-DNA'sı bulunmuştur.^{3,5}
8. Anogenital bölgedeki serviks dışı kanserlerde de HPV DNA'sı gösterilmiştir. HPV-16 en çok bildirilen tip olup, bunu HPV-18, HPV-6 ve HPV-11 izlemektedir.³
9. HPV-DNA'sı servikal, vulvar, vajinal ve perianal karsinomların bölgesel veya uzak metastazlarında da gösterilmiştir.³

Görüldüğü gibi HPV infeksiyonu ve malignite arasındaki ilişki oldukça belirgin olup, kanserlerin % 80'den fazlasında onkojenik HPV tipleri bulunmaktadır.³

Bu gibi çok sayıda bulgunun varlığına rağmen, serviks karsinomunun gelişiminde HPV'nin rolü henüz tam olarak açıklık kazanmamıştır. Ancak bu virüs en azından malign transformasyon için bir kofaktördür.⁵ Tip 16 ve Tip 18 gibi yüksek riskli HPV infeksiyonlarının bile immun sistemi normal olan kişilerde kansere tek başlarına neden olamayacakları düşünülmektedir. Normal kadınların bile % 10 kadarında kanserle ilişkili HPV mevcut olup, çoğunda servikal kanser gelişmemektedir.⁷ Alt genital traktusta malignite gelişiminde rol oynayan olası kofaktörler arasında immunosupresyon, herpes simpleks virus ve klamidya trahomatis gibi diğer mikrobik ajanlar ve tütün ürünleri yer almaktadır. Aşırı sigara içmek bir risk faktörü olabilir.^{3,9} Çünkü tütün metabolitleri servikal mukusta saptanmıştır, yani transformasyon zonedeki hedef hücrelere direkt bir etkileri vardır. Herpes simpleks virüsünün kimyasal bir karsinojen gibi etki yaptığı düşünülmektedir. Bu açıdan, eşzamanlı herpetik infeksiyon, papillomavirüs genlerini veya hücrel kontrol genlerini etkileyebilir. Karsinoma in situ geliştirme riski ise genel olarak immünsuprese hastalarda artmıştır.

Malign tümörlerdeki prevalansa ve preliminer izlem çalışmalarına dayanılarak HPV-16 ve 18'in yüksek riskli, HPV-6 ve 11'in ise düşük riskli virüsler olduğu söylenmektedir. Ancak kanserlerle ilişki, her bir HPV tipinin normal popülasyondaki prevalansı göz önünde tutularak yorumlanmalıdır. Diğer HPV tiplerinin genital karsinomlarda az oranda saptanması, genel popülasyonda da daha düşük bir prevalansları olmasına bağlı olabilir.³

Anogenital HPV infeksiyonlarının klinik formlarına ait bilgiler ve genotip tiplemeşi; gerek kanser sorunu ve gerekse HPV'nin yol açtığı değişikliklerin malign dönüşümü hakkında fikir edinebilmek için önem taşımaktadır.

Anogenital HPV İnfeksiyonlarının Kliniği

1. Klinik HPV İnfeksiyonları:

HPV infeksiyonlarına ait semptomlar özellikle kadınlarda gözlenmekte olup, bunlar akıntı, kaşıntı, yanma, dispareni ve postkoital kanama şeklindedir.

Bu grupta 5 farklı klinik tablo incelenecektir:

1. KONDİLOMATA AKÜMİNATA

Genellikle HPV Tip 6 ve 11 infeksiyonu sonucu gelişmekte olup, daha nadiren ise 16, 18, 31 ve diğer HPV tipleri saptanabilir.^{5,10} Grimsi veya kahverengimsi renk değişikliğinin belirgin olması eşlik eden displaziyi akla getirir. Bu nedenle bu gibi pig-

mente renk değişikliği ve keratozik özelliği olan lezyonlardan mutlaka biyopsi yapılmalıdır.¹

Klinik olarak görülen servikal kondilomata aküminatalı kadınların en az % 20'sinde aynı zamanda CIN vardır. Bu nedenle klinik olarak saptanan servikal kondilomata aküminatada biyopsi gereklidir.

Kondilomata aküminatalı erkek hastaların sadece % 0.4'ünde karsinoma in situ bulunmuş, buna karşın kadın kondilomata aküminatalı hastalarda % 8 gibi çok daha yüksek bir anaplazi insidensi saptanmıştır.¹⁰ Bu fark ise olasılıkla kokarsinojenlerin farklı etkilerine bağlıdır.

Kondilomata aküminataya ait lezyonlar erkeklerde çok sık olarak fossa navikulariste de yerleşebilmektedirler.^{4,10}

Kondilomata aküminatanın histolojisinde stratum spinosumda hiperplazi, parakeratoz, hiperkeratoz, akantoz, papillomatoz, diskeratoz, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, bazen mitotik figürler ve koilositoz bulunur.^{2,5,8,10} Koilositoz, granüler hücre tabakasındaki nükleer değişiklikleri gösteren keratinosit vakuolizasyonu olup, en spesifik kriterdir.^{4,8} Atipik lezyonlarda ise koilositoz azalır veya bulunmaz.⁸

2. BUSCHKE-LÖWENSTEİN TÜMÖRÜ (VERRÜKÖZ KARSİNOM)

Anogenital mukozanın verrüköz karsinoması olarak kabul edilen ve HPV infeksiyonu sonucu gelişen bir tümördür. Düşük gradlı, iyi diferansiye olup, genellikle metastaz yapmaz.^{4,5,11} Bazı hastalarda radyoterapi sonrası hızla yaygın metastazlar gelişmiştir. Buschke-Löwenstein tümörü ile ilişkili olan HPV tipleri içinde en sık 6 ve 11 saptanmaktadır.¹¹

Histolojik olarak granüler tabakadaki tümör hücreleri dışında vakuollü koilositler de olabilmekle beraber genellikle atipi artarken koilositler kaybolur.^{8,11}

3. KONDİLOMATA PLANA

Kondilomata plana mukoza seviyesinde bulunan ve özellikle de serviks uteride yerleşen bir HPV infeksiyonudur. Zaman zaman vajinada ve dış genitalde de gözlelenebilir.^{2,4} Bu tabloda, mukoza renginde olabildiği gibi eritematöz veya lökoplazi benzeri de olabilen, multipli ve göze çarpmayan yassı papüller söz konusudur. Genellikle asetik asit sürülerek kolposkop ile incelendiğinde daha belirgin olurlar.^{2,4,5}

Düşük riskli tipler ile yüksek riskli tiplerin oluşturduğu plan kondilomaların arasında klinik fark olmamakla birlikte, histolojik olarak belirgin farklar vardır. Yüksek riskli HPV'lerin yol açtığı plan kondilomalarda epitelin bütün tabakalarında çekirdek atipileri, anormal mitoz ve az sayıda koilositler vardır.² Yani belirgin displazi bulguları

mevcut olup, CIN I-III'e uyarlar.⁴ Bu lezyonların seyri sırasında atipi artarken koilositler tamamen kaybolur.⁵ Bu tip displazi gösteren lezyonlar servikal karsinomun bir seyir lezyonu olarak kabul edildiğinden, bu gibi lezyonlarda mutlaka tip belirlenmesi yapılmalıdır. Dış genitalde bulunan ve çekirdek atipileri gibi displazik özellikler gösteren plan kondilomlara ise daha önceleri "bowenoid papüloz" adı verilmekteydi. Bu tip lezyonlar erkekler için de genital karsinomların seyir lezyonu olarak kabul edilmektedir.²

4. PAPÜLER LEZYONLAR

Çok sayıda olabilen bu tip papüller deri renginde, eritematöz, grimsi-beyaz ya da pigmente olarak görülebilirler.⁴ Sıklıkla kondilomata aküminata ile birlikte görülürler.¹⁰ Vajinadaki bu tür lezyonlar ancak asetik asit tatbikinden sonra kolposkop ile görülebilirler.⁴ Papüller genellikle yüksek riskli HPV tipleri ile ilişkilidir.¹⁰ Bu lezyonlar için de histolojilerine dayanarak "bowenoid papüloz" terimi kullanılmıştır.^{5,10} Histolojileri deşışkendir ve benign HPV infeksiyonundan belirgin epitelyal displazi özelliklerine dek deşışir.¹⁰ Benign tablo, yani akantoz ve sınırlı bir koilositoz gösteren ve HPV-6 ve 11 bulunduran tablo çoğunlukla pigmente olmayan papüllerde gözlenirken; pigmente, eritematöz veya lökoplazi benzeri olanlar sıklıkla HPV-16 ile asosiyelik olup intraepitelyal neoplazi işaretleri gösterirler.⁴

5. YASSI KONDILOMATÖZ LEZYONLAR

Deri veya mukozadan hafif kabarık, üzeri düz ve bazen çiçek tarhi şeklinde olan lezyonlardır. Çoğunlukla glans penis, introitus vajina ve vulvada bulunan bu tip yassı kondilomatöz lezyonlar kadifemsi eritematöz bir yüzey gösterirler.^{4,6} Vulvadaki bu tabloya HPV vulviti adı da verilmektedir. Bu hastalarda kaşıntı ve dispareni vardır.⁶ Bu lezyonlar % 5 asetik asit ile silindikten sonra kolposkop veya peniskop ile incelendiğinde gerçek genişliğı ile görülür.^{4,6}

Histolojik olarak koilositler epidermisin sadece üst kısımlarında ve az sayıda bulunurlar. Hücre atipisi ise papülöz lezyonlarda tanımlandığı gibidir.⁴

II. Subklinik HPV İnfeksiyonları

Genel olarak HPV ile asosiyelik subklinik infeksiyonlar genital bölgenin malign tümörlerinde ve prekanserözlerinde mevcut bulunan ve cinsel ilişki ile bulaşan HPV'ler için bir rezervuar olarak yorumlanmaktadır.⁴

Penis ve vulvadaki aseto-beyaz alanlardaki kolpohistolojik sonuçlara göre önceden mevcut eritematöz lezyonların aseto-beyaz alanları intraepitelyal neoplazilerin

bulgularına sahiptir. Bu lezyonlar atipi derecesi ile ilgili olarak da PIN I-III veya VIN I-III olarak tanımlanırlar.

CIN, PIN, VIN ve VAIN düzenli olarak HPV'ler ile asosiyel olup, burada en ağır displaziler HPV-16 ile ilişkili bulunmuştur. Ancak PIN, VIN ve VAIN CIN'e kıyasla daha nadiren karsinoma dönüşürler.

Subklinik infeksiyonlar açık şekilde CIN sürecinin erken evrelerini temsil eder ve invazif kansere ilerleme eğilimi olan en erken servikal lezyon olarak görülmelidir.¹⁰

III. Latent HPV İnfeksiyonları

Sağlıklı nüfustaki yüksek riskli HPV oranı tam bilinmemekle beraber servikal yaymaların filtre hibridizasyonu ile normal popülasyonda % 17 ve antenatal hastalarda %29 oranında latent HPV-16 enfeksiyonu saptanmıştır. Ayrıca, bir CİBH kliniğine baş vuran kadınların % 48'inde negatif sitoloji ve kolposkopiye rağmen HPV DNA'sı pozitif bulunurken, % 25'inde ise HPV-16 DNA'sı pozitif bulunmuştur.¹⁰

Anogenital HPV İnfeksiyonlarında Tanı

Anogenital kondilomata aküminata klinik görünümü ile çok tipiktir ve çoğunlukla etken kanıtlanma gerekemeyebilir. Ancak bunların içinden pigmente, keratozik ve plan kondilom tipinde olanlar önemlidir. Virüs immunositokimyasal olarak, genom ise moleküler biyolojik olarak kanıtlanabilmektedir.⁵ Henüz HPV'nin in vitro kültürü başarı ile yapılamadığı için bu teknikler hem klinik ve histolojik olarak kesin olmayan enfeksiyonu doğrulamada hem de belirli bir lezyondaki HPV alt grubunu saptamada yararlıdır.

Klinik İşlemler

Özellikle üzerinde durulması gereken diğer iki klinik teknik ise asetik asit ve kolposkopi uygulamasıdır.

Asetobeyazlama

Lezyonlu deriye % 5 asetik asit uygulanması, klinik olarak belirgin olmayan HPV enfeksiyonunun tespitinde yardımcıdır.¹²

Benign HPV enfeksiyonlarının asetobeyazlanmasında parlak, kar beyazı bir renk ve parlak röfle alınırken, intraepitelyal neoplazilerin asetobeyazlanmasında mat, gribeyaz bir renk vardır ve röfle alınmaz.¹

Collins Testi

% 2'lik toluidin mavisinin şüpheli alana uygulanması ve sonrasında yıkanması ile HPV ile infekte alanın mavi renge boyanması şeklinde yapılmaktadır.⁴

Kolposkopi

Kolposkopi, çoğu jinekolojik muayenede rutin bir işlemdir ancak dermatologlar ve ürologlar tarafından yaygın kullanıma sahip değildir. Kolposkopi tek başına veya asetik asitle birlikte kullanıldığında kadındaki subklinik HPV enfeksiyonunun gözle görülür hale gelmesini sağlar.

İmmünojenik Testler

Oluşan antikorların klinikte yararlı olabilmeleri için sonuçta oluşan antijen-anti-kor kompleksinin görülür hale gelmesini sağlayan bir sistemle bir arada kullanılmaları gerekir. Değişik vizualizasyon teknikleri arasında immünfloresans, peroksidaz-antiperoksidaz (PAP) ve avidinbiotin kullanılmaktadır.¹²

PAP görüntüleme tekniğinin IF tekniğe olan üstünlükleri arasında formalinle tespit edilmiş dokuda da analiz yapılabilmesi, daha duyarlı, daha stabil olması ve ışık mikroskopunun yeterli olmasıdır.^{5,12}

DNA Hibridizasyon Teknikleri

DNA hibridizasyon teknolojisi, DNA molekülünün komplementer çift sarmal bir yapı olmasına dayanır. Molekülün komplementer tabiatı, genetik bilgilerin eksiksiz aktarılmasını sağlar. Bu teknikler moleküler düzeyde reaksiyonlar olduğu için elektron mikroskopuyla bile direkt olarak görülemezler; bu nedenle radyoaktif işaretleyiciler veya immünohistokimyasal reaksiyonlar gibi çeşitli belirleyici (indikatör) sistemlerle görünür hale getirilirler.

Dot Blotting: Bu teknikle DNA hibridizasyonu, lezyondan yalnızca küçük bir miktar DNA örneği elde edilebildiği, ancak çok sayıda bilinen HPV tipinin tarandığı araştırmalarda en yararlıdır.

Southern Blotting: Southern blotting moleküler DNA hibridizasyonu tekniklerinin standardı haline gelmiştir. Dot blotting'e nazaran yapılması daha zordur ama tek başına dot blotting ile sağlanamayan ek bilgileri edinmede yararlı olabilir.

Southern blotting'in duyarlılığı, analiz edilen her bir hücre başına 1'den az viral DNA kopyasının düştüğü çok ufak miktarları bile saptamaya yarar. Bu teknik ayrıca viral DNA'nın konak genomuna entegre olup olmadığını saptanabildiği tek tek-

niktir. Viral DNA integrasyonunun bilinmesi önemlidir çünkü saptanabilen HPV dizilimine sahip malignitelerde genellikle konak genomuna integrasyon mevcuttur.

Bu işlemde karşımıza çıkan en büyük eksiklikler, taze doku gerektirmesi ve çok zaman alıcı olmasıdır.

İn Situ Hibridizasyon İşlemleri: İn situ hibridizasyon testleri, dot ve southern blot tekniklerinin varyasyonlarıdır ama total sellüler DNA'nın ekstraksiyon ve izolasyonu gerekmez. İki farklı tip in situ hibridizasyon vardır: Filtre in situ işlem için hücre kalıntılarının nitroselüloz filtrelerde HPV DNA problemleriyle hibridizasyonu yapılır; 'standart' in situ işlem için parafine gömülü veya donmuş doku kesitleri HPV problemleriyle hibridize edilir.¹²

Polimeraz Zincir Reaksiyonu: Moleküler hibridizasyon teknolojisindeki en önemli gelişme belki de polimeraz zincir reaksiyonudur (PZR). Bu, başka hibridizasyon teknikleriyle saptanamayacak denli küçük miktarlardaki viral DNA'nın amplifikasyonunu sağlayan in vitro bir tekniktir.^{5,12} Bu teknik öyle duyarlıdır ki ardından Southern blotting de yapılırsa yüz bin hücredeki tek bir HPV molekülü bile saptanabilir.¹²

Anogenital HPV İnfeksiyonlarında Tedavi

Anogenital HPV infeksiyonlarının tedavisinde Podofilin,^{1,5} Podofilotoksin,⁶ 5-Fluorourasil,^{1,4,6} Trikloroasetik asit,¹ İnterferonlar,^{4,6,13} ve destrüktif yöntemler^{1,4,13} (elektro cerrahi, kriyo cerrahi ve laser) belirli başarı yüzdeleri ile uzun yıllardır kullanılmakta olan tedavi yöntemleridir.

Yeni oluşan verrukalar daha yoğun immün yanıt ile birlikte olduğundan genellikle tüm tedavilere iyi yanıt verirler. Tedavi seçimi büyük ölçüde eldeki olanaklara bağlı olduğundan iyileşme oranları da % 27-91 arasında değişmektedir.⁹

Anogenital HPV infeksiyonlarının tedavisindeki en önemli konu residivlerin çok sık (% 50-80) oluşudur.^{7,13} Bir çalışmada iç çamaşırlarında HPV DNA'sı taşıyan hastalarda nüks oranının daha yüksek olduğu görülmüştür. Tedavi süresince veya sonrasında prezervatif kullanımının sonuçları etkileyebileceği söylenmiş, ancak cinsel partnerin aynı zamanda tedavi edilmesinin tedavinin başarısını artırıp artırmadığı belli değildir.⁹

CO₂ laser ile operasyon sonrasında kullanılan sistemik interferon residiv sıklığında önemli sayılabilecek bir azalma sağlamaktadır.^{4,13} Sistemik olarak günde 1 milyon IE interferon alfanın subkutan olarak 2 hafta ara verilmek kaydı ile 6 günlük 2 siklus şeklinde kullanılması ile residiv oranının % 81'den % 42'ye düştüğü bildirilmiştir-

tir. Residiv profilaksisinde laser tedavisi ile kombine edilmesi önerilen interferon tipi ise alfa interferondur.¹³ Post operatif olarak jel formunda interferon kullanımı da residiv profilaksisinde tavsiye edilmektedir.⁴

Genital HPV infeksiyonlarında lezyonun 1-2 cm'lik çevresindeki klinik olarak tutulmamış deride HPV DNA'ları kanıtlanmıştır. Bu ise tedavi sonrası yüksek residiv oranının nedeni olarak yorumlanmaktadır.^{2,6}

Yapılan araştırmaların sonuçlarına göre;

-Normal popülasyonda bile % 10-18 arasında latent HPV infeksiyonu saptanmıştır.^{2,10}

-Lezyonlar yok edildikten sonra bile subklinik veya latent hastalık devam etmektedir.

-Virüsü yok etmek için subklinik veya latent hastalığa tedavi uygulamanın sonuçsuz olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle her iki partnerin de tanı konduğunda HPV ile yaşam boyu sürececek bir infeksiyona yakalandığı söylenebilir.

-Başarı klinik olarak gözle görülebilen lezyonların nükslerinin uzun süre olmaması anlamına gelmektedir.

Burada cevaplanamayan bir başka soru subklinik ve latent hastalığın ne denli bulaşıcı olduğudur. Gerçi subklinik lezyonların bulaşıcı olduğuna dair belirgin kanıtlar vardır, ancak latent hastalığın infektivitesi hakkındaki bilgiler yetersizdir.⁷

Sonuç olarak;

- Virüsü tamamiyle elimine etmek mümkün değildir.

- Her iki partner de zaten infekte olduğuna göre ve hastanın nüksleri kendi subklinik ve latent hastalığından kaynaklandığına göre kondom kullanımı veya cinsel temastan kaçınması nüksü etkilemeyecektir.

- Rutin olarak yapılan partner taraması ve tedavisi ne de servikal displaziyi tedavi etmede başarıyı artırmamaktadır.¹

Bu durumda tedavi gerekli midir?

1. Epidemiyolojik açıdan tedavi edilmelidir. Çünkü klinik hastalığın bulaşıcı olduğuna dair kuşku yoktur ve klinik lezyonlar daha fazla viryon taşımaktadır.^{1,7}

2. Onkojenitesi açısından tedavi edilmelidir.^{1,7}

3. Hastalık asemptomatik bile olsa üretral, anorektal ve skrotal tutulumlar sıklıkla tedavi gerektirecek denli semptomatik bir hal alabilirler.¹

4. Kozmetik nedenlerden tedavi edilmelidir. Kozmetik görünümün hastaların seksüel performansları ve kendilerine duydukları saygıda önemli bir rolü olduğunu

unutmamak gerekir ve HPV ile yaygın tutulumun kişinin ruhsal durumunu ve karşı cinsle ilişkilerini olumsuz yönde etkileyeceği de bilinmelidir.¹

Her şeye rağmen hastalara hastalıklarının şifasının bu gün için mümkün olmadığı ve ancak latent devreye çevrilmeye çalışıldığı ve bu hedefe ulaşmada immun sistemlerinin oynadığı rol anlatılmalıdır.

Olguların % 5-10'unda 18 ay içinde servikal displazi veya karsinoma in situ geliştiği bildirildiğinden, HPV enfeksiyonu bulunan hastaların sürekli olarak displazi açısından taranması, pigmente ve keratozik lezyonlardan biyopsi yapılması ve HPV tip tayini yapılması kanser riskini anlamak için gereklidir. Ancak HPV tipi ne olursa olsun anogenital HPV enfeksiyonlu tüm hastaların dikkatle izlenmesi gereklidir.¹

Kaynaklar

- 1 – Rosemberg SK: Sexually transmitted papillomaviral infection in men. *Dermatologic Clinics* 1991;9: 317-331.
- 2 – Fritsch P: *Dermatologie*. Berlin, Springer-Verlag, 2.Baskı. 1988; 206.
- 3 – Pfister H, Fuchs PG: Relation of papillomaviruses to anogenital cancer. *Dermatologic Clinics* 1991;9: 267-276.
- 4 – Gross GE: Neuere Entwicklungen bei den anogenitalen HPV-Infektionen. *Hautarzt* 1990;41: 527-536.
- 5 – Gschnait F, Korting HC, Sary A: *Sexuell Übertragbare Erkrankungen*. Wien, Springer-Verlag. 1990; 155-165.
- 6 – Beutner KR, Vallejo PD: Human papillomavirus infection. *J Am Acad Dermatol* 1989;20: 114-123.
- 7 – Ling MR: Therapy of genital human papillomavirus infections. Part I: Indications for and justification of therapy. *Int J Dermatol* 1992;31: 682-686.
- 8 – Rock B, Shah KV, Farmer EV: A morphologic, pathologic and virologic study of anogenital warts in men. *Arch Dermatol* 1992;127: 495-500.
- 9 – Editorial: Persistent anogenital warts. *Lancet* 1991; 1114-1116.
- 10 – Campion MJ: Clinical manifestations and natural history of genital human papillomavirus infection. *Dermatologic Clinics* 1991;9: 235-249.
- 11 – Schwartz RA: Buschke-Loewenstein tumor: Verrucous carcinoma of the penis. *J Am Acad Dermatol* 1990;4: 723-727.
- 12 – Sawchuk WS: Ancillary diagnostic tests for detection of human papillomavirus infection. *Dermatologic Clinics* 1991;9: 277-286.

- 13 – Hohenleutner U, Landthaler M, Braun-Falco O: Postoperative adjuvante Therapie mit Interferon-Alfa-2b nach Laserchirurgie von Condylomata acuminata. *Hautarzt* 1990;41: 545-548.
- 14 – Strohmeyer T: Peniskarzinom. *Hautarzt* 1993;44: 133-134.
- 15 – Giesen M, Hoffmann K, Stieler W, Rübben A, Grussendorf-Conen EI, Stadler R: Kutane Condylomata acuminata in ungewöhnlicher Lokalisation und Ausbreitung. *Hautarzt* 1993;44: 160-163.
- 16 – Rüdinger R, Pelloni F, Sigg C: Viruspapillome in der Adoleszenz. *Z Hautkr* 1990;65: 358-363.

DERMATOLOJİ TARİHİ

Prof. Dr. Lawrence Charles PARISH, Prof. Dr. Herman BEERMAN

Yirminci yüzyıl, deri hastalıklarının tanı ve tedavisinde önemli gelişmelerin kaydedilmesi sonucunda dermatoloji biliminin zirveye ulaştığı dönemdir.¹ Çağımızda dermatolojik tedavinin nasıl bir aşama kaydettiğinin anlaşılabilmesi için doksan yıl öncesine göz atılmasında yarar vardır. O yıllarda ekzema ve ürtiker tedavisinde morina yağı, diğestifler, laksatifler, kalomel, magnezyum ve karbolik asit kullanılmaktaydı çünkü bu hastalıkların otointoksikasyon sonucunda gelişebildiği düşünülmekteydi. İlık alkalen, kükürt banyoları ve kaplıca tedavileri de tedavide yer almaktaydı. *Oscar Lassar* (1849-1907) ve *Paul Unna* (1850-1929) tarafından formüle edilen patlar, karbolik asit, rezorsin veya liquor carbonis detergens içeren antipruritikler, *Vleminkx* solüsyonu veya bakır oleattan oluşan parazitisitler kullanılmış olup, tedavinin diğer silahları, kakao yağı, *diachylon* merhemi, salatalık merhemi ve vazelindi.⁴

Yirminci yüzyıl birçok gelişmeyle birlikte, ekzema ve ürtikerde fokal enfeksiyon kavramı veya psoriasisde diyet androgenik alopeside yerel testosteron gibi etkinliği kanıtlanmamış tedavilere ve sifilizde arsfenamin, deri tüberkülozunda *Finsen* ışığı ve tinea kapitiste radyasyon tedavisi gibi bir süre kullanılıp terk edilen tedavi şekillerine de tanık olmuştur.^{1,5} İmmünfloresanın kullanım alanına girmesi ve rutin histolojik yöntemlerin gelişmesi, dermatolojik tanıyı zenginleştirirken, mikrobiyolojik tanı yöntemlerinin de katılmasıyla dermatoloji gelişmiş bir bilim dalı haline gelmiştir.

Sifiliz ve Penisilin

Fritz Schaudinn (1871-1906) ve *Erich Hoffmann*'ın (1868-1959) *Treponema pallidum* keşfi ve sifilizin etkeninin bu spiroket olduğunun gösterilmesini takiben *Paul Ehrlich*'in (1854-1915) bulduğu 606. bileşik olan arsfenamin, tedavi alanına girdi.

1910 yılında mucizevi ilaç Salvarsan ile o zamana kadar cıva biklorür ve potasyum iyodürün kullanılmakta olduğu sifiliz tedavisinde yeni bir çığır açıldı. I. Dünya Savaşı sıralarında (1917) neoarsfenamin Philadelphia'da üretilmeye başlandı. Arseniklerin, sifiliz tedavisindeki etkinlikleri kanıtlanmış olmakla birlikte birtakım sorunlar vardı. İlacın intravenöz yolla bir yıl kullanılmasından sonra ortaya çıkan iritan, toksik ve allerjik reaksiyonlar gerçekten ürkütücüydü.^{6,7}

Penisilinin antibakteriyel etkisini ilk kez gözleyen 1929 yılında *Alexander Fleming* (1881-1955) olmuştur. Bundan bir on yıl önce de *Ernest Chain* ve *Howard Florey* streptokok infeksiyonu bulunan bir hastalarını bu ilaçla tedavi etmişlerdi. Penisilinin elde edilmesi oldukça sıkıcı ve kaynaklar da o denli yetersizdi. Bu yüzden penisilini yeniden elde edebilmek için tedavi gören hastaların idrarları toplanmaktaydı. İlaç adeta vesikaya bağlanmıştı ve *Boston*'daki *Massachusetts Memorial Hastanesinden Chester Keefer* gibi bazı sorumlular sihirli ilacı kullanabilecek kişiyi seçmekteydiler.

1943'te *New York Staten Adasındaki Deniz Kuvvetleri Hastanesinde* görevli bulunan halk sağlığı uzmanı *John Mahoney*, penisilin konusunda hayli bilgiye sahipti. Primer sifilizli dört hastasını penisilin ile tedavi etmeye karar verdi. Bu buluşa nasıl ulaştığı bilinmiyor fakat başarısı sifiliz tedavisinde devrim yarattı.

Mahoney ve arkadaşları, *R.C. Arnold* ve *A. Harris*, penisilini sekiz gün süreyle dört saat arayla 25.000 ünite intramüsküler olarak kullandılar. Kullandıkları penisilini *Penicillium notatum* kültürlerinden elde etmeyi başararak bu şekilde 25 hastayı tedavi ettiler.^{8,9}

Mahoney, elde etmiş olduğu sonuçları 4 Ocak 1944'te *New York Tıp Akademisi Dermatoloji ve Sifiliz Bölümünde* sunduğu zaman onu izleyen dermatologlar tedavide bir kilometre taşının konulmuş olduğunu gördüler. *Kolumbia Üniversitesi Dermatoloji Bölümü başkanı Benson Cannon* (1888-1950) bunu şu sözlerle dile getirdi:

"*Dr. Mahoney'in penisilin kullandığı birkaç olgusuna ait gözlemlerine dayanılarak varılan karar, bu ilaçla tıpta gerçek bir devrimin gözler önüne serilmekte olduğunun güvenle ifade edilebileceğidir*".¹⁰

Penisilinin başarısına rağmen bizmut ve arsenik bileşiklerinin sifilizde adjuvan tedavi olarak kullanılıp kullanılmayacağına ilişkin tartışmalar 1970'lere kadar sürdü.¹¹ Sifilizin penisilinle tedavi edildiği merkezler kuruldu ve standart tedavi rejimleri belirlenmeye başladı. Nihayet, penisiline allerjisi bulunan hastalarda kullanılacak diğer antibiyotikler araştırıldı.¹² Klortetrasiklin 1948'de, tetrasiklin 1956'da ve eritromisin 1954'te sifiliz tedavisinde ilk kez kullanıldı.¹³

Akne ve Tetrasiklin

Akne tedavisi 1950'li yılların başlarında çarpıcı şekilde değişti. Penisilin artık kullanılabiliyordu. Streptomisin dahil birçok antibiyotik biliniyordu. Dermatologlar bu ajanları piyodermalardan pemfigus vulgarise kadar çeşitli tablolarda denemektedirler. Aknenin bakteriyel bir hastalık olduğu görüşü uzun süredir mevcuttu ve çeşitli antibiyotiklerle değişik oranlarda başarı sağlanmıştı.

Yüzyılın ortalarında Dallas'tan *J.B. Howell* (1914-) akneli beş hastasında topikal klortetrasiklin merhemini kullandı. Bir dereceye kadar başarı sağlanmıştı. *Howell*, oral yoldan verilen bir ilacın daha yararlı olabileceğini belirtti.¹⁴ Bu sıralarda *George Andrews* (1891-1978) ve *Anthony Domonkos* (1912-1979) birçok hastalarında oral klortetrasiklin denediler. *Andrews* 1950 Ekiminde şunları yazmaktaydı:

"Basit akne olgularını diyet, A vitamini, stilbestrol ve yerel uygulamalar gibi standart tedavi rejimleriyle iyileştirmek mümkündür. Buna karşılık, püstüllü, nodüllü ve kistik akne olgularında yanı sıra bir antibiyotik gereklidir. Terramisin seçilebilecek en iyi antibiyotik olabilir. Günde 1 gram 3-4 ay süreyle verilir".¹⁵

Bu yeni antibiyotiğin etkileri çok çarpıcıydı. Kısa süre sonra *New York'ta Marion Sulzberger* (1895-1983) ve *Victor Witten* (1916-) akne vulgarisli daha büyük bir seriye ait gözlemlerini bildirdiler.¹⁶ Akne tedavisinde yeni bir yol açılmıştı.

Cincinnati'den Lawrence Goldberg, 1953 yılında günümüzde yaygın olarak kullanılan formda tetrasiklinin akne ve deri infeksiyonlarındaki etkisini değerlendirdi. Sonuçlar mükemmeldi fakat klinik araştırmalarının 40 yıl önce nasıl yürütüldüğünün vurgulanmasında yarar vardır. *J.B. Roerig*'in tıbbi sorumlusu *Goldberg'e* tanıttı.

"1953'ün sonlarında bana yaklaşık 5000 kapsül tetrasiklin ve 1000 kutu Tetracycline merhem gönderdi. Bu Terramycin ve Aureomycinin piyasaya çıkışından yaklaşık 1-2 yıl sonraydı. Vaginitis (maya enfeksiyonu) ve anal pruritusu yol açabildiğini fark etmeme rağmen bu ilaç beni gerçekten çok etkilemişti. Sadece birkaç kişi bulantı nedeniyle ilacı tolere edemeyebilir ancak bu da bir antasit verilerek giderilebilir".¹⁷

Diğer antibiyotikler daha sonra değerlendirildi. Eritromisinin yararlı olduğu gösterildi. Kloromisetinin akne lezyonlarını azalttığı kanıtlanmakla birlikte, kan diskrazilerine yol açabilmesi nedeniyle kullanım alanı kısıtlandı. Penisilinle ise kayda değer bir yarar sağlanamadı.¹⁸ Bütün tedavi yaklaşımları *Sulzberger* tarafından Dermatoloji ve Sifiloloji Tedavi Yılığ 1954-55'te şöyle özetlenmiştir:

"Elimizde akne vulgariste yararlı olduğu kanıtlanmış antibiyotikler bulunmaktadır. Burada iki temel noktayı vurgulamak gereklidir:

1) Hastalığa farklı açılardan bir kerede yaklaşmanın avantajları (polivalan tedavi- M.B.S)

2) Uzun süre idame dozunda tedaviyi sürdürmenin yararları (morbistatik tedavi M.B.S)".¹⁹

Dermatit ve Yerel Steroidler

Dermatitlerin tedavisi yıllar boyu uğraştırıcı ve etkisiz yöntemlerle vakit kaybindan öteye gidememiştir. Şiddetli kaşıntıdan bunalmış, ekzematizasyon ve sekunder enfeksiyon gibi komplikasyonların geliştiği hastalarda yalnızca banyo, pat ve kaşıntıyı önleyici bazı karışımlar gibi seçeneklerin bulunması hoş olmasa gerektir.

1930 ve 40'lı yıllarda kortikosteroidler bulundu. Romatoid artrit bönrek yetmezliğinden kaynaklandığına inanılmaktaydı. 1948'de *Philip Hench* romatoid artritli hastalarının eklemelerine E bileşimini (Compound E) injekte etti. Sonuçlar mucizeviydi. İlacı diğer inflamatuvar hastalıklarda kullanma yarışı başlamıştı.²⁰

Oral yoldan verilen kortizon asetatın da intramuskuler enjeksiyon kadar etkili olduğunu gösteren çalışmalar yapıldı.²¹ Bu ajan inflamatuvar deri hastalıklarında yararlı olduğuna göre topikal yolla da kullanılabilirdi. *Cincinnati*'de *Leon Goldman* (1905-) ve çalışma arkadaşları kortizon asetatı birçok taşıyıcıda denediler. Sonuçlar hiç de yüz güldürücü değildi.²² Kortizonu topikal olarak kullanan diğer araştırmacıların bulguları da umut kırıcıydı.

1952' de Merck'te tıbbi sorumlu olan Dr. *Alper* topikal kortizonla ilgili bir çalışma konusunda *Sulzberger* ile temas etti.²³ Sonuç yine başarısızdı fakat sonra Dr. *Alper* hidrokortizonu öne sürdü. Aralık 1952'de *Sulzberger* şöyle yazmaktaydı:

"Tedavi etmiş olduğumuz hastaların yaklaşık yarısı atopik dermatitlidir ve bizim görüşümüze göre topikal yolla kullanılan F asetat bileşiminin (Compound F acetat) hastalığındaki etkinliği kanıtlanmış bulunmaktadır. Kesin bir sonuca varmak için henüz çok erken olmakla birlikte, güçlü merhemler, düşük konsantrasyonlulara kıyasla daha etkilidir ve bu etkinliği sürdürmek için uygulamaların daha seyrek yapılması gerekmektedir (3 ile 5 gün günde iki kez uygulama yerine bir kez uygulama gibi)."²⁴

Yazının yayınlandığı *Schoch* Bülteninin editörü *Arthur Schoch* (-1975) başyazısında adeta kehanette bulunuyordu: "Atopik dermatitteki etkinliği bir tarih yazacaktır". Öyle de oldu. *Sulzberger* sonradan görüşlerine yenilerini ekliyordu:

"Daha sonra, *Witten* ve ben *Deri Kanseri Bölümünden John Garb*'ın lineer verrüköz nevuslu bir hastasındaki okluziv bandaj denemelerinden yola çıkarak etkinliği okluziv bandajla arttırmayı başardık.

Bunu takiben yerel steroidlerin —florlu steroidler dahil— çeşitli formlarıyla çalıştık. Florlu steroidlerin çok daha etkili olduğunu ve hidrokortizondan daha düşük konsantrasyonlarda kullanılabileceğini gösterdik".¹⁶

Pedikülozis ve DDT

Baş biti ve kasık bitiyle meydana gelen tablolardan farklı olarak, pedikülozis korporis (vücut bitlenmesi) tifüs gibi ağır bir hastalıkla birlikte bulunabilir. Kötü hijyenik koşullarda vücut bitlenmesi epidemik hal alabilir. Sefalet, yoksulluk ve savaş koşulları bu hastalığı yaygınlaştırır. I. Dünya Savaşı sırasındaki salgınlar buna örnektir. Bu hastalık için önerilen tedaviler giysilerin fırçalanıp ütülenmesi ve gazyağı naftalin ve lizolde bekletmekti. Bunlar yararlı olmakla birlikte, tümüyle etkili değildi. Ayrıca zahmetli olup yangın tehlikesi de mevcuttu.²⁵

II. Dünya Savaşının başlarında biti öldürecek bir insektisit araştırılmasına başlandı. Yirmi yıl öncesinde de kullanılmış olan giysilerin buhar kazanlarında bittin arındırılma yöntemi bölüklerin yerinin ortaya çıkmasına neden olmaktaydı. Metil bromür bitleri kolayca öldürmekle birlikte, savaş sırasında kazanların hazırlanması pratik bir yöntem değildi. 1942 Nisanında Birleşik Devletler Tarım Bakanlığı Entomoloji ve Bitki Karantina Bürosu insektisitler konusunda alan çalışmalarını başlattı. Aynı yılın Ekim ayında MYL tozu hazırlanmıştı. Bu bileşik %2 piretrin, %2 N-izobütill undesilenamid, %2 p-nitroanizol ve %5 fenol içermekteydi. MYL tozu erişkin bitlerle etkili görünmekle birlikte Mısır'daki denemelerin sonuçları başarılı sayılmazdı.

Orlando Laboratuvarında çeşitli kimya fabrikalarından gönderilen bileşikler değerlendirilmekteydi. Geigy şirketi de test edilmek üzere gesarol isimli bileşiği gönderdi. Havaya püskürtülen tozun sivrisinekleri imha ettiği gözlemlendi. Gesarolun içindeki maddelerden biri de dikloro-difenil-trikloretan'dı. Böylece Ekim 1942'de DDT doğmuş oldu. DDT ile ilk gerçek deneme 1943-44 kışında yapıldı. Napoli şehri müttefikler gelene kadar tüm dayanma gücünü yitirmişti. Sağlık koşulları oldukça kötüydü. Kış soğuk geçmekteydi. Halk son 20 yılın en büyük tifo salgınına yaşamaktaydı. Müttefiklerin sağlık birimleri toz kullanmaya karar verdiler. MYL tozu, DDT tozu ve İngilizlerin AL 63 tozu kullanıldı. 2.552.661 kişinin %77'si bittin arındırıldı. Epidemi durduruldu. DDT'nin etkisi kanıtlanmıştı.²⁶

Vücut bitlenmesi ve salgın hastalıklar artık kontrol edilebiliyordu. DDT'ye direnç geliştirmeye başladığında, bitlenme ve uyuzun tedavisinde lindan (gama benzen heksaklorür) gibi başka insektisitler de kullanılmaktaydı.

Dermatofitozlar ve Griseofulvin

Derinin dermatofit enfeksiyonlarının tedavisi her zaman için tehlikesiz ve yarar-sız olmuştur. Salisilik asit merhemi (*Whitfield* pomadı), amonyak ve cıva bileşikleri, kılların mekanik olarak temizlenmesi ve radyasyon gibi çeşitli tedavi yöntemleri kul-lanılmıştır. Bir takım fungusit ajanlar denenmiş ancak başarısız bulunmuştur.

1958'de Miami Tıp Fakültesi Dermatoloji Bölümü Başkanı *Harvey Blank* (1918-) dermatofit enfeksiyonu bulunan deney hayvanlarında griseofulvin kullanıl-masına ilişkin bir makale okudu.²⁷ Bu ajan son derece ilgisini çektiğinden derhal İngiltere'deki Glaxo ile temasa geçti. Firma bir miktar griseofulvin gönderdi.

Blank'in *Jackson Memorial* Hastanesinde her türlü tedaviye dirençli *Trichophy-ton rubrum* enfeksiyonu bulunan 26 yaşındaki bir erkek hastasına Eylül 1958'de oral griseofulvin verilmeye başlandı. İki hafta sonra inanılmaz bir iyileşme gözlemlendi. *Blank* şöyle anlatmaktaydı:

"29 Eylülde Dr. E. Walker'a yazdığım mektupta iyileşmenin son derece başarı-lı olduğunu ve ilacın tedavide büyük bir gelişme sağlayabileceğini belirttim. Birkaç gün içinde Glaxo Laboratuvarlarının yöneticisi olup biteni gözlemek için Mi-ami'ye geldi. Bu sırada biz de griseofulvin konusunda hayli bilgiye sahip olduk çünkü askeriyenin bünyesindeki özel mikoloji laboratuvarımızın başlıca amaçların-dan biri griseofulvin gibi bir ilacı bulmaktır."²⁷

Birkaç ay içinde Londra'da her şey süratle gelişti. Glaxo griseofulvinin oral for-mu için kredi istedi. *David Williams* ve arkadaşları 4 Aralık 1958 tarihli *Lancet*'te yayınlanan rapor için yeterli sayıda hasta toplamaya çalıştılar.²⁹ 10 Aralık'ta *Blank* Amerika Dermatoloji Akademisinde Yüzeysel Mantar İnfeksiyonları ve İmmunite ko-nusunda bir konuşma yaptı.³⁰

David Williams, griseofulvin üzerinde 1955'ten beri çalışmaktaydı. Bu sırada ICI griseofulvinin sprey formunun *Botrytis alii*'yi öldürdüğünü bulmuştu. Glaxo topi-kal bir antifungal arıyordu. Griseofulvinin pomad veya sprey formu ise yararlı değil-di. 1958 yılında *Williams* oral griseofulvin ile açık bir çalışma başlattı.

O yıllardan başlayarak yüzeysel ve derin mantar hastalarına etkili birçok madde üretildi. Bunlar arasında özellikle *Paul Janssen*'in çalışmaları sonucunda elde edi-lenler övgüye değerdir.

Aktinik Hasar ve 5-fluorourasil

Deri kanserlerinin tedavisi öncelikle cerrahi olmuştur. Ondokuzuncu yüzyılda Brooklyn'li *Samuel Sherwell* (1841-1927) gibi bazı dermatologlar kanserin harap-lanmasının önemi üzerinde durmaya başladılar.³¹ 1940'lı yılların başından itibaren

de tümörleri haraplayabilen kimyasal maddeler gündeme geldi. Aminopterin akut lösemide, metotreksat koryokarsinomada yararlı bulundu. Daha sonra bu ilaçların psoriasis tedavisinde de yararlı olabildikleri ortaya çıktı. *Eugene Van Scott* (1922-) ve Ulusal Kanser Enstitüsündeki çalışma arkadaşları metotreksatı bazal hücreli karsinomda denemeye başladılar. İlacın oral ve intralezyonel uygulamalarında tümörün bir ölçüde haraplandığı gözlemlendi.³²

1960'larda *Calvin Dillaha* (1924-1969) ve *Thomas Jansen* (1926-) 5-fluorourasil tedavisinin öncülüğünü yaptılar. *Jansen* 1953'te internal malignite nedeniyle 5FU kullanan hastalarında kırmızı lekelerin oluşmakta olduğunu gözlemişti. Bu durumu sonradan şöyle nakletmiştir:

"Güneşten hasar gören bölgeler sanki aydınlanıyordu ve *Calvin Dillaha* kemoterapinin bu lezyonlara selektif ve doğrudan etkisi olduğunu fark ettiler. Söz konusu hastada hidrofilik bazda hazırlanan %20'lik 5FU tozu içeren preparatı uyguladık. Farklı formül ve konsantrasyonlarda hep aynı sonucu elde ettik. 1963'te propilen glikol içinde %1 5FU içeren standart formülümüz hazırды."³³

Bu araştırma 1963'te yayınlandı,³⁴ aynı yıl *Leon Goldman* kendi çalışmalarını yayınladı.³⁵ Bu ajan çok ilgi çekiciydi çünkü deri kanserinde kullanılabilecek ilk medikal tedaviydi.

Sonuç

Dermatoloji bilimi 1900'den bu yana oldukça değişmiştir. Gelecek yıllar bu gelişmelerin daha da fazlasını getireceğini, hastalara yarar sağlayacak birçok yeni ilacın tedavi alanına katılacağını ummaktayız.

Kaynaklar

- 1 – Sulzberger MB, Witten VH.: *Dermatology and Syphilology. Seventy-five Years of Medical Progress, 1878-1953.* Philadelphia, Lea & Febiger, 1954;31-49.
- 2 – Crissey JT, Parish LC: *The Dermatology and Syphilology of the Nineteenth Century.* New York, Praeger Scientific, 1981;439.
- 3 – Stelwagon HW: *Treatise on Diseases of the Skin for the use of Advanced Students and Practitioners.* Philadelphia, W.B. Saunders, 1902;106-127.
- 4 – Callaway JL: Dermatology residency training in 1932 versus dermatology residency training in 1990. *J Am Acad Dermatol.* 1991;16: 123-125.
- 5 – Dennie CC: *A History of Syphilis.* Springfield, IL, Charles C Thomas, 1962:103-126.
- 6 – Ward PS.: The American reception of salvarsan. *J Hist Med* 1981;36: 44-62.

- 7 – Mahoney JF, Arnold RC, Harris A: Penicillin treatment of early syphilis. *Venereal Disease Information* 1943; (Sept) 355-358.
- 8 – Thomas EW: John F. Mahoney, M.D., 1889-1957. *AMA Arch Dermatol* 1958;76: 118.
- 9 – Mahoney JF: Penicillin in the treatment of syphilis. *Arch Dermatol Syphilol* 1944;50: 281.
- 10 – Degos R: Bismuth in the treatment of syphilis. *Int J Dermatol* 1977;16: 391-392.
- 11 – Kampmeier RH: The introduction of penicillin for the treatment of syphilis. *Sex Trans Dis* 1981;8: 260-264.
- 12 – Crissey JT: Treatment of infectious and latent syphilis. *Clin Dermatol* 1984;2: 96-106.
- 13 – Howell JB: Aureomycin ointment in acne varioliformis. *Arch Dermatol Syphilol* 1950;62: 705-706.
- 14 – Andrews GC: Treatment of acne. *The Schoch Letter* 1959; (Oct) 1.
- 15 – Sulzberger MB: Kişisel görüşme, 29 Aralık, 1981.
- 16 – Goldberg LC: Kişisel görüşme, 9 Ocak, 1982.
- 17 – Robinson HM, Jr: Role of antibiotics in therapy of acne. *AMA Arch Dermatol Syphilol* 1954; 69: 414-417.
- 18 – Sulzberger MB, Baer RL: *Year Book of Dermatology and Syphilology*. Chicago: Year Book Publishers, 1955: 84-85.
- 19 – Murray JR: The history of corticosteroids. *Acta Derm Venereol* (Stockh) 1989; 69: 4-6.
- 20 – Sulzberger MB, Witten VH: Cortisone acetate administered orally in dermatologic therapy. *AMA Arch Dermatol Syphilol* 1951; 64: 573-579.
- 21 – Goldman L, Thompson RG, Trice ER: Cortisone acetate in skin disease. *AMA Arch Dermatol Syphilol* 1952; 65: 177-186.
- 22 – Sulzberger MB, Witter VH: The effect of topically applied compound F in selected dermatoses. *J Invest Dermatol* 1952;19: 101-102.
- 23 – Sulzberger MB: Effectiveness of topically applied compound F Acetate in Selected Dermatoses. *Current News in Dermatology and Syphilology* 1952; (Dec) 1-2.
- 24 – Lloyd LL: *Lice and Their Menace to Man*. London, Henry Frowde and Hodder & Stoughton, 1919; 44-68.
- 25 – Cushing EC: *History of Entomology in World War II*. Washington DC, Smithsonian Institution, 1957; 17-39,57-74.
- 26 – Gentles JC: Experimental ringworm in guinea pigs: Oral treatment with griseofulvin. *Nature* 1958;11: 476.
- 27 – Blank H: Kişisel görüşme, 30 Aralık, 1981.

- 28 – Williams DI, Marten RH, Sarkany I: Oral treatment of ringworm with griseofulvin. *Lancet* 1958;11: 1212.
- 29 – Blank H: Superficial Fungus Infections and Immunity. *American Academy of Dermatology Program*, Chicago, 1958: 73.
- 30 – Sherwell S: The technique of efficient operative procedure for the removal and care of superficial malignant growths. *NY St Med* 1908;8: 304-308.
- 31 – Van Scott EJ, Shaw RK, Crounce RG ve ark: Effects of methotrexate on basal-cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1960;82: 762-771.
- 32 – Jansen GT: Kişisel görüşme, 18 Aralık, 1990.
- 33 – Dillaha CJ: Selective cytotoxic effect of topical 5-fluoruracil. *Arch Dermatol* 1963;88: 247-256.
- 34 – Goldman L: *Cancer Chemother Rep* 1963;28: 49-52.

TÜRK DERMATOLOJİ TARİHİ

Doç. Dr. Adem KÖŞLÜ

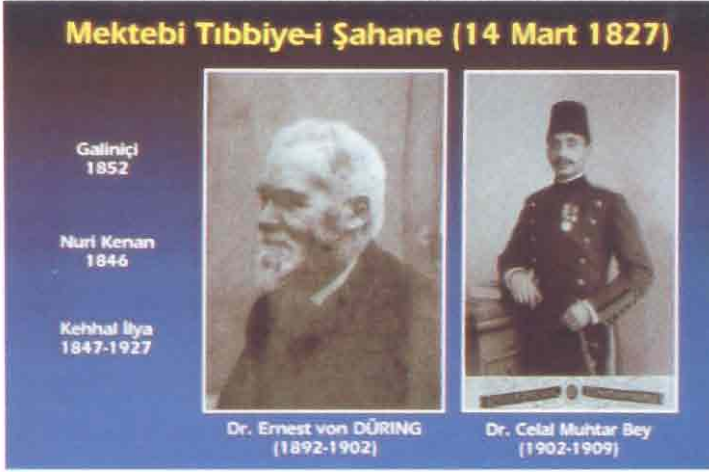
Türk Dermatolojisinin tarihsel gelişmesini çeşitli dönemlere ayırarak incelemek gerekir.

MEKTEBİ TIBBİYE-i ŞAHANE'DE DERMATOLOJİ

Yurdumuzda modern anlamda ilk Üniversite olan Mekteb-i Tıbbiye 14 Mart 1827'de açılmıştır. Ancak başlangıçta müstakil olarak bir Emrazı Cildiye ve Efrençiyeye Kürsüsü kurulmadığından, bu dalın öğretimi ve polikliniği diğer şube muallimleri tarafından yürütülmüştür.¹ Bunlar arasında dahiliye muallim muavini yani doçent olan Dr.Galiniçi Bey, farmakoloji muallimi Nuri Kenan Bey ve göz hastalıkları müte-hassısı İlyas Matar Efendi bulunmaktadır.²

19. Asrın sonlarına gelindiği sırada, Türkiye'de yaygın şekilde frengi hüküm sürmektedir. Bunun önlenmesi konusunda Tıbbiyenin Fizyoloji hocalarından Hüseyin Hulki Bey, Askeriye Nezaretine bir mektup yazarak Türkiye'de bir cildiye servisinin kurulması gereğine işaret etmiştir. Aynı zamanda Türk Ordusunda görevli olan Van der Golt Paşa da, askere alınan çok sayıda Türk gencinde frengi görüldüğünü, bu durumun ordu kuvvetine etki yaptığından, bu hastalıkla savaşmanın gerekli olduğunu Sultan 2. Abdülhamit'e (1842-1918) arz etmiştir. Bu uyarımlar sonucunda Berlin Büyükelçiliği kanalı ile Almanya'dan bir deri hastalıkları uzmanının gönderilmesi istenmiş, Prof. Dr. Unna'nın önerisi ile Alman makamlarınca Düring aday gösterilmiştir.³

Nihayet, 1889 yılında Türkiye'ye gelen Dr.Ernest von Düring (1858-1944) Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane'nin Emrazı Cildiye ve İlet-i Efrençiyeye Kürsüsünü kurarak birinci muallim (profesör) titriyle hizmete başlamıştır. Bu bakımdan yurdumuzda modern dermatoloji öğretim ve eğitimini bur tarihten itibaren başlatmamız mümkündür. Bilimsel çalışmalarına paralel olarak Türkiye'ye getirilmesindeki ana amaç doğ-



Şekil 1. Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane (14 Mart 1827)

rultusunda During Paşa Anadolu'da frengi tarama ve mücadelesini de başlatmıştır. Yurdumuzda bulunduğu süre içinde During; Hüseyin Hulki, Şükrü Mehmet Sekban, Menahem Hodara, Şükrü Kamil ve Celal Muhtar gibi hekimlerle çalışmıştır.

1902 yılında Kiel'de açılan Dermatoloji Kürsüsüne davet edilen During, Sultan Abdülhamit'in rütbe ve iki misli maaş teklifine rağmen Almanya'ya dönmüştür.⁴ Bu sıralarda Mekteb-i Tıbbiye Başkatipli, bugünkü deyimle sağlık müsteşarı olan Mehmet Muhtar Efendi'nin 3 oğlundan en büyüğü olan Dr. Celal Muhtar Bey, Paris'te pek parlak bir şekilde cildiye tahsil etmiş, 1901 yılında memlekete dönerek Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniğinde hocalığa başlamıştır. Celal Muhtar Paris'te bulunduğu 4 yıl içinde Saint-Louis Hastanesinde dünyaca ünlü Fournier, Vidal, Darier gibi bilginlerin yanında çalışmış, Pasteur Enstitüsündeki kurslara katılmıştır. Dr. Düring'in ayrılmasından sonra müstakil olarak kliniği idare etmeye başlayan Celal Muhtar uzun yıllar süren hocalığı sırasında çok sayıda ve değerli dermatologlar yetiştirmiştir. Dr. Hüseyin Hulki, Şükrü Mehmet, Eşref Ruşen, Naci Erim, Hasan Reşad, Ali Rıza Atasoy, Hüseyinzade Ali Turan ve Ömer Abdurrahman gibi değerli insanlar muallimi sani (profesör), muallim muavini (doçent) veya asistan olarak yanında hizmet görmüşlerdir. Sosyal ve kültürel hizmetleriyle de örnek bir kişiliğe sahip olan Celal Muhtar özellikle frengiye ait birçok makaleyi yerli ve yabancı dergilerde yayınlamış, kendisine uluslararası bir şöhret sağlamıştır. Ayrıca, Trichophytie Palmaire et Plantaire adıyla avuç içleri ve ayak tabanlarında görülen trikofisinin bir şeklini keşfetmiş, bu bulgusu bütün tıp kitaplarına kendi ismi ile geçmiştir bu hastalıkla ilgili mulajları halen Saint-Louis Hastanesi Müzesinde Türklüğün adını şerefle yaşatmaktadır.



Şekil 2. Celal Muhtar'ın aynı baskı ve mulajları

İSTANBUL DARÜLFÜNUNU TIP FAKÜLTESİ

Askeri ve sivil tıbbiyenin birleştirilerek 1909 da fakülte haline getirilmesinden sonra da Celal Muhtar görevine devam etmiş ve 1923 yılında arzusu ile istifa etmiştir.⁵

Bu tarihten itibaren kürsünün yönetimine Hasan Reşad Bey (1884-1971) memur edilmiştir. Hasan Reşad Bey 4 yıl Almanya'da, bir süre de Fransa'da çalıştıktan sonra yurda dönmüş ve 1913 yılında Şam Türk Tıbbiyesi'ne tayin olmuştur. Oradan da Beyrut Tıbbiyesi Müdürlüğüne atanmış ve her iki tıbbiyede Fizyoloji muavini olarak tedrisata katılmıştır. 1916 yılından itibaren Tıbbiyenin Cildiye ve Efren-



Şekil 3. İstanbul Darülfünunu Tıp Fakültesi



Şekil 4. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi

ciye şubesinde görev almış, 1933 senesinde İstanbul Darülfünununun lağvedilmesine kadar aynı kürsüde hocalık etmiştir. 1933 yılındaki üniversite reformunda açığa bırakıldıktan sonra Afgan Kralı Nadir şahın daveti üzerine Kabil'e giderek Afgan Tıp Fakültesini tesis ve organize etmiştir. Altı sene devam eden bu hizmetin sonunda ilk mezunlara diploma vererek yurda dönmüştür. Hasan Reşad 1913 yılında Hamburg'da St. George Hastanesinde çalışırken monositer lösemiye keşfetmiş ve kendini bu suretle tıp alemine tanıtmış ve ismi klasiklere geçmiştir.⁶

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

1933 yılında İstanbul Darülfünunu, İstanbul Üniversitesi adını almış ve bünyesinde bazı yenilikler meydana getirmiştir. Yine bu tarihte Guraba Hastanesi Cildiye mütehassısı Hulusi Behçet Bey (1890-1948), profesör titri ile Tıp Fakültesi Deri Hastalıkları ve Frengi Kliniği yöneticiliğine getirilmiştir. 1939'da ordinaryüs profesörlüğe terfi eden Hulusi Behçet 14 yıl boyunca kürsüsünü şeref ve liyakatle işgal etmiş, bilgi ve öğretimde Türk Dermatolojisinin değerini yurt içinde ve dışında ispat etmiştir. Denilebilir ki, Deri Hastalıkları ve Frengi Dalının ülkemizde bu derece önem ve bilgi kazanmasının en önemli nedenlerinden biri de kendisinin yaptığı başarılı çalışmalardır. Ülkemizi bütün dünyaya tanıtan ve adıyla anılan (Behçet Hastalığı) nı da uzun yıllar süren dikkatli gözlemleri ile tanımlamış, savunmuş ve kabul ettirmiştir. Bu büyük hekimin yerli ve yabancı dilde 196 adet yayını ve "Klinikte ve Pratikte Frenginin Teşhisi ve Benzeri Deri hastalıkları" isimli çok değerli bir kitabı vardır.⁷

Benim de irşatlarına mahzar olduğum, rahmetli hocam Cevat Kerim İncedayı (1889-1971), 1933 üniversite reformundan sonra Prof. Dr. Hulusi Behçet ile mesai

birliği yapmış ve hocasının halefi olarak 1949 da ordinaryüslüğe yükselmek suretiyle kliniği fiilen idare etmeğe başlamıştır. Başlangıçta Dermatoloji Kliniği Guraba Hastanesi içinde çok dar bir köşede bulunuyorken, her iki hoca uzun yıllar öğretim, eğitim ve sağlık hizmetlerini bu çok sıkışık durumda, fakat büyük bir başarı ile sürdürmüşlerdir. Cevat K. İncedayı, kliniğe bağlı bir biyokimya laboratuvarı olmasına da-ima büyük önem vermiş ve bu maksatla Almanya'dan dermatolog ve biyokimya uzmanı Doç. Dr. Berta Ottenstein, Deri Kliniğinde vazifelendirmeye muvaffak olmuştur. Bir dönem İstanbul, Ankara ve İzmir Tıp Fakültelerinde akademik unvanı bulur.an birçok hoca Cevat K. İncedayı'nın yanında yetişmiştir.⁸

Bu sıralarda Cemal Pektaş (1903-1955), 1942 de açılan doçentlik imtihanını kazanarak vefatına kadar kürsüde çalışmıştır. 1950 yılından itibaren de Osman Yemni(1913-1971) doçent olarak kürsüye katılmıştır. Yine bu sıralarda yapılan yoğun girişimler sonuç vermiş ve Deri Hastalıkları Kliniği 1953 yılında Çapa topluluğu içindeki şimdiki binasına taşınış ve böylece bina sorunu bir dereceye kadar halledilmiştir. Dr.Osman Yemni 1961 yılında Kürsü Profesörlüğüne atanmış ve 14 yıl süre ile Kürsü Başkanı olarak kliniği çeşitli yönlerden yüksek bir seviyeye getirmiştir. Ayrıca kürsü başkanlığı sırasında çok sayıda öğretim üyesi ve değerli uzmanların yetişmesinde büyük katkıları olmuştur.⁹

Prof.Dr.Osman Yemni ile uzun süre mesai birliği yapmış olan Prof. Dr. Nevzat Öke (1927), Yemni'nin 1976 da vefatından sonra kürsü başkanlığına getirilmiştir. Daha sonra Prof. Dr. Türkan Saylan (1935) tarafından sürdürülen bu görevi günümüzde Prof.Dr.Ahmet Murat (1931) devam ettirmektedir.

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

Deri Hastalıkları ve Frengi Kürsüsü 1963 yılında İstanbul Tıp Fakültesi Deri Hastalıkları Kliniği içersinde faaliyete geçmiş ve yönetimine Ord. Prof. Dr. Cevat K. İncedayı getirilmiştir. Kürsü 1967 yılında Cerrahpaşa Hastanesine naklolmuş ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği ile Çocuk Sağlığı ve hastalıkları Kliniği kompleksi içinde 3. katta dar bir koridora yerleştirilmiştir. Kürsü 1980 yılı son aylarından itibaren yeni binasına taşınmış ve günümüzde 50 yataklı modern bir klinik durumuna gelmiştir.

Kuruluşundan itibaren Cerrahpaşa Deri Hastalıkları Kürsüsünde görev almış bulunan Prof. Dr. Faruk Nemlioğlu (1921), hocasının 1971'de vefatı üzerine kürsü yöneticiliğine seçilmiş ve 1979 yılında kendi isteği ile emekliye ayrılmıştır. Daha sonra Prof. Dr. Hafit Savaşkan (1930) kürsü yönetiminde bulunmuş olup bugün kürsü, Prof. Dr. Yalçın Tüzün (1949) tarafından idare edilmektedir.



Şekil 5. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Bu Fakülte 1945- 1946 ders yılında öğretim ve eğitime açılmış, aynı yıl Dermatoloji Kliniği Profesörlüğüne Dr. Alfred Marchionini (1899-1965) getirilmiştir. 1938-1948 yılları arasında yurdumuzda vazife gören bu kıymetli Alman hoca, esas olarak 1938 Mart ayında Sağlık ve Sosyal Yardım bakanlığı tarafından Ankara'ya davet edilerek Numune Hastanesinde çalışmalarına başlamıştır. Yurdumuzda bulunduğu süre içinde kendi yerini alacak kuvvetli mütehassıslar yetiştirmeyi amaç edinmiş ve Şadan Tor, Kemal Turgut, Veysel Öge, Lütfü Tat, Fuat Cankat, Hasan Kemahlı gibi değerli uzmanlar yetiştirmiştir. Türk dostu olan Marchionini verimli çalışmaları nedeniyle 1946 yılında ordinaryüslüğe yükseltilmiştir.¹⁰



Şekil 6. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Marchionini'nin 1948 yılında Hamburg Tıp Fakültesinin davetine uyarak memleketimizden ayrılması üzerine, Gülhane Askeri Tatbikat Okulu Dermatoloji Hocası Burhan Remzi Urus 1948-1951 yılları arasında askerlikle ilgisi devam etmek üzere Tıp Fakültesi Deri ve Tenasül Hastalıkları Kliniği Profesörlüğünü de üstlenmiştir.

1951 yılında Lütfü Tat (1915) Kliniğe eylemli doçent olarak atanmış ve kendisinden sonra bölüm direktörlüğüne Prof. Dr. Richard Richter'in atanmasına kadar kliniği idare etmiştir.

1953 yılında Almanya'dan gelerek kürsüde vazifeye başlayan Prof. Dr. Richard Richter (1906-1970), 1958'e kadar 5 yıl süre ile kürsüyü idare etmiştir. Kürsünün bugünkü duruma gelmesinde büyük emeği olmuş ve bilhassa mükemmel bir histoloji laboratuvarı kurmuş olan Richter, yurdumuzda kaldığı süre içinde 50 den fazla da kıymetli çalışma yapmıştır.¹¹

Richter'in ülkesine dönmesi üzerine boş kalan kürsü direktörlüğüne 1958 yılında Prof.Dr.Lütfü Tat getirilmiştir. Tat Hoca uzun süre kürsüsünü başarı ile yönetmiş, çok sayıda öğretim üyesi ve uzman yetiştirmiş, kürsüsünü iftihar edilecek büyüklük ve kapasiteye ulaştırmıştır. Lütfü Hoca'nın 1980 yılında emekli olmasından sonra Prof.Dr.Ahmet Akçaboy (1915-1983) vefatına kadar kürsü başkanlığında bulunmuş olup, halen Dermatoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr. Atif Taşpınar (1936) tarafından yönetilmektedir.

GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ

1898 yılında Gülhane kurulduğu zaman Cildiye ve Zühreviye şubesi henüz tesis edilmemiş, bur şube hastalarına Cerrahi şube (Prof. Dr. Rieder) ve Tıbbi şube (Dr.



Şekil 7. Gülhane Askeri Tıp Akademisi

Deycke) tarafından bakılmıştır. 1899 yılı sonlarına doğru, Almanya'da Berlin Tıp Fakültesinde 4-5 yıldan beri Tıp Tahsili ve staj yapmakta olan 5 genç arasında Eşref Ruşen Bey de İstanbul'a çağrılarak kendisinden istifade edilmek üzere Gülhane'ye alınmış ve Cildiye ve Efrenkiye Seririyatında görevlendirilmiştir. Birinci Dünya Savaşına kadar Gülhane Prof. Dr. Eşref Ruşen Ünaydın (1865-1919) ve en eski asistanı Doç. Dr. Talat Arif Çamlı (1876-1977) tarafından sevk ve idare edilmiş ve gittikçe geliştirilmiştir. Savaş çıktığında Gülhane kadrosundaki hocaların orduda görev alması üzerine Eşref Ruşen bey de çeşitli görevlerden sonra İstanbul'a gelmiştir. Ancak Tıp Fakültesinde mesane kanserinden tedavide iken vefat etmiştir.¹²

Uzun yıllar hocası Eşref Ruşen ile birlikte çalışan Talat Çamlı, 1921 de Gülhanenin Gümüşsuyunda yeniden kurulması üzerine klinik Direktörlüğü ve mektep müdürlüğüne atanmıştır. 1934'te askeri vazifeden yaş haddiyle emekli oluncaya kadar pek çok mütehassis yetiştirmiştir.¹³ Talat Bey'in milli mücadelede bulunduğu yıllarda kendisine Dr. Fahri İzgi (1890-1974) vekalet etmiştir.

1935 yılında kürsü yönetimine Prof. Dr. Burhan Remzi Urus (1902-1971) memur edilmiş ve 1951 yılında kendisi bu görevden isteği ile ayrılmıştır. Burhan Remzi şubesinin direktörlüğünü yaparken, Gülhanede çok faal olarak çalışmıştır. Çok sayıda meslektaşının yetişmesinde katkıda bulunduğu gibi, servisin modernleşmesine gayret etmiştir. Ayrıca serviste fototerapi kısmını tesis ederek, diyatermi, nej karbonik, parafin püskürtme cihazları ve Türkiye'de ilk defa ultraviyole lambaları getirterek servisi muntazam ve modern bir hale sokmuştur.¹⁴

Prof. Dr. Necmettin Gürhan 1915'te İstanbul'da doğmuş, 1946 yılında Gülhanede cildiye ihtisasını tamamlamış ve 2 sene başasistanlık yaptıktan sonra 1947 yılında Amerika Walter Reed Askeri Hastanesi ve Columbia üniversitesi Cildiye Kliniğinde çalışmalarda bulunmuştur. Yurda döndükten sonra 1952 yılında doçent olan Gürhan bu tarihten itibaren kliniğin idaresini üzerine almıştır. 1957 yılında profesör olan Gürhan 24 yıl süre ile 50 ye yakın uzman ve çok sayıda başasistan yetiştirmiştir.¹⁵ Kendi yetiştirdiği öğrencilerinden biri olan Prof.Dr.Nüzhet Aras (1934), 1976 yılından beri kliniğin yöneticisi durumundadır.

Tabiidir ki, başta Ege, Hacettepe, Erzurum, Diyarbakır ve Bursa üniversiteleri Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniklerinin de çok şerefli tarihi geçmişleri bulunmaktadır. bunlar yanında sayıları 20 yi aşan diğer Tıp Fakülteleri Dermatoloji Ana bilim Dalları da tarihteki yerlerin almaya başlamış durumdadırlar. Ancak bunlar yakın çağ içindeki gelişmeler olduklarından ayrıntıları bir başka zamana bırakılmış ve son durum bir tablo ile belirtilmeye çalışılmıştır:

AKDENİZ ÜNİV.-ANTALYA:PROF. DR. ERDAL BAŞARAN
 ANADOLU ÜNİV.-ESKİŞEHİR:PROF. DR. İLHAM SABUNCU
 ANKARA ÜNİV.-ANKARA:PROF. DR. ATIF TAŞPINAR
 ATATÜRK ÜNİV.-ERZURUM:PROF. DR. SABAHAT KOT
 CUMHURİYET ÜNİV.-SİVAS:DOÇ. DR. MEHMET MARUFİ
 ÇUKUROVA ÜNİV.-ADANA:PROF. DR. HAMDİ MEMİŞOĞLU
 DİCLE ÜNİV.-DİYARBAKIR:PROF. DR. MEHMET DERİCİ
 DOKUZ EYLÜL ÜNİV.-İZMİR:PROF. DR. ALİ TAHSİN GÜNEŞ
 EGE ÜNİV.-İZMİR:PROF. DR. SEZER ERBOZ
 ERCİYES ÜNİV.-KAYSERİ:PROF. DR. ÜMİT SOYUER
 FIRAT ÜNİV.-ELAZIĞ :YARD. DOÇ. DR. İBRAHİM KÖKÇAM
 GAZİ ÜNİV.-ANKARA:PROF. DR. MEHMET ALİ GÜRER

HACETTEPE ÜNİV.-ANKARA:PROF. DR. SEVİNÇ AKKAYA
 İSTANBUL ÜNİV. (CERRAHPAŞA)-İSTANBUL:PROF. DR. YAL-
 ÇIN TÜZÜN
 İSTANBUL ÜNİV. (İSTANBUL)-İSTANBUL:PROF. DR. AHMET
 MURAT
 KARADENİZTEKNİK ÜNİV.-TRABZON:DOÇ. DR. KÖKSALAL-
 PAY
 MARMARA ÜNİV.-İSTANBUL:YARD. DOÇ. DR. OYA GÜRBÜZ
 ONDOKUZMAYIS ÜNİV.-SAMSUN:PROF. DR. AHMET YAŞAR
 TURANLI
 SELÇUK ÜNİV.-KONYA:PROF. DR. HÜSEYİN ENDOĞRU
 TRAKYA ÜNİV.-EDİRNE:DOÇ. DR. ADNAN GÖRGÜLÜ
 ULUDAĞ ÜNİV.-BURSA:PROF. DR. ZEKİ PALALI

Üniversitelerimizin dışında, Sağlık Bakanlığına bağlı eğitim hastanelerinde ve SSK'nın bazı hastanelerinde de sürekli bir biçimde eğitim ve öğretim yapıla gelmiştir. Her birinin çok kıymetli tarihsel gelişim süreci bulunmaktadır. Bu hastanelere ait bilgilerin kendi uzmanlarınca yazılmasının daha doğru olduğunu düşünüyorum.

Aşağıdaki listede görüldüğü gibi bu hastanelere son yıllarda yeni bazı hastanelerin de ilave edildiğini görmekteyiz. Sağlık Bakanlığının yayınladığı son bültende Adana ve Erzurum Numune Hastaneleri de Eğitim Hastanesi statüsüne alınmıştır.

BEYOĞLU HASTANESİ:	PROF. DR. GÖNÜL ERGENEKON
HASEKİ HASTANESİ:	DOÇ. DR. LÜTFİYE ERSOY
HAYDARPAŞA NÜMUNE HASTANESİ:	DR. OSMAN GÜNEY
ŞİŞLİ ETFAL HASTANESİ:	DOÇ. DR. ADEM KÖŞLÜ
VAKIF GÜREBA HASTANESİ:	DOÇ. DR. NAHİDE ONSUN
ANKARA HASTANESİ:	DR. YILDIZ KARABAY
ANKARA NÜMUNE HASTANESİ:	DOÇ. DR. NURAN ALLI
İZMİR DEVLET HASTANESİ:	DOÇ. DR. AHMET KARAMAN
SSK GÖZTEPE HASTANESİ:	BOŞ
SSK OKMEYDANI HASTANESİ:	BOŞ
SSK SAMATYA HASTANESİ:	BOŞ

DERNEK, DERGİ VE TOPLANTILAR

Sayıları giderek artan Deri Hastalıkları ve Frengi Uzmanları, aralarında ilmi ve mesleki bir birlik sağlamak, konuları ile ilgili yayınlar yapmak, bilimsel toplantılar düzenleyerek bildirilerde bulunmak ve vaka takdim etmek amaçları ile aralarında bir dernek kurmak ihtiyacını duymuşlardır.

İlk olarak 1919 yılında İstanbul'da "Emraz-ı Cildiye ve Efrenkiye Cemiyeti" kurulmuştur. Bu derneğin kurucuları arasında Ali Rıza Bey, Bujes, Karakoç, Osman Nuri Bey, Naci Bey, Hazım Bey, Hulusi Behçet Bey, İzzet Kamil Bey, Hasan Reşad Bey, Rüştü Bey ve Ömer Abdurrahman Bey'ler bulunmaktadır. Derneğin ilk idare



Şekil 8. Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivinin değişik kapak örnekleri

heyeti seçiminde Menahem Hodara başkanlığa ve Şükrü Mehmet (Sekban) ikinci başkanlığa seçilmişlerdir. Orfanidis sekreter, Talat Çamlı da veznedar olarak vazife yapmışlardır. Bu dernek ancak beş yıl kadar faaliyetine devam edebilmiştir. Daha sonra 14-11-1930 tarihinde "Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği" adı ile yeniden İstanbul'da kurulan dernek günümüzde de faaliyetlerine devam etmektedir. Bu derneğin kurucuları arasında ise şu kişiler bulunmaktadır. Prof. Dr. Ali Hüseyinzade, Prof. Dr. Ali Rıza Atasoy, Dr.Celal Tevfik Sunat, Dr. Cevat Kerim İncedayı, Dr.Fahri İzgi, Dr.Ahmet Feyzi Türk, Dr.Hulusi Behçet, Prof.Dr.Hasan Reşad Sığındım, Dr.-Naci Erim, Dr.Osman Nuri Eren, Dr.Orfanidis, Dr.Rüştü Özkan, Prof.Dr. Talat Çamlı ve Dr.Viktor Hodara.¹⁶

12.9.1969 yılında Ankara'da kurulan "Türk Dermatoloji Derneği" kuruluş amaçlarını doğrultusunda her iki senede bir ve her defasında başka bir ilimizde olmak üzere "Ulusal Türk Dermatoloji Kongreleri" tertiplemektedir. Daha sonra yeni derneklerin de ilave edildiğini görmekteyiz. Bunlar arasında "Lepra Savaş ve Araştırma Derneği" 1970, İzmir'de "Dermato-veneroloji Derneği" 1987, Ankara'da "Türk Dermatopatoloji Derneği" 1992 , Adana'da "Dermato-veneroloji Derneği"ni sayabiliriz.

DERGİLER

Derneklerin en önemli etkinliklerinden biri de Deri ve Zührevi Hastalıkları konusunda dergiler çıkarmak olmuştur. İlk Dermatoloji derneği olan "Emrazı Cildiye ve Efrenciye Cemiyeti" aynı zamanda ilk dermatoloji dergisi olan "Emrazı Cildiye Mecmuası"nı 1920 yılından itibaren yayınlamıştır. Bu dergi Türkçe ve Fransızca olarak çıkmaya başlamış ve 6 sayıdan sonra kesilmiştir. Daha sonra kurulan "Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği" yayın faaliyeti olarak 1934- 1947 yılları arasında "Deri Has-

talıkları ve Frengi Kliniği Arşivi" adıyla mükemmel bir dergi çıkarmış, ancak Prof.Dr. Hulusi Behçet'in vefatından sonra yayın faaliyeti kesilmiştir. Uzun bir aradan sonra 1963 yılından itibaren "Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi" adıyla yayınlananan dergi, çeşitli gelişim aşamaları göstermiş olup (Şekil 8), günümüzde de 27. cildi ile faaliyetini sürdürmektedir.

Bu arada 1961-1962 yılları arasında Ege'den Doç. Dr. Cemal Gezen tarafından "Dermatoloji Bülteni" adı ile güzel bir dergi çıkarılabilmişse de ne yazık ki yalnızca 6 sayı basılabilmektedir. "Lepra Mecmuası" Lepra Savaş ve Araştırma Derneğinin yayın organıdır. 3 ayda bir olmak üzere 1970 yılından beri yılda 4 sayı olarak yayınlanmaktadır. Şu sıralar 24. cildini tamamlamış bulunmaktadır.

Dermatopatoloji Derneği de 1992 yılından itibaren "Dermatopatoloji Dergisi" adı altında bir yayına başlamıştır. Yine son senelerde süreli yayın niteliğinde Hekimler Birliği Vakfı tarafından "Dermatoloji Bülteni"; Türkiye Klinikleri Yayınevi tarafından "Türkiye Klinikleri Dermatoloji" gibi dergiler çıkarılmışsa da uzun ömürlü olacağı benzememektedirler.

Sonuç olarak yurdumuzda devam eden süreli yayın sayısı batılı ülkelerden az değildir. Hepimiz bunlara sahip çıkmak ve yaşatmak mecburiyetindeyiz.

KONGRELER

Diğer taraftan yurdumuzda bilimsel gelişmeleri takip edebilmek, yeniliklerden haberdar olabilmek ya da çalışmalarını sergilemek üzere meslektaşlarımız kongre ve sempozyumlar oluşturmaktadırlar. Bunlardan bazıları muntazam , bazıları ise aralıklı olarak yapılmaktadır. Genellikle bildiriler kitap halinde toplanmaktadır. Yine genelde bu toplantılar üniversite-dernek işbirliği içinde gerçekleştirilmektedir. Ülkemizde yapıla gelmekte olan kongre, sempozyumlara seminer ve özel günler de dahil edildiğinde oldukça kabarık bir sayıya ulaşmaktayız:

- ULUSAL DERMATOLOJİ KONGRELERİ
- DERİ HASTALIKLARINDA YENİLİKLER SEMPOZYUMU
- DERMATOLOJİDE GELİŞMELER SİMPOZYUMU
- TÜRKÇE KONUŞAN DERİBİLİMCİLER KONGRESİ
- BEHÇET GÜNLERİ
- ULUSAL LEPRA SEMİNERLERİ
- PROF. DR. OSMAN YEMNİ GÜNLERİ
- PROF. DR. MELİH TAHSİNOĞLU GÜNLERİ
- DERMATOLOJİDE LOKAL TEDAVİ SEMPOZYUMU
- CİBH GÜNLERİ
- AKDENİZ ESTETİK TIP VE DERMATOLOJİ CERRAHİSİ GÜNLERİ

ULUSLARARASI İLİŞKİLER

Üyelerimizden birçokları yabancı dermatoloji derneklerinin üyesi oldukları gibi, dünyaca ünlü birçok cildiye uzmanı da derneğimizin fahri üyesidir. Derneğimizin yayın organı olan arşivimiz kendilerine ve yabancı cildiye derneklerine gönderilmektedir. Ayrıca Türk Dermatoloji Derneği, Uluslararası Deri ve Zührevi Hastalıklarla Mücadele Birliğinin üyesi bulunmaktadır. Hulusi Behçet yayınlanan ilk arşivin haberler bölümünde derneğimize üye olan uluslararası zevat olarak şu isimleri sıralamaktadır:¹⁷ Prof. Jeanselme (Paris), Prof. Gougerot (Paris), Dr. Darier (Paris), Dr. Sabouraud (Paris), Dr. Ravault (Paris), Prof. Erich Hoffman (Bonn), Prof. Mulzer (Hamburg), Prof. Meirowsky (Köln), Prof. Yadassohn (Beslau) Prof. G. Photinos (Atina), Prof. Beron (Sofya), Prof. Herxheimer, Prof. Nicolau (Bucarest).

Konu bir süre ihmal edilmiş ve yabancı üye kaydı yavaşlamış, sadece yurdumuzda uzmanlık çalışmaları yapan Kıbrıs'lı, Suriye ve Ürdünlü ya da Irak ve İranlı asistan ve uzmanlar fahri üye olarak kaydolmuşlardır. Arada Belisario v.s gibi isimler da katılmıştır. Ancak son sıralarda meslektaşlarımız daha aktif bir biçimde evrensel etkinliklere katıldıkça üye sayısında da artış başlamıştır.

Meslektaşlarımız başından beri uluslararası dermatoloji toplantılarını heyecanla takip etmektedirler, bunun en canlı örneği, 5 yılda bir toplanan uluslararası dermatoloji kongrelerinin birincisi olan 1889 Paris Toplantısında dünyanın seçkin 40-50 dermatologu arasında 2 temsilcimizin bulunmasıdır. Dr.Celal muhtar ve Dr.Ali Rıza Atasoy yanında son gelişmeler sempozyum sonrasında bizzat Prof. Dr. J. Civatte'in söylediğine göre Dr.Zambaco Paşanın bu kongre organizasyon komitesinde bulunmasından başka, oturum başkanlığı da yaptığını öğrenmiş bulunuyoruz.

Son olarak New York'ta 12-18 Haziran 1992 tarihinde yapılan 18. Dünya Dermatoloji kongresi'ne katılan 7013 dermatolog ve bilim adamı arasında 25 kadınının Türk olması sevindiricidir.¹⁸

Bu kısa yazıda Türk Dermatologlarının tüm çalışmalarına değinmek mümkün değildir. Ancak. 1992 den geriye baktığımızda, birçok konuda Türk Dermatologlarının dünya ilmine katkı niteliğindeki başarılarını gözlemek mümkün olmaktadır. Bu konuda Celal Muhtar, Hasan Reşad Sığındım, Hulusi Behçet ve Cihat Çam şeref listesinin başında bulunmaktadır. Türk Dermatologlarının Efgan Tıp Fakültesi ve Şam Tıbbiyesinde görev almış olmalarından gurur duyuyoruz.¹⁹

Türk Dermatologları yurt içinde yaptıkları başarılı çalışmalarla da haklı olarak övünmektedirler. ülkemizde sıtma, trahom ve tüberküloz mücadelesinin yapıldığı sıralarda Deri Hekimlerinin Frengi mücadelesinde gösterdikleri başarılı çalışmalar da gözden uzak tutulmamalıdır.²⁰

Hepimizin amacı, Dünya tıp tarihine Celal Muhtar, Hasan Reşad, Hulusi Behçet ve Cihat Çam'ları veren Türk Dermatolojisinin, Dünya Dermatolojisindeki yerini kaybettirmemek ve mümkün olursa bu seviyenin üstüne çıkma gayretlerine yardımcı olmaktır. Bu amaca hizmet eden, şu anda aramızda bulunmayan, ebediyete intikal etmiş üyelerimize rahmet dileriz. Hizmetini sürdüren değerli meslektaşlarımıza da sonsuz başarılar dileriz.

Kaynaklar

- 1 – Şehsuvaroğlu BN: Yurdumuzda deri hastalıkları tarihçesi ve muallim Dr.Hüseyin Hulki Bey'den bir hatıra. *Deri Hast Frengi Arş* 1966;3: 462-504.
- 2 – Ceyhun C: *Frengi, Tarihçe, Türkiye'de Frengi mücadelesi ve öğretimi*. Doçentlik Tezi, 1972.
- 3 – Özbay K: Prof. Dr. Ernest von Düring. *Dirim* 1975;50: 141-143.
- 4 – Özbay K: Prof.Dr,Düring Paşa'nın Türkiye'ye gelişi ve çalışmaları. *Dirim* 1975;50: 193-196.
- 5 – Turgut K: Prof.Dr.Celal Muhtar Özden. *Deri Hast Frengi Arş* 1964;2: 2-4.
- 6 – Sargın C: Prof.Dr.Hasan Reşad Sığındım. *Deri Hast Frengi Arş* 1964;1: 114-117.
- 7 – Yemi O: Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet. *Deri Hast Frengi Arş* 1963;1: 58.
- 8 – Nemlioğlu F: Ord. Prof. Dr. Cevat Kerim inceday. *Cerrahpaşa Tıp Fak Derg* 1972;3: 2-7.
- 9 – Saylan T: Yitirdiğimiz büyük değer. Prof. Dr. Osman Yemni. *Deri Hast Frengi Arş* 1976;12: 1434-1436.
- 10 – Turgut K: Prof. Dr. A. Marchionini. *Deri Hast Frengi Arş* 1967;4:702-706.
- 11 – Tat L: Kıymetli hocamız Prof.Dr.Richard Richter'i kaybettik. *Ankara Tıp Fak Mec* 1970;23: 1-3.
- 12 – Behçet H: Deri ve Frengi Hekimliği. *Deri Hast Frengi Kl Arş* 1934;1: 3-16.
- 13 – Turgut K: Prof. Dr Talat Çamlı. *Deri Hast Frengi Arş* 1963;1:4-6.
- 14 – Öke N: Prof. Dr. Burhan Remzi Urus. *Deri Hast Frengi Arş* 1965;3: 404-406.
- 15 – Köşlü A: Necmettin Gürhan. *Deri Hast Frengi Arş* 1982;16: 77.
- 16 – Köşlü A: Türk Dermatolojisinin 100 yıllık gelişmesi. *Cerrahpaşa Tıp Fak Derg* 1981;12: 326-334.
- 17 – Behçet H: İstanbul Türk Deri Ve Zührevi Cemiyeti Fahri azalığına intihap edilen zevat. *Deri Hast Frengi Kl Arş* 1934;1: 74.
- 18 – Çelebi C: 18. Dünya Dermatoloji Kongresi. *Türk J Dermatopathol* 1992;1: 119-121.
- 19 – Atasoy AR: *Şam Türk Tıbbiye Mektebi*. İstanbul, Milli Mecmua Basımevi, 1945.
- 20 – Unat EK: *Osmanlı İmparatorluğunda Bakterioloji ve Viroloji*. İstanbul, Çeltüt Matbaası, 1970.

BÖBREK HASTALIKLARINDA DERİ BULGULARI

Prof. Dr. Sabahat KOT

Deri lezyonları pek çok iç organ hastalığının teşhisinde, klinisyene kolaylık sağlayan tanı kriterleridir. Özellikle de renal hastalıklarda deri bulguları tam anlamıyla bir rehberdir. Bu açıklama ışığında böbrek hastalıklarında deri bulgularını 3 başlık altında toplayabiliriz.

1- Hem böbreği hem deriyi birlikte tutan hastalıklar.

a) Herediter olanlar

b) Nonherediter olanlar (Metabolik, vasküler gibi).

2- Genellikle kronik böbrek hastalıklarında tam atılamayan toksik maddelerin yaptığı deri bulguları.

3- Böbrek hastalıklarının tedavisinde kullanılan ilaçların deride yaptığı belirtiler.

1a- Böbrek ve Deriyi Birlikte Tutan Herediter Hastalıklar

Angiokeratoma Korporis Diffusum: X'e bağlı alfa-galaktozidaz enzimi eksikliği nedeniyle çeşitli organlarda lipid toplanmasıyla renal yetmezlik ve deri lezyonları görülür. Genellikle mayonun kapattığı bölgelerde kırmızı-mor renkli noktavi keratotik lezyonlar şeklinde olur.¹

Tuberoz Skleroz: Otozomal dominant olan bu hastalıkta nasolabial sulkuslarda papüller (adenoma sebaseum) tırnak çevresinde fibromlar, kalpte rabdomyom, ve böbrekte angioliplomlar ve kistler oluşur.² Hasta genellikle böbrek yetmezliğinden ölür.

Psödoksanthoma Elastikum: Erkeklerden ziyade kadınlarda görülen bu herediter hastalığın patofizyolojisinde elastik fibrillerin aşırı miktarda artması hızla dejenere olması akabinde de kalsifiye olması yatmaktadır. Bu olayın gözün Bruch membranında, deride, kalp ve böbrek damarlarında yaptığı hasar sonucunda bu organlar-

da komplikasyon meydana gelmektedir. Deride yolunmuş tavuk manzarasında sarı papüller, ayrıca boyun aksilla antekübital bölgelerdeki deride gevşeme ve kalınlaşma görülür.

Familiyal Akdeniz Ateşi: Akdeniz Ülkelerinde ve erkeklerde daha sık görülen bu hastalıkta ateş, eklem ağrıları, karın ağrısı plevra plörezi alt ekstremitelerde daha yoğun yerleşen, ağrılı sıcak, eritematöz plaklar, glomerullerde amiloid birikimi ve proteinüri mevcuttur.

Nail-Patella Sendromu: Otozomal ve nadir görülen hastalıkta palmer hiperhidrozis, el başparmak tırnağının rudimenter oluşu veya hiç bulunmaması diğer parmak tırnaklarının defektif olması, bulunan ise üçgen şeklinde olması, ayrıca % 20 oranında patellanın hiç olmaması % 70 oranında ise subluksasyon bulunmasıyla karakterizedir. Hastalıkta bunlara ilaveten renal displazi, Goodpasture sendromu ve glomerulonefrit görülür. Glomerulonefrit bazal membranda C₃ ve IgM, toplanması nedeniyle meydana gelmektedir.³ Glomerulonefritin % 8 oranında kronik renal yetmezliğe gittiği belirtilmiştir.⁴

1b- Böbrek ve Deriyi Birlikte Tutan Nonherediter Hastalıklar

Nonherediter hastalıklarda metabolik olanların başında *primer amiloidozis* gelir, Amiloid protein, dil, kalp, lenf nodülleri, böbrek, dalak ve deride birikerek buralarda komplikasyonlara sebep olur. Başlangıçta proteinüri ile başlayan hastalık zamanla renal yetmezlikle biter. Deride ise sarı kahve papül, plak ve nodüller vardır. Ayrıca purpura da çok görülen semptomlardandır. Örneğin tip II esansiyel mikst kriyoglobulinemili 13 hastanın 10 tanesinde hem deri hem de böbrek patolojisi tespit edilmiştir.⁵

Kriyoglobulinemi yapan multipl myeloma, kollagen doku hastalıkları, makroglobulinemi, lenfoproliferatif hastalıklarda, soğuk ürtikeri, Raynaud fenomeni, palpabl purpura distal eklemlerde daha sık görülen gangrenlerle karakterize deri lezyonları ile birlikte hızla ilerleyen glomerulonefritte meydana gelmektedir.

Gut, deride tofuslara, böbrekte ise taş teşekkülüne neden olur. *Dişabet* deride granüloma annülar, nekrobiyozis lipoidika, akantozis nigrikans, vitiligo, erüptif ksantoma ve daha birçok semptomlarla birlikte renal yetmezliklere de sebep olabilmektedir.

Vasküler bozukluklardan deride meydana gelen tablolardan olan *vaskülitis*lerde, böbrek patolojisi antijen, antikor ve komplemanın birleşerek yaptığı komplekslerin, (tip 3 allerjik hastalıklar) damar duvarlarına çökmesi ile oluşan ve deride de belirti veren sistemik lupus, sistemik skleroz, periarteritis nodoza, serum hastalığı

ve Wegener granulomatozu, Henoch-Schönlein purpurası gibi deride çeşitli belirtilere sebep olan hastalıklarda böbrek patoloji çok sık meydana gelmektedir.

2- Genellikle Kronik Böbrek Hastalıklarında Tam Atılamayan Toksik Maddelerin Yaptığı Deri Bulguları:

Böbrek patolojisinin en kritik ve terminal safhası olan kronik böbrek yetmezliklerinde görülen deri bulguları üzerinde daha fazla durmak gerekir.

Böbrek yetmezliğinde pek çok deri belirtisi görülür. 1987 de yapılan bir araştırmaya göre, renal yetmezlikte görülen deri belirtilerinin oranı % 50 olarak belirtilmesine rağmen, 1992'deki bir yayında bu oranın % 100 olduğu bildirilmektedir.⁶

3- Böbrek Hastalıklarının Tedavisinde Kullanılan İlaçların Deride Yaptığı Belirtiler.

Kronik renal yetmezlikte deri bulguları, atılması gereken toksik maddelerin yeterli miktarda atılmaması nedeniyle olduğu kadar, hastaların aldığı ilaçlarla da (demir, vitamin, fosfat bağlayıcı jel, antihipertansif, diüretik gibi) olabilmektedir.

Bu belirtiler oluş sıklığına göre Tablo I'de gösterilmiştir:

Tablo I. Böbrek Hastalıklarında Deri Belirtileri

1) Pigment değişiklikleri	d- Kyrle hastalığı
a- Gri sarı renk değişikliği	7) Sellüler immunitenin bozulmasına bağlı bulgular
b- Solukluk	a- Bakteriyel infeksiyonlar
c- Kahverengi hiperpigmentasyon	b- Virutik infeksiyonlar
2) Pruritus	c- Mantar infeksiyonları
3) Kserosis	d- Neoplazmalar
4) Kalsifikasyon	8) Deri adnekslerindeki değişiklikler
5) Büllöz lezyonlar	a- Tırnak bozuklukları
a- Porfiry kutanea tarda	b- Terleme bozuklukları (Kerosis)
b- Hemodiyaliz membranından kaşıyan materyalle meydana gelenler	c- Saç dökülmesi
c- Hastalıkta kullanılan furosemid gibi ilaçlarla oluşanlar,	9) Vasküler bozukluklar
6) Akiz perforan hastalıklar	a- Deri nekrozu
a- Perforan kollagenaz	b- Distal deri nekrozu
b- Perforan folikülitis	c- Proksimal deri nekrozu
c- Elastozis perforans serpiginoza	d- Mikroangiopati
	e- Pseudo-Kaposi sarkomu

Pigment değişiklikleri % 70 oranında görülür; solukluk şiddetli anemi nedeniyle ortaya çıkmaktadır.

Gri-sarı rengin oluşması ise deride ve subkutiste lipokrom ve karotenin birikmesine bağlıdır.

Periton diyalizi yapılanlarda bu sarı renk daha az olmaktadır.⁷

Bundan başka doku seviyesinde artan BMSH (Melanini stimüle Hormon) güneşe açık bölgelerde daha fazla olmak kaydıyla deride kahverengi pigment birikmesine neden olur. Diyaliz sayısı arttıkça pigmentasyon azalır. Benzer hiperpigmentasyonun % 30 nispetinde avuç içi ve ayak tabanında maküler tarzda olduğu da belirtilmiştir.⁶

Pruritus: Üreminin en önemli semptomlarından birisi de kaşıntıdır.¹ Kaşıntı hastaların yarısında generalize, yarısında lokalize olabilir. Çok defa diyaliz sırasında veya diyalizden sonra şiddetlendiği belirtilmektedir. Kaşıntı bazı hastalarda sübjektif bir bulgu olabilirse de, bazılarında deride tırnak izleri, liken simpleks, keratozik papül, bakteriyel folikülitis ve multipl kahverengi prurigo nodularis şeklinde belirtiler meydana gelir.⁸

Üremide pruritusun sebepleri tam olarak bilinmemektedir. Ancak böbrek transplantasyonundan sonra kaşıntının kaybolması ve akut renal yetmezliğinde görülme-yip kronik yetmezliklerde görülmesi, sebep olarak andiyalizabl toksinlerin etkisini düşündürmektedir.⁸ Ayrıca paratiroid Hormonun yükselmesi deride kalsiyum artmasına sebep olmakta, bu da deri mast hücre stimülasyonuna sebep olmaktadır. Nitekim böyle hastaların deri biyopsileri analizinde Ca, Mg, ve fosfor artışı gözlenmiştir.

Pruritusun diğer bir sebebi de diyaliz membranlarından salgılanan bazı maddeler veya heparine bağlı olabilir.

Kserozis: Kronik renal yetmezlikte çoğunlukla mevcuttur ve çeşitli derecede görülür. Hafif kepeklenme meydana getiren kurulukla karakterize olabildiği gibi, iktiyozu hatırlatacak kadar şiddetli de olabilir.

Kserosisin patogenezi kesin olarak anlaşılmamıştır. Bir yandan ektrin glandların bozulması nedeniyle terlemenin azalması suçlanmakta, diğer taraftan vitamin A hipervitaminozunun sorumluluğu düşünülmektedir. Ancak elektron mikroskopik incelemelerde hipervitaminozdan ziyade hipovitaminoz A olduğu anlaşılmıştır.⁸

Ayrıca öyle sanılmaktadır ki, üremide, derinin vitamin A reseptörlerinde bir değişme olmakta veya vitamin A taşıyan kompleksler gelişmekte, bu da vitamin A'

nın hücre içine girmesini zorlaştırmaktadır. Bir de lipid metabolizmasında olan değişiklikler kserozise sebep olmaktadır.⁸

Kalsifikasyon: Kronik böbrek yetmezliklerinde kalsifikasyon adı verilen sistemik bir kalsifikasyon meydana gelir ki, kalsiyum, kollagen fibriller arasında veya deri ekleri çevresinde birikerek papül ve nodül tipinde dermatolojik bulgular yapar. Daha evvel değindiğimiz kaşıntının sebepleri arasında da sayılan bu patoloji deri nekrozu ve kanamalardan kalsiyum ve fosfor seviyesi yüksek bulunurken bazı vakalarda normal düzeydedir.⁹

Hatta hemodiyaliz alan bir kadında kalsinozis kutis tespit edilmiş aynı hastanın kalçasında, histopatolojisinde kalsiyum depolanmış kahverengi sert bir nodül tespit edilmiştir. Bazı hastalarda kalsifiye pannikülitlere de rastlanmıştır.¹⁰

Büllöz Lezyonlar: Kronik renal yetmezliklerde görülen büllöz lezyonlar genellikle hemodiyalizle yeterli miktarda atılamayan porfirinin plazma seviyesinin yükselmesi sonucunda porfiryaya kutanea tardanın klinik bulguları şeklinde görülür.¹¹ Işığa açık bölgelerde büller, ülserler ve mutilasyonlar meydana gelir. Bu vakalar klorokin ve kan alma gibi konvansiyonel tedaviye cevap vermezler.¹² Hatta, dakikada 250 ml daha az kan akımı sağlayan sellüloz asetat membranlı hemodiyalizde bu lezyonları ortadan kaldıramaz.¹³ Ancak yüksek klirens sağlayan polisülfon diyaliz membranlı hemodiyaliz, porfirin temizlenmesinde daha etkilidir. Kronik renal yetmezlikte PCT dan ayrılmayan bazı büllöz lezyonlar ise, hemodiyalizde kullanılan plastik tüplerden ortaya çıkan polivinil klorid gibi fotosensitizer maddelerin etkisiyle görülür.

Bazen de tedavide kullanılan furosemid gibi ilaçlar büllerin ortaya çıkmasına neden olur.

Kronik renal yetmezliklerde akiz perfore hastalıklara çok sık rastlanır.¹⁴ Bu hastalıklara akiz perforan hastalıklar deyimini kullanmak ve 4 grupta toplamak daha yerinde olur.

- 1- Perforan kollagenoz
- 2- Perforan folikülitis
- 3- Elastozis perforans serpiginoza
- 4- Kyrle Hastalığı

Perforan hiperkeratotik papüllerin immunohistokimyasal incelenmesinde, papül içine toplanmış polimorf nüveli lökositlerin piknoz ve karyoreksisine bağlı dejenere olmuş bazofilik materyal ile, gene lökositlerin lizozomal enzimleriyle parçalanmış kollagen ve elastik fibrillerin toplandığı görülür. Toplanan bu materyalin spongiyoza

uğramış ve incelmış epidermisi üstten ve alttan iterek onun yırtılmasına neden olur.¹⁵ Bu hastalıklar renal yetmezlik diyabette görüldüğü kadar sık değildir. Örneğin 200 hemodiyaliz hastadan 9'unda Kyrle hastalığı saptanmıştır.¹⁶

Sellüler immunitenin bozulmasına bağlı olarak çeşitli infeksiyonlara % 70 oranında rastlanmaktadır.⁶ Stafilokoksik folikülitisler, fistül çevresinde apseler, toksik epidermal nekrolizis,¹⁷ verruka vulgaris, onikomikozis, pitiriyazis versikolor gibi infeksiyonlar, başlıcalarını teşkil etmektedir.

Ayrıca hem T lenfosit azalması hem de immunösüpresif ilaçların kullanılması renal yetmezliklerde neoplazm riskini de artırmaktadır. Özellikle son yıllarda AIDS'le iştirakli olan kronik renal yetmezliklerinde Kaposi sarkomu kadar neoplazmların da sık görülebileceği düşüncesi mantıklı olur.

Kronik renal yetmezliklerinde deri eklerinde çok çeşitli bulgu ve değişiklikler ortaya çıkar özellikle tırnak lezyonları çeşitlidir. Örneğin Muercke çizgileri nefrotik sendromda çok görülür ve hipoalbuminemiye bağlanmaktadır.⁸

"Half and half nail" denilen ve üremi için oldukça diagnostik olan bulguda tırnağın yarı distal kısmı kırmızı veya kahverengidir basmakla kaybolmaz. Bu bulgu tek tırnağı tutabildiği gibi el ayak dahil tüm tırnakları tutabilir. Ayrıca tırnaklarda onikolizis, Mees çizgileri, splinter hemoraji ve pigmentasyon da sıkça rastlanmaktadır.

Önce de bahsedildiği gibi ter bezleri atrofisi oluşturduğundan deri kuruluğu ve terin terkibindeki yüksek üre miktarının deriye çökmesiyle üremik frost dediğimiz olay ortaya çıkar.

Üremede atılamayan toksik maddelerin, etkisi ayrıca anemi ve de iyi beslenememe nedeniyle saç dökülmesi ve saç matlığı da görülür.

Deri Nekrozu: Son yıllarda çocuklara transplante edilen böbreğin reddi ile birlikte, deride nonklasik bazı döküntülerin görüldüğü dikkati çekmiş,¹⁸ ve bu olayla, bir epitelial hücre kolonuna karşı oluşmuş IgM (A549) antikoru arasında bağlantı olduğu saptanmıştır. Ayrıca, bu antiepitelyal antikorun, direkt olarak sebebi belli olmayan bir böbrek hastalığının nedeni olduğu saptanmıştır.

Vitamin K'ya bağımlı bir antikoagülan olan protein C'nin renal yetmezlikte, fonksiyonel etkisinin azalmasına bağlı olarak özellikle kadın hastalarda, yağdan zengin kalça, bacak gibi bölgelerde venöz tromboz yaparak nekrozlara neden olmaktadır.¹⁹ Bir yandan protein C eksikliği, diğer taraftan kalsifilaksi, distal ve proksimal nekroz meydana getirmektedir. Ayrıca mikroangiopatiler de oluşmaktadır.

1972'de tarif edilen, *Kimura hastalığı*nda % 16 nispetinde böbrek patolojisi vardır.²⁰ Bu patoloji membranöz nefropati, nefrotik sendrom ve proliferatif glomerulo-

nefrittir. Deri ve lenf bezlerinde ise granülomatöz bir infiltrasyon yapar. Ayrıca vasküler proliferasyon ve eozinofili vardır.

Kaynaklar

- 1– Mazuryk HA, Brodtkin RH. Cutaneous clues to renal disease. *Cutis* 1991;47: 241-248.
- 2– Janniger CK, Goldberger D. Angiofibromas in tuberous sclerosis: Comparison of treatment by carbondioxyde and argon laser. *J Dermatol Surg Oncol* 1990;16: 317-320.
- 3– Weismann K, Graham RM: Systemic disease and the skin. Textbook of Dermatology'de. Eds. Champion RH ve ark. 5. Baskı. Cilt 4. Oxford, Blacwell Sci Pub, 1992; 2407.
- 4– Schemeider G, Freitag DS: The nail-patella syndrome. *Am Fam Physician* 1988;38: 193-194.
- 5– Frankel AH, Singer DR ve ark: Type II essential mixed cryoglobulinemia. Presentation treatment and outcome in 13 patients. *Q J Med* 1992;82: 101-124.
- 6– Pico MR, Somolinos AI ve ark: Cutaneous alterations in patients with chronic renal failure. *Int J Dermatol* 1992;31: 12.
- 7– Mion CM: Continuous ambulatory peritoneal dialysis and continuous cyclic peritoneal dialysis. *Disease of the Kidney*'de. Ed. Schrier RW, Gottschalk CW. Boston, Little Brown and Company, 1988: 332-335.
- 8– Ponticelli C, Bensini PL: The skin in uremia. *Textbook of Nephrology*. Ed. Massy. 2. Baskı, Cilt 2. Baltimore, 1989.
- 9– Cokkerell CJ, Dolan ET: Widespread cutaneous and systemic calcification (calciophylaxis) in patient with the acquired immunodeficiency syndrome and renal disease. *J Am Acad Dermatol* 1992;26: 559-562.
- 10– Lugo-Somolinos A, Sanchez JL, Mendez-Coll J, Joglar F: Calcifying panniculitis associated with polycystic kidney disease and chronic renal failure. *J Am Acad Dermatol* 1990;22: 743-747.
- 11– Poh-Fitzpatrick MB, Masullo AS, Grossman ME: Porphyria cutanea tarda associated with chronic renal disease and hemodialysis. *Arch Dermatol* 1980;116: 191-193.
- 12– Yaqoob M, Smyth J, Ahmad R ve ark: Haemodialysis-related porphyria cutanea tarda and treatment by recombinant human erythropoietin. *Nephron* 1990;60: 428-431.
- 13– Carson RW, Dunnigan EJ ve ark.: Removal of plasma porphyrins with high-flux hemodialysis in porphyria cutanea tarda associated wiyth end-stage renal disease *J Am Soc Nephrol* 1992;2: 1445-1450.
- 14– Rapini RP, Hebert AA, Drucker CR: Acquired perforating dermatosis. Evidence for combined transepidermal elimination of both collagen and elastic fibers. *Arch Dermatol* 1989;125: 1074-1078.
- 15– Zelger B, Hintner H, Auböck J, Fritsch PO: Acquired perforating dermatosis. Transepidermal elimination of DNA material and possible role of leukocytes in pathogenesis. *Arch Dermatol* 1991;127: 695-700.
- 16– Hood AF, Hardegen GL, Zarate AR ve ark.: Kyrle's disease in patients with chronic renal failure. *Ach Dermatol* 1982;118: 85-88.

- 17 – Borchez SL, Gomez EC ve ark.: Generalize staphylococcal scalded skin syndrome in an anephric boy undergoing hemodialysis. *Arch Dermatol* 1984;120: 912-918.
- 18 – Deal JE, Groves RW, Harmer AW ve ark: Renal disease, epidermal necrosis and epithelial cell antibodies. *Br Med J* 1991;303: 161-163.
- 19 – Mehta RL, Scott G, Sloand JA, Francis CW: Skin necrosis associated with acquired protein C deficiency in patients with renal failure and calcipylaxis. *Am J Med* 1990;88: 252-257.
- 20 – Matsuda O, Makiguchi K, Ishibashi K ve ark: Long term effects of steroid treatment on nephrotic syndrome associated with Kimura's disease and a review of literature. *Clinical Nephrol* 1992;37: 119-123.

KUTANÖZ İNFLAMASYON

Prof. Dr. Gönül ERGENEKON, Uzm. Dr. Hülya TUFAN

Canlı dokulara uyarılma veya bir hasar olduğunda, eğer tüm hücreleri öldürecek şiddette değilse görülen değişikliklere inflamasyon denir.¹⁻³

İnflamatuar değişiklikler hem başlatıcı uyarının neden olduğu doku hasarını hem de uyarandan sonra görülen otolog değişiklikleri kapsar. Başlatıcı hasar tamirle sonlanır. Tamirden önceki inflamatuvar yanıtın şiddeti ve süresi iritanın yapısı ve hasarın derecesiyle ilgilidir.

İnflamatuar yanıt zararlı mikroorganizmaları, parazitleri ortadan kaldırır, toksinleri dilüe eder, yabancı cisimlerin atılmasını sağlar, devam eden uyarının etkisiz hâle gelmesini, hasara uğramış dokunun regenerasyonunu sağlar.^{1,2}

Çeşitli hastalıklarda görülen inflamatuvar değişikliklerin yapısı farklıdır. Bir tek hastalığın seyri sırasında bile farklılıklar görülür. Bu değişiklikler kompleks olayların sonucudur. Bu kompleks olaya neden olan mediatörleri, hücreleri, reseptörleri ve yapışma moleküllerini incelemeyen önce inflamasyonda epidermal değişiklikleri inceleyelim.

İNFLAMASYONDA EPİDERMAL DEĞİŞİKLİKLER

İnflamasyona yol açan tüm stimuluslar, ister stratum korneum yoluyla ister dermis yoluyla olsun epidermiste değişikliklere neden olurlar. Epidermis-dermis arasındaki, aynı zamanda deri ile kan veya iç organlar arasındaki fizyolojik ilişki inflamasyonda epidermal değişikliklere yol açar.^{2,4,5}

Epidermiste, iritanın şiddetine, konsantrasyonuna, özelliklerine bağlı olarak değişimler meydana gelir. Hücre içeriğini presipite ve fikse eden hızla ölümüne yol açan maddeler koagülatif nekroza neden olurlar. Koagülatif nekrozda tüm hücre içi olaylar inaktive olmuştur.

Hücre içi enzimleri ve proteinleri zedelemeyen ancak otoliz ve osmotik değişiklikler yapan maddelere bağlı olarak hidropik dejenerasyon ortaya çıkar. Hidropik dejenerasyonda, hücrede enzim aktivasyonu, kromatin agregasyonu, şişme, sponjiöz ve vezikül oluşumu saptanır. Bazal laminadan bazal hücrelerin ayrılması, proteinlerin intersellüler aralığa sızması ve tonofibril değişiklikleri de görülür.^{2,6}

Epidermiste hafif ve orta şiddetteki sıklıkla tekrar eden hücre aktivitesini, metabolizmasını bozmayan fiziksel ve kimyasal uyarılara yanıt olarak ise deride kuruma, sertleşme ve kalınlaşma olur. Olay deride su kaybıyla başlar. Epidermis tarafından sentez edilen seramid lipidler, stratum korneumun alt kısmında iki tabaka halinde lameller şeklinde bulunur ve korneumun su koruyucu özelliğini sağlar. Bu bariyere olan hasar veya fiziksel etkiler su kaybına ve iritanlara karşı duyarlılığın artmasına neden olur. Su kaybı, bariyer tamir edilene kadar keratinositler tarafından lipid sentezinin artmasına yol açar.^{2,7}

Hafif şiddetteki iritanlara karşı epidermisin diğer bir yanıtı keratinosit hiperproliferasyonudur. Normal derinin sabit kalınlıkta olmasını sağlayan bir "feed-back" veya düzenleyici mekanizma hakkında çok az şey bilinmektedir. Serbest sfingozin düzenleyici bir faktör olabilir. Sfingozin hücre replikasyonu sırasında önemli işlevi olan protein kinaz C (FKC) yi inhibe eder. İnsan epidermisinde özellikle stratum granülozumun üstünde glikosfingolipidler ve seramidler bulunur. Seramidlerin sınırlı hidrolizinin stratum korneumda serbest sfingozin salınmasına yol açtığı ve bunların bazal tabakaya difüzyonunun olduğu ve bir konsantrasyon oluşturduğu öne sürülür. Böylece FKC ve diğer enzimleri kontrol ederek bazal hücrelerin proliferasyonunun denetlendiği düşünülür. Stratum korneum ve seramid tabaka hasara uğradığında; seramidlerin degradasyonu azalır, daha az sfingozin bazal tabakaya ulaşır, bazal hücrelerin proliferasyonunun arttığı ve epidermal kalınlaşmanın olduğu öne sürülür. Bunun sonucu olarak hafif ve orta şiddette irritasyondan sonra yüzey skuamında geçici bir artış görülmesi ortak bir özelliktir.²

Deriye yapılan hasar verici olmayan yaralanmalarda ve uyarılarda, keratinosit enzimlerinin uyarılması ve salınması görülür. İnflamasyonda katkısı bulunan epidermal enzimler, asit fosfataz, asit proteazlar (katepsin B,C,D), nötral proteaz, araşidonik asit metabolizmasında rol oynayan enzimler, histamini sentez eden (histidin dekarboksilaz) ve parçalayan (histamin N-metil transferaz) enzimleridir.

Asit fosfataz deride en fazla bulunan enzimdir. Özellikle epidermisin üst tabakalarındadır. Nükleik asit degradasyonunda rol alır. Ultraviyole radyasyonu ve vitamin A uygulamasıyla deride olan hiperplazi asit fosfataz yükselmesiyle beraber görülür. Ciddi irritasyon asit fosfataz kaybına yol açarken, hafif irritasyonda asit fosfataz yükselir, bu da akantoz ve stratum granülozumun kalınlaşmasına neden olur.^{1,2,8}

Asidik proteaz (katepsin B,C ve D) irritasyonları takiben lizozomlardan salınır ve ilk olarak yaralanmış hücrelerin parçalanmasına neden olur. Daha sonra kompleman ve Hageman faktörü aktivasyonunu ve fibrinle lökosit toplanmasını sağlar. Gelişecek inflamatuvar değişiklikleri etkiler.²

Nötral proteaz fibroblastlar, nötrofiller ve lenfositlerde olduğu gibi deride de bulunur. Nötrofil kemotaksisi için kompleman uyarımını sağlar.^{1,2,8}

Böylece epidermise yapılan bir hasar, proteolitik enzimlerin salınmasına, kemotaktik maddelerin hasıl olmasına ve akut faz proteinlerinin aktivasyonuna yol açarak nötrofil infiltrasyonuna neden olur. İnflamasyonun gelişmesi ve artması meydana gelir.²

İnflamasyon kompleks olayların sonucudur. Basit bir inflamatuvar değişiklik bile çeşitli, birbiriyle ilişkili biyokimyasal olayların ve hücrel faaliyetlerin sonucudur. İnflamasyondaki değişikliğin her aşaması olayı başlatan stimulusa, yanıtın çok aşırı olmasını önleyen düzenleyici ve inhibitör sistemlerin çalışmasına bağlıdır. Olayın gelişimi sırasında etkin olan hücreler, farmakolojik maddeler, hücre yüzeyi yapışma molekülleri ve reseptörler değişir.⁹⁻¹³

İnflamasyonda rol oynayan hücrelerin veya mediatörlerin bir birine bağlı dinamik değişikliklerin sonucu olduğu düşünülmelidir.

İNFLAMASYONDA MEDIATÖRLER

İnflamasyonda gözlenen değişiklikler; Plazmadan, zedelenmiş dokudaki hücrelerden ve infiltre lökositlerden çıkan maddelerle ayarlanır. Mediatör dediğimiz bu maddeleri ayrı ayrı ele almak mümkündür, ancak inflamasyonun ciddiyetine ve süresine göre aralarında karışık bir etkileşim olur. İnflamasyonda tek bir mediatörün etkili olduğu düşünülemez. İnflamasyonda rol alan başlıca mediatörleri:

Histamin,

Araşidonik asit türevleri,

Sitokinler,

Trombosit aktive edici faktör (PAF),

Nöropeptidler,

Oksijen radikalleri ve reaktif oksijen ara ürünleri,

Akut faz proteinleri ve,

Lizozomal maddeler şeklinde sıralayabiliriz.

Histamin

Akut inflamasyonun ilk mediatörü olarak bilinir. Mast hücre lerinden ve bazofil-lerden sentez edilir. Spesifik hücrelerde H_1 , H_2 ve H_3 reseptörleri bulunur. H_1 vazodilatasyon yapar, düz kas kasılmasına neden olur. H_2 bazofillerden, nötrofillerden, lenfositlerden mediatör salınımının inhibisyonuna katkıda bulunur. Fakat gastrik parietal hücrelerin sekresyonunu stimüle eder. H_3 reseptörleri ise histamin sentezi ve salınmasının inhibisyonunda katkıda bulunur.¹⁴

Araşidonik Asit Türevleri

İnflamasyonda arşidonik asit türevlerinin temel rolü vardır. Hücre membranları fosfolipidden zengindir. Hücrelerin uyarılması veya membran aktivasyonu fosfolipaz A'yı aktive ederek yağ asitlerinin serbestleşmesine, çok az miktarda dahi etkili potent mediatörlerin açığa çıkmasına yol açar. Araşidonik asidin iki metabolik yolu vardır:^{9,11}

- 1) 5-lipoksijenaz yoluyla parçalanma sonunda lökotrienler(LT)
- 2) Siklooksijenaz yoluyla ise siklik endoperoksidler, prostaglandinler (PG), prostasiklin (PGI_2), tromboksanlar (TX) oluşur.

Lökotrienler

Kimyasal ve biyolojik olarak iki maddeye bölünürler, LTB_4 ve LTC_4 .

LTB_4 ; polimorf nükleer lökositlerin (PNL) kemokinezisini stimüle eder, çekiciliğini artırır, plazma sızmasını etkiler ancak düz kas kasıcı etkisi azdır. Psoriasisli ve atopik dermatitli hastaların derisinde LTB_4 izole edilmiştir.²

LTC_4 ve ürünleri LTD_4 ve LTE_4 daha önceden anafleksinin yavaş etkili maddesi (SRS-A) olarak bilinen bir kompleks yaparlar. Özelliği ve potentliği her biri için değişen özgün reseptörleri vardır. Bu lökotrienler düz kasların uzun süre kasılı kalmasını, dolayısıyla küçük hava yollarının konstriksiyonuna yol açarlar. Müküs salgılanmasını artırır ve postkapiller ödemin oluşumunu etkilerler.^{2,15}

Prostaglandinler

Siklooksijenaz yolundan gelişen arşidonik asit ve daha az sıklıkla diğer şatüre olmayan yağ asitlerinden gelişen ürünlerdir. Ara kademedede PGE_2 ve PGD_2 oluşur, bir redüktaz ile $PGF_{2\alpha}$ meydana gelir. Bir çok memelide dokudan gelişmekle beraber $PGE_{2\alpha}$ daha çok makrofaj ve nötrofilden, PGD_2 mast hücresi ve bazofilden oluşur. Prostaglandinler birbirlerinin etkilerini arttırıcı veya azaltıcı etki gösterebilirler.^{9,11,15}

PGE₂; düz kasları gevşetir, yani bir bronkodilatatördür. Deride vazodilatasyon yapar, histamin, serotonin ve bradikininin etkilerini artırarak ödem, kaşıntı ve ağrıya neden olur.^{2,15}

PGF₂; düz kasları kasar, bronko ve vazokonstriksiyon yapar. PGE₂'nin yol açtığı kutanöz permeabiliteyi inhibe eder. PGF_{2α}, PGE₂ nin etkisini tersine çevirir ve normal dokularda ve periton sıvısında PGF_{2α} / PGE₂ arasında bir denge vardır. İnflamasyonda PGE₂ kısmı artarken iyileşmede yeniden denge kurulur. Hem PGF_{2α} hem PGE₂ lökosit kemokinezisini artırır, ancak kemotaksiste etkileri şüphelidir. PGE₁ ve PGF_{2α}'nin diğer etkileri; antijenle hassaslaşmış lenfositleri, proliferasyonu ve akut epidermal hasarda DNA sentezini uyarmaktır.¹⁵

PGD₂; düz kasları kasar ve vasküler permeabiliteyi artırır. Prostaglandinler, derideki inflamasyona katkıda bulunurlar, allerjik kontakt ekzema, UV'ye bağlı inflamasyonda izole edilmişlerdir. Ayrıca histaminin neden olduğu kaşıntıyı artırır.^{2,15}

Prostasiklin (PGI₂)

Vasküler dokuda özellikle endotelyumda bulunan araşidonik asidin metabolik ürünüdür. Kanda yarı ömrü 2-3 dakika gibi çok kısadır. PGI₂ en önemli trombosit agregasyonu inhibitörüdür. Ayrıca agrege trombositleri dağıtır. Tromboz oluşumunu inhibe eder, kutanöz kanama zamanını uzatır ve kuvvetli bir vazodilatatördür.^{2,15}

Tromboksan A₂(TXA₂)

Trombositlerde, akciğerlerde ve dalakta yapılır, parçalanmadan önceki yarı ömrü 30 dakikadır, parçalanınca inaktif TXB₂'ye döner. TXA₂ kuvvetli olarak trombositlerin agregasyonu neden olur, inflamatuvar mediatörlerin açığa çıkmasına yol açar ve böylece tromboz oluşumuna katkıda bulunur. Ayrıca kuvvetli bir düz kas kasıcıdır. Prostasiklin ve tromboksanlar arasında bir denge bulunur.^{2,11,15}

Sitokinler

Çeşitli hücrelerden hasil olurlar, hücrelerin aktivasyonunda, diferansiyasyonunda ve proliferasyonunda önemli mediatör olarak fonksiyon görürler. İnflamasyonda ve immünolojik reaksiyonlarda da önemli rolleri vardır.

Başlıca sitokinler:

İnterlökinler

İnterferonlar

Koloni stimulan faktörleri

Tümör nekroz faktörleri

Büyüme faktörleridir.^{2,10,16}

İnterlökinler

Normal fizyolojik diferansiyasyonda ve allerjik ve nonallerjik inflamasyonda mediatörlük yapan bir grup sitokindir. Bugüne kadar 12 interlökin tanımlanmıştır.¹⁰

İnterlökin-1 (IL-1) alfa ve beta olarak iki şekilde bulunur. Esas olarak makrofajlardan salınır, keratinosit, fibroblast, endotel hücreler, Langerhans hücreleri, B-lenfositler, bazı T-lenfositlerinde ve nötrofillerde de hasil olur. IL-1 stratum granulosumda, psoriatik hastalarda skuamalarında bol miktarda ekstre edilmiştir.^{2,10}

İnterlökin-1 (IL-1)'in çeşitli etkileri vardır. Proinflamatuvar iyileşmenin uyarılmasında ve muhtemelen diferansiyasyonunda da etkilidir. Timositler ve T-hücreleri için mitojeniktir. IL-2 sentezini başlatır, reseptör duyarlanmasını ve lenfokin salınmasını gerçekleştirir. B hücreleri için büyüme faktörüdür, proliferasyonu uyarır, antikor oluşumunu teşvik eder, doğal öldürücü hücre (NK-C) faaliyetini artırır, makrofaj ve nötrofilleri bölgeye çeker, aktive eder, enzim salınımı ve prostaglandin sentezini uyarır.^{2,5,17,18}

İnterlökin-2 (IL-2)(T hücresi büyüme faktörü), immun yanıt gelişmesinde önemli bir mediatördür. T hücrelerinden salınır.

İnterlökin-3 (IL-3), hematopoetik koloni stimulan faktörlerden biridir. Aynı zamanda T-hücreleri gelişimi ve mast hücreleri gelişimine katkıda bulunur. T-hücrelerinden, myeloid hücrelerden ve keratinositlerden sentez edilir. Mast hücrelerini ve nötrofilleri aktive eder. Bazofillerden histamin salınımını artırır.^{2,13}

İnterlökin-4 (IL-4), T-hücre kaynaklıdır. T ve B hücrelerinin faaliyetini düzenler, özellikle B hücrelerinden IgE sentezini sağlar.^{2,3}

İnterlökin-5 (IL-5), T-hücre-kaynaklıdır. Aktive B hücrelerinin diferansiyasyonunu ve gelişmesini, eozinofillerin diferansiyasyonunu uyarır.²

İnterlökin-6 (IL-6), fibroblastlar, endotelial hücreler, monositler, bazı T hücreleri ve keratinositlerde oluşur. B hücrelerinden antikor oluşumunu sağlar. IL-6'nın artışı inflamasyonu şiddetlendirir, psoriatik değişikliklere katkıda bulunabilir.^{2,18}

İnterlökin-7 (IL-7), monosit ve T hücrelerinden sentez edilir, hematopoetik büyüme faktörüdür. T ve B hücre proliferasyonunu sağlar.

İnterlökin-8 (IL-8), monositlerin, lenfositlerin, nötrofillerin zedelenmiş dokudaki etkisi için gereklidir. Çeşitli hücrelerden hasil olur.²

Koloni Stimulan Faktör (CSF)

Hemopoetik koloni stimulan faktörüdür. Monosit yapışmasını ve yapışma moleküllerini düzenler. Eozinofillerin degranülasyonunu ve bazofillerden histamin salınımını uyarır.¹⁷

İnterferonlar

İnfekte hücrelerdeki viral replikasyonu önleyici özelliği bilinen interferonların, normal doku fizyolojisinde, inflamasyonda ve immün yanıtta, diğer sitokinlerin etkisini artırıcı veya azaltıcı etkisiyle anahtar rolleri vardır. IFN- α ; makrofaj ve B-hücrelerinde, IFN- β ; fibroblastlarda, IFN- γ ; aktive T-hücrelerinde bulunurlar. Bütün IFN'lar doğal öldürücü lenfositlerin ve makrofajların faaliyetini artırır. Makrofajların arasıdonik asit ürünleri salgılamasını uyarırlar.^{10,18,19}

Tümör nekroz faktörü (TNF)

Bir potent inflamatuvar sitokindir. TNF- α ve TNF- β olmak üzere iki formu vardır. TNF- α monosit ve makrofajlardan TNF- β lenfosit ve doğal öldürücü hücrelerden sentez edilir. İnflamasyonda önemli bir mediatördür, makrofaj ve nötrofil kemotaksisini, fagositozunu ve sitotoksitesini artırır. Doku hasarına yol açan özellikleri yanında fibroblast proliferasyonu ve sentezini uyararak büyüme faktörüdür.^{10,18,20-22}

Trombosit Aktive Edici Faktör (PAF)

İnflamasyonun ana mediatörlerinden biridir, bir çok fizyolojik ve patolojik olayda rol alır. Bir membran fosfolipid ürünüdür. Monosit, makrofaj, nötrofil, eozinofil, endotel hücresi, mast hücresi, bazofil ve trombositlerden sentez edilir. Nötrofil ve eozinofiller gibi inflamasyon hücreleri için önemli bir kemotaktik faktördür. Trombosit agregasyonunu hızla uyarır. Trombosit kaynaklı mediatörlerin sentezini sağlar.²³

Nöropeptidler

Nöropeptidler özellikle mast hücresi aktivasyonuna bağlı akut ürtiker yanıtlarında rol alan inflamatuvar mediatörlerdir. Periferik sinirlerin myelinsiz C liflerinden hasıl olur. P maddesi (SP), nörokinin A(NA), Deride bulunan nöropeptidler, somatostatın (SOM) ve kalsitonin geniyle ilişkili peptid(CGRP) dir. Vazoaktif İntestinal Peptid (VIP) barsak ve solunum sisteminde bulunan bir başka nöropeptiddir.²⁴

Nöropeptidler, derideki mast hücrelerinden histamin salınımını artırırken, mukozada bulunan mast hücreleri nöropeptidlerden etkilenmez. Nöropeptidlerin soğuk ve sıcak ürtikerde mediatörlük yaptığı düşünülmektedir. Nöropeptidlerin akut inflamasyon bölgesinde lökosit göçüne yardımcı oldukları öne sürülmüştür. Aynı zamanda vasküler permeabiliteyi artırır.^{2,24}

Oksijen radikalleri ve reaktif oksijen ara ürünleri serbest oksijen radikalleri ve reaktif oksijen ara ürünleri nonsitokin bir sistemdir. Bunlar mikroorganizmaları öldürür ve bazı inflamatuvar sitotoksik değişikliklere katkıda bulunurlar. Bu etkileri-

nin ortaya çıkışının nedeni yabancı maddelerle karşılaştığında hücrelerin solunumsal yanmasıyla ilgilidir. Deri bu maddelere karşı özellikle duyarlıdır. UV'nin neden olduğu hasar serbest radikallere bağlıdır.²

Aktive oksijen ve ara ürünlerinin bazı formları vardır. Süperoksit anyon O_2^- , toksik ürünlerin prekürsörü, hidrojen peroksit H_2O_2 , myeloperoksidaz (MPO), hidroksil ($\cdot OH$), tek oksijen (O_2).

Monosit/makrofajların, nötrofillerin ve eozinofillerin inflamatuvar etkilerinin bir kısmı serbest radikallere bağlıdır. Aktive olmaları; membran stimülasyonuna, fagositoza, immun komplekslere ve IgG, IgA gibi immunglobülinlere ve IFN- γ 'ya bağlıdır. Ortaya çıkan oksijen radikalleri bir kaç saniye kalabilir, oldukça potent toksik ajanlardır. Katkıları her zaman belirgin olmayabilir. Bazı koruyucu sistemler hücre dışındaki oksijen ve ara ürünlerini hızla inaktive ederler. Bunlar süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimleri, serbest α -tokoferol ve diğer anti-oksidan hammaddelerdir.

Akut Faz Proteinleri

Akut faz proteinleri olarak bilinen plazma proteinlerindeki değişiklikler, yerel veya sistemik inflamasyonu etkiler.

Kompleman:

Bir çok immünolojik reaksiyonlarda ve aynı zamanda inflamasyonun bir çok farmakolojik mediatörlerinin aktivasyonunda katkıda bulunur.

Komplemanın aktivasyonu sadece immünolojik yanıtla gerçekleşmez, değişik stimullara bağlı olarak ortaya çıkan inflamasyonda da oluşur. İnflamasyonun gelişmesinde etkili olduğu görülür, lökositlerin çekimini ve aktivasyonunu sağlar.

C-Reaktif Protein (CRP):

Bu da bir akut faz proteindir. İnfeksiyonu ve doku hasarı olan kişilerin serumunda 24-48 saatte bol miktarda bulunur. Akut ve kronik vaskülitte neden olur, lökosit kemokinezisini ve fagositozu uyarır ve klasik yoldan komplemanı aktive eder. CRP'nin infeksiyonu henüz özgün antikorlar oluşmadan kontrol altına aldığı ileri sürülmüştür.²

Lizozomlar ve Lizozomal Maddeler:

Lizozomlar tüm canlı hücrelerde bulunan organellerdir. Bir boşluğu çevreleyen yarı-geçirgen bir membranı vardır. Bunun içinde asidik hidrolazlar, diğer enzim ve maddeler bulunur.

İnflamasyonda özellikle doku hasarına yol açan bir çok mediatör lizozomlardan açığa çıkar. Bu maddeler sitoplazmaya salınıncaya otolize neden olur. Hücre dışında ise kollagen, elastin, ölü hücreler gibi doku elemanlarını parçalarlar. Ayrıca doku sıvıları ve plazmada diğer inflamatuvar mediatörleri aktive ederler.

Her hücre tipinde lizozomal maddelerde az çok farklılıklar bulunur. Epidermal hücrelerdeki lizozomlarda asit fosfataz, aril sulfataz, katepsin D gibi asidik proteazlar ve diğer enzimler bulunur.^{2,9}

Lizozomlar özellikle yara regenerasyonundan sonra aktif olan epidermal hücrelerin fagositik işlevlerinde ve pigmentasyonda da önemlidir. Epidermal hücrelerin lizozomlarının diğer fizyolojik rolleri ve inflamatuvar görevi; keratinizasyon, UV'ye ve neoplaziye yanıtıdır. Lizozomlar ayrıca sebace sekresyonunda da önemlidir.²

HÜCRELER

İnflamatuvar hastalığın histolojik olarak tanısı, doku hücrelerindeki değişikliklere, infiltrate lökositlerin sayısına, düzenine, tipine, trombositlerin ve lenfositlerin olup olmamasına göre konur.

İnflamasyonun gelişmesinde ve seyrinde rol alan önemli hücreler, nötrofiller, eozinofiller, mast hücreleri, bazofiller, monositler ve makrofajlar, trombositler ve lenfositlerdir.²

Nötrofiller

Kan lökositlerinin en bol bulunanıdır. Kemik iliği kök hücrelerinden gelişip dolaşma geçerler. 4-6 günde değişik aşamalardan geçtikten sonra kanda 6 saat kadar kalıp dokulara geçer, orada iki gün kadar kalırlar. İnflamasyon varsa nötrofiller bir kaç saat yaşarlar. Özellikle nötrofiliye yol açan inflamasyon sırasında yapımları artar.¹

Sitoplazmalarında iki tip granül bulunur. Büyüğü azurofil, küçükleri ise özgün granüllerdir. Her iki granül içinde hücrenin fonksiyonlarına mediatörlük yapan enzimler bulunur. Önemli enzimler kollajenaz, lizozim, fosfolipaz, elastaz, fosfataz, ribonükleaz, deoksiribonükleaz ve asid proteazlardır. Granüllerde ayrıca nonenzimatik maddeler de bulunur; laktoferin, mast hücrelerinden histamin salınımını artıran katyonik proteinler, bakterisidal özellikli fagositin'dir.^{1,2,4}

Nötrofiller uyarılma sonucu inflamasyonun potent mediatörü olan PAF'ı, tromboksanları ve lökotrienleri salgırlar.

Nötrofiller çeşitli maddelere karşı membran reseptörlerine sahiptirler.²

Nötrofillerin ana görevi, herhangi bir doku zedelenmesi olan bölgeye gelmek, invaziv organizmaları sindirmek veya öldürmek, kalan materyalin ve doku artıklarının ortadan kalkmasını temin etmektir. Nötrofillerin çoğu ortamda ölür, onların artıkları ise daha sonra makrofajlar tarafından ortadan kaldırılır.^{1,2}

Nötrofillerin fagositozu veya ölümü dokuları parçalayan enzim salınmasına neden olur, non-enzimatik katyonik proteinler de olayın ilerlemesine yol açarlar.²

Eozinofiller

Kemik iliği kök hücrelerinden hasil olur. Sitoplazmik granüllü hücrelerdir. Normalde dolaşan lökositlerin çok az bir kısmını oluştururlar. Kemik iliğinde bir haftada olgunlaşırlar, önce dolaşıma 6-12 saat sonra da dokulara geçerler, dokularda yaklaşık 2-12 gün kalırlar. Anafilaktik dokuda sayıları artar.^{1,2} Eozinofillerin yapısındaki proteinler eozinofillerin işlevlerinde etkin rol oynamaktadırlar. MBP (Major Basic Protein), EDN (Eosinophil Derived Neurotoxin), ECP (Eosinophil Cationic Protein) ve lipofosfolipaz gibi eozinofil proteinleri çeşitli hastalıklarda kanda veya lezyonda, kronik ürtiker gibi bazı hastalıklarda ise eozinofili olmadığı halde dokuda saptanmıştır. Katyonik proteinleri ve oksidatif ürünleriyle hücre hasarına yol açmanın yanı sıra direkt veya dolaylı olarak akut aşırı duyarlılık mediatörlerinin salınmasından sorumlu olabilirler. Eozinofiller mast hücrelerinden ve bazofillerden histamin salınmasını uyarabilir ve lökotrien C₄ salgılar.^{2,25}

Eozinofillerin zayıf bir fagositik özellikleri vardır.²⁵

Helmint infeksiyonlarında ve akut aşırı duyarlılık reaksiyonlarında modülatör olarak da rol oynayabilirler. Helmintlere karşı konak savunmasında etkili rol oynarlar. Mast hücresi kaynaklı kemoatraktanlar tarafından lezyon bölgesinde toplanıp, mast hücresi kaynaklı mediatörleri çeşitli yollarla nötralize edebilir veya salınmasını önleyebilirler.

Eozinofillerin IgG, IgE ve özellikle C_{3b} için yüzey reseptörleri vardır.^{2,25}

Mast Hücreleri

Mast hücreleri kemik iliği kaynaklıdır, çok sayıda metakrom granüller içerirler. Mast hücreleri iki tiptir. Deri ve bağı dokusunda bulunan mast hücreleri granüllerinde kimaz ve triptaz içerirken, akciğerler ve gastrointestinal mukozada bulunan mast hücreleri yalnız triptaz içermektedirler. Selektif olarak yanıt gösterirler. Mukozal tip mast hücreleri nöropeptidlere cevap vermez, derideki mast hücreleri ise nöral peptidlerle uyarılırlar.^{26,27}

Bu hücreler oluşmuş inflamatuvar mediatörleri depoladıkları gibi aktive olunca diğerlerini de sentez ederler. Vasküler permeabilitenin eşlik ettiği ürtiker anjiyodem gibi akut inflamasyona katkıda bulunurlar. Bazı kronik lezyonlarda ve yara iyileşmesinde artmış mast hücresi saptanır. Mast hücrelerinin IgE reseptörleri vardır.

Derideki mast hücreleri histamin, heparin, kondroitin sülfat E, PGD₂, PGF_{2α}, TXA₂, LTB₄, LTD₄, LTE₄ salgırlar, PAF sentez ederler. Ayrıca eozinofil ve nötrofil için kemotaktik faktörleri salgırlar.^{26,27}

Bazofiller

Bazofiller kemik iliği kök hücresi kaynaklı polimorfonükleer lökosit derivativesidir. Kanda çok az sayıda bulunur. Atopik kişilerde sayıları yükselir. Akut tip aşırı duyarlılık reaksiyonunda (Tip I) önemli rol oynarlar. Gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonuna da katılırlar. Yerel doku mast hücresi reaksiyonlarını artıran mediatörlere depoluk yapar ve mast hücresine oranla daha fazla ajanla uyarılırlar. Her iki hücrenin spesifik antijene duyarlılığı ortaktır (anti IgE, anti IgG₄ makrofaj ürünlerine). Bazofillerde yüksek oranda IgE reseptörleri bulunur.^{2,16,28} Bazofillerin farmakolojik mediatörleri mast hücrelerinde en azdır. Araşidonik asit ürünlerini daha az oluştururlar, mast hücrelerinden salınan PGD₂, LTB₄ veya TXA₂'yi sentez etmezler.²

Monositler ve Makrofajlar (Mononükleer Fagosit Sistem):

Monositler kemik iliğinde diferansiye olmamış kök hücrelerinden oluşurlar. Kemik iliğinde olgunlaşır ve kana geçer, kanda uyarılma olmazsa 36-104 saat kalır, kandan sonra dokulara geçer ve dokularda makrofaj veya histiyosit olarak kalırlar. Bu iki terim sinonimdir.²⁸ Genellikle histiyosit dokudaki sabit makrofajlara denir. Çeşitli organlardaki makrofajlara özel adlar verilir. İnflamatuvar olay olmazsa haftalar veya aylarca kalabilir, nadiren bölünürler. İnflamasyon sırasında çok gerekirse 1-2 bölünme olur.²⁸

Akut inflamasyonda monosit oluşum hızı % 50 oranında artabilir. İnflamasyon sırasında, kandan organa geçmiş ancak henüz organın bir parçası olmamış makrofajlarda da bir mobilizasyon olur ve seröz bağ dokusu ortamındaki makrofajlar da inflamasyon bölgesine gelir.^{2,29} İnflame dokulardaki makrofajların uğrayacağı değişiklikler özet olarak şöyledir; 1.Ölebilirler; 2.Özellikle yabancı cisimleri sindirdiklerinde bölgeden uzaklaşırlar; 3.Bölünebilirler; 4.Bir granülom içine katılabilirler; 5.Epiteloid hücre içinde yer alarak enzim ve mediatör salgılayabilirler; 6.Dev hücre içinde yer alabilir ve diğer makrofajlarla birleşebilirler.

Makrofajların en önemli özellikleri mikroorganizmaları sindirmek ve öldürmektir. Parçalanmayan artıkları depolar, çeşitli inflamatuvar maddeler salgılar veya granülom oluşumuna neden olabilirler.

Lizozomlarında bulunan enzimleri inflamasyon sırasında ortama salarlar. Makrofajların ömürleri uzun olduğundan uyarıları uzun sürer. Makrofajların proteolitik enzimleri olan katepsin D ve G, asit fosfataz, kollajenaz ve elastaz bağ dokusunu parçalar.²

Makrofajlar, tromboksanlar, lökotrienler ve prostaglandinler gibi araziidonik asit ürünlerini salarlar.^{2,29} Dokulardaki histiyositler ise uyarılmazsa aylarca sessiz kalırlar. Reseptörlerine bağlanma olunca kemotaktik uyarılara cevap verirler ve sitokin sentezini gerçekleştirirler, IgG, C_{3b} ve C_{3bi} kompleman bileşikleri için ve aynı zamanda C-reaktif protein için de reseptörleri vardır.^{28,29} İnflamasyon ve iyileşme için önemli bir mediatör olan interlökin-1 ve diğer pro-inflamatuvar mediatörler. PGE₂, lökotrienler, PAF, TNF, IFN- α , IFN- β , PDGF ve aktive oksijen radikalleri makrofajlar tarafından sentez edilir. Enzim inhibitörleri gibi başka düzenleyici mediatörler de salgılanır (α -makroglobülin, α_1 -antiproteaz, glutasyon).^{2,29}

Aktive makrofajlar ya epiteloid hücreleri oluştururlar veya granülomda olduğu gibi dev hücreleri yaparlar. Epiteloid hücrelerin fagositik özellikleri az fakat salgılama işlevleri fazladır. Dev hücresi iki tiptir. Langhans hücreleri gecikmiş tip aşırı duyarlılıkla ilişkilidir. Yabancı cisim dev hücresi değişik şekillerde görülür.^{2,29}

Trombositler

Trombositlerin kanın pıhtılaşmasıyla ilgili görüşüne ek olarak yeni elde edilen veriler, membranlarındaki çeşitli potent inflamatuvar mediatörler ve büyüme faktörleri sayesinde direkt veya indirekt aktivasyonlara hızla yanıt verdiğini göstermektedir. Trombositlerin agregasyonu ve endotele yapışması erken inflamatuvar bir bulgudur.²

Membranlarında "adhesiv" proteinlere bağlanacak reseptörler bulunur. Kompleman C_{3a} reseptörleri aktive olunca agregasyon, serotonin salınması ve tromboksan sentezi olur. IgG ve IgE için spesifik reseptörleri bulunur. Bunlar uyarılınca inflamatuvar mediatörler salgılanır ve IgG Fc, immun kompleksleri bağlar, vaskülitin başlamasına neden olur.²

Trombositin α -granüllerinden salınan PDGF (Platelet Derived Growth Factor) ilk defa trombositlerde saptanmıştır. İnflamasyon sırasındaki kan içindeki prostaglandinlerin çoğu agregasyon ve pıhtı içindeki trombositlerden kaynaklanır.

Ekstrasellüler matrikse katkıda bulunan trombosit kaynaklı maddeler fibrinojen, fibronektin ve trombosperdindir.^{2,18}

Lenfositler

Lenfositler kemik iliğinden kaynaklanır ve periferik kana ve dokulara geçmeden önce hem kemik iliğinde hem timusta olgunlaşırlar. Lenfosit ailesi heterojen bir ailedir. Lenfositler T hücreleri ve B hücreleri olmak üzere ikiye ayrılır, çeşitli alt grupları vardır.³⁰

Deriyi etkileyen inflamatuvar durumların çoğunda dermal infiltrat belirgin ise, T-hücreleri daha baskındır. Tüm inflamatuvar yanıtlar, hakim olan ister nötrofil ister eozinofil olsun, özgün antijen tanındıktan sonra CD₄₊-T lenfosit aktivasyonu ile başlar. Yakın zamanda yapılan bir araştırmada, geç faz kutanöz reaksiyonlarda CD₄₊ lenfosit infiltrasyonu olduğu gösterilmiştir.²

Sitokinlerin büyük bir kısmı lenfositler tarafından sentez edilir.^{4,10}

RESEPTÖRLER VE HÜCRE YÜZEYİ YAPIŞMA MOLEKÜLLERİ

Membran reseptörleri ve diğer yüzey yapışma molekülleri, hücre ile hücrenin ve hücre ile ekstrasellüler maddelerin inflamasyon sırasında ve sonrasındaki iyileşme dönemi için bağlanmalarında önemlidir. Bunlar lökositlerin endotele yapışmasını, damarlardan dışarı göç etmesini, keratinosit gibi hücrelere yapışmasını sağlarlar. Rejenere dokuda kapiller endotelyumu ve fibroblastların, keratinositlerin göçünü ayarlar, bazal membran oluşumuna katkıda bulunurlar.²

Başlıca reseptörler ve hücre yüzeyi yapışma molekülleri:

-EGF-R

-İntegrinler

Fibronektin (VLA-5)

Lymphocyte function associated antigen (LFA-1)

Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)

Intercellular adhesion molecule-2 (ICAM-2)

Mac-1

P 150,95

-*Endothelial leucocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1)*

-*HLA-DR (MHC-II)*'dir.

Normal derideki EGF (EGF-R) ve TGF- α için olan reseptörlerin, diferansiye keratinositlerde sayılarının arttığı görülür. Suprabazal hücrelerdeki reseptörlerin proliferasyonu etkilemediği, ama diferansiyasyonda rolü olduğu düşünülmektedir. EGF reseptörleri yara iyileşmesi, hiperproliferasyon ve psoriasisde yükselir, halbuki epidermal irritasyon yapıldığında 24 saat gibi kısa bir süre için sayıları azalır.²

İntegrinler:

İntegrin denen bir grup reseptör ise doku gelişimini, yara iyileşmesini ve lökositlerin damar dışına göçünü düzenler (süper genlerin ailesinin bir göstergesidir). Yapıları farklı çeşitli integrin hücre reseptörleri bilinmektedir.

-Fibronektin (VLA-5); plazma pıhtısının bir komponentidir, monosit, fibroblast ve kapiller infiltrasyonu düzenler, ayrıca hücrelerin heparin, kollagen ve fibrine bağlanmasını sağlar. Stimüle olmuş keratinositlerden sentez edilir.

-Lymphocyte function-associated antigen (LFA-I); tüm lökositlerin yüzeyinde bulunur, T ve B lenfositlerin doku hücrelerine yapışmasında çok önemlidir.

-Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1); glikoprotein bağlıdır. Fibroblastlar, endotel hücreleri, aktive lenfositler, timik epitelyal hücreler ve aktive keratinositlerde bulunur. Normal deride kapiller ve ince venül endotelyumunda çok az, mononükleer hücrelerde nadir, keratinositlerde yoktur. Psoriasis, atopik dermatit, gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu, kontakt ekzema, eritem multiforme, pemfigoid gibi bazı deri hastalıklarında ICAM-1 oranı yükselir.

-Endotelde bir ikinci ICAM-2 tanımlanmış, lökositlerin göçünü artırdığı gösterilmiştir.²

-Mac-1; kompleman komponenti C_{3b}i için makrofaj reseptörüdür. Lökositlerin bağlanmasına yardımcı olur.

-P 150,95 reseptörü lökosit-endotel bağlanmasını ve dokulara diapedezisini sağlar.

Endotel hücrelerindeki bir başka reseptör sistemi; endothelial leucocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) dir. Nötrofil-endotel yapışmasına katkıda bulunduğu ve onların akut inflamasyonda göç etmesine yardımcı olduğu öne sürülmektedir.

Major histokompatibilite kompleks antijen Class II (HLA DR) normal deride Langerhans hücrelerinde bulunur. İnflamasyonda bazı keratinositlerde olduğu gösterilmiştir.

Endotelyumda bulunan reseptör ve yapışma molekülleri stimüle olmuş veya hasara uğramış dokudaki olayları düzenler, dokuyu infiltre edecek lökositlerin tipini ve sayısını ayarlar. Değişik sitokinler endotelin bir veya iki reseptörünü uyarırlar. Bu reseptörler daha sonra dokuyu infiltre edecek olan lökosit tipleri için seçicidir.

Endotel yanıtı göç edecek lökositlerin seçiminde dolayısıyla inflamasyonun tipinde ve seyrinde rol oynar.²

Bu kompleks olaylar sonucu gelişen inflamatuvar değişiklikler, şekil, seyir ve şiddet olarak çok farklıdır. Seyir ve şiddetine göre akut ve kronik inflamasyon şeklinde görülür.²

Akut inflamatuvar değişiklikler genellikle bir kaç gün veya hafta içinde hızla tamirle sonlanır. Bazı lezyonlarda inflamasyon kronikleşebilir.^{2,28}

Kronik inflamasyona neden olan uyaranlar tam anlaşılammıştır. Eksogen iritanın devam etmesine, otolog iritanların jenerasyonuna, otoallerjenlerin aşırı uyarana karşı yanıtına (makrofajların artması gibi) ve bazı mediatör veya hücrelerde defekt olmasına bağlı olabilir.²

İnflamasyon klinik olarak ise değişik şekillerde görülebilir.

İnflamasyonun genellikle bilinen klasik klinik bulguları; kızarıklık, şişme, ısı ve ağrıdır. Dördünün birden bulunduğu deri lezyonları olduğu gibi, deride veya başka bir organda her zaman dördü birden bulunmayabilir. Bu bulguları kısaca şu şekilde özetleyebiliriz:

Kızarıklık; deride bulunan eritrositlerin sayısına, görünürlüğüne, hemoglobine ve yüzeysel damarların etkilenmesine bağlıdır.

Şişlik; akut şişmede sıvının, mineral tuzlarının ve proteinin dokuya geçişinde hızlanma olur (ödem).Gecikmiş tip duyarlılıkta ve kronik değişikliklerde ise fibrine ve bağ dokusu artışına bağlı olabilir.²

Lökositlerin şişlik oluşumunda katkıları azdır. İlk 4-6 saatte nötrofil toplanması yoğundur. Ancak daha sert ve kalıcı şişmeye neden olan makrofaj ve lenfositler daha yavaş olarak 48-72 saat içinde toplanır. Lökosit infiltrasyonunun kalıcılığı olayı başlatan iritanın yapısına bağlıdır. Akantoz, fibroblast proliferasyonu ve yeni damar oluşumuyla olan doku hipertrofisi de şişliğin kalıcı olmasına neden olur.^{1,2,5}

Isı; deride kan akımının artması sonucudur. Akut lezyonlarda derinin ısınması yerel olarak metabolik hızın artışına bağlıdır. Kronik inflamasyonda, yerel metabolizma ve kan akımı artışı olmayabilir ve deri genellikle soğuktur.

Ağrı; derideki inflamasyona eşlik eden duyular, iç organlardan farklı olarak çeşitlidir, yanma, batma, kaşıntı ve hassasiyet olabilir. Hangi duyunun baskın olduğu, inflamatuvar olayın bölgesine, derinliğine, yoğunluğuna ve süresine bağlıdır.²

Kaynaklar

- 1 — Henson PM, Henson JE, Fittschen C ve ark: Phagocytic cells: Degranulation and secretion. *Inflammation*'da. Ed. Gullin JI, Goldstein IM, Snyderman R. New York, Raven Press Ltd, 1988; 363-385.

- 2— Parish WE: Inflammation. *Textbook of Dermatology*'de. Ed. Champion RH, Burton JL, Ebling FJG. 5. Baskı. Londra, Blackwell Scientific Publications, 1992; 219-252.
- 3— Snyderman R: Mechanisms of inflammation and tissue destruction in the rheumatic diseases. - *Textbook of Medicine*'de. Ed. Wyngaarden JB, Smith LH. 18. Baskı. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1988; 1984-1992.
- 4— Ollier S: Cutaneous responses a window on inflammatory processes. *Clin Exp Allergy* 1992;22: 3-6.
- 5— Behrens BL, Clark RAF, Presley DM ve ark. : Comparison of the evolving histopathology of early and late cutaneous anaphylactic responses in rabbits after a single antigen challenge. *Lab Investigation* 1987;56: 101-113.
- 6— Wilkinson JD, Rycroft RJG: Contact dermatitis. *Textbook of Dermatology*'de. Ed. Champion RH, Burton JL, Ebling FJG. 5. Baskı. Londra, Blackwell Scientific Publications, 1992;611-716.
- 7— Fartasch M, Bassukas ID, Diepgen TL: Structural relationship between epidermal lipid lamellae, lamellar bodies and desmosomes in human epidermis: an ultrastructural study. *Br J Dermatol* 1993;128: 1-9.
- 8— Holbrook KA, Wolff K: Structure and development of skin. *Dermatology in General Medicine*'de. Ed. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K ve ark. 3. Baskı. New York, Mc Graw Hill Book Company, 1987;93-146.
- 9— Goldstein IM: Agents that interfere with Arachidonic Acid metabolism. *Inflammation*'da. Ed. Gal- lin JI, Goldstein IM, Snyderman R. New York, Raven Press Ltd, 1988; 945.
- 10— Trautinger F, Schwarz T, Luger TA: Cytokines in dermatotherapy. *J Dermatol Treat* 1992;3: 143-152.
- 11— Onsun N, Atılganoğlu Ü: Dermatolojide nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar. *Deri Hast Frengi Arş* 1991;25: 247-258.
- 12— Hay RJ, Champion RH, Greaves MW: Systemic Therapy. *Textbook of Dermatology*'de. Ed. C- hampion RH, Burton JL, Ebling FJG. 5. Baskı. Londra, Blackwell Scientific Publicati- ons, 1992;2927-2938.
- 13— Lopez AF, Elliott MJ, Woodcock J ve ark. : GM-CSF, IL-3 and IL-5: Cross-competition on human haemopoietic cells. *Immunology Today* 1992;13: 495-500.
- 14— Kennard CD, Ellis CN: Pharmacologic therapy for urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1991;25: 176-189.
- 15— Fitzgerald GA: Prostaglandins and related compounds. *Textbook of Medicine*'de. Ed. Wyngaar- den JB, Smith LH. 15. Baskı. Philadelphia, W. B. Saunders Company 1988;1271-1277.
- 16— Tanimoto Y, Takahashi K, Kimura I: Effects of cytokines on human basophil chemotaxis. *Clin Exp Allergy* 1992;22: 321-323.
- 17— Dinarello CA: Reduction of inflammation by decreasing production of interleukin-1 or by speci- fic reseptör antagonism. *Int J Tissue React* 1992; 14(2): 65-75.
- 18— Hammar H: Wound healing. *Int J Dermatol* 1993;32: 6-15.
- 19— Meissner K, Weyer U, Kowalzik L ve ark. : Successful treatment of primary progressive follicular mucinosis with interferons. *J Am Acad Dermatol* 1991;24: 848-850.

- 20 – Wakefield PE, James WD, Samlaska C ve ark. : Tumour necrosis factor. *J Am Acad Dermatol* 1991;24: 675-685.
- 21 – Decker K: Tumor necrosis factor alpha. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1992;81: 1044-1047.
- 22 – Persidskii IUV, Barshtein IUA: Biological manifestations of the tumor necrosis factor effect and its role in the pathogenesis of various diseases. *Arch Pathol* 1992;54: 5-10.
- 23 – Spencer DA: An update on PAF. *Clin Exp Allergy*. 1992;22: 521-24.
- 24 – Farber EM: Psychoneuroimmunology and dermatology. *Int J Dermatol* 1993;32: 93-94.
- 25 – Leiferman KM: A current perspective on the role of eosinophils in dermatologic diseases. *J Am Acad Dermatol* 1991: 24: 1101-1112.
- 26 – Rothe MJ, Nowak M, Kerdel FA: Mast cells in health and diseases. *J Am Acad Dermatol* 1990;23: 615-24.
- 27 – Schwartz LB: Mast cells and their role in urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1991;24: 190-204.
- 28 – Editorial: Basophil migration and chemotaxis. *Clin Exp Allergy* 1992;22: 321-323
- 29 – Stein M, Kesha VS: The versatility of macrophages. *Clin Exp Allergy* 1992;22: 19-27.
- 30 – Bagby GC: Leucocytosis and leukemoid reactions. *Textbook of Medicine*'de. Ed. Wyngaarden JB, Smith LH. 18. Baskı. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1988; 967-973.

DERMATOLOJİDE ANTİHİSTAMİNİKLERİN ROLÜ

Dr. Hamish DYER

Bir grup olarak antihistaminiklerin dermatolojide kanıtlanmış bir rolleri vardır ve histamin salgılanması ile bağlantılı hastalıkların tedavisinde bir dönüm noktası oluştururlar. Bu yüzyılın başlarında, İngiltere'de Wellcome Araştırma Laboratuvarları Direktörü Sir *Henry Dale*, histamini kızarıklık ve kabartı cevabında rol oynayan kimyasal bir aracı olarak tanımladı. Bunun ardından hepsi hastaların bir çoğunda uyusukluğa neden olan bir çok antihistaminik geliştirildi. Bu yan etki uyuma güçlüğü çeken hastalarda faydalı olabilirse de, genelde problem oluşturucuydu ve bazı durumlarda da tehlikeliydi. Kısa bir süre önce lipofobik karakterli ikinci kuşak antihistaminikler geliştirildi. Bu özellikleri nedeniyle bunlar, kan-beyin bariyerini geçme eğilimi göstermezler ve sedatif etkileri çok daha azdır. Bir çoğu için sedasyon etkisinin olmadığı iddia edilirse de daima bir miktar sedasyon etkisini hissedilen bir kaç hasta olur. Bu antihistaminikler aşağıdaki tabloda özetlenmektedir:

Antihistaminiklerin Sınıflandırılması

Kimyasal Sınıf	Geleneksel Konvansiyonel Antihistaminikler	Sedatif Etkisi Olmayan Yeni Antihistaminikler
Etanolamin	Difenhidramin Klemastin	
Etilendiamin	Antazolin	
Alkilamin	Triprolidin Klorfeniramin	Akrivastin
Piperazin	Hidroksizin Buklizin	Setirizin
Fenotiazin	Prometazin	
Piperidin	Azatadin Siproheptadin	Astemizol Loratadin Terfenadin

Burada, hepinizin ilk kuşak antihistaminikleri iyi bildiğinizi düşünerek ikinci kuşak antihistaminikler üzerinde duracağım. Çeşitli yeni antihistaminikler arasındaki en önemli farklar, etki başlangıçları, etkinin devam süresi ve metabolizma tarzlarında yatar. Metabolizma tarzlarına bağlı olarak tehlikeli olabilen ve potansiyel olarak yaşamı tehdit edici olabilen bazı yan etkiler görülebilir.

Aşağıda Tablo II'de gösterilen liste, benim çalışmakta olduğum Güney Doğu Asya'da bulunabilen ve Türkiye'de de hemen hepsinin temin edilebildiğini öğrendiğim ikinci kuşak antihistaminiklerin bir listesidir.

Tablo II. Güneydoğu Asya'da Bulunan İkinci Kuşak Antihistaminikler

Jenerik İsmi	Ticari İsmi
Terfenadin	Teldane
Astemizol	Hismanal
Loratadin	Clarityne
Setirizin	Zyrtec
Akrivastin	Semprex

Dozaj, farmakolojik özelliklerine göre değişir ve aşağıdaki gibidir (Tablo III):

Tablo III. Antihistaminik Dozları

Terfenadin	Günde iki kez
Astemizol	Günde bir kez*
Loratadin	Günde bir kez
Setirizin	Günde bir kez
Akrivastin	Günde üç kez

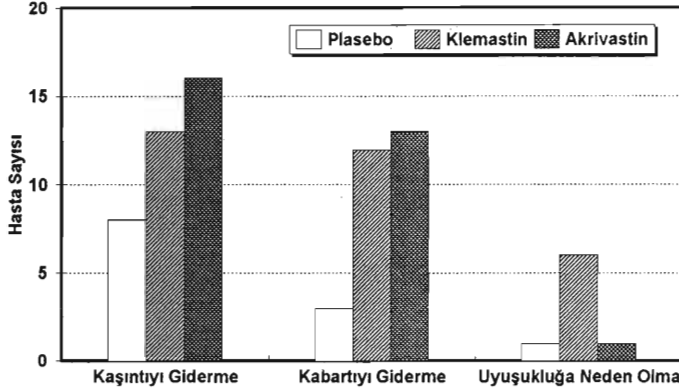
* Yemekten 2 saat sonra.

Aralarındaki en önemli fark, Tablo IV'de görüldüğü gibi etki başlangıçlarında, pik aktiviteye ulaşılan kadar geçen süre ve etkinin devam süresinde görülen farktır.¹⁻⁹

Tablo IV. Antihistaminiklerin Etki Süreleri

	Etki Başlangıcı	Pik aktiviteye kadar süre	Etkinin Devam Süresi
Terfenadin	1 - 2 saat	4 - 7 saat	12 - 24 Saat
Astemizol	6 - 48 saat	6 - 48 saat	Haftalarca
Loratadin	1 - 4 saat	6 - 8 saat	24 saat
Setirizin	40 dakika - 2 saat	4 - 5 saat	> 24 saat
Akrivastin	15 dakika	1.5 - 2 saat	8 - 12 saat

Görüldüğü gibi etki başlangıcı akrivastinde olduğu gibi 15 dakikadan, astemizolde olduğu gibi 48 saate kadar değişmektedir. Bu değerlerin bir aralık içinde gösterilmesinin nedeni muhtemelen bunların dokuz araştırmadan elde edilmiş olmaları ve bu araştırmaların bazılarının sağlıklı deneklerde diğerlerinin ise farklı hastalıkları



Şekil 1. Doktor değerlendirmelerinin özeti

olan hastalardan elde edilmiş olmalıdır. Etkinin devam süresi de akrivastinde en kısıdan astemizolde en uzuna kadar farklı uzunluklardadır.

Bunun klinik önemi ise semptomlar aralıklı olduğunda, ki genellikle böyledir, akrivastinde olduğu gibi en kısa etkili ve etki başlangıcı en hızlı ilacın en uygun ilaç olmasıdır. Bu ilaç "gereğinde uygulanan tedavi" için ideal bir ilaçtır ve güvenlik profili fevkaladedir. Diğer taraftan eğer semptomlar kalıcıysa daha uzun etkili bir antihistaminin seçilmesi daha mantıklı olur.

Antihistaminikler üzerine yapılan araştırmalardan sadece bir kaç tanesinden söz edeceğim.

İlki, kronik idiyopatik ürtikerli hastalarda akrivastinle klemastinin bir karşılaştırmasıdır. Juhlin ve ark.'nın¹⁰ bu makalesinde (Şekil 1) kaşintı ve kabartılarda hem akrivastin hem de klemastinle çok iyi bir düzelme temin edildiği; fakat klemastinin neden olduğu uyuşukluğun, plaseboyla aynı olan akrivastinin neden olduğu uyuşukluktan çok daha fazla olduğu bildirilmiştir.

İkincisi Tayland'da yapılan benzer bir araştırmadır.¹¹ Bu araştırmada plasebo olmadan akrivastinle hidroksizin karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, kaşintı ve kabartıların geçirilmesinde akrivastinin, klemastine nazaran hidroksizinden daha üstün olması dışında önceki araştırmaya benzerdi.

Bu daha kısa süre etkili antihistaminikleri tartışmamızdan sonra daha uzun süreyle etkili antihistaminikler kalıcı semptomları olan hastalar için uygun olabilir. Bu ilaçlar özellikle tavsiye edilen dozun üzerinde dozlarla alındıklarında akümülasyon nedeniyle problemlere neden olabilirler.

A.B.D. FDA'a, 1988'de onaylanmasında itibaren astemizole bağlı olarak 44 ciddi kardiyovasküler olay bildirilmiştir.¹² Bazıları kasıtlı aşırı doza bağlı olsa da bunların arasında 9 ölüm bulunmaktaydı. Advers etkilerin çoğu (günde bir kez 10 mg'lık önerilen dozu çok aşanlarda görüldüyse de günde 20-30 mg kadar düşük dozlarda da aritmiler bildirilmiştir. Bunun ardından üretici, hekimlere yüksek doz riskiyle ilgili bilgi veren ikaz mektupları gönderdi.

1990 ve 1992'de, üreticisi, terfenadinle meydana gelebilecek kardiyak aritmilere karşı doktorları uyarmak için ikaz mektupları gönderdi.^{13,14} QT aralığında uzama ve ventriküler taşikardi yanında izole vakalarda bu aritmilerin ölüme neden olduğuna dair bildirimler vardı.

Bu problemlerin bir sonucu olarak günde iki kez kullanılan sedatif etkisi olmayan diğer iki antihistamininin, loratadin ve setirizin, A.B.D.'de onayı gecikebilir.

Akrivastinin 8-12 saat gibi nispeten kısa bir etki süresi olduğu için akümülyasyon renal bozukluğu olan hastalar dışında potansiyel bir problem değildir.

Organ işlev bozukluğuyla ilgili olarak bazı önlemler alınmalıdır. Terfenadin ve astemizol karaciğerde geniş bir şekilde metabolize oldukları için bu iki ilacın önemli karaciğer işlev bozukluğu olan hastalarda kullanılmasından kaçınılmalıdır; aksi halde akümülyasyon meydana gelebilir.

Akrivastin esas olarak böbrek yoluyla atılır. İlacın kreatinin kleransı < 50 ml/dakika ve serum kreatinini > 150 mmol/l olan hastalara verilmemesi önerilir.¹⁵ Ayrıca, böbrek yetmezliği görülen hastalarda setirizin dozunun da yarıya indirilmesi tavsiye edilir.¹⁶

İlaç etkileşimleri bakımından ketokonazolün terfenadin metabolizması üzerinde inhibe edici bir etkisi olduğu için birlikte oral uygulamadan kaçınılmalıdır.¹⁴ Ayrıca, QT'nin uzamasında rol oynayabileceklerine dair bazı bilgiler bulunduğu terfenadinle birlikte eritromisin ve diğer makrolid antibiyotiklerin oral yoldan uygulanmasından da kaçınılmalıdır.¹⁴

Sonuç olarak semptomların bastırılması için sürekli olarak antihistaminikle korunması gereken hastalarda ikinci kuşak antihistaminiklerden herhangi biri iyi sonuç verebilir. Hastanın kullanım rahatlığı bakımından günde bir kez kullanılan bir antihistaminik ideal olabilir de hekim, ilaç akümülyasyonuna bağlı olarak görülebilecek potansiyel problemleri unutmamalıdır.

Sadece aralıklı semptomları olan hastalar için sürekli veya profilaktik antihistaminik tedavisi gerekli değildir. Bu hastaların sadece semptomlar ortaya çıktığında antihistaminiklere ihtiyacı olur. Böyle bir durumda da ilacın etkisinin hızlı olması,

etkisinin ilaç etkileşimlerinden ve gastrik durumdan bağımsız olması gerekir. Akrivastin bu gibi "gereğinde uygulanan tedavi" için çok uygundur. Seçim sizindir.

Kaynaklar

- 1 – Filderman RB: Inhibition of skin reactivity by antihistamines. *Cutis* 1988;42: 19-21.
- 2 – Kassem N, Roman I, Gural R, Dyer JG, Robillard A: Effects of loratadine in suppression of histamine-induced skin wheals. *Ann Allergy* 1988;60: 505-507.
- 3 – Kurtz K, Oestreich W: Astemizole bei Urtikaria - Multizenter studie bei 412 niedergelassenen Dermatologen. *Z Hautkr* 1987;62: 1724-1732.
- 4 – Kurtz K: Urtikaria - Behandlung mit dem neuen H₁-Antihistaminikum Astemizole. *Z Hautkr* 1986;61: 1646-1653.
- 5 – Marks P, Manna VK, Gibson JR: Acrivastine - An evolution of initial and peak activity in human skin. *J Int Med Res* 1989;17(Suppl 2): 3B-8B.
- 6 – Murrieta M: 14th Congress of European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergologie* 1989;12: 126.
- 7 – Rihoux JP, Dupont R: Comperative study of the peripheral and central effects of terfenadine and cetirizine 2 HCl. *Ann Allergy* 1987;59: 235-238.
- 8 – Simons FE, McMillian JL, Simons KJ: A double-blind single dose crossover comparison of cetirizine, terfenadine, loratadine, astemizole and chlorpheniramine versus placebo: suppressive effects on histamine-induced wheals and flares during 24 hours in normal subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86: 540-547.
- 9 – Manna VK, Marks P, Gibson JR: An evaluation of the antihistamine activity of acrivastine and its onset in human skin. *J Int Med Res* 1992;20: 106-111.
- 10 – Juhlin L, Gibson MB, Harvey SQ ve ark: Acrivastine vs. clemastine in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 1987;26: 653-654.
- 11 – Noppakun N, Piyanonpong P, Vassanasiri E: A comparison of acrivastine versus hydroxyzine hydrochloride in the treatment of chronic urticaria. Poster Presentation. *18th World Congress of Dermatology*, New York, May 1992. Abstract Book, s.167A.
- 12 – Scrip No. 1739, 29 Jul 1992, P20.
- 13 – Scrip No. 1525, 22 Jun 1990, P28.
- 14 – Scrip No. 1736, 17 Jul 92, P17.
- 15 – Semprex^R Kullanım Bilgileri.
- 16 – Zyrtec^R Kullanım Bilgileri.

PATERJİ FENOMENİ

Doç. Dr. M. Cem MAT, Prof. Dr. Yalçın TÜZÜN

Behçet hastalığında minör travma ile oluşan hiperreaktivite veya hiperirritabilite fenomeni paterji fenomeni olarak bilinir. Hulusi Behçet, yazılarında derinin nonspesifik hiperreaktivitesinden söz etmemiş;^{1,2} ancak *Jensen*'in 1941 yılındaki gözlemlerini, 1942 yılında yayınladığı makalesinde, literatür özeti olarak ve yorum yapmaksızın koymuştur.³ Belki de bu yüzden, derinin nonspesifik hiperreaktivitesini ilk olarak *Jensen*'in tanımladığı yazılmıştır. Bu fenomenin bilinen ilk tanımlamasını, 1937 yılında *Blobner*⁴ yapmıştır. Daha sonra bu fenomen, *Katzenellenbogen*^{4,5} tarafından gözden geçirilmiştir. "Rezidivan hipopiyoniritis" başlığı ile yayınladığı ve sonradan Behçet'li olduğu anlaşılan hastasında, yalnızca steril bir iğne batırılınca bile 24 saatte reaksiyon oluştuğunu, püstüllerin bakteriyolojik açıdan steril kaldığını bildiren yazar, fenomen için "Allerjik olmayan paterji" deyiminin kullanıldığını belirtmiştir. Derinin nonspesifik hiperreaktivitesini anlatmak için, bilinen ve kısa olan "Paterji" kelimesi kullanılacaktır.

Behçet hastalarının derilerine steril bir iğne batıldıktan sonra, genellikle, çevresi eritemli bir hale ile çevrili, 1-2 mm'lik, çoğu kez palpasyonla ancak hissedilen bir papül belirir. Papül öylece kalabildiği gibi, çoğu kez 1-5 mm'lik bir püstül haline döner (Şekil 1). 24 saatte belirginleşen püstül, 48 saatte maksimum olur, 4-5 günde de kaybolur.⁷ Bazen bu püstülü bir ülser izleyebilir.⁸ İndürasyon olmaksızın sadece eritem olması halinde test negatif olarak değerlendirilir. Serum fizyolojik, isoosmotik fosfat tampon solüsyonu, insan gama globulini, tükürük,⁹ otojen plazma veya Behçetin¹⁰ de denilen genital ülserin aseptik ekstresi, çeşitli allerjenler makroskopik olarak benzer reaksiyon meydana getirir.

Başlangıçta paterji yöntemlerinin çeşitliliği, değerlendirmede bir takım farklılıklara yol açmıştır. Sobel çalışmasında steril heparinize otolog serum, serum fizyolojik ve iğne ile pikür şeklinde uygulanmış ve bu üç yöntem arasında semikantitatif fark-



Şekil 1. Pozitif paterji reaksiyonu.

lıklar gözlememiştir.⁹ Suzuki ve ark¹¹ ise tek injeksiyon, 10 injeksiyon yaparak 24 saatte eritem çapı ölçmüşlerdir. Bu çalışmada tek injeksiyonla pozitiflik oranı % 52, multipl uygulama ile bu oran % 90 olarak gözlenmiştir. Bir başka çalışmada multipl pikür uygulaması ile pozitiflik oranı % 69, buna karşın tek pikür ile maksimum pozitiflik oranı % 40.8 olarak gözlenmiştir.⁵¹ Reaksiyonun oluşabilmesi için, pikürün dermise ulaşması gerekmektedir.⁵² Subkutan enjeksiyon için seçilmiş enjektör iğnesi ile en duyarlı paterji yanıtı alınmış.¹² Gürler ve ark.^{13,50} ise üç gün üst üste önkol derisine pikür, gluteal bölgeye 0.1 ml serum fizyolojik enjeksiyonu, antekubital vene pikür olmak üzere üç yöntemle paterji testi yapıldığında paterji pozitiflik oranı % 67'ye yükseldiği bildirilmektedir. Grubumuzun çalışmasında antekubital ven üzerine paterji pozitifliği % 23 olarak gözlenmiştir.⁵¹ Skarifikasyon, herhangi bir reaksiyona yol açmaz.^{7,14,15}

Cooper ve ark,¹⁶ ise, heparinize otolog serumun intradermal enjeksiyonu ile dört hastadan üçünde, injeksiyondan 3 saat sonra başlayan Arthus fenomenine benzer reaksiyonlar aldıklarını bildirmişlerdir. Bu bulgulara dayanarak da Behçet hastalarında plazma proteinlerinde spesifik bir faktörün varlığını düşünmüşlerdir. Sobel ve ark,⁸ ise aynı yöntemle inceledikleri serilerde bu bulgulara rastlamadıkları-

nı; plazma injekte edilen yer ile yalnızca pikür arasında akut inflamasyon ve nekrozun da görülmesi gibi histolojik fark dışında bir gözlemleri olmadığını bildirmişlerdir.

Behçet sendromlu olgularda, tüberkülin, lepromin, Candida albicans, trikofitin, histoplasmin, Hemophilus ducrei vaksini, dmecos, Frei testi ve layşmanın gibi antijenlere karşı yalancı pozitif veya hiperreaktif kutan reaksiyonlara ait çok sayıda bildiri bulunmaktadır. Aksungur ve ark,^{26,27} Behçet sendromlu hastalarda tüberkülin testinden sonra, test yapılan yerin merkezinde kısa sürede büllöz reaksiyon ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Spontan deri lezyonlarından elde edilen, pozitif deri hiperreaktivite testi ve PPD testinden alınan biyopsilerde aynı Arthus reaksiyonuna benzeyen histolojik özellikler gözlenmektedir. Pozitif tüberkülin deri testi lökositoklastik vaskülit ile karşılaştırılabilecek nüve kırıntılarını *nuclear dust* ile vaskülit bulguları gösterir. Dolayısı ile klasik PPD reaksiyonu hücrel immunitenin göstergesi olarak ortaya çıkar. Lee ve arkadaşlarına göre Behçetli olgularda tüberkülin reaktivitesi klinik belirtiler ile ilişkili bulunmamıştır. Yalancı pozitif reaksiyonlar rutin alerjik test sonucu saptanabilir, bu tip reaksiyonlar Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açar.²² Paterji pozitiflik oranları yıllara göre izlendiğinde son yıllarda azalma gözlemlendiği belirtilmektedir (Tablo I). AIDS, hepatitis B vb hastalıkların bulaşmasını önleme amacıyla disposibl iğneler kullanılmaya başlanmıştır ve bu iğneler, daha az travmaya neden olmaktadır. 0.9 mm (20G) iğnelerle 26G iğnelere göre daha yüksek oranda pozitiflik sağlanmaktadır.¹⁷

Tablo I. Çeşitli serilerde paterji pozitiflik oranları

Yazar	Olgu Sayısı	BS paterji oranı	Kontrol grubu	Oran	Yöntem
Katzenellenbogen 1968 ⁵	18	% 100	20 aftöz stomatit 5 SLE	% 0	Pikür Behçetin, Serum fizyolojik
Palalı Z. 1970 ¹⁴	30	% 93	50 (RAS, EN, RA)	% 4	Serum fizyolojik
Tüzün Y ve ark 1979 ²¹	58	% 84	90 (RAS, EN, RA vb.)	% 3	Pikür
Godeau 1980 ⁵⁶		% 77			
Azizlerli G 1987 ³⁶	68	% 89.7	-	-	Pikür
Gürler A 1987 ¹³	77	% 67	50	% 0	3 aşamalı paterji
Friedman-Birnbaum 1990 ¹⁸	46	% 97	46	% 0	
Özarmağan G ve ark 1991 ¹⁷	92	% 65	-	-	Pikür
Balevi Ş, Endoğru H 1991 ⁵⁵	50	% 66	-	-	3 aşamalı paterji

Hidrokortizon ve gentamisin, basitrasin, fraiomisin, tetrasiklin lokal uygulaması paterji reaksiyonunu bozar veya önler.^{7,11,21,22} Serum fizyolojik, metil prednizolon, kolşisin, disodyum kromoglikat ve otolog ve homolog serum enjeksiyonları da denenmiş, metil prednizolonun paterji reaksiyonunu baskıladığı, buna karşın diğer maddelerin enjeksiyonları ile elde edilen reaksiyon serum fizyolojik enjeksiyonu ile oluşan reaksiyondan üstün bulunmamıştır.⁵⁴ Grubumuzun yaptığı bir çalışmada paterji testi yapılan deri bölgesinde çeşitli konsantrasyonlarda dezenfektanlar ile cerrahi temizlik yapıldığında, derideki paterji fenomeninin durumu araştırılmıştır. Povidon iodin ile temizlendikten sonra paterji testi uygulanması, alkolle temizlenmeye göre pozitiflik oranını % 48'den % 27' ye indirmiştir. ($p < 0.01$) Önkolun % 100 'lük klorheksidin ile temizlenmesi ile paterji pozitiflik oranını % 59 dan % 36' ya indirmiştir ($p < 0.05$). Klorheksidinin % 4' lük aköz solüsyonu ile anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Görüldüğü gibi derinin antiseptik solüsyonlar ile temizlenmesi, Behçet sendromunda paterji pozitiflik oranını düşürmektedir. Cerrahi temizleme ile deri yüzeyindeki bakteri sayısı ve kimyasal madde miktarı azalmaktadır. Bunun sonucu olarak da deri içine inoküle edilen bazı maddelerin, bilinmeyen nedenle paterji reaksiyonuna yol açtığı düşünülebilir.¹⁹

Behçet sendromunda aftöz ülserler, ödematöz indürasyon papüller, püstüller ve folikülitlerin travma sonrasında ortaya çıktığı deneysel olarak da gösterilmiştir.²⁰ İğne batırmak veya fizyolojik serum enjeksiyonu spontan ortaya çıkan belirtilerin ortaya çıkmasına yol açar. Bu belirtilerin seyri spontan belirtiler gibidir. Paterji lezyonuna baş ağrısı, zayıflama, ateş eşlik edebilir. Tedavisiz Behçet hastalarında paterji her zaman aynı şiddette gözlenmez. Yine aynı kişide paterji testi her zaman aynı şiddette meydana gelmez. Paterji değerlendirilirken gözlemciler arasında hatıta aynı gözlemcide bile farklılıklar bulunmaktadır.²⁴

Paterji testi aft, oküler bulgular, eritema nodozum, folikülitis, tromboflebitis, klinik semptomların varlığı ile lökositoz ve sedimantasyon hızı gibi laboratuvar bulgular ile de ilişkili değildir. Paterji testinin pozitiflik derecesi ile şiddeti arasında uyumsuzluk vardır. Genel olarak paterjinin hastalığın aktif dönemlerinde pozitif olduğu, remisyonlarda negatifleştiği ya da hafif pozitif olduğu bildirilmektedir.^{7,8,10,16,25} Kutan hiperirritabilite reaksiyonunun şiddeti ile hastalık aktivitesi arasında çoğunlukla ilişki yoktur, bu nedenle paterji reaksiyonunun şiddetinden ziyade, paterji testinin pozitif olması, Behçet sendromunun hastalık aktivitesini değerlendirmede yararlı bulunmuştur.^{26,27} Ancak tarama çalışmalarında paterji pozitifliği hafif olgularda düşük oranlarda olduğu gözlenmiştir (% 33).³⁸

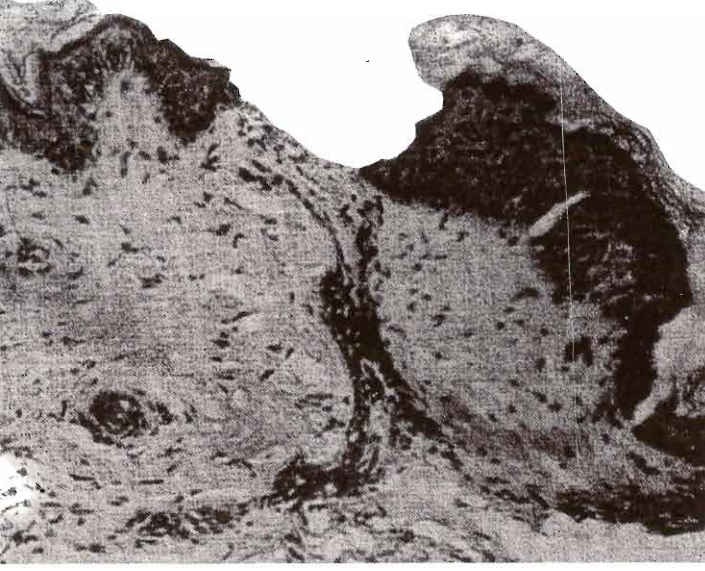
Erkek Behçet sendromlu olgularda paterji pozitiflik oranı kadınlara göre daha yüksektir. Hastalığın başlangıç yaşı paterji reaksiyonunun şiddetini etkilememek-

te, paterji testinin şiddeti ile hastalığın klinik şiddeti arasında ilişki bulunmamaktadır.²⁸ Aral ve ark,²⁹ Behçetli hastaların sağlıklı aile fertlerinde de pozitiflik gözlemlenmiştir. 122 sağlıklı kontrolde ve Behçet dışı hastalığı olan 240 hastada negatif sonuçlar elde etmişlerdir. Böylece Aral ve ark,²⁹ deri paterjisinin Behçet hastalığının spesifik genetik markeri olduğunu düşünmektedirler.

Kuzey Amerikalı ve İngiliz hastalar ile kıyaslandığında Türk hastalarda paterji pozitiflik prevalansı ve HLA-B5(B51) pozitifliği daha fazladır. Türk hastalarda bu iki markerin negatif olması Behçet hastalığı tanısından uzaklaştırır.³⁰ İngiliz Behçet'li hastalarda HLA -B5(Bw51) histokompatibilite antijeni normal kontrollara göre artış göstermediği için bu gözlem geçerli değildir. HLA-B51 histokompatibilite antijeni taşıyan normal İngiliz deneklerde paterji testi negatif olarak gözlenmiştir.³⁰⁻³⁵ Özet olarak İngiliz Behçet Sendromlu hastalarda hem klinik belirtiler hem de HLA-B5 ile paterji testi arasında ilişki gözlenmemiştir. Bu allelin prevalansı Japonya'da, Güney Fransa, İsrail'de yüksek bulunmuş, buna karşın Amerika Birleşik Devletlerinde yüksek bulunmamıştır.

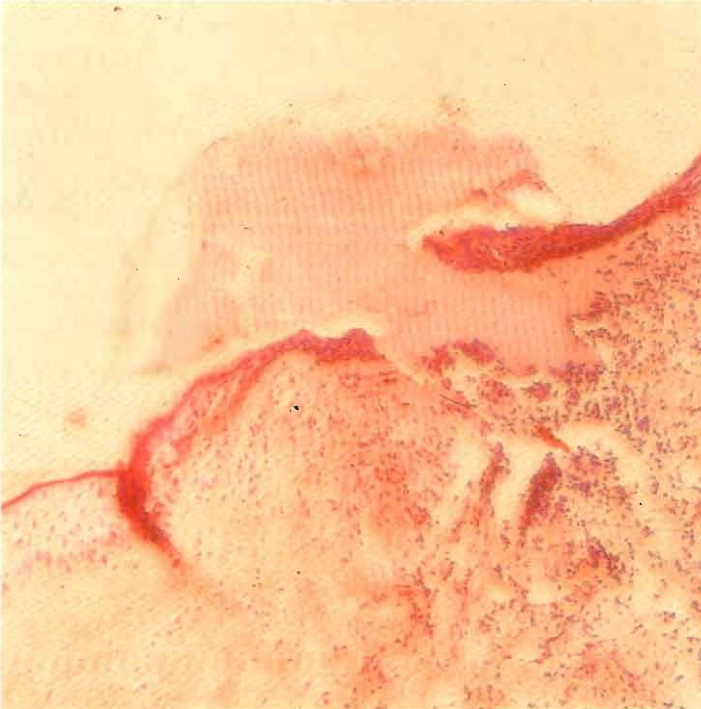
Behçet hastalığı taramasında paterji testi tarama kriteri olabileceği ileri sürüldükten sonra,³⁹ yine grubumuz tarafından bu test, rekürren aftöz stomatit ile birlikte Behçet sendromunu tarama amacıyla Ordu ilinin Çamaş nahiyesinde uygulanmıştır. Bu çalışmada 27/417 olguda (% 7) oranında şüpheli hastaya rastlanmıştır; 27 olgunun 19'unda Behçet sendromu bulunduğu görülmüştür. Tarama sonucunda paterji testi 6/18 olguda(% 33), HLA-B5 ise 5/19 (% 26) oranında pozitif bulunmuştur. Bunun sonucu olarak HLA- B5 pozitifliği hastaneye kayıtlı hastalar için geçerli olduğu, paterji pozitifliğinin ise hafif olgularda düşük bulunduğu sonucuna varılmıştır.³⁸

Paterji testi rekürren idyopatik aftöz stomatit, iridosiklit, idyopatik eritema nodosum, eritema elevatum diutinum, piyoderma gangrenozum,⁴⁰ herpes genitalis, romatoid artrit, Behçet Sendromlu hastaların sağlıklı aile üyelerinde pozitif olabilmektedir.²¹ Yalnızca aftöz ülserasyon, iridosiklit veya eritema nodosum ile paterji pozitifliği olan hastalar bildirilmiş olup, bu olguların gerçek Behçet hastalığına değişip değişmedikleri kesinlik kazanmamıştır. Piyoderma gangrenozum ile paterji pozitifliği olan ve Behçet sendromunun klasik belirtilerinin gözlenmediği olgu bildirmiş, ancak bu olguların bazılarında aftöz stomatit bulunduğu gözlenmiştir. Bundan dolayı herhangi bir hastada Behçet hastalığı gelişip gelişmeyeceğini anlayabilmek için uzun süreli takibe gerek vardır.⁴⁴ Birçok çalışmada hastalık belirtilerinin prednizolon, talidomid, siklofosamid, dapson, kolşisin gibi immunsupresif, antiinflamatuvar ilaçlar ile baskı altına alınması ile paterji pozitiflik derecesinde azalma meydana geldiğinden söz edilmektedir.^{7,41-43} Ancak bu sonuçlar tüm araştırmacıların hem fikir

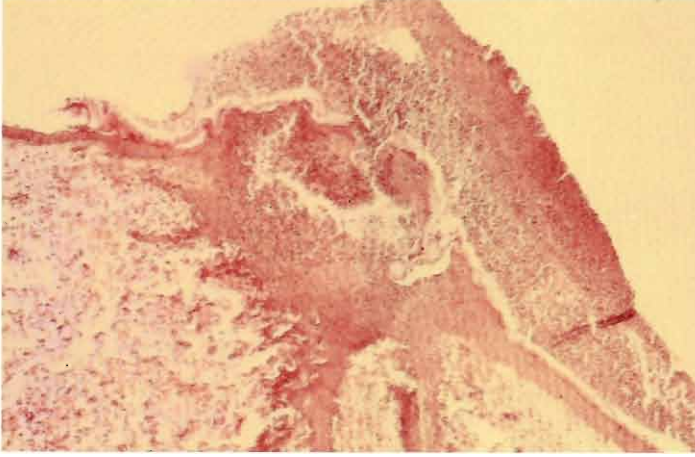


Şekil 2. 6 saatlik paterjide perivasküler alanda polimorf nüveli lökositlerden zengin hücre infiltrasyonu görülmektedir (H+E, X 940).

olduğu bir bulgu değildir. İmmünsüpressif ajanlar paterji testinin makroskopik görünümü veya histolojisini değiştirmez. Deri hiperreaktivitesi ve klinik hiperreaktivitesi ve klinik hastalık aktivitesi arasında bir ilişki de bulunmamaktadır.⁴⁴



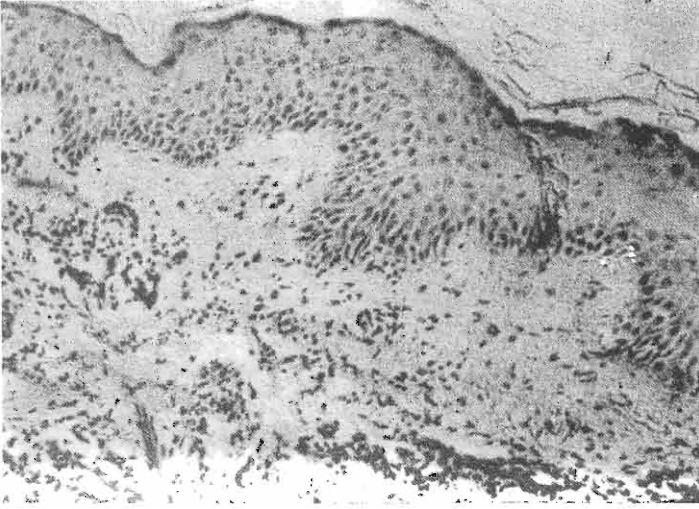
Şekil 3. 12 saatlik paterjide püstüler reaksiyon ve fibrin görülmektedir (H+E, X 1890).



Şekil 4. 24 saatlik paterjide çok şiddetli püstüler reaksiyon görülmektedir (H+E, X 940).

Paterji testinin histolojik bulguları, biyopsinin indüksiyon veya süresine bağımlı olarak değişkenlik gösterir. Tüzün,⁵⁴ yaptığı araştırmada 6 saatlik paterjide eritrosit ekstravazasyonu, perivasküler alanda çoğunluğunu polimorf nüveli lökositlerin oluşturduğu, ancak lenfositler seriyeye ait elemanları da içeren hücre gruplanması (Şekil 2); paterji yapıldıktan 12 saat sonra alınan biyopsilerde ise orta derecede püstül, püstül çevresinde epidermiste polimorf nüveli lökositlerden oluşan bir ekzositoz, dermiste ödem artışı, damar dışında eritrosit ekstravazasyonu, damar çevresinde orta derecede polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu, hafif derecede lökositoklazi (Şekil 3); 24 saatte ise şiddetli püstüler reaksiyon, nötrofillerden oluşan ekzositoz, retiküler dermiste orta derecede ödem, damar endotelinde ödem, polimorfların perivasküler birikimi, mononükleer ve nötrofillerden oluşan infiltrasyon ve hafif derecede lökositoklazi gözlenir (Şekil 4). Mast hücreleri ise lenforetiküler seri hücrelerinde artış ile paralellik göstererek artar ve 24 saatte maksimuma ulaşır. Mast hücreleri dağınık şekilde bulunurlar. 48 saatlik histopatoloji, hematoxilen ve eozin ile boyamalarda 24 saatlik biyopsiyeye çok benzer, ek olarak aftöz lezyonlarda olduğu gibi nekrotik bir epitel bulunur.⁴⁵

3. 5. 7. günlerde alınan paterjilerde ise benzer histolojik bulguların şiddetlerinin azalarak devam ettiği gözlenmiştir (Şekil 5). Fizyolojik serumun intrakutan enjeksiyonu sonucu oluşturulan lezyonlarda, ödem, fibrin birikimi, polimorf infiltrasyonu oluşturduğu mikroabse formasyonunun çevresinin monositler ile çevrildiği gözlenir. Reaksiyon 24 saatte maksimum şiddetine ulaşır ve 48 saat devam eder. Elektron mikroskopik çalışmalarda, nötrofillerde fagositik vakuoller fagosite olmuş eritrositler gözlenir. Nötrofil granülleri fagositik vakuoller içinde veya yakınında bulunurlar, sitoplazma ve nükleus dejenerasyonu ile polimorflarda degranülasyon gözlenir.



Şekil 5. 5 günlük paterjide perivasküler alanda orta derecede PNL, hafif derecede lenfosit infiltrasyonu görülmektedir (H+E, X 940).

Bir başka çalışmada 24 saat sonra alınan biyopsilerde mononükleer hücre hakimiyeti gözlenmiştir.⁴⁴

Histamin fosfatı deri içine injeksiyonundan 4 saat sonra alınan biyopsilerde IgM, IgG, C_{1q}, C₃ veya fibrin damar duvarlarında biriktiği bildirilmiştir. Yine ilk bildirilerde aktif Behçetli olgularda immün komplekslerin varlığından söz edilmiş, Kutan hiperreaktivite reaksiyonunun 24 saatlik lezyonlarında IgG veya IgM, C_{1q}, C₃, C₄, fibrinin dermal damar duvarlarında biriktiğinden söz edilmişse de,⁴³ Gilhar ve ark,⁴⁸ histamin ve serum fizyolojik yapıldıktan 4 saat ve 24 saat sonra alınan biyopsilerde immün kompleks birikimi gözlenmemiştir. Alternatif olarak 24 saatlik biyopsilerde damar endotelinde ödem ve polimorfların perivasküler birikimi, mononükleer ve nötrofillerden oluşan inflamatuvar infiltrat ve belirgin mast hücre infiltrasyonu gözlenir. Haim ve arkadaşlarının^{46,47} yaptığı çalışmalarda vaskülit gözlenmemiş, perivasküler lenfosit infiltrasyonu gözlenmiştir. Birkaç biyopside ise küçük polimorf kümeleleri gözlenmiştir. Bunların direkt doku hasarından ortaya çıktığı düşünülmektedir. İmmunfloresan mikroskopide immunglobulin ve kompleman gösterilememiştir.

Behçet'li olgulardan alınan deri biyopsilerinde yapılan histolojik incelemelerde, Lichtig ve ark,⁴⁹ ve Haim ve ark,⁴⁶ normal salin ve iğne batırılarak yapılan paterji testlerinde mast hücre sayısında artış gözlemiştir. Reaktif lezyonların histamin içeriği aktif Behçet'li olguların normal derileri ile karşılaştırıldığında 2 misli fazla artış olduğu görülmüştür. Tüzün,⁴⁵ ise paterji yapılan önkol derisinden 0, 12, 24,48, 72 saat ve 4, 5, 6, 7. günlerde alınan biyopsilerde hücre sayısının 12 saatte maksimuma ulaştığı görülmüştür. Benzer şekilde ağız mukozası, lezyonlu ve lezyonsuz deride, skrotum derisinde mast hücre sayısında artış gözlenirken, derinin nodüler lez-

yonlarında artış gözlenmemiştir. Paterjik lezyonlarda degranüle mast hücrelerinin oranında belirgin artış bulunmaktadır. Böylece mast hücreleri hiperreaktif lezyonlarda metabolik olarak aktif olduğu ve lezyonların patogeneğinde önemli rol oynadıkları akla gelmektedir.

Behçet olgularında deri lezyonlarında stratum spinosumda Langerhans hücre sayısında artış gözlenir. Bu Langerhans hücreleri mitokondrialarında kafes şeklinde granüller bulunur ve lenfositler ile temas halindedir. Behçet hastalıklı olgularda , Langerhans hücreleri paterji patogeneğinde spontan lezyon oluşturabildikleri için önem kazanmaktadır.⁴⁴

Özet olarak paterji testi, travma sonrası papül ve steril püstül oluşumu ile karakterize mukokütan hiperreaktivite reaksiyonudur. Erken lezyonlarda polimorflar buna karşın geç lezyonlarda lenfosit hakimiyeti vardır. Erken lezyonlarda İmmun kompleks-Arthus benzeri reaksiyon, geç lezyonlarda ise geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu izlenir.

Behçet hastalığının tanısında özellikle taramada paterji oranının düşük olması nedeniyle tanı ve tarama amacıyla kullanılabilir bir teste gereksinim vardır. Monosodyum urat kristallerinin deri içine inokülasyonu ile sağlıklı ve hastalıklı kontrollara göre Behçetli olgularda 48 saatte belirgin bir eritemin ortaya çıkması ümit vaat etmektedir.¹³

Kaynaklar

- 1 – Behçet H: Ağız ve tenasül uzuvlarında husule gelen aftöz tegayürlerle aynı zamanda görünen virütik olması muhtemel teşevvüşler üzerine mülahazalar ve mihraki intan hakkında şüpheler. *Deri Hastalıkları Frengi Klin Arş* 1937;4: 1369-1378.
- 2 – Behçet H, Gözcü N: Üç nahiyede nüksi tevazzüler yapan ve hususi bir virus tesiri ile umumi inan hasil ettiğine kanaatimiz artan (entite morbid) hakkında. *Deri Hast Frengi Klin Arş* 1938;5: 1740-1744.
- 3 – Behçet H: Trisemptom kompleks veya sendrom veyahut Morbus Behçet nasıl tesbit edilmiştir? *Deri Hast Frengi Arş* 1942:9; 2663-2488.
- 4 – Blobner F: Zur rezidivierenden Hypopyoniritis. *Z Augenheilkunde* 1937:91; 129-139.
- 5 – Katzenellenbogen I, Feuerman EJ: Beitrag zum Morbus Behçet (Die Bedeutung der spezifischen Hauthyperraktivitat und der Behçetinreaktion) *Hautarzt* 1965:16; 13-18.
- 6 – Katzenellenbogen I: Survey of 22 cases of Behçet's disease; the significance of specific skin hyperreactivity. *13. Cong. Int Dermatol München, 1967*. Berlin Springer, 1968; 321-324.

- 7 – Nazzaro P: Cutaneous manifestation of Behçet's Disease. clinical and histological findings. *Int Symp on Behçet's Disease* Rome 1966;15-41
- 8 – Sobel JD, Haim S, Shaffir A, Gellei B: Cutaneous hiperreactivity in Behçet's disease. *Dermatologica* 1973;146; 350-356.
- 9 – Shimuzi T: Clinicopathological studies on Behçet's disease. Behçet's disease' de *Proceedings of an International Symposium on Behçet's disease, Istanbul 1977* Ed. Dilşen N ve ark. Amsterdam Excerpta Medica 1979; 9-43.
- 10 – Katzenellenbogen I, Feuerman EJ: Beitrag zum Behçet Behçet (Die Bedeutung der spezifischen Hauthyperreaktivitat und der Behçetinreaktion). *Hauthartz* 1965;16: 13-18.
- 11 – Suzuki K, Mizuno N: Intracutaneous test with physiological saline in Behçet's Disease. Ed. Inaba G Behçet's Disease Pathogenetic mechanism and clinical future. *Proceedings of International Conference on Behçet's Disease, October 23-24,1981*, Tokyo, Tokyo University of Press, 1982; 333-342.
- 12 – Dilşen N, Konıçe M, Aral O, Aykut S: Standardization and evaluation of the skin pathergy test in Behçet's disease and controls. Ed Lehner T, Barnes CG. *Recent advances in Behçet's disease* Royal Society of Medecine services International Congress and symposium series No.103 London Great Britain University at the University press, 1986:169-172.
- 13 – Gürler A, Erdem C, Kundakçı N: Behçet hastalarına üç aşamalı paterji testi ile elde edilen sonuçlar. *Lepr Mec* 1987;18; 73-84.
- 14 – Palalı Z: Behçet hastalığında pathergie testi. *III Ulusal Dermatoloji Kongresi Istanbul, 1970*. İzmir Karınca Matbaası, 1990; 286-290
- 15 – İşçimen A, Tozakı S, Serdaroğlu S, Tüzün Y ve ark.: Paterji testinde pikür derinliği ve dermal travma derecesinin sonuç üzerindeki etkisi (İntraepidermal ve dermal paterji uygulaması) *Deri Hast Frengi Arşivi* 1989;23: 1175-181.
- 16 – Cooper D, Penny R, Fiddes P: Autologous-plasma sensitization in Behçet's disease. *Lancet* 1971: i:910.
- 17 – Özarmağan G, Saylan T, Azizlerli G ve ark: Re-evaluation of the pathergy test in Behçet's disease *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1991;71; 75-76.
- 18 – Freidman-Birnbaum R, Bergman R, Aizen E: Sensitivity and specificity of pathergy test results in Israeli patients with Behçet's disease. *Cutis* 1990;45; 261-264.
- 19 – Fresko İ, Yazıcı H, Bayramıçlı M, Yurdakul S, Mat C: The effect of surgical cleaning of the skin on the pathergy phenomenon in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* Baskıda
- 20 – Haim S: Aethiopathogenesis of mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Zentralblatt Haut und Geschlechtskrankheiten* 1980;144: 14. Abst No. 1916.
- 21 – Tüzün Y, Altaç M, Yazıcı H Nonspesifik hiperreactivity in Behçet's Disease *Haematologica* 1980;65: 395-398.

- 22 – Altaç M: *Behçet hastalığının tanısında bazı allergen maddeler kullanılarak yapılan pikür testlerinin önemi ve aft vulger olguları ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi.* (Uzmanlık tezi) İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri Hast Frengi Kürsüsü, İstanbul, 1981.
- 23 – Marchionini A, Müller E: The dermatological view of Morbus Hulusi Behçet. *Int. Symp on Behçet's Disease Rome 1966* Basel, Karger 1966:6-14.
- 24 – Altaç M, Tüzün Y, Yurdakul S ve ark. The validity of pathergy test (non-specific skin hyperreactivity) in Behçet's disease: A double blind study by independent observers. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1982;62: 158-159.
- 25 – Monacelli M, Nazzaro P: Cutaneous manifestations of Behçet's disease. *XIII Cong Int Dermatol, München, 1967.* Berlin, Springer, 1968; 331-332.
- 26 – Aksungur L, Çayhan A, Şentut Z: 35 Behçet sendromlu vakada klinikopatolojik tetkikler. *VI Ulusal Dermatoloji Kongresi Mersin 1976.* Çukurova Üniversitesi yayınları , Adana 1976;105112.
- 27 – Aksungur L, Çayhan A, Şentut Z: A clinical and histopathological study of 35 patients with Behçet's disease. *Behçet's disease' de* (Proceedings of an International Symposium on Behçet's disease, Istanbul 1977) Ed. Dilşen N ve ark. Amsterdam Excerpta Medica 1979: 114-119.
- 28 – Yazıcı H, Tüzün Y, Tanman AB, Yurdakul S ve ark: Male patients with Behçet's syndrome have stronger pathergy reactions. *Clin Exp Rheumatol* 1985;3: 137-141.
- 29 – Aral O, Dilşen N, Koniçe M: Positive skin pathergy reactivity as a genetic marker of Behçet's disease. Ed Lehner T, Barnes CG. *Recent advances in Behçet's disease* Royal Society of Medecine services International Congressand symposium series No. 103 London Great Britain University at the University press, 1986;173-175.
- 30 – Yazıcı H, Akokan G, Yalçın B, Müftüoğlu A: The high prevalance of HLA-B5 in Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 1977;30: 259-261.
- 31 – Yazıcı H, Chamberlain MA, Schreuder I ve ark: HLA antigens in Behçet's disease: A reappraisal by a comparative study of Turkish and British patients. *Ann Rheum Dis* 1980;39: 344-348.
- 32 – Yazıcı H, Chamberlain MA, Tüzün Y ve ark: A comparative study of the patheirgy among Turkish and British Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 1984;43: 74-75.
- 34 – Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H ve ark: The combined use of HLA-B5 and the pathergy test as a diagnostic markers of behçet's disease in Turkey. *J Rheumatol* 1980;7: 206-210.
- 35 – Davies PG, Fordham JN, Kirwan JR ve ark: The pathergy test and Behçet's syndrome in Britain. *Ann Rheum Dis* 1984;43: 70-73.
- 36 – Azizlerli G, Özarmağan G, Övül C ve ark. Behçet hastalarında doku grubu HLA B5 ve paterji ilişkisi. *Deri Hast Frengi Arş* 1987; 21: 13-15.

- 37 – Friedman-Birnbaum R, Bergman R, Aizen E: Sensitivity and specificity of pathergy test results in Israeli patients with Behçet's disease. *Cutis* 1990;45: 261-264.
- 38 – Yurdakul S, Günaydın İ, Tüzün Y, Tankurt N, Özyazgan Y: Ordu ile Fatsa ilçesine bağlı Çamaş nahiyesi ve köylerinde Behçet Hastalığı sıklığı *Doğa Tıbbi Sağlık Bilimleri D.* 1989;13; 262-265.
- 39 – Demirhindi O, Yazıcı H, Binyıldız P, Dayıoğlu N, Tüzün Y ve ark: Silivri Fener köyü ve yöresinde Behçet Hastalığı sıklığı ve bu hastalığın toplum içinde taranmasında kullanılabilir bir yöntem *Cerrahpaşaa Tıp FakDerg* 198;12: 509-514.
- 40 – Ryan TJ: Microvascular injury. *Major problems in Dermatology* Vol 7. London, WB Saunders, 1976: 318-322.
- 41 – Jorizzo JL, Schmalstieg FC, Solomon AR Jr , ve ark.: Thalidomid effects in Behçet's syndrome and pustular vasculitis *Arch Intern Med* 1986;146: 878-871.
- 42 – Sharquie KE: Suppression of Behçet's disease with dapsone. *Br J Dermatol* 1984;110: 493-494.
- 43 – Jorizzo JL, Solomon AR, Cavallo T: Behçet's syndrome ; immunopathologic and histopathologic assessment of pathergy lesions is useful in diagnosis and follow-up. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109:747-751.
- 44 – Plotkin GR: Miscellaneous clinical manifestations, part II. *Behçet's Disease: a contemporary synopsis'de* Ed: Plotkin GR ve ark. Mount Kisko, Futura Publishing Co 1988; 261
- 45 – Yazıcı H, Müftüoğlu A, Yurdakul S, Ölkü BY, Tüzün Y, Pazarlı H: Behçet hastalığı. *Doğa* 1987;11: 153-161.
- 46 – Haim S, Sobel JD, Freidman-Birnbaum R, Lichtig C: Histological and direct immunfluorescence study of cutaneous hyperreactivity in Behçet's disease *Br J Dermatol* 1976;95: 631-636.
- 47 – Haim S, Gilhar A: Clinical and laboratory criteria for the diagnosis of Behçet's disease. *Br J Dermatol* 1980;102: 361-363.
- 48 – Gilhar A, Winterstein G, Turani H, Landau J, Etzioni A: Skin hyperreactivity response(pathergy) in Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol* 1989;21: 547-552.
- 49 – Lichtig C, Haim S, Hammel I, Freidman-Birnbaum R: The quantification and significance of mast cells in lesions of Behçet's Disease *Br J Dermatol* 1980;102: 255-259.
- 50 – Gürler A, Akyol A, Anadolu R, Erdi H: Mükokütanöz Behçet ve rezidivan aftöz stomatitli olgularda paterji ve immunolojik verilerin değerlendirilmesi. *XIII. Ulusal Dermatoloji Kongresi* Ed. Memişoğlu H, Acar A ve ark. Çukurova Üniversitesi Basımevi-Adana Ciltl:357-363.

- 51 – Serdaroğlu S, İşçimen A, Tüzün Y, Yazıcı H: Behçet hastalığında paterji testinin multipl pikür tarzında uygulanmasının önemi. *XIII Ulusal Dermatoloji Kongresi* Ed. Memişoğlu H, Acar A ve ark. Adana Çukurova Üniversitesi Basımevi 1991; Cilt I: 339-344.
- 52 – İşçimen A, Serdaroğlu S, Tüzün Y: Paterji testinde sabit pikür derinliği sağlayan yeni bir yöntem. *XIII Ulusal Dermatoloji Kongresi* Ed. Memişoğlu H, Acar A ve ark. Adana Çukurova Üniversitesi Basımevi 1991 CiltI: 333-338.
- 53 – Çakır N, Yazıcı H, Chamberlain MA, Barnes CG ve ark. Response to intradermal injection of monosodium urate crystals in Behçet's syndrome *Ann Rheum Dis* 1991;50: 634-636.
- 54 – Tüzün Y: *Behçet Hastalığında Oral ve Genital Lezyonlar ile Nonspesifik Deri Aşırduyarlılığının Histopatolojisi*. Doçentlik Tezi. İstanbul, İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Frengi Kürsüsü 1981.
- 55 – Balevi Ş, Endoğru H, Bozkürk M: Behçet Hastalığında paterji testi pozitiflik derecesi. *III. Ulusal Behçet Hastalığı Kongresi* Ed. Memişoğlu HR. Adana Çukurova Üniversitesi Basımevi 1991; 23-26.
- 56 – Godeau P, Wechsler B, Maaouni A, Fagard M ve ark.: Manifestations cardiovasculaires de la maladie de Behçet. *Ann Dermatol Venereol (Paris)* 1980;107: 741-747.

EKSTRAKORPOREAL TEDAVİLER

Prof. Dr. Ertuğrul H. AYDEMİR

Kandan, hastalığa neden olduğu düşünülen bir komponentin uzaklaştırılması temeline dayanan tedavilere genel olarak hemaferesis veya aferezis adı verilmektedir. Kelimenin başına, çıkarılan komponentin adı getirilerek (lökaferез, plazmaferез) adlandırılır. Çıkarılan komponentin, özel bir işlemde geçirildikten sonra yeniden dolaşıma verilmesi şeklinde (fotoferез) tedaviler de son zamanlarda devreye girerek, hem olayın boyutlarını hem terminolojiyi etkilemiştir.¹⁻²

Kandan olası hastalık mediyatörlerinin çıkarılabilme şansı çok tahrik edici bir düşüncedir ve elde edilen sonuçların bilimsel analizini de ikinci plana iter. Bu nedenle çoğu kontrolsüz bir sürü yayındır.¹

Bu tedavilerden en çok bilineni **plazmaferез** veya plazma değişimi (*plasma exchange*) yöntemidir. Bu yöntemde plazma ayrılıp uzaklaştırılır, şekilli elemanlar ise yeni bir sıvı içerisinde dolaşıma iade edilir. İnsanda ilk kez denenmesi 1952 yılındadır.¹⁻⁴

Plazma değişimi terimi daha çok, yüksek miktarda plazma değişimi için, plazmaferез ise 1000 ml'nin altındaki miktarlar için kullanılır.¹⁻⁵ Alınan plazmanın yerine plazmanın yerini tutabilecek bir sıvı konur.^{3,5} Bu sıvının niteliği kesin değildir ve hastalığa göre değişebilir. Eskiden kullanılan taze donmuş plazmanın kullanımı enfeksiyon tehlikesi nedeniyle günümüzde azalmıştır. Albümin solüsyonları ve diğer plazma ürünleri, kullanılabilir.¹⁻³ Etkisinin, paraproteinler, kolesterol, hemofilideki antikoagülanlar gibi aşırı artmış maddeleri, antikorlar veya immünkompleksleri uzaklaştırarak olduğu düşünülmektedir.^{4,6} Hücrelerin ayrımı santrifüj veya filtre ile olur, filtrasyonla kısa zamanda daha büyük miktarlar temizlenebilir.³⁻⁵ Teknik ilerledikçe daha selektif ayırım yöntemleri de geliştirilmektedir.³ Özel alet ve deneyimli eleman gerektirdiği için yalnızca belli merkezlerde uygulanabilir.⁶

Sıklık ve işlem sayısı da ampirik olup, temizlenen maddenin yenilenme hızına bağlı olarak ayarlanabilir.³ Haftada 1-3 kez, 30 seans veya daha fazla da uygulanabilir.¹

Plazmaferezin yan etkileri: Teknik ilerleyip, deneyimler arttıkça ciddi yan etkiler azalmaktadır. Başlangıçta ölüme kadar varabilen majör yan etkiler % 1, minörler % 20 iken, 1987 yılındaki bir yazıda sırasıyla % 0,04 ve % 3-5 bildirilmiştir. Bunlar arasında; Volemik şok, sitrat zehirlenmesi, hemoliz, gaz embolisi, tromboz, kalp veya damarlarda delinme ve enfeksiyonlar sayılabilir ki bunlar oldukça azalmıştır. Normal serum faktörlerinin azalması, yerine koyulan albümin vb. ile kısmen, daha çok da kompensasyon mekanizmaları ile sorun olmamaktadır. Bunlar arasında ise en sık karşılaşılan ve korkulanlar pıhtılaşma faktörleri ile gama globülinlerdeki azalmadır.

Bir başka önemli yan etki rebound fenomenidir; Özellikle otoimmün hastalıklarda ve antikora bağımlı diğer hastalıklarda sorun olmaktadır. Antikorlar, uzaklaştırılmadan kısa süre sonra hızla yeniden oluşurlar. Günlük hızlı yükselmeler olabildiği gibi, 5-15 gün sonra bazen ilk değerın üzerine de çıkabilmektedir. Bu nedenle bu tip hastalıklarda muhakkak immunosupresiflerin de kullanılması gerekir.^{1,4,5}

Plazmaferezin kullanıldığı hastalıklar:

Pemfigus: Çalışmaların çoğu az sayıda hastayla yapılmış olup, sonuçlar tartışmalıdır. Bununla birlikte, genel kanı, özellikle hastalığın başlangıcında tek başına yeterli olamayacağı ve kesinlikle kortikosteroid eşliğinde kullanılması gerektiği yönündedir.^{1,3-6} Hastaların antikor düzeylerinde düşme görülmele birlikte, klinik iyileşmeler bununla paralel değildir.^{1,4,5} Özellikle steroide dirençli, yüksek dozla tedavi isteyen hastalarda, yardımcı tedavi olarak önerilmektedir.^{3,5,7-9} Biri kliniğimizde olmak üzere iki olgunun, ülkemizde bu yöntemle tedavi olduğunu bilmekteyiz. Ferhanoğlu'nun hastasında yalnız plazmaferez kullanılmış ve tam iyileşme elde edilmesine karşın altı ay kadar sonra nüks görülmüştür.² Bizim olgumuzda ise şiddetli yan etkiler nedeniyle yüksek doz steroidden kaçabilmek için yardımcı olarak kullanılmıştır. Pahalı ve zor bir tedavi olup, rebound riski de vardır.

Büllöz pemfigoid: Bazı yazarlar dolanan antikorlar bulunsa da bulunmasa da yararlı olacağını söylemekle birlikte,^{3,4} alınan sonuçlar ve tedavi etkinliği kesin değildir. Kortikosteroidlerle birlikte kullanımında, kortikosteroid dozunun düşük tutulabildiği ve iyileşme sürecinin azaldığı bildirilen çalışmaların yanı sıra,⁵ etkisini istikrarsız bulanlar da vardır. İyi sonuç alınanlar da bile nüks olasılığının yüksek olduğu ve rutin olarak kullanılmaması gerektiği vurgulanmıştır.⁹

Kortikosteroide yanıt vermeyen veya kortikosteroidin kontrendike olduğu *SLE*'li-lerde de denenmiştir, fakat daha çok yardımcı bir tedavi olarak değerlendirilmiştir.^{1,3-6} İyi sonuçlar bildirildiği gibi başarısız olanlar da vardır.^{1,3} Haftada bir uygulamayla eklem ağrıları ve proteinüride azalma saptandığı bildirilmiştir.⁶

Dermatomyozitte steroidle birlikte kullanılmış ve başarılı sonuçlar da bildirilmiştir,¹⁰ fakat, tek başına kullanımında başarısız olmuştur.^{3,11}

Sklerodermide de tek başına yararlı bulunmamış, ^{3,12} kontrollü bir çalışmada prednizolonla birlikte belirtileri geriletmediği görülmüştür.¹²

Kriyoglobülinemi ve makroglobülinemide çok yararlı olduğu vurgulanmıştır.⁶

Kutanöz vaskülitlerde rebound fenomeni nedeniyle değeri tartışmalıdır.^{3,6} Kriyoglobulinemiyle asosiyel inatçı lökositoklastik vaskülitlerde, steroidle birlikte yararlı olduğu bildirilmiştir.¹³

Poliarteritis nodozalı bir olguda iyi sonuç alınmadığı bildirilmiştir.¹⁴

Otoantikörlerin saptanmış olduğu sekiz kronik idiyopatik *ürtikerli* hastanın, plazmaferezle yedisinde iyileşme elde edilmiştir.¹⁵ Bir başka sekiz hastalık grupta iki hastada tam, ikisinde kısmi iyileşme elde edilmiştir.¹⁶ *Anjiyonörotik ödemli* bir hastada, pulse siklofosfamidle kombine tedaviden iyi sonuç alınmıştır.¹⁷ Soler *ürtikerde* de az sayıda olguda iyi sonuç bildirilmiştir.¹⁸ Plazmaferez *psoriasiste* de denenmiştir. Başka bir amaçla tedavi uygulanan bir hastadaki iyileşme dikkati çekmiştir.¹⁹ Kontrolsüz çalışmalarda sonuçlar iyi görülmekle birlikte, kontrollü çalışmalarda anlamlı sonuç bulunamamıştır.^{1,3,5,20} Daha önceleri de periton diyalizi ve hemodiyalizle iyi sonuçlar bildirilmişse de yan etkiler çoktur ve genellikle altı ay içerisinde nüks olur.¹ Bizim de yıllar önce yapıp, yayınlanmamış, pek başarılı olmayan bir periton diyalizi çalışmamız vardı.

Tip 2 lepra reaksiyonlarında, diğer tedavilere iyi bir alternatif olabileceği bildirilmiştir.²¹

Behçet hastalığında siklofosfamidle birlikte denenmiş ve yararlı olduğu bildirilmiştir.¹⁷

Ayrıca bir veya birkaç hastada denenerek yararlı olabileceği bildirilen tablolar da vardır. Bunların arasında; *Nekrobiyotik ksantogranuloma*,²² *eritropoetik protoporfirya*, *herpes gestasyones*, *eritem polimorf*, *dermatitis herpetiformis*, *planar ksantom*, *TEN*^{3,23} sayılabilir.

Çift kör kontrollü çalışmalar yapılamadığı sürece etkinlikleri hiçbir zaman ispatlanamayacaktır^{1,3,5} ve yalnızca yardımcı bir tedavi olarak akut durumlarda işe yarayabilen zor durum seçenekleri olarak kalacaklardır. İdame için ise hiçbir zaman düşünülmemelidirler.⁵

Lökoferezis: Plazmaferezdekine benzer bir sistemle vücut dışına alınan kandan ayrılan lökositlerin bir kısmının dışarıda bırakılarak kalanın dolaşıma iadesi şeklinde uygulanır.²⁴

En fazla lenfoma grubu hastalıklar olmak üzere değişik hastalıklarda denenmiştir. İlk olarak Edelson ve arkadaşları, *Sezary Sendromundaki* yararından söz etmişlerdir.²⁴ Genellikle yapılan çalışmalarda hastaların % 50-60 kadarında yanıt alındığı bildirilmiştir.^{3,24,25} Aynı çalışmalarda alevlenme gösteren hastalar da bildirilmiştir. Sitostatiklerle kombine yapılan çalışmalarda da benzer şekilde tutarsız sonuçlar alınmıştır.²⁴

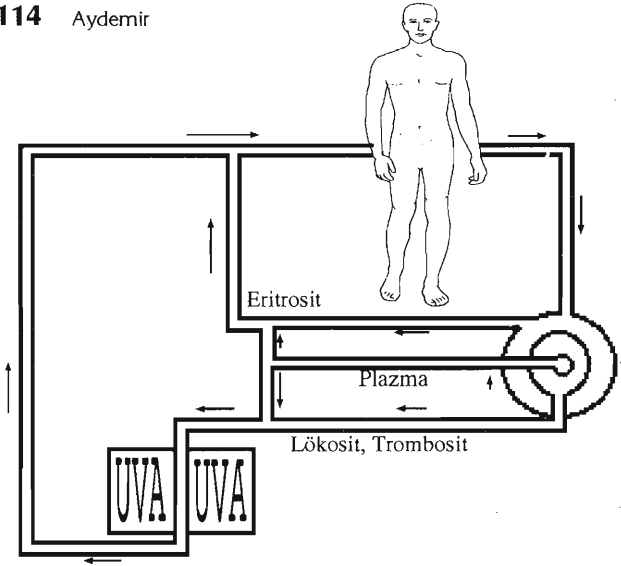
Malign melanomada BCG ile kombine kullanıldığı bildirilen bir çalışmada da çok özel bir yararı görülmemiştir.⁶ *Psoriasis ve porfirya kutanea tardada* da birer olguda denenmiş ve iyi sonuç alındığı bildirilmiştir.¹

Polimiyozit ve dermatomiyozitte, kontrollü bir çalışmada yararsız bulunmuştur.¹¹

Fotoferez veya **ekstrakorporeal fotokemoterapi**, önceden 8-MOP ile duyarlandırılmış kanın UVA etkisinde bırakılması şeklindeki tedavidir.^{26,27} Dr. Edelson ve arkadaşlarının geliştirdiği tedavi yöntemi, özellikle T lenfosit hastalıklarında çok kullanılmıştır ve ilerlemiş T hücreli deri lenfomaları için standart bir tedavi gibi önerilmektedir.^{26,29} Ayrıca pemfigus vulgaris ve Progressif sistemik skleroz için de ümit veren tedavi,^{26,27} multipl skleroz, transplant reddi, romatoid artritte de denenmektedir.²⁶

Tedavi bir yatak başı ünitesinde yapılır. Hastalara 0,5-0,6 mg/kg 8-MOP verildikten bir iki saat sonra lökofereze başlanır.^{26,27} Eritrositler ve plazmanın çoğu dolaşıma geri döndürülür. Lökosit ve trombositlerin bulunduğu, santrifüjün orta tabakasından 240 ml alınır, 200 ml plazma ve 300 ml serum fizyolojik eklenerek sulandırılır. Hücre süspansiyonu, 1 mm kalınlığında, dispozabl, yassı bir plastik tabaka içerisine gönderilir ve bu plakaya iki yanından UVA verilir. Işınlama lökoferezin tamamlanmasından bir iki saat sonrasına kadar, tüm hücrelerin vücuda döndürülmesi ise üç dört saat sürer.²⁷

8 MOP'un, tedavinin yapıldığı seyreltik lökosit süspansiyonundaki düzeyi önemlidir.^{27,30} Doz stabilizasyonu ve yararlanım ölçüsünün daha kesin olabilmesi için İV



Şekil 1. Fotoferezin şematik görünümü

8-MOP da denenmiş ve etkisi oral kullanımdan çok farklı bulunmamıştır.³¹ Eğer 8-MOP doğrudan ışınlanan sıvıya verilebilirse, hem tedavi düzeyi sağlıklı olur, hem de önceden ilaçlama ve yan etki sorunları ortadan kalkabilir.³⁰

Tedavi dört haftada bir art arda iki gün uygulanır ve en az yan etki sağlanmaya çalışılır. Hastalığın iyilik dönemine girmesi, tedavi başlangıcından yaklaşık 12 ay kadar sonra olur. Tedavi sıklığı azaltılarak sürdürülür. Her üç tedavi döneminde aralık bir hafta arttırılır ve bu yavaş ve sürekli doz azaltımıyla remisyon durumu korunmaya çalışılır.²⁷

Etki Mekanizması: Temel etki mekanizması patolojik T lenfositlerine karşı türe özgü bir aşılama şeklinde düşünülür.²⁶ Fotoaktive olan 8-MOP hücrede moleküler kovalen bağlar yaparak bir immünolojik olaylar dizisi başlatır.²⁶⁻²⁸ Etkilenen patolojik lenfositler fotoaktif bir duruma girer ve canlı ve sağlam olmalarına karşın uyarılara yanıtız kalır. Bu çok özel durum vücudun habis hücrelere karşı yanıt geliştirme nedenlerindedir.²⁷

İmmünogenisitesi fotoferez yoluyla arttırılmış olan bu patolojik hücrelere karşı doğan yanıt, ışınlanmamış patolojik T lenfosit klonlarını da etkiler. Bir T hücreli deri lenfomasında, başta deride olmak üzere kayda değer ölçüde damar dışı lenfosit vardır ve tedavi sırasında işlem gören kısım % 5'ten azdır. Oysa zaman içinde patolojik hücrelerin % 95'i ortamdan kaybolabilir.²⁷ Tedavi görüp dolaşıma verilmiş hücrelerin % 90'ı 3-5 günden sonra ölür, az bir kısmı ise daha uzun yaşar. Bu da etkinin sürmesini sağlar. Patolojik hücreler üzerindeki supressif etki, haftalar içerisinde yavaş yavaş azalır. Bu nedenle de uyarımın yinelenmesi gerekir. Bu etkide supresor T lenfositlerin önemli bir rolü olduğu söylenir. Bu nedenle de tedaviye yanıt alı-

nabilmesi için immun sistemin sağlam olması gerekmektedir. Önceden ağır immunosupresif tedaviler gören hastalar, lenfopenisi olan hastalar iyi yanıt vermezler.²⁷

Yan etkisi az olan bir tedavi olarak kabul edilmektedir.^{26-28,32} Sayılabilecek tek özel yan etki, hastaların % 10'unda, tedaviden altı saat sonra görülen ateştir. Ayrıca eritemli alanlarda şişme ve kızarma olabilir. Klasik antipiretiklere yanıt vermeyen bu ateş, tedavi ilerledikçe azalır.²⁷ T hücreli deri lenfoması ile birlikte orak hücre hastalığı olan bir hastada, eritrositler kümelenerek geri döndürülememiş ve ek eritrosit süspansiyonları gerekmiştir.²⁸ Başlangıçta immunosupresyon yapmadığı düşünülmekteyse de, son zamanlarda immunosupresyon etkisi gösterilmiş ve organ reddi için denenmeye başlamıştır.³³

T hücreli deri lenfoması olan hastalara tedaviye başlamadan önce iyileşmenin yavaş olacağı, en az sekiz seans süreceği ve % 25 oranında da yetersiz yanıt alınabileceği söylenmelidir. Yeterli yanıt 6-12 seansta alınmazsa ek tedavi uygulanabilir. Tedaviye yanıt, baş ve gövdenin üst tarafından başlar, palmo-planter alanlar en son yanıt verir. Eritem önce geriler, onu sırasıyla skuam ve ödem izler, kaşıntı en son kaybolur. Maksimum iyileşme elde edildiğinde altı ay daha idame uygulanır. Klinik iyileşmeye paralel histopatolojik iyileşme de görülür, fakat patolojik hücreler hep vardır.²⁷

Biri 29, biri 22 hastalık iki seride, en az bir yıllık takip sonunda, 12'si % 75'in üzerinde, 29'u % 25-75, geri kalan ise % 25'in altında iyileşme göstermişlerdir.²⁷ Diğer tedavilere dirençli, tümör-plak dönemi 20 hastalık bir seride en az altı aylık tedavi uygulaması sonunda, 5 hastada tam yanıt, 6 hastada kısmi yanıt(% 50 lezyon kaybı) elde edilirken, 4 hasta stabil kaldı ve 5 hastada da yeni lezyon gelişimi gözlemlendi.²⁹ Altı hastalık bir başka seride, ikisi tam yanıt verirken, ikisi de ilerleme göstermiştir.³² Bir başka 29 hastalık grupta, komple yanıt veren altı hastanın dördünde tam remisyon sağlanmıştır. Tümör döneminde de ileri derecede lösemik(35000/mm³) hastalarda da denenmiş, fakat başta lökoforez olmak üzere ek tedaviler gerekmiştir. Daha önceleri, tanıdan sonra yaşam süresi 30 ay kadarken bu tedaviyle 60 aya çıkmıştır.²⁷

Eritrodermik tiplerde birinci seçenek olarak ele alınması, diğerlerinde ise daha sonraki seçenekler arasında yer alması gerektiği söylenmektedir.^{34,35}

T hücreli lenfomalardaki başarısından cesaret alınarak, B hücreli kronik lenfositik lösemide de denenmiş fakat etkisiz bulunmuştur.³⁶

Diğer bazı hastalıklarda da denenmiştir: *Pemfigus vulgariste*, diğer tedavilere dirençli az sayıda hastada denenmiş, iyi yanıt alınmakla birlikte açıklanamayan alevlenmeler de görülmüştür.²⁷ *Sistemik sklerodermide* altı hastalık bir grubun dör-

dünde belirgin düzelme elde edilmiştir.³⁷ Çok merkezli büyük bir çalışmanın ön raporunda ise D-Penisilamine karşı anlamlı derecede üstün bulunmuştur.²⁷

Bir hayvan deneyinde dinitroflorobenzenle uyarılmış kontakt allerjiyi baskılayacak kadar güçlü immunosupresif etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu özelliğinden de tedavi amacıyla yararlanılmaya çalışılmaktadır.³⁸

Kaynaklar

- 1— Wilkinson JD, Mc Kenzie AW, Wilkinson DS: Treatment. *Recent advances in Dermatology* 7'de. Ed. Champion RH. Edinburgh, Churchill Livingstone. 1986; 177-209.
- 2— Ferhanoğlu H: Pemfigus foliaceus olgusunda plazmaferez. *Deri Hast Frengi Arş* 1989;23: 43-45.
- 3— Guillot B; Plasma exchange in cutaneous diseases. Possible useful, but still experimental. *Dermatologica* 1987;175: 267-269.
- 4— Çetin M, Lenk N, Artüz F, Allı N: Deri hastalıklarında plazmaferezin yeri. *Deri Hast Frengi Arş* 1990;24: 249-253.
- 5— Revuz j: Plasmapheresis. *17. World Congress of Dermatology, 1987*, Berlin. *Dermatology in Five Continents*. Ed. Orfanos CE, Stadler R, Gollnick H. Berlin, SpringerVerlag. 1988; 122-124.
- 6— Dowber RPR, Wilkinson JD: Physical and surgical procedures. *Textbook of Dermatology*'de. Eds. Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL. Oxford. Blackwell Sc Pub. 1986; 2575-2607.
- 7— Auerbach R, Bystryn JC: Plasmapheresis and immunosuppressive therapy. *Arch Dermatol* 1979;115: 728-730.
- 8— Fine JD, Appell ML, Green LK, Sams MW: Pemphigus vulgaris: Combined treatment with IV corticosteroid pulse therapy, plasmapheresis and azathiopirine. *Arch Dermatol* 1984;124: 236-239.
- 9— Maddin S, Dodd WA: *Current Therapy in Dermatology* Philadelphia, WB Saunders. 1991; 41-45.
- 10— Reichlin M: Dermatomyositis. *Current Therapy in Dermatology 1985-1986*'da. Eds. Provost TT, Farmer ER. Philadelphia, BC Decker Inc. 1985; 84-88.
- 11— Mille FW, Leitman SF, Cronin ME ve ark: Controlled trial of plasma exchange and leukopheresis in polimyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1992;326: 1380-1384.
- 12— Fleischmajor R: Scleroderma. *Current Therapy in Dermatology 1985-1986*'da. Eds. Provost TT, Farmer ER. Philadelphia. BC Decker Inc. 1985; 84-88.
- 13— Braverman IM: Leukocytoclastic vasculitis. *Current Therapy in Dermatology 1985-1986*'da. Eds. Provost TT, Farmer ER. Philadelphia. BC Decker Inc. 1985; 131-133.
- 14— Dewar CL, Bellamy N: Necrotising mesenteric vasculitis after longstanding cutaneous polyarteritis nodosa. *J Rheumatol* 1992;19: 1308-1311.
- 15— Greaves MW. *Urticaria; New Molecular Insights and Treatments*. J R Coll Physicians London. 1992;26: 199-203.

- 16— Grattan CE, Francis DM, Slater NG ve ark: Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet* 1992;339: 1078-1080.
- 17— Donaldson VH, Bernstein DI, Wayner CJ ve ark: Angioneurotic edema with acquired C1-inhibitor deficiency and autoantibody to C1 inhibitor. Response to plasmapheresis and cytotoxic therapy. *J Lab Clin Med* 1992;119: 397-406.
- 18— Duschet P, Leyen P, Schwarz T ve ark: Solar urticaria: Treatment by plasmapheresis. *J Am Acad Dermatol* 1986;15: 712-713.
- 19— Dau PC: Resolution of psoriasis during plasmapheresis therapy. *Arch Dermatol* 1979;115: 1171.
- 20— Andersen E, Andersen R, Clemmensen OJ: Treatment of psoriasis with plasmapheresis. *Arch Dermatol* 1982;118: 74-76.
- 21— Wallach D, Cottenot F, Bussel A: Plasma exchange therapy in Lucio's Phenomeon. *Arch Dermatol* 1980;116: 1101.
- 22— Finelli LG, Ratz JL, Cleveland MD: Plasmapheresis, a treatment modality for necrobiotic xanthogranuloma. *J Am Acad Dermatol* 1987;17: 352-354.
- 23— Miyauschi S, Shinaiski S, Miki Y: Small volume plasmapheresis in the management of porphyria cutanea tarda. *Arch Dermatol* 1983;119: 752-755.
- 24— Vonderheld EC, Micaily B: Treatment of cutaneous T cell lymphoma. *Dermatologic Clinics*. October 1985. CTCL. Philadelphia, WB Saunders 1985; 673-684.
- 25— Moschella SL: Mycosis fungoides. *Current Therapy in Dermatology 1985-1986'da*. Ed. Provost TT, Farmer ER. Philadelphia, BC Decker Inc. 1985; 84-88.
- 26— Edelson RL: Photopheresis: A new therapeutic concept. *Yale J Biol Med* 1989;62: 565-577.
- 27— Heald PW, Edelson RL: Photopheresis: Past, present and future. *Recent Advances in Dermatology 9'da*. Ed. Champion RH, Pye RJ. Edinburgh, Churchill Livingstone. 1992; 49-62.
- 28— Fishman SJ, Rietschell RL, Cooper ES, Mc Burney E: Photopheresis in coexistent CTCL and sickle cell disease. *J Am Acad Dermatol* 1991;25: 331-332.
- 29— Zic J, Arzubiağa C, Salhany K, ve ark: Extracorporeal photopheresis for the treatment of CTCL. *J Am Acad Dermatol* 1992;27: 729-736
- 30— Heald PW, Perez MJ, Gasparro FP: Dosage guidelines: Extracorporeal photochemotherapy. *Arch Dermatol* 1990;126: 1369-1371.
- 31— Knobler R, Graninger W, Machiner W ve ark: EC application of 8-MOP leads to predictable and reproducible levels without side effects. *18th World Congress of Dermatology*. New York, 1992. Abstract Book:120 A.
- 32— Ozienski MA, Rockman SP, Marks DI ve ark: Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of Cutaneous T cell lymphoma. Complexity of objective evaluation. *Int J Dermatol* 1991;30: 814-817.
- 33— Costanzo N, Hubbel EA, O'Sullivan EJ ve ark: Photopheresis versus corticosteroids in the therapy of heart transplant rejection. Preliminary clinical report. *Circulation* 1992;86: 11242-11250.

- 34— Halloway KB, Flowers FP, Ramos C: Therapeutic alternatives in cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1992;27: 367-368.
- 35— Heald PW, Rooka, Perez M ve ark: Treatment of erythrodermic cutaneous T cell lymphoma with extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1992;27: 427-433.
- 36— Wieselthier JS, Rothstein TL, Yu TL ve ark: Inefficacy of extracorporeal photochemotherapy in the treatment of B cell chronic lymphocytic leukemia: Preliminary results. *Am J Hematol* 1992;41: 123-127.
- 37— Knobler R, Graninger W, Pilsh ve ark: ECP in advanced systemic sclerosis. *18th World Congress of Dermatology*. New York, 1992. Abstract Book:120 A.
- 38— Van Iperen HP, Beijersbergen van Hanegouven GM. *J Photochem-Photobiol B*. 1992;15: 361-366.

HIV İNFEKSİYONUNDA DERMATOLOJİK BULGULAR

Prof. Dr. Orhan BARANSÜ

HIV infeksiyonu, serokonversiyon öncesi başlayarak tüm hastalık süresince devam eden zengin ve karmaşık olabilen dermatolojik bulgulara sahiptir ve bunlar diagnostik ve prognostik açıdan önemli ipuçları verirler.¹ Dermatolojik bulgulara dayanarak ilk tanı koyma olanağı nedeniyle erken aşamada hastalığın tanınması yoluyla hastalığın az semptomlu ve hafif seyretmesi ve yaşam süresinin uzatılması olasılığı ortaya çıkmaktadır, çünkü T_4 sayısındaki minimal düzeydeki azalma döneminde yapılacak AZT (Zidovudine) tedavisinin bu şartları sağlayabildiği anlaşılmıştır.² İmmun sistemi normal olan kişilerdekine benzer fazla atipi göstermeyen deri bulguları T_4 ' ün $500/mm^3$ ' ün dolayında ve daha yüksek olduğu olgularda gözlenmekte iken, atipik deri bulgularının yoğunluğu T_4 ' ün $150/mm^3$ ' ün altına indiği olgularda artmaktadır. Her iki durumda da dikkatli muayene ve bazı kriterlere dikkat etme ile tanı koyma veya tanı yönünde kuvvetle şüphelenme olasılığı çok yükselmektedir. Bir dermatoloğun HIV infeksiyonundan şüphelenmesi için bazı kriterlere dikkat etmesi gerekir:¹

a) Risk gruplarına giren olgular. Homoseksüel, biseksüel, IV ilaç kullananlar (Uyuşturucu Bağımlıları), cinsel ilişkiyi profesyonel amaçla yapanlar, cinsel partner sayısı çok olanlar gibi.

b) Genel semptomlardan en az ikisinin bulunduğu olgular: İnguinal dışı (başka veneryen hastalıkların yapabileceği veya örneğin ayak gibi kolay infekte olabilecek yerlere ait olabilmesi nedeniyle) en az iki bölgede, 1 cm. den büyük ve en az 3 aydır sebat eden adenopati, ateş, gece terlemeleri, % 10' dan fazla kilo kaybı, önlenemeyen diyare ve mükokütane infeksiyonlar.

c) Alışılmışın dışında yaş grubunda görülme.

d) Atipik lokalizasyon ve yayılma.

- e) Olağan klinik görünümünden sapma ve olağandışı klinik seyir.
f) Klasik tedaviye çok geç cevap alınması, tedaviye direnç ve kolay tekrarlar.

Hastalık tablosunu incelerken, şu ana başlıklar altında toplayabiliriz.

- 1- İnfeksiyöz hastalıklar
- 2- Non-infeksiyöz inflamatuvar hastalıklar
- 3- Malign oluşumlar

1- İnfeksiyöz hastalıklar

A) *Bakteriyel infeksiyonlar*: Genel kriterlere uygun olarak yayılmaya eğilim, tedaviye direnç ve kolay tekrarlama söz konusudur. Bakteriyemiye yol açabilmesi, sıkça görülebilmesi ve tedaviye direnci açısından en çok iki etken önem kazanmaktadır:

- a- *Stafilokokküs aureus*; b- *Pseudomonas aeruginosa*

Yardımcı T hücrelerinin kritik bir noktaya inmelerine kadar geçen süreç içinde HIV olgularında lenfosit fonksiyonunda aksamalar ortaya çıkmaktadır. Bu durumda, HIV ile infekte organizmada mikroorganizmaların " süperantijen " oluşturmaları ve böylece organizmanın immun cevabının yavaşlamasına neden olmaları şeklinde açıklanmaktadır.³

Bu durumda, immun yapı sayısal açıdan normal sayılabilecek bir durumda iken bile şiddetli ve yaygın infeksiyonlar görülebilmekte ve bazen kombine infeksiyonlar da söz konusu olmaktadır.

S. aureus, hem deride, hem de sistemik olarak en sık rastlanan patojendir. HIV infekte olgularda stafilokoklara karşı defans sistemi bozuktur. Septisemi yapma eğilimi ise oldukça fazladır. Bu nedenle daima yoğun bir tedaviye gereksinim gösterir. Nazal taşıyıcılık ise normal popülasyona göre 1 misli fazladır. Taşıyıcılık oranındaki bu fazlalık, özellikle homoseksüel ve biseksüellerde dikkati çekicidir.⁴ Kolayca botriyomikozis, ya da atipik plaksi yapılar da oluşabilmektedir ve direnç nedeniyle tedavide zorluklar yaşanmaktadır. Pseudomonal piyoderma hem primer infeksiyon yapabilir, hem de süper-infeksiyon şeklinde görülebilir. Etken en çok dış kulak yoluna ve ayak parmakları arasına yerleştiğinden, bu bölgeler tanısı konmuş hastalarda devamlı olarak kontrol edilmelidir. Deride ektima gangrenozum, ya da subkutan nodüller de yapabilen etken, sepsis nedeni de olabilmekte ve bu durumda süratle ölüme yol açabilmektedir.

Bakteriyel kökenli olduğu bilinmekle birlikte, etken konusu tartışmalı olan bir özel hastalık tablosu bu olgularda görülmektedir:

Basiller Angiomatozis: Piyojenik granüloma benzeri lezyonlar ile karakterize bir hastalık tablosudur. Bunlar, 1 mm.'den bir cm' ye kadar büyüklükte olup, tek olabildikleri gibi, binlerce adette de gelişebilirler. Hastalık tablosunun en sık rastlanan bulgusu budur, ancak başka klinik şekillerde de görülebilmektedirler: İkinci sıklıkta görülen, sert olmayan, ağrılı olabilen subkutan nodüllerdir. Bunların üzerindeki deri sağlam olmakla birlikte, büyüdükçe ülserlenebilirler. Üçüncü sıklıkta rastlanan bulgu, selülitik plaklardır ve kemiği atake edecek kadar derin olabilmektedirler. Basiller angiomatozis göz kapağının iç ve dış yüzlerini tutabildiği gibi, larinksi de tutabilmektedir. Viserler ve yumuşak doku da tutulabilen yerler arasındadır ve bu durumda ateş, kilo kaybı, gece terlemeleri ve anemi sıkça tabloya eşlik eder. En çok tutulan iç organlar karaciğer ve dalaktır.

Deri biyopsisinde saptanan bulgular yoğun vaskülarizasyon (lobüler kapiller proliferasyon) ve endotel hücrelerinde epitelooid atipik büyümedir.⁵

Bu nedenle tabloya ilk başlarda "epitelooid angiomatozis" denmiştir. Dikkatli olunmadığı zaman histopatolojik inceleme sonucu "angiosarkoma" tanısı da konulabilmektedir. Etken konusu tartışmalıdır. Kedi tırmığı hastalığı basilinin etken olarak lanse edildiği, ancak etkenin daha sonra saptanan başka özellikleri ile bundan vazgeçildiği bilinmektedir. Böyle durumlarda etken kesin olarak saptanıp, herkesçe kabul edilene kadar ihtiyatlı davranmakta yarar vardır. Şu halde, Kedi tırmığı hastalığı basiline benzeyen, ancak ondan farklı bir etkenin var olduğu şeklinde bir açıklama şimdilik yeterli olacaktır.⁴ Hastalığın tedavisinde eritromisin etkilidir.

Yukarıda sayılanlar dışında da bir çok bakteri bir immun yetmezlik durumunda tabii olarak infeksiyon etkeni olacaktır.

Bu arada sistemik infeksiyon yanında deride de lezyon yapabilen atipik mikrobakterilerin yapabileceği infeksiyonlar da akılda tutulmalıdır.⁶

B) Viral infeksiyonlar:

a- Akut HIV hastalığı. (Serokonversiyon bulgusu) Hastaların bir çoğu serolojilerinin müspetleşmesinden (serokonversiyon) önce akut mononükleozis benzeri bir hastalık tablosu yaşarlar.⁴

Bu olgularda yüksek ateş ve bunu takiben baş ağrısı, boğaz ağrısı ve yutkunma güçlüğü, halsizlik, miyalji ve bazen oro-farengeal ülserler ile ya rozeol tarzı eritem,⁷ ya da daha çok olmak üzere morbiliform^{4,8} bazen ortaları nekroze olabilen papüller ile seyreden bir döküntü görülür. Olguların bir kısmında enanem de saptanır. Bu tabloda adenopatiye de sıkça rastlanır.

Histopatolojik olarak papiller dermada mononükleer hücre infiltrasyonu yanında ekzositoz ve bazen seyrek hemoraji odakları görülür.⁹

Bu tablo, yaklaşık 2 hafta sürer, 4 haftada lenfadenopati ve letarji dışındaki bulgular düzelir. Bu dönemden itibaren akut hepatit ve/veya değişik ağırlıkta nörolojik bulgular ortaya çıkabilir. HIV'e ait IgM antikorları tablonun başlangıcından itibaren 2-10 hafta içinde müspetleşir. Bu serokonversiyon dönemi tabloyu yaşayanların HIV enfeksiyonlarının süratli seyir gösterdiği söylenmektedir.¹⁰

b- Herpes simpleks enfeksiyonu.

Özellikle Tip II Herpes simpleks enfeksiyonunun HIV enfeksiyonunda çok önemli bir yeri vardır: Bir taraftan bu enfeksiyonun neden olduğu ülserasyonlar cinsel ilişki sürecinde yoğun bir şekilde cinsel partnere ulaşma ve cinsel ilişkinin yaratacağı mukoza tahrişi ile mukozal engeli aşma olanağı bulmaktadır; diğer taraftan da HIV ile Herpes simpleks virüsü arasındaki moleküler etkileşim de, her iki etkenin organizmadaki etkisini artırmaktadır.

Herpes simpleks virüsü, HIV'in intrasellüler transaktivasyonunu sağlamaktadır; böylece herpes geçiren olgularda HIV replikasyonu artarak, enfeksiyonun etkisi güçlenmektedir. Klinik açıdan standart olgulardan en önemli farklılık uzun süreli sebat ve ülserasyon eğilimindeki artıştır. Penisin, perianal bölgenin ve dudakların 1 aydan uzun süre sebat eden herpeslerinde HIV enfeksiyonu düşünülmelidir.¹¹ Başka bir etkenin yaptığı yaralara da herpes enfeksiyonunun süperpoze olabileceği³ de akıld tutularak, HIV enfeksiyonlu bir olguda görülecek her ülserin, aksi ispat edilemediği sürece herpes olarak kabul edilmesi gerekmektedir.⁴

HIV enfeksiyonlu olguların bir kısmında herpes, asiklovire dirençlidir. Böyle olgularda klasik dozların çok üstünde dozlarda bu direnç durumu aşılabilmektedir. Asiklovir devamlı infüzyon şeklinde ve saatte kg başına 2 mg. olarak 6 hafta boyunca verilmelidir.¹²

c- Herpes zoster enfeksiyonu. Diagnostik ve prognostik açıdan HIV enfeksiyonunda önemli bir hastalık tablosudur. Serokonversiyondan 2-7 yıl sonra ortaya çıkmakta,¹³ enfeksiyon sonrası AIDS gelişme olasılığı ise her ay başına % 1 oranında artmaktadır.¹⁴

Klasik tabloyu aşar şekilde orta hattı aşma, birden fazla segmenti tutma gibi özellikler beklenir; ancak erken devrede yaygın zoster nadirdir. İkinci bir zoster atağı ise, immün yetmezliğin ileri aşamaya ulaşmış olduğunu gösterir.¹⁴ Klinik görünüm bazen atipik de olabilir. Ektimatoid yaralar, uzun süre sebat eden lezyonlar,

ya da bazen verrüköz gelişim görülmesi söz konusu olabilmektedir ve böyle olgular tedaviye de direnç gösterirler.¹⁵

d- Sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonu: HIV enfeksiyonlu olguların yaklaşık % 90'ının hastalık seyri sırasında ciddi CMV enfeksiyonu geçirdikleri ve AIDS olgularının yaklaşık % 50'sinde CMV viremisinin oluştuğu saptanmaktadır.⁴

Generalize lenfadenopatinin nedeni olma ihtimalinden söz edilmiştir;¹⁶ Kaposi sarkomatozu ile ilişkisinin olmadığı ise saptanmıştır.⁴ Klinik olarak en çok retinitise ve gastroenteritise neden olmaktadır. Deride ise zosterdeki gibi verrüköz lezyonlara neden olabildiği bildirilmiştir.¹⁷

e- Papillomavirus (HPV) enfeksiyonları: Verruka vulgaris lezyonları el sırtlarında çok sayıda görülebilmektedir. Bunlar birleşerek plaklar da yapabilmektedirler. Bazı olgularda epidermodisplazyaya verrüsiformis de ortaya çıkabilmektedir.¹⁸

Verruka plana sakal bölgesinde yoğun sıklıkta görülebilmekte, gövdede ise pitiriazis versikoloru andıracak bir görünüm verebilmektedir.⁴ Kondiloma akkuminata görünmesi ve / veya HPV saptanması sıklığı açısından anal-perianal bölgede homoseksüel erkeklerde yüksek oranlar bildirilmekle birlikte, AIDS'li olanlar ile olmayanlar arasında fazla bir prevalans farkı saptanamamaktadır.

HPV'ye bağlı servikal kondilomlar ve displazi-neoplazi görülüşü HIV enfeksiyonlu kadınlar da ise daha sıktır ve belirtilerin şiddeti ile sıklığı, HIV enfeksiyonunun ilerlemesiyle birlikte artar. Benzer artış, homoseksüel ve HIV enfeksiyonlu erkeklerin ano-rektal karsinomları için de geçerlidir.⁴

Bowenoid papülozis. Klinik açıdan fazla deskriptif olmayan, bir kaç mm. çapında ve deriden hafif kabarıklık, kırmızıdan koyu kahverengine kadar değişebilen renk tonlarında olup, penis ve vulvada daha çok saptanan, histolojisinde in situ karsinoma gösteren bir hastalık tablosudur. Yine HPV enfeksiyonuna bağlı olan bu hastalık tablosunda bazen lezyonlar perianal bölgede düzensiz, ancak keskin sınırlı, koyu renkli plaklar da görülebilmektedir.

f- Molluskum kontagiozum: AIDS olgularının % 10-20'sinde görülmektedir. Çoğu kez klasik tabloya uyar şekilde ortası göbekli parlak ve değişik irilikte papüller ile karakterize olmakla birlikte, atipik yerleşim, aşırı yayılma ve klinik görünümde farklılıklar da saptanabilmektedir. En çok genital bölgede ve yüzde (göz çevresinde) görülür. Yoğun şekilde ortaya çıkışları durumunda T_4 miktarının $250/mm^3$ 'ün altında olduğu anlaşılır.⁴ Verrüköz tipleri tarif edilmiştir¹ ve bazen de ortasında molluskum lezyonu bulunan kuru dermatit şeklinde görülebilmekte, molluskum tedavi edilince dermatit de kendiliğinden iyileşmektedir.⁴

g- Epstein-Barr Virus (EBV) infeksiyonu: Dilin kılı lökoplazisinin etkeni olması ihtimalinden söz edilmiştir.¹⁹ Bu hastalık tablosunda ağız mukozasında, ama özellikle de dilin 1 / 3 orta bölgesinde olmak üzere dil kenarlarında beyaz, üzeri filiform çıkıntılar gösteren, zamanla üzeri kirli renk de alabilen plaklar görülür. Bu tablonun saptanması ile ağır immun yetmezlik düzeyine erişilmesi arasında 1-31 aylık bir süre bulunduğu gösterilmiştir. Böylece tablo bir kötü prognoz belirtisi olarak önem kazanmaktadır.²⁰

C) Sifiliz: HIV ve Treponema pallida interaksiyonu sonucu sifilizin klinik ekspresyonunda ve seyrinde normale göre büyük farklılıklar ortaya çıkmaktadır.²¹ Bu hastalarda seropozitiflik çok geç gelişebilmektedir; ayrıca çok sayıda yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik de söz konusu olmaktadır.

Ayrıncı tanısına zaten çok sayıda dermatozun girdiği, bir çok hastalık tablosunu taklit edebildiği için "büyük taklitçi" denilen bu hastalıkta zaten zor olan dermatolojik tanı, serolojik destekten de mahrum kaldığı için daha da güçleşmektedir. Bütün bu güçlükler ek olarak ve belki de en önemlisi klasik tabloya hiç uymayan yeni tabloların devamlı olarak tarif edilerek sifiliz klinik spektrumuna katılmasıdır.

Viral ekzantem şüphesi uyandıracak şekilde ateş gibi sistemik bulgularla seyir, sistemik belirtiler ile kaşıntılı papüler erüpsiyon, yavaş büyüyen tek bir nodül, asimetrik, yavaş seyirli nodüller ve papüller, papülo-veziküler erüpsiyon, Reiter sendromu benzeri tablo, deri bulguları yanında baş ağrısı, oral multipl erozyonlar gibi bir çok belirti tek başına, ya da kombine olarak tarif edilmiştir ve yeniden bir sifiliz-AIDS ortak klinik tablosu belirginleşene kadar da muhtemelen yeni belirtiler şaşırtıcı bir şekilde tarif edilmeye devam edecektir.

Sifiliz-AIDS tablosunda erken sifiliz söz konusu olduğunda bile merkezi sinir sistemi (MSS) bulguları yüksek oranda görülmektedir (% 40).

Klasik tedavi, MSS bulgularının ve/veya göz bulgularının çıkışını önleyememektedir.²¹ Bu durumda, erken sifiliz-AIDS bulgularında bile klasik tedaviye ek olarak nörosifiliz tedavisi yapılması gereklilik olarak karşımıza çıkmaktadır.

Serolojik değerlendirme zorluğu ile de sifiliz tedavisi olabildiğince geniş açıdan ve sistemik infeksiyonu da hesap ederek yapılmalı ve klinik bulguların takibi ihmal edilmemelidir.

Bu durumda tanıda da klasik kriterler yeterli olamayacağından, mutlaka etkenin saptanması ve histopatolojik tetkik yoluyla ayrıncı tanı yapılmak zorunluluğu vardır.

D) Mikotik İnfeksiyonlar:

a- *Candida infeksiyonu*: Pratik olarak HIV enfeksiyonlu olguların tümünde kandida infeksiyonu vardır. Büyük çoğunlukla etken *Candida albicans*'tır. İnfeksiyonun ilk dönemlerinden başlayarak başta ağız boşluğunda olmak üzere kandida saptanır. Ağızdan sonraki saptanma yeri rektumdur ve vaginal kandidiyazisin de sorun yaratması söz konusudur, ancak bu son durumda prognostik açıdan önemli bir yerleşme söz konusu değildir. Benzer şekilde erkeklerde de üretritis ve balanitis- balanopostitis sorun yaratabilmektedir.

Başka belirgin bir nedenin bilinmediği durumlarda "müko-kütane kandidiyazis" saptandığında, HIV enfeksiyonu akla gelmelidir. İmmun yetmezlik ilerledikçe, iç organ tutulmaları ve hatta MSS tutulması da söz konusu olmaktadır.

b- *Dermatofit infeksiyonları*: Dermatofit infeksiyonlarının HIV olgularında özel bir yeri olmadığı söylenmekle birlikte, akılda tutulması gereken bazı farklılıklar da vardır: HIV enfeksiyonlu olgularda Dermatofit infeksiyonların sıkça görülmesi söz konusudur (% 15-40). En dirençli olduğu söylenebilecek *Trichofyton rubrum* infeksiyonu sıkça ve özellikle de *tinea pedis* ve/veya *tinea unguium* etkeni olarak saptanmaktadır. Bunlar dışında hastalığı sınırlayacak deri direncinin azalması ile inflamatuvar kenar karakteri kaybolacak ve klasik olan ortadan iyileşme görülmeyebilecektir. Bu durumda dermatofit infeksiyonlarının klasik tanı kriterlerinin değeri azalacak ve böylece tanı zorluğu olacaktır. Yine lezyonlar süratle ilerleyecek ve tedavi zorluğu ile nüks kolaylığı yaşanacaktır.

Majocchi granülomu (fungal folikülit) özellikle kalçada ve alt bacakta görülebilmektedir. Bu lezyonlar yaklaşık 1 cm.'ye kadar büyüebilmektedir ve folikülit ayırıcı tanısında akılda tutulmalıdır.⁴

c- *Tinea versikolor*: Oportünistik gibi gözüken özellikleri nedeniyle sık görülmesi beklenirken, seyrek olarak görülmektedir.⁴

d- *Kriptokokkoz*: HIV enfeksiyonunda kriptokokkoz deri bulguları görülebilmektedir. Bunlar, molluskum contagiosuma benzer ortası göbekli parlak tümörler yapabilirler ve bu nedenle göbekli lezyonların ayırıcı tanısı biyopsi ile mutlaka yapılmalıdır.⁴

e- *Histoplazmoz*: Kriptokokkoza benzer deri lezyonları yapabildiği gibi, akneiform, makülo-papüler, papülo-nekrotik lezyonlarla da görülebilir.⁴

f- *Sporotrikoz*: Krutlu ülserasyonlarda mutlaka akla bu enfeksiyon da gelmelidir.⁴

2- Non-İnfeksiyöz İnflamatuvar Hastalıklar:

HIV enfeksiyonunun seyri sırasında henüz açıklığa kavuşturulamamış bir çok inflamatuvar belirti ortaya çıkmaktadır. Bunlar daha çok papüler ve papülo-skuamöz bulgularla karakterizedir. Histopatolojik inceleme de bu tablolara açıklık getiremediğinden, değişik isimler altında yeni inflamatuvar tablolar yayınlanmaktadır.^{2,22}

Bilinen bir çok hastalık tablosu da, ya HIV enfeksiyonu ile birlikte ortaya çıkmakta, ya da alevlenme göstermektedir. HIV enfeksiyonuna has bir bulum olarak karakteri belirlenmiş tablolar da yayınlanabilmektedir.

a- Atopik Dermatit

Serokonversion ile birlikte ortaya çıkan veya mevcut belirtilerin alevlenmesi şeklindeki atopik dermatit olguları ilginçtir.²² Bu durumun immünolojik kesin nedenleri henüz belli olmamakla birlikte, IgE yüksekliği ve eozinofilinin birlikte bulunuşu sıktır.^{2,22}

Bu tablonun klasik tedavi yöntemleri ile kontrolü ileri derecede güç olmaktadır; ancak interferon tedavisinin etkili olduğu da bildirilmektedir.^{2,22}

b- Kserosis ve İktiyozis

Deri kuruluğu ve İktiyozis, % 30'a kadar varan oranda bulunuşu ile en sık görülen deri bulguları arasındadırlar.²² Başka hastalıklara da iştirak edebileceğinden, yanıtıcı olabilir. Tedavide özel bir yöntem yoktur, ancak yumuşatıcı merhemler ile yarar sağlanmaya çalışılır.

c- Pruritus

Hodgkin'in kaşıntısına benzer, çok şiddetli ve inatçı bir kaşıntıdır. T₄'ün 500 / mm³ ün altına indiği durumlarda çoğu kez başlamaktadır. Kaşıntılı hastaların yaklaşık % 20'sinde klinik olarak saptanamayan uyuz veya demodeks bulunmaktadır. Uyuzun Norveç tipi olabilmesi yanında klinik olarak dikkati çekmeyen şekilde de olabileceği akılda tutulmalı ve her kaşıntılı olguda kazıntı preparatı yapılmalıdır. Hatta en iyisi kaşıntılı hastalara tecrübi uyuz tedavisi yapılarak bulaşmanın da önlenmesi için tedbir alınmalıdır.²²

d- Seboreik Dermatit

Kaşlar, nazo-labial sulkuslar ve göğüs orta hattında daha şiddetli görülür. HIV enfeksiyonunun erken devrelerinden başlayarak ortaya çıkar ve yaklaşık % 30-80 olguda saptanabilir.²² HIV enfeksiyonlu psoriasislilerin hepsinde seboreik dermatit de vardır ve bu durum, tanıda güçlük yaratabilir.²³

e- Psoriasis

Psoriasisin ilk kez HIV enfeksiyonu ile birlikte görülmesi, ya da mevcut hastalığın alevlenmesi söz konusu olabilmektedir. Psoriasis, normal popülasyona göre HIV olgularında daha sık görülmekte, yine psoriatik artrit de % 32 gibi olağan dışı yüksek oranda saptanmaktadır.²² Seboreik dermatitis ve saçlı deri tutulması hemen her olguda bulunur ve değişik psoriasis tipleri plak tipi psoriasis ile birlikte veya ayrı olarak görülebilir. HIV psoriasisinin bir diğer özelliği de, enfeksiyonlar ile alevlenmelerin görülmesidir.²³

f- Reiter sendromu

Artritin her tipi, özellikle de psoriatik artrit ve Reiter tipi artrit HIV olgularında çok sıktır. Artrit, üretrit ve / veya konjonktivit şeklinde klasik triadı gösteren olgular yanında, tipik "keratoderma blenorrhagicum" gösteren olgular da bildirilmektedir. Hastalık HIV tedavisinden pek yarar görmemekte, klasik immünosupresif tedavi de hastanın immünosupresyonunu artırma tehlikesi yaratmaktadır. Etreinate ile olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir.²⁴

g- Şiddetli Strofulus

HIV hastalarında, insekt ve artropod ısırıklarına karşı aşırı şiddette reaksiyon alınmakta, bu durum özellikle sivrisinek ısırıklarında dikkat çekmektedir.² Prurigo nodularis gelişmesi nadir olmayarak görülür. Klasik tedaviye yanıt almak çok güç olmaktadır.

h-Eozinofilik püstüler folikülit

Klinik olarak bakteriyel folikülite benzeyen, çok kaşıntılı, kronik bir hastalık tablosudur. HIV enfeksiyonuna has özel bulumlardan biri olarak kabul edilmektedir. İnfundibulumda eozinofil kümeleşmeleri yanında, bazen folikül rüptürü sonucu granülo-matöz oluşumlar da gelişebilmektedir.²²

i- İlaç erüpsiyonları

HIV enfeksiyonlu olgular, hastalık süreci içinde sıkça ve yoğun olarak enfeksiyonlar geçirdiklerinden, özellikle antibiyotik ve analjezik kullanımları çoktur. İlaç erüpsiyonlarının sıklığı ise, bununla açıklanamayacak kadar fazladır: Trimetoprim/sulfometoksazole karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu % 70 olguda saptanmaktadır.² En çok morbiliform reaksiyon görülmekte, bazen ise papülo-vezikülasyon da oluşmakta ve mukozalar tutulabilmektedir. Stevens-Johnson ve Lyell sendromu da görülebilmektedir.

Hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçlar da özel reaksiyonlar yapabilmektedir, örneğin AZT tırnak yatağında pigmentasyon yanında bazen de Dermatomyozitis-Polimyozitis tarzı bir sendroma neden olmaktadır.²⁵ Hastalığın seyri sırasında ilaç reaksiyonları takip edilmelidir, ancak ilaç reaksiyonlarının yaratabileceği tehlike ile, yaşamsal tehlikeyi atlatmak için o ilaca gereksinim arasındaki yarar/zarar dengesinin çok iyi düşünülmesi gerekir. Bazı durumlarda, ilaç aşırı duyarlılığı reaksiyonuna rağmen ilaç kesilmemelidir.

k- Telenjiyektaziler

HIV 'in vasküler proliferatif etkisi vardır. Bu nedenle çoğu hastada özellikle boyun ve göğüste yaygın telenjiyektazi saptanmaktadır.

3- Malign Oluşumlar:

a) Kaposi sarkomu:

HIV enfeksiyonu sürecinde Kaposi sarkomu (KS) özel bir tablo olarak (AIDS-KS) bildirilmektedir.²⁶ 1989 yıl sonu itibarıyla CDC raporunda 17.000 AIDS-KS olgusu saptandığı bildirilmektedir.²⁷

ABD'de olguların % 95'inin homoseksüel veya biseksüel erkekler olması ilginçtir.²⁶ Ancak, olgu bildirimlerinde yüksek oranda AIDS-KS bildirimleri yapılırken, bu sayı giderek düşmektedir; bu durum belki de olayın artık olgu bildirimini açısından orijinalitesini kaybetmeye başlamasındandır.

Yaş grubunda ve klinik görünüm ve seyrinde klasik KS'den belirgin farklılıklar vardır. 50'nin üzerinde olması gereken yaş ortalaması, AIDS-KS'de 30'un biraz üstüdür, klinik tablo da agresif KS gibi seyreder. Deride en az sıklıkla bacaklar tutulur. Otopsilerde tüm organların tutulduğu saptanmaktadır, ancak en sık olarak mukozalar, gastrointestinal traktüs ve lenf bezleri atake olmaktadır.²⁶

Hastalık multifokal geliştiğinden, AIDS-KS'de evreleme uğraşlarının pratik bir önemi olmamaktadır. Olguların yaşam süreleri, T_4 sayısına ve birlikte başka bulguların olup olmamasına göre değişmektedir. Önemli bir diğer AIDS bulgusu ile birlikte (örneğin oportünistik enfeksiyon), T_4 sayısının önemi kalmadan, 14 ay gibi kısa bir yaşam süresi söz konusu olmaktadır. Birlikte önemli bir semptomatolojinin olmadığı olgularda ise T_4 sayısı $300 / mm^3$ ün üstünde ise ortalama ömür 32 ay iken, bunun altındaki T_4 sayısı değerlerinde bu süre 24 aydan kısa olmaktadır.²⁶

AIDS-KS gelişiminde olgunun genetik yapısının önemli bir rol oynaması muhtemel görülmektedir. Ayrıca, HIV ile enfekte konak hücrelerinin salgıladıkları bir özel büyüme faktörünün kan damarları ile lenfatik elemanlarda proliferasyona neden

olurken, bir taraftan görülen yaygın telenjiyektazilere, diğer taraftan da KS tipi bir doku reaksiyonuna neden olduğu düşünülmektedir.²⁶

Klinik olarak özellikle mukozalarda olmak üzere, süratle büyüyen, kırmızı- me- nekşe renginden, daha koyu tonlara kadar renkler gösteren, değişik büyüklükte plak ve nodüller saptanmaktadır ve bunların bir kısmı ülser olmaktadır.

Tedavide cerrahi yöntemler, kemoterapi, radyoterapi veya bunların çeşitli kombinasyonları gibi klasik yöntemler, ancak immün yetmezliği belirlenmemiş olgular için uygundur.

Opportünistik infeksiyonları ve/veya T₄ düşüklüğü olmayan olgularda yoğun interferon tedavisinin de başarılı olduğu bildirilmektedir.²⁸

b-Lenfomalar

ba) Non-Hodgkin lenfoma (NHL): AIDS olgularında, özellikle de homoseksüel veya biseksüel erkeklerde, IV drog kullananlarda giderek artan sayıda görülmektedir.²⁶ Yaş ortalaması, HIV 'li olmayanlara göre çok düşüktür ve agresif subtipleri normale göre çok daha sık görülür. Yoğun tedavi süratle ölüme götürdüğünden, kemoterapötiklerin kullanımı konservatif olmalı ve immünomodülatörler ile antiviral ajanlar tedavide öncelikli olarak düşünülmelidir.²⁶

bb) Primer Merkezi Sinir Sistemi Lenfoması: Genellikle B-hücrelidir. Yaş grubu, olağandan çok daha küçük olup, HIV infeksiyonlularda görülme sıklığı yine olağandan fazladır.

Merkezi sinir sisteminin infeksiyonları ile ayırıcı tanı karışıklık yarattığından, HIV infeksiyonunda tanısı çok güçtür. Multisentrik görülmesi normalde % 14 kadar iken, HIV infeksiyonlularda % 100'e kadar olabilmektedir.²⁶

bc) Hodgkin Lenfoma: % 84 olgu, 3. ve 4. stage'dedir ve bu oran normalde en çok % 40'dır. Yine mikst sellüler tipte oransal artış vardır.²⁶

c- Anorektal ve Deri Karsinomları: Ağız içinde ve ano-rektumda kanser görülme sıklığında artış saptanır.^{29,30} HIV'in papillomavirus infeksiyonunun karsinojen etkisini artırma olasılığı düşünülmüştür.

Yaygın spinal hücreli deri kanserleri ve metastaz yapan bazal hücreli kanser olguları da saptanmaktadır.

Kaynaklar

- 1 — Baransü O: AIDS' in dermatolojik bulguları. *XII. Ulusal Dermatoloji Kongresi Ana Konular Kitabı'*nda. İstanbul, 1988; 79- 85.

- 2— Cockerell CJ: Noninfectious inflammatory skin diseases in HIV-infected individuals. *Dermatologic Clinics* 1991;9: 531-541.
- 3— Buslau M, Kappus RP, Gerlach D, Köhler W: Disseminierte Ekthymata bei HIV- Infektion. Funktioneller Defekt der T-Lymphozyten gegenüber eryth-rogenem Totin A (ETA) als Frühzeichen einer gestörten antimikrobiellen Immunitaet. *Z Hautkr* 1993;68: 230-233.
- 4— Berger TG, Greene I: Bacterial, viral, fungal, and parasitic infections in HIV disease and AIDS. *Dermatologic Clinics* 1991;9: 465-492.
- 5— Cockerell CJ, Whitlow MA, Webster GF ve ark: Epitheloid angiomatosis: a distinct vascular disorder in patients with the acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complet. *Lancet* 1987;2: 654-656.
- 6— Freed JA, Pervez NK, Chen V ve ark: Cutaneous mycobacteriosis: occurrence and significance in two patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Dermatol* 1987;123: 1601-1603.
- 7— Weismann K, Lange-Wantzin G: Roseola exanthema in homosexuals showing HTLV-III antibodies seroconversion. Vol. of Abstracts of *17th World Congress of Dermatology*'de. Ed. German Organizing Committee. Karlsruhe, G. Braun Druckerei und Verlage, 1987. 187.
- 8— McLeod WA, Rabaneck L, Collier A: Exanthems in HIV-associated disease. Vol. of Abstracts of *17th World Congress of Dermatology*'de. Ed. German Organizing Committee. Karlsruhe, G. Braun Druckerei und Verlage, 1987: 190.
- 9— Hulsebosch HJ, Claessen FAP, van Ginkel CJW ve ark: Human immunodeficiency virus exanthem. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 483-486.
- 10— Sinicco A, Palestro G, Caramello P ve ark. acute HIV-I infection: clinical and biological study of 12 patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990;3: 260-265.
- 11— Centers for Disease Control: Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR* 1987;36: 3S-15S.
- 12— Engel JP, Englund JA, Fletcher CV ve ark: Treatment of resistant herpes simplex virus with continuous-infusion acyclovir. *JAMA* 1990;263: 1662-1664.
- 13— Friedman-Kien AE, Lafleur FL, Gendler E ve ark. Herpes zoster. a possible early clinical sign for development of acquired immunodeficiency syndrome in high-risk individuals. *J Am Acad Dermatol* 1986;14: 1023-1028.
- 14— Melbye M, Grossman RJ, Goedert JJ ve ark: Risk of AIDS after herpes zoster. *Lancet* 1987;7: 728-730.
- 15— Jacobson MA, Berger TG, Fikrig S ve ark. Acyclovir-resistant varicella zoster virus infection after chronic oral acyclovir therapy in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1990;112: 187-191.
- 16— Süttmann U, Willers H, Gerdemann R ve ark: Cytomegalovirus infection in HIV-1-infected individuals. *Infection* 1988;16: 111-114.
- 17— Bourmerias I, Boisnic S, Patey O ve ark: Unusual cutaneous cytomegalovirus involvement in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Dermatol* 1989; 125: 1243-1246.

- 18– Berger TG, Sawchuk WS, Leonardi C ve ark: Epidermodysplasia verruciformis- associated papillomavirus infection complicating human immunodeficiency virus disease. *Br J Dermatol* 1991;124: 78-83.
- 19– Naeher H, Freese UK, Petzold D, Gissmann L: Nachweis von EBV-DNA-ein früher prognostischer Parameter für den Übergang in AIDS ? *Zbl Haut* 1988;154: 620.
- 20– Braun-Falco O, Fröschl M, Gürtler L ve ark: Dermatovenerologische Erkrankungen als Indikatoren für Diagnose und Prognose der HIV-Infektion. *Münch Med Wschr* 1988;130: 331-336.
- 21– Hicks CB: Syphilis and HIV infection. *Dermatologic Clinics* 1991;9: 493-501.
- 22– Duvic M. Papulosquamous disorders associated with human immunodeficiency virus infection. *Dermatologic Clinics* 1991;9: 523-530.
- 23– Duvic M, Johnson TM, Rapini RP ve ark: Acquired immunodeficiency syndrome- associated psoriasis and Reiter's syndrome. *Arch Dermatol* 1987;123: 1622-1632.
- 24– Belz J, Breneman DL, Nordlund JJ ve ark: Successful treatment of a patient with Reiter's syndrome and acquired immunodeficiency syndrome using etretinate. *J Am Acad Dermatol* 1989;20: 898-903.
- 25– Bessen LJ, Greene JB, Louie E ve ark: Severe polymyositis-like syndrome associated with zidovudine therapy of AIDS and ARC. *N Engl J Med* 1988;311: 708.
- 26– Schwartz JJ, Dias BM, Safai B: HIV- related malignancies. *Dermatologic Clinics* 1991;9: 503-515.
- 27– Centers for Disease Control: *CDC year-end report. 1990; Jan.*
- 28– Knowles DM, Chamulak GA, Subar M ve ark: Lymphoid neoplasia associated with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): The NYU medical center experience with 105 patients. *Ann Intern Med* 1988;108: 744-753.
- 29– Daling JR, Weiss NS, Hislop TG ve ark: Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. *N Engl J Med* 1987;317: 973-977.
- 30– Daling JR, Weiss NS, Klopfenstein LL ve ark: Correlates of homosexual behavior and the incidence of anal cancer. *JAMA* 1982;247: 1988-1990.

KUTANÖZ LEISHMANİASİS

Prof. Dr. Hamdi R. MEMİŞOĞLU

Ülkemizde Halep çıbanı, Antep çıbanı, yıl çıbanı gibi isimlerle adlandırılan kutanöz leishmaniasis (KL), intrasellüler parazitlerin memeli konakçıklarda oluştuğu, infekte tatarcıkların ısırılmaları ile taşınan bir hastalıktır.¹⁻⁵

Hastalığın etkeni olan parazitler; Orta ve Güney Amerika, Avrupa, Afrika ve Güneydoğu Asya hariç Asya'da yaygındır. Hastalık, Asya ve Avrupa kıtasında özellikle Hindistan, Çin, Pakistan, İran, Irak, Lübnan, Ürdün, Suudi Arabistan, İsrail, Mısır ve Akdeniz havzası gibi tropik ve subtropik bölgelerde endemik ve epidemik olarak görülür. KL deride şekil bozuklukları yaparken visseral formun salgınları Hindistan, Etopya ve Kenya gibi ülkelerde onbinlerce insanın ölümüne neden olmaktadır.^{1,3,6-10}

İntrasellüler protozoan parazitler tarafından oluşturulan değişik klinik görünüm-lerdeki leishmaniasis genel bir sağlık sorunudur. KL için Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) bildirilen olgu sayısı 12 milyondur. Risk altındaki insanların sayısının yaklaşık 350 milyon, etkilenen ülkelerin sayısının ise 80 olduğu tahmin edilmekle beraber leishmaniasis pek çok ülkede bildiri zorunlu hastalıklar kapsamına girmediği için kesin olgu sayısının bilinmesi zordur. Ayrıca bildiri zorunlu hale getirilse dahi gerçek sayının bildirilenden 3 ile 5 kat daha fazla olacağı sanılmaktadır. Çünkü KL özellikle diğer sağlık problemlerinin daha öncelikli olduğu fakir ülkelerde ve kırsal zoonotik odaklarda gelişmektedir.⁷

Ülkemizde yıllardır Güneydoğu Anadolu bölgesinde epidemik olarak seyreden, yapılan ciddi mücadele ve insektisit olarak DDT kullanılması sonucu bir süre baskılanmış gibi görülen KL'in 1981 yılından beri Urfa yöresinde, son 6-7 yıl içinde ülkemizin bir çok bölgesinde özellikle Çukurova yöresinde endemik bir görünüm kazanması konu üzerinde titizlikle durmayı gerektirmektedir. Son 6 yıl içinde Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı ile Çukurova Üniversitesi Tropikal Hastalıklar Araştırma ve Uygulama Merkezine başvuran veya İl Sağlık Müdürlü-

ğü ile koordine edilerek yapılan taramalarda saptanan ve tedaviye alınan hasta sayısı 4000'in üzerindedir. Saptanan olguların büyük bir kısmının Güneydoğu Anadolu ile ilgilerinin olmaması, yörenin yerleşik aileleri olması oldukça dikkat çekicidir.

Kentler arası ulaşımın kolaylaşması, yolculukların, göçlerin artışı ve ana kaynak olan hastaların tedavi edilmemesinin yanısıra vektörün yani hastalığı taşıyan tatarcıkların kullanılan insektisidlere direnç kazanması yıllardır Güneydoğu Anadolu'da sınırlı yerleşim gösteren hastalığın yayılımındaki en önemli faktörlerdir.^{7,9}

Leishmania genusundaki mikroorganizmaların insanlarda oluşturdukları hastalıklar üç ana grupta incelenir. Leishmania tropica Eski Dünya KL'ine neden olmakta, Leishmania braziliensis Yeni Dünya KL'ine yol açmakta, Leishmania donovani ise visseral leishmaniasis veya kala-azar denilen hastalığın etkeni olarak belirlenmektedir. Son yıllarda bu sınıflamanın oldukça yetersiz kaldığı ve yeni çeşitler ve hastalık tiplerinin belirlendiği görülmektedir.^{4,8} (Tablo I).

Tablo I. İnsanlarda Hastalığa Neden Olan Leishmanialar ve Oluşturdukları Hastalıklar

Leishmania tropica minor	KL
Leishmania tropica major	KL
Leishmania aethiopica	KL,DKL
Leishmania mexicana mexicana	KL
Leishmania m.amazonensis	KL,DKL
Leishmania m.pifanoi	KL,DKL
Leishmania m.garnhami	KL
Leishmania m.venezuelense	KL
Leishmania braziliensis braziliensis	KL,MKL
Leishmania b.guyanensis	KL
Leishmania b.panamensis	KL,MKL
Leishmania b.peruviana	KL
Leishmania donovani donovani	VL
Leishmania d.infantum	VL
Leishmania d.chagasi	VL

Morfolojik olarak sferik bir çekirdek, eksternal bir membran ve nokta şeklinde kinetoplast içeren bu mikroorganizmalar insan ve diğer hayvanların vücudunda kamçısız ve hareketsiz (Amastigot-Micromastigote), tatarcık vücudunda ise kamçılı (Promastigote-Leptomonad) halde bulunurlar. Yani birisi omurgalı, diğeri insekt olan iki farklı konakçıda evrimini tamamlarlar. Amastigotlar 2-4 mikron büyüklüğünde bir ucu künt ovoidal oluşumlardır. Parazit, Novy-Mc Neal-Nicolle (N.N.N) besiyerinde ve vektörde promastigot olarak adlandırılan kamçılı formdadır. Çoğu leishma-

nia türleri kültürlerde vektrlerdeki gibi promastigot formunda kolayca retilbilirler. Son yıllarda aynı ortamlarda bazı türler amastigota benzer formlarda da üretilmektedir.^{4,5,9}

Çoğalma her iki formda da boyuna bölünmeyle gerçekleşir. nce blepharoplast ve parabasal body (kinetoplast) bölünür, çekirdek ve stoplazmanın da olaya katılmasıyla iki benzer hücre oluşur.^{2,5,4}

İnsanda bulunduğu zaman *Leishmania tropica* deriye ait bir parazittir. Enfekte alanda kapiller endotel hücrelerinde, yakındaki lenf nodlarında, büyük mononükleer hücrelerde, nötrofillerde ve ülsere alanda eksuda sıvısı içinde serbest haldedir. Lezyona çok yakın bölge dışında periferel kanda bulunmaz. *Leishmania tropica* ısıya karşı oldukça duyarlıdır. 40°C'da 15-30 dakikada, 45°C'da ise hemen canlılığını yitirmektedir.^{4,6}

Hastalığın bulaşmasında rol oynayan vektör tatarcıklar, rezervuar ise evcil veya vahşi hayvanlardır, özellikle kemiriciler bu açıdan çok önemli rol oynarlar, nadiren insan da rezervuar olabilir. Değişik coğrafi bölgelerde değişik kemiriciler ön plana çıkarlar. Özellikle kentsel tip KL'de başıboş köpekler ana rezervuardır.^{4,9}

Leishmania'nın Eski Dünya formu *Phlebotomus* genusuna dahil tatarcıklar tarafından nakledilir . Sivrisineğe çok benzeyen bu vektör aynı zamanda yakarca ve eti sineği olarak da isimlendirilir. *Leishmaniasis*in yeni Dünya formları ise genellikle *Lutzomyia* genusuna dahil tatarcıklar tarafından nakledilirler.^{4,8} (Tablo II). Dişi tatarcıklar enfekte rezervuar konaklardan veya enfekte insanlardan kan emerek enfekte hale gelirler. Yaşamlarını kan emerek sağlayan flebotomlar alaca karanlıktta uçar ve geceleri gezinip yemlenirler. Gündüzleri ise ekolojik ihtiyaçlarına uygun ortamlarda örneğin; kuş ve hayvan yuvaları, ağaç ve duvar kovukları, ahırlar, saman ve gübre yığınları ve tuvalet köşelerinde bulunurlar. Kısa mesafelere uçabilir, bu uzaklık genellikle bir kilometredir. Yine maksimum 2 ile 7 metre ykseklide ulaşabilir. Flebotomların yaşaması için ortamda asgari % 45-60 oranlarında nem gereklidir. Larvalar ve adult formların yaşamı 20°C'ın altında mümkün olmadığından larvanın adult hale geçmesi için ortamın evre ısısının yılda en az 1 ay süre ile 20°C'ın altına düşmemesi lazımdır.^{4,6}

Hastalık enfekte dişi tatarcıkların ısırması sonucu insanlara bulaşır. Bunun dışında cinsel ilişki ile, laboratuvarıda inokulasyon şeklinde, kan transfzyonuyla ve plasenta yoluyla geçiş de bildirilmiştir.^{4,9}

Kırsal kesimde vektörün mevcudiyeti özellikle geceleri çalışan kişileri etkiler ki genellikle bunlar yetişkinlerdir. Eğer vektör yerleşim yerleri içerisinde de yayılım gösterirse özellikle çocuklar olmak üzere tüm bireyler etkilenebilir.⁹

Tablo II. Eski ve Yeni Dünyada Kutanöz Leishmaniasis

Eski Dünyada KL

Etken	Lezyon	Vektör	Rezervuar	Bölge
L.tropica minor	CL kuru tip (Şehir)	P.sergenti P.papatasii	İnsan, Köpek (Zoonotic ve anthroponotic)	Orta Asya, Türkistan, Azerbeycan, Pakistan, Afganistan, İran, Irak, Suriye, Akdeniz havzası
L.major major	CL yaş tip (Kırsal)	P.mongolensis P.papatasii P.caucasicus P.andrejevi	Hyrax, Gerbil (Rhomybomys Opimus Meriones Libycus erythrourus (zoonotic)	Çin, Kazakistan Moğolistan, İran, Afganistan, İsrail Kuzey Afrika, Suriye, Türkiye, Arabistan
L.aethiopica	CL	P.longipes	Procavia Habessinica, Procavia Johnstoni	Etyopya
	DCL	P.ledifer	Heterohyrax brucei	Kenya

Yeni Dünyada KL

Etken	Lezyon	Vektör	Rezervuar	Bölge
L.mexicana	CL	Lutzomyia Flaviscutellata	İnsan ve kemiriciler	Orta Amerika
L.m.amazoneusis	CL, DCL	Lutzomyia Flaviscutellata	İnsan ve kemiriciler	Brezilya
L.m.pifanoi	CL, DCL	Lutzomyia Flaviscutellata	İnsan ve kemiriciler	Venezuela
L.m.garnhami	CL	Lutzomyia Flaviscutellata	İnsan ve kemiriciler	Venezuela
L.m.venezuelense	CL	Lutzomyia Flaviscutellata	İnsan ve kemiriciler	Venezuela
L.braziliensis	CL, MCL	Lutzomyia umbratilis	İnsan, Orman Hayvanları	Brezilya, Bolivya
L.b.guyanensis	CL	Lu.umbratilis	Choloepus hoffmanni	Guyana, Venezuela
L.b.panamensis	CL, MCL	Lu.trapidoi	C.didactylus	Panama
L.b.peruviana	CL	Lu.wellcomei Lu.peruensis	Tamandua tetradactyla	Peru

İMMÜNOLOJİ VE HİSTOPATOLOJİ

Leishmaniasisde immünolojik mekanizmaları daha iyi anlayabilmek için konakçı ve parazitin ilişkisi incelenmektedir. Leishmania enfeksiyonuna sekonder anti-kor üretimi bilinmektedir. Fakat antikor düzeyleri ve tipleri ile enfeksiyonun gelişimi arasında herhangi bir ilişki tesbit edilememiştir. Deneysel çalışmalarda siklofosfamid ile antikor oluşumu baskılanan farelerde ülser lezyonlarının daha uzun sürede ve güç iyileştikleri bildirilmektedir.⁶

Son yıllarda gerçekleştirilen çalışmaların da desteklediği bulgulara göre Leishmania majör tarafından oluşturulan enfeksiyonlarda deney hayvanlarında hastalığa karşı duyarlılık ve direnci, T hücre yanıtının belirlediği gösterilmiştir.¹¹ Hastalığın alevlenme ve iyileşmesinde spesifik CD4 + T hücre subgrupunun aktivitesi önem kazanmaktadır.¹² Farelerde leishmaniasise karşı olan direncin büyük bir oranda gamma-IFN üreten T-helper hücrelerinin bir sub grubuna (Th1'e), küçük bir oranını da interlökin-4'e (IL-4) bağlı olduğu ortaya konmuştur. Diğer yandan hastalığa karşı olan duyarlılığın gamma-IFN üretmeyen ancak diğer sitokinlerle beraber IL-4 ve granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) üreten T-helper hücrelerinin Th2 sub grubunun artışı ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca canlı parazitlerle ilgili leishmanial antijenleri tanıyan ve böylece enfekte makrofajları aktive ederek parazitleri elimine edebilen Th1 hücrelerinin spesifitelerinin önemi gösterilmiştir. Brezilya'da yapılan bir öncü çalışmada ise eskiden leishmania immünolojisinde herhangi bir önemi olmadığı sanılan CD8 hücrelerinin başarılı bir tedavi sonrasında iyileşen hastaların kanlarında arttığı gösterilmiştir.^{7,11,13,14}

Histopatolojik olarak; ilk birkaç ay içindeki tipik görüntü büyük makrofajların çok sayıda leishmania organizmaları ile dolu olarak görülmesidir. Ayrıca az sayıda lenfoid hücreler ve plazma hücreleri de bulunabilir. Ülserasyon yerleştiğinde nötrofillerden oluşan sekonder infiltrasyon gelişir. Enfeksiyonun başlangıcından birkaç ay geçtikten sonra parazit ve makrofajların sayısında belirgin azalma tesbit edilir, epiteloid hücreler ve çok çekirdekli dev hücrelerden oluşan granülatöz infiltrasyon yerleşir. İyileşme fazında organizma yoktur. Kronik leishmaniasisde lenfosit ve histiosit içeren granülatöz infiltrasyon mevcuttur, bu aşamada lupus vulgaristen ayrınmı zordur. Kazeifikasyon nekrozunun olmaması ayırıcı olabilir. Dikkatli inceleme ile az sayıda organizma tesbit edilebilir. Rezidivan leishmaniasis ise akut ve kronik formların ortak özelliklerini taşır. Dermiste makrofaj, lenfoid hücreler ve bazı plazma hücrelerinden ibaret tüberküloid granülatöz yapı mevcuttur. Bu aşamada organizma sayısı değişkendir. Dissemine anerjik formda çok sayıda makrofajların tamamen leishmania organizmaları ile dolu olduğu gözlenir.¹⁵⁻¹⁷

KLİNİK

Leishmania'nın her türü farklı semptomlara neden olur. Tablo III'de de görüldüğü gibi leishmaniasis; sistemik leishmaniasis, mukokutanöz leishmaniasis ve kutanöz leishmaniasis olarak sınıflandırılabilir. Deri leishmaniasisinde inkübasyon dönemi birkaç hafta ile altı ay arasında değişebilir.¹⁻³ Bireyin duyarlılığı bu aşamada önemli rol oynar.⁶ KL, akut kutanöz, kronik, rezidivan, diffüz kutanöz ana bölümlerinde incelenebilir.

Tablo III. Leishmania İnfeksiyonlarında Sınıflama ve İmmünolojik Yanıt

Sınıflama	İmmün yanıt	
	AbMI	CMI
I.Sistemik leishmaniasis		
Kala-azar (L.donovani, L.infantum)	+	-
II.Mukokutanöz leishmaniasis		
L.brazilensis tarafından oluşturulan	+	+
Diffüz kutanöz leishmaniasis	+	-
III.Kutanöz leishmaniasis (L.tropica)		
Lokalize		
Akut: 1 yılda iyileşir.	+	+
Kronik: İyileşme görülmez	+	+
Residivan: 1 yılda iyileşir fakat yıllar sonra yeni lezyonlar ortaya çıkar	+	+
Diffüz kutanöz leishmaniasis	+	-

Akut kutanöz leishmaniasis: *L. tropica* ülkemizde kutanöz leishmaniasis etkeni olarak ortaya çıkmakta, *L. tropica* minör ve *L. tropica* major suşları farklı tablolara yol açmaktadır. *L. tropica* minör genellikle kentlerde görülen kuru tip, *L. tropica* major ise kırsal kesimde görülen yaş tip deri leishmaniasisini oluşturur. Kentsel antropotik tipin, kırsal zoonotik tipten kaynaklandığı, parazitin insana adaptasyonu ile patojenitesinde azalma olduğu ileri sürülmektedir.⁴ Kuru tip kutanöz leishmaniaside 2 aydan daha uzun süreli bir inkübasyon döneminden sonra flebotomların ısırıldığı yerde ortalama 6 ayda 1-2 cm. çapına kadar ulaşan papüler bir lezyon oluşur. Deriden kabarıp, sert kıvamlı ve kırmızı renkte olan bu lezyonun ortasında zamanla veya travma sonrasında ülserasyon başlar ve üzerinde kaldırılması güç olan bir kabuk oluşur. Genellikle tek sayıdaki ve ağrısız olan bu lezyonlarda bol miktarda parazit bulunur. Çok sayıdaki lezyonlar eş zamanlı multipl ısırılmalar sonrasında oluşabilir. Genellikle tek inokülasyon tek lezyona yol açar, superenfeksiyon nadir olmakla beraber primer lezyonun uzağında yeni lezyonlar inokülasyon sonucu

gelişebilir. Bu şekilde gelişmiş lezyonlar primer lezyonun karakterini taklit ederler (isofazik reaksiyon). Zamanla gerilemeye başlayan lezyon skarla çirkin bir iz bırakarak iyileşir. Nodüler şekilden skar haline geçiş ortalama 1 yıldır.^{1-3,6} (Tablo IV).

Tablo IV. Akut Kutanöz Leishmaniasisin Tipleri

	Kuru Tip KL	Yaş Tip KL
Etken	L.tropica	L.major
Yerleşim	Kentsel	Kırsal
Rezervuar	İnsan ve köpek	Kemiriciler
İnkübasyon	2 aydan uzun, 1 yıl	1-4 hafta, nadiren 2 aydan uzun
Bölge	Ekstremitte, yüz	Ekstremitte, yüz
Lezyon	Yavaş büyüyen, ülserleşen nodül, satellit lezyon ender	Çok sayıda, ülserleşen fronküle benzer nodüller, ödem, satellit lezyonlar
Mevsim	Tüm yıl boyu	En çok Haziran'dan Ekim'e kadar
Patoloji	Tüberküloid yapı, çok parazit	Birkaç parazit, ender tüberküloid yapı
İmmünite	Reenfeksiyondan korur	L.tropica minor enfeksiyonundan ve reenfeksiyonlardan korur

Daha çok kırsal kesimde görülen yaş tip deri leishmaniasisinde ise; flebotomun ısırıldığı yerde 2-3 hafta sonra fronkül benzeri lezyon oluşur. Daha sonra lezyonun çevresinde çok sayıda küçük sekonder papüler oluşumlar meydana gelir. Kısa sürede ortadan ülserleşen, deriden hafifçe kabaran ve 3-6 cm. çapına kadar ulaşan lezyonun çevresi eritematöz, sert ve ağrılıdır, lezyonun kenarları belirgin fakat düzensizdir. Yakın bölgelerde lenfanjit ve lenfadenopati gelişir. 2-6 ayda skar bırakarak iyileşir.^{1,3,8} (Tablo IV).

Kronik kutanöz leishmaniasis: Nadir görülen bir formdur. Genellikle yüzde yerleşir ve simetrikdir. Granüloamatöz yapı ülserleşme ve infiltrasyona yol açmadan uzun süre sebat eden plak tarzında lezyonlar oluşturur. Organizma sayısı az olduğundan smear ve histopatoloji ile tanı koymak ve diğer kronik granüloamatöz hastalıklardan ayırımı zordur.⁶

Rezidivan leishmaniasis: İyileşmiş lezyona ilişkin skar dokusunun periferinde yeni lezyonların ortaya çıkması ile karakterizedir. Muhtemelen doku makrofajları içinde yeterli immün yanıt ve klinik olarak tam iyileşmeye rağmen canlılığını yitirmeyen parazitlerin lokal ortam değişiklikleri sonucu tekrar aktive olmalarıyla geliş-

mektedir. Bu tipin histolojik özellikleri hem akut hem de kronik formun ortak özelliklerini içermektedir.^{2,3,6}

Diffüz kutanöz leishmaniasis: Gövdenin çeşitli bölümlerinde parazit açısından zengin, çok sayıda lezyonlarla karakterizedir. Morfolojik olarak lepromatöz lepra'ya benzer. Hastalarda hücresele immüniteye ait spesifik bir yanıt yetersizliği mevcuttur. Çünkü visseral ve sistemik tutulma yoktur. Aşırı sayıda parazite maruz kalışın lenfosit aktivitesini baskıladığı ve sonuçta azalmış immün yanıtın oluştuğu iddia edilmektedir.^{6,18}

Leishmanid: Çok seyrek görülen bu tabloda akut kutanöz leishmaniasisli hastada generalize erüpsiyonlar ortaya çıkar. Leishmanid lezyonları parazit içermezler. İki üç ay sürebilen bu tablo asemptomatiktir.⁶

Eski dünyadaki kutanöz leishmaniasisin diğer bir etkeni de *L.aethiopica*'dır. Özellikle Etyopya ve Kenya da görülür. Diffüz kutanöz leishmaniasise veya yalnızca kutanöz lezyonlara neden olur. Deride ülsere olmayan nodüler lezyonlar ön plandadır. Lezyonlarda bol parazit vardır. Ama Montenegro testi menfidir.^{2,6,8} (Tablo II).

Yeni dünya deri leishmaniasisinde ise müköz membranlar da tutulabilir. Müköz membranlar tutulmaksızın lokalize deri lezyonları *L.mexicana*, *L.brasiliensis*'in bazı suşları tarafından oluşturulur.^{2,19} (Tablo II). *L.mexicana*'nın oluşturduğu enfeksiyonlarda; yüzde ve ekstremitelerde tek veya sınırlı sayıda ülsere lezyonlar görülür. Lezyonlar sıklıkla kulak kepçesinde sınırlıdır.⁷ *L.brasiliensis*'in bazı formlarında parazitler başlangıçta oluşan ülsere lezyonlardan lenfatiklerle yayılırken, hiperkeratotik veya papillomatöz Yaws'a benzer lezyonlar oluşur. İyileşme yavaştır.^{3,6}

Mukokutanöz deri leishmaniasisi (*Espundia*): Bu hastalığın etkeni *L.brasiliensis*'dir. Bir veya birkaç deri lezyonu ile başlar. Nadiren kendiliğinden iyileşirse de genellikle düzgün olmayan bir şekilde yayılarak oronazofaringeal mukozaya metastaz yapar. Burundaki lezyonlar sonucu septumda ve burun kanatlarında doku kaybı ve deformiteler oluşur. Destruksiyon ilerlerse burnun, üst dudağın ve hatta alt göz kapağının tamamen harabiyeti sonucu çok çirkin bir görünüm oluşur. Lezyonların yumuşak damak, dil, farenks, larenks ve trakeaya yayılması sonucu disfaji, disfoni hatta asfiksi meydana gelebilir.^{6,7,19}

VİSSERAL LEISHMANIASIS

L.donovani'ye bağlı gelişen visseral leishmaniasis diğer adı ile kala-azar parazitlerin dalak, karaciğer, lenf nodülleri ve hatta derideki makrofajlarda bulunduğu bir hastalıktır. Tedavi edilmez ise genellikle fataldir. Visseral leishmaniasiste inkübasyon periyodu ortalama 3-6 aydır. Hastalarda hafif ateş, halsizlik, miyalji, diyare,

konstipasyon, anoreksi gibi belirtiler oluşur. Ateş bazen sıtmayı taklit edebilir. Bulantı, kusma ve doyunluk hissi mevcuttur. Deri kurur, hafif pullanır, rengi grileşir, peteşi, ekimoz ve ödem görülebilir. Splenomegali karakteristiktir. Anemi, lökopeni, trombositopeni, hipoalbuminemi ve hipergammaglobulinemi görülebilir.^{2,5,6}

L. donovani; dünyada yaygın bir dağılıma sahiptir, *L.d. infantum* tipi özellikle çocuklarda ve gençlerde bilhassa Akdeniz havzasında hastalık oluştururken *L.d. chagasi* tipi her yaştaki kişilerde görülebilir.

Hastalarda ateş, halsizlik ve kilo kaybını takiben anemi ve süperenfeksiyonlara yol açan immünoşüpresyon ve sonuçta ölüm gelişir.

TANI

Deri leishmaniasisinin tanısında coğrafik bölge, klinik görünüm ve laboratuvar bulguları önemlidir. En basit tanı yöntemi pastör pipeti ile lezyonun kenar kısmından alınan serozitenin veya alınan biopsi materyalinin lama sürülmesi ile elde edilen preparatta hücre içinde veya dışında amastigotların gösterilmesidir.^{7,8} Kültür, histopatolojik yöntem ve Montenegro testi (leishmanin testi) tanıda kullanılacak diğer yöntemlerdir.^{8,20} (Tablo V).

Tablo V. Tanı

Klinik Görünüm
Coğrafik Bölge
Laboratuvar Bulguları
Direkt Yöntemler:
- Smear
- Kültür
İndirekt Yöntemler:
- Montenegro Testi
- Histopatoloji
Serolojik Yöntemler:
- Fluoresan Antikor Testi (FAT)
- Kompleman Birleşme Reaksiyonu
- Immunperoxidase Assay (IPA)
- ELISA
- Direkt Aglütinasyon Testi (DAT)

AYIRICI TANI

Piyodermalar, sifiliz, tüberküloz, özellikle lupus vulgaris, nokardiosis, yaws, böcek ısırıkları, bazal hücreli karsinoma, sporotrikozis, ksanthoma tuberozum, lepra, blastomikozis, granüloma inguinale, piyoderma gangrenosum, skuamöz hücreli karsinoma ve lenfoma akla getirilmelidir.^{2,3,5,8}

TEDAVİ

Basit KL tedavisiz iyileşir ve kişide o türe karşı immünite gelişir. Bu nedenle Güney-Batı Asyanın bir çok bölgesinde bebeklerin kalçalarında bilerek enfeksiyonun gelişmesi sağlanmakta ve daha sonraki muhtemel enfeksiyonlara karşı bağışıklık oluşturulmaktadır. Böylece çocuk multiple lezyonlardan ve yüzde gelişecek şekilsiz skarlardan korunmuş olmaktadır.^{7,8}

Tablo VI. *Leishmaniasis Cutis Tedavisi*

Antimuan Bileşikleri
– Stibophen (Fuadin)
– Meglumine antimonate (Glucantime)
– Sodium Stibogluconate (Pentostam)
Antimalarial İlaçlar
– Mepacrine (Quinacrine hydrochloride)
– Chloroquine
Diamidine Bileşikleri
– Pentamidine
– Stilbamidine
Kriyoterapi
Elektrokoagülasyon
X - Ray
Argon lazer
İmmunoterapi
– BCG
– BCG + leishmanial antijenler
– Gamma interferon
– Gamma IFN + antimuan bileşiği
Sistemik Metronidazole
Amphotericin – B
Paromomycin
Rifampicin
Isoniazid
Ketoconazole
İtraconazole
Topikal İmidazol
Cycloguanil Pamoate
Atebrin
Berberin türevleri
Bleomycin
Monomycin
Allopurinol
Nifurtimox
Dihydroemetine
Clofazimine
Ethylstibamide

Tedaviye dirençli olan *L. aethiopi-*ca'nın neden olduğu leishmaniasisler hariç tüm leishmania enfeksiyonlarında ilk seçenek beş değerli antimon bileşiklerinin kullanımındır. Basit Eski Dünya KL'inde eğer lezyonlar yaşamsal organların yanında değilse, kemoterapinin muhtemel yan etkileri ve maliyeti yüzünden Dünya Sağlık Örgütü tedavi önermemektedir.⁷ Leishmaniasisin diğer türleri sodium stibogluconate veya meglumine antimonate gibi beş değerli antimon bileşikleriyle uzun süreli günlük enjeksiyonlar şeklinde tedavi gerektirir.²¹⁻²⁵ İkinci seçenek ilaçlar ise pentamidine ve amphotericin B'dir (Tablo VI, VII). Ancak bu ilaçlar potansiyel toksiteleri yüzünden diğer ilaç tedavilerinden yanıt alınamayan vakalarda kullanılmalıdır.²⁶ Bu klasik ilaçların yanısıra çok çeşitli ilaçlar ve tedavi yöntemleri, örneğin argon lazeri KL'de kullanım alanı bulmaktadır.²⁷ Son yıllarda seçilmiş olgular da kriyoterapinin etkinliği bildirilmektedir.²⁸⁻³²

İmmünoterapi: Antimon bileşiklerinin pahalı olması ve bu ilaçlara karşı giderek artan oranlarda direnç gelişmesine bağlı olarak tatmin edici sonuçlar alınamaması son yıllarda immünoterapi

yöntemleri daha çekici hale gelmiştir. Bu konuda özellikle iki yaklaşım üzerinde durulmaktadır. Bunlardan ilki immünolojik yanıtı değiştiren bir adjuvan olan BCG ile karıştırılmış leishmanial antijenler kullanılarak spesifik ve non-spesifik immün yanıtın stimülasyonu, ikincisi ise sitokinlerin özellikle gamma IFN' nun kullanılmasıdır. 1987 yılında Venezuela'da yapılan bir ön çalışmada BCG eklenmiş ölü parazitlerle yapılan KL tedavisinden cesaret verici sonuçlar alınmıştır. Bu çalışmalarda BCG eklenmiş ölü leishmanialar ile yapılan immünoterapinin en az klasik kemoterapi kadar efektif olduğu, toksik yan etkilerinin görülmediği, ayrıca tek başına BCG tedavisinin etkinliğinin sınırlı olduğu bildirilmektedir.³³

Tablo VII. Beş Değerli Antimon Bileşiklerinin Tedavide Kullanımları

Stiboglukonat (Pentostam) Uygulama Şeması		
	I.L.	I.M.
Çocuk 0-14 yaş	1 cm ² e 1 ml	10 mg/kg günde veya günaşırı 21 enjeksiyon
Erişkin 15 yaş üzeri	1 cm ² e 1 ml	6 ml total doz (600 mg) günde veya günaşırı 10 enjeksiyon
Sodyum Stiboglukonat (Pentostam) 10 mg/kg/gün 10-20 gün 100 mg/ml		
Meglumine Antimonate (Glucantime) Uygulama Şeması		
	I.L.	I.M.
	1 cm ² 1 ml 2 ml/hafta 4 hafta süre ile	Derin I.M. enjeksiyon 60 mg/kg/gün 10-15 gün süre ile
Meglumine Antimonat (Glucantime) 60 mg/kg/gün 0-15 gün 425mg/5ml		

BCG ve ölü leishmania karışımları ile yapılan immünoterapi 2 veya 3 aylık enjeksiyonlar şeklinde yapıldığından kemoterapide ilk seçenek olan antimonial ilaçlar ile yapılan 20 veya daha fazla günlük enjeksiyonlara göre çok daha ucuz ve uygulama-

sı daha kolaydır. Bu özellikleri immünoterapiyi diğer tedavi yöntemlerine göre daha cazip hale getirmektedir.³⁴

Kemoterapi veya immünoterapi gören hastaların immün yanıtları hastalığın iyileşme mekanizmalarının anlaşılmasına yardımcı olmaktadır. Bu konudaki çalışmalar henüz tamamlanmamış olmasına rağmen şimdiye kadar elde edilen sonuçlar gamma-IFN yapımının tedavi ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.³⁵⁻³⁷ Halen Guatemala'da yapılan bir çalışmada CL' in tedavisinde rutin antimonial tedaviye eklenen gamma-IFN'un etkinliği araştırılmaktadır.⁷

KORUNMA

- 1- Erken tanımlama ve çevre tarama
- 2- Taşıyıcıların ve vektörlerin eliminasyonu ve kontrolü
- 3- Aşılama (leishmaniazasyon)
- 4- Erken tedavi ile korunma mümkün olabilir.

Aşılama: Insektlerle yayılımın gerçekleştiği sıcak, nemli, ormanlık bölgelerde aşılama mümkün olan tek korunma yöntemidir. Kişisel korunmanın pratik olmadığı bu bölgelerde ne vektör ne de kaynak kontrolü mümkün değildir. Kontrolün mümkün olduğu kentsel orijinli leishmaniasis bölgelerinde ise koruyucu aşılama, vektör ve kaynak kontrolünden daha ucuz maliyete sahiptir. Ayrıca hastalığın yüksek yaygınlığı ve kolay bulaşması aşılamaı daha da önemli bir hale getirmektedir. Çünkü bazı ülkelerde çocukların % 90'ı 12 yaşından önce bu hastalıkla karşılaşmaktadır.³⁸

Aşı geliştirilmesi çalışmalarında en çok üzerinde durulan ve WHO'nun desteklediği iki yaklaşım mevcuttur.³⁹ Bunlar; tam ölü organizmalar veya rekombinant antijenler kullanılarak aşı yapımıdır. Tam ölü leishmania parazitleri leishmanin deri testi antijenleri şeklinde tanı ve epidemiyolojik çalışmalara yardımcı bir yöntem olarak yıllardır kullanılmaktadır. Yine bu tam ölü parazitler Brezilyalı işçilerde deneysel aşı olarak ve yakın zamanlarda da Venezuela'da kemoterapi amacı ile kullanılmıştır.³³ Gönüllü insanlarda aşı denemeleri özellikle zoonoetik KL'in İran - Irak savaşı süresince bağımsızlığı olmayan insan toplulukları arasında hiç görülmedik seviyelere ulaştığı İran'da başlamıştır. (Savaş süresince İran'ın bazı bölgelerinde hastalık 20 yaş civarındaki 10 insandan 9'unu etkileyerek hiperendemik seyretmiştir). İran'daki Razi Enstitüsünde inek serumlarından yapılan doku kültürlerinde üretilen promastigotlardan hazırlanan aşı iki yıl süresince tek başına veya BCG ile karıştırılarak çeşitli dozlarda denenmiş ve karışımlardan olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Brezilya'da yapılmış olan bir çalışmada ise bu ülkede izole edilmiş beş farklı organizma kullanılarak bir aşının üretildiği ve test edildiği, yine aynı şekilde otoklavda öldürül-

müş *L. mexicana* ile BCG karışımından oluşan benzer bir aşının Venezuela'da geliştirildiği bildirilmektedir.⁷ Ancak geliştirilen bu aşının koruyucu etkinlikleri henüz tam olarak bilinmemektedir.

Rekombinant aşuların yapımında kullanılmaya aday ilk antijen parazitin konak makrofajına girişini kolaylaştırmak amacı ile kullandığı vasitalardan biri olan promastigote surface protease (PSP) olarak bilinen leishmania yüzey glikoproteini gp63 dır.^{39,40} Bu protein ilk defa farelerde yapılan çalışmalarda tanımlanmıştır. Önceden beri enfekte veya aşılanmış kişilerin immun yanıtını değerlendirmek için in vitro çalışmalarda da kullanılmaktadır. Rekombinant gp63 genine sahip olacak şekilde üretilen salmonella typhimurium kullanılarak bir oral aşı geliştirilmiştir.^{41,42} Farelerde belirgin bir koruma sağlayan bu aşı, aşı geliştirilmesi çalışmalarında önemli bir aşama olarak kabul edilmektedir. Ayrıca çeşitli laboratuvarlarda sorumlu moleküllerin hangileri olduğu ortaya konulamamasına rağmen farelerde koruyucu immünite yaratan parazit fraksiyonları bulunmuştur. Selektif gen replasmanı konusundaki son gelişmelerin ışığında non-virulan stabil rekombinant parazitlerin canlı aşı olarak kullanılması mümkün görülmektedir.⁷

İnsektisitler kullanılarak tatarcıklardan ve dolayısı ile enfeksiyonlardan korunabilir. Bazı Akdeniz ülkelerinde, Birleşik Devletler Topuluğunun bir kısmında, Çin'de ve diğer endemik bölgelerin kırsal kesimlerindeki VL odaklarında enfekte köpekler ve diğer rezervuar konaklar imha edilerek leishmaniasisin yayılım riski azaltılmıştır. Hindistanda VL'in yayılımını önlemek için DDT ile vektör kontrolü yapılmaktadır. Tatarcıkların DDT'ye karşı yüksek sensitiviteleri vardır. Enfeksiyonun yayılım bölgelerinde DDT kullanımı ile vektör kontrolü çalışmalarında pratiklik sağlanmaktadır.^{7,43}

Yeni nesil kadın olsun erkek olsun güzelleşmektedir. Güzelleşen bu insanların yüzünde çirkin yaralar görmek istemiyorsak bu konuda gerekli tedbirler alınmalıdır. Flebotomların yaşamlarını sürdürmeleri için ısı ve nem ön plandadır. Ülkemizde hastalığın endemik olarak görüldüğü bölgelerde GAP projesinin tamamlanması halinde ortama nemin de eklenmesi ile flebotomlar lehine ekolojik dengede bozulmalar olabileceği göz önüne alınmalıdır.

Kaynaklar

- 1 — Kotoğyan A. Şark çıbanı (Leishmaniosis cutis). *Dermatoloji*'de. Ed. Tüzün Y, Kotoğyan A, Saylan T. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi. 1985: 227-234.
- 2 — Harman RRM. Parasitic worms and protozoa. *Textbook of Dermatology*'de. Ed. Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG ve ark. Oxford, Blackwell Sci Pub, 1986; 1021-1024.

- 3— Arnold HL, Odom RB, James WD. *Andrews' Diseases of the Skin. Clinical Dermatology*. Philadelphia, WB Saunders Company, 1990: 486-534.
- 4— Beaver PC, Jung RC, Cupp EW (Eds). The blood and tissue flagellates. *Clinical Parasitology*'de. Philadelphia, Lea and Febiger, 1984: 55-77.
- 5— Farah FS. Protozoan and helminth infections. *Dermatology in General Medicine*'de. Ed. Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Austen KF, Wolf K. New York, McGraw-Hill Book Company, 1987: 2483-2485.
- 6— Farah FS. Parasitic Disease. *Clinical Dermatology*'de. Ed. Demis DJ. Philadelphia, JB Lippincott Company, 1992:18-1.
- 7— UNDP, World Bank, WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR). Leishmaniasis. Tropical Diseases Progress in Research (1989-1990)'da. WHO, Geneva, 1991: 79-89.
- 8— UNDP, World Bank, WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR). Report of a training seminar on epidemiological methods for the leishmaniasis. English abstract. Moscow, Baku, Semerkand, 28 May-19 June 1980.
- 9— Dowlati Y. Cutaneous Leishmaniasis. *Int J Dermatol* 1979;18: 362-367.
- 10— Walton BC. Leishmaniasis. A worldwide problem. *Int J Dermatol* 1989;28: 305-307.
- 11— Stites DP, Abba IT. *Basic and Clinical Immunology*. A Lange Medical Book. Prentice-Hall International Inc, New Jersey, 1991: 164-169.
- 12— Muller I, Garcia Sanz JA, Titus R, Behin R, Louis J. Analysis of the cellular parameters of the immune responses contributing to resistance and susceptibility of mice to infection with the intracellular parasite, *Leishmania major*. *Immunol Rev* 1989;112: 95-113.
- 13— Roitt IM. *Essential Immunology*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1988: 154-171.
- 14— Liew FY. Regulation of cell-mediated immunity in cutaneous leishmaniasis. *Immunol Lett* 1987;16: 312-317.
- 15— Lever WF, Lever GS. *Histopathology of the Skin*. Seventh Edition. J.B.Lippincott Company, Philadelphia, 1990: 394-396.
- 16— Acar MA, Özpoyraz M, Denli YG. Tüberküloid İnfiltrasyon Gösteren Bazı Deri Hastalıklarında Histopatolojik Ayırıcı Tanı. *Deri ve Zührevi Hastalıklarda Yenilikler Simpozyumu*. 1991: 644.
- 17— Essa MH, Mangoud AM, Morsy TA, Aly MA, Salama MM. Vascular changes in cutaneous leishmaniasis. *J Egypt Soc Parasitol* 1989;19: 638-639.
- 18— Bittencourt AL, de Freitas La, Pompeu ML, Vieira ML, Barral A. Distinct ultrastructural aspects in different biopsies of a single patient with diffuse cutaneous leishmaniasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1990;85: 53-59.
- 19— Zajthuck JT, Casler JD, Netto EM, Grogl M, Neafie RC, Hessel CR, Magalhaes AV, Marsden PD. Mucosal Leishmaniasis in Brasil. *Laryngoscope* 1989; 925-39.
- 20— Mayrink W, Schettini AeP, Williams P, Raso P, Magalhaes PA, Lima A de O, Melo MN, daCosta CA, Genaro O, Dias M et al. Histological observations on Montenegro's reaction in man. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1989;31: 256-261.

- 21 – Memişoğlu HR, Acar A, G M. Leishmania Cutis olgularında intralezyonel antimuman bileşiklerinin uygulanması. *XII. Ulusal Dermatoloji Kongresi*. Ed. Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S. İstanbul, Teknografik Matbaacılık Aş, İstanbul, 1989: 531-541.
- 22 – Memişoğlu HR, Acar A, G M, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, İşimen A. Intralsionale Antimon-Behandlung bei kutaner Leishmaniasis. *Hautnah* 1991;2: 97-100.
- 23 – Pareek SS. Combination Therapy of Sodium Stibogluconate and Rifampin in Cutaneous Leishmaniasis. *Int J Dermatol* 1984;23: 70-71.
- 24 – Aram H, El-On J. Recurrent Cutaneous Leishmaniasis: Successful Treatment with Sodium Antimony Gluconate. *Cutis* 1986;37: 177-179.
- 25 – Oster CN. Leishmaniasis. *Conn's Current Therapy 1991'de*. Ed. Rakel RE. Philadelphia, WB Saunders Company, 1991: 70-72.
- 26 – Selim MM, Vlasin Z, Jaroskova LJ. Leishmaniasis. Currently Recommend Treatment. *Int J Dermatol* 1990;29: 318-320.
- 27 – Rakcheev AP, Chistiakova IA, Kamennykh PV. The Successful treatment of cutaneous leishmaniasis with an argon laser. *Vestn Dermatol Venerol* 1989;12: 53-55.
- 28 – Memişoğlu HR, Acar MA, G M, Yeşilli O. Leishmania cutisli olgularda kriyoterapinin etkinliğie. *IX.Prof.Dr. A.Ltf Tat Simpozyumu Kitabı*. Ed. A.Taşpınar. Ankara, 1990: 246-253.
- 29 – Memişoğlu HR, Acar MA, zpoyraz M, Uzun S. Cryotherapy in Cases with Leishmania Cutis, Oral presentation. *18th World Congress of Dermatology*. New York City, June 12-18, 1992: Book of Abstracts.
- 30 – Kotoğyan A, Memişoğlu HR, İşimen A, Acar MA, Serdaroğlu S, G M, Aydemir EH, Mat MC. Die Ergebnisse dei kryochirurgie bei 170 kutanen leishmaniose-Fllen. *Hautnah* 1991;4: 39-45.
- 31 – El Darouti MA, Al Rubaie SM. Cutaneous Leishmaniasis. Treatment with Combined Cryotherapy and Intralesional Stibogluconate Injection. *Int J Dermatol* 1990;29: 56-59.
- 32 – Morsy TA, Abdel REG, Ahmed MM. Treatment of cutaneous leishmaniasis with pentostam or cryosurgery. *J Egypt Soc Parasitol* 1989;19: 533-543.
- 33 – Convit J, Castellanos PL, Ullrich M, Castes M, Rondon A, Pinardi ME, Rodriquez N, Bloom BR, Formica S, Valecillos L et al. Immunotherapy of localized, intermediate, and diffuse forms of American cutaneous leishmaniasis. *J Infect Dis* 1989;160: 104-115.
- 34 – Convit J, Castellanos PL, Rondon A, Pinardi ME, Ullrich M, Castes M, Bloom B, Garcia L. Immunotherapy versus chemotherapy in localised cutaneous leishmaniasis. *Lancet* 1987; 1(8350):401-405.
- 35 – Memişoğlu HR, Kotoğyan A, Acar MA, zpoyraz M. Treatment of Leishmania Cutis with Interferon Alpha 2a. Poster. *18th World Congress of Dermatology'de*. New York City, June 12-18, 1992: Book of Abstracts.
- 36 – Scott P, Pearce E, Cheever AW, Coffman RL, Sher A. Role of cytokines and CD4+ T cell subsets in the regulation of parasite immunity and disease.
- 37 – Harms G, Chehade AK, Racz P ve ark: Effects of intradermal gamma interferon in cutaneous leishmaniasis. *Lancet* 1989; 10: 1287-1292.

- 38— Modabber F. Development of vaccines against leishmaniasis. *Scand J Infect Dis* (Suppl) 1990;76: 72-78.
- 39— Handman E, Button LL, McMaster RW. Leishmania major: production of recombinant gp63, its antigenicity and immunogenicity in mice. *Exp Parasitol* 1990;70: 427-435.
- 40— Button LL, Reiner NE, McMaster RW. Modification of gp63 genes from diverse species of Leishmania for expression of recombinant protein at high levels in Escherichia coli. *Mol Biochem Parasitol* 1991;44: 213-214.
- 41— Yang DM, Fairweather N, Button LL, McMaster WR, Kahl LP, Liew FY. Oral Salmonella typhimurium (AroA-) vaccine expressing a major leishmanial surface protein (gp63) preferentially induces T helper 1 cells and protective immunity against leishmaniasis. *J Immunol* 1990; 145: 2281-5.
- 42— Liew FY. The effector mechanism and vaccination against cutaneous leishmaniasis. *Behring Inst Mitt* 1991 Feb; 239-43.
- 43— Rashti MAS, Nadim A. Re-establishment of cutaneous leishmaniasis after cessation of anti-malaria spraying. *Trop Geogr Med* 1975;27: 79-82.

GERİATRİK DERMATOLOJİDE MİKRONUTRİSYONUN ÖNEMİ

Doç Dr. Nahide ONSUN

Beslenme ile yaşlanma ve derinin görünümü arasındaki ilişki milyonlarca insanın merak konusunu oluşturur. İnsanlar, acaba beslenmelerine dikkat ederek ve birtakım takviyeler yaparak deri yaşlanmasını erteleyebilirler mi? Bu sorunun yanıtı çok uzun zamandan beri medikal merkezlerden uzak güzellik salonları ile renkli magazinlerde aranıp durmuştur.

Son yıllarda bu konuda yapılan bilimsel ve medikal araştırmaların yapıldığını memnuniyetle izlemekteyiz. Bu yazıda, diyet - yaşlanma ilişkilerinde mikronutrisyon yani vitaminler ve eser elementlerin rolü bilimsel verilere dayanarak özetlenecektir.

Aslında, dermatoloji ve biyokimya disiplinlerinin henüz yerleşmediği dönemlerde bile nutrisyonel bozuklukların öncelikle deride değişikliklere yol açtığı belirlenmişti. Örneğin Hipokrat'ın "Epinycihs" diye tanımladığı hastalık bugün bizim pellagra olarak adlandırdığımız dermatozla çok fazla benzerlik taşımaktadır. Yine Hipokrat'ın tanımladığı "Yeşil Hastalık" XVII. yüzyılda Thomas Sydenhan tarafından "Chlorosis" ismiyle takdim edilmiş ve derinin yeşil rengine ilaveten nefes darlığı ve halsizlik ilave edilmiştir. Bu bulgular, demir eksikliği anemisinin ilk tanımlamalarıdır. Yine ilk kez Hipokrat deri ve mukozaların şiddetli yıkıma uğradığı bir tabloyu "Morbus stomachims" adıyla tanımlamıştır. Bu tablo da skorbüten farklı bir hastalık olmasa gerek.

Bu konuda elimizde bulunan ilk belgesel yapıt 1753 yılında basılmış "A treatise on the Scurvy" adlı kitaptır. İngiliz donanma cerrahı James Lind bu kitabında skorbüten korunmak için bol portakal ve limon suyu içilmesini önermektedir.¹⁻²

XX. Yüzyılın ilk yarısına gelindiğinde vitaminlerle izole edildiğini, biyokimyasal reaksiyonlardaki görevlerinin ortaya konduğunu ve eksiklik belirtilerinin araştırıldığını görmekteyiz.

Beslenme ile ilgili ilk modern bilgiler ise 1956 yılında Pillsbury, Shelley ve Kligman tarafından verilmiştir.³ Bu yazarlar, vitamin eksiklerinin birçok dermatozda etyolojik faktör olarak rol oynayabileceğine dikkat çekmişlerdir.

Ancak, uzun süre dermatoloji literatürü, bu konuya Vogue, Harper gibi popüler kadın dergileri kadar değer vermemiştir. Oysa, bu tür magazin basını, deri, yaşlanma ve beslenme konularında halkı sürekli olarak bilgilendirmeye çalışmışlardır. Bizler ise daha yeni yeni yaşla ilgili hastalıkların önlenmesinde bazı vitaminlerin koruyucu rol oynayabileceğini öğrenmekte ve diyetin önemini keşfetmekteyiz.

Deri, insan sağlığının özellikle nutrisyonel sağlığın bir aynasıdır. Yaşla birlikte gelişen değişiklikler, tüm vücutta oluşmaktaysa da deride oluşanlar, çok daha dikkat çekicidir; çünkü bu değişikliklerin büyük bölümü bağ dokusu içinde gerçekleşmektedir. Kırıksıklıklar, saç dökülmesi, saçların aklaşması bu değişikliklerin en göze çarpanlarıdır. Tabii ki bu sözü edilen değişiklikler hayati önem taşımazlar. Ancak çoğu insan için bu olumsuz gelişmeler ciddi bir hastalıktan çok daha önemli hale gelir ve beraberinde yaşlılık endişesini de getirir. Bu yüzden de yaşlanmayı ertelemek için, büyük bir alıcı kitlesine hitap eden koca bir sanayi kolu gelişmiştir.

Yaşlanmayı geciktirmek gerçekten de mümkün müdür? Bu soruya bilimsel otoritelerin yanıtı; "EVET"tir.

Derimizin çok tehlikeli iki dostu vardır; güneş ve oksijen. Güneş ve oksijenin hayat için vazgeçilmezlikleri tartışma konusu bile olamaz. Ancak her ikisinin de toksik etkileri göz ardı edilemez. Bugün, artık serbest oksijen radikalleri olarak isimlendirilen toksik oksijen formlarının birçok dejeneratif hastalığın nedeni olduğu açık bir şekilde bilinmektedir.

Ultraviyolenin derimiz üzerindeki olumsuz etkilerinin oluşmasında serbest oksijen radikalleri önemli rol oynamaktadır. Kötü bir diyet bu olumsuzlukları daha da artırmaktadır. Ayrıca yaşla birlikte gelişen bazı hastalıkların (hipertansiyon v.s.) tedavisinde etkilerini de hesaba katacak olursak nutrisyonun yaşlanmadaki etkisi daha da önemli hale gelmektedir.

VİTAMİNLER

Vitaminler, karbon bağı bulunan nutritifler olup, metabolizma, büyüme gelişme de önemli rol oynarlar, fiziksel açıdan formda olmayı sağlarlar. Bu maddeler vücutta sentez edilemediklerinden ya da çok az miktarda oluşturulduklarından diyetle alınmak zorundadırlar. Organizma, vitaminleri hücrelerde yer alan kimyasal reaksiyonlarda kullanır. Vitaminlerin birçoğu organizmayı metabolizma sırasında oluşan toksik maddelerden özellikle serbest oksijen radikallerinden korur.¹⁻⁵

Vitaminler, geleneksel olarak yağda ve suda eriyenler olmak üzere iki gruba ayrılır. A,B,E,K vitaminleri yağda, B ve C vitaminleri suda eriyenleri oluşturur. B vitaminleri tiamin, riboflavin, nikotinik asit, polikotenik asit, piridoksin, kobalamin, folik asit ve biotinden oluşur. Bu gruptaki vitaminlerin doğal ve sentetik formları birbirinin aynıdır. Bugüne kadar vitaminler konusunda epey bilgi edinilmişse de halen devam eden araştırmalar bu bilgilerimize yenilerini eklemektedir.

Suda Eriyen Vitaminler

B Vitaminleri

Tiamin (B1): Vitamin kelimesinin doğuşu, tiaminle başlar. 1911 yılında Casmir Funk, hayvanlardaki beriberi modelini tedavi etmek üzere pirinçten elde edilen konsantre bileşimi kullanarak başarılı olmuş ve bu başarıyı sağlayan faktörleri vitamin olarak adlandırmıştır. Daha sonraları beriberiyi sağlayan ve tedavi eden faktörün tiamin olduğu belirlenmiştir. Bu eksikliğinde kardiyovasküler ve nörolojik bozukluklar baskın biçimde ortaya çıkar. Eksiklik veya fazlalığı ile ilgili dermatolojik bulgular bildirilmemiştir. ^{1,3}

Riboflavin (B2): Deri, riboflavin düzeyinin çok önemli bir göstergesidir; çünkü eksiklik belirtilen öncelikle deri ve membranlarda ortaya çıkar. Hücre enerjisini temin eden biyokimyasal reaksiyonlarda rol alan flavin adenonukleatid ile flavin mononukleotidin öncül maddesidir. Ayrıca glutatyon redüktaz enzimi aracılığı ile antioksidan görev yapar. ²⁻⁵

Çay, kahve, tost gibi kuru yiyeceklerle beslenenlerde eksikliği sık görülür. Ayrıca kronik alkolizm, yüksek günlük aktivite riboflavin ihtiyacını arttırır. Bunun dışında fenotiazin, borat kullananlarla hipotiroidisi olanlarda riboflavin eksikliği gelişebilmektedir.

Kronik riboflavin eksikliğinde perleş, seboreik dermatit, angüler blefarit, keilitis, glossit ve göz etrafında kırışıklıklar oluşmaktadır. İran'da yapılan bir çalışmada kronik riboflavin eksikliği olanlarda özofagus kanserinin daha sık görüldüğü bildirilmiştir. ¹⁻²

Ariboflavinosis yaşlılıkta oldukça önemli olduğundan alkol, ilaç kullanımı, beslenme alışkanlıkları iyice araştırılmalı gerekirse eritrosit glutatyon redüktaz enzimine bakılmalıdır.

Niasin ve niasinamid (B3): Niasin veya nikotinik asit P-P faktör yani pellagra koryucu faktör olarak da bilinir. Organizma için gerekli niasinin büyük kısmı nikotinik asit ve nikotinamidden derivate edilir, gerisi niasine metabolize olan L-triptofandan sağlanır. Niasinin aktif biyokimyasal formları olan koenzimler hücreye enerji sağla-

yan reaksiyonların temel maddeleridirler. Ayrıca, hücresele antioksidanların en önemlisi olan redüklenmiş glutatyonun sentezinde de aktif rol oynarlar.

Pellagra bugün artık gelişmiş ülkelerde pek görülmemektedir. Ancak, yaşlılarda B1, B6, B12 ve folat eksikliği ile birlikte niasin eksikliği ender değildir. Yaşlı popülasyona uygulanan kısıtlı diyetler çoğu zaman niasin eksikliğine yol açabilmektedir. Fazla miktarda alkol alınması da bu eksikliğin bir nedenini oluşturur. Niasin eksikliğinde pellagraya benzeyen deri döküntüleri ortaya çıkar.

Kolesterol düzeyini düşürmek için uzun süre günde 2 gr nikotinic asit kullananlarda deri kuruluğu ile birlikte renk değişiklikleri ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca, uzun süre nikotinic asit alıp nikotinamid almayanlarda niasin flaşı görülebilmektedir. Bu tablo nikotinic asitin damarları dilate etme özelliğinden kaynaklanmakta olup prostaglandinlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Aspirin ile birlikte alınacak olursa flushing daha da artmaktadır.⁶

Nikotinic asit tayini için 24 saatlik idrarda N-metil nikotinamidin kreatinine oranını mg/gün olarak hesaplanabilir.

Pantotenik Asit (B5): Koenzim A'nın öncü maddesi olup hücresele enerji üretimi ile steroid hormonlar, kolesterol ve asetilkolin sentezinde önemli rol oynar. Pantotenik asit eksikliğinde sıçanlarda alopesi, akromotriki gelişmektedir. İnsanlarda ise bu eksiklik belirtilerine rastlanmamıştır.

Pantotenik asit ve pantenolün saç dökülmelerindeki terapötik etkilerini gösteren kontrollü çalışmalar bulunmadığından saç müstahzarlarındaki pantenolün ne işe yaradığı da bilinmemektedir.

Piridoksin (B6): Aktif biyokimyasal formu piridoksal fosfor olup aminoasit metabolizması ile transaminazların aktivitesi için gereklidir. L-triptofanın niasine konversiyonu piridoksin olmadan gerçekleştirilemeyeceğinden niasin temininde de önemli rolü vardır.

B6 eksikliğinde deri, mukoza ve sinir sisteminde belirtiler ortaya çıkar. Deride görülen eksiklik belirtilen yayılma eğilimi gösteren, yanma hissi ve kaşıntı ile seyreden seboreik dermatit ve perleşdir.

İsoniazid, levadopa, penisilamin, hidralazin oral kontraseptifler B6 ile olumsuz etkileşim gösterdiklerinden bu ilaçları alanlarda hem piridoksin hem de niasin eksikliği görülebilir. Son yıllarda B6'nın lokal melanom rezidivlerini engellediği bildirilmiştir.⁷

Kobalamin (B12): Başlıca kaynağı hayvansal ürünler olup kobalamitlerden oluşur. Biyokimyası ve özellikle DNA sentezindeki rolü henüz tam anlaşılammıştır. Redüklenmiş glutatyon ile ilişkisinden dolayı antioksidasyonda önemli olduğu düşü-

nülmektedir. Eksikliğinde pernisiyöz anemi ve buna bağlı deride sarı-yeşil diskolorasyon, el ve ayakta hiperpigmentasyon oluşur. Tırnaklarda mavi renk değişikliği görülebilir.^{2,4}

Folik asit

DNA sentezinde esansiyel görev üstlenir. Büyüme, gelişme, eritrosit yapımında rol oynar. Kırmızı et, yeşil sebze yemeyenlerde, sulfasalamin, triamteril, trimethoprim, salisilat, anti-konvülfif, kolestran alanlarda ve yaygın eksfoliatif dermatiti olanlarda eksiklik belirtileri oluşur. Folat eksikliğinde B12 eksiklik belirtilerine benzer belirtiler görülür. Gerekliğinde folat düzeyi gözden geçirilmelidir.¹⁻²

Biotin (H vitamini)

Barsak bakterileri tarafından sentez edilir. Çiğ yumurta yiyenlerde avidin, biotini bağlayarak emilimini engellediğinden biotin eksikliği oluşur. Ayrıca, uzun süre anti-biyotik kullananlarda da biotin eksikliği görülebilir. Eksikliğinde bebeklerde alopesi ve seboreik dermatit tarzında belirtiler ortaya çıkar. Ancak yaşlı gruptaki alopesilerde biotin eksikliği tespit edilmiş değildir. Çocukların taranamayacağı saç dökülmesinde biotin etkili olduğundan söz edilmektedir.⁸ Saç müstahzarlarında kullanılan biotin ise ne işe yaradığı bilinmemektedir.

Askorbik Asit (C Vitamini)

Skorbütü engelleyen etkisi ile tanınır. (Anti Skorbütik faktör). İnsanlar, D-glukoronid asitten L-askorbik asite dönüşümü sağlayacak enzimatik yola sahip olmadıklarından askorbik asit sentez edemezler; bu yüzden de C vitamini diyetle alırlar. Daha önce de anlatıldığı gibi C vitamini eksikliği Hipokrat'tan beri bilinmektedir. Bugün artık skorbüt gelişmiş ülkelerde görülmemektedir. Ancak, yapılan araştırmalar, C vitamini anti-skorbütik etkisinden başka insan organizması için çok önemli görevler üstlendiğini ortaya koymuştur. C vitamini, kollagen sentezinde aminoasitlerin metabolizmasında, folik asitin folinik asite dönüşümünde, yağ asitlerinin enerjiye dönüşümünde önemli rol oynayan L-karnitin yapımında, demirin biyoyararlılığın arttırılmasında, epinefrin, nor-epinefrin ile steroid sentezinde, kolesterol metabolizmasında, immun fonksiyonda, vitamin E düzeyinin stabilizasyonunda, disülfid bağlarının redüksiyonunda (saçın uzaması ve stabilizasyonu) yara iyileşmesi ve prostaglandinlerin sentezinde rol oynar. Bunların dışında metabolizma sırasında oluşan ve gastrointestinal sistem kanserlerine sebep olduğu ileri sürülen nitroaminlerin yok edilmesinde etkili olmaktadır.¹⁻² Kollagen sentezindeki rolü ile ve malin hastalıkları önleyici etkisi nedeni ile günde 60 mg C vitamini alınımının yararlı olacağı sanılmaktadır.^{1,2,5}

Yağda Eriyen Vitaminler

A Vitamini

A vitamininin dermatolojide özel bir önemi vardır. Hücre bölünmesi, epitelial diferansiyasyon, immün fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynar. Hem eksikliği hem de fazlalığı deride bulgu verir. A vitamini hayvansal kaynaklı retinollerle bitkisel kaynaklı karotenoidlerden oluşur.

A vitamini eksikliğinde foliküler hiperkeratoza bağlı olarak deride kuruluk ve kaba-laşma ortaya çıkar. Alkolik pankreatit, Crohn hastalığı, biliyer siroz ve jejuno-ileal by-pass ameliyatları A vitamini eksikliği oluşmasını kolaylaştırırlar.^{1,2,4}

A vitamini doz aşımında da yine dermatolojik bulgularla karşılaşmaktayız. Bunlar, alopesi, kaşıntı, deskuamasyon, keilitis, deri frajilitesi ve parmak uçlarında soyulmalar, gingivitis ve gevrek tırnak gelişimi şeklindedir.

A hipervitainozu oluşumu tamamen doza bağlı olarak gelişir. Günde 50.000 IU ile nadiren hipervitainoz bulguları görülürken, uzun süre 100.000 IU/gün kullanılırsa baş ağrısı yorgunluk, deri kuruluğu ortaya çıkar. 300.000 IU/gün doz alan kişilerde 7,5 ayda 500.000 IU/gün alanlarda ise 3,5 ayda klasik belirtiler gelişmektedir.¹

Bitkisel kaynaklı β -karoten toksik özellik taşımamaktadır. Fazla alınacak olursa deride sarımsı diskolorasyon oluşur (hiperkarotenozis.) Beta karoten terle atıldığından stratum korneum tarafından absorbe edilmektedir.

Geleneksel olarak vitamin ve mineral eksikliği, semptomlar ve belirtilerin ortaya çıkması ile belirlenmektedir. 1940'lı yıllarda bu eksiklik belirtilerinin ortaya çıkmaması için MDA (Minimal Daily Allowances) adı altında günlük dozlar belirlenmiştir. Daha sonra bu dozların yeterli olmadığı belirlenerek RDA (Recommended Daily Allowances) dozları saptanmıştır. Ancak o yıllarda vitamin ve minerallerin yağla gelişen kanser, ateroskleroz, demans gibi hastalıkları engelleyebileceği bilinmediğinden dozlar yine düşük tutulmuştur. Bugün yapılan çalışmalarla insanların aldıkları besinlerin metabolizması sonucunda oluşan oksit maddelerini, çevre kirliliğinin, sigara ve güneş ışınlarının kanserojen etkilerini zararsız hale getirmekte vitaminlerin etkili olduğu ortaya konmuştur. Bu etkinin oluşumu için gerekli dozlar ise RDA'nın epeyce üstündedir. Örneğin, akciğer, mide kanseri ve amfizemi önlemek için gerekli β -karoten dozu 25.000 IU/gün iken, RDA 5000 IU olarak belirlenmiştir.¹³

Sistemik A vitaminine ilaveten yerel A vitaminleri de, bugün geriatrik dermatolojide yaygın olarak kullanılmaktadır. Retinoik asit türevi olan %0,1 lik tretinoinin 4 aylık kullanım sonunda kırışıklarda yumuşama oluşturduğu gözlemlenmiştir.⁹ Tretinoinin uygulamasından sonra deride aşağıdaki değişiklikler gerçekleşmektedir:

1. Keratinositlerde proliferasyon,
2. Dermo-epidermal bileşkedeki kenetleyici fibrillerde artış,
3. Dermal vaskülarizasyonda artış,
4. Fibroblastlarda artış,
5. Melanosit aktivitesinde azalma.

Yukarda anlatılanlardan anlaşılacağı üzere tretinoin deri yaşlanmasının geciktirilmesinde önemli etkilere sahip gibi görünmektedir. Ancak tretinoinin iritasyon etkisi çok fazla olduğundan yeni türev arayışları sürmektedir. İso tretinoin iritasyon etkisi tretinoininden 10 kez daha azdır. Ancak yukarda sayılan etkileri de 2-3 kat daha azdır.⁹

Son zamanlarda piyasaya sunulan retinol esterlerinin (retinyl palmitat) ise etkileri, nikotinasitleri penetrasyonu konusunda boşluklar bulunmaktadır; çünkü bu bileşikler stabil özellikte değildirler.⁹⁻¹⁰

D Vitamini

D vitamini hem hormon hem vitamin özelliği taşır. Kemiklerin mineralizasyonu, hücre proliferasyonu, ve diferansiyasyonunda rol oynar. Ultraviyole etkisiyle deride provitamin D3 den previtamin D3 ve vitamin D3 oluşur. Kan yoluyla karaciğere ulaşan vitamin D3 den 1,25 hidroksit vitamin D3 daha sonra da böbreklerde 1,25 dihidroksivitamin D3 oluşur.

Yaşla birlikte D vitamini metabolizması giderek daha da önemli olmaya başlar; çünkü yaşlıların güneşe çıkması kısıtlanmıştır. Ayrıca bu kısıtlı çıkışa da haklı olarak güneş koruyucuları olmadan izin verilmemelidir. Güneş koruma faktörü 8 den itibaren tüm koruyucuların da D vitamini sentezini engelledikleri öne sürülmektedir.¹ Buna ilaveten karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının giderek azalması, laktoz intoleransı, diyet kısıtlaması; kolestiramin, mineral yağları ve antikonvülsif ilaç kullanımı da D vitamini metabolizmasını olumsuz biçimde etkilemektedir.¹⁰⁻¹¹

E vitamini

E vitamini dermatolojide neredeyse mitolojik öneme sahiptir. Bugüne değin üzerinde en fazla konuşulan vitamin E vitamini olmuştur. E vitamini bitkisel tokofollerden oluşur; bunların içinde en etkili α-tokoferoldür. Yağda eriyen bir vitamin olduğundan lipidden zengin membranlarda yerleşerek bu membranları peroksidasyondan korur. Peroksidasyon; membran alışkanlığını bozarak hücre ölümüne yol açan bir reaksiyondur. Bu önemli etkisinin yanında selenyumun etkisini artırır.¹ Aşırı kollagen sentezini inhibe ettiğinden hipertrofik sikatris gelişimini engeller.¹² Akne vulgarisde A vitamini ile sinerjik etkiyle yarar sağladığını bildiren çalışmalara

rastlamaktayız.¹³ Yerel E vitamini preparatlarının ultraviyole öncesi kullanımlarının fototoksitesiteyi önlediği bildirilmektedir.¹⁴

E vitamini kanser profilaksisinin de önemini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan birinde E vitamini düzeyi düşük kadınlarda meme kanserinin erkeklerde ise akciğer ve mide kanserinin daha sık görüldüğü saptanmıştır. Burada sözü edilen düşük seviye normalin altında değil; normal değerler içindedir.¹

E vitamini oral ve yerel kullanımının kutanöz yaşlanmayı nasıl ve ne ölçüde engellediği kesin olarak bilinmemektedir; ancak serbest radikallerin destrüksiyonunda önemli rol oynayan bir antioksidan aldığı konusunda bir görüş birliği vardır.¹⁵

K vitamini

Koagülasyon faktörü olarak da bilinen K vitamini naftokinon derivelerinden oluşur. Kemiklerin mineralizasyonu ve kırıkların iyileşmesinde rol oynar. Post-menapoz dönemindeki kadınlarda K vitamini osteoporozu %18-50 oranında azalttığı bildirilmektedir.¹⁶ Bunların dışında in vitro çalışmalarda tümör hücrelerinde inhibisyon yaptığı saptanmıştır.¹⁷ Bu konuda çalışmalara devam edilmektedir.

Malabsorbsiyon, uzun süre antibiyotik ve kolestiramin kullanımı K vitamini eksikliği yol açabilmektedir.

MİNERALLER

Besinlerle alınan, karbon bağı bulunmayan inorganik maddelerdir. Günde 100 mg'dan az alınanlar eser diye adlandırılır. Bu mineraller sağlık için gerekli olup diyetle alınmak zorundadırlar.

Kalsiyum, magnezyum, fosfor, sodyum, potasyum, klor ve kükürt majör mineraleri; demir, iyot, bakır, manganez, çinko, molibden, selenyum ve krom eser mineraleri oluşturmaktadır. Bunların dışında son yıllarda bromun da insan için önemi araştırılmaktadır.

Demir

Demir, insan için esansiyel özellik taşır. Hemoglobin sentezinde, fonksiyonu ve taşınmasında çok önemli rolü vardır. Yağ asitlerinin mitokondriye içine girerek enerji oluşturulmasında gerekli olan L-karnitin yapımında görevi vardır. Bu yüzden de demir eksikliğinin ilk belirtisi yorgunluk şeklinde ortaya çıkar.

Bu esansiyel görevleri dışında demirin kollagen ve elastin yapımında, immunitenin stimülasyonunda önemi vardır. Çocuklarda beyin normal gelişimini sağladığı

gibi kırmızı kan hücrelerini oksidan hasardan koruyan katalaz enziminin oluşumunda rol oynar.

Kronik demir eksikliği 1915'e kadar genç kızlarda yoğun olarak görülmekte ve chlorosis adı ile anılmaktaydı. Bugün artık bu tablo pek görülmemektedir.

Bugün, demir eksikliği belirtisi olarak en sık perleş (angüler stomatit), kaşık tırnak, mavi sklera, herpes infeksiyonları, kandidiasis, telogen efluvium görülmektedir. ¹

Serum demir düzeyini belirlemek için yalnızca hemoglobin, hematokrit değerlerine bakmak yeterli değildir; çünkü bu değerler henüz normal düzeylerde iken demir eksikliği gelişmiş olabilir. Bu yüzden mutlaka serum demir, demir bağlama kapasitesi (transferrin) ve gerekirse serum ferritin (demir depoları) düzeylerine bakılmalıdır.

Demir eksikliğinde günde 60 mg demir sülfat, fumarat veya glukonat kullanımı uygundur. 100-500 mg/gün askorbik asit demir emilimini artırmaktadır.

Uzun süre 50-75 mg demir kullanılacak olursa özellikle predispozisyonu olanlarda hemokromatozis gelişebileceği gözden uzak tutulmamalıdır.

Çinko

Çinkonun insan biyolojisinde büyük önemi vardır. 200 kadar çinko metaloenzimi olup bunlar DNA ve RNA sentezinde rol oynamaktadırlar.

Çinko, hücre proliferasyonu, seksüel matürasyon, reproduksiyon, koku, tat alma, yara iyileşmesi, immunité için son derece gerekli bir elementtir. Bunun dışında serbest radikallerin zararlarından korunmakta rol oynayan çinko-bakır superoksit dismutaz enziminin yapısına girerek antioksidan aktivite göstermektedir.

Bu kadar önemli görevleri olan bu mineralin eksikliği muhakkak ki önemli bozukluklara yol açacaktır.

Çinko eksikliği gelişiminde öncelikle rol oynayan faktörler dengesiz diyet, alkolizm, malabsorbsiyon, kronik böbrek hastalığı, malin hastalıklar, infeksiyonlar, çinkosuz total parenteral beslenme, triazol penisilamin, tetrasiklin kullanımı şeklinde özetlenebilir. ⁴⁻⁵

Çinko eksikliğine yaşlı grupta oldukça sık rastlanır. Çinko eksikliği beraberinde A vitamini eksikliğini getirmeden dolayı daha da önemli hale gelmektedir. Bu olayın sebebi vitamin A'yı taşıyan proteinin çinkoyla ilişkisidir. ¹⁹

Çinko eksikliğinde, stomatit, angular stomatit, seboreik dermatit, perioniksis, tırnak distrofisi, ekzema krakel, anogenital bölgede erozyonlar, diffüz alopesi, saç uzamasında duraklama, kandidal ve bakteriyel infeksiyonlardan artış ortaya çıkar.

Çinkonun düzeyini belirleyen en iyi metod lenfosit çinko düzeyini belirlemektir. Ancak bu tetkik rutinde pek yapılamadığından en çok kullanılan yöntem serum çinko düzeyinin saptanmasıdır. Ancak bu yöntemle organizmadaki çinko depolarının durumu belirlenemez.

Çinko eksikliğinde günde 50-150 mg çinko sülfat, glukonat veya en yeni bileşik histidin kullanılabilir. Bunlardan çinko sülfatın fazlaca mide irritasyonu yaptığı bildirilmektedir.¹ Çinko eksikliği tedavisi yapılırken dikkat edilmesi gereken hususlardan birisi de hastanın albümin düzeyidir. Çinko preparatının etkili olabilmesi için hipotalbüminemi varsa mutlaka düzeltilmelidir.^{1,4}

Tedavi amacıyla çinko uzun süre kullanılacak olursa kolesterol düzeyinde özellikle LDL'da yükselme ve immun sistemde defekt oluşabilir.

Diyetle birlikte günde 7.5-10 mg çinko ve 1 mg bakır alınmasının en uygun alım olduğu öne sürülmektedir.

Yerel çinko kullanımı antik çağda Mısırlılar tarafından başlatılmıştır. Hafif anti-septik ve antiinflatuar özellikleri olan yerel çinko preparatları bugün de ampirik olarak kullanılmaktadır.

Dermatolojide oral çinko preparatları saç dökülmesi, akne ve saçlı derinin dissekan folikülitinde kullanılmakta ve oldukça başarılı sonuçlar alınmaktadır.

Bakır

Bakırın oksijen ile ilişkisi biyokimya ve insan biyolojisinde son derece önemli bir yer kaplar. Bakır, birçok metaloenzimin bir komponentini oluşturur. Bu enzimler serüloplazmin, sitokrom C oksidaz, lizil oksidaz, çinko-bakır süperoksit dismutaz, tirozinaz, dopamin gibi organizmada önemli görevleri olan enzimlerdir.

Bakır, kırmızı ve beyaz kan hücrelerinin gelişiminde, kemiklerin mineralizasyonunun kollagen ve elastinin oluşumunda, melanin formasyonunda rol oynar. Bu etkilerinin dışında çinko-bakır süperoksit dismutaz enzimi aracılığı ile antioksidan aktivite gösterir.^{1,4,5}

Bakırın marginal eksikliğinin yaşla ilgili deri değişikliklerinin ortaya çıkmasında önemli rol oynadığına inanılmaktadır.^{5,9} Bakır eksikliğinin gelişmemesi için bakır absorpsiyonu ile utilizasyonunu sağlayan folatlar ile lifli gıdadan diyetle yer verilmelidir.

Manganez

Manganez, insan dokularında yaygın olarak bulunur. Birçok anahtar enzim aktivite için manganeze ihtiyaç gösterir. İnsan biyolojisindeki rolü henüz kesinliğe kavuşmamıştır.

Dört ay boyunca manganez içermeyen bir diyetle beslenen erkek hastada sakal kıvılcık almış, saç ve tırnak uzaması durmuştur. Ayrıca deride eritemli-skuamli lezyonlar oluşmuş, serum kolesterolü düşmüş ve pıhtılaşmada yetersizlik görülmüştür.²⁰ Yaşla ilgili bazı değişikliklerin ortaya çıkmasında manganezin de önemli olduğu düşünülmektedir.

Selenyum

Selenyum, çok uzun bir süre toksik ve karsinojenik etkisiyle kendinden söz ettirmiştir. Bugün ise eskinin tam aksine kanser profilaksisi ve gençliğin korunmasındaki etkisiyle gündemi oluşturmaktadır.

XII. yüzyılda Marco Polo batı Çin gezisi sırasında selenyum toksisitesinden ilk söz eden kişi olmuştur. Dünyanın selenyumdan en zengin ve en fakir toprakları Çin'de yer almaktadır. Bugün dünyanın selenyum haritaları çıkarılmış olup bu bilgiler Marco Polo'nun duyuruları ile uygunluk göstermektedir.^{1,5}

Selenyum eksikliğinden ilk defa 1950'li yıllarda söz edilmeye başlanmıştır. Bu ilk eksiklik belirtileri hayvanlarda saptanmış ve selenyum takviyesi ile bu belirtilerin ortadan kalktığı bildirilmiştir.¹

1970'li yıllarda Çin'in bazı bölgelerinde endemik olarak görülen kardiyomiyopatinin (Keshay hastalığı) selenyum eksikliğine bağlı olarak geliştiği saptanmıştır.¹

Epidemiyolojik çalışmalara göre topraktaki selenyum azaldıkça kanser mortalitesi artmaktadır. A.B.D'de selenyum en yüksek Güney Dakota'da, en düşük ise Ohio'da bulunmaktadır. Ohio'da kanser sıklığı G.Dokata'nın 2 katı olarak belirlenmiştir. Selenyumdan zengin topraklara sahip olan Venezuela'da barsak kanseri, A.B.D'ne oranla 4 defa daha az görülmektedir.^{1,4,12}

Selenyumun önemli olduğu bir diğer sistem ise kardiyovasküler sistemdir. Selenyumdan çok fakir toprakları olan Finlandiya'da kardiyovasküler mortalite belirgin biçimde yüksektir.¹²

Selenyum E vitamini ile birlikte biyolojik membranları peroksidasyondan korur. Bu etkisini serbest oksijen radikallerini zararsız hale getirerek gösterir; böylelikle antioksidan aktivite gösteren en önemli minerallerden birini oluşturur.

Selenyumdan en zengin besinler taneli gıdalar, deniz mahsülleri, kırmızı et, sarımsak, radika ve mantardır.

1984 yılında ilk defa selenyum toksisitesi gösteren bir kadın hasta bildirilmiştir. Günde 27 mg yani önerilen dozun 192 katı fazla selenyum alınan hastada saç dökülmesi, tırnak diplerinde pü birikimi, tırnak dökülmesi, bulantı, kusma ve yorgunluk gelişmiştir.²² Çin'de de bu bulguların benzer bulguları olan hastalar görülmüş ve

bu hastaların yaşadıkları yerler değiştirilince bütün bu belirtilerin ortadan kalktığı gözlemlenmiştir.²³

Non-melanotik deri kanserlerinin gelişiminde özellikle karotenoid düzeyi düşük olanlarda selenyumun inhibe edici özelliğinden de söz edilmektedir.²⁵ Bunların dışında glutasyon peroksidaz enzim düzeyi düşük olanlarda selenyumlarla birlikte kullanılan E vitamininin olumlu sonuç verdiği bildirilmektedir.²⁴

Dermatolojide en çok kullanılan yerel preparat selenyum sülfittir. Selenyum sülfid epidermis ve foliküler epitelde korneosit yapımını azaltarak etki gösterir. Şimdiye kadar sistemik absorpsiyonu bildirilmemiştir.¹

Genel tıp ve dermatoloji kitaplarında selenyum hakkında pek bilgi bulunmamaktadır. Oysa doğru dozda kullanılan selenyumun organizmada çok önemli ve olumlu etkileri bulunmaktadır. Selenyum, kardiyovasküler hastalıklardan ve çeşitli kanserlerin gelişimini engellemekte, kronik dejeneratif hastalıklardan korumakta, trombosit agregasyonunu inhibe etmekte, immunitenin düzenlenmesinde rol oynamakta, ağır metal zehirlenmelerinde detoksifikasyon sağlamaktadır.

Sonuç olarak β -karoten, C ve E vitamini ile selenyumun anti-radikal ve anti-oksidan etkileri ile yaşlılığın ertelenmesinde önemli role sahip oldukları söylenebilir.²⁶

Kozmetolojide en çok kullanılan anti-radikaller E vitamini (α - tokoferol), β -karoten, C vitamini ve selenyumdur. Bunlardan başka Ginglu Bilboa gibi florcoitler ve çinko-bakır dismutaz superoksit gibi enzimatik sistemlerden de yarar beklenmektedir.

Kaynaklar

- 1 – Hendler SS: Micronutrition: Vitamins, minerals and trace elements. *Geriatric Dermatology*. New-York Igoku-Shoin 1989; 365-393.
- 2 – Machlin LJ: *Handbook of Vitamines*. New-York Marcel Dekker 1984.
- 3 – Pillsbury DM, Shelley WB, Kligman AM: *Dermatology*. Philadelphia, WB Saunders 1956; 956.
- 4 – Goodhart RS, Shils ME: *Modern Nutrition in Health and Disease*. Philadelphia, Lea Febiger, 1980.
- 5 – Patterson JAK: Aging and Clinical Practice: *Skin Disorders*. New York, Igaku-Shoin 1989; 166-167.
- 6 – Ma A., Medencia M: Response of generalized granuloma annulare to high dose niacinamide. *Arch Dermatol* 1983;119: 836-839.
- 7 – Wagner RF, Di Sorba DM: Topical application of vitamin B6 significantly retards the growth of locally recurrent malignant melanoma. *Am Soc Clin Oncol (abstr)* 1983;2: 232.
- 8 – Shelley WB, Shelley ED: Uncombable hair syndrome: observations on response to biotin and occurrence in siblings with ectodermal dysplasia. *J Am Acad Dermatol* 1985;13: 97-102.

- 9— Frances C: Actualite's en cosmétologie. *Novv Dermatol* 1993;12: 176-179.
- 10— Holick MF, Mac Laughlin, JA: Aging significantly decreases the capacity of human epidermis to produce vitamin D3. *Clin Res* 1981;29: 408 A.
- 11— Matsuoha LY, Ide, L, Wartsman, J: Sunscreens supress cutaneous vitamin D3 synthesi's. *J Clin Endocrinal Metab* 1987;64: 1165-1168.
- 12— Gey KF, Brubacher GB, Staholin, HB: Plasma levels of antioxidant vitamins in relation to ischemic heart disease and cancer. *Am J Clin Nut* 1987;45: 1308-1377.
- 13— Ehrlich HP, Tarver H, Huut, T: Inhibitory effects of vitamin E on collagen synthesis and wound repair. *Ann Surg* 1972: 175-235.
- 14— Ayres SJr, Mihan R, Scribner MD: Synergism of vitamins A and E with dermatological applications. *Cutis* 1979;23: 600-603.
- 15— Potapenko AY: PUVA induced erythema and changes in mechanoelectrical properties of skin inhibition by tocopherols. *Arch Dermatol Res* 1984;276: 12-16.
- 16— Djerass D, Machlin LJ, Nocka C: Vitamin E Biochemical function and its role in cosmetics. *Drugs and Cosmetics* 1986:29-34.
- 17— Tomita A: Post menopausal Ca study with vitamin K2. *Clin Endocrinol* 1971;19: 731-736.
- 18— Chlebowski TR, Akman SA, Block JB: Vitamin K in the treatment of cancer. *Cancer Treat Rev* 1985;12: 19-63.
- 19— Michaelsson G, Juhlin L, Vahlquist A: Effects of oral zinc and vitamin A in acne. *Arch Dermatol* 1971; 113:31-36.
- 20— Friedman BJ, Freeland - Graves JH, Bales CW: Manganese balance and clinical observations in young men feel a manganese-deficient diet. *J Nutr* 1987;117: 133-143.
- 21— Kien CL, Ganther HE: Manifestations of chronic selenium deficiency in a child receiving total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1983;37: 319-328.
- 22— Selenium intoxication - New York. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 33 1984;12: 157-158.
- 23— Yang G, Wang S, Zhon R: Endemic selenium intoxication of humans in China. *Am J Clin Nut* 1988;37: 872-881.
- 24— Michaelsson G, Edquist LE: Erythrocyte glutathion peroxidase activity in acne vulgaris and the effect of selenium and vitamin E treatment. *Arch Derm Venerol* 1984;64: 9-14.
- 25— Thorling EB, Overrad K, Bjerning P: Oral selenium inhibits skin reactions to UV light in hairless mice. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1983;91A: 81-83.
- 26— Evenon P: Active principles used in dermacosmetology in the fight against cutaneous aging. *Novv Dermatol* 1993;12: 180-188.

AKNE PATOFİZYOLOJİSİ

Doç. Dr. M. Alpaslan ACAR, Yard. Doç. Dr. Varol L. AKSUNGUR

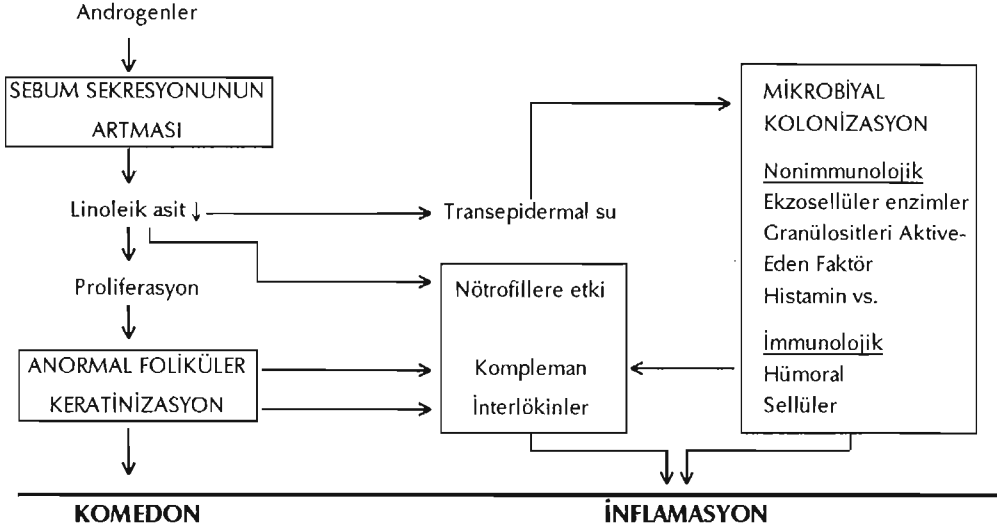
Son yıllarda yayınlanan derlemelerde, akne vulgarisin patofizyolojisinde başlıca 3 faktör üzerinde durulmaktadır: artmış sebüm sekresyonu, anormal foliküler keratinizasyon ve mikrobiyal kolonizasyon (Şekil 1).

ARTMIŞ SEBÜM SEKRESYONU VE ANDROGENLER

Sebüm sekresyonu, akne vulgarisli olgularda normal kontrollere göre artmıştır ve akne şiddeti ile uyum gösterir.¹ Seks hormonları sebäse bez aktivitesini etkiler. Androjenler akne vulgariste arttırıcı, östrojenler ise azaltıcı etki gösterir.

Androjenlerin yapımının dolayısıyla serum düzeylerinin artması, androjenleri bağlayan proteinlerin (seks hormonu bağlayan globülin, SHBG) azalması, dolayısıyla serbest androjenlerin artması, androjenlerin periferde daha aktif metabolitlere dönüşmesinin artması ve/veya androjenlere karşı yanıtın artması, androjenlerin akne vulgarisi arttırıcı etkisinde rol oynayabilir. Bu nedenle serum androjen düzeylerinin normal sınırlar içinde olduğu akne vulgarisli kişilerde bile androjenlerin rolü olmadığı söylenemez.

Akneli erkek olgularda kan androjen düzeyleri genellikle normaldir.²⁻⁵ Özellikle geç başlangıçlı ya da persistan akne vulgarisli kadın olgularda ise gerek kan androjen düzeylerinde artışlar, gerekse SHBG düzeyinde azalmalar bildirilmiştir.⁶⁻¹² Kadın olguların yaklaşık dörtte birinde total ve serbest testosteron normalden yüksektir; yaklaşık yarısında SHBG normalden düşüktür. Anabilim dalımızda izlediğimiz hirsutizmi olmayan, geç başlangıçlı ya da persistan akneli kadın olgularımızın % 28'inde total testosteron düzeyi normalden yüksek bulunmuştur. Bunların yalnızca % 17'sinde bu düzey normalin 2 katını aşmıştır; yani tümöral bir neden düşündürecek düzeydedir (yayınlanmamış veriler).



Şekil 1. Akne patofizyolojisinde rol oynayan 3 ana faktör (sebun sekresyonu artması, anormal foliküler keratinizasyon ve mikrobiyal kolonizasyon), bunların birbirleri ile etkileşimi ve klinik lezyonlar ile ilişkisi.

Akne yüzde, sırtta ve göğüste her zaman aynı şiddette değildir.¹³ Hirsutizm ve adet düzensizliği gibi hiperandrogeneminin diğer sonuçları ile her zaman uyum göstermez. Bu bulgular, aknelilerin çoğunda artmış periferik yanıtın hiperandrogenemiden daha önemli olduğunu düşündürür. Akneli bölgelerde testosteronun 5α -dihidrotestosterona dönüşümü, bu bölgelere karşılık gelen normal deriye göre in vitro olarak 2-20 kat daha fazladır.¹⁴ Akneli kadınlarda, dihidrotestosteronun metaboliti olan 3α -androstane diol glukuronidin plazma düzeyi yüksektir.¹⁵ Bu bulgular, 5α -redüktaz aktivitesinin yüksekliğine bağlıdır. Testosteron metabolizması derinin çeşitli fraksiyonlarında incelenirse, 5α -redüktaz aktivitesinin başlıca büyümüş sebese bezlerde olduğu görülür.¹⁶ Plazma testosteron, androstenedion ve dehidroepiandrosteron sülfat düzeyleri ile akne derecesi ve sebun ekskresyon hızı arasında korrelasyon yoktur,¹³ oysa serum 3α -androstane diol glukuronid düzeyi ile akne derecesi arasında korrelasyon vardır.¹⁷ 5α -redüktaz aktivitesinin artışının primer olup olmadığı tartışmalıdır. Sebese bezlerin büyümesinin bir sonucu da olabilir.¹⁶

Aknedeki androgen reseptörleri hakkındaki veriler, androgenlerin sebese bezler üzerine etkisinin serum düzeylerine bağlı olmayabileceğini ileri sürer.^{18,19}

Adolesan dönemde aknesi olan ve 20 yaşından sonra aknesi spontan olarak iyileşen kadınlarda aknenin olduğu dönemde kan androgen düzeyleri anlamlı bir de-

ğişiklik göstermezken, östrojen ve progesteron düzeyleri düşük olabilir.²⁰ Bu düzeylerin normale dönmesi ile akne düzelir. Yani adolesan dönemde östrojen ve progesteron düzeylerinde düşme geçici ve relatif bir hiperandrogenemi yaratarak akneye neden olabilir.

Son yıllarda akneli olgularda polikistik over (PO) sıklığı üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır. Aknelilerde PO sıklığı, çalışılan grubun özelliklerine göre değişir. PO sendromunun diğer özelliklerini (adet düzensizliği, obezite ve hirsutizm) göstermeyen akneli olgularda % 45 oranında PO saptanırken,²¹ bu sendromun diğer özelliklerini gösteren akneli olguların da alındıkları gruplarda bu oran % 83'e kadar çıkabilir.²² Bu çalışmalarda kontrol gruplarında PO sıklığı sırasıyla % 17 ve % 19 olarak bulunmuştur. Geç başlangıçlı ya da persistan aknesi olan, PO sendromunun diğer özelliklerini gösterebilen olgularda PO sıklığı, % 36-52'dir.^{23, 24} Biz hirsutizmi olmayan, geç başlangıçlı ya da persistan akneli 23 olgumuzun 10'unda (% 43) PO saptadık (yayınlanmamış veriler). PO'li ve PO'siz akneli olgular arasında hormonal anormallikler açısından fark olup olmadığı tartışmalıdır.²²⁻²⁴ PO'li akneli olgular, PO sendromunun diğer klinik ve laboratuvar özelliklerini göstermeyebilir.^{21,25,26} Bu nedenle PO sendromunun ayrı bir subgrubunu oluştururlar.

ANORMAL FOLİKÜLER KERATİNİZASYON

Foliküler keratinizasyonda başlıca iki anormallik vardır. Birincisi, hücre proliferasyonu artmıştır. İkincisi, hücre separasyonu bozulmuştur. Sonuçta folikül içinde keratinöz materyal birikir. Sebum ile birlikte komedonları oluşturur. Yani anormal foliküler keratinizasyon, aknenin ilk klinik lezyonlarını ortaya çıkarır.

Normalde folikül içindeki keratinöz materyal gevşektir. Ultrastrüktürel olarak çok sayıda lameller ve az sayıda keratohyalin granülü içerir. Komedonlarda ise keratinöz materyal yoğunlaşır. Lameller granüller azalır ve keratohyalin granülleri artar.²⁷

Prepubertal dönemdeki çocuklardaki follicular cast'ler ve erken komedonlar bakteri içermez.²⁸ Bazı açık komedonlarda aerobik koklar bulunmaz.²⁹ Bu bulgular, komedogenezin dolayısıyla anormal foliküler keratinizasyonun başlaması için mikrobiyal kolonizasyona gerek olmadığını gösterir.

Sebumun anormal foliküler keratinizasyona etkisi, başlıca iki madde ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Birincisi, bir diansatüre esansiyel yağ asidi olan linoleik asittir (18:2Δ9,12). İkincisi, skualeindir. Sebum kaynaklı linoleik asit, foliküler epitelde akilseramidlerin yapısına girer. Akilseramidler, stratum korneumun su bariyerinde rol oynar. Sebum sekresyon hızı artınca, sebumda linoleik asit miktarı azalır. Böyle-

ce akilseramidlerin yapısına başka yağ asitleri (başlıca sapienik asit [16:1Δ6]) katılır.^{30, 31} Foliküler epitelde hücre proliferasyonu artar ve su bariyeri bozulur. Transepidermal su kaybı, bakteri üremesi için de uygun bir ortam oluşturur.

Akneli olguların açık ve kapalı komedonlarında polar lipidler yüksek miktardadır. Bunlar başlıca skualenin oksidasyonundan kaynaklanır.³² Bu bulgular ile sebase bezlerden salgılanan skualenin oksidasyona uğradığı ve skualen oksitlerinin komedogenezini başlattığı ileri sürülebilir. Oksidasyon sırasında parsiyel oksijen basıncının düşmesi, anaerobik bakteri kolonizasyonu için de uygun bir ortam oluşturur.

MİKROBİYAL KOLONİZASYON

Patofizyolojisinde her ne kadar mikroorganizmaların rolü varsa da akne bulaşıcı değildir. Bu nedenle bir infeksiyon sayılmaz. Foliküler mikroflorayı oluşturan ve akne patogeneğinde rol oynayan mikroorganizmalar, başlıca anaerobik difteroidler (*Propionibacterium acnes*, *P. granulosum*), aerobik koagülaz negatif mikrokoklar (özellikle *Staphylococcus epidermidis*) ve lipofilik mayalardır (*Pityrosporum ovale*). Mikrobiyal kolonizasyon, biraz önce değindiğimiz gibi komedogenezine pek etkili değildir. Daha çok inflamasyonda rol oynar. Mikroorganizmaların inflamasyona etkileri nonimmünolojik ve immünolojik faktörler ile açıklanmaya çalışılmıştır.

Nonimmünolojik Mikrobiyal İnflamatuvar Faktörler

Akne inflamasyonunun oluşmasında, özellikle *P. acnes*'in salgıladığı bazı ekzosellüler enzimler ve inflamasyon mediatörleri rol oynayabilir. Ekzosellüler enzimlerin başında lipaz gelir.

Akne için bir zamanlar "lipaz" teorisi moda idi. Bu teoriye göre, "bakteriler tarafından yapılan lipaz, sebümü parçalar ve ortaya çıkan serbest yağ asitleri inflamasyona neden olur" denirdi. Ancak serbest yağ asitlerinin deri içine injeksiyonu belirgin bir inflamasyona neden olmaz.³³ Bir lipaz inhibitörü olan fospirat, yağ asitlerini azaltır, ancak inflamatuvar akne lezyonlarını düzeltmez.³⁴ Doksisisiklin, trigliseridlerin serbest yağ asitlerine dönüşümünü arttırdığı halde, aknenin klinik tablosunu düzeltir.³⁵ Bu bulgular, bakterilerin akne patofizyolojisindeki rolünün yalnızca lipaza bağlanamayacağını, bu rolün daha kompleks olduğunu gösterir.

Lipaz dışında başka enzimlerin de üzerinde durulmuştur: proteaz, hiyalüronat liyaz, fosfataz gibi.¹ Komedonlardaki keratin kısmen parçalanmıştır. Keratinin parçalanması bakteri kaynaklı proteazlar ile olabilir ve parçalanmış keratin perifoliküler bölgeye sızarak inflamasyonu başlatabilir.³⁶ Öte yandan akneli kişilerden elde edilen *Propionibacteria* suşları, sağlıklı kişilerden elde edilen suşlara göre daha az proteinaz ve kazeinaz yapar.³⁷

P. acnes'in salgıladığı inflamasyon mediatörlerinin başında granülosit aktive eden faktör (GAF) gelir. GAF suda çözünebilir, düşük molekül ağırlıklı ve peptid yapısında bir maddedir. Bu nötrofil kemotaktik faktörün düşük molekül ağırlığından dolayı foliküler duvardan penetre olduğu ve inflamasyonu uyardığı ileri sürülebilir.³⁸ P. granulosum ve koagülaz negatif stafilokoklar tarafından da yapılabilen nötrofil kemotaktik faktörler, subminimal inhibitör konsantrasyondaki bazı antibiyotikler ve isotretinoin tarafından inhibe edilebilir.³⁹⁻⁴¹ P. acnes'in hücre duvarı da PMNL ve MNL için güçlü bir kemoatraktandır.¹

P. acnes, P. granulosum, P. avidum ve S. epidermidis kültürlerinde histamin, triptamin ve kısa zincirli yağ asitleri gibi inflamatuvar aktivitesi olan maddeler elde edilebilir.⁴² Kısa zincirli yağ asitleri, hem direkt sitotoksik ve inflamatuvar etkilere sahip olabilir, hem de triptamin ve histamin gibi gerek konak gerekse bakteriler tarafından yapılan vazoaktif aminlerin inflamatuvar etkilerini arttırabilir. P. acnes'in prostaglandin benzeri madde yapması hakkında çelişkili bildirimler vardır.^{1,42}

İmmünolojik Mikrobiyal İnflamatuvar Faktörler

Akne vulgariste inflamasyonun oluşmasında, özellikle P. acnes'e karşı oluşan, hem hümmoral hem de sellüler immünolojik yanıt da rol oynar. Periferik kandaki B lenfosit sayısı, akne şiddeti ile uyum gösterir.⁴³ Serum IgG ve IgE düzeylerinde artış olabilir.^{44, 45} Bu artışlar, özellikle P. acnes'e karşı oluşmuş antikorları yansıtmaktadır. P. acnes'e karşı antikorlar, 4 aylık bebeklerde saptanmaya başlar.⁴⁶ Adolesan döneme kadar IgM yapısında antikorlar baskındır. Bu dönemde IgG'ye geçiş olur. IgG kolaylıkla dokuya penetre olabildiğinden akne inflamasyonunu etkileyebilir. Ancak yalnızca şiddetli aknelilerde titreler kontrollere göre yüksektir ve bazı kişilerde IgM'den IgG'ye geçiş olmadan orta derecede akne gelişebilir. Bu nedenle antikorların inflamasyonun başlamasında rolü olduğu pek söylenemez. Bununla birlikte başlayan bir inflamasyonun şiddetlenmesinde rol oynayabilirler. Şiddetli inflamatuvar aknelilerde P. acnes'in hücre duvarına, özellikle bunun karbonhidrat bileşenlerine karşı serumda antikorlar saptanır.^{47, 48} Öte yandan ekzosellüler enzimlere karşı antikorlar açısından akneliler ile normal kontroller arasında fark yoktur.⁴⁶

P. acnes'e karşı sellüler immünolojik yanıt varlığı, deri testleri, lökosit migrasyonu inhibisyonu ve lenfosit transformasyonu ile gösterilebilir. Gerek gecikmiş deri testi reaktivitesi, gerekse lökosit migrasyonu inhibisyonu özellikle şiddetli aknelilerde pozitiftir.^{49, 50} Yine şiddetli aknelilerde P. acnes'e karşı lenfosit transformasyonu kontrollere göre daha fazladır.⁵¹ Periferik kandaki T lenfosit ve helper T lenfosit sayısı, akne şiddeti arttıkça artar; süpresör T lenfosit sayısı düşmez.⁴³

Kadınlarda şiddetli akneye erkeklere göre daha az rastlanmaktadır. Bu fark immünolojik yanıt farklılığı ile açıklanabilir. Hafif akneli kadınlarda lökosit sayısı, nötrofil sayısı ve C3 düzeyi yükselmiştir ve orta derecedeki olgularda bu yüksekliklere total, T ve helper T lenfosit sayılarında yükselmeler eklenir.⁵² Buna karşın erkeklerde hafif akne varlığında bu parametrelerde değişiklik yoktur; ancak orta derecede akne varlığında lökosit sayısı, nötrofil sayısı, C3 düzeyi ve IgG düzeyi yükselir. Erkek aknelilerde akne şiddeti arttıkça helper T lenfosit sayısı artarken, şiddetli aknesi olan kadınlarda bu sayı hafif aknelilerdeki düzeye iner.⁴³ Bu bulgulara göre, kadınlar akneye daha hızlı yanıt verir, böylece hastalığı kontrol altına alır ve genellikle şiddetli tablolar gelişmez. Erkekler ise yavaş yanıt verir. Tablo kronikleşmeye ve sonuçta şiddetli olmaya eğilim gösterir.

NONMİKROBİYAL İNFLAMATUAR FAKTÖRLER

İnflame lezyonların mikrobiyal profili hem kalitatif hem de kantitatif açıdan noninflame lezyonlarınkine benzer.⁵³ Bu bulguya göre mikroorganizmaların akne inflamasyonunun başlamasındaki rolleri tartışmalıdır. Akne inflamasyonunun gerek başlamasında gerekse devamında nonmikrobiyal faktörler de söz konusudur.

Sebumda linoleik asit eksikliği, transepidermal su kaybına yol açarak bakteri üremesi için uygun bir ortam oluşturur. Bir yandan da düşük linoleik asit düzeyleri nötrofil fagositozunu ve reaktif oksijen türlerinin oluşumunu baskılayamaz.⁵⁴ Bu nedenle akne komedonlarında linoleik asit düzeylerinin düşük olması, akne inflamasyonunun kötüleşmesine kısmen katkıda bulunur.

Duktal korneositler, interlökinler (IL-1 ve IL-2) ve tümör nekroz faktörü (TNF) yapar.¹ Bu sitokinler de inflamasyonda rol oynayabilir. Komedonlardaki bioaktif IL-1 α benzeri materyal düzeylerinin mikrobiyal popülasyondan bağımsız olduğu gösterilmiştir.⁵⁵

Noninflame ve inflame akne lezyonlarında pilosebace ünitenin bazal membran zonunda ve komşu damarların duvarlarında C3 birikimi bulunabilir.⁵⁶ Bu bulguya göre komplemanın alternatif yoldan uyanılması, noninflame lezyonların inflame lezyonlara dönüşmesinden sorumlu olabilir. Komedonlarda C3 ayrışma kapasitesi ile Propionibacterium popülasyonunun büyüklüğü arasında bir ilişki vardır, ancak Staphylococcus ve Pityrosporum popülasyonları için böyle bir ilişki yoktur.⁵⁷ Öte yandan akne tedavisinde etkili olan tetrasiklin ve eritromisin gibi antibiyotikler, P. acnes'in C3 ayrışma kapasitesini inhibe etmez.⁵⁸ Komedon ağırlığı ile C3 ayrışma kapasitesi arasında mikrobiyal popülasyon büyüklüğünden bağımsız, güçlü bir ilişki vardır.⁵⁷ Stratum korneum alternatif yoldan komplemanı aktive ederek C5a (anafi-

latoksin) oluşturabilir.⁵⁹ Bu bulgular, komedonlarda mikroorganizmalar dışında başka faktörlerin de kompleman aktivasyonuna karıştığını gösterir.

İnflamasyonun nedenleri lezyondan lezyona ve kişiden kişiye değişebilir ve bu değişim, çeşitli tedavilere akneli bireylerin farklı yanıtlar vermesini açıklayabilir.⁵³

İNFLAMASYONUN HİSTOPATOLOJİK GELİŞİMİ

İnflamasyon başlangıcındaki histopatolojik değişiklikler, 6., 24. ve 72. saatlerde alınan biyopsiler ile incelenmiştir.⁶⁰ En erken değişiklik, perivasküler minimal bir lenfoid infiltrasyondur. Hafif derecede vasküler dilatasyon ile birlikte dir. Ancak sebace bez ya da foliküler kanal çevresinde herhangi bir aktivite yoktur. Sonra foliküler epitelde lokal sponjioz gelişir. Lenfoid infiltrasyon foliküler epitelde de görülür. Sponjiozun gelişmesi ile polimorfonükleer lökositler (PMNL) görünmeye başlar. Başlangıçta damar içlerinde saptanırlar, daha sonra foliküler kanal içine girerler. Bu dönemde perifoliküler ve genel infiltrasyon fazla miktarda değildir. PMNL, kanal içinde giderek artar ve sonuçta bir püstül oluşur. Sponjiozun devam etmesi ve PMNL'in kanalı genişletmesi, lokalize bir yırtılmaya neden olur. Bu "inflamatuvar" yırtılmanın yanı sıra bazen "mekanik" yırtılma da gelişebilir. Mekanik yırtılmada sponjioz ve lenfoid infiltrasyon olmadan komedon foliküler epitelini gererek yırtar. PMNL, kanal içinden çok dışına toplanır.

Akne inflamasyonunun genelde foliküler kanal yırtılmasından önce başlaması, inflamasyonu başlatan faktörlerin foliküler epitelde diffüze olan maddeler olması gerektiğini düşündürür.⁵⁵ Bu maddeler, komedonlardan sponjiozlu foliküler epitelini geçerek dermise sızan IL-1 α benzeri bioaktivitesi olan sitokinler olabilir. Bu sitokinler, antijenden bağımsız nonspesifik bir inflamasyon başlatır. Daha sonra özellikle spesifik sellüler immunitenin devreye girmesi ile inflamasyon şiddetlenir.

Kaynaklar

- 1— Ebling FJG, Cunliffe WJ: Disorders of the sebaceous glands. *Textbook of Dermatology*'de. Ed. Champion RH, Burton JL, Ebling FJG. 5 inci baskı. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1992; 1699-1744.
- 2— Marynick SP, Chakmakjian ZH, McCaffree DL, Herndon JH Jr: Androgen excess in cystic acne. *N Eng J Med* 1983;308: 981-986.
- 3— Sultan C, Oliel V, Audran F, Meynadier J: Free and total plasma testosterone in men and women with acne. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1986;66: 301-304.
- 4— Van der Meeren HLM, Thijssen JHH: Circulating androgens in male acne. *Br J Dermatol* 1984;110: 609-611.

- 5— Schmidt JB, Lindmaier A, Spona J: Endocrine parameters in acne vulgaris. *Endocrinol Exp* 1990;24: 457-464.
- 6— Darley CR, Kirby JD, Besser GM, Munro DD, Edwards CRW, Rees LH: Circulating testosterone, sex hormone binding globulin, and prolactin in women with late-onset or persistent acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1982;106: 517-522.
- 7— Darley CR, Moore JW, Besser GM, Munro DD, Edwards CR, Rees LH, Kirby JD: Androgen status in women with late onset or persistent acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol* 1984;9: 28-35.
- 8— Lawrence DM, Katz M, Robinson TWE, Newman MC, McGarrigle HHG, Shaw M, Lachelin GCL: Reduced sex hormone binding globulin and derived free testosterone levels in women with severe acne. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1981;15: 87-91.
- 9— Lucky AW, McGuire J, Rosenfield RL, Lucky PA, Rich BH: Plasma androgens in women with acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 1983;81: 70-74.
- 10— Palatsi R, Hirvensalo E, Liukko P, Malmiharju T, Mattila L, Riihiluoma P, Ylöstalo P: Serum total and unbound testosterone and sex hormone binding globulin (SHBG) in female acne patients treated with two different oral contraceptives. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1984;64: 517-523.
- 11— Reingold SB, Rosenfield RL: The relationship of mild hirsutism or acne in women to androgens. *Arch Dermatol* 1987;123: 209-212.
- 12— Schiavone E, Rietschel RL, Sgoutas D, Harris R: Elevated free testosterone levels in women with acne. *Arch Dermatol* 1983;119: 799-802.
- 13— Levell MJ, Cawood ML, Burke B, Cunliffe WJ: Acne is not associated with abnormal plasma androgens. *Br J Dermatol* 1989;120: 649-654.
- 14— Sansone G, Reisner RM: Differential rates of conversion of testosterone to dihydrotestosterone in acne and in normal human skin: possible pathogenic factor in acne. *J Invest Dermatol* 1971;56: 366-372.
- 15— Lookingbill DP, Egan N, Demers LM, Horton R, Santen RJ: Levels of androgens including plasma 3 alpha-androstanediol in women with acne. *J Invest Dermatol* 1984;82: 411.
- 16— Dijkstra AC, Goos CM, Cunliffe WJ, Sultan C, Vermorken AJ: Is increased 5 alpha-reductase activity a primary phenomenon in androgen-dependent skin disorders? *J Invest Dermatol* 1987;89: 87-92.
- 17— Lookingbill DP, Egan N, Santen RJ, Demers LM: Correlation of serum 3 alpha-androstanediol glucuronide with acne and chest hair density in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67: 986-991.
- 18— Schmidt JB, Spona J: Estrogen and androgen receptors in patients with acne vulgaris. *Arch Dermatol Res* 1980;268: 207.
- 19— Schmidt JB, Spona J, Huber J: Androgen receptor in hirsutism and acne. *Gynecol Obstet Invest* 1986;22: 206-211.
- 20— Sbrano E, Altamura V, Galasso F, Capilungo C: Sexual hormones and acne in adolescent women. *G Ital Dermatol Venereol* 1990;125: 363-367.
- 21— Peserico A, Angeloni G, Bertoli P, Marini A, Piva G, Panciera A, Suma V: Prevalence of polycystic ovaries in women with acne. *Arch Dermatol Res* 1989;281: 502-503.

- 22— Bunker CB, Newton JA, Kilborn J, Patel A, Conway GS, Jacobs HS, Greaves MW, Dowd PM: Most women with acne have polycystic ovaries. *Br J Dermatol* 1989;121: 675-680.
- 23— Erel A, Gökçora N, Himmetoğlu Ö, Gürer MA, Önder M: Akne vulgariste polikistik over insidansı ve hormonal sonuçlar. *Deri Hast Frengi Arş* 1992;26: 247-250.
- 24— Betti R, Benigni PL, Lodi A, Urbani CE, Chiarelli G, Crosti C: Incidence of polycystic ovaries in patients with late-onset or persistent acne: hormonal reports. *Dermatologica* 1990;181: 109-111.
- 25— Eden JA: The polycystic ovary syndrome presenting as resistant acne successfully treated with cyproterone acetate. *Med J Aust* 1991;155: 677-680.
- 26— Bunker CB, Newton JA, Conway GS, Jacobs HS, Greaves MW, Dowd PM: The hormonal profile of women with acne and polycystic ovaries. *Clin Exp Dermatol* 1991;16: 420-423.
- 27— Strauss JS: Sebaceous glands. *Dermatology in General Medicine*'de. Ed. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. 3 üncü baskı. New York, McGraw-Hill Book Company, 1987; 666-685.
- 28— Lavker RM, Leyden JJ, McGingley KJ: Relationship between bacteria and abnormal follicular keratinization in acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 1981;77: 325-330.
- 29— Puhvel SM, Amirian DA: Bacterial flora of comedones. *Br J Dermatol* 1979;101: 543-548.
- 30— Stewart ME, Grahek MO, Cambier LS, Wertz PW, Downing DT: Dilutional effect of increased sebaceous gland activity on the proportion of linoleic acid in sebaceous wax esters and in epidermal acylceramides. *J Invest Dermatol* 1986;87: 733-736.
- 31— Perisho K, Wertz PW, Madison KC, Stewart ME, Downing DT: Fatty acids of acylceramides from comedones and from the skin surface of acne patients and control subjects. *J Invest Dermatol* 1988;90: 350-353.
- 32— Saint-Leger D, Bague A, Lefebvre E, Cohen E, Chivot M: A possible role for squalene in the pathogenesis of acne. II. In vivo study of squalene oxides in skin surface and intracomedonal lipids of acne patients. *Br J Dermatol* 1986;114: 543-552.
- 33— Puhvel SM, Sakamoto M: Reevaluation of fatty acids as inflammatory agents in acne. *J Invest Dermatol* 1977;68: 93-97.
- 34— Weeks JG, McCarty L, Black T, Fulton JE, Jr: Inability of a bacterial lipase inhibitor to control acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 1977;69: 236-243.
- 35— Huber HP, Pflugshaupt C: Acne and free fatty acids in sebum, modification by doxycycline. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1990;79: 631-632.
- 36— Bladon PT, Cooper NF, Cunliffe WJ, Wood EJ: Protein content of comedones from patients with acne vulgaris. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1985;65: 413-418.
- 37— Höfler U, Gehse M, Gloor M, Pulverer G: Enzyme production of Propionibacteria from patients with acne vulgaris and healthy persons. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1985;65: 428-457.
- 38— Pulverer G, Roszkowski W, Beuth HJ, Ko HL, Quie P: Granulocyte activating factor released from Propionibacterium acnes. A possible mediator of inflammation in acne vulgaris. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg.(A)* 1988;270: 246-251.

- 39— Pulverer G, Ko HL, Beuth J, Roszkowski W: Tetracycline and 13-cis-retinoic acid inhibit production and activity of granulocyte activating factor (GAF) from *Propionibacterium acnes*. *Int J Med Microbiol* 1990;273: 362-368.
- 40— Akamatsu H, Niwa Y, Kurokawa I, Masuda R, Nishijima S, Asada Y: Effects of subminimal inhibitory concentrations of minocycline on neutrophil chemotactic factor production in comedonal bacteria, neutrophil phagocytosis and oxygen metabolism. *Arch Dermatol Res* 1991;283: 524-528.
- 41— Akamatsu H, Nishijima S, Takahashi M, Ushijima T, Asada Y: Effects of subminimal inhibitory concentrations of erythromycin, tetracycline, clindamycin, and minocycline on the neutrophil chemotactic factor production in *Propionibacterium acnes* biotypes 1-5. *J Dermatol* 1991;18: 247-251.
- 42— Allaker RP, Greenman J, Osborne RH: The production of inflammatory compounds by *Propionibacterium acnes* and other skin organisms. *Br J Dermatol* 1987;117: 175-183.
- 43— Holland DB, Gowland G, Cunliffe WJ: Lymphocyte subpopulations in patients with acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1983;109: 199-203.
- 44— Holland DB, Ingham E, Gowland G, Cunliffe WJ: IgG subclasses in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1986;114: 349-351.
- 45— Anderson R, Crewe-Brown H, Oosthuizen R, Theron A, Van Wyk H: An in vitro assessment of certain cellular and humoral immune functions in patients with chronic acne: improved leukocyte function and moderate clinical improvement following propranolol therapy in an uncontrolled trial. *Clin Exp Dermatol* 1980;5: 431-439.
- 46— Ingham E, Gowland G, Ward RM, Holland KT, Cunliffe WJ: Antibodies to *P. acnes* and *P. acnes* exocellular enzymes in the normal population at various ages and in patients with acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1987;116: 805-812.
- 47— Dalen A, Hellgren L, Iversen O-J, Vincent J: Antibodies against extractable components from *Propionibacterium acnes* in humans with and without acne vulgaris. *Arch Dermatol Res* 1980;269: 253-259.
- 48— Webster GF, Indrisano JP, Leyden JJ: Antibody titers to *Propionibacterium acnes* cell wall carbohydrate in nodulocystic acne patients. *J Invest Dermatol* 1985;84: 496-500.
- 49— Kersey P, Sussman M, Dahl M: Delayed skin test reactivity to *Propionibacterium acnes* correlates with severity of inflammation in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1980;103: 651-655.
- 50— Gowland G, Ward RM, Holland KT, Cunliffe WJ: Cellular immunity to *Propionibacterium acnes* in the normal population and patients with acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1978;99: 43-47.
- 51— Puhvel SM, Amirian D, Weintraub J, Reisner RM: Lymphocyte transformation in subjects with nodulo-cystic acne. *Br J Dermatol* 1977;97: 205-210.
- 52— Holland DB, Gowland G, Cunliffe WJ: Sex-linked differences in acne vulgaris. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1985;65: 551-553.
- 53— Leeming JP, Holland KT, Cunliffe WJ: The microbial colonization of inflamed acne vulgaris lesions. *Br J Dermatol* 1988;118: 203-208.
- 54— Akamatsu H, Komura J, Miyachi Y, Asada Y, Niwa Y: Suppressive effects of linoleic acid on neutrophil oxygen metabolism and phagocytosis. *J Invest Dermatol* 1990;95: 271-274.

- 55— Ingham E, Eady EA, Goodwin CE, Cove JH, Cunliffe WJ: Pro-inflammatory levels of interleukin-1 alpha-like bioactivity are present in the majority of open comedones in acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 1992;98: 895-901.
- 56— Scott DG, Cunliffe WJ, Gowland G: Activation of complement: mechanism for the inflammation in acne. *Br J Dermatol* 1979;101: 315-320.
- 57— Leeming JP, Ingham E, Cunliffe WJ: The microbial content and complement C3 cleaving capacity of comedones in acne vulgaris. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1988;68: 468-473.
- 58— Ingham E: The effects of tetracyclines and erythromycin on complement activation in vitro. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1990;70: 531-534.
- 59— Terui T, Kato T, Tagami H: Stratum corneum activation of complement through the antibody-independent alternative pathway. *J Invest Dermatol* 1989;92: 593-597.
- 60— Norris JFB, Cunliffe WJ: A histological and immunocytochemical study of early acne lesions. *Br J Dermatol* 1988;118: 651-659.
- 61— Eady EA, Goodwin CE, Cove JH, Ingham E, Cunliffe WJ: Inflammatory levels of interleukin 1 alpha are present in the majority of open comedones in acne vulgaris. *Arch Dermatol* 1991;127: 1238-1239.

GEBELERDE DERMATOLOJİK TEDAVİ

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜRER

Her gebe kadının en büyük özlemi sağlıklı çocuk doğurmaktır. İnsanlar gebelikleri esnasında çeşitli ilaçlar kullanmak zorunda kalırlar ve bu konuda riske girerler. Tüm kongenital anomalilerin yaklaşık % 5'i teratogen ilaç kullanımı sonucu oluşmaktadır. Spesifik bir terapötik ajanın potansiyel riskini bilmek, anneyi bu risk konusunda uyarmak ve eğer uygunsa daha az tehlikeli bir alternatif kullanmak hekimlerin görevidir. Bu konu, çok ilaç kullanmak zorunda olan dermatologlar için de büyük önem taşımaktadır. Dermatologlar tarafından kullanılan ilaçların büyük bir çoğunluğu gebelikte emniyetli olmakla birlikte bazılarının teratogen özelliği bulunmaktadır.

MATERNAL DEĞİŞİKLİKLER

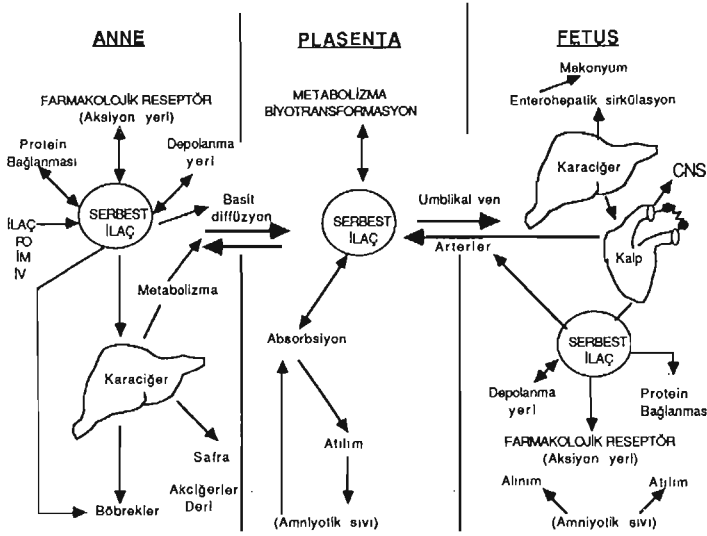
Normal bir insanda organizmaya giren bir ilacın uğradığı metabolik değişiklikler Şekil 1'de görülmektedir.

Gebelerde ilaçların gastrointestinal sistemden emilimi bazı değişikliklerle gebe olmayanlarınkine benzer. Geç gebelikte gastrik boşalmanın yavaşlaması ve barsaktan geçiş zamanının uzaması absorpsiyonu sınırlı olarak etkileyebilir.

İlaçların plasenta yoluyla fetusa transferi karışıktır ve bu konuda çok kesin bilgiler yoktur.

İlaçların çoğunun molekül ağırlığı 250-500 arasındadır. Molekül ağırlığı 1000'den az olan ilaçlar lipidlerde eriyerek trofoblast, bağ dokusu ve endotelial dokuya kolayca penetre olurlar.

Anne kanı direkt olarak fetal kanla karışmaz. Değişim plasental villi kapillerlerinde oluşur.



Şekil 1. Normal bir insanda bir ilacın uğradığı metabolik değişiklikler

Transplental transport üç mekanizma ile olur:

- 1- Spesifik taşıyıcılarla ilaçların enerji bağımlı aktif transportu.
- 2-Düşük molekül ağırlıklı ilaçların pinositozu.
- 3-Basit difüzyon.

Son mekanizma yani pasif difüzyon bir çok terapötik ajanın geçiş yoludur. İlaçlar, hiç bir enerji harcanmadan yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona doğru difüzyona uğrarlar.

Anneden fetusa doğru olan bu difüzyon denge kurulana dek sürer. Bir çok ilaç ufak moleküllü, proteinlere bağlanmayan, lipidlerle tamamen geçimli ve hafif yüklü ya da nötraldir. Bu kriterler pasif difüzyon ile geçişe imkan verir. Plaseenta yoluyla ilaç transferi gebelik ilerledikçe artar. Bu transferin artış nedenleri şunlardır:

- 1- Çözülmüş ilaç miktarı fazlalığı,
- 2- Üteroplasental kan akımının artması,
- 3- Plaseantanın yüzeysel alanının artması,
- 4- Plaseental kapiller arasındaki semipermeabl lipid membranların kalınlığının azalması,
- 5- Plaseental membranların fiziksel olarak bozulması,
- 6- Asidik fetal sirkülasyonun bazı ilaçlarla artması.

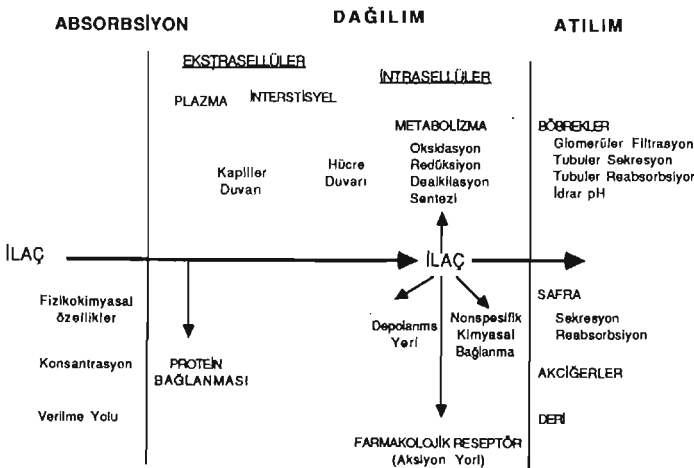
Patolojik süreçler, inflamasyon, hipoksi, vasküler dejenerasyon veya plasental implantasyonun parsiyel ayrılması, uteroplasental kan akımı ve ilaçların transferini etkiler.

İlaçların çoğu plasenta bariyerini kolayca geçer ve fetal seviyeleri maternal serum seviyelerinin % 50-100'üne ulaşabilir. Fetusa ulaşan ilacın fetustaki metabolizması Şekil 2'de görülmektedir.

Gebelerde ilaca uzun süre maruz kalma, erken hiperplazi ve tek doz tedaviye göre gelişmenin daha sonraki geç hipertrofi dönemlerinde fetal hücre gelişimini etkileyebilir.

İlaçların etkilerini araştırmanın mevcut metodları, hayvan deneyleri ve insanlardaki epidemiyolojik çalışmalardır. Hayvan deneylerinin daha hızlı yapılabilmesi ve daha kolay kontrol edilebilmesine rağmen değeri sınırlıdır. 600'den fazla ajan hayvanlarda kongenital defektler oluşturmalarına rağmen, bunların 25'den azının insanlarda teratogen olduğu bilinmektedir.

İnsan çalışmaları büyük popülasyonlar ve anlamlılık için önemli bir zaman gerektirir. Aynı zamanda genellikle retrospektiftir. Araştırmacının yanlış davranmasından etkilenir. Teratogenite konusunda daha kesin kanıtlar, planlanmamış insan deneyleri sonucu elde edilir. Bir çok anomali kesin olarak bilinen teratogenlere bağlanmasa da, hamileliğinde ilaç kullanmış annelerin düşüklerinde, ölü doğmuş bebeklerinde ve yaşayan çocuklarındaki malformasyonlar nedensel bir ilişkiyi düşündürülebilir. Bir ajanın teratogenitesi fetusun bu ajana maruz kaldığı andaki gelişim periyoduna bağlıdır.



Şekil 2. Fetusa ulaşan ilacın fetustaki metabolizması

Gebeliğin ilk üç haftasındaki etkilenme sıklıkla embryonun ölümüne yol açar veya hiç bir kongenital malformasyon oluşturmaz. Bu devreyi izleyen erken periyotta, gebelik yaşının 4-8. haftalarında embryo, majör organlardaki teratogenik etkilere çok duyarlıdır.

Birden fazla organ simultane bir şekilde gelişirken aynı terapötik ajan embryoda bir çok malformasyona yol açabilir. Sekizinci hafta sonrasında embryo majör organlardaki teratogenik etkilere daha az hassas hale gelir. Çünkü bu organlar gelişimlerini tamamlamışlardır. Bununla birlikte dış genital organlar, entellektüel gelişim ve somatik büyüme etkilenebilir.

Gebelikte ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkan çeşitli istenmeyen etkilerin çeşitli sebepleri vardır.

- Serbest ilaç miktarının fazlalığı
- İlacın geniş alanlara yayılması
- Hücre membranı ve spesifik membran permeabilitesinin artması
- Hepatik kapasitenin azalması
- Renal atılımının gecikmesi

Potansiyel bir gelişme toksikantı olduğu tespit edilmiş olan bir ilaç gebelik esnasında alınırsa toksik etki ortaya çıkar. Bu etkilerin ortaya çıkması çeşitli faktörlere bağlıdır:

1. Plasenta, embriyo veya fetusa ulaşan ilacın miktarı: Bu maternal doz ve ilaç bağlanması, distribüsyon, metabolizma ve eliminasyonun volümünü içeren maternal, plasental ve fetal farmakokinetik parametreler tarafından etkilenir.

2. Etkilenme zamanında gestasyonel yaş: Konsepsiyondan, sonraki 2- 3 hafta içerisindeki etkilenme spontan düşük, gelişme toksitesi veya yan etkisiz sonuçlandır. Organogenesisin olduğu ilk trimester majör organ malformasyonları için kritik bir periyoddur. 2.ve 3.trimesterde toksikanın etkisi fonksiyonel defisit, fetal toksisite ve gebeliğin uzaması veya gelişme değişiklikleri ile sonuçlanır.

3. Temas süresi: Temas süresi uzadıkça toksikan'ın etkisi artar. Organogenesis dönemindeki uzun temas yapısal ve fonksiyonel malformasyonların oluşumuna yol açabilir.

4. Anne ve fetusun genotipi : Bu genetik değişiklikler fetusa ulaşan toksikan'ın miktarını değiştirebilir.

5. Anne, plasenta ve fetusun fizyolojik durumu: Bunlardaki artış veya nutrisyonel eksiklikler toksikanı etkileyebilir.

6. Diğer kimyasallar ile aynı andaki etkilenme: İlaç ve kimyasalların karşılıklı etkileşimi yan etkilerde artma veya azalmaya yol açar. Gelişme bozukluğu geliştirmek için aynı mekanizma ile hareket ederlerse onların etkileri birbirine eklenir. Eğer etki mekanizmaları farklı ise ortaya çıkan etki karışık olabilir ve anlaşılması güçleşir.

7. İlacın kullanım sıklığı ve malformasyon olasılığı arasındaki ilişkiler: Bir ilaç seyrek olarak kullanılıyorsa ve malformasyon sık görülen bir malformasyon ise bu malformasyonun oluşumunu bu ilaca bağlamak güçtür.

Bu olaylardan etkilenen bir gebede olabilecek muhtemel gelişmeler, şunlardır:

I. Bir gelişme toksikani ile tedaviden sonra gebelik oluşmuşsa, bu durumda

-Etkisi yoktur.

-Spontan düşük

-Yapısal defekt

-Fetal gelişme değişiklikleri

-Fonksiyonel defisit

-Erken plasenta ayrılması

-Prematurite

-Karsinogenesis

-Mutagenesis

II. Bir gelişme bozukluğu spontan olarak ortaya çıkabileceği gibi kimyasal, biyolojik ve fiziksel bir ajan içeren bir gelişme toksikanının bir varyetesi olarak da ortaya çıkabilir.

III. Bir gelişme toksikani doz, gebelik zamanı ile organizma ve çevresel faktörlere bağlı multipl etkilere de sahip olabilir.

IV. Bir ilacın gelişme toksikani veya yan etkisi olmayan bir ilaç olduğuna karar vermek güçtür.

Sistemik absorpsiyonu olan ilaçların fetusa etkilerinin riske dayalı kategorizasyonu FDA tarafından tayin edilmiştir. Kategoriler arası farklılaşma dökümantasyonun güvenilirliğine ve risk/fayda oranına dayanır.

A- Gebelerdeki uygun çalışmalar birinci trimesterde fetüse yönelik herhangi bir risk göstermediği gibi diğer trimesterlerde de riske yönelik bir kanıt yoktur.

B- Laboratuvar hayvanlarında yapılan çalışmalarda her hangi bir fetal risk gösterilememiştir. Fakat hamile kadınlarda kontrollü çalışmalar yapılmamıştır veya hayvan çalışmaları istenmeyen bir etki gösterdiği halde hamilelerdeki kontrollü çalışmalarda ilk trimesterde fetusa karşı herhangi bir risk gösterilememiş ve diğer trimesterlerdeki risklere ait her hangi bir kanıt bulunamamıştır.

C- İlacın hamile kadınlardaki kullanımı, o ilacın potansiyel risklerine karşı belirgin faydalar sağlıyor olmalı veya laboratuvar ve hayvan çalışmaları yada hamile kadınlarda uygun çalışmalar bulunmamalıdır.

D- İnsanda potansiyel risk konusunda kanıtlar vardır. Potansiyel risklerine rağmen o ilacın hamilelerde kullanımının potansiyel faydaları, potansiyel risklerine rağmen kabul edilebilir olmalıdır.

X- Hamile kadınlarda ilacın kullanım riski faydasını belirgin şekilde aşar. Laboratuvar hayvanlarında fetal anomaliler vardır. Gebelerde kontrendikedir.

ANTİHİSTAMİNİKLER

Dermatologlar tarafından en sık kullanılan ilaçlardır. Klasik antihistaminikler gebelikte daha yaygın olarak kullanılırken, modern olanlar için kontrollü çalışmalar yapılmadığından C grubuna girmiştir.

Siproheptadin: B kategorisindedir. Hayvan çalışmalarında sorun tespit edilmemiş, insanlarla ilgili kontrollü çalışma rapor edilmemiştir.

Difenhidramin: B kategorisindedir. Yapılan çalışmalarda tek tek malformasyon bildirilmiş olmakla beraber kesin kanıtlar yoktur. Bir bebekte yarı damak rapor edilmiştir. Fetusa etkisinin iyi olmadığı düşünülmektedir.

Hidroksizin: C kategorisindedir. Farelerde erken gebelikte anomaliler tespit edilmiş insanlarda ise her hangi bir sorun rapor edilmemiştir.

Astemizol: C kategorisindedir. Kontrollü çalışma yoktur.

Terfenadin: C kategorisindedir. Kontrollü çalışma yoktur.

Loratadin: C kategorisindedir. Kontrollü çalışma yoktur.

Akrivastin: C kategorisindedir. Hayvanlarda teratogen etki yoktur, insanlarda kontrollü çalışma rapor edilmemiştir.

SİSTEMİK ANTİFUNGALLER

Yeni sistemik antifungallerin kullanıma girmesiyle bu ilaçların endikasyon alanları dermatoloji için giderek genişlemekte ve kullanımları da yaygınlaşmaktadır.

Griseofulvin: C kategorisindedir. Farelerde embriyotoksik ve teratogenik olduğu tespit edilmiştir. Gebelerde kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Ketokonazol: C kategorisindedir. Farelerde sindaktili ve oligodaktili tespit edilmiştir. İnsanlardaki etkisi bilinmemektedir.

İtrakonazol: D kategorisindedir. Hayvan çalışmalarında iskelet anomalileri multipl anomaliler, embriyotoksosite tespit edilmiş olup bu belirtiler dozla ilişkilidir. Gebelerde kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Flukonazol: D kategorisindedir. Gebelerde kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Terbinafin: D kategorisindedir. Gebelerde kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Yeni ajanlar konusunda yeterli kontrollü çalışmalar olmadığından insanlarda kullanım önerilmemektedir .

KEMOTERAPÖTİKLER

Genel olarak gebelik esnasında kullanımları sakıncalı olan ilaçlardır.

Siklosporin-A: C kategorisindedir. Sınırlı sayıda çalışma olup Gebelerde intra-uterin gelişme gerilikleri bildirilmiştir. Yaygın kullanım alanı vardır. Kullanımı gerekli olan olgularda, gebelikte kullanılmak zorunda kalınmıştır.

Azatiyoprin: D kategorisindedir. Yapılan hayvan deneylerinde kemirgenlerde teratogen etki saptanmıştır. İnsanlarda teratogenite yanında immun sistemi de etkilemektedir. İki yeni doğanda pulmoner kapak stenozu ve polidaktili şeklinde kongenital defektler tespit edilmiştir. Gebeliğinin 12-14. haftasında Azatiyoprin alan bir annenin bebeği 34-35. haftada hipotiroidi, atrial septal defekt ve gelişme geriliği ile doğmuş, gebeliği boyunca bu ilacı alan bir anneden doğan bebekte ise immünsüpresyon bulguları tespit edilmiştir. İlacın plasentadan geçişi zayıftır. I. trimesterde kullanım riski düşüktür.

Siklofosamid: D kategorisindedir. İskelet defektleri, yarı damak , dismorfik görünümler gibi çeşitli fetal malformasyonlar rapor edilmiştir.

Metotreksat: D kategorisindedir. Hamileliğin ilk trimesterinde kullanılırsa potent bir teratogendir. Sadece 5 gün, günde 25 mg. metotreksat kullanan bir gebeden doğan malforme yenidoğan hakkındaki rapor da dahil olmak üzere, abortus amacıyla gebeliklerinde metotreksat kullanıp malforme bebek sahibi olan anneler hakkında raporlar mevcuttur. Metotreksata bağlı olarak hidrosefali, meningosefali, kafa kemikleri anomalileri, yarı damak / dudak, mikrognati, ekstremitelerin anormal pozisyonları, uzun kemiklerin yokluğu veya hipoplazisi, sindaktili tespit edilmiştir. Metotreksat verilen hastalara A vitamini deriveleri kullanan hastalara uygula-

nan önlemler uygulanmalıdır. Metotreksatin kesilmesinden 3-4 ay sonrasına kadar etkili bir konsepsiyon uygulanması önerilmektedir.

Konsepsiyon peryodunda metotreksat kullanmış gebelerden malforme bebeklerin doğduğuna dair herhangi bir rapor yoktur.

ANTİBİYOTİKLER

Genellikle bir çoğu gebelikte risksiz olarak kullanılmaktadır. Ampisilin, Sefalosporin, Klindamisin, Eritromisin, Penisilin B kategorisinde olup fetusa yan etkileri kesin olarak bilinmemektedir. Gebelikte emniyet sınırları içerisinde kullanılabilenleri düşünülmektedir.

Rifampisin: C kategorisindedir. Yüksek dozlarda kemirgenlerde yarık damak ve spina bifida yapar. İnsanlarda teratogen etkisi bilinmemektedir.

Sülfonamid: C kategorisindedir. Sarılığa yol açabilir.

Gentamisin: C kategorisindedir. Fetal sirkülasyon ve amniyotik sıvıya kolay geçer. Kongenital defekt rapor edilmemiştir.

Tetrasiklin: D kategorisindedir. Plasentayı kolayca geçer ve kord kanında anedeki seviyesinin % 50'sine ulaşır.

Maternal tetrasiklin kullanımının en önemli yan etkisi süt dişlerinde oluşan lekelenmelerdir. Süt dişlerinin kalsifikasyonu gebeliğin 4. ayında başlar ve çocuk 14 aylık oluncaya kadar devam eder. Anneleri gebeliklerinde tetrasiklin kullanmış çocukların % 30-70'inde süt dişlerinde renklenme bozukluğu ve beneklenme görülür. Tetrasiklin derivelerinin lekelenme yapma potansiyeli kalsiyum bağlama derecelerine bağlıdır.

Tetrasiklin aynı zamanda prematüre bebeklerde kemik gelişim geriliğine yol açabilir. Teorik olarak hamilelikte uzun süreli tetrasiklin kullanımı kemik gelişiminde belirgin bir azalmaya neden olur.

Sporadik yayınlarda tetrasiklinin fetal katarakt, yarık damak, yarık dudak ve diğer bazı anormallere neden olduğunu göstermektedir.

ANALJEZİKLER

Asetaminofen: B kategorisindedir. Kısa süreli kullanımda fetusa etkisi bilinmemektedir.

İbuprofen: B kategorisindedir. Rapor edilmiş bir kongenital defekt yoktur. Şimdiye kadar bildirilen 12 raporda bebekler normaldir. Bir prostaglandin sentezi inhibitörü olduğu için gebelikte kullanımı genel olarak tavsiye edilmez. Çünkü inatçı pul-

moner hipertansiyon, gebelik uzaması ve duktus arteriosus obstrüksiyonuna yol açabilir. Özellikle 3. trimesterde kullanılırsa risk faktörü D dir.

Naproksen: B kategorisindedir. Plasentadan kolayca fetal sirkülasyona geçebilir. Bir prostoglandin sentezi inhibitörü olup üçüncü trimesterde kullanıldığı takdirde risk faktörü D dir.

İndometasin: B kategorisindedir. Bildirilmiş konjenital defektler vardır. Prostaglandin sentezi inhibitörüdür. Üçüncü trimesterde risk faktörü D dir.

Aspirin: C kategorisindedir. Gebelikte kullanımı şüpheli olup kontrollü çalışmalarda teratogenite rapor edilmemiştir. Geç dönemde kullanılırsa, gebelik uzaması, prematürite riskinin artması veya fetal neonatal hemorajiye yol açabilir.

RETİNOİDLER

Vitamin A nın yüksek dozlarının teratogenik etkileri hayvan deneyleri ile ispatlanmıştır Yüksek doz A vitaminine bağlı teratogenite insanlarda da rapor edilmiştir. Bunlar arasında en yaygınları eksensefali, nöral tüp kapanma defekti ve diğer sinir sistemi anomalileri, göz ve kulak deformiteleri, yarı damak, renal ve ürogenital sistem anomalileri, iskelet malformasyonları ve toksik hepatosellüler harabiyet vardır.

Farklı dermatolojik problemler için verilen retinoidlerin insan fetuslarında konjenital malformasyon insidansını artırdığı bilinmektedir. Retinoidlere bağlı olarak ortaya çıkan anomaliler şunlardır:

- Spontan Düşükler (% 30 gebede)
- Santral sinir sistemi
- Hidrocefali, Mikrocefali, Dany-Walker kisti.
- Kraniofasial sistem
- Küçük ağız, Küçük çene, Malforme kafatası
- Nazal köprü depresyonu
- Dış kulak yokluğu veya hipoplazisi
- Yarı damak, Kortikal körlük
- Kardiyovasküler sistem
- Büyük damarların transpozisyonu
- Aortik kavis anomalileri
- Ventriküler septal defekt
- Atrial septal defekt
- Fallot tetralojisi
- Hipoplastik adrenal korteks
- Timik ektopi, hipoplazi veya aplazi

İsotretinoin akne tedavisi için doğurganlık çağındaki kadınlara duruma göre verilir. İsotretinoin kg'ye 0.8-1.5 mg dozlarda kullanılabilir. Fakat oluşan malformasyonların hiçbirisi ilacın dozuna bağlanmamıştır. İsotretinoin ancak hamile olmayan, iyi korunan, aylık laboratuvar testleriyle izlenen, bu tedavi esnasında hamilelik riskinin bilincinde olan ve en az ayda bir kere muayeneye gelen kadınlarda kullanılmalıdır.

İsotretinoin hızla plazmadan temizlenmesine ve dokuda depolanmamasına rağmen olası bir gebelik ilacın kesilmesinden en az bir ay sonra düşünülmalıdır.

Etretinatın kesilmesinden sonraki teratogenite riski, isotretinoinin kesilmesinden sonraki teratogenite riskine göre daha fazladır. Etretinatın 120 gün hatta daha fazla bir eliminasyon yarı ömrü vardır. Muhtemelen tedavi kesilmesinden iki yıl sonrasına kadar vücutta depolanmış halde bulunmaktadır. İlacın kesilmesinden 4 ay sonra oluşan bir gebelikte fetusta iskelet sistemi deformiteleri tespit edilmiştir. Etretinatın vücutta uzun süreli kalması göz önüne alınırsa, doğurganlık çağındaki kadınlarda etretinatın kullanılmaması önerilebilir.

Acitretin etretinatın serbest asit analogudur ve Amerika'da henüz kullanıma girmemiştir. Acitretin terapötik etkinlik bakımından etretinata benzerlik gösterse de eliminasyon yarı ömrü sadece 3-4 gündür ve plazmadan 3 haftada temizlenir. Böylece acitretin bariz bir teratogen olmakla birlikte, uygun çalışmalar bazen hastaların ilacın kesilmesinden bir ay sonrasında hamile kalmasıyla bu ilaçla ilgili fetal anomalilerin gelişmeyeceğini ortaya koymuştur.

SİSTEMİK KORTİKOSTEROİDLER

C kategorisindedir. Fetus üzerinde bir kaç yan etkileri rapor edilmiştir. Hayvan deneylerinde özellikle triamsinolon ile yavru boyutlarında küçülme, ölü doğumlarda artma ve yarı damak insidansında yükselme tespit edilmiştir. Ancak insanlarla ilgili araştırmalarda yalnız yarı damak rapor edilmiş ve bildirilen oranın genel popülasyondaki yarı damak insidansı ile mukayesesi yapılmamıştır. Bunun yanında kongenital katarakt gelişen bir bebek ve adrenal supresyon bildiren olgular hakkında raporlar vardır.

Triamsinolon grubu ilaçların diğerlerine göre daha riskli olduğu kabul edilmektedir. Kortikosteroid tedavisinin verilmediği durumda anne ve fetus üzerindeki risk, verildiği durumda fetus üzerindeki potansiyel riski aşarsa kortikosteroidler dikkatli bir biçimde kullanılabilir.

DİĞERLERİ

Asiklovir: C kategorisindedir. Kontrollü çalışmalar yoktur.

Metronidazol: B kategorisindedir. İlaç plasentadan fetusa kolayca geçer. Gebelikte kullanımı çelişkilidir. Kemirgenlerde karsinojenik olduğu bildirilmiştir. Ancak insanda kanser bildirimi yoktur. Gebelikte emniyetli kullanımını bildiren raporlar vardır. I.trimesterde kongenital malformasyonlar ve düşük riski vardır. Bu dönemde kanser riski üzerinde durulmaktadır.

I.trimesterde trikomonas için kontrendikedir. II. ve III.trimesterde diğer tedaviler başarısız ise kullanılabilir.

Diğer endikasyonlar için özellikle I.trimesterde fayda/zarar oranı düşünülmelidir.

Dapson: C kategorisindedir. Fetusa etkileri bildirilmemiştir. Dermatitis Herpetiformisin idame tedavisi için gebelikte kullanılabilir.

Clofazimine: C kategorisindedir Hayvanlarda teratogendir. İnsanlarda teratogente bilinmemektedir. Plasentadan geçerek doğumda deride koyu pigmantasyona yol açar.

Kolşisin: C kategorisindedir. Yeterli ve güvenli çalışmalar yoktur. Emniyeti saptanıncaya kadar kolşisinin üreme yıllarında kadınlarda kullanımından kaçınılması tavsiye edilmektedir.

Klorokin: C kategorisindedir. İlaç alırken çocuk doğuran bir annenin üç çocuğunda 4 yaşında Wilm's tümörü, hemiatrofi ve kokleovestibüler parazi şeklinde defektler tespit edilmiştir. Ancak aynı annenin iki sağlam çocuğu vardı ve bunlardan birisini ilaç alırken, diğerini de ilaç almadığı sırada doğurmuştu.

Bir başka çalışmada ise kongenital sağırılık, retinal hemoraji ve anormal retinal pigmentasyon bildirilmiştir. Klorokinin güçlü bir teratojen ajan olmadığı, ancak doğum defekti riskini ihmal etmemek gerektiği düşünülmektedir.

Penisilamin: D kategorisindedir. Kutis laksa, hidrosefali, inguinal herni, gelişme geriliği, pilor stenozu, varikoziteler, damak perforasyonu, serebral palsi ve ölüm rapor edilmiştir.

Beta-Karoten: C kategorisindedir. Kesin bulgular yoktur. Ancak fetal anomaliler rapor edilmemiştir.

Psoralen: C kategorisindedir. Kesin teratogente bulgular yoktur. Ancak PUVA mutajenik olduğu için pratik olarak PUVA tedavisi esnasında doğum kontrolü aranmalıdır.

TOPİKAL TEDAVİ

Her ne kadar topikal tedavi sistemik tedaviye nazaran daha yüksek emniyet sınırına sahipse de, burada da fayda/risk oranı göz önüne alınmalıdır. Bazı ilaçlar polariteleri nedeniyle diğerlerine göre daha fazla penetre olabilir veya epidermis hasarlı olabilir.

Gebelikte lokal tedavide kullanılacak ilaçların mutlaka hayvan deneyleri ile araştırılmış ve mümkünse uzun süreli klinik deneylerle teyit edilmiş olmasında fayda vardır.

Geniş vücut satırlarına uygulanan ilaçlar önemli oranda sistemik absorpsiyona uğrayacağından bu konu dikkatle değerlendirilmelidir. Topikal ilaçlar mukozalara uygulandığında keratinize deriye oranla çok daha fazla emilime uğrarlar.

Hamile kadınların vaginal bölgelerine uyguladıkları ajanlar sonucu fetus civarında artan ilaç konsantrasyonunun yarattığı riskler konusunda endişeler vardır.

Akne tedavisi amacıyla *tretinoinin* topikal kullanımı gebelikte sakıncalı görülmektedir. *Benzoyl peroksit* ise ilk üç ay dışında gebelikte kullanılabilir.

Topikal antibiyotik kullanımı gebelikte *tetrasiklin* hariç genellikle emniyet sınırı içerisinde. Ancak bu konuda yeterli kontrollü çalışma yoktur.

Topikal antifungal ajanlar genellikle gebelik boyunca emniyetle kullanılırlar.

Bir topikal ajan salisilik asit içeriyorsa gebelikte bu ajanın kullanımı sınırlıdır. Bu durum *ditranol* içeren hazır preparatlarda belirgindir. Ditranolun mutajenik etkisi insan üzerinde yapılan uzun süreli çalışmalarla kesinleşmiş gibidir. Kullanım süresi gebelikte 4 hafta ile sınırlıdır.

Antiseptiklerden *klorheksidin* özellikle gebeliğin 1 - 12. haftasında kullanılmamalıdır. Nörotoksititeye yol açar. Genel olarak gebelikte tavsiye edilmemektedir.

Dermatologlar tarafından sık yazılan ilaçlardan topikal kortikosteroidler potent olanlar haricinde gebelikte emniyetle kullanılabilir. Erken gebelikte özellikle *Triamsinolon*, *Halometazon* ve *Clobetazol butirat* kullanmaktan kaçınılmalıdır. Tüm gebelik boyunca kortikosteroidler kısa süreli ve oklüzyonsuz olarak kullanılmalıdır.

Potent kortikosteroidlerin geniş alanlara uzun süreli kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Geniş vücut yüzeylerine uygulanan topikal steroidler final supresyona, eğer potent olanlar kullanılırsa Cushing sendromuna ve kesilmesiyle final yetmezliğe neden olabilir. Özellikle topikal uygulama sonrası oklüzyon absorpsiyonu artırır ve topikal ajanın sistemik yan etkilerinin görülme riskini çoğaltır.

Lindan'ın potansiyel sistemik emilim sonucu fetal nörotoksisite ve aplastik anemiye yol açtığı göz önüne alınarak bir çok hekim gebelerde lindan kullanımından kaçınmaktadır. Diğerleri daha güvenli kullanılabilir.

Topikal *asiklovir* gebelikte güvenle kullanılabilir. *İdoksiuridin*in ise kullanımı sınırlıdır.

Podofilin kemirgenlerde embriyotosiktir ve podofilin kullanımı sonucu fetal ölümler ve anomaliler dikkati çekmiştir.

SONUÇ

Hamile bir kadında bir ilaç medikal gerekliliği, alternatif ilaçlar ve hastanın kişisel ihtiyaçları göz önüne alınarak kullanılmalıdır.

Gebe hasta uygulanan tedavinin riskinden haberdar olmalıdır. Hastalar hiç bir ilaç kullanmasa da genel popülasyondaki malformasyon riskinin % 2 olduğu konusunda bilinçlendirilmelidir.

Bir ilaç için gerçekten endikasyon varsa, hasta ilaç almaya başlamadan önce kontrendikasyonlar, uygun doz, ilaç etkileşimleri ve potansiyel zararlı reaksiyonlar konusunda yeterli şekilde bilgilendirilirse çoğunlukla teratogenik etkilerde çok nadir karşılaşırlar.

Kaynaklar

- 1— Briggs, Gerald G, Freeman Roger K, Yatte Sumner J. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Second Edition. Williams and Wilkins. 1986.
- 2— Dai WS, Hsu MA, Itri LM. Safety of pregnancy after discontinuation of isotretinoin. *Arch Dermatol* 1989;125: 362-365.
- 3— Rayburn WF, Zuspan FP. *Drug Therapy in Obstetrics and Gynecology*. Mosby Year Book. 3rd Edition. 3-31.1992.
- 4— Shalita AR. Mucocutaneous and systemic toxicity of retinoids: Monitoring and management. *Dermatologica* 1987;175(Suppl 1): 151-157.
- 5— Stern RS, Lange R. Outcomes of pregnancies among women and partners of men with a history of exposure to methoxsalen photochemotherapy (PUVA) for the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1991;127: 347-350.
- 6— Stockton DL, Paller AS. Drug administration to the pregnant or lactating woman : A reference guide for dermatologists. *J Am Acad Dermatol* 1990;23: 87-103.
- 7— Yob EH, Pochi PE. Side effects and long-term toxicity of synthetic retinoids. *Arch Dermatol* 1987;123: 1375-1377.
- 8— Zesch A. Lokaltherapie in der Schwangerschaft. *Hautarzt* 1990;41: 365-368.

DERİDEN İLAÇ PENETRASYONUNA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Doç. Dr. Orhan VAİZOĞLU

Topikal olarak deriye uygulanan bir ilacın etki gösterebilmesi için öncelikle çözünmesi (moleküler hale geçmesi), ve ilaçtan emileceği bölgeye diffüze olması gerekir.

Genel olarak literatüre bakıldığında, emilim konusunda, absorpsiyon, rezorpsiyon, permeasyon gibi kelimelerin değişik amaçlarla kullanıldığını görüyoruz. Bu konudaki kavram kargaşasını önlemek amacıyla, bir maddenin bir membrandan geçiş sistemik dolaşıma ulaşıncaya kadar geçirdiği aşamalar sistematik olarak aşağıdaki şekilde tarif edilmektedir :

- **Penetrasyon:** Bir maddenin bir tabakaya girişi
- **Permeasyon:** Bir veya birkaç tabaka içerisinde migrasyon (bir tabakadan diğerine geçiş)
- **Rezorpsiyon:** Kütan kan akımına veya lenf dolaşımına alınış
- **Absorpsiyon:** Yukarıdaki proseslerin tümüne verilen ad

Maddelerin Hücrelere (Membranlara) Giriş Yöntemleri



- **PERMEASYON :** Permeasyon, pasif permeasyon olarak tarif edilir. Pasif permeasyonun olabilmesi için iki bölge arasında konsantrasyon farkı olması gerekir. Bu konsantrasyon farkı termodinamik açıdan bakıldığında, konsantrasyon yoğun bölgeden, konsantrasyonu düşük olan bölgeye doğru bir madde akımını (diffüz-

yon) başlatır. Permeasyon genelde birinci dereceden reaksiyon olarak seyreder.

Pasif permeasyon iki şekilde olabilir: a) TRANSELLÜLER: Yani hücre içinden geçerek; b) PARASELLÜLER (INTERSELLÜLER): Hücrelerarası boşluktan geçmek suretiyle. Lipofilik özellikli veya büyük molekülü maddeler genelde hücre içinden geçmek suretiyle ilerlerler. Suda kolay çözünen, küçük molekülü maddeler (örneğin elektrolitler) hücrelerarası boşluktan geçerek ilerlerler.

- AKTİF PERMEASYON (Taşıyıcı aracılığıyla, carrier mediated)

Örneğin Vitamin B12'nin emilimi özel taşıyıcı maddeler aracılığıyla olur ve aktif bir prostestir.

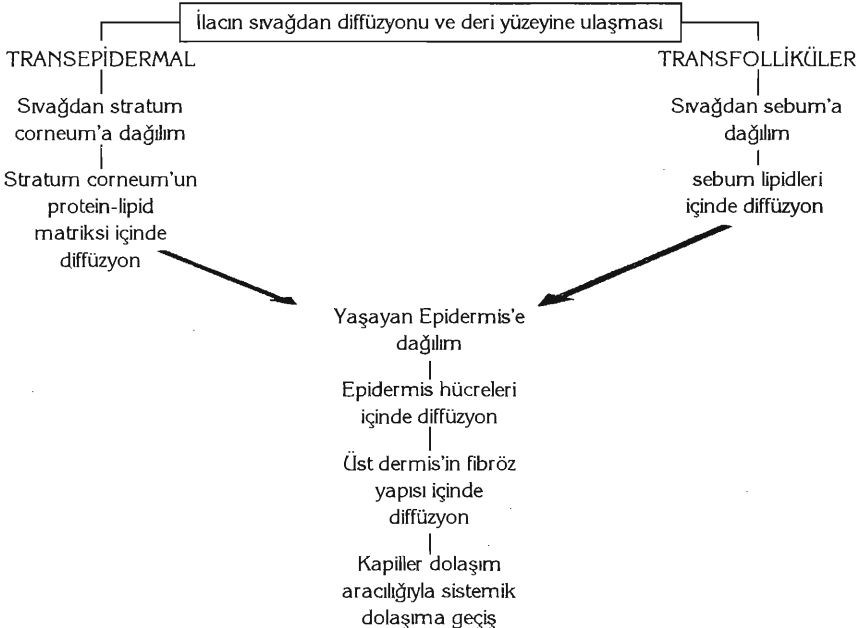
- ENDOSİTOZ : Hücre çeperinde vakuol oluşumundan sonra, tüm vakuolün içindeki maddeler ile birlikte enterne edilmesi. Bilindiği üzere, Retiküloendotelial sistemin çalışması endositoz yöntemi ile olur.

a) FAGOSİTOZ : Çözünmemiş, partiküler maddelerin endositozu.

b) PINOSİTOZ : Çözünmüş maddelerin endositozu

c) PİGGYBACK ENDOSİTOZ : Bir taşıyıcıya bağlı olan etken maddenin taşıyıcı ile birlikte enterne edilip, endozomun Lizozom ile füzyonundan sonra, lizozomal enzimler tarafından, etken maddenin taşıyıcı maddeden enzimatik hidroliz ile ayrılması. Piggyback Endositoz deyimini ilk kez De Duve tarafından tarif edilmiştir.¹

ÇÖZÜNÜMÜŞ HALDEKİ BİR ETKEN MADDENİN SIVAĞDAN DERİVE PENETRASYONU



- PERMEASYON ALANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI²

Transepidermal emilim yüzeyi 1 birim olarak alındığı taktirde:

- Transfolliküler 1/1000

- Transekrin 1/100,000

Dolayısıyla ilaçların emiliminde kıl köklerinin ve ter bezlerinin çok küçük bir rol oynadığı görülür. Akne durumunda ise ilacın esas ulaşması istenen nokta sebum guddesi olduğundan transfolliküler emilim önem kazanır.

PERMEASYON'un MATEMATİKSEL AÇIKLAMASI

Sıvağda süspansen veya çözünmüş halde bulunan ilacın deriye permeasyon hızı matematiksel olarak aşağıdaki şekilde tanımlanabilir:

$$dQ/dt = \frac{C \times D \times K}{h}$$

dQ/dt = birim zamanda, birim alandan geçiş hızı

C = ilacın sıvağdaki konsantrasyonu

D = ilacın membran içindeki diffüzyon katsayısı

K = ilacın sıvağ ile membran arasındaki dağılıma katsayısı (membran veya sıvağa olan affinitesini gösterir)

h = membran kalınlığı

Yukarıdaki formüle göre, bir maddenin bir membrandan geçişini etkileyen değişik faktörleri aşağıdaki gibi belirleyebiliriz :

- İlacın sıvağdaki miktarı/konsantrasyonu (C), belirli bir dozaj formu için sabittir, örneğin % 0.5, % 1, % 5 vb. yani değişken değildir.

- İlacın membran içindeki diffüzyon katsayısı (D), bir madde için, o maddenin fiziko-kimyasal özelliklerinin belirlediği bir sabittir, formülasyon yoluyla etkilenemez.

- İlacın sıvağ ile membran arasındaki dağılıma katsayısı (K), ise formülasyon ile etkilenebilir. Burada sıvağın etkisi büyüktür. Örneğin, lipofilik özellikli bir ilacı gene lipofilik bir sıvağ içerisinde kullanıma sunduğumuz taktirde, etken maddenin sıvağda kalmaya affinitesi daha çok olur. Bunun sonucu olarak sıvağdan salımı (etki göstereceği ortama/reseptörlere vb. diffüzyonu) çok yavaş olacağından, akut rahatsızlıklarda etki gösterme süresi çok uzar. Bu nedenle çok lipofilik özellikli etken maddeler, daha ziyade amfilik/hidrofilik özellikli sıvağlarda (örneğin akrilat jelleri,

polietilenglikol jelleri vb.) kullanıma sunulmaları tedavi açısından çok önemlidir.

- Membran kalınlığı (h); bu terim bize membran kalınlığının arttığı zaman emilme hızının azalacağını gösteriyor (h büyüdükçe formülde payda büyüyeceğinden dQ/dt , yani emilim hızı küçülür). Aşırı hiperkeratozlu vakalarda ilaçların etkisinin gecikmesinin izahı burada yatmaktadır. Bu durumlarda soyma yöntemi ile (h) küçültülebilir. Diğer bir yaklaşım ise penetrasyon artırıcı maddeler ile epidermin lipoprotein yapısındaki membranın fizikokimyasal özelliklerinin etkilenmesi suretiyle, etken maddenin penetrasyonunun artırılmasıdır.

DERİDEN İLAÇ PERMEASYONUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

1) İLACIN ÇÖZÜNME HIZI ³

Deriye veya bir membrana uygulanmış olan bir etken maddenin etki gösterebilmesi için çözünmesi gerekir. Çözünen madde moleküler hale geçer, moleküler halde etki göstereceği ortama doğru ilerler (diffüze olur) ve ancak ondan sonra etki gösterebilir (membran veya reseptörler ile interaksiyon ancak moleküler halde oluşabilir). Dolayısıyla bir ilacın bileşimindeki etken maddenin, etki gösterebilmesi için en önemli faktör, o etken maddenin çözünme hızıdır. Çözünme hızı matematiksel olarak aşağıdaki şekilde tanımlanır:

$$dC/dt = k \times A \times C_s$$

dC/dt = birim zaman başına çözünen ilaç konsantrasyonu

k = ilacın sudaki diffüzyon katsayısını da ihtiva eden bir sabit

A = ilacın (toz maddenin yüzey alanı)

C_s = ilacın sudaki çözünürlüğü

Bir preparatdaki, örneğin 1g kaba partiküllü etken maddenin yüzey alanı (A), 1g mikronize edilmiş (çok ince öğütülmüş) etken maddeye göre çok küçüktür. Katı maddeler ince öğütüldükleri oranda yüzey alanları büyür. Yukarıdaki formülde, çözünme hızını etkileyen faktörleri görebiliriz :

- k etken maddeye (ilaca) ait bir sabittir, dolayısıyla formülasyon yoluyla bu özelliğini değiştiremeyiz.

- C_s , sudaki çözünürlük de bir maddeye ait sabittir. Bir etken maddenin sudaki çözünürlüğü ne kadar yüksek ise, çözünme hızı da (moleküler hale geçme) o oranda yüksek olur. Her ne kadar bir etken maddenin belirli bir ortamda ve belirli bir sıcaklıktaki çözünürlüğü bir sabit ise de, çözünürlük, kompleks oluşturmak, katı çözelti haline getirmek gibi bazı teknolojik yöntemlerle artırılabilir. Dolayısıyla çözünme hızı artırılmış olur.

- Etken maddenin yüzey alanı (A), ne kadar büyük olursa (ne kadar küçük öğütülmüş, mikronize edilmiş) olursa çözünme hızı, dolayısıyla etkisi o kadar çabuk ve iyi olur. Bunun nedeni, küçük partiküllü maddelerin çözünme ortamı ile çok daha fazla temas noktası olmasıdır (kesme şekeri çözmek için aynı miktarda toz şekere göre daha çok zamana ihtiyaç olması gibi). Etken maddenin yüzey alanı (A) özelliikle, sudaki çözünürlükleri kötü olan, lipofilik özellikli maddeler açısından (örneğin steroid hormonlar) çok büyük önem taşır. Bu tür maddelerin, mikronize edilerek, yüzey alanları büyütülmediği takdirde, uygulanan preparatın etkisi sınırlı kalır.

SONUÇLAR:

a) Çözünmüş haldeki (moleküler hal) maddeler etki gösterebilirler. Bu nedenle etken maddenin çözünme hızı etkisi açısından çok büyük önem taşır.

b) Mikronize edilmiş etken madde ihtiva eden preparatlar çok daha kısa sürede etki gösterirler.

2) FORMÜLASYONUN ETKİSİ ⁴

SIVAĞ	HASTALIK AŞAMASI	ETKİ	DERİN ETKİ
Nemli Pansuman	AKÜT	SOĞUTUCU	ARTIŞ YÖNÜ ↓ * *
Pudra		KURUTUCU	
Pastoa	SUBAKÜT	İLTİHAP ÖNLEYİCİ	
Çözelti			
Hidrojel			
O/W Losyon			
O/W Krem	KRONİK	ISI TUTUCU	
Unguentum Refrigerans			
Pomad (W/O)			
Lipojel		MASERASYON	
Flaster			
Oklüzyon			

3) ETKEN MADDENİN KİMYASAL YAPISI

Etken maddenin hidrofilik veya lipofilik özelliği olması, yukarıda da belirtilmiş olduğu gibi, etki açısından önemlidir. Ayrıca lipofilik maddeler (örneğin steroid hormonlar) dokularda daha uzun süre ile depo edildiklerinden, kümülasyon riskleri oldukça fazladır.

Büyük moleküllu maddelerin (örneğin > 1000 Dalton) normal şartlarda membranlardan geçişi zor veya çoğunlukla mümkün değildir. Bunun çoğunlukla nedeni fiziksel, yani büyük ve hantal yapıdır. Bu nedenle İnsülin gibi büyük moleküllu polimer yapısındaki maddelerin topikal olarak deriye uygulanması sonucu deriden penetrasyonları mümkün olmamaktadır. Ancak stratum corneum'un lipidlerinin fiziko-kimyasal yapılarını İyontoforez, Penetrasyon Artırıcı Maddeler (örnek Azon'lar) ile etkilemek suretiyle penetrasyonlarını artırmak mümkün olabilmektedir.

4) DERİNİN DURUMU, UYGULAMA BÖLGESİ, HASTANIN YAŞI

Aşını hiperkeratozlu veya enflamasyon görülen deriden ilaç penetrasyonu membran kalınlığı (h)'nın büyük olması nedeniyle zor olmaktadır. Bu o durumlarda soyma yöntemi ile (h) değer, kalınlık azaltılabilir.

Yapılan bir çalışmada Hidrokortizon'un kolaltı bölgesinden emilimi 1 birim olarak alınıp diğer bölgeler ile karşılaştırılmıştır :⁵

Kolaltı (Ventral)	1.0 x
Kolaltı (Dorsal)	1.1 x
Ayak (plantar)	0.14 x
Bilek	0.42 x
Eliçi	0.83 x
Sırt	1.7 x
Kafa derisi	3.5 x
Aksilla	3.6 x
Alın	6.0 x
Çene	13.0 x
Skrotum	42.0 x

Derinin kalınlığının yaş ilerledikçe azaldığı bilinmektedir. Bu açıdan geniş yüzeyli uygulamalarda, sistemik açıdan riskli ilaçlar kullanılırken, dozaj açısından hastanın yaşi göz önüne alınmalıdır.

5) ETKEN MADDENİN METABOLİZASYONU

Derinin karaciğerde bulunan birçok enzimi ihtiva ettiği, faz I ve faz II metabolik reaksiyonlarının yer aldığı ve enzim aktivitesinin sanılanın çok üzerinde olduğu bilinmektedir. Karaciğer ile derinin metabolik klirens değerleri karşılaştırıldığında, derinin metabolik klirensinin karaciğerin % 0.8'i kadar olduğu tesbit edilmiştir.⁶ Derideki kan akımının karaciğere oranı düşünüldüğünde derideki metabolik faaliyetin küçümsenmeyecek oranda olduğu ortaya çıkar. Topikal olarak uygulanan bir etken maddenin çok küçük bir miktarının derin tabakalara diffüze olduğu göz önüne alınırsa metabolizasyonun önemi ortaya çıkar. Birim zaman başına metabolize olan molekül adedi derideki enzimlerin aktivitesinden çok ilacın ortamdaki konsantrasyonuna bağlıdır. ⁶ Bu nedenle, ilacın deriden emilim hızı metabolize edilme oranını belirler. Penetrasyonu hızlı olan, etkili bir ilacın birim zaman başına metabolizasyonu daha düşük olacağından derin tabakalara geçen bozunmamış (metabolize olmamış) ilaç miktarı da o oranda çok olacağından istenen etkiye ulaşılmış olur.

Kaynaklar

- 1 – De Duve ve ark. *Biochem Pharmacol* 1974;23: 2495.
- 2 – Barry WB: *Dermatological Formulations, Drugs and the Pharmaceutical Sciences* Vol.18, S.1-48.
- 3 – Addicks WJ ve ark: *Topical Drug Delivery Formulations, Drugs and the Pharmaceutical Sciences* Vol.42, S.221-244.
- 4 – Thoma. *Dermatologika*. Berlin, Springer Verlag.
- 5 – Feldman RJ, Maibach HI, *J Invest Dermatol* 1967;48: 181-183.
- 6 – Taeuber U: *Dermal and Transdermal Absorption*. Eds. Brandau, Lippold. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1982; 133-151.

DERMATOSKOPI

Prof. Dr. Ali Tahsin GÜNEŞ, Doç. Dr. Oktay AVCI, Doç. Dr. Şebnem ÖZKAN

Çağımızın teknolojik gelişmelerine paralel olarak deribilimin tanısal olanakları da değişmekte ve gelişmektedir. Son yılların bizleri ilgilendiren gelişmelerinin başında "derinin ultrason ile incelemesi" derinin magnetik rezonans yöntemiyle görüntülenmesi ve "dermatoskopi" yöntemleri gelmektedir.¹ Ancak diğerleri dermatoskopi gibi yepyeni tanı olanakları sağlayamamış olduklarından dermatoskopinin son yıllarda doğurduğu heyecana ve büyük ilgiye ulaşamamışlardır.²⁵ Bu konuşmada 1991 yılından bu yana Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Dermatoonkoloji ve Nevus Polikliniklerinde rutinde uygulanan dermatoskopi yöntemi ana hatlarıyla tanıtılmaya çalışılacaktır. Dermatoloji (dermatoscopia) dermato ve scopia sözcüklerinden oluşan ve "deri bakışı" anlamını taşıyan bileşik bir Grekolatin sözcüktür ve derinin intravital olarak mikroskopla incelenmesine dayanan yöntemi ifade etmektedir. Derinin mikroskopi yardımıyla incelenmesi çok eskilere dayanır. Derinin büyütülerek incelenmesine dönük pek çok teknik denenmiş olup başlangıcı 357 yıl öncedir. İlk olarak Johan C. Kolhaus 1636'da tırnak sinusunun küçük damarlarını mikroskop yardımıyla incelemiştir.⁷ Bu arada dermatoskopi uygulamasındaki benzer biçimde deri gösterileri üzerine yağ konarak saydamlık sağlanmasına dönük ilk uygulama bundan tam 100 yıl önce Unna tarafından yapılmıştır. Unna 1893'de lupus vulgaris gösterisi üzerine yağ uygulayarak derinin saydamlığını arttırmayı başarmıştır.⁷ 1911'de Hübner deri yüzeyinin stereoskopik fotografik incelemesini yapmıştır.¹⁷

Dermatoskopinin kurucusu ise Münih Dermatoloji Kliniğinde Prof. von Zumbusch ile beraber çalışan Johann Saphir'dir. Saphir 1921 'de bu yeni yöntem için *dermatoskopie* adını ilk defa kullanarak birinci yayını yapmış ve derinin üstten aydınlatmalı mikroskopisi yönteminin kullanım alanlarını belirlemiştir.³⁰ Kolposkopinin babası Hinselmann da 1933'de yönteminin deribilimde kullanılmasını önermiş-

tir.^{5,16} 1951 yılında ilk defa olarak Leon Goldman stereomikroskopik olarak pigmentli deri gösterilerini incelemiştir.¹⁸ 1971 yılında ise MacKie pigmentli lezyonların üstten aydınlatmalı mikroskopi yöntemiyle incelenmesi sonucu preoperatif klinik tanıda belirgin düzelme sağlandığına dikkat çekmiştir.²² Modern dermatoskopinin kurucusu ise Fritsch ve Pechlaner'dir. Araştırmacılar yöntemi tekrar ele almışlar ve yeni bulgularla geliştirmişlerdir.^{11,12} Bir damla yağ ve bunun üzerine konan lamla dermoepidermal bağlantının görünürlüğünün sağlandığını ve bunun melanositer deri gösterilerinde çok büyük öneme sahip olduğunu ortaya koymuşlar, pigment ağı görünümünün önemine dikkat çekmişlerdir.^{11,12} 1980'lerden beri dermatoskopi alanında pek çok araştırma yapılmakta olması yöntem bulgularına ait terminolojinin bir an önce düzenlenmesi gereğini ortaya çıkarmış ve bu amaçla 1989 yılında Hamburg'da bir terminolojik uzlaşma toplantısı yapılarak yöntemle ait terimlerde standardizasyona gidilmesi sağlanmıştır.^{2,3} Son yıllarda dermatoskopi yöntemine deribilim dünyasında giderek artan bir ilgi belirlenmektedir. Bu ilginin başlıca nedenleri şöyle özetlenebilir: Melanom insidensi global olarak büyük oranda artış göstermektedir. Günümüzde "yaşam boyu melanom riski"nin Amerika Birleşik Devletleri'nde 1/123 olduğu²⁶ Almanya'da yıllık yeni hasta sayısının 100.000'de 10-12 civarında ve yıllık artış oranının % 5-10 arasında olduğu bildirilmektedir.²⁷ Bu belirgin artış melanom tanısının önemini ve melanom tanısında kullanılan yöntemlere olan ilgiyi arttırmaktadır. Melanomda yaşam şansının erken dönemdeki tanıya bağlı oluşu nedeniyle erken dönemler sayılan preinvazif dönem ve erken (early) melanoma dönemlerinde tanının konmasını sağlayacak yöntemlere gereksinim duyulmaktadır. Erken (early) melanoma klinik tanısı zaman zaman çok zor konabilmekte ve diagnostik kesinlik büyük klinik deneyimi olan dermatologlarca bile ancak %75-85'e varabilmektedir.^{6,7,35,36} Sonuç olarak küçük lezyon aşamasındaki melanositer gösterilerin tanısının yalnızca makroskopik klinik ölçütlere dayanarak konması her zaman mümkün olmadığından tanıda yardımcı yeni yöntemlerin bulunmasına çalışılmaktadır.¹⁴ Literatür bilgileri dermatoskopinin bu olanakları sağladığını ve büyük oranlarda kesin tanıya götürebilen bir yöntem olduğunu göstermektedir. Yöntem sağladığı bu olanakların yanı sıra noninvazif özelliğiyle ve pigmentli gösterilerin ayırıcı tanısında çok yararlı oluşuyla da büyük bir ilgi çekmektedir.

YÖNTEMİN TEKNİK PRENSİPLERİ

Yöntemin temel teknik prensipleri büyütme binokular görüntü yağ ve diaskopi uygulaması aydınlatma ve belgeleme olarak ayrı ayrı incelenebilir.

1. Büyütme: 10 ila 100 arasındaki büyütme uygulamaları uygulanabilirse de²¹ yaygın kanı Wolff ve arkadaşlarının da önerdiği gibi 6 ila 40 arasındaki büyütme uygulamaları uygun olduğu yönündedir.^{26,35}

2. Binokular görüntü: Bu görüntü sistemi ile stereoskopik görüntü sağlanır. Böylelikle monokular görüntülerden farklı olarak sağ-sol değişimi olmayan ve hacimsel yönü de bulunan üçboyutlu görüntü elde edilebilir.²¹

3. Saydam sıvı uygulaması: Yüzeyi düz olmayan deri üzerinde ışığın gösterdiği kırılma, sapma ve yansımalar saydam bir sıvının (immersiyon yağı yağlanmaktadır) uygulanması ile oluşan düz yüzey sayesinde önlenir ve böylelikle ışınların deriye girerek derinin aydınlanması sağlanır.

4. Aydınlatma: Aydınlatma bol ışık veren halogen ışıkla yapılır.

5. Diaskopik uygulama: Deri yüzeyinde mevcut büyükçe girinti ve çıkıntılar cam basacakla bastırılarak düzeltilerek düz bir yüzey görüntüsü sağlanmış olur.

TANI ÖLÇÜTÜ OLAN BÜLGULAR

Dermatoskopinin en önemli kullanım alanı melanositer pigment içeren deri gösterilerinin incelenmesidir. Pigmentli bir deri gösterisine dermatoskopi uygulandığında pigment örneği ile ilgili olan aşağıdaki özellikler sırasıyla incelenir:

1. Pigment rengi: Pigment rengi siyah gri çelik mavisi olabildiği gibi kırmızı beyaz veya mavi ile karışık kahverengi de olabilir. Belirlenen renklerin hepsi özel anlam taşımakta olup, çelik mavisi retikular dermisteki, siyah ise üst epidermisteki pigmentleri gösterir.^{2,23}

Beyazımsı bir peçeyle örtülmüş gibi opak görünüm arz eden tabloya "saman yolu (milky way)" adı verilir ve bu tablo melanomda da görülebilen kompakt hipergranulozun karşılığıdır.²

2. Pigmentsizlik veya pigmentsizleşme: Bu çeşit değişiklikler pigmentten yoksul nevus naevocellularislerde görülebildiği gibi nevus dysplasticus ve Spitz nevusunda da pigmentsiz alanlar bulunabilir.^{27,34} Pigmentli bir gösterinin periferindeki düzensiz pigmentsiz alanlar ise malignleşme lehine değerlendirilir.³⁴

3. Pigment ağı yapısı: Dermatoskopik bakının en özgün bulgusu olan pigment ağı melanositer gösterilerdeki pigment dağılımının düzenini gösterir. Pigment ağının belirginliği rete uzantılarının boyuna ve bazal keratinositlerin içerdiği pigmentasyona bağlıdır. Ağatıklarının histolojik karşılığı dermal papillaları çevreleyen pigment içeren rete uzantılarıdır.² Dermoepidermal yüzeyi değiştiren her türlü olay pigment ağında belli bir değişiklik meydana getirir. Özellikle melanin ve/veya mela-

nosit miktarında artış olması durumunda değişiklik çok belirgin olur. Dolayısıyla bu pigment ağının çeşitli modifikasyonları pigment tümörlerinin ayırıcı tanısında önem taşır ve dolayısıyla dermatoskopinin esas kullanım alanını oluşturur.^{6,15} Pigment ağının gösterdiği değişikliklere ait en tipik örnekler şunlardır:

a. *Büyük ağ gözü*: Ağ gözü çapının büyük olması durumu. Rete uzantıları aralıklarının birbirinden uzak olmasına bağlı olan bu görünüme erken melanomda sıklıkla rastlanır.

b. *Küçük ağ gözü*: Ağ gözü çapının küçük olması durumu. Rete uzantıları aralıklarının birbirine yakın olmasına bağlı bu görünüme genellikle benign melanositik gösterilerde rastlanır.

c. *Kalın ağ atkısı*: Ağtellerinin geniş olması durumu. Rete uzantılarının geniş olmasına bağlı bu görünüme düzensiz ağ biçiminde olmak üzere sıklıkla melanoma in situ'da rastlanır.

d. *İnce ağ atkısı*: Ağtellerinin dar olması durumu. Rete uzantılarının dar olmasına bağlı bu görünüme genellikle benign melanositik gösterilerde rastlanır.²

4. Pigment ağının lezyon üzerindeki dağılım düzeni:

a. Düzenli petek biçiminde pigment ağına "junctional" ve compound naevus naevocellularis'lerde rastlanır.⁷

b. Düzensiz pigment ağına malign melanositer gösterilerde ve naevus dysplastiscus'ta rastlanır.^{2,34}

c. Asimetrik dağılımlı pigment ağına ince ve düzensiz silik sınırlar gösteren naevus dysplastiscus'da rastlanır.²

5. Özel pigment örnekleri:

a. Kahverengi yuvarcıklar (brown globules): Alt epidermal katmanlardaki naevus naevocellularis yuvaları içindeki melanine bağlı olan noktasal yoğunlaşmalardır.^{7,34} Displastik nevuslarda ve malign lezyonlarda yuvarcıklar eşit olmayan büyüklüklerde ve düzensiz dağılımdadır.³⁴

b. Kara benekler (black dots): Üst epidermal katmanlardaki veya stratum corneum'daki melanin içeren melanositerlere bağlı olan noktasal yoğunlaşmalardır.^{2,7} Pigmentli bir lezyonun periferinde düzensiz dağılımları malignleşmeye işaret edebilir.³⁴

c. Akçaağaç yaprağı benzeri pigmentatio (mapleleaf-like areas: Ahornblatt-artige pigmentierung): Papillar dermisteki küçük pigmentli epitelyal yuvalara bağlıdır.^{2,3} Dermal nevuslarda görülen "brown globule"den farkı dallanma (branching) veya filizsi (bud-like) adı verilen bir düzen göstermesidir.²

d. Kenar pigment düzeni: Melanositer gösterinin kenarları tanıda çok önemlidir. Benign olaylarda pigment ağı periferde giderek solarken melanomda koyu kahverengi düzensiz kenar uzantılarının sağlam deriye doğru keskin demarkasyonla uzandığı izlenir.² (Uzantıların iki özel biçimi vardır:

1. Işınsal yayılım (radial streaming): Malign pigmentli gösterilerde ve Reed nevusunda pigment ağının ışınsal uzantılar göstermesi karakteristiktir.

2. Düzensiz dilsiz uzantılara (pseudopod) sıklıkla melanomda rastlanır.^{2,23,34} Dermatoloji sırasında pigment bulguları dışında kalan özgün pigmentli bulgulara da rastlanır.

a. Miliyum benzeri kistler (milia-like cysts pseudo-hornzysten): İntraepidermal konumlu keratin incileri verruca seborrhoeica'da sıklıkla görülür.³

b. Komedo benzeri tıkaçlar (comedo-like openings komedo-artigefollikelöffnungen): Deri yüzeyine açıklığı bulunan follikular ektazilere ve bunların içinde bulunan keratin tıkaçlara verruca seborrhoeica'da sıklıkla rastlanır.³

c. Teleangiektaziler: Üst dermisteki genişlemiş damarlara hemangiomada basaliomada hafif pigmentli verruca seborrhoeica'da rastlanır.^{2,3}

d. Kırmızı-mavi (siyah) lakünler (red-blue areas reddish-blue areas rötlich-schwarze lakunen): Üst dermisteki keskin sınırlı genişlemiş damar boşluklarına ait bu görünüme hemangioma ve angiokeratomada rastlanır.^{2,3}

AYIRICI TANI

Dermatoloji pigmentli melanositer ve nonmelanositer deri gösterilerinin ayırımında çok yararlıdır. Nonmelanositer pigmentli deri gösterilerindeki pigment örneklerinden yararlanılarak verruca seborrhoeica trombozlu haemangioma eruptivum basalioma pigmentosum haemangioma subunguale ayırıcı tanısına gidilir.^{7,23} Ayrıca pigmentli melanositer deri gösterilerinin ayırıcı tanısı da yapılabilir. Bu ayırım melanositer deri gösterilerindeki pigment örneklerinin özelliklerine dayanarak kolaylıkla yapılır ve junctional ve "compound" naevus naevocellularis'ler melanom Spitz nevus mavi nevus naevus dysplastiscus... ayırt edilebilir.^{7,23,26}

DERMATOSKOPİNİN KAZANDIRDIKLARI

Salt klinik gözlemlerle dermatoskopik incelemelerin karşılaştırılmasında dermatoskop yardımıyla % 12 daha fazla oranda erken (early) melanom tanısı konabildiği

görülmektedir. Naevus naevocellularis ve melanom ayırıcı tanısında dermatoskopik olarak belirlenen pigment örneği bulgularının %91 olguda ayırımı başarıyla sağladığı bildirilmektedir. Böylelikle dermatoskopi aracılığıyla pigmentli gösterilerde preoperatif klinik tanı kesinliği büyük ölçüde artmış olmaktadır.^{7,20} Dermatoskopi, makroskopik bakı ile histolojik bakı arasında yer alan yeni bir tanısal kapı açmaktadır. Dermatoskopi yardımıyla klinik olarak kesin tanıya varılamayan pigmentli lezyonların doğru tanı sıklığı oranı %60'dan %93'e yükseltilebilmektedir.³⁴ Dermatoskopiye bağlı olarak klinik tanı oranı yükselmesi farklı lezyonlarda farklı olmaktadır:²³

Junctional nevus	% 70-82
Mavi nevus	% 65-90
Spitz nevusu	% 45-93
LMM	% 67-88
YYM	% 46-80
Nodular melanoma	% 50-70

Ancak araştırmacılara göre kesin tanı bu başarılı sonuçlara rağmen yine de dermatoskopik tanıyla birlikte mevcut olan diğer tanı ölçütlerinin eşzamanlı değerlendirilmesi sonunda konmalı ve dermatoskopik tek bir ölçütün kesin tanı için yalnız başına yeterli olacağı aşırılığına kaçılmamalıdır.^{2,34}

DERMATOSKOPİNİN KULLANIM ALANLARI

Dermatoskopinin kullanım alanları şu şekilde özetlenebilir:

1. Erken (early, initial) melanomun tanısını sağlar. Işınsal yayılım ve kara noktalar klinikman fazla suspekt olmayan pigment gösterilerinin yüksek inisyel melanom tehlikesi taşıdığını gösterir ve lezyonun derhal çıkartılmasının gerekliliğini ortaya koyar.^{7,32,34}

2. Melanom ile naevus naevocellularis'ler ve psödomelanositer gösterilerin (pigmentli bazalyoma, trombozlu eruptif hemangiyom, angiyokeratomlar, verruka seborroika ...) ayırıcı tanısını sağlar.^{7,23}

3. Çıkartılması gereken naevus naevocellularis'in belirlenmesini sağlar. Klinik olarak atipik olduğu düşünülen naevus naevocellularis'in dermatoskopiyle incelenmesi sonucu operatif çıkarma gerekliliğine karar verilebilir veya karar değiştirilebilir.⁷

4. Çıkartılması şart olmayan ancak özellik gösteren naevus naevocellularis'lerin izlenmesini sağlar. Kozmetik veya diğer nedenlerle uzaklaştırılmayan melanositler

değişikliklerin dermatoskopik protokol ve fotodokumentasyon ile izlenmesinde kullanılır.⁷

5. Tırnak sinusu damarları incelemesi yapılabilir; lupus eritematodes ve skleroderminin ayırımında kullanılabilir,²⁴ çeşitli hastalıklarda kapillarların incelemesinde yararlanır.²⁹

6. Genital verruka,³¹ bazalyoma residivi kontrolü ve trikotillomani tanısında⁷ yararlanılabilir.

DERMATOSKOPİNİN SINIRLARI

Bu kadar çok avantajı olduğu belirtilen dermatoskopinin tam anlaşılabilmesi için ulaştığı ve ulaşabileceği sınırların da belirtilmesi yararlı olacaktır. Dermatoskopinin en önemli sınırını iyi pigmentli olmayan deri gösterileri oluşturur. Tanıya varmak için lezyondaki pigment örneğinin belirlenebilmesi ve bunun için de deri gösterisinin iyi derecede pigment içermesi gereklidir.⁷ Çok açık renkli dermal nevus gibi naevus naevocellularis'lerde açık renkli verruca seborrhoica senilis'lerde ve amelanotik melanomda dermatoskopi ile tanısal avantaj sağlanamayabilir.³³ Nodular deri değişiklikleri de dermatoskopun dikkatli kullanılması gereken gösterilerdir. Diaskopun tam olarak yassı biçimde uygulanamaması dolayısıyla tanıda çok önemli olan lezyondan normal deriye geçiş sınırı belirgin olarak saptanamayabilir. Yine pigmentli nodular deri gösterilerinde patolojik değişiklikler her zaman epidermal ve yunksiyonal zonda oluşmadığından dermatoskopun melanom tanısında en önemli bulguları elde ettiği bu katman düzeyinden bilgi elde edilemez⁷ ve dolayısıyla bu tip durumlarda dermatoskoptan yararlanılamaz. Dermatoskopinin sınırlarına göz attığımızda yöntemin çok küçük oran tutan belli olgular dışında başarılı olduğunu görüyoruz. Ancak dermatoskop her ne kadar klinik tanı olanaklarını mükemmelleştiren bir yöntem ise de preoperatif tanı doğruluk sıklığı oranını % 100'e ulaştıramadığını da unutmamak gerekiyor.²³

YÖNTEMİN ADIYLA İLGİLİ TARTIŞMALAR

Auflichtmikroskopie, incident light microscopy, skin microscopy, direct microscopy of skin, surface microscopy, epilumineszenzmikroskopie, intravitale makropographie, oil epiluminescence microscopy, dermoscopy ve magnified oil immersion diascopy gibi terimler eşanlamlıları olarak kullanılmaktadır.^{4,7,8,10,33} Ancak bu terimlerden hiçbiri yöntemi tanımlama özelliğine sahip değildir. Ayrıca diğer normal mikroskopik deribakısı yöntemleri ile ayırım sağlayamayan bu terimlerin kullanılması karışıklığa da neden olmaktadır. Buna örnek olarak Angloamerikan deribilim yazı-

nında en yaygın olarak kullanılan "yüze mikroskopisi (*surface microscopy*)" terimi verilebilir. Dermatoskopi yönteminde derinin yüzeyi değil, olduğunca içi, dermoepidermal bağlantı alanı ve yüzeysel dermis görülmeye çalışıldığından bu terim yöntemi hiçbir surette temsil etmemekte, derinin yüzey profilini incelemeye dönük yöntemlere daha iyi uymaktadır. Wolff grubu 6-40 kere büyütmeli portabel olmayan binokular yüzey mikroskopisi aygıtı ile uygulanan yöntem "epiluminessensmikroskopisi (üstten aydınlatma mikroskopisi)" adını vermiş ve bu terim uluslararası belli bir destek bulurken,^{10,26,34,35} Alman deribilim yazınına da Almanca'sı olan "auflichtmikroskopie" biçiminde girmiştir.^{3,20,21,33} 1980'li yılların başından itibaren büyük kliniklerde pigmentli deri değişikliklerinin preoperatif klinik tanısında dermatoskopi-den yararlanılmaya başlanmıştır. Ancak kullanımdaki binokular aygıtların pahalı oluşu ve portabel olmayışları nedeniyle kliniklerin dışında yaygın kullanım olanağı bulunamamıştır. Bu mahsuru ortadan kaldırabilmek amacıyla oftalmoskop tarzında küçük taşınabilir ve relatif olarak ucuz aygıtlar piyasaya çıkarılmıştır. Bu cihazlar ile görüntünün unilokular oluşu ve gerçek görüntünün doğrudan fotodokumentasyonunun yapılamaması gibi mahsurlar nedeniyle bilimsel açıdan istenen düzeyde sonuç alınamamaktaysa da günlük pratik uygulamalar ve tarama tarzında araştırmalar yapılabilir. Bu portabel yeni cihaza dermatoskop adı verilerek piyasaya sürülmüştür.⁷ Dermatoskopi teriminin dolaylı olarak bu yeni cihaza bağlanmak istenmesi kanımızca bilimsel kaygılardan ötede adeta ticari bir hava taşımaktadır. Tam belirleyici ve tanımlayıcı bir terim bulunmadığına göre terimbilim geleneklerine göre yöntemin ilk uygulamada aldığı adın kullanımı daha uygun olacaktır kanaatindeyiz. Kaldı ki bazı araştırmacılar da görüşümüze uyar şekilde portabel olmayan binokular yöntem "dermatoskopi" adını vermektedirler.¹⁹ Dermatoskopi yönteminin deskriptif açıdan en doğru ifadesi ve aynı zamanda da tanımlaması kanımızca Üstten Aydınlatmalı, Yağlı Diaskopik, İntravital Deri Stereomikroskopisi veya kısaca "Yağlı Diaskopik Stereomikroskopisi" olmalıdır. Terimin stereomikroskopisi uygulanmayan unilokular sistemleri de kapsamı düşünülürse yöntem "Yağlı Mikrodiaskopisi" veya "Yağlı Diaskopik Mikroskopisi" adının verilmesi de düşünülebilir.

SONUÇ

1991 yılından bu yana Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalında da kullanılmakta olan dermatoskopi yöntemi, klinik çalışmalarımızın gözlemleriyle süslenmiş olan bu konuşmayla tanıtılmaya çalışılmıştır. Pigmentli oluşumların tanı ve ayırıcı tanısında büyüteç ile sınırlı kalmamak gerektiği ortaya konmuş, noninvazif olarak daha derin inceleme olanağı veren ayrıca bilimsel dokumentasyona da elverişli bu basit yöntemin yararları vurgulanmıştır.

Kaynaklar

- 1— Altmeyer P, Luther H, Hoffmann K, El-Gammal S, Bacharach-Buhles M: Möglichkeiten und Grenzen neuerer Verfahren in der Diagnostik des malignen Melanoms. *Hautarzt* (Suppl.X) 1990;41: 83-85.
- 2— Bahmer FA, Fritsch P, Kreuzsch J, Pehamberger H, Rohrer C, Schindera I, Smolle J, Soyer HP, Stolz W: Terminology in surface microscopy. *J Am Acad Dermatol* 1990;23: 1159-1162.
- 3— Bahmer FA, Fritsch P, Kreuzsch J, Pehamberger H, Rohrer C, Schindera I, Smolle J, Soyer HP, Stolz W: Diagnostische Kriterien in der Auflichtmikroskopie. *Hautarzt* 1990;41: 513-514.
- 4— Bahmer FA, Rohrer C: Video-Auflichtmikroskopie der Haut. *Akt Dermatologie* 1990;16: 274-275.
- 5— Bauer H: *Farbatlas der Kolposkopie*. Stuttgart, Schattauer, 1976.
- 6— Braun-Falco O, Landthaler M, Hölzel D, Korz B, Schmoeckel C: Therapie und Prognose maligner Melanome der Haut. *Dtsch Med Wochenschr* 1986;11: 1750-1756.
- 7— Braun-Falco O, Stolz W, Bilek P, Merkle T, Landthaler M: Das Dermatoskop. *Hautarzt* 1990;41: 131-136.
- 8— Cohen DE: In vivo cutaneous surface microscopy: Revised nomenclature. *Int J Dermatol* 1993;32: 257-258.
- 9— Epstein E: Magnifiers in dermatology: A personal survey. *J Am Acad Dermatol* 1985;13: 687-698.
- 10— Fitzpatrick TB: Epiluminescence microscopy: noninvasive diagnosis of melanoma. *Dermatol Capsule Comment* 1992;14: 1-3.
- 11— Fritsch P, Pechlaner R: The pigment network: a new tool for the diagnosis of pigmented lesions (abstract). *J Invest Dermatol* 1980;74: 458.
- 12— Fritsch P, Pechlaner R: Differentiation of benign from malignant melanocytic lesions using incident light microscopy. In: Ackerman AB. (ed.): *Pathology of Malignant Melanoma*. New York, Masson, 1981; 301-312.
- 13— Goldman L: Some investigative studies of pigmented nevi with cutaneous microscopy. *J Invest Dermatol* 1951;16: 407-410.
- 14— Goldman L: Direct microscopy of skin in vivo as a diagnostic aid and research tool. *J Dermatol Surg Oncol* 1980;6: 744-746.
- 15— Haas N: Mikrotopographie der Hautoberfläche und des Pigmentnetzes. *Aerztl Kosmetol* 1988;18: 137-147.
- 16— Hinselmann H: Die Bedeutung der Kolposkopie für den Dermatologen. *Dermatol Wochenschr* 1933;96: 533-545.
- 17— Hübner PD: Die stereoskopische Photographie der Hautoberfläche. *Dermatol Z* 1911;18: 24-26.
- 18— Jacoby H: Arterielle Verschlusskrankheiten und ihr Kapillarbild in Ruhe und nach Belastung. *Med Welt* 1964;14: 762-764.

- 19— Knoth W, Boepple D, Lang WH: Differential diagnostische Untersuchungen mit dem Dermatoskop bei ausgewählten Erkrankungen. *Hautarzt* 1979;30: 7-11.
- 20— Kreusch J, Rassner G: Das auflichtmikroskopische Bild lentiginöser Junctionsnaevi. *Hautarzt* 1990;41: 274-276.
- 21— Kreusch J, Rassner G: *Auflichtmikroskopie pigmentierter Hauttumoren*. Stuttgart, Thieme, 1991
- 22— Mackie RM: An aid to the preoperative assessment of pigmented lesions of the skin. *Br J Dermatol* 1971;85: 232-238.
- 23— Mackie RM: Skin Surface Microscopy. *Türk J Dermatopathol* 1992;1: 80-81.
- 24— Minkin W, Rabhan NB: Office nail fold capillary microscopy using ophthalmoscope. *J Am Acad Dermatol* 1982;7: 190-193.
- 25— Oelzle FW: Mikroskopische Neuerungen für Dermatologen. *Dermatol Wschr* 1928;87: 1639-1645.
- 26— 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.
- 27— Rassner G: Früherkennung des malignen Melanoms der Haut. *Hautarzt* 1988;39: 396-401.
- 28— Rhodes AR, Weinstock MA, Fitzpatrick TB, Mihm MC, Sober AJ: Risk factors for cutaneous melanoma. A practical method of recognizing predisposed individuals. *JAMA* 1987;258: 3146-3154.
- 29— Ryan TJ: A study of the epidermal capillary unit in psoriasis. *Dermatologica* 1969;138: 459-472.
- 30— Saphier J: Die Dermatoskopie. I. Mitteilung. *Arch Dermatol Syph* 1921;128: 1-19.
- 31— Sedlacek TV, Cunnane M, Carpiello V: Colposcopy in the diagnosis of penile condyloma. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154: 494-496.
- 32— Soyer HP, Smolle J, Kerl H: Early diagnosis of malignant melanoma by surface microscopy. *Lancet* 1987; 803.
- 33— Soyer HP, Smolle J, Kresbach H, Hödl S, Glavanovitz P, Pachernegg H, Kerl H: Zur Auflichtmikroskopie von Pigmenttumoren der Haut. *Hautarzt* 1988;39: 223-227.
- 34— Steiner A: Verbesserung der präoperativen Diagnostik von pigmentierten Hautläsionen durch die Epilumineszenzmikroskopie. *Schrifttum und Praxis* 1990;21: 127-128.
- 35— Steiner A, Pehamberger H, Wolff K: In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. II. Diagnosis of small pigmented skin lesions and early detection of malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1987;17: 584-591.
- 36— Weidner F, Hornstein OP, Biscof GM: Zur Treffsicherheit der klinischen Diagnose bei malignen Hautmelanomen. *Dermatol Monatschr* 1983;169: 706-710.

PSORİASİS PATOGENEZİNDE PSİKONÖROİMMÜNOLOJİNİN YERİ

Prof. Dr. Eugene M. FARBER

Vücut ve zihin fonksiyonlarının birbirlerini oldukça etkileyebildikleri çeşitli araştırmalarla gösterilmiştir. Emosyonel durum bağışıklık sisteminde de değişiklik meydana getirebilmektedir. İmmünologlara en çok sorulan sorular olumlu bir kişilik yapısının veya acı, depresyon ve anksiyete durumlarının infeksiyonlara, allerjilere, otoimmüniteye, hatta kansere karşı direnci etkileyip etkilemediğidir.

Psikonöroimmünoloji, zihin ve beden fonksiyonları arasındaki etkileşimi, nörolojik, endokrin ve immün sistemler açısından inceler.¹

Psoriasisın ortaya çıkmasında genetik ve çevresel faktörler arasında stres önemli bir yer tutar. Deriyi travmatize eden eksogen uyarıların travma bölgesinde psoriasis gelişmesine yol açması, Koebner fenomeni olarak bilinmektedir. Stres psoriasis patogenezinde yer alan bir endogen faktördür. Farber, endogen Koebner kavramını ortaya atarak, streptokok infeksiyonlarının ve lityum gibi çeşitli ilaçların gerçekte aynı etkiyi yapan endogen uyarımlar olarak kabul edilmesini gerektiğini öne sürmüştür.²

Stres anında ACTH, katekolaminler ve asetilkolin gibi hormonlar salgılanmaktadır.³ Bu klasik yanıtı ek olarak, immün sistemde de değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bunlar arasında interferon sentezinin aktive olması, lenfositlerde mitogenik yanıtın azalması ve nötrofilik fagositozun artması yer almaktadır.⁴ Stres sonucunda beyindeki nöropeptitlerden zengin özel bölümler de uyarılmaktadır. Yüksek kortikal düzeyde, böbrek üstü bezinde ve serumda substans P düzeyinde değişimler saptanmıştır.⁵ Beyindeki nörokimyasal değişikliklerin derideki periferik etkileri son yıllarda arka boynuzdaki opioid internöronları da kapsayan bir nöroanatomik mekanizmaya dayandırılmaktadır.⁶ Bu internöronların medulla spinalisteki P maddesi ile anatomik bağlantısı bulunduğundan, deride nöropeptitlerin salgılanmasını tetikleyebilirler. Bu varsayımın dayanağı, üst merkezlerin uyarılması sonucunda arka kök

nöronlarının zararlı uyarılara yanıtının azalması ve yanı sıra artritin de aktive olmasıdır.^{7,8}

Psoriasisin etyopatogenezi nöropeptitlere bağlı nörojenik inflamasyona dayanmaktadır.² Bu teoriye göre derideki duysal sinirlerden salgılanan P maddesi ve diğer nöropeptitler lokal inflamasyona yol açarak psoriasis tetiklemektedir. Deride bulunan ve psoriatik deride fonksiyonel değişikliğe uğradıkları bilinen çeşitli hücreler duysal nöropeptitler tarafından etkilenmektedir (Tablo I).

Tablo I. Duysal Nöropeptitlerin Deri Hücreleri Üzerindeki Etkileri

Hücre Tipi	Fonksiyon Değişikliği
Keratinositler	Çoğalma Sitokin salgılanması
Fibroblastlar	Çoğalma
Endotel hücreleri	Çoğalma Gevşeme Permeabilite
Makrofajlar	Fagositoz
Mast hücreleri	Degranülasyon Çoğalma
Monositler	Kemotaksi Sitokin salgılanması
Nötrofiller	Kemotaksi
Lenfositler	Çoğalma İmmünglobülin sentezi

Böylece psoriasis patogenezinin temel özelliği olan keratinositlerin aşırı çoğalmasını P maddesi ve vazoaktif intestinal peptitler uyarılmaktadır.^{9,10,11} P maddesinin degranülasyonu ve mast hücrelerinin çoğalmasını uyarıcı etkileri psoriasisli hastalarda gözlenen karakteristik mast hücresi değişikliklerini açıklayabilir.¹² Psoriatik lezyonların daha fazla duysal sinir lifi içerdikleri, hiperproliferatif tablolarda sempatik sinirlerin yanı sıra P maddesini içeren sinir liflerinin de artmış olduğu gösterilmiştir.^{13,14} Yüzeysel sinirleri etkileyen mekanik uyarının Koebner reaksiyonuna yol açabilmesi, deride nörojenik inflamasyona ait elemanların (sinir uçları, nöropeptitler ve hedef hücreleri) bulunduğunu ve bunların psoriasis lezyonlarında artmış olduğunu gösterir.¹⁵

Diz ekleminden ameliyat olan iki hastada ameliyatı izleyen ikinci ve dördüncü haftalar arasındaki sürede anestezi uygulanan bölgedeki psoriasis lezyonlarının kaybolduğu gözlenmiştir. Meme kanserini nedeniyle sağ mastektomi yapılan ve bu sırada interkostobrakiyal sinir hasarı gelişen bir hastanın sağ kolundaki psoriasis lezyonları ameliyattan bir süre sonra iyileşmeye başlayıp onsekiz ay içinde tamamen iyileşmiştir. Bu arada her üç hastanın da diğer ekstremitelerinde hiçbir değişiklik gözlenmemiştir.

Bu gözlemler duysal sinir liflerinin psoriasis patogenezinde önemli rol oynadıklarına işaret etmektedir. Stres kadar, ilaçlar ve bakteriyel enfeksiyonlar da duysal sinir liflerinden nöropeptit salınımını uyararak endogen Koebner reaksiyonuna yol

açarken, deride doğrudan meydana gelen hasar, duysal sinir liflerini etkileyerek eksojen Koebner'e neden olur.

Lokal duysal sinir terminallerindeki nöropeptitleri azaltıcı etkiye sahip olan kapsaisin (trans-8-metil-N-vanilil-G-nonenamid) psoriasis tedavisinde topikal olarak kullanılmıştır.¹⁶ Yararlı etkisine karşılık, yerel uygulama sırasında hastaya rahatsızlık vermesi nedeniyle kullanımı kısıtlanmaktadır. Psoriasis tedavisinde bir diğer nörokimyasal yaklaşım da spesifik reseptör antagonistlerinin kullanılmasıyla nöropeptitlerin etkisinin bloke edilmesidir.¹⁷

Nöropeptitlerin psoriasis patogenezindeki rollerinin açıklığa kavuşmasıyla yeni tedavi seçeneklerinin doğacağı kuşkusuzdur.

Kaynaklar

- 1— Farber EM, Lanigan SW, Rein G: The role of psychoneuroimmunology in the pathogenesis of psoriasis. *Cutis* 1990;46: 314-316.
- 2— Farber EM, Nickoloff BJ, Recht B ve ark: Stress, symmetry and psoriasis: possible role of neuropeptides. *J Am Acad Dermatol* 1986;14: 305-311.
- 3— Moore RY, Bloom FE: Central catecholamine neuron systems: anatomy and physiology of the norepinephrine and epinephrine systems. *Annu Rev Neurosci* 1979;22: 13-168.
- 4— Palmblad JE: Stress-related modulation of immunity. *Cancer Detect Prev Suppl* 1987;1: 57-64.
- 5— Oehme P, Hecht K, Diesche L: Substance P- new aspect to its modulatory function. *Acta Biol Med Ger* 1980;39: 469-477.
- 6— Farber EM, Rein G, Lanigan SW: Stress and psoriasis: psychoneuroimmunological mechanisms. *Int J Dermatol* (Baskıda).
- 7— Gerhart KD, Yezlerski RP, Wilcox TK: Inhibition of primate spinothalamic tract neurons by stimulation in periaqueductal gray. *J Neurophysiol* 1984;51: 450-466.
- 8— Levine JD: Adjuvant-induced arthritis in rats. *J Immunol* 1985;135: 843-849.
- 9— Wilkinson DI: Mitogenic effect of substance P and CGRP on keratinocytes. *J Cell Biol* 1989;107: 509.
- 10— Haegerstrand A, Jonzon B, Dalsgaard CJ ve ark: Vasoactive intestinal peptide stimulates cell proliferation and adenyl cyclase activity of cultured human keratinocytes. *Proc Natl Acad Sci* 1989;86: 5993-5996.
- 11— Erjavec F, Lembeck F, Irman IF: Release of histamine by substance P. *Naunyn Schimiedebergs Arch Pharmacol* 1981;317: 67-70.
- 12— Rein G, Korins K, Karasek M: Sensory neuropeptides enhance survival of human skin mast cells in tissue culture. *J Cell Biol* 1988;107: 701a.
- 13— Naukkarinen A, Nickoloff BJ, Farber EM: Quantification of cutaneous sensory nerves and their substance P content in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1989;92: 126-129.

- 14– Kishimoto S: The regeneration of substance P containing nerve fibers in the process of burn wound healing in guinea pig skin. *J Invest Dermatol* 1984;83: 219-222.
- 15– Horn KL, Crumley RL: The physiology of nerve injury and repair. *Otolaryngol Clin North Am* 1984;17: 321-333.
- 16– Bernstein JE, Parish LC, Rapaport M: Effect of topically applied capsaicin on moderate and severe psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1986;15: 504-507.
- 17– Marcusson JA, Lazega D, Pert CB ve ark: Peptide T and psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1989;146: 117-121.

METASTATİK MALİGN MELANOM TEDAVİSİNDE YENİ BİR İLAÇ: FOTEMUSTİN

Prof. Dr. Jean CIVATTE

Fotemustin yeni bir antineoplastik nitrosüre, Fransız Servier Laboratuvarı tarafından geliştirilmiş (S 10.036) bir nitrogen mustard türevidir. Aynı gruptaki diğer ilaçlara göre çok daha az mutajenik etkiye sahip olup ayrıca güçlü bir kanser ilacıdır. Kan-beyin seddini aşabilmektedir. Bu nedenle melanom olgularında kullanımı, özellikle metastatik olgularda ve daha ziyade de beyin metastazlarında yararlı olabilecektir.^{1,2} Ayrıca diğer beyin tümörlerinde, lenfoma ve bazı akciğer kanserlerinde de etkili olduğu görülmüştür.³ İlacın yegane toksik etkisi sınırlı düzeylerde bir trombositopenidir. Ancak bu durum 3-4 hafta sonra gelişmektedir ve her zaman reversibl karakterdedir. Buna karşın lökopeni ve anemi hafif olarak gözlenmektedir.⁴ Nefrotoksik etkisi ise yoktur. Transaminaz düzeylerinde hafif bir yükselme görülebilir. İlaça bağlı bulantı ve kusma hafif olup kolaylıkla kontrol edilebilmektedir. Toksikiteye bağlı herhangi bir ölüm olgusu bildirilmiş değildir.

Tedavi ayaktan uygulanabilmekte ve hastalarca kolaylıkla tolere edilebilmektedir. İlaç dozu IV olarak bir saat içerisinde verilecek şekilde 100 mg/m²'dir. Uygulama haftada bir olmak üzere 3 kez gerçekleştirilir. Yanıt alınan hastalarda ilk uygulama küründen sonra 4-5 haftalık bir dinlenme süresini izleyerek 1-2 yıl süreyle 3 haftada bir injeksiyon şeklinde idame tedavisi uygulanır.⁵

Bizim çalışma grubumuz Fransa'daki farklı 28 tedavi kurumunda izlenmekte olan 169 hastada araştırma yürütmüş, bu olguların 153'ü değerlendirmeye alınabilmiştir. Bu hastaların çoğunluğu yarım gün hastaneye yatırıldıktan sonra yalnızca fotemustin tedavisi görmüşlerdir (monokemoterapi). Ortalama yanıt oranı % 24.2 olup 34 olguda kısmi, 3 olguda ise tam yanıt elde edilmiştir. Ortalama yanıt süresi ise 22 hafta olup 7 ile 80 hafta arasında değişmektedir. Global olarak yanıt oranları serebral olgular için % 25, viseral olgularda % 19.2 ve nonviseral (örneğin kutanöz, subkutanöz, lenf nodülü veya kemik metastazları gibi) olgularda 31.8 olarak saptan-

mıştır. Yanıt oranı önceden kemoterapi görmemiş olgularda belirgin derecede daha yüksek bulunmuştur (% 30.7).²

Buna karşın İngiltere'de Retsas, değerlendirmeye aldığı olasılıkla genel durumları bozuk 24 hastada yalnızca % 16.7 gibi bir yanıt oranı bildirmiştir (beyin metastazlarında % 8.7).⁶ İsviçre'de, Apro değerlendirmeye alınan 30 olguda % 20 yanıt elde etmiştir (serebral metastazlarda yanıt oranı ise % 14.3 bulunmuştur). Almanya'da Schallreuter değerlendirmeye alınan 40 hastada % 27.5'lik bir yanıt oranı bildirmektedir (serebral metastazlarda ise bu oran % 35 bulunmuştur).⁷ Bir başka Avrupalı grup (E.O.R.T.C) izledikleri 54 olguda % 20 global ve serebral yanıt oranı bildirmektedirler.

Fotemustin ve dacarbazin (DTIC) birbirlerinin toksik etkilerini potansiyelize etmediklerinden dissemine malign melanom olgularında bu ilaçlardan elde edilecek yanıt oranlarını ve ortalama yanıt süresini artırmak amacıyla Fransa'da Dr. Avril tarafından 1988 yılında başlatılan multisentrik bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Hastalara birinci ve sekizinci günlerde fotemustine (100 mg/m²) ile 15-16-17 ve 18. günlerde (250 mg/m²) dacarbazin verilmiştir. Değerlendirmeye alınan 103 hastada global yanıt oranı % 27.2, serebral metastazlardaki yanıt oranı ise % 26.3 olarak saptanmıştır.⁴ Aynı yöntemi kullanarak İsviçre'de Lopez-Aliaga tarafından gerçekleştirilen 16 vakalık çalışmada ise yanıt oranı % 26.7 olarak bulunmuş ancak 2 olgudaki beyin metastazlarında yanıt sağlanamamıştır. İtalya'da ise Calabresi 15 hastada % 38.5 total yanıt sağladığını ve bu gruptaki iki beyin metastazı olgusundan birinde yanıt alınabildiğini bildirmiştir.⁸ Chaitchik ise değerlendirmeye aldığı 14 hastada yanıt oranını % 14, beyin metastazlarındaki yanıt oranını ise % 15.4 olarak vermektedir.

Dr. Aamdal başkanlığında Norveç'te yürütülen bir çalışmada dacarbazin (500 mg/m²) ve fotemustine (100 mg/m²) üç saat ara ile üç haftada bir olmak üzere tatbik edilmişlerdir. Total yanıt oranı % 31, serebral metastazlardaki yanıt oranı ise % 20 olarak saptanmıştır. Aynı uygulama tarzı ile gerçekleştirilen başka çalışmalarda elde edilen sonuçlar aşağıdaki gibidir: Thatcher 22 hastada % 41 total yanıt, Israels 32 hastada % 24 total- beyin metastazlarında ise % 25, Gore 26 olguda total % 16.7- beyin metastazlarında ise % 14.3, Pehamberger 19 olguda % 26, Leyvraz 28 olguda total % 14.3 (beyin metastazlarında yanıt alınmamış).

Dissemine malign melanom olgularında fotemustin ve interferon kombinasyonu da denenmiştir. Fransa'da Avril, değerlendirebildiği 10 hastanın hiçbirinde yanıt elde edememiştir. Buna karşın Almanya'da Breitbart 26 olguda % 38.5 ve Kleberg 14 olguda % 37.5 total yanıt oranı bildirmişlerdir. Avril'in çalışmasında fote-

mustin birinci ve sekizinci günlerde kullanılmış dokuzuncu günden itibaren 22. güne kadar 9 M Ünite/gün olarak interferon tatbik edilmiştir. Buna karşın Breitbart birinci ve yirmiikinci günler arasında 10 M Ünite interferon ile birlikte 1-8 ve 15. günlerde fotemustin kullanmıştır. Kleenberg ise 1-29. günler arasında 10 M Ünite/gün olarak interferon ile birlikte 15-22 ve 29. günlerde fotemustin uygulamıştır. Bu sonuçlar interferonun fotemustin sonrasında kullanılmamasını düşündürmektedir.

Fotemustin-dacarbazin-interferon veya fotemustindakarbazin-vindesin, fotemustin-dakarbazin-cisplatinium ya da fotemustin-dakarbazin-tamoksifen gibi başkaca kombinasyonlar da denenmiştir.

Fotemustin-dakarbazin-videsin kullanmış olduğumuz bizim çalışma grubumuzda değerlendirmeye almış olduğumuz 27 olguda % 48 oranında total yanıt elde edilmiştir. Bir başka Fransız araştırma grubunun çalışmasında 13 hasta aynı tedavi ile değerlendirmeye alınmış ve total olarak % 40 yanıt elde edilmiştir.

Fotemustin intralezyonel olarak da kullanılmış olup, Schallreuter'in çalışmasında 7 olguda % 100 lokal yanıt sağlanırken herhangi bir sistemik yarar gözlenmemiştir. Öte yandan fotemustin hepatik melanom metastazlarında hepatik arter içine injekte edildiğinde de etkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda değerlendirmeye almış olduğumuz 13 hastadan üçünde tam, beşinde ise kısmi yanıt elde edilmiştir.

Yukarıda özetlenmeye çalışılan tüm bu sonuçlar fotemustin'in disemine malign melanom olgularında dikkate değer bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir.

Kaynaklar

- 1— Jacquillat C, Khayat D, Banzet P ve ark : Chemotherapy by fotemustine in cerebral metastases of disseminated malignant melanoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990;25: 263-266.
- 2— Jacquillat C, Khayat D, Banzet P ve ark.: Final report of the French multicenter phase II study of the nitrosourea fotemustine in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastases. *Cancer* 1990;66: 1873-1878.
- 3— Frenay M, Giroux B, Khoury S ve ark : Phase II study of fotemustine in recurrent supratentorial malignant gliomas *Eur J Cancer* 1991;27: 852-856.
- 4— Avril MF, Bonnetterre J, Cupissol D ve ark: Fotemustine plus dacarbazine for malignant melanoma. *Eur J Cancer* 1992;28A: 1807-1811.
- 5— Khayat D, Avril MF, Gerard B, ve ark : Fotemustine: an overview of its clinical activity in disseminated malignant melanoma. *Melanoma Research* 1992;2: 147-151.
- 6— Retsas S, Baysliss M, Sheikh N ve ark : Chemotherapy of malignant melanoma; the European experience. *Rev Med Intern* 1990;11: 51-58.

- 7– Schallreuter KU, Wenzel E, Brassow FW ve ark : Positive phase II study in the treatment of advanced malignant melanoma with fotemustine. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991;29: 85-87.
- 8– Calabresi F, Aapro M, Becquart D ve ark: Multicenter phase II trial of the single agent fotemustine in patients with advanced malignant melanoma. *Ann Oncol* 1991;2:377-378.

SAÇLI DERİ DERMATOZLARINDA TOPİK TEDAVİ

Prof.Dr. Atif TAŞPINAR

Deri hastalıklarını, diğer hastalıklardan ayıran önemli özelliklerinden birisi de dış tedavidir. Dış tedavi dışarıdan lokal veya yaygın olarak vücut yüzeyine etkili maddenin uygulanması veya lezyon içi enjeksiyonlar ile yapılan ilaç tedavisini; çeşitli fizik ajanlarla yürütülen fizik tedavi yöntemlerini ve doğrudan derideki patolojik oluşumun tedavisini amaçlayan deri cerrahisi yöntemlerini içermektedir.

Bunlar arasında da *Topik Tedavi* denilen, ilacın deriye sürülmesi ile uygulanan tedavi yöntemleri hem ilacın emilimi ve hem de derinin bu emilime karşı gösterdiği direnç ile sıkıca bağlı bir etkinlik gösterir. Dolayısıyla dış tedavide başarılı olabilmek için öncelikle, mevcut deri hastalığının tanısı doğru biçimde konulup deri döküntüsünün tipi saptanmalı; kullanılacak topik ajanın kullanım prensipleri ve bu hastalık karşısında dermatolojik açıdan ne yapılabileceği bilinmeli; tedavide kullanılacak şimik yapıların etki tarzları hakkında ve tedavinin uygulanmasında fizik biçimler ve bunların özellikleri hakkında detaylı bilgi sahibi olunmalıdır (Tablo I).

Tablo I. Dermatolojik Tedavide Başarılı Olmak İçin Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar

1. Mevcut deri döküntüsünün tipi doğru bir şekilde tayin edilmeli
2. Topik ajanın kullanım prensipleri iyice bilinmeli
3. Dermatolojik olarak ne yapılabileceği iyi bilinmeli
4. Tedavide kullanılacak şimik pek çok maddenin yapısı ve etki biçimi bilinmeli
5. Tedavi uygulamasında fizik biçimler hakkında tam bilgi sahibi olunmalı

Saçlı deri dermatozlarında dış tedavi, vücudun diğer bölümlerinde yerleşen dermatozların tedavilerinden bazı ufak farklarla ayrılmaktadır. Bu farklar, doğrudan doğruya topik tedavi üzerine etkili faktörler açısından ortaya çıkmaktadır. Bu bakımdan, saçlı deride yapılacak topik tedaviyi değerlendirirken, topik tedavi üzerine etkili faktörleri göz önünde tutmak gerekir (Tablo II).

Tablo II. Topik Tedavi Üzerine Etkili Faktörler

1. FARMAKOLOJİK FAKTÖRLER
1.1. Kimyevi yapı
1.2. Eritici içinden konsantrasyon
1.3. Yüzeğe uygulanan miktar
1.4. Eriticinin serbest bıraktığı miktar
1.5. İlacın metabolizması
2. STRATUM KORNEUMUN YAPISI
2.1. Bölgesel farklar
2.2. Nemlilik / Oklüzyon
2.3. Çevresel faktörler (UV, Hiperkeratoz, Bakteriler vb.)
2.4. Yaş (Çocuk / Yetişkin)
2.5. Eriticinin sebep olduğu değişiklikler
2.6. Diğer ilaçların yaptığı değişiklikler
2.7. Hastalığın kendi yapısı (Hyper-,Para-,Or-tokeratotik)
3. DERİYE AİT FAKTÖRLER
3.1. Tedavi edilen deri yüzeyi
3.2. Kıl folikülü sıklığı
3.3. Terbezi folikülü sıklığı
3.4. Derinin kan akını (Rezorpsiyon ve ısı)
3.5. pH
4. TEDAVİ PROGRAMI
4.1. Uygulama sıklığı
4.2. Uygulama ritmi
4.3. Devamlı / Kısa süreli tedavi

Tablo III. Topik Tedavi Açısından Saçlı Derinin Özellikleri

1. YAPISAL ÖZELLİKLER	2. PSİKOSOSYAL ÖZELLİKLER
<ul style="list-style-type: none"> ● Kıl folikülü çokluğu ● Yağ bezi çokluğu ● Damar zenginliği ● Saçların mekanik engeli 	<ul style="list-style-type: none"> ● Yağlı uygulama zorluğu; ● Renkli uygulama zorluğu; ● Kokulu uygulama zorluğu.

Bu genel bilginin ışığı altında saçlı deri incelenecek olursa, topik tedavi açısından şu özellikleri taşıdığı dikkati çeker (Tablo III).

Her şeyden önce saçlı derinin ince yapısına dikkat edilecek olursa diğer vücut bölgelerinden şu farklarla ayrıldığı görülür. Saçlı deri öncelikle kıl foliküllerinden zengindir. Bu zenginlik aynı zamanda yağ bezlerinin kıl çevresinde diğer bölgelere bakarak daha büyük ve daha gelişmiş olarak bulunmasıyla birlikte gösterir. Ayrıca saçlı deri epidermis altı yapısı damar ağlarından da diğer vücut bölümlerine kıyasla oldukça zengin bulunmaktadır.

Kıl folikülünün bol bulunması, dıştan uygulanan preparatların trans geçişinde hızlandırıcı ve kolaylaştırıcı bir rol oynar. Dolayısıyla saçlı deriye uygulanan her türlü preparatın emilmesi hem daha çabuk ve hem de çok olmaktadır. Bu ise kuşkusuz uygulamada doz ayarlanmasını gerektiren önemli bir faktördür.

Bölgede, sıklığı kişiden kişiye değişmekle beraber, saçların genellikle bulunması, dış tedaviyi dolaylı olarak etkileyen başka önemli bir faktördür. Çünkü saçlar sık ve çok bulduklarında saçlı deriye ulaşmak ve ilacı uygulamak son derece zordur. Ayrıca uygulamada yıkanınca kolaylıkla saçlardan temizlenen bir preparatın kul-

lanılması da gerekir. Bunlar ise kılsız derideki uygulama ile karşılaştırıldığında saçlı derinin topik tedavisinde göz ardı edilemeyecek zorlukları ortaya çıkartmış olur.

Saçlı deride damar ağlarının zengin olarak bulunması uygulamada zorluk çıkartmamakla birlikte emilimde kolaylığı ve sistemik etki görülme şansını artırarak, dağılık ve istenmeyen etkilerin görülmesine sebep olabilir.

Psikososyal olarak, saçlı derinin görünen bir vücut bölümü ve özellikle saçların herkes için önemli bir kozmetik unsur olması dış uygulamayı oldukça zorlaştırır. Yağlı merhemler, kokulu maddeler, renkli ve boyayıcı ilaçların uygulanması kişi tarafında tepki ile karşılanabilir.

Bu bakımdan saçlı deride hastalık ne olursa olsun, dış tedavi açısından kullanılacak ilacın, toplum içinde kullanılabilir olması, saçlardan kolay temizlenebilme özelliği taşıması, uygulamada saç engelini aşabilecek şekilde bir form halinde hazırlanması ve dozunun uygulama anında çok iyi ayarlanması gerekir (Tablo IV).

*Tablo IV. Saçlı Deride
Kullanılacak İlacın Özellikleri*

1. TOPLUM İÇİNDE KULLANILABİLİR OLMA

- Kokusuz
- Renksiz
- Görünüşe etkisiz

2. KOLAY TEMİZLENEBİLİR OLMA

3. SAÇLI DERİ İÇİN UYGUN FİZİK FORM

Saçlı deri dermatozlarını diğer vücut bölümlerinde oturan dermatozlardan so-yutlamak ve ayrı bir tedavi düşünmek kuşkusuz gereksizdir. Dolayısıyla vücudun neresinde olursa olsun yerleşen bir dermatozun genelde tedavisi ne ise saçlı deri lokalizasyonunda da tedavi aynı olmak gerekir. Bu nedenle dermatozları genel olarak ele alıp sadece lokal uygulamada saçlı deri açısından önem taşıyan özellikler üzerinde durulacaktır.

Saçlı deride görülen dermatozlar arasında önemli bir yeri çocuklarda görülen saçlı deri mantar hastalıkları, değişik tip ve boyutta pyodermiler oluşturur. Bunların tedavisi sistemik ve lokal antimikotiklerin kullanılması ile yapılır. Dermatolojik açıdan büyük bir özellik taşımazlar.

Ancak saçlı deride görülen ve görülme sıklığı açısından olduğu kadar tedaviye inatçı olması açısından da önem taşıyan bir grup dermatoz vardır. Bu geniş grubu tedavi açısından tartışırken, ayrı ayrı tanı olarak ele almak yerine, saçlı deride ortaya çıkan ve tedavi gerektiren dermatolojik durumlar olarak değerlendirmek daha uygun olur.

Poliklinikte, günlük hasta muayenesi sırasında, saçlı deriden şikayetle gelen hastaların şikayet konularını genel olarak gruplandırarak olursak, şu tablo ile karşılaşırız.

Birinci grupta saçlı deri ile alakası olmayan ve sadece saçları tutan hastalık vardır. Bu grupta trikoreksisler, kongenital ve çoğu kez herediter saçta ait anomaliler vardır. İkinci grupta ise sadece saçlı deriyi veya saçlı deri ile birlikte saçların kendisini tutan dermatozlar yer alır.

Saçlı deriyi tutan hastalıklara dikkat edilecek olursa bunların da ya belirgin bir deri lezyonu ile birlikte veya nonspesifik belirtilerle seyreden iki ana grup halinde toplanabileceği görülür. Ayrıca, üçüncü bir grup olarak da, saçlı derideki bulguların, saçların dökülmesi ile birlikte seyreden hastalıklar alınabilir.

Saç dökülmesi ile seyreden hastalıklar, tedavi açısından son derece spekülatif konumları ile dikkati çeken hastalıklardır. Sebore, alopesi androjenetik, pelad, postenfeksiyöz alopesiler, postgravidik alopesiler, akne keloid, psödopelad gibi..

Belli başlı bir hastalık tablosuna delalet edecek belirgin deri belirtisi olmadan seyreden ve günlük poliklinik olgularının büyük bölümünü oluşturan saçlı deri dermatozları ise yine iki grupta incelenebilir.

1. Sulantılı, ileri derecede kaşıntılı, yer yer sekonder olarak infekte, yer yer krutlu lezyonlar.

Bu manzara ile polikliniğe başvuran hastalarda çeşitli pyodermiler, folikülitler, bitlenme, kontakt dermatit (PID/AEKD) atopik dermatit, lokal ilaçlara bağlı irritasyonlar vb. düşünülebilir.

2. Yaygın kepeklenme, orta derecede veya şiddetli kaşıntı ile fakat belirgin deri lezyonu bulunmayan olgular.

Seboreik dermatit, basit dermatitler, doğrudan şiddetli sebore..

Belli başlı bir deri hastalığının belirgin lezyonları ile seyreden saçlı deri dermatozları o hastalığın lokal belirtileri ile ortaya çıkarlar. Örneğin psoriasis, liken planus, lupus eritematozus, lupus vulgaris ve benzerleri..

Bu grupların genel olarak tedavi prensipleri ise şu şekilde sıralanabilir.

1. Sulantılı, kaşıntılı, sekonder infekte, yer yer kabuklu lezyonlar.

Bu klinik tablo karşısında yapılacak ilk iş kabukların kaldırılması olmalıdır. Kabukların yumuşatılıp kaldırılması, öncelikle sekonder enfeksiyona mani olmak açısından gereklidir ve;

Acid Salicylique	1 g
Huile de ricin	10 g
Huile d'olive	100 g

S: Dıştan kullanılacak

terkibinden bir yumuşatıcı kullanılabilir. Kullanma şekli, doğrudan doğruya saçlı deriye el ile sürülüp bir kaç saat beklendikten sonra yıkanma şeklindedir.

Ancak bundan sonra ortaya çıkan belirtinin tipine göre bir uygulama söz konusu olabilir. Sulanmanın çok şiddetli olduğu durumlarda, saçların kesilmesi ve yağ pansumanlar önerilebilir. Sulanmanın şiddetli olmadığı durumlarda ise Y/S bazında kremler, gerekli etkili maddeyi içerecek biçimde kullanılmalıdır. Örneğin son derece infekte ise antiseptik bir Y/S kremi, ekzematize bir tablo hakim ise uygun kortizonlu bir krem kullanılabilir.

2. Yaygın kepeklenme orta derece de veya şiddetli kaşıntı ile seyreden ve belirgin deri lezyonu olmayan olgular.

Bu grup olgularda, tedavide kepeklenmenin durdurulması ve kaşıntının dindirilmesi amaçlanmalıdır. Bunun için de genellikle bir seboreik komponent araştırılıp yağ bezlerinin irritasyonuna meydan vermeyecek biçimde yıkanma rejimi uygulanması yanında antiseboreik şampuanlardan istifade edilebilir. Son zamanlarda Çinko tuzu içeren şampuanlara bakarak ketokonazol içeren şampuanların daha etkili oldukları neşredilmektedir. Bu tip şampuanlarla yıkanma düzenli bir biçimde haftada bir kez olarak 4-6 hafta sürdürülmelidir. Bu arada diğer sabun uygulamaları da kesilmelidir. Bu şampuanlarla yıkama, 4-6 haftadan sonra asit karakterli bir sabunla değişimli olarak bir süre daha devam ettirilebilir.

Kaşıntının şiddetle bulunduğu olgularda eğer kaşıntı son derece belirgin ve mahdut bir yerde ise kortizonlu losyonlar kullanılabilir. Ancak kaşıntı yaygın ise hem kepeklenmeyi önleyecek ve hem de kaşıntı üzerinde etkili olabilecek antiseboreik losyonlarla günde 1-2 kez friksiyon tavsiye edilebilir. Böyle antiseboreik losyonlara klasik bir örnek olarak şu formül verilebilir:

Acid Salicylique	/	
Resorcine		aa 1,5 g
Alcool		50 g
Eau de rose		100 g
S.: Diştan kullanılacak.		

3. Belli bir dermatozun saçlı deri lokalizasyonunda tedavi.

Bu durumda tedavi kuşkusuz doğrudan hastalığın kendisine yönelik bir tedavi olmalıdır. Eğer kolay kronik karakter gösteren bir liken, bir psoriasis veya bir DLE ise, topik kortikosteroidler birinci derecede tercih edilen ilaç durumundadırlar. Saçlı derinin bu kronik dermatozlarında düşük güçlü bir kortikosteroid yerine kısa süreli ve çok etkili kortikosteroidlerin kullanılması daha çok tercih edilmelidir. Özellikle beta-metazon valerat ve clobetasol propionate bu konuda tercih edilmelidir. Ancak, saç-

lı deri uygulamasında bu etkili maddenin bir krem ya da pomad şeklinden ziyade özel ekspiyan ile hazırlanan emilimi olduğu kadar saçlı deri için uygulaması da kolay olacak bir losyon formu kullanılmalıdır.

Ayrıca, eğer hastalık etyolojik açıdan belirgin bir etkenle oluşan bir dermatoz ise kuşkusuz tedavide seçilecek preparat doğrudan etkene yönelik bir etkili madde içermelidir. (Antiseptikler gibi..)

4. Sadece saç dökülmesi ile seyreden hastalıklarda tedavi.

Saç dökülmesi denildiğinde akla gelen ilk hastalık pelad için lokal hafif irritasyon tedavileri yanında steroidli pomadlar da son derece etkili olabilmektedirler. Hatta inatçı olgularda kortikosteroidlerin intralezyonel olarak kullanılması da düşünülebilir.

Bu şekilde görülüyor ki, saçlı deride lokalize dermatozlarda, saç tutulması olsun ya da olmasın, belirgin bir deri hastalığına bağlı olan ya da olmayan lezyonlar da özellikle kronik seyirli olanların hemen tümünde birinci derece de tercih edilen topik tedavi ajanı doğrudan doğruya steroid olmaktadır. Bu açıdan ele alındığında topik kortikosteroidlerin iyi değerlendirilmesi ve uygulamanın doğru yapılması açısından bazı genel prensipleri hatırlatmak istiyorum.

Taşıyıcı ve eriticilere göre dermatolojik endikasyonlara bakacak olursak görürüz ki yağ esasında hazırlanan preparatlar daha çok kuru ve kronik dermatozlarda; buna mukabil su esasında hazırlanan preparatlar ise daha çok eksüdatif formlarda kullanılmaktadır. Kortikosteroidler, piyasada yağ ve sıvı bazında hazırlanmış çeşitli formlar halinde bulunmakta ve deride lokal olarak pomad, krem, losyon şeklinde kullanılmaktadırlar. Pomad şeklindeki uygulamalarda, kortikosteroidin yağ bazı içinde hazırlanması söz konusudur. Genellikle bu formda kullanılan metalik yağlar saçlı deri uygulamalarında saçlardan pek kolaylıkla temizlenmezler. Her ne kadar bunların emilimleri deriden daha kuvvetli olursa da saçlı deri de kullanılmaları oldukça zordur. Krem şeklindeki uygulamalarda Y/S fazı kremler ve losyonlar saçlı deride tercih edilerek kullanılırlar.

Diğer yandan saçlı deri için çok miktardaki kıl folikülü emilim üzerinde artırıcı etki yaptığı için oklüzyon uygulaması genellikle pek düşünülmez. Belki alopesi ile seyreden dermatozlarda uygulamada enjeksiyon şeklindeki uygulamalara baş vurulabilir.

Kortikosteroidlerin tedaviye girmesinden bu yana daha stabil ve daha az dozla daha yüksek etki ve aynı zamanda daha az yan etki ve de iyi tolerans için yapılan çalışmalarla pek çok ilaç hizmete sunulmuş bulunmaktadır. Sistemik tedavide olduğu kadar topik tedavide de bu preparatların etkinlikleri, etki derinlikleri ve yan etkile-

ri daima tartışma konusu olmakta, kullanma şemaları üzerinde de halen kesin karara varılmadığı izlenmektedir.

Tablo V. Kortikosteroidlerin Güç Sıralaması

	İNDEKS	YERLİ PREPARAT
Hidrocortisone	1	Locoid 0.1
Methylprednisolone	170	Prednole 0.125-Hexacortone 0.5
Fluorometholone	170	
Dexamethasone	430	
Flucortolone	720	Ultralan 0.250
Triamcinolone acetonide	750	Kenakort-A 0.1-Kenakomb 0.1
Flucinolone acetonide	100	Minalar 0.01 ve 0.025
Halcinonide	1600	Volog 0.1-Betacortone 0.1
Clobetasole butyrate	2630	Eumovate 0.05
Bethametasone benzoate	3470	
Bethametasone valerate	3600	Betnovate 0.1-Celestoderm 0.1
Flumethasone pivalate	3610	Locacortene 0.02
Beklomethasone dipropionate	16600	
Clobetasol dipropionate	18690	Dermovate 0.05

Topik kortikosteroidleri, etki şiddetlerine göre pek çok değişik sınıflama varsa da, hemen herkesçe kabul edilen *McKenzie* güç sıralaması Tablo V'te verilmiştir.

Topik kortikosteroidlerin etkinliklerine göre dermatolojik endikasyonları ise halen tartışmalı olmakla beraber şu şekilde şematize edilebilir (Tablo VI).

Tablo VI. Topik Kortikosteroidlerin Endikasyonları

1. Çok Etkili Kortikosteroidler	
A. Lokalize ve Dirençli Plaklar (Psoriasis, likenifikasyon, DLE ve liken plan)	
B. Hipertrofik sikatrikler (Keloid)	
2. Etkili Kortikosteroidler	
Psoriasis	Likenifikasyon
Liken sklero-atrofik	Liken plan
Püstüloz Palmo-planter	Mikozis fungoides
Granuloma annulare	DLE
3. Orta Etkili Kortikosteroidler	
Atopik Dermatit	İrritasyon dermatiti
A.E.K.D	Nummuler ekzema
Disidrosis	
4. Az Etkili Kortikosteroidler	
Seboreik dermatit	Staz dermatiti
Ano-genital pruriler	

Saurat JH ve ark.: *Précis de Dermatologie et Vénéréologie*. 3. Baskı, Paris, Masson, 1989.

Çok etkili kortikosteroidler daha ziyade kısa süreli tedavi kürleri halinde likenifiye, lokalize, hipertrofik plakla seyreden psoriasis, liken planus, akne keloid, DLE, gibi hastalıklarda önerilmektedir.

Yaygın vücut bölümlerini tutan dermatozların tedavisinde yan etki ve sistemik etki görülmesi riski nedeniyle daha ziyade düşük etkili preparatların tercih edildiği görülmektedir.

Tablo VII. Topik Kortikosteroidlerin Etki Seviyelerinin Karşılaştırılması*

	ÇOK ETKİLİ	ETKİLİ	ORTA ETKİLİ	AZ ETKİLİ	PREPARAT
Beklometazon dipropionate	0.5	0.025	-	-	Beklaron 0.025
Betamethasone benzoate	-	0.025	-	-	
dipropionate	-	0.05	-	-	
valerate	-	0.1	-	-	Betnovate 0.1 Celestoderm 0.1
Clobetasol propionate	0.05	-	-	-	Demovate 0.05
butyrate	-	-	-	0.05	Eumovate 0.05
Dexamethasone	-	-	-	0.01	
Diflorasone diacetate	-	0.15	-	-	Epitopik 0.05
Hidrocortisone acetate	-	-	-	0.5-1	
butyrate	-	0.1	-	-	Locoid 0.1
Fluméthasone pivalate	-	-	-	0.02	Locacortene 0.02
Methylprednisolone	-	-	-	0.25	Prednol 0.125 Hexacortone 0.5
Triamcinolone acetonide	-	0.1	-	-	Kenacort-A 0.1 Kenakomb 0.1
Halcinonide	-	0.1	-	-	Volog 0.1 Betacortone 0.1
Flucortolone	-	0.5	0.2	-	Ultran 0.25
Diflucortolone valerate	0.3	0.1	-	-	Temetex 0.1
Flucinolone acetonide	0.2	0.025	0.01	-	Minalar 0.01 Minalar-25 0.025

*Değerler, eritici içinde yüzde olarak verilmiştir.

Saurat JH ve ark: *Précis de Dermatologie et Vénérologie*. 3. Baskı. Paris, Masson, 1989. esas alınarak hazırlanmıştır.

Kortikosteroidlerin, piyasamızda bulunan preparatlarının etkinlikleri ve değişik tuzlarının arasındaki farklar Tablo VII'de topluca gösterilmiştir.

ALOPESİLERİN CERRAHİ TEDAVİSİNDE DOKU GENİŞLETİCİLERİN YERİ

Prof. Dr. Ali Nihat MINDIKOĞLU

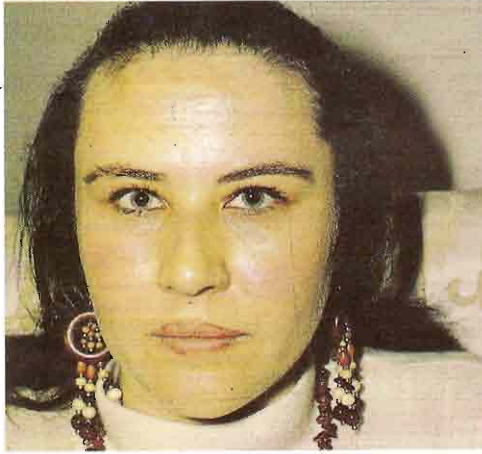
Cerrahi tedaviyi gerektiren alopesilerin sebepleri : Travma (yanıklar dahil), radyasyon, neoplasm ve enfeksiyon olabilir. Alopesilerin tedavisinde bugüne kadar a) Saçlı deriden kaldırılan flapların saçsız bölgeye transferi ve sekonder defekte serbest deri graft'ı transplantasyonu, b) Serbest saç transplantasyonu, c) Ekzizyonlar (serial excision dahil), ve d) Doku genişleticiler. Yukarıda saydığımız metotlardan en başarılısı, son yıllarda uygulama alanı gittikçe artan "Doku genişleticiler (tissue expander)" ile yapılan uygulamalar olmuştur.^{1,2,4,5} Doku genişleticilerle saçlı genişletilmekte ve mevcut kıl foliküllerinin yeniden dağılımı ve yayılımı sağlanmaktadır. Yani yeni kıl folikülleri yaratılmamaktadır. Şahıstaki mevcut kıl foliküllerinden kılsız alanlar da yararlanmaktadır.

Doku genişleticileri klinikte ilk kez Dr. C. Nueman 1957'de kullanmıştır.⁷ Buradaki uygulamada, sağlam cilt altına silikondan bir torba (balon) yerleştirildikten sonra, bu torba ile yine bir silikon ince boru ile bağlı ve cilt altına yerleştirilmiş rezervuarından muayyen aralıklarla serum fizyolojik verilir. Bu işlem haftada bir tekrarlanır. Yapılan tazyikle cilt aşağı yukarı 2-3 kez genişletilir. Bu işlem 6 ila 8 haftada tamamlanır. Yapılan ölçümlere göre, 12 ila 16 cm. çaplı genişletici ile ortalama 6 ila 8 cm. lik bir deri uzunluğu kazanılır. Azami genişlik elde edildikten sonra ikinci bir ameliyatla, doku genişletici söndürülüp dışarı alınır. Aynı seansta genişletilmiş deriden hazırlanan flaplarla, kapatılması gereken defekt veya saçsız alan kapatılır.

Ameliyat Tekniği: Önce kapatılması gereken alan ölçülür. Bu alanın ölçüsüne eşit uzunlukta tabanı olan bir doku genişletici temin edilir. Yalnız, doku genişleticinin konulacağı saçlı deri alanı her zaman istenildiği kadar geniş olmayabilir. Bu daha küçük bir genişletici zorunluğu doğar. Piyasada muhtelif şekillerde doku genişleticiler bulunmaktadır: Yuvarlak, oval, rektangüler, ay şeklinde. Yapılan



Şekil 1. Yanığa bağlı alopesi. 22 yaşındaki kadın hasta. a ve b) Birinci ameliyalla saçlı deriye iki adet doku genişletici konularak 8 haftada ekspansiyon sağlanmıştır. c ve d) İkinci ameliyatla genişleyen deri açılmış ve yaymak için flaplar haline getirilmiştir. Bu ameliyatta alopesi alanları tamamen ortadan kaldırılmıştır. e ve f) Ameliyattan üç ay sonraki görünüm.



şekil 2. Çocuklukta geçirilmiş bir deri hastalığına sonucu alopesi. 32 yaşında kadın hasta. a ve b) Ameliyattan önce; c ve d) Ameliyattan 6 ay sonraki görünüş. Alopesi alanları kalmamıştır.

araştırmalara göre en fazla doku, rektangüler tipteki doku genişleticilerin ekspansiyonundan kazanılmaktadır. Baştaki kapatılacak alanlar genellikle kubbe tarzında olduğundan, genişletici ile saçlı deri en az üç misli genişletilmelidir. Eğer genişletici konan alanımız yetersiz ise, o zaman daha küçük genişletici ile elde edeceğimiz saçlı deri ile saçsız bölgenin bir kısmını kapatabiliriz. Böyle durumlarda, flaplar yerli yerine yerleştirildikten sonra, doku genişletici yine saçsız alanın yanına yerleştirilir ve flap altına bir hemovak (hematomu önleyici diren) konulmasından sonra yara kapatılır. Yara iyileştikten 2-3 ay sonra aynı işlemler tekrarlanır, aynı deri tekrar ge-

nişletilir ve bu deriden de, daha önce kapatılamamış alanların kapatılmasında yararlanır. Seri ekspansiyonların gerektiği şahıslar küçük yaşıta ise, bu şahıslarda scalp çok ince olduğundan, seansların arası en az 6 ila 8 ay kadar olmalıdır.

Subgaleal bölgenin diseksiyonunda künt ve kanamaya sebebiyet verilmeyecek tarzda diseksiyon yapılmalıdır. Doku genişleticinin ilk yerine bırakılmasında içine, torbanın iki tabakasının yapışmasını önleyecek kadar az miktarda serum fizyolojik enjekte edilir. Yara iyileştikten 15-20 gün sonra rezervuarından verilen ilave serumlarla ekspansiyon fazlaştırılır. Bu işlem haftada bir tekrarlanır ve her enjeksiyonda torbanın büyüklüğüne göre 20 ila 50 cc. kadar ilave yapılır. Azami ekspansiyon 6 ila 8 haftada elde edilir. İkinci ameliyatta genişletilmiş saçlı deriden advancement (ilerletici) flaplar hazırlanır. Bu flaplarla, kapatılması gereken alanların üzeri kapatılır. Çıkarılması gereken saçsız alanın flaplara uyacak şekildeki kısmı işaretlenir. Flaplar yerinden çekilir. Saçsız alan eksize edilir. Flaplar tekrar buraya getirilip, diki-
lir.

Genişleyen dokuların histolojik tetkikinde, epidermisin inceldiği fakat dermisin kalınlaştığı tespit edilmiştir. Subcutaneous tabaka atrofiye olmaktadır. Fakat 18 ila 24 ay sonra tekrar preoperatif (ameliyattan önceki) kalınlığa sahip olmaktadır.

Komplikasyonlar: Doku genişleticilerde gittikçe artan deneyimlerimiz sayesinde komplikasyonlar azalmaktadır.^{3,6} Bunlar. a) Sıvı enjeksiyonu esnasında iğnenin rezervuar yerine genişletici torbaya batması, b) Enfeksiyon, c) Yaranın basınçla açılarak torbanın dışı prolabe olması, d) Hematom, e) Flap nekrozu.

Yukarıda saydığımız ve günümüzde oldukça nadir rastladığımız komplikasyonların husule gelmesi durumunda bile, alınacak önlemlerle tedavide gecikme de olsa başarılı sonuca ulaşılmaktadır.

Kaynaklar

- 1— Adson MH, Anderson RD, Argenta LC: Scalp expansion in the treatment of male pattern baldness. *Plast Reconstr Surg* 1987;79: 906.
- 2— Anderson RD: Expansion-assisted treatment of male pattern baldness. *Clin Plast Surg* 1987;14: 477.
- 3— Antonyshyn O, Gruss JS, Mackinnon SE, Zuker R: Complications of soft tissue expansion. *Brit J Plast Surg* 1988;41: 239.
- 4— Argenta LC: Controlled tissue expansion in reconstructive surgery. *Brit J Plast Surg* 1984;37: 520.
- 5— Manders EK, Graham WP, Schenden MJ, Davis TS: Skin expansion to eliminate large scalp defects. *Ann Plast Surg* 1985;12: 305

- 6– Manders EK, Schenden MJ, Furrey JA, Hetzler PT, Davis TS, Graham WP: Soft tissue expansion: concept and complications. *Plast Reconstr Surg* 1984;74: 493.
- 7– Nuemann CG: Expansion of an area of skin by progressive distension of a subcutaneous balloon. *Plast Reconstr Surg* 1957;19: 124.

DERİNİN YAŞ DÖNÜMÜ DEĞİŞİKLİKLERİ

Y. Doç. Dr. Ayşen KARADUMAN, Prof. Dr. Sevinç AKKAYA

DERİNİN YAPISI VE HİSTOLOJİSİ

Epidermis yapısının % 95'ini keratinositlerin oluşturduğu tabakalı skuamöz epitelidir. Gelişim sırasında keratinositler ektodermden köken alırlar ve 4. ayın sonunda neonatal epidermis tamamlanır.¹

Keratinositler 4 tabakada dizilmişlerdir.

- 1) Bazal tabaka(Stratum bazale)
- 2) Skuamöz tabaka(Stratum spinozum)
- 3) Granüler tabaka(Stratum granülozum)
- 4) Nasırlaşmış tabaka(Stratum korneum)

Stratum spinozum ve granülozumun kalın olduğu bölgelerde özellikle ayak tabanını ve avuç içinde stratum lusidum bulunur. Bazal, spinoz ve granüler hücrelerin oluşturduğu kısma Malpighi tabakası denir.²

Bazal tabaka kolumnar ve küboidal tek sıra halindeki hücrelerden oluşur. Hücreler birbirlerine ve yukarıdaki keratinositlere desmozomlarla bağlanır. Hücre içlerinde keratin filamentleri ve tonofibriller vardır.

Stratum spinozum 5-10 sıra poligonal yapıdaki hücrelerin mozaik şeklinde yerleşimi ile oluşur. Hücreler arasındaki desmozomal plaklara tonofibriller yapışarak, hücrelerin stabilizasyonunu sağlarlar.

Granüler tabaka, 1-3 sıra yassı hücre içeren ve içinde keratohyalin adı verilen bazofilik granüller bulunan bir tabakadır.

Skuamöz ve granüler tabakaların birleşim yerindeki keratinositlerde lipid ve nötral şeker içeren *Odland cisimleri* denilen yapılar bulunur. Bunlar epidermal lipidlerin sağlanmasında ve kornifiye tabakanın bariyer fonksiyonunu yerine getirmesin-

de önemli rol oynarlar. Ayrıca intersellüler aralığa geçen lipidler hücrelerin adhezyonunu sağlarlar.^{3,5}

Stratum korneum geniş sitoplazmik organelleri ve nükleusları olmayan, keratini-ze sistemin diferansiye hücreleridir. Yüksek moleküler ağırlıklı keratin filamentlerinden oluşurlar. Bu katta artık keratin filamentleri filagrin denilen proteinlerle birbirine bağlanarak makrofibriller haline gelmişlerdir.^{3,5}

Palmer ve planter bölgede bulunan stratum lusidum eozinofilik homojen bir bölge olarak görülür.

Keratinositler intersellüler aralıktaki lameller lipidlerin degradasyonu ve desmozomal bağlantıların kaybı ile deskuamasyona uğrarlar.

Bir hücrenin bazal tabakadan korneuma kadar gelişimine "Keratinizasyon" denir. Bu geçen süreye ise Epidermal Yenilenme Zamanı denir. Tüm epidermiste bir bazal hücrenin stratum korneuma varış süresi 52-75 gündür. Epidermopoezisi regüle eden çeşitli faktörler vardır. Hücre proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu artıran faktörler:

- a) Epidermal Growth Faktör (EGF)
- b) Transforming Growth Faktör alfa(TGFalfa)
- c) İnterlökinler
- d) Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör
- e) Basic Fibroblast Growth (bFGF)
- f) Prostaglandinler
- g) Poliaminler
- h) Androjenler

Hücre proliferasyonu negatif feedback mekanizması ile inhibe edilir. İnhibe eden faktörler:

- a) Spesifik growth inhibitörler (Chalone)
- b) Katekolaminler
- c) Transforming Growth Faktör beta (TGFbeta)
- d) gamma ve alfa interferonlar
- e) Tümör Nekrozis Faktör (TNF)
- f) Siklik nükleotidlerden cAMP'nin artması
- g) Glukokortikoidler.³

Epidermiste bulunan diğer hücreler ve fonksiyonları:

MELANOSİTLER

Nöral krest kökenli, bazal tabakada bulunan dendritik yapıları ile her yöne pigment ulaştırılan hücrelerdir. Tirozinaz enzimi yardımı ile melanin yapımı ve sekresyonunu melanozomlarda gerçekleştirir. Melaninin en önemli görevi deriyi, ultraviyole ışınlarının zararlı etkilerinden korumaktır. Melanin feomelanin (kırmızı) ve eumelanin (sarı-siyah) olmak üzere iki türdür. Deri rengi melanozom sayısı ve büyüklüğü ile ilgilidir. Normal deride 4-10 keratinosite bir melanosit düşer. Buna Epidermal Melanin Ünitesi denir.^{1,6}

LANGERHANS HÜCRELERİ

Kemik iliğinden köken alan dendritik hücrelerdir. Skuamöz tabakanın üst kısmında yer alırlar. Desmozom, tonofilaman ve melanozomları yoktur. İmmünolojik reseptör yerleri ve immunogenetik işaretleri olan T lenfositlere antijen sunulması ve tanınmasında, sitotoksik ve proliferatif T hücre cevabının oluşmasında rol oynayan hücrelerdir.^{1,6}

MERKEL HÜCRELERİ

Nöral krest veya epitel hücrelerinden köken alan, keratinositlere desmozomlarla bağlanan, non-dendritik nöroendokrin hücrelerdir.

Bunların komşu keratinositlere olan desmozomal bağlantıları ve sitoplazmik uzantıları ile epidermisteki mekanik deformiteleri belirlemek ve bu mekanik güçleri yoğun sitoplazmik granüllerden nörotransmittan maddelerin salgılanmasını sağlayan sinaptik mekanizmaları aktive eden nöral aksiyonlara dönüştürmek en önemli fonksiyonlarıdır.¹

DERMOEPİDERMAL BİLEŞKE

Bazal membran dörde ayrılır.

1-Bazal hücrelerin plazma membranı: Hemidesmozomlar ve anchoring fibrillerden oluşur.

2-Lamina lusida: Lamininden oluşur.

3-Lamina densa: Tip IV kollagenden oluşur.

4-Sublamina densa

Hemidesmozomlar dermis ve epidermisin birbiri ile bağlantısını sağlar.^{1,3}

KIL FOLİKÜLÜ

Bazal keratinositlerden köken alırlar. Embriyonik yaşamın 10.haftasında epidermal hücreler hem yukarıya hem de aşağıya doğru ilerlerler. Dermisteki mezenkimal hücreleri çevrelerler, böylece dermal papilla oluşur. Buradan matriks hücreleri oluşarak kılın tabakaları ve iç kök kılıfı meydana gelir. Dış kök kılıfı ise epidermal kökenlidir. Infundibulum, isthmus ve alt segment olmak üzere üç kısımdır. Dermal papilla vaskülarizasyonu sağlayan kısımdır. Papilla boyunca mitotik aktiviteye sahip matriks hücreleri uzanır. Melanositler bulbusun üst kısmında yer alırlar. Saç rengi kıl shaftındaki melanin miktarı ve dağılımına bağlıdır.¹⁻³

YAĞ BEZLERİ

El ve ayak tabanları hariç tüm deride bulunan, fetal yaşamın 13-15. haftalarında dış kök kılıfından gelişen holokrin organlardır. Sekresyonlarını hücrenin disintegrasyonu ile kıl folikülünün infundibulumuna boşaltırlar.¹

TER BEZLERİ

Ektrin, apokrin ve apoekrin olmak üzere üç tiptir. Ektrin bezler epidermisten gelişir ve mukokutanöz bileşke dışında tüm deride bulunurlar. Bunların görevi ısı regülasyonunu sağlamaktır. Apokrin ter bezleri aksilla, anogenital, periumbilikal bölge ve areolada bulunurlar, kıl folikülünden gelişirler.

Ektrin ter bezi salgısı renksiz, kokusuz ve hipotoniktir. Apokrin salgı ise süt gibi beyaz ve kokuludur.^{1,5}

DERMİS

Dermoepidermal bileşkenin altında kollagen ve elastik lifleri içeren konnektif doku, adneksiyal yapılar, kas, damar ve sinirlerin yer aldığı bir tabakadır. Papiller ve retiküler dermis olarak iki kısımdır. Papiller dermiste tip I kollagen ve tip III kollagen, elastik liflerin ince dalları, ara madde, kapillerler ve fibroblastlar bulunur. Retiküler dermiste ise tip I kollagen ve kalın elastik lifler yer alır.^{1,3}

Kalın kollagen ve elastik lifler deriye paralel yerleşim gösterirler. Fibroblastlar kollagen lifler arasında yer alır. Dermal konnektif dokunun içinde sülfatsız mukopolisakkarid, hiyalüronik asit ve daha az olarak kondroitin sülfatın oluşturduğu ara madde bulunur. Ayrıca kan damarları çevresinde mast hücreleri ve histiyositler bulunur.

Subkutan dokuda, dermal konnektif dokudan köken alan septumlarla ayrılan lobüller içinde gelişmiş adipositler vardır.^{1,3,4}

Büyük arterler genellikle bu septalar içinde yer alır. Arteriol ve venüller ise papiller ve retiküler dermiste pleksuslar halinde bulunurlar.

Lenfatikler, venüller ile birlikte dermis ve yüzeyel pleksuslarda yer alırlar.⁷

Büyük sinirler subkutan yağ dokusu ve derin retiküler dermiste bulunur. Küçük sinir lifleri ise papiller dermise kadar yayılırlar. Ayrıca özel duyuları almaya yarayan sinir sonu organları dermiste sonlanırlar.^{1,2,4}

ZENCİ VE BEYAZ DERİ ARASINDAKİ FARKLAR

Açık beyaz deride melanozomlar bazal tabaka ve Malpighi tabakasında bulunurken, siyah deride tüm epidermiste yaygın olarak yer alırlar. Koyu beyaz deride zencilerinkine benzer dağılım gösterirler. Zencilerde melanozomlar daha büyük ve sayıca fazladır.

Zencilerde deri ekleri daha fazla pigment içerir. Normalde vellus kıl foliküllerinin ampul kısmında melanin içeriği yok iken zenci derisinde pigment mevcuttur. Ayrıca dış kök kılıfında da melanozomlar bulunur.

Beyaz deride stratum lusidum güneş ışığı ile bozulma gösterirken zencilerde çok az değişiklik gösterir ve epidermis nadiren atrofik alanlar gösterir.

Zenci derisinde dermiste daha fazla makrofaj, dev hücreler ile kan ve lenfatik damarları vardır. Fibroblastlar daha çok ve büyük, organelleri daha fazla ve bir yada daha fazla nukleusludur. Dermiste, özellikle perivasküler alanda çok sayıda kollagen ve glikoprotein yapısında lif fragmanları mevcuttur. Bu nedenle zencilerde minimal elastozis görülür. Ektrin ve apokrin bezler zencilerde sayıca daha fazladır.⁸

YENİDOĞANDA DERİ

Neonatal veya yenidoğan dönemi, doğumdan sonraki ilk dört haftaya, infant ise ilk bir yıl içindeki döneme denir.

Bilindiği gibi epidermis ektodermden köken alır. Fetal yaşamda 3.haftada epidermis tek bir tabakadır. Daha sonra bilaminale hale gelir. Yüzeyel tabakaya periderm adı verilir. Periderm, transient membrandaki küboidal hücrelerden, mikrovillusların amniyotik yüzeyinde gelişir. Zamanla düzleşerek deskuamasyona uğrar. Bu deskuame olan hücreler ve sebum birleşerek verniks kazeozayı oluşturur. Verniks kazeoza saçlı deri ve intertriginöz bölgeler dahil tüm deriyi kaplar. Bu, embriyonik epidermisi amniyotik sıvı içinde maserasyondan korur.^{9,10}

5. ayda fetal epidermis tüm karakteristik yapıları ile ortaya çıkar. Fetal epiderminin en önemli özelliklerinden biri glikojen bakımından çok zengin olmasıdır. Karaciğerin olgunlaşmadığı bu dönemde glikojen deposu olarak görev yapar.

Normal bir yenidoğanda, epidermis, deri ekleri, dermoepidermal bileşke tam olarak gelişmiş durumdadır. Sadece epidermiste stratum korneum hücreleri daha uniformdur. Esas değişiklik dermistedir. Dermisin total kalınlığı yetişkinlere göre çok daha azdır. Kollagen lifler daha küçük, elastik lifler tam gelişmemiştir. Prematürelere ise epidermis ve stratum korneum daha ince, intrasitoplazmik keratin lif demetleri daha az ve küçüktür. Dermoepidermal bileşkede sayıca az ve küçük hemidesmozomlar mevcuttur. Normal yenidoğanda stratum korneum tamamen gelişmiştir ve bariyer oluşturma görevini tam olarak yerine getirir. Prematürelere stratum korneum ve epiderminin immatür olması ve normal bariyer fonksiyonunu doğumdan 2-3 hafta sonra yerine getirebilmesi nedeniyle transepidermal su kaybı bu bebeklerde artmaktadır.⁹

Fetusun vücudundaki, kısa, ince ve pigmenti olmayan kıllara lanugo denir. Genellikle 6 ve 7. aylarda dökülürler. Bu kıllar prematürite göstergesidir. Genelde bebekler doğduğunda terminal kıllar azdır. Saçlar telogen safhadadır. Böylece hayatın ilk haftalarında geçici alopesi görülebilir. 4. aydan itibaren telogen ve anagen oranları yetişkin saçlarına benzemeye başlar.

Ektrin ter bezleri fetal yaşamın 28. haftasında anatomik olarak tamamlanır. Ancak, 36 haftadan önce doğan bebekler hipertermiye yanıt olarak yetersizdirler. 36 haftadan sonra yanıt vermekle birlikte tam kapasite değildirler. Bu nedenle bebekleri hipertermiye sokmamak gerekir. Bu durum bebeklerde hiperpreksiye girmeden apneik atakların oluşmasına neden olur.

Yenidoğanda alın termoregülasyon sisteme ait terlemenin merkezi durumundadır. El ve avuç terlemesi ise emosyonel terleme belirtisidir.^{9,11}

Yeni doğan döneminde sebum sekresyon hızı artmıştır. Dihidroepiandrosteron sülfat geçişine bağlı olan sebace bez aktivitesi 1.ayın sonunda azalmaya başlayıp, 1. yılda stabil seviyeye ulaşır.

Yenidoğan Derisinde Görülen Fizyolojik Değişiklikler

Periferal Siyanoz: % 92 bebekte avuç içi, ayak tabanında ve ağız çevresinde görülür. İlk 48 saat içinde normal kabul edilir. Hipotermiye bağlı olarak gelişir ve sıcakla düzelir.

Eritema Neonatorum: İlk 24-48 saat içinde spontan olarak düzelen generalize hiperemidir.

Harlequin Renk Değişikliği: % 5 normal yenidoğanda yaşamın ilk haftasında görülür. Bu fenomen, çocuk bir yanına yatırıldığında vücudun bir yarısının soluk diğer yarısının koyu kırmızı görülmesidir. Genellikle 20-30 dakika sürer ve tek bir atak şeklindedir. Periferal vasküler kontrolden sorumlu olan hipotalamustaki gelişim bozukluğunu gösterir. Eğer 4.hafta sonunda kalıcı ise kardiyovasküler anomaliyi yansıtır.

Kutis Marmorata: Fizyolojik olarak ortaya çıkan retiküler mavi vasküler bir belirtidir.

Yenidoğanın Fizyolojik Deskuamasyonu: % 75 normal yenidoğanda yaşamın ilk gününde ortaya çıkar. Genellikle, ilk olarak eklemlerde, daha sonra eller ve ayaklarda görülür. İlerleyerek maksimum seviyeye 8.günde ulaşır.

Büller: Bir veya daha fazla bül yada erozyon doğumda görülebilir. Özellikle parmak, dudak ve önkolda görülür ve sekel bırakmadan iyileşirler.

Sebase Bez Hiperplazisi: Anneden gelen androgenlere bağlı olarak özellikle burun, yanaklar, üst dudak ve alında multipl, üniform toplu iğne başı büyüklüğünde sarı papüller görülebilir. Genellikle 1-2 haftada düzelir.

Linea Alba: % 8 bebekte görülür ve 2-3 ay devam edebilir.

Epstein Pearl denilen özellikle ağızda, yumuşak ve sert damağın birleşim yerinde, 1-2 mm büyüklükte sarı-beyaz keratinize kistler görülebilir. % 85 yenidoğanda görülen bu kistler tedavi edilmeden birkaç haftada iyileşir.¹¹

PUBERTEDEKİ DERİ DEĞİŞİKLİKLERİ

Puberte birçok hormonal ve fizyolojik değişikliklerin olduğu bir dönemdir.

Androgenlerin salınımının artması ile pubis, aksiller kıllar ve sakallar ortaya çıkar.

Ter bezlerinin aktivasyonu ile aksiller terleme artar. Sebum sekresyonunun artması ile saçlarda yağlanma ve akne görülme sıklığı bu dönemde artar.¹¹

MENSTRUASYONDAKİ DERİ DEĞİŞİKLİKLERİ

Hormonal değişikliklerle premenstrüel dönemde akne alevlenmesi görülür.

Menstruasyon öncesi, psoriasis, akne rozasea, atopik dermatit, lupus eritematозus, anogenital pruritus, aft, herpes simpleks gibi bazı hastalıklarda alevlenme görülebilmektedir.

Siklusun ikinci yarısında kutanöz kan akımının artması ile premenstrüel flushing ortaya çıkar. Deri kan akımı menstruasyon içinde farklılıklar gösterir. Bu farklılık

hormonların etkisi ile ortaya çıkmaktadır. Raynaud fenomeninin kadınlarda menstruasyon sonrası sık görülmesinin nedeni kutanöz kan akımının değişmesine bağlı olabilir.¹¹⁻¹³

GEBELİKTEKİ DERİ DEĞİŞİKLİKLERİ

Gebelik birçok endokrin ve fizyolojik değişikliklerin olduğu bir dönemdir. Hormonal değişiklikler fertilize ovumun endometriuma implantasyonundan sonra h-CGT(human koryonik gonadotropin)'in salınması ile başlar.¹¹

Vasküler Değişiklikler: En belirgin olanı dermiste vaskülarizasyon artışıdır. Bu nedenle gebede her insizyon beklenilenden daha çok kanamaya yol açar. Dermiste yumuşak dokuda artış mevcuttur. Bunun gerçek bir artış olup olmadığı kesin olarak bilinmemekle birlikte bu değişiklik tüm vücutta yaygın olarak görülebilir. Yüzde, göz kapaklarında ve ellerde daha belirgindir. Gebelerde yumuşak doku kitlesindeki bu artış hormonlara bağlı olarak kapiller permeabilitenin artışı ile sodyum ve su tutulumuna bağlanmaktadır. Ayrıca intersellüler ara maddenin değişikliğe uğradığı öne sürülmektedir.¹⁴

Gebelerde spesifik olarak spider angiomlar ortaya çıkar. Bunlar tek, santral, pulsasyon veren arteriollerin birçok ince damara branşlaşması ile oluşur. Birinci trimesterin sonuna doğru ortaya çıkar. En çok boyun, göğüs, yüz ve kollarda lokalize olup, gebeliğin ilerlemesi ile büyüme eğilimi gösterirler. Gebelikte karaciğerin hasta olmamasına rağmen, yüksek miktardaki östrojenlerle başa çıkamamasına bağlıdır ve gebelik sonrası solarlar.¹⁵

Palmer eritem tenar ve hipotenar bölgede, parmak uçlarında ve metakarpofalangeal eklemin proksimalinde görülür.

Variköz venler venöz dolaşımın bozulması ile damar çevresindeki ve damar duvarındaki destekleyici dokunun tonüsündeki azalma ile ortaya çıkarlar. % 40 gebede en çok safenöz, vulvar, vaginal ve hemoroidal venlerde görülür. Bunlara bağlı ağrı ve daha seyrek olarak tromboz olabilir. Bacaklarda purpura kapiller bütünlüğün bozulması ile ortaya çıkar.

Vasküler değişiklikler damarlarda proliferasyon, vazomotor dengesizlik ve konjesyona neden olur. Vazomotor dengesizlik % 50 gebede özellikle yüz ve ekstremitelerde ödem, solukluk, ani eritem, sıcak ve soğuk hissi ve kutis marmorata gibi belirtilere neden olur.

Granüloma Gravidarum (Piyojenik Granülom): % 2 gebede en çok gingivada görülür. Gebeliğin başında ortaya çıkıp sonuna kadar gelişme gösterip, postpartum geriler. Gingiva hipertrofisi, ödem, hiperemi ve kapiller proliferasyon vardır.

Skin Tag (Molluskum Fibrosum Gravidarum): Gebeliğin 2. trimesterinde ortaya çıkar. En çok aksilla, boyun, meme altında görülür ve postpartum gerilerler.¹¹

Gebelikte pigmente nevuslar büyüyebilir veya pigmentasyon artışı gösterebilirler. Bu nevusların histolojisinde; melanosit büyüklüğünde ve melanizasyonda artış, dendritlerinde belirginleşme görülür.

Gebelikte hormonal değişikliklerle saçların % 90-95'i anagen hale gelir. Doğumdan birkaç ay sonra normale döner. Gebelerde telogen effluviyum ortaya çıkar ve normal saçların ritme girmesi bazen birkaç yıl sürebilir. Bazı kadınlarda 2.trimesterde dudak üzerinde, çenede, yanaklarda, kol ve bacaklarda, sırtta kalın kıllar ortaya çıkar ve postpartum devam eder. Plasental androgen, gonadotropin ve adrenokortikotropinlere bağlıdır. Bazılarında da androgenik alopesi ve frontoparietal çizgide gerileme ortaya çıkabilir.

Tırnak gelişimi gebeliğin 6. haftasından itibaren etkilenmeye başlar. Tırnaklar daha yumuşak ve kolay kırılabilir hale gelir, transvers oluklar oluşabilir. Distal onikolizis ve subungual keratoz görülebilir.

Ekrin ter bezlerinin aktivitesi avuç içi haricinde artış gösterir. Avuç içinde terlemenin azalması ile gebelerde ekzema görülme sıklığının öne sürülmektedir.

Apokrin ter bezi aktivitesi azalır. Bu nedenle Fox-Fordyce ve Hidradenitis süpürativa gibi hastalıklar iyileşme gösterir. Sebace bez aktivitesi artar ve postpartum geriler.¹⁴

Stria Distensae: Genellikle 2. trimesterde başlayan % 90 gebede, özellikle karın, göğüs, sakral bölge, bacaklar ve aksillada görülen ince atrofik bantlardır.¹⁵

Pigmentasyon, % 90 kadında gebeliğin herhangi bir döneminde ,daha çok esmerlerde görülür. En çok bacakların iç kısmı, perianal, labial bölge, karın orta hat-ta, areola ve yüzde ortaya çıkar. Areola ve linea albadaki linea nigra haline gelir.¹⁵

Yüzde ise en çok alın ve molar bölgelerde görülür. Buna "*Chloasma*" ya da "*melazma*" denir. Gebelik süresince gelişim gösterir ve güneş ışığı ile artar.^{16B} Pigmentasyon gebelik sonrası total olarak geri dönmez. Nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte oral kontraseptif alanlarda görülmesi, östrojen ve progesteronun ajan olarak gösterilmesine neden olmuştur. Ayrıca melanosit stimüle edici hormonun neden olduğuna dair çeşitli görüşler öne sürülmektedir.¹⁷

MENAPOZDAKİ DERİ DEĞİŞİKLİKLERİ

Kadınlarda, 45-55 yaş arasında overlerin atrofiye uğraması ve östrojenin azalması sonucu çeşitli hormonal değişikliklerin olduğu bir dönemdir. Bu hormonal de-

ğişiklikler bir çok fizyolojik değişikliğe de yansır. Meme bezleri küçülür, fibröz doku artar. Uterus küçülür, endometrium regrese olur ve ekstragenital organlar atrofiye uğrar.¹¹

Menapoz da çok fazla yapısal değişiklik olmaz. Ancak derideki östrojen reseptörleri, hormonların deri üzerinde etkili olması gerektiğini düşündürmektedir. Menapoz sonrası görülen deride incelme, kuruma, dermal elastisitenin kaybolmasında östrojenin azalmasının rolü olabilir.

Dermal su içeriğinin artması, kollagenin bozulması ve azalması, ara madde sentezinin artması dermal kalınlaşmayı meydana getirir.^{13,15}

Menapozda pubik ve aksiller kıllar azalır. Çenede ve dudak üzerinde ve yanaklarda terminal kıllar ortaya çıkar. Azalmış östrojen düzeyleri testosteron düzeylerini kontrol edemediğinden saçlarda seyrelme görülür.

Sebase bez aktivitesi östrojenin azalmasına paralel olarak azalır.

Diğer fizyolojik değişiklikler ise: Flushing, aniden yüz, boyun ve göğüste 3-5 dakika süren ısı hissi, rahatsızlık ve terleme şeklinde görülür. Flushing'in dolaşımdaki östrojen seviyesinin azalmasıyla, pulsatil LH'un (Lüteinize edici hormon) salınımına bağlı olarak santral termoregülasyon merkezinin bozulması ile oluştuğu öne sürülmektedir.^{11,18}

YAŞLANMAYLA BİRLİKTE DERİDE MEYDANA GELEN DEĞİŞİKLİKLER

Yaşlanma, genler ile planlanmış bir süreçtir. Somatik hücrelerdeki genetik informasyonun replikasyonundaki progressif hatalardan kaynaklanmaktadır.

Yaşlı deri, atrofi, laksisite, kırıksıklık, gevşeme, kuruluk, sarılık, multiple pigment lezyonlar ve seyrekleşmiş gri saçlar ile kendini gösterir. Bu değişiklikler çeşitli iç ve dış faktörlerin etkisiyle ortaya çıkar.¹⁹

Yapısal değişiklikler: Epidermisin kalınlığı azalır. Özellikle güneşe bağlı hasarlanmış bölgelerde hücreler bazal membran üzerinde düzensiz olarak yerleşirler. Buna diffüz epidermal diskrazi denir. Epidermisteki neoplazmlar belki de bu nedenle ortaya çıkıyor olabilir. Dermoepidermal bileşkenin girintili çıkıntılı olması deriyi mekanik etkilerden koruyucu rol oynar. Yaşlı derisinde dermoepidermal bileşke düzleşmiştir. Hücrelerin büyüklük, şekil ve boyama özellikleri düzensiz hale gelir. Hücre yenilenme hızı azalır. Epidermal onarım ve yara onarımı yaşla azalmaktadır. Stratum korneumun su tutucu özelliğinin değişmediği ancak, kimyasal maddelere daha geçirgen hale geldiği öne sürülmektedir. Korneositlerin yüzey alanlarının artış gösterdiği ve bu nedenle kimyasal maddelerin atılımında gecikme olduğu bildirilmektedir. Bu sebeple kontakt dermatit görülme sıklığı artar.^{11,20}

Melanositler, yaşla birlikte azalma gösterdiğinden pigmentasyonda düzensizlik olur. 30 yaşından sonra her dekatda % 10 ile 20 melanosit azalmaktadır. 45 yaşından sonra insanların % 50'sinde güneş gören deri bölgelerinde hiperpigmente maküler lezyonlar ortaya çıkar (karaciğer lekeleri). Bu lezyonlarda melanositlerde lokalize proliferasyon vardır. Ancak hem ekspoze hem de ekspoze olmayan bölgelerde melanositlerin büyüklüğü artmakla birlikte sayıca azalmıştır. Ayrıca keratinositlere pigment transferinde bozukluk mevcuttur.

Langerhans hücrelerinin hem sayısı hem de ultravioleeye karşı verdikleri yanıt azalır. T hücrelerinin sayısı ve sitokin üretme kapasiteleri de azalmaktadır.

Geç tip hipersensitivite reaksiyonuna yanıt yaşlılarda daha geç ortaya çıktığından yama testlerinin okunma işleminin daha geç bir dönemde yapılması uygun olur. Dermis, kütle olarak azalır. Kollagen içeriği her yıl % 1 azalır. Kollagen demetleri parçalanarak düzensiz yerleşim gösterirler. Elastik fibriller sayıca giderek azalır. Kollagen elastik liflerde meydana gelen morfolojik değişiklikler ultravioleeye bağlıdır. Papiller dermiste yaşla birlikte elastik lifler arasında kistik alanlar oluşur. Retiküler dermiste ise elastik lifler sayıca artar, kalınlaşır ve dallanarak düzensiz yerleşim gösterirler. Ultraviole ile hasarlanmış fibroblastlardan salınan elastinin ekstraselüler matrikste yaptığı değişikliğe bağlı olarak aktinik elastozis meydana gelir. Derideki gevşeme ve kırıklık çoğunlukla elastik liflerin parçalanmasına ve dejenerasyonuna bağlı olarak gelişir.

Damarlarda kollaps ve düzensizlik olabilir veya mikrosirkülasyon tamamen kaybolabilir. Buna bağlı olarak soluk deri görülür ve hipotermi riski artabilir. Subkutan doku atrofisi yüzde, el dorsumlarında ve pretibial bölgelerde gerçekleşir. Ektrin ve apokrin ter bezleri sayısı ve fonksiyonları azalır. Bu azalma, ısı regülasyonunun bozulmasında vaskülarite ve subkutan dokunun azalması ile birlikte rol oynar. Sebum üretimi erken yetişkinlik döneminde en yüksek seviyededir ancak giderek azalır. Her dekatda erkeklerin % 23, kadınların % 32'sinde yağ-asit kompozisyonunda değişiklik olur. Yağ miktarı azalmakla birlikte sebace bez hiperplazisi görülür. Yüzde, alında küçük, sarı papüller komedon ve kistler görülür. Tırnaklarda lineer büyüme hızı 30 yaşa kadar artar, daha sonra azalır. Tırnak plağının büyüklüğü azalır. Tırnaklar yumuşak, fragil, kolay kırılır ve bükülebilir hale gelir. Zamanla onikogrifozis oluşabilir. Saçların grileşmesi 50 yaş civarında belirgin hale gelir. Bu dönemde vücut kılınının % 50'si, saçlı deri saçlarının ise daha fazlası gri hale gelir. Gri saçlarda, bulbusta tirozinaz enzimi eksilir, melanin yapımı azalır. Melanositlerin sayısı normaldir fakat melanozomlar boştur. Tamamen beyaz saçlarda melanositler yoktur. Kıl foliküllerinin yoğunluğu azalır. Özellikle erkeklerde vertekste uzun saç yapabilme yeteneği azalır. Bu durum büyüme hızının azalmasından değil, anagen safhanın kısal-

ması nedeniyle oluşur. Saçlar daha ince hale gelir. Sakal çıkma hızı 40 yaş civarında en fazladır, ancak giderek azalır. Bu durum lineer büyüme hızının ve folikül çapının azalması ile açıklanabilir. Yaşla birlikte testosteronun periferik metabolizmasındaki değişiklikler nedeniyle göğüs, aksiller ve pubik kıllar azalır. Erkeklerde kaşlar fırçamsı bir hal alır ve dış kulak yolunda yeni kıllar ortaya çıkar.

Yaşlanmayla birlikte periferik sinir uçlarında duyarlılık azalır, ağrı eşiği yükselir, duyu organlarının organizasyonu bozulabilir. Deride yaşlanma ile ortaya çıkan kserozisde neden derideki su miktarındaki azalma değil, ekren bez sekresyonunun ve sebumun azalmasının yanı sıra korneositlerin yüzeylerinin artması ve hücrelerin epidermisten geçiş sürelerinin uzamasıdır.^{21,22}

Kaynaklar

- 1— Urmacher C: Histology of normal skin. *Am J Surg Pathol* 1990;14: 671-686.
- 2— Lever WF, Schaumburg-Lever G: *Histopathology of the Skin*. 7nci Baskı. Philadelphia, JB Lippincott Co, 1990; 3-44.
- 3— Ebling FJG, Eady RA, Leigh IM: Anatomy and organization of human skin. *Textbook of Dermatology*'de. Eds. Rook AJ, Wilkinson DS, Burton JL. 5inci Baskı. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1992: 59-122.
- 4— Kurban RS, Bhawan J: Histologic changes in skin associated with aging. *J Dermatol Surg Oncol* 1990;16: 108-114.
- 5— Ebling FJG: Functions of the skin. *Textbook of Dermatology*'de. Eds. Rook AJ, Wilkinson DS, Burton JL. 5inci Baskı. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1992: 125-148.
- 6— Gilhar A, Pillar T, David M, Eidelman S: Melanocytes and Langerhans cells in aged versus young skin before and after transplantation onto nude mice. *J Invest Dermatol* 1991;96: 210-214.
- 7— Ryan TJ: Structure and function of lymphatics. *J Invest Dermatol* 1989;93(Suppl 2): 189-249.
- 8— Montagna W, Carlisle K: The architecture of black and white facial skin. *J Am Acad Dermatol* 1991;24: 929-937.
- 9— Atherton DJ: The neonate. *Textbook of Dermatology*'de. Eds. Rook AJ, Wilkinson DS, Burton JL. 5inci Baskı. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1992: 381-397.
- 10— Lawrence AS, Ronald CH: *Pediatric Dermatology*. Birinci Baskı. London, Churchill Livingstone Inc. 1988: 3-30.
- 11— Graham-Brown RAC, Ebling FJG: The ages of man and their dermatoses. *Textbook of Dermatology*'de. Eds. Rook AJ, Wilkinson DS, Burton JL. 5inci Baskı. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1992: 2877-2906.
- 12— Bartenlink ML ve ark: Changes in skin blood flow during the menstrual cycle: the influence of the menstrual cycle on the peripheral circulation in healthy female volunteers. *Clin Sci* 1990;78: 527-532.
- 13— Cooke JP ve ark: Sex differences in control of cutaneous blood flow. *Circulation* 1990;82: 1607-1615.

- 14— Quirk JG: Skin diseases in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1990;33: 711-813.
- 15— Wong RC, Ellis CN: Physiologic skin changes in pregnancy. *Dermatology* 1984;10: 929.
- 16— Burton JL, Cunliffe WJ, Millar DC ve ark: Effect of preg on sebum excr. *Br Med J* 1970;ii: 769-771.
- 17— Newcomer VD, Lindberg MC, Sternberg TH. A melanosis of the face "chloasma". *Arch Dermatol* 1961;83: 284.
- 18— Mc Guinness BW. Melanocyte stimulating hormone (a clinical and laboratory study) in the pigment cell molecular aspects (part II) *Ann NY Acad Sci* 1963,100: 640-657.
- 19— Orkin M, Maibach HI, Dahl L, Mark V: *Dermatology*. Birinci Baskı. London, Appleton and Lange, 1991: 1-33.
- 20— Gilchrist BA: Skin aging and photoaging; An overview. *J Am Acad Dermatol* 1983;21: 610-613.
- 21— Frenske NA, Lober CW: Skin changes of aging pathological implications. *Geriatric Dermatol* 1990;45: 27-33.
- 22— Newcomer VD, Young Jr EM: *Geriatric Dermatology. Clinical Diagnosis and Practical Therapy*. Tokyo, Igaku-Shoin Medical Publishers Inc; 1989: 17-38.

GRANÜLOMATÖZ DERMATİTLERDE HİSTOPATOLOJİK YAKLAŞIM

Yard. Doç. Dr. Oya GÜRBÜZ

Granüloamatöz dermatitler, gerek klinik, gerek histopatolojik olarak ayırıcı tanıları güç olan hastalıkları içerirler. Belirli histopatolojik kalıplar ve bazı ipuçları oluşturabilecek bulgular bize histopatolojik ayırıcı tanıda yardımcı olacaktır.

Granüloamatöz reaksiyon bir immun yanıt tipidir. Deriyi göz önüne aldığımızda deriye ulaşan bir antijen (enfeksiyon ajanı, toz) ilk olarak makrofajlar tarafından karşılanır, bunu takiben makrofaj, sitokinler ve lenfositler arasındaki ilişkilerden oluşan bir dizi immünolojik olay sonucunda granülom meydana gelir.¹ Histopatolojik olarak granüloma baktığımızda histiyosit üstünlüğü gösteren nodüler dermatittir diyebiliriz.^{2,3} Hakim hücre tipi epitelooid histiyositlerdir. Tıpkı epitel hücreleri gibi sırt sırta dizilim gösterdikleri için bu adı alırlar. Dev hücreler de histiyosit kökenlidir. Lenfositler ise granülomu oluşturan ikinci hücre tipidir. Tüm bu hücreler farklı dizilim biçimleri göstererek belirli kalıplarda granülomlar oluştururlar. Bunlar:

- 1- Tüberküloid tipte granülomlar
- 2- Sarkoidal tipte granülomlar
- 3- Palisat gösteren granülomlar
- 4- Yabancı cisim tipi granülomlardır.

1- Tüberküloid tipte granülom oluşturan hastalıklar Tablo l'de sıralanmıştır. Bu tip granülom ortada kazeifikasyon nekrozu bunu çevreleyen epitelooid histiyositler, az sayıda Langhans tipi dev hücreler ve tüm bunları bir manto gibi saran lenfositlerden oluşmuştur. Bu grubun en tipik örneği deri tüberkülozudur. Primer kutanöz tbc, skrofuloderma ve milyer deri tüberkülozlarında kazeifikasyon nekrozu ve basil gözlemek mümkün iken lupus vulgariste bu yapıları gözleyemeyiz. Basil için dokuda "Ziehl-Neelsen" boyası yapılmalıdır.

Tablo I. Tüberküloid Tipte Granümatöz Dermatitler

- Primer kutanöz Tüberküloz	- Laysmanyazis
- Lupus vulgaris	- Tüberküloid lepra
- Skrofuloderma	- Geç sekonder ve tersiyer sifiliz
- Milyer Tüberküloz	- Granümatöz rozasea ve perioral dermatit

Kronik lupoid lamsmaniaziste yine tipik olarak tüberküloid tipte granülo gözlenir ilave olarak çok sayıda plazma hücreleri vardır. Uzun süreli bu tip lezyonlarda etkeni görmek çok güçtür. Ancak yine de bu amaçla Giemsa boyası yapılmalıdır.

Tüberküloid leprada, tüberküloid granülomlar tipik olarak dermisteki küçük sinirler etrafında yerleşim gösterirler ve sinir trasesini izledikleri için eliptik olarak uzamış granülomlar gözlenir. Bu dönemde pratik olarak lepra basili saptamak mümkün değildir. Eğer varsa aktif lezyonların çevresinde az sayıda "Fite" boyası ile saptanabilir.

Geç II. dönem ve III. dönem sifilizde de tüberküloid granülomları çevreleyen çok sayıda plazma hücresi gözlenir. Tabloda ilave olarak dermiste damar duvarlarında endotel proliferasyonu vardır ve bu bulgu diğer tüberküloid granülomla seyreden dermatitlerden ayrılmasını sağlayan önemli bir bulgudur. Bu dönem sifiliz lezyonlarında etkeni saptamak son derece güçtür.

Granümatöz tipte rozasea ve perioral dermatit de tüberküloid tipte granülomlar oluştururlar. Burada granülo yapıları folikül epiteli çevresinde yoğunluk kazanır. Aynı kesit üzerinde süpüratif folikülit alanları da gözlenebilir.

2- Sarkoidal tipte granülo oluşturan hastalıklar Tablo II'de sıralanmıştır. Sarkoidal tip granülo tüberküloid granülomdan farklı olarak çok az sayıda lenfosit ile çevrilidir. Bu nedenle çıplak tüberkül olarak da adlandırılır. Sarkoidozis bu grubun tipik örneğidir. Sarkoidozis için önemli bir ipucu granülo merkezinde fibrin varlığıdır.²⁴ % 20-25 olguda gözlenir. Sensitivitesi düşük fakat spesifitesi yüksek bir bulgudur.

Tablo II. Sarkoidal Tipte Granümatöz Dermatitler

- | |
|--|
| - Sarkoidozis |
| - Silica, berilyum, zirkonyum granülomları |
| - Liken nitidus |

Silica, berilyum ve zirkonyum gibi yabancı maddeler de deride sarkoidal tipte granülo oluşturlar. Bunlardan silica ve berilyum polarize ışık mikroskopisinde tespit edilebilirken zirkonyum spektrofotometrik yöntemlerle tespit edilebilir.

Liken nitidusta genişlemiş dermal papillalar içinde sarkoidal tipte granülomlar vardır. Epidermis bu granülomları bir eldiven gibi sarar ve infiltrasyonun olduğu yer-

de dermoepidermal bileşkede vakuoler değışiklikler, epidermis üzerinde ise parake-
ratoz gözlenir.

3- Palisat oluşturan granüloamatöz dermatitler Tablo III'de gösterilmiştir. Bu tip granüloamlar da histiyositler ortadaki bir madde birikimi, kollagen dejenerasyonu ve ya yabancı cisim etrafında ışınsal olarak dizilim gösterirler. Bu grup dermatitlerde histiyositler bazen de kollagen bantlar arasında palisat oluşturmada dağılım gös-
terebilirler.

Tablo III. Palisat Oluşturan
Granüloamatöz Dermatitler

-
- Granüloama annülaire
 - Nekrobiyozis lipoidika
 - Miescher granüloamu
 - Romatoid nodül
 - Gut
-

Granüloama annülaire bu grup için güzel bir örnektir. Palisat oluşturan granüloamun merkezinde "colloidal iron, veya toluidin blue" boyları ile tespit edilebilen mucin varlığı ayırıcı tanıda önemli bir ipucudur. Granüloama annülaire histopatolojik olarak çok farklı biçimlerde de karşımıza çıkabilir. Bazen sarkoidal tipte granüloamlar, atipik histiyo-

sitler, artropod reaksiyonunu andıran eozinofil üstünlüğü gösteren tablolar, perforasyon oluşturan granüloamlar ve lökositoklastik vaskülit de granüloama annülaire de gözlenebilir.² Bu durumlarda ayırıcı tanı güç olabilir.

Nekrobiyozis lipoidika özellikle tüm dermisi tutan kollagen dejenerasyonu ve yoğun bir inflamasyonla seyreden bir granüloamatöz dermatittir. Palisat oluşturan granüloamların yanı sıra nekrotizan vaskülit gözlenir, kronik lezyonlarda tüm bu inflamasyon alanları yerini skleroza bırakır.

Miescher granüloamu yüzde yerleşim gösteren granüloama annülaireye benzeyen granüloamlardan oluşan bir dermatittir.^{2,5} Granüloama annülaireden farklı olarak mucin birikimi yoktur. Çok az miktarda kollagen dejenerasyonu gösterebilir.

Romatoid nodülda ise dermis ve subkutan dokuda fibrini çevreleyen palisat şeklinde histiyositlerden oluşan granüloamlar gözlenir. Gut hastalığında da bazofilik bir matriks içindeki urat birikimlerini çevreleyen palisat şeklinde dizilen histiyositler ve dev hücreler gözlenir.

4- Yabancı cisim tipi granüloam oluşturan dermatitler Tablo IV'de gösterilmiştir.

Dağınık histiyositler ve yabancı cisim tipi dev hücreler bu tip granüloamları oluştururlar. Yırtılmış folikül kisti, metal, anormal madde birikimleri tipik olarak yabancı cisim tipi granüloamatöz reaksiyon oluştururlar.

Yukarıda belirtilen 4 farklı granüloam yapısı bu hastalıkların ayırıcı tanısında yardımcı olurken, bazı özel incelemeler ve boyların da yapılması önemli ipuçları sağlamaktadır. Histopatolojik olarak granüloamatöz bir dermatit ile karşılaşıldığında yapılması gerekenler Tablo V'de özetlenmiştir.

Tablo IV. Yabancı Cisim Tipi Granülomatöz Dermatitler

-
- Yrtilmiş folikül kisti
 - Metaller
 - Anormal endogen madde birikimleri
-

Tablo V. Granülomatöz bir Dermatit Tanısında Yapılması Gerekenler

-
- 1- Polarize işik mikroskopisi
 - 2- PAS, SMS (Grocott's) boyalanı → mantar
 - 3- ENZ → Tbc ve atipik mikobakteri
 - 4- Fite → Lepra
 - 5- Warthin staryı → Sifiliz
 - 6- Giemsa → Layşmania
 - 7- Fibrin → (Pth boyası) Sarkoidozis, romatoid nodl
 - 8- Mucin (Alcian blue, toluidin blue) → Granüloma annlare
 - 9- Elektron mikroskopi
-

Kaynaklar

- 1– Schwartz MI, King TE Jr (Eds): *Interstitial Lung Disease*. Philadelphia, BC Decker Inc, 1988: 229-238.
- 2– Ackerman AB (ed): *Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1978: 396-442.
- 3– Lever WF, Lever-Schaumburg G (Eds): *Histopathology of the Skin*. Philadelphia, JB Lippincot Co, 1990: 252-268.
- 4– Farmer ER, Hood AF (Eds): *Pathology of the Skin*. London, Appleton & Lange, 1990: 219-248.
- 5– McKee PH (Ed): *Pathology of the Skin with Clinical Correlations*. London, Gower Medical Publishing, 1990: 6.10-6.11.

DERMATOLOJİDE PRENATAL TANI

Prof. Dr. Ahmet Yaşar TURANLI

Prenatal tanı ya da diğer bir deyişle "Doğum Öncesi Tanı", genetik geçiş gösteren hastalıkların ya da kromozom bozukluklarının gebeliğin erken döneminde belirlenmesi amacıyla yapılır. Etyolojilerinde tamamen ya da kısmen genetiğin rol oynadığı kongenital bozukluklar (tek gen defektleri, kromozomal hastalıklar ve kongenital malformasyonlar) genellikle ciddi problemlere neden olurlar.

Birleşik Amerika'da her yıl canlı doğan 3 milyonu aşkın bebeğin % 3-5'inin kongenital bozukluk ya da herediter hastalıklardan etkilendiği ve infant ölümlerinin % 20'sinin bu hastalıklardan kaynaklandığı saptanmıştır.¹ Bunun içinde tek gen hastalıklarının payı % 1.3-1.7, kromozom anomalilerinden etkilenme ise % 0.5 olarak bulunmuştur.² Bu verilere gelişim bozukluklarına bağlı spontan abortus rakamları dahil edilmemiştir. Günümüzde bu hastalıklarla ilgili etkili tedavi yöntemleri az ya da hiç yoktur. Hastalıklı kişi sayısını azaltmak ve ailelerin sağlıklı çocuk sahibi olmalarının sağlanması; doğum öncesi tanı yöntemleriyle hastalığın doğumdan önce saptanması ve hasta olacağı bilinen fetusun selektif abortusla elimine edilerek aileye sağlıklı doğum şansı verilmesiyle mümkün olmaktadır. Prenatal tanı çalışmaları temel olarak üç ana aşamada gerçekleştirilir.

1 -Riskin ya da herediter geçiş gösteren hastalığın belirlenmesi ve ailenin bu konuda taranması,

2-Prenatal tanıya mental ve fiziki olarak hazırlanan hastadan (tüm ailenin hazırlanması gerekir) o hastalık tanısı için gerekli olan biyolojik materyalin elde edilmesi,

3-Alınan materyalin incelenmesi ve gebelik için karar verilmesi.

Yukarıda ki üç aşamada yapılan inceleme sonucu, fetus etkilenmiş veya hasta ise gebelik sonlandırılır. Eğer inceleme sonucu fetus sağlıklı ise takibe alınır.

Aşağıdaki durumlardaki aileler prenatal tanı için potansiyel risk grubu olarak kabul edilirler:

- Gebe kaldığı zaman 35 yaş ve üzerinde olan anneler
- Önceki çocuklarından herhangi birinde kromozom anomalisi saptanan anneler
- Annenin kendisinin ya da eşinin kromozom düzensizliğine sahip olması
- Eşi ve kendisi genetik bir hastalık için taşıyıcı olan anneler
- Daha önce omurilik ya da kafatası kapanma kusurlu (Nöral tüp defektli) bebeği ya da yakını olan aileler
- Nedeni bilinmeyen ölü doğum yapan anneler

Daha evvel risk faktörü ya da genetik geçiş gösteren hastalığı belirlenmiş hasta bir sonraki gebeliğinin 8-10. haftaları arasında görülür, hastanın öyküsü alınıp fizik muayenesi yapıldıktan sonra hastalığın cinsine ve uygulanacak yöntem ya da yöntemlerin özelliğine göre bir program yapılır.

PRENATAL TANI YÖNTEMLERİ

Birçok yeni prenatal tanı yöntemleri geliştirilmesine rağmen, belirgin deri belirtileriyle seyreden genetik hastalıkların prenatal tanısında, en sık kullanılan ve geçerli yöntem, fetal deri örneklerinde morfolojik ve immunohistokimyasal anormalliklerin saptanmasıdır. Günümüzde kullanılan belli başlı prenatal tanı yöntemleri şunlardır.

- Amniosentez
- Ultrasonografi
- Fetoskopi
- Fetal deri biyopsisi
- Enzimatik araştırmalar
- Antikor araştırması
- Koryon villus biyopsisi

AMNİOSENTEZ: Genellikle gebeliğin 16. haftasında yapılır. Amniotik sıvı hücreleri; morfolojik, sitogenetik ve biyokimyasal yönden incelenir. Amniotik sıvı hücreleri, fetal epidermis, gastrointestinal ve genitouriner sistem mukozaları ve amniondan orijin alırlar. Fetal epidermis orijinli hücre oranı % 10 kadardır.³ Amniosentez günümüzde, ultrasonografi eşliğinde uygulandığı için ciddi komplikasyonlar yok denecek kadar azalmıştır. Amnion sıvısı hücreleri 1982 yılına kadar prenatal tanı için DNA incelemelerinde de kullanılmıştır. Şimdi ise daha bol DNA elde edilebildiği için

koryon villus biyopsisi tercih edilmektedir.⁴ Amnion sıvısı hücrelerine UV (ultraviyole) radyasyon uygulandığı zaman ortaya çıkan DNA veya RNA sentez ve onarımına ilişkin bozukluklar, bazı hastalıkların prenatal tanısında kullanılır.⁵ Bu hastalıkların arasında bazı genodermatozlar da vardır. Bu hastalıklar ve görülen bozukluklar şunlardır:

Hastalık	Saptanan anormallik
Xeroderma pigmentosum	UVR'den sonra amnion sıvı hücreleri DNA'sında tamir anormalliği
Cockayne sendromu	Amnion sıvısı hücrelerinde UVR'ye cevap olarak anormal koloni formu oluşumu
Fanconi anemisi	Spontan ya da klastojenlere bağlı kromozomal kırılma ve UVR'den sonra anormal RNA sentezi
Ataxia telangiectasia	Amnion sıvısı hücrelerinde translokasyonla birlikte yüksek oranda spontan kırılma, amnion sıvısında klastojenik faktör
Bloom sendromu	Amnion sıvı hücrelerinde çok sayıda x kromatini değişiklikleri

UVR: Ultraviyole ışınlaması

Amnion sıvısı ve hücreleri birçok kalıtsal metabolik hastalığın prenatal tanısında da kullanılmaktadır.⁶ Bu hastalıklar içinde önemli grubu, spesifik enzim eksikliklerinden kaynaklanan Fabry ve Farber gibi depo hastalıkları oluşturur. Bunun yanında kongenital eritropoetik porfiriya, akut intermitan porfiriya, X'e bağlı geçen iktiyozis ve Menke Hastalığı da amnion hücre kültürlerinde enzim tayini yaparak saptanabilirler. Bazı kalıtsal metabolik hastalıkların prenatal tanısı ise enzim defekti sonucunda katabolize olamayan metabolitin amnion sıvısında artmış olmasının gösterilmesiyle konur. Fenilketonuri de ise tanı, son zamanlar da bulunan bozuk geni tanıyan bir gen probu ile kesin olarak yapılabilmektedir.⁷

ULTRASONOGRAFİ: Gebeliğin 16. haftasından sonra güvenli sonuçlar verir. Fetusa ve diğer uterus içeriğine ait yapısal bozuklukların gösterilmesi yönünden önemlidir. Özellikle santral sinir sistemi ve osteogenesis imperfektada olduğu gibi

kemik anomalilerinin gösterilmesinde en önemli tanı aracıdır.⁸ Öte yandan amniosentez ve fetoskopi uygulamasını monitorize ederek bu tanı yöntemlerinin emniyet ve güvenilirliğini artırır.

FETOSKOPI: Gebeliğin 18-20. haftasında, lokal anestezi ve sedasyon yardımıyla fiberoptik bir endoskopta uterus girilmesi şeklinde uygulanan bir tekniktir. Fetoskopi uterus içeriğinin direkt gözlenmesini sağlar bunun yanında fetal kan örneği (umbilikal kordondan) ve doku biyopsisi (deri, karaciğer, tümör) fetoskopi ile alınır.^{9,10}

Uterus içini fetoskopi ile direkt gözlem, ön karın duvarının, genital yapıların, kafatası ve omurganın, ekstremiteler ve parmakların ve fasiyal yapıların defektlerinde tanımlayıcıdır. Fetoskopi ayrıca Cornelia de Lange Sendromu ve Goltz Sendromunun tanısında kullanılır.¹⁰ Fetoskopi nedeniyle fetal kayıp tecrübeli ellerde % 5'ten azdır.¹⁰

FETAL DERİ BİYOPSİSİ: Genodermatozların prenatal tanısında kullanılan en önemli tanı materyali fetal deri biyopsisidir. Biyopsi ya bir fetoskop ya da yüksek kalitede görüntü sağlayabilen bir ultrasound cihazı yardımıyla yapılır.

Fetal deri örneklerinde, ışık ve elektromikroskop çalışmaları, doku kültürü ve biyokimyasal analizler yapılır. Bu teknikler günümüzde, epidermolizis büllöza, kongenital iktiyozis, Chediak-Higashi Sendromu, okülökutanöz albinizm ve anhidrotik ektodermal displazinin prenatal tanısında başarıyla uygulanmaktadır.¹¹

Epidermolysis bullosa'nın prenatal tanısı için, gebeliğin 15-18. haftaları arasında fetal deri biyopsisi alınır. Biyopsi önce ışık mikroskopunda incelenir. Işık mikroskopunda belirgin bulgu, dermo-epidermal bileşkede ayrılımdır. Ayrılmanın seviyesini saptamak için elektron mikroskop çalışması yapılır. Lethal junctional epidermolysis bullosada ayrılma epidermal bazal membranın lamina lusidasında görülür ve birlikte hemidesmozom anomalileri vardır. Epidermolysis bullosanın distrofik formlarında ayrılma lamina densanın altındadır. Dowling-Meara formunda ise intraepidermal ayrılmanın yanında keratin filamentlerde kümeleşme vardır.¹²

İktiyozis grubu hastalıkların prenatal tanısı için gebeliğin 20. haftasında fetal deri örneği alınır. Bu örneğin mikroskopik olarak incelenmesi sonucu, büllöz iktiyoziform eritrodermada; epidermal vakuolizasyon, anormal hücresele inklüzyonlar ve epidermiste karakteristik tonofilament kümeleri görülür. Harlequin iktiyozis, lameller iktiyozis ve Sjögren-Larsson Sendromunda da benzer bulgular vardır.^{13,14}

Tirozinaz-negatif okülokutanöz albinizmde prenatal tanı, gebeliğin 20.haftasında fetal saçlı deri ya da kaştan alınan deri örneklerinde, kıl kökü melanositlerinde melanozom gelişiminin durduğunun saptanmasıyla konur.¹⁵

Biyopsi örnekleri uygun bir şekilde hazırlanmışsa, elektron mikroskopi bulgularını, biyopsi alınışından 24 saat sonra bildirmek mümkündür.¹⁶

ENZİMATİK ARAŞTIRMALAR: Resesif distrofik tip epidermolizis büllozalı, 20.-haftada abortus yaptırılmış bir fetustan hazırlanan fibroblast kültüründe, hastalarda görülenle uyumlu olarak normalden yüksek seviyede immunoreaktif kollegenaz bulunmuş, ve bu bulgunun epidermolizis büllozanın prenatal tanısında uygulanan ve fetal derinin morfolojik incelenmesine dayanan yöntemlere yardımcı ya da alternatif bir tanı yöntemi olabileceği ileri sürülmüştür.¹⁷

ANTİKOR ARAŞTIRMALARI: Prenatal tanı ile ilgili antikor çalışmaları özellikle monoklonal antikorlar üzerinde yoğunlaşmıştır. Monoklonal antikorlarla ilgili çalışmalarla protein sentezi bozukluğu gösteren bazı kalıtsal hastalıklar ve epidermolizis büllozanın bazı tiplerinin prenatal tanısı yapılmaktadır.¹⁸ Resesif distrofik tip epidermolizisi 18 haftalık fetal deri örneklerinde immunfloresan boyamayla, normalde tip VII kollagenin c terminaline bağlanarak, epidermal bazal membran boyunca görülen ve LH 7:2 olarak bilinen monoklonal antikor görülmez ya da önemli oranda azalmıştır.¹⁹ Lethal ve Herlitz tip junctional epidermolizis bullosada ise GB3 ve 19-DEJ-1 tipi monoklonal antikorlar görülmez.^{20,21}

KORYON VİLLUS BİYOPSİSİ: Gebeliğin 9. haftasından sonra yapılır. Trans-servikal olarak koryonik doku örneği alınır Testler için yaklaşık 5 mg. doku gerekir. Günümüzde DNA analizleri için en fazla tercih edilen materyal koryonik dokudur. Çünkü koryonik villustan kültüre gerek kalmadan bol miktarda DNA elde edilebilmektedir. Bu sayede koryonik doku ile yapılan analizlerde sonuçlar, direkt incelemede birkaç saat ya da günde, kültür yapılması durumunda ise 15 günde alınabilir. Koryon villus biyopsisinin bir diğer avantajı da, 16.haftadan sonra yapılan amniyosenteze göre çok daha erken (9.hafta) yapılarak aileyi sonuç için gebeliğin 2.trimesterine kadar beklemekten kurtarmasıdır. Koryon villus örneklerinde yapılan DNA analizleriyle; hemoglobinoopatiler, cinsiyet tayini, fenilketonüri, x'e bağlı geçen hipohidrotik ektodermal displazinin prenatal tanısı yapılmaktadır.^{22,23}

Kaynaklar

- 1 — Eady RAJ: Fetoscopy and fetal skin biopsy for prenatal diagnosis of genetic skin disorders. *Semin Dermatol* 1988;7: 2-8.

- 2— Eady RAJ, Rodeck CH: In: Rodeck CH, Nicolas KH, eds: Prenatal Diagnosis. London. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologist* 1984;147: 58.
- 3— Gosten CM, Ross A, Eason PJ: In: Sandler M, ed. *Amniotic Fluid and its Clinical Significance*. New York, Marcel Dekker. 1981; 37-103.
- 4— Gürgey A: Fetal kan ve fetal DNA incelenmesi ile prenatal tanı. *Katkı Pediatri Dergisi* 1988;9: 543-550.
- 5— Aurbach AD: Diagnosis of diseases of DNA synthesis and repair that affect the skin using cultured amniotic fluid cells. *Semin Dermatol* 1984;3: 172-184.
- 6— Brady RO, Uhlendorf BW, Jacopson CB: Fabry's disease: antenatal detection. *Science* 1971;172: 174-175.
- 7— Lidsky AS, Guttler F, Woo SLC: Prenatal diagnosis of classic phenylketonuria by DNA analysis. *Lancet* 1985;i: 1156-1158.
- 8— Shapiro JE, Phillips JA, Byers PH ve ark: Prenatal diagnosis of lethal perinatal osteogenesis imperfecta (OI type II). *J Pediatr* 1982;100: 127-133.
- 9— Elies S: Use of fetoscopy for the prenatal diagnosis of hereditary skin disorders. *Current Problems in Dermatology*. Basel, Karger. 1987; 13.
- 10— Rodeck CH, Nieolaides KH: Fetoscopy and fetal tissue sampling. *Br Med Bull* 1983;39: 332-337.
- 11— Mariano MA, Bardon CB: Diagnostico antenatal em dermatologia. *Acta Med Port* 1990;3: 101-107.
- 12— Sybert VP, Holbrook KA, Levy M: Prenatal diagnosis of severe dermatologie diseases. *Adv Dermatol* 1992;7: 179-209.
- 13— Golbus MS, Sagebiel RW, Filly RA ve ark: Prenatal diagnosis of congenital bullous ichthyosiform erythroderma by fetal skin biopsy. *New Engl J Med* 1980;302: 95-93.
- 14— Holbrook KA, Dale BA, Sybert VP ve ark: Epidermolytic hyperkeratosis: ultrastructure and biochemistry of skin and amniotic fluid cells from two affected fetuses and a newborn infant. *J Invest Dermatol* 1983;80: 222-227.
- 15— Eady RAJ, Gunner DB, Garner A ve ark: Prenatal diagnosis of oculocutaneous albinism by electron microscopy. *J Invest Dermatol* 1983;80: 210-212.
- 16— Eady RAJ, Gunner DB, Tidman MJ ve ark: Rapid processing of fetal skin for prenatal diagnosis by light and electron microscopy. *J Clin Pathol* 1984;37: 633-638.
- 17— Bauer EA, Lindman MD, Goldberg JD ve ark: Antenatal diagnosis of recessive dystrophic epidermolysis bullosa: collagenase expression in cultured fibroblasts as a biochemical marker. *J Invest Dermatol* 1986;87: 597-601.
- 18— Heagerty AHM, Kennedy AR, Gunner DB ve ark: Rapid prenatal diagnosis and exclusion of epidermolysis bullosa using novel antibody probes. *J Invest Dermatol* 1986;86: 603-605.
- 19— Heagerty AHM, Kennedy AR, Leigh IM ve ark: Identification of an epidermal basement membrane defect in recessive forms of dystrophic epidermolysis bullosa by LH7:2 monoclonal antibody use in diagnosis. *Br J Dermatol* 1986;115: 125-131.

- 20 – Heagerty AHM, Eady RAJ, Kennedy AR ve ark: Rapid prenatal diagnosis of epidermolysis bullosa letalis using GB3 monoclonal antibody. *Br J Dermatol* 1987;117: 271-275.
- 21 – Shimizu H, Sehofield OM, Eady RA: Prenatal diagnosis of lethal junctional epidermolysis bullosa by fetal skin biopsy. *Nippon Hifuka Gakkai Zasshi* 1991;101: 539-545.
- 22 – Old JM, Wark RHT, Petrou M ve ark: First-trimester fetal diagnosis for haemoglobinopathies: three cases. *Lancet* 1982;ii: 1413-1416.
- 23 – Özalp I, Özgüç M: Kalıtsal metabolik hastalıklarda doğum öneesi tanı ve prenatal tanının önemi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1988;9: 561-566.

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS (CERRAHPAŞA DENEYİMİ)

Prof. Dr. Hasan YAZICI

Bu bildirinin ana amacı, sistemik lupus eritematozus (SLE)'daki güncel görüşler ışığında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalının deneyimini sizlerle paylaşmaktır. Klinik yönden bakıldığında son yıllarda gelişmiş ülkelerde SLE'de mortalite 10 yılda % 5-10 civarındadır. Tablo 1'de görüldüğü üzere polikliniğimizde 9 yıllık bir devrede gözlediğimiz % 9'luk ölümcüllük, bu rakama çok yakındır.

Tablo 1. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı SLE Deneyimi (1980-1989)

Görülen hasta sayısı	102 (97 kadın/5 erkek)
Görüldüğü yaş	26.7 ± 10.5 yıl
Hastalık süresi	5.8 ± 8.9 yıl
Ölüm	9 hasta

SLE'de son yıllarda yapılan çok önemli bir klinik gözlem, kalp kapağı tutulması sıklığının % 20-30 civarında olduğunun anlaşılması olmuştur. Yıllardan beri SLE'li hastalarda duyulan üfürümleri, genellikle anemiye bağlı masum üfürümler olarak yorumladık. Ancak son yıllarda ekokardiyografi ile yapılan basit, fakat çok önemli gözlemler, SLE'li hastalarda sık olarak ciddi kapak lezyonlarının bulunduğunu ortaya çıkardı. Hatta bu veriler karşısında bazı gruplar, kapak lezyonları olan SLE'lilerin subakut bakteriyel endokardit profilaksisine alınması gerektiğini savunuyorlar. Gerçekten de subakut bakteriyel endokarditin belirti ve klinik bulgularıyla, SLE'nin alevlenmesi, birbiriyle karışabilmekte ve ayırıcı tanı ve tedavi açısından da hayati önem taşımaktadır.

Tablo II'de bilim dalımızdan 50 SLE'li hasta üzerinde yaptığımız ekokardiyografik çalışmanın sonuçları sunulmaktadır.

Tablo II. SLE'de Kalp Tutulumu Sıklığı (n=50)

	n	(%)
Perikardit	13	(26)
Kapak tutulumu	19	(38)
İzole septum kalınlaşması	9	(18)

Tablo II'de belirttiğimiz izole septum kalınlaşması, SLE'de ancak çok az grup tarafından bildirilmiştir.

SLE'de otoantikolar çok sık olarak bulunur. Yöresel ve irksal özellik gösterdikleri de bildirilmiştir. Buradan giderek biz de SLE'li hastalarımız ve diğer çeşitli bağ doku hastalıklarında otoantikolara bakıp, ülkemiz için özellik taşıyıp taşımadıklarının saptanmasına çalıştık (Tablo III).

Tablo III. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı Hastalarında Otoantikolar

	SLE	RA	RA + SS	pSS	PSS
n	50	50	11	10	25
FANA ¹	(94)	(66)	(73)	(100)	(92)
a-Ro ²	(40)	(4)	(18)	(70)	(12)
a-Sm ²	(30)	(2)	(0)	(0)	(8)
a-Scl-70 ²	(10)	(2)	(0)	(0)	(60)

RA+SS: Romatoid artrit + Sjögren sendromu; pSS: Primer Sjögren sendromu; PSS: Progressif sistemik skleroz; FANA: Floresan antinükleer antikor; a-Ro: Subakut kutanöz lupus, kongenital kalp bloğu ve Sjögren sendromu ile ilişkili; a-Sm: SLE için özgüllüğü en yüksek olan antikor; a-Scl-70: Özellikle ağır sklerodermalı hastalarda görülen bir otoantikor; 1: Immunofloresan yöntemi; 2: ELISA yöntemi; Parantez içindeki rakamlar yüzdeleri göstermektedir.

Tablo I'de görüldüğü üzere romatoid artritli hastalar arasında gözlenen % 66 oranındaki FANA pozitifliği düşük titrede olup, HEP-2 hücresi ile FANA bakmanın artmış duyarlılığına bağlıdır. SLE hastalarında gözlediğimiz % 30 oranındaki anti-Sm sıklığı Avrupa'dan genellikle bildirilenin (% 10 civarında) çok üstünde olup, da-

ha çok Amerikan zencileri arasında bildirilenlere uymaktadır. Keza, romatoid artritli-lerimiz arasındaki anti-Ro sıklığı ise, genellikle bildirilen % 15'den daha düşüktür. Tüm bunlar, bağ dokusu hastalıklarında gözlenen otoantikorların ırksal değişkenlik gösterdiğini vurgulamaktadır.

Son olarak özellikle ağır progressif sistemik skleroz hastalığında gözlenen a-ScI-70 antikorunu biz % 10 oranında SLE'li hastalarımızda bulduk ve ayrıca çok ilginç olarak bu hastalarda aynı antikorun hastalık şiddeti ile de anlamlı olarak ilişkili olduğunu gösterdik. Yeni bir gözlem olan bu ilişkiyi araştırmaya devam ediyoruz.

MUKOZANIN İMMUN SİSTEMDEKİ YERİ

Prof. Dr. Özdemir İLTER

REJYONAL İMMUN SİSTEM

Kendinden olanı, kendinden olmayandan tanıyıp ayırabilen immün sistem, yabancıya iki tip immün yanıt geliştirebilir.

- 1- Sistemik immün yanıt
- 2- Rejyonel immün yanıt

Bir antijenin sistemik, rejyonel ya da her ikisini içeren bir immün yanıt geliştirmesine yol açan mekanizmalar henüz tam olarak bilinmemektedir. Antijenin yapısı, verilmiş yolu degradasyon şekli ve süresi v.b. bir çok faktör bunda etkili olmaktadır. Örneğin, partiküler ve agregre proteinler, solubl proteinlerden daha iyi immünojenlerdir. Paranteral verilen antijenler genellikle IgG ağırlıklı serum antikorlarının yapılmasına neden olurlar. Bununla birlikte bazıları lokal IgA üretimine de yol açar. Neden?

İntraperitoneal immünizasyon daha güçlü sistemik immün yanıt sağlar, ancak o zaman daima adjuvana gereksinim gösterir.

Antijenin deri altına verilmesi ise çoğu kez zayıf bir sistemik immün yanıt doğurur. Oral immünizasyon ise bazen mukozal, bazen hem sistemik hem de lokal immün yanıtı neden olmaktadır. Neden ?

Uygulanan antijenin dozu da kuşkusuz önemlidir. Düşük dozda parenteral uygulanan influenza virüs aşısı yalnızca sistemik immün yanıtı yol açtığı halde, yüksek doz aynı zamanda burun salgılarında influenza spesifik antikorların üretimine yol açar. Belirli aralıklarla uygulanan antijenik uyarılar B ve Th klonlarının çoğalmasını ve daha iyi bir mukozal yanıt alınmasını sağlamaktadır. Sistemik yanıtta olduğu gibi, lokal immün yanıt da lenfoid dokulara bağımlı olarak gelişir. Lokal immün yanıtın sorumlu lenfoid dokular vücut yüzeyleri ile asosiyasyon yapılarıdır.

Vücudumuzun bütün yüzeyleri iki komponentten oluşan özel bir yapı ile korunmaya alınmıştır:

- a) Dışta epitel
- b) İçte, konnektif doku.

Dış (Kuru) yüzeylerimizi koruyan deri: epidermis ve dermisten oluşur. İç (ıslak) yüzeylerimiz ise, epitel ve lamina propriadan oluşan mukozal membranlarla korunur. Her iki yüzey de bazı hücrelerin sekresyon yapmak üzere spesiyalize olması ile oluşmuş glandları (bezler) içerir. Bunlar sekresyonları, tükürük, gözyaşı, sümük, intestinal, trakeobronkial sıvılar gibi eksternal, serebrospinal, peritoneal sıvı gibi internal karakterde olabilir. Lokal immün yanıt, mukozal yapıda yer alan lenfoid elemanları aracılığı ile geliştiği için "mukozal", bunların humoral ve hücresele ürünleri hiç olmazsa kısmen özellikle eksternal sekresyonlarda yer aldığı için, "sekretuar" immün yanıt olarak da adlandırılır.

Deride yer alan lenfoid dokularımız SALT (*Skin-associated lymphoid tissue*), mukozadakiler ise MALT (*Mucosa-associated lymphoid tissue*) olarak isimlendirilir. Sonuncu içersinde yer alan GALT (*Gut-associated lymphoid tissue*) ile BALT'ın (*Bronchus-associated lymphoid tissue*) lokal immün yanıtta önemli bir yeri vardır.

DERİMİZ VE İMMÜN SİSTEM

SIS (*Skin's immune system*) ile MIS (*Mucosal immune system*) gerek yapısal gerekse işlevsel olarak birbirine çok benzer. Bu nedenle SIS'in yapı ve işleyişini kısaca gözden geçirdikten sonra, MIS'i anlamak daha kolay olacaktır.

Tablo I'de deride yer alan immün yanıtla ilgili hücreler ve bunların yerleşimi şematik olarak gösterilmektedir.

Tablo I. İmmün Yanıtla İlgili Hücreler

Antijen Sunucu Hücre	Konnektif tip
- Langerhans	
- İndeterminate	
- Velled	Mukozal tip
	- Vasküler endotel
Doku Makrofajları	- Lenfatik endotel
- Nötrofiller	
- Lenfositler	
- Keratinositler	
- Mast Hücreleri	

Antijen sunan hücrelerden en önemlisi, kemik iliğindeki kök hücreden türeyip epidermise göç eden ve burada yaklaşık üç hafta kadar kaldıktan sonra lenfatikler yoluyla epidermisi terk eden Langerhans hücreleridir. Bunlar, yüzeylerinde Cd, Cd4 (az miktarda), Klas II Mhc molekülleri, C3 ve Fc reseptörü taşırlar. Uyarıldıklarında IL-1 sentez ve sekrete ederler. Bunlara çok benzeyen ancak ultraviyoleye dirençli olup özellikle supresör T hücrelerini aktive eden ve epidermiste yer alan bir hücre grubu da Granstein hücreleridir. CD1 pozitif indeterminate hücreler genellikle papiller dermiste yer alır. Interdigitating hücreler ise yalnızca psoriasis, atopik dermatit, pitiriazis rozeada olduğu gibi inflame deride görülürler. Deriyi direne eden lenfatiklerde yer alan veiled hücreleri de dahil olmak üzere bunların hemen hepsi kemik iliği kökenli olup Klas II Mhc eksprese ederler.

Epiderminin immünolojik açıdan önemli bir hücre grubu da keratinositlerdir. Bunların immün yanıtındaki önemi yeni yeni anlaşılmaya başlanmıştır. IL1, thymopetin ve timik faktör sentez ve sekrete ettikleri gösterilmiştir. Klas II Mhc molekülü eksprese ederler. Timik epitel hücreleri gibi granüller içerirler; bu hücrelerin yüzeyindeki merkezlerden en az üçü keratinositlerin yüzeyinde de gösterilebilmiştir.

En önemli bulgulardan biri ise immatür timositlerin, keratinositlerle inkübe edildiğinde timositlerin Tdt (*terminal deoxynucleotidyl transferase*) sentez ve sekrete edebilmeleridir. Timüsle deri arasındaki ilişkinin önemli bir delilini de tek gen mutasyonuna bağlı olarak farelerde tüysüzlük ve timus gelişiminin bozulmasının birlikte görülmesinde izlemektediriz. Bütün bunlar, derideki keratinositlerin bazı T lenfositlerinin, post-timik modülasyonunda rolü olup olmadığı sorununu akla getirmektedir.

MUKOZAL İMMUN SİSTEM

Vücudumuzun ıslak yüzeyini oluşturan mukozalar da derimiz gibi yaşam boyu antijenlerle ilk ve sık karşılaşan yapılardır. Daha öncede sözünü ettiğimiz gibi iki ana bölümden meydana gelirler.

1. Epitel,
2. Lamina Propria.

Bu temel yapılar içinde binlerce yıl süren değişimlerle oldukça karmaşık bir mukozal immün sistem (MIS) gelişmiştir.

Bütün lenfoid organların toplamından daha büyük kitleye sahip olan MALT (*Mucosa-associated lymphoid tissue*) MIS'in en önemli yapısal komponentidir. MALT, doğumdan sonra mukozalarımız antijenle karşılaştıkça büyür. Bu lenfoid doku lamina propria içinde hem yayılmış, hem de foliküller oluşturan topluluklar halinde bulu-

nur. MALT, bölgesel özellikler göstermekle birlikte, genellikle hem humoral hem de sellüler immun yanıtın gelişmesinde rol oynar.

Mukozal immun yanıtın gelişmesi için, antijenin mukozal yüzeye tutunabilmesi, epiteli geçerek lamina propriadaki lenfoid dokuya ulaşması gerekir.

Barsakta olduğu gibi bazı mukozal yüzeylerde lenfoid foliküllerin üzerindeki hücreler antijenlerin aderans ve geçişi için spesifik değişime uğramışlardır. Bu M hücreleri, barsak lümenine bakan yüzlerinde, mikrovililerini kaybetmiş, düzleşmişlerdir. Absorbif epitelden kolaylıkla ayırt edilirler. Diğer yüzleri ise lamina propriadaki lenfoid dokuya oturmuştur. Hatta bazen lenfositler M hücreleri içine girmiş gibidir.

Birbirlerine sıkıca yapışmış olan absorbif epitel hücreleri aralarından hiçbir maddenin geçmesine izin vermezler. Halbuki, M hücreleri laminal yüzeylerinde antijeni bağlar, endositozla içine alır, endositik veziküller içinde diğer yüzüne taşır ve eksositozla dışarı atar. Böylece hiçbir hasara uğramadan hücreyi geçen antijen lenfositlerle karşılaşır.

M hücresi antijenin lenfositlere taşır fakat ona sunamaz: çünkü, Klas II Mhc antijeni olmayan bu hücrelerin antijeni işleyerek sunma yeteneği yoktur. Muhtemelen MIS'de, M hücrelerinin yakınında yer alan dendritik hücreler bu görevi üstlenirler. Antijen hem T, hem de B hücrelerine sunulduğu için rejyonel olarak hem sellüler hem de humoral yanıtı başlatır.

HUMORAL İMMUN YANIT

Bilindiği gibi humoral immun yanıt B hücrelerinin yerine getirdiği bir görevdir. B hücreleri bu görevi Th hücrelerinin yardımı ile gerçekleştirirler. Bu işbirliği MIS içinde geçerlidir. Kendilerine antijen sunulan B hücreleri MALT'ı antikor üretme matürasyonuna erişmeden efferent lenfa ile terk ederler. Satellit, direne edici lenf bezine gelen B hücresi gelişimini burada tamamlayarak antikor sentez ve salgısına başlar. Bu gelişim aşamasına ulaşmış B lenfositleri bir süre sonra bu lenf bezinden de efferent lenfatiklerle ayrılarak, *Ductus thoracicus*'a, oradan da genel dolaşıma geçerler.

Genel dolaşıma katılan bu lenfositler vücudun her tarafına dağılırlar. böylece kan yolu ile değişik bölgelerdeki MALT'a ulaşma şansını da kazanmış olurlar. Neden bazı lenfositlerin MALT'ın bazı bölgelerini seçerek yerleştikleri konusundaki bilgilerimiz henüz yeterince doyurucu değildir. Bu seçicilikte HEV'in (*High endothelium venules*) "*homıng receptor*"lerinin, mukozadaki Bcr (B hücrelerine özel reseptör)'lerin yeri olduğunu biliyorsak da konu hala yeterince açıklık kazanmamıştır.

Belirli bir gelişim aşamasına ulaşmış B hücresi MALT'a yeniden ulaştınca o bölgenin lamina propriasına yerleşir. Bunlar aynı antijenle yeniden karşılaşırlarsa lokal olarak antikor üretmeye başlarlar. MALT'ın değişik bölgeleri arasındaki bu haberleşme sistemi, bir mukoza yüzeyine uygulanan immunizasyon sonucunda başka bir mukoza yüzeyinden aynı özellikte antikor yanıtı alınmasını anlaşılır kılar. Aynı mekanizma ile yenidoğan bebek, kolostrum ve sütle aldığı hücreler aracılığı ile hiç karşılaşmadığı antijenlere karşı bile antikor üretebilmektedir.

MIS'in önemli özelliklerinden biri, bu B hücrelerinin değişik MALT bölgelerine seçici yerleşimi (*Homing*); diğeri ise bu yerleşimin IgA üreten hücre ağırlıklı olmasıdır. MALT'ın bu seçimindeki yer alan mekanizmalar da henüz bilinmemektedir.

Lamina propriada üretilen IgA epiteli geçerek mukoza yüzeyine ulaşır. Bu geçiş sırasında IgA önce epitelin laminal yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanır; oluşan kompleks endositoz ile hücre içine alınır, endositik vezikül içinde hücreyi geçerek hücrenin diğer yüzüne, luminal yüzeye ulaşır. Reseptörden serbest bırakılan IgA, sekretuar komponent (SK) ya da transparan parçası (TP) denilen bir parçacığı da birlikte taşır.

Lamina propriadaki plazma hücreleri bol miktarda IgA üretirler. Salgısı olmayan organlar da bu IgA kana karışarak sistemik immun yanıtın içersinde yer alır. Mukozada üretilen bir kısım IgA ise epiteli geçerek salgılarda sIgA olarak bulunur. Kalan dimerik IgA, lenfatikler ve torasik kanal yolu ile sistemik dolaşıma oradan da sekretuar organlara ulaşır. Salgılarda, plazmadan daha yüksek konsantrasyonda IgA bulunmasında bu selektif yolun rolü olabilir (Tükürük ve sütle olduğu gibi).

Sistemik yanıtta olduğu gibi lokal yanıtta da, primer yanıt IgM ağırlıklıdır. Sekonder yanıtta IgA, mukozal immunitede IgM ile IgG arasında yer alır; diğeri bir deyişle MIS'de yalnızca IgA üretilmez. IgM, IgG, IgE üreten plazma hücreleri de normalde lamina propriada bulunur. Kemiricilerde, lamina propriada IgG üreten hücreler, dolayısıyla da süt dahil salgılarda IgG üstünlüğü görülür.

Selektif IgG eksikliği gösteren kişilerde lamina propriada IgM üreten plazma hücre popülasyonunun artması, salgıların hakim immunglobulininin IgM olması, MIS'in kompansantris mekanizmalar üretebilme yeteneğini gösteriyor olabilir.

Serumdaki IgE'nin en büyük kısmı mukozal lamina propriada üretilir. Barsak, bronş, göz, burun gibi birçok organın salgılarında IgE bulunur.

Normalde salgılarda bulunmaları, özel koşullarda yükselmelerine rağmen, sekresyonlardaki IgG, IgM ve IgE'nin fizyolojik rolü en azından memelilerde tam açıklığı ile bilinmemektedir. Ancak bunların epiteli kolaylıkla geçemediği ve proteolize IgA kadar dirençli olmadığı bilinmektedir.

HÜCRESEL İMMÜNİTE

Mukozalarda makrofajların, lenfositlerin, NK hücrelerinin, eozinofillerin ve mast hücrelerinin varlığının gösterilmesi, MIS'de immun yanıtın hücresel bacağına işlediğini de göstermek bakımından yeterlidir.

MALT yer alan hücrelerin bir kısmı epitel bazal membranının üstünde yer almıştır. *Intraepithelial lymphocytes* (IEL) adını alan bu hücreler isimlerinden de anlaşılacağı üzere lenfosit görünümündedir. İnsan barsağında, normalde 100 epitel hücresine 10-30 lenfosit düştüğü kabul edilmektedir. Gerçekte bu hücreler heterojen bir popülasyon oluştururlar. Yaklaşık %15'i muhtemelen sitotoksik T hücreleri veya prekürsörleridir.

Bazıları kabul etmese de bir kısmı B hücresi niteliğindedir. Granül içeriği bakımından bazıları NK ve Tc hücrelerini anımsatır. Ancak yüzey işaretleri (*markers*) farklıdır. Bazal membranı her iki yönde geçebilen bu hücrelerin (IEL) görevleri anlaşılmış değildir.

Lamina propria gerçek T ve B lenfositleri de içerir. Bu T lenfositlerinin bir kısmı Th bir kısmı Tc özelliği gösterir. Bunların bir kısmının da MALT'ın bazı hücrelerini "*homing receptors*" aracılığı ile tanıyarak, buraya yerleşmiş özel hücreler olması olasıdır.

Başta barsak ve akciğer olmak üzere mukozalar, çok sayıda makrofaj ve mast hücresine de sahiptirler. Buralardaki mast hücreleri bağ dokusundaki mast hücrelerinden hem histoşimik özellikleri ile hem de IgE'nin Fc fragmanına karşı taşıdıkları reseptörlerle (Fce) ayırt edilebilirler. Bunların degranulasyonu çok sayıda proteoglikan, enzim ve mediatörün serbest kalmasına yol açar. Mukozal mast hücreleri nematod infestasyonlarında, iltihabi barsak hastalıklarında belirgin şekilde artar.

Mukozal lamina propria bu hücrelerin yanında az sayıda eozinofile de sahiptir. Gerek eozinofiller, gerek mast hücreleri mediatörleri aracılığı ile epitelin permabilitesini bozarak, ya da elektrolit transportunu değiştirerek mukozalara hasar verebilirler. Aynı araçlarla parazitlerin mukoza yüzeyinden uzaklaştırılarak barsaklardan atılabildiği de ileri sürülmektedir.

Kapanış Konuşması

Sayın Dekanlar, Değerli Hocalarım ve Meslektaşlarım,

II. Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumunu tamamlamış bulunuyoruz. Öncelikle simpozyuma göstermiş bulunduğunuz ilgiden dolayı teşekkür ederiz. Sizleri aramızda görmek, misafir etmek bizleri çok mutlu etti. Her ne kadar kongre ve simpozium sayısı fazla gibi görünüyorsa de, bu toplantıların sık sık görüşmemize ve birbirimizi daha yakından tanımamıza imkan verdiğini göz ardı edemeyiz. Göstermiş olduğunuz ilgi ve hoşgörü, daha sonraki simpozyumlar için bizlere güç vermektedir. III. Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumu, doldurmuş bulunduğunuz anket formlarını dikkate alınarak hazırlanacaktır.

Konularını başarı ile bizlere anlatan değerli öğretim üyelerine ve yabancı konuklarımıza teşekkür etmek istiyorum. Simpozyumumuzun gerçekleşmesinde değerli, maddi ve manevi katkıları olan, yabancı konukların gelmesinde yardımlarını gördüğümüz Glaxo, Sandoz ve Sifar ilaç firmalarına; verdikleri davetlerle bizlerin simpozium yorgunluğunu dinlendiren Wellcome, Pfizer, Abdi İbrahim, Kurtsan, Hoescht ve bütün diğer ilaç firmalarına ve simpozyum düzenleme kurulunda görev almışçasına bizlere destek veren Sayın Dr. Bizden Titiz ve Sayın Nusret Selen'e huzurlarınızda teşekkürü bir borç biliriz.

Hepinize saygılar sunarım.

Prof. Dr. Yalçın TÜZÜN
Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumu
Düzenleme Kurulu Başkanı

İndeks

A

A vitamini 47, 150, **153**, 154
Abdülhamit 55
abortus 241
absorpsiyon 174, **185**
ACTH 202
acid salicylique 213
acitretin 181
ADP 18
adenokarsinom 35
adenoma sebaceum 67
adenopati 119, 121
adet düzensizliği 163
adrenokortikotropin 232
aerobik koagülaz negatif mik-
rokoklar 164
aferezis 110
Afgan Tıp Fakültesi 57
aft 100, 230
aftöz stomatit 99
ağız boşluğu karsinomu 34
ağrı 22, 23, 79, **89**
Ahmet Akçaboy 60
Ahmet Feyzi Türk 63
Ahmet Murat 58
AIDS 72, 99, 122
akantoz 37, 38, 89
akantozis nigrikans 68
akciğer karsinomu 34, 206
Akdeniz Estetik Tıp ve Derma-
toloji Cerrahisi Günleri 64
akileramid 163
akne **47**, 157, 230
– keloid 213, 216
– patofizyolojisi **161**

– rozasea 230
– vulgaris 154
akrilat 187
akrivastin 92, 93, 94, **177**
akromotriki 151
aksial filament 31
aktinik elastozis 234
aktinik hasar **50**
akut faz proteinleri 77, **82**
– intermitan porfiriya 243
– kutanöz leishmaniasis **137**
AL 63 tozu 49
albümin 19
3 alfa-androstanediol glukuro-
nid 162
5 alfa-dihidrotestosteron 162
alfa galaktozidaz enzimi 67
– interferon 225
– makroglobulin 86
– tokoferol 82, 154, 159
alfa1-antiproteaz 86
Alfred Marchionini 59
Ali Hüseyinzade 63
Ali Rıza Atasoy 55, 62, 63, 65
alkilamin 92
alkolizm 150, 156
allerji 202
allopurinol 141
alopesi 151, 152, 153, 156
– androgenetik 213
– cerrahi tedavisinde doku
genişleticilerin yeri **219**
amastigot 133
amelanotik melanom 198
amfililik 187
amiloid 68

– birikimi 68
aminoasit 152
aminopterin 51
amitriptilin 22
amniosentez **242**, 244
amniotik sıvı hücreleri 242
amonyak 50
amphoteresin-B 141
ampisilin 179
ampütasyon 20, 23
anaerobik difteroidler 164
anafilaksi 78
anafilatoksin 166
anagen 234
anal pruritus 47
analjezik 127, **179**
anaplazi 37
anchoring fibriller 226
androjenik alopesi 45, 232
androjenler **161**, 162, 225,
232
androstenedion 162
anemi 20, 71, 121, 140, 148,
206
angiokeratoma 196
– korporis diffusum **67**
angioliptom, böbrekte 67
angiosarkoma 121
angiyokeratom 197
angüler blefarit 150
– stomatit 156
anhidrotik ektodermal displa-
zi 244
anjyionörotik ödem 112
Ankara Üniversitesi Tıp Fakül-
tesi **59**

anogenital HPV infeksiyonlarında tanı **39**
 — — — tedavi **41**
 — — — infeksiyonlarının kliniği **36**
 — HPV infeksiyonu **33**
 — karsinom 34
 — kondilomata 33
 — pruritus 216, 230
 anomali 180
 anoreksi 140
 anormal foliküler keratinizasyon **163**
 antazolin 92
 antep çıbarı 132
 anti IgE 85
 anti IgG4 85
 anti-konvülzif 152
 anti-Ro 249, 250
 anti-Scl-70 249, 250
 anti-Sm 249
 antibiyotik 23, 127, 152, **179**
 antifungaller, sistemik **177**
 antihipertansif 69
 antihistaminik 92, 93, 94, **177**
 antiinflamatuvar 101
 antijen 237
 — sunucu hücre 252, 253
 antikoagülan 110
 antikonvülsif 154
 antikor araştırması 242
 antimalarial 141
 antimuan bileşikleri 141
 antineoplastik 206
 antiseboreik şampuan 214
 aortik kavis anomalisi 180
 aplastik anemi 184
 apokrin ter bezleri 227
 apokrin ter bezleri 227, 232, 234
 apse 24, 72
 araşidonik asit 76, 77, **78**, 81, 86
 argon lazer 141

ariboflavinosis 150
 aril sulfataz 83
 aritmi 94
 arsenik 46
 arsfenamin 45
 arteryel blok 21
 Arthus fenomeni 98, 99, 105
 artrit 127
 artropod 127
 — reaksiyonu 239
 asetaminofen **179**
 asetik asit 38, 39
 asetilkolin 151, 202
 aseto-beyaz lezyon 34, 38
 asetobeyazlama 39
 asfiksi 139
 asid proteaz 83
 asidik proteaz 77
 asiklovir 122, **182**, 184
 asit fosfataz 76, 83, 86
 asit proteaz 76
 askorbik asit **152**, 156
 aspirin 151, **180**
 astemizol 92, 93, 94, **177**
 aşılama **143**
 aşırı duyarlılık reaksiyonu 85, 88, 99, 105
 ATP 18
 ataxia telangiectasia 243
 atebirin 141
 ateroskleroz 17, 20, 153
 ateş 68, 115, 119, 121, 140
 Atif Taşpınar 60
 atipik mikobakteri 121
 atopik dermatit 48, 78, 88, **126**, 213, 216, 230, 253
 atrial septal defekt 178, 180
 atrofi 21, 233
 aureomycin 47
 avidin 152
 avidin-biotin 40
 AZT 119
 azatadin 92
 azatiyoprin **178**
 azon 190

B

B hücresi 255
 B klonu 251
 B lenfosit 80, 88, 165, 256
 B vitamini **150**
 B1 vitamini **150**, 151
 B12 vitamini **151**
 — — eksikliği 152
 B2 vitamini **150**
 B3 vitamini **150**
 B5 vitamini **151**
 B6 vitamini **151**
 BALT 252
 Bacteroides fragilis 20
 bakır 155, **157**
 — oleat 45
 bakteriyel folikülit 71
 — hastalıklar **120**
 — infeksiyon 69, 156
 balanit 125
 balanopostit 125
 barsak hastalıkları, iltihabi 256
 basalioma 196
 Basic Fibroblast Growth Faktör 225
 basiller angiomatosis **121**
 basitrasin 100
 bazal hücreli karsinom 51, 129, 140
 bazal lamina 76
 bazal membran 87
 — — zonu 166
 bazal tabaka 224, 228
 bazalyoma 197, 198
 bazofil 78, 83, 84, **85**
 bazofilik materyal 71
 BCG 113, 141, 142, 144
 Bcr 254
 Behçet Günleri 64
 Behçet hastalığı 97, 100, 112
 beklometazon dipropionate 216, 217

benzoyl peroksit 183
 berberin 141
 beriberi 150
 berilyum granülomu 238
 beron 65
 Berta Ottenstein 58
 beslenme 148, 149
 beşik ayakkabı 24
 beta karoten 153, 159, **182**
 betametazon valerat 214, 216, 217
 betamethasone benzoate 216, 217
 betamethasone dipropionate 217
 beyin tümörleri 206
 BFGF 225
 biliyer siroz 153
 binokular görüntü 193
 biotin **152**
 bitlenme 213
 biyokimya 148
 bizmut 46
 blastomikozis 140
 bleomycin 141
 blepharoplast 134
 Blobner 97
 Bloom sendromu 243
 BMSH 71
 boğaz ağrısı 121
 botriyomikoz 120
 Botrytis alii 50
 bowenoid papulozis 34, 38, 123
 böbrek 68
 – hastalıkları 67
 – hastalıklarında deri bulguları **67**
 – – – –, ilaçlara bağlı **69**
 – ve deriyi birlikte tutan herediter hastalıklar **67**
 – – – – nonherediter hastalıklar **68**
 – yetmezliği 17, 95
 böbrekten atılmayan toksik

maddelerin deri bulguları **69**
 böcek ısırıkları 140
 bradikinin 79
 bronkodilatatör 79
 bronkokonstriksiyon 79
 Bruch membranı 67
 Bujes 62
 buklizin 92
 bulantı 140
 Burhan Remzi Urus 60, 61
 Buschke-Löwenstein tümörü **37**
 büllöz iktiyoziform eritroderma 244
 – lezyonlar **71**
 – pemfigoid **111**
 büyük ağ gözü **195**
 büyüme faktörü 79

C

C vitamini 150, **152**, 159
 C-Reaktif Protein **82**
 C1q 104
 C3 68, 104, 166, 253
 C3a 86
 C3b 84, 86
 C3bi 86, 88
 C4 104
 C5a 166
 Ca 71
 Candida albicans 99, 125
 – infeksiyonu **125**
 Captia Syph G 28
 carateum 30
 CD4 136, 253
 CD4+ lenfosit 87
 CD8 136
 CETPIA 29
 Celal Muhtar 55, 56, 65, 66
 Celal Tefik Sunat 63
 Cemal Gezen 64
 Cemal Pektaş 58
 Cerrahpaşa Tıp Fakültesi **58**
 Cevat Kerim İncedayı 57, 58, 63
 CGRP 81
 chalone 225
 Charcot ayağı 22
 Chediak-Higashi sendromu 244
 chloasma 232
 chloroquine 141
 chlorosis 148, 156
 Chloepus didactylus 135
 Chloepus hoffmanni 135
 CIN 34, 35, 50
 cıva 50
 – biklorür 46
 CİBH 39
 CİBH Günleri 64
 Cihat Çam 65, 66
 cisplatinium 208
 Civatte 65
 class II (HLA DR) 88
 claudicatio intermittens 21
 clobetasol butyrate 183, 216, 217
 clobetasol dipropionate 216
 clobetasol propionate 214, 217
 clofazimine 141, **182**
 CMV **123**
 CO2 laser 41
 Cockayne sendromu 243
 Collins testi 34, 39
 colloidal iron 239
 compound E 48
 compound naevus naevocellularis 195, 196
 Cooper 98
 Cornelia de Lange sendromu 244
 CRP **82**
 Crohn hastalığı 153
 CSF **80**
 Cushing sendromu 183
 cycloguanil pamoate 141

Ç

- çelik mavisi 194
 çevresel faktörler 202, 211
 çinko 155, **156**
 – sülfat 157
 – bakır süperoksit dismutaz 157
 çözünme hızı, ilacın 188

D

- D vitamini **154**
 d-glukoronid asit 152
 d-penisilamin 116
 DAT 140
 dacarbazin 207, 208
 dalak 68, 139
 damak perforasyonu 182
 – yanğı 178, 179, 180, 181
 Dany-Walker kisti 180
 dapson 101, **182**
 Darier 55, 65
 DDT **49**, 132, 144
 degranülasyon 103, 203
 dehidroepiandrosteron 162
 dejeneratif artritlik değışiklik 20
 demans 153
 demir 69, **155**
 – bağlama kapasitesi 156
 – depoları 156
 – eksikliğı 148, 156
 deoksiribonükleaz 83
 depo hastalıkları 243
 dergiler **63**
 deri bakısı 192
 – graft'ı transplantasyonu 219
 – Hastalıkları ve Frengi Arşivi 64
 – – – Kliniğı Arşivi 64
 – Hastalıklarında Yenilikler Sempozyumu 64
 – nekrozu 69, **72**
 – ve Zührevi Hastalıklar Der-

- neğı 63
 – yaşlanması 148
 deribilim 192
 deriden ilaç penetrasyonunu etkileyen faktörler **185**
 derimiz ve immun sistem **252**
 derinin yapısı ve histolojisi **224**
 – yaş dönümü değışiklikleri **224**
 dermatit **48**
 dermatitis herpetiformis 112, 182
 Dermato-veneroloji Derneğı 63
 dermatofit infeksiyonu **125**
 dermatofitozlar **50**
 Dermatoloji Bülteni 64
 dermatoloji tarihi **45**
 dermatolojide antihistaminiklerin rolü **92**
 – Gelişmeler Simpozyumu 64
 – Lokal Tedavi Simpozyumu 64
 – prenatal tanı **241**
 dermatomiyozit 112, 113, 128
 Dermatopatoloji Dergisi 64
 dermatoskopi **192**
 dermis 252, **227**
 dermoepidermal bileşke 193, **226**, 227, 229, 233, 239, 244
 deskuamasyon 153, 225
 desmozom 224, 226
 dexamethasone 216, 217
 Deycke 61
 dezenfektan 100
 diabet 17, 68
 diabetes mellitusta deri değışiklikleri **17**
 diabetik ayak **19**
 – – yaraları **23**

- dermati 18
 diabetojenik makroanjyopati 20
 diachylon merhemi 45
 diamidine bileşikleri 141
 diapedezis 88
 diare 119, 139
 diaskopi 193
 difenhidramin 92, **177**
 diffüz kutanöz leishmaniasis **139**
 diffüzyon 185
 diflorasone diacetate 217
 diflucortolone valerate 217
 digestif 45
 dihidroepiandrosteron sülfat 229
 dihydroemetine 141
 dikloro-difenil-trikloretan 49
 dil 68
 dilin kıllı lökoplazisi 124
 dinitroflorobenzen 116
 dinlenme ağrısı 21
 Direkt Aglütinasyon Testi 140
 disfaji 139
 disfoni 139
 disidrosis 216
 disk hastalıkları 20
 diskeratoz 37
 diskolorasyon 153
 disodyum kromoglikat 100
 disparoni 38
 displazi 123
 ditranol 183
 diüretik 69
 diyaliz 71, 112
 diyet 47, 148
 DLE 214, 216
 Dmelcos 99
 DNA 29, 31, 152, 156, 242
 – hibridizasyon 33, 34
 – – tekniğı **40**
 – virusu 33

doğal öldürücü hücre 80
doğum öncesi tanı 241
doksisisiklin 164
doku genişleticileri 219
– makrofajları 252
dopamin 157
dot blotting **40**
Dowling-Meara 244
Dr. Galiniçi 54
DTIC 207
dudak yarığı 178, 179
duktus arteriosus obstrüksiyonu 180
duktus torasikus 254
During 54, 55
duyu feedback sistemi 23
düşük 175, 176, 180, 182
düzensiz dilsli uzantılar 196

E

E vitamini 150, 152, **154**,
158, 159
EBV **124**
EDN 84
EGF 87, 225
EGF-R 87
EIA 28
ekimoz 140
eklem ağrıları 68
ekrin ter bezleri 71, 227, 229,
232, 234
eksfoliatif dermatit 152
ekstrakorporeal fotokemoterapi 113
– tedavi **110**
ektima gangrenozum 120
ektimatoid yaralar 122
ektoderm 224, 228
ekzema 45
– krakel 156
ekzositoz 103, 254
ELAM-1 87, 88
ELIFA 31
ELISA 28, 29, 30, 140, 249

ELLIFA 31
elastaz 83, 86
elastik fibril 71, 229, 234
elastin 155, 157
elastozis 228
– perforans serpiginoza 69,
71
elektro cerrahi 41
elektrokoagulasyon 141
elektron mikroskopi 240
emboli 22
embriyotoksitesite 184
Emrazı Cildiye Mecmuası 63
– – ve Efrenkiye Cemiyeti
63
– – – – Kürsüsü 54
endogen Koebner 202
endoperoksid 78
endositoz 185, **186**
endotel hücreleri 80, 203
endothelial leucocyte adhesi-
on molecule-1 87, 88
enzim aktivasyonu 76
enzimatik araştırmalar 242
enzyme-linked immunosor-
bent assay 28
eosinophil cationic protein
84
eozinofil 81, 83, **84**, 256
eozinofili 126
eozinofilik püstüler folikülit
127
epidermal diskrazi 233
– growth faktör 225
– melanin ünitesi 226
– vakuolizasyon 244
– yenilenme zamanı 225
epidermis 224, 228, 252, 253
epidermodisplazya verrüsifor-
mis 123
epidermolizis bülloza 244
epidermopoez 225
epinefrin 152
epitel 253
epiteloid angiomatozis 121

– histiyosit 237
– hücre 86
epitelial diferansiyasyon 153
Epstein-Barr virusu infeksiyoni
124
Erich Hoffman 65
eritem polimorf 112
eritema elevatum diutinum
101
eritema multiforme 88
– neonatorum **229**
– nodozum 99, 100, 101
eritematöz plaklar 68
eritromisin 46, 47, 95, 121,
166, 179
eritropoetik protoporfiriya 112
eritrosit ekstravazasyonu 103
eruptif hemangiyom 197
Escherichia coli 29
eser elementler 148, 155
Espundia **139**
Eşref Ruşen 55, 61
etanolamin 92
ethylstibamide 141
etilendiamin 92
etretinate 127, 181
eumelanin 226

F

Fabry hastalığı 243
Farber hastalığı 243
FAT 140
fagositin 83
fagositoz 81, 82, 185, **186**,
203
Fahri İzgü 61, 63
Fallot tetralojisi 180
familiyal Akdeniz ateşi **68**
FANA 249
Fanconi anemisi 243
Faruk Nemlioğlu 58
Fc 256
Fc reseptörü 253
Fce 256

feed-back 76
 fenilketonüri 243, 245
 fenol 49
 fenotiazin 92, 150
 feomelanin 226
 ferritin 156
 fetal deri biyopsisi 242, **244**
 fetoskopi 242, 244
 fibrin 104
 fibrinojen 87
 fibroblast 77, 80, 87, 88, 89,
 154, 203, 227, 234
 – kültürü 245
 fibrom, tırnak çevresinde 67
 fibronektin 87, 88
 filagrin 225
 Finsen ışığı 45
 FKC 76
 flap nekrozu 219
 flavin 150
 flokülasyon testleri 27
 floresan treponemal antikor
 absorpsiyon testi 27
 flucinolone acetonide 216,
 217
 flucortolone 216, 217
 flufenazin 22
 flukonazol **178**
 flumethasone pivalate 216,
 217
 fluoresan antikor testi 140
 fluorometholone 216
 5-fluorourasil 41, **50**, 51
 flushing 151, 233
 fokal infeksiyon 45
 folat 152
 – eksikliği 151
 folik asit **152**
 foliküler hiperkeratoz 153
 – keratinizasyon 161
 folikülit 100, 125, 213
 –, saçlı deride dissekan 157
 folinik asit 152
 follicular cast 163
 fosfat 69

fosfataz 83, 164
 fosfolipaz 83
 – A 78
 fosfolipid 78, 81
 fosfor 71, 155
 fospirat 164
 fotemustin 206, 207, 208
 fotodokumentasyon 198
 fotoferez 110, 113
 fototoksosite 155
 Fournier 55
 Fox-Fordyce hastalığı 232
 fraiomisin 100
 Frei testi 99
 frengi 54
 FTA/ABS 27, 28, 29, 30
 – IgM 27
 fuadin 141
 Fuat Cankat 59
 fumarat 156
 furosemid 69, 71

G

GAF 165
 GALT 252
 gama benzen heksaklorür 49
 gama globulin 111
 gama interferon 136, 141,
 142, 143, 225
 gangren 20, 21
 gasarol 49
 gastrointestinal sistem 152
 gaz embolisi 111
 gebelerde dermatolojik tedavi
172
 gebelik 172
 gebelikte pigmentasyon 232
 – deri değişiklikleri **231**
 – vasküler değişiklikler 231
 gece ağrısı 21
 – terlemesi 119, 121
 gelişme geriliği 178, 182
 genetik faktörler 202
 genital verruka 198
 genodermatozlar 243, 244
 genotip 175
 gentamisin 100, **179**
 gerbil 135
 geriatric dermatolojide mikro-
 nutrisyonun önemi **148**
 gevrek tırnak 153
 gingiva hipertrofisi 231
 gingivitis 153
 glikojen 229
 glikosfingolipid 76
 glikoz 18
 –6-fosfat 18
 glikozilasyon 19
 glomerulonefrit 68
 glossit 150
 glucantime 141, 142
 glukokortikoidler 225
 glukonat 156
 glutasyon 86
 glutasyon peroksidaz enzimi
 82
 – redüktaz enzimi 150
 GM-CSF 136
 Goltz sendromu 244
 gonadotropin 232
 Goodpasture sendromu 68
 Gougerot 65
 Granstein hücreleri 253
 granulocyte macrophageco-
 lony stimulating factor
 136
 granuloma annulare 68, 216
 granüler tabaka 224
 granüloma annülare 239,
 240
 – gravidarum 231
 – inguinale 140
 granümatöz reaksiyon 237
 – dermatitlerde histopatolo-
 jik yaklaşım **237**
 – rozasea 238
 granülosit aktive eden faktör
 165
 --makrofaj koloni stimüle

edici faktör 225
griseofulvin **50, 178**
gut 68, 239
Gülhane Askeri Tıp Akademi-
si **60**
güneş 149
güneşten koruyucular 154

H

- H vitamini **152**
H-CGT 231
H1 reseptörü 78
H2 reseptörü 78
H3 reseptörü 78
Hafit Savaşkan 58
Hageman faktörü 77
halcinonide 216, 217
halep çıbanı 132
half and half nail 72
halometazon 183
halsizlik 121, 139
harlequin iktiyozis 244
– renk değişikliği **230**
Hasan Kemahlı 59
Hasan Reşad Sığındım 55,
56, 62, 63, 65, 66
hasta eğitimi **23**
Hazım Bey 62
HEP-2 hücresi 249
HEV 254
helper T lenfosit 165, 166
hemaferesis 110
hemangioma 196
hematokrit 156
hematom 219
hemiatrofi 182
hemidesmozom 226, 229,
244
hemodiyaliz 69, 71
hemofili 110
hemoglobin 19, 155, 156
hemoglobinopati 245
hemokromatozis 156
hemoliz 111
hemophilus ducrei vaksini 99
hemoraji 180
Henoch-Schönlen purpurası
69
heparin 85, 88
hepatit 122
hepatitis B 99
herpes genitalis 101
herpes gestasyones 112
– infeksiyonu 156
– simpleks virus 36
– – 230
– – infeksiyonu **122**
– zoster infeksiyonu **122**
herpetik infeksiyon 36
Herxheimer 65
HIV 28, 120, 121, 124
– infeksiyonunda dermatolo-
jik bulgular **119**
hidradenitis süpürativa 232
hidralazin 151
hidrofilik 187
hidrojen peroksit 82
hidrokortizon 48, 49, 100,
190, 216
– asetat 217
– bütirat 217
hidroksivitamin D3 154
hidroksizin 92, 94, **177**
hidropik dejenerasyon 76
hidrosefali 178, 180, 182
high endothelium venules
254
hiperandrojenemi 162
hipergammaglobulinemi 140
hiperglisemi 18
hiperhidroz 68
hiperirritabilite fenomeni 97
hiperkarotenozis 153
hiperkeratoz 37, 188, 190,
211
hiperkolesterolemi 23
hiperpigmentasyon 69, 71,
152
hiperpireksi 229
hiperplazi 37
hiperproliferasyon 76, 87
hiperreaktivite 97
hipertansiyon 22, 180
hipertermi 229
hipertrigliseridemi 23
hipoalbuminemi 72, 140,
157
hipohidrotik ektodermal disp-
lazi 245
hipoplastik adrenal korteks
180
hipoplazi 178, 180
hipotermi 234
hipotiroidi 150, 178
hipovitaminoz 71
hirsutizm 161, 162, 163
histamin 76, 77, **78**, 79, 80,
84, 85, 92, 162
– fosfat 104
– N-metil transferaz 76
histidin dekarboksilaz 76
histiyosit 85, 86, 227, 237,
239
histokompatibilite antijeni
101
histopatoloji, kütane leishma-
niasisde **136**
histoplasmin 99
histoplazmoz **125**
hiyalüronat liyaz 164
hiyalüronik asit 227
HLA-B5 101
HLA-DR (MHC-II) 87
Hodgkin **126, 129**
holokrin 227
homing reseptörler 254, 256
HPV **123**
– infeksiyonu 33, 34, 35, 36
– vulviti 38
–DNA'sı 35, 39
huile d'olive 213
huile de ricin 213
Hulusi Behçet 57, 62, 63, 64,
65, 66, 97

human koryonik gonadotropin 231
 hücre bölünmesi 153
 – proliferasyonu 154, 156
 hücreyel immunité 99
 hümorál immunité 165
 – yanıt 254
 Hüseyin Hulki Bey 54, 55
 Hüseyinzade Ali Turan 55
 hyrax 135

I

ICAM-1 87, 88
 ICAM-2 87, 88
 IFN-alfa 81, 86
 IFN-beta 81, 86
 IFN-gama 81, 82
 IgA 82, 251, 255
 IgE 80, 84, 86, 126, 255, 256
 IgG 28, 29, 82, 84, 86, 104,
 165, 166, 251, 255
 IgG ELISA 28
 IgG Fc 86
 IgM 28, 68, 104, 122, 255
 IL-1 80, 166, 253
 – alfa 167
 IL-2 80, 166
 IL-3 80
 IL-4 80
 IL-5 80
 IL-6 80
 IL-7 80
 IL-8 80
 IPA 140
 ısı **89**
 ışınsal yayılım 196

İ

ibobrufen **179**
 idoksiuridin 184
 iktiyozis **126**
 ilaç erüpsiyonları **127**
 iltihabi barsak hastalıkları 256

imidazol 141
 immün fonksiyonlar 153
 – kompleks 86, 104
 – sistem, derimiz ve **252**
 – –, mukozal **253**
 – yanıt, humoral **254**
 – –, lokal 252
 – –, mukozal 252
 – –, sekretuar 252
 immünfloresan 40, 45, 104
 immünglobulin 104
 immünite 156
 – , hücreyel **256**
 immünizasyon, intraperitoneal 251
 – , oral 251
 immünkompleks 82, 110
 immünoloji, kütane leishmaniasisde **136**
 immünoreaktif kollajenaz 245
 immünosupresif 116
 – ilaçlar 72
 immünosupresyon 36, 115,
 140, 178
 immünoterapi **141**
 immünperoxydase assay 140
 immünosupresif 101
 immünglobülin sentezi 203
 immünolojik mikrobiyal inflamatuvar faktörler **165**
 in situ hibridizasyon işlemleri **41**
 – – karsinoma 123
 ince ağ atkısı **195**
 indeterminate hücre 252
 indometasin **180**
 infeksiyon **24**, 202
 infeksiyöz hastalıklar **120**
 inflamasyon 75, 162, 164,
 165, 174
 inflamasyonda epidermal değişiklikler **75**
 – mediatörler **77**
 inflamasyonun histopatolojik

gelişimi **167**
 inflamatuvar yanıt 75
 infundibulum 227
 inguinal herni 182
 insan gama globulini 97
 insekt ısınğı 127
 insülin 17
 integrinler 87, **88**
 intercellular adhesion molecule-1 87, 88
 – – -2 87
 interdigitating hücreler 253
 interferon 41, 79, **81**, 202,
 207, 208
 – alfa 41
 interlökin-1 80, 86
 interlökin-2 80
 interlökin-3 80
 interlökin-4 136
 interlökin-4 80
 interlökin-5 80
 interlökin-6 80
 interlökin-7 80
 interlökin-8 80
 interlökinler 79, **80**, 162,
 166, 225
 intraepitelyal lenfositler 256
 iridosiklit 101
 iskelet anomalisi 178, 180
 – defekti 178
 iskemi 22, 24
 iskemik ağrı 21
 isofazik reaksiyon 138
 isoniazid 141, 151
 isosmotik fosfat tampon so-lusyonu 97
 isotretinoin 154, 165, 181
 İstanbul Darülfünunu 57
 – – Tıp Fakültesi **56**
 İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi **57**
 isthmus 227
 itraconazole 141, **178**
 iyontoforez 190
 iyot 155

İzzet Kamil Bey 62

J

Jeanselme 65

Jensen 97

junctional naevus naevocellu-
laris 195, 196
– nevus 197

K

K vitamini 150, **155**

kafa kemikleri anomalileri
178

kafatası malformasyonu 180

kahverengi yuvarcıklar 195

kakao yağı 45

kala-azar 133, 137, 139

kalın ağ atkısı **195**

kallus 19, 20

kalomel 45

kalp 68

kalsifikasyon 69, **71**

kalsifilaksi 71, 72

kalsinozis kutis 71

kalsitonin 81

kalsiyum 20, 71, 155

kan-beyin bariyeri 92

kandidal infeksiyon 156

kandidiyazis 125, 156

kanser 153, 202

– profilaksisi 158

kapak tutulumu, SLE'de 249

kaplıca tedavileri 45

Kaposi sarkomu 72, 123,
128

kapsaisin 204

kara benekler 195

karaciğer 139

Karakoç 62

karbolik asit 45

kardiyomiyopati 158

karın ağrısı 68

karoten 71

karotenoid 153, 159

karsinogenesis 176

karsinojen 182

–, kimyasal 36

karsinom, anorektal 123, 129

karsinoma in situ 35, 36, 37,
43

karyoreksis 71

kaşık tırnak 156

kaşıntı 38, 79, 82, 151, 153

katalaz 82

– enzimi 156

katarakt 179, 181

katokolamin 202, 225

katepsin 76, 77, 83, 86

kazeifikasyon nekrozu 136,
237

kazeinaz 164

keci tırnağı hastalığı 121

keilitis 150, 153

keloid 216

Kemal Turgut 59

kemik mineralizasyonu 154

kemiriciler 135

kemoatraktan 165

kemokinezis 78, 79, 82

kemotaksi 81, 203

–, nötrofil 77

kemoterapi 129, 142

kemoterapötikler **178**

kenar pigment düzeni 196

keratin filamentleri 224

keratinizasyon 83, 225

keratinosit 76, 80, 87, 88,
203, 224, 234, 252, 253

– proliferasyonu 154

keratoderma blenorrhagicum
127

keratohiyalin 163, 224

keratozik papül 71

Keshay hastalığı 158

kesik topallama 20

ketokonazol 95, 141, **178**,
214

ketoz 18

kıl folikülü **227**

kırıksıklık 233

kızarıklık **89**, 92

kilo kaybı 119, 121

Kimura hastalığı 72

kinetoplast 133

kist, böbrekte 67

Klamidya trahomatis 36

klass II Mhc molekülü 253

klastojenler 243

klemastin 92, 94

klindamisin 179

klor 155

klorfeniramin 92

klorheksidin 100, 183

klormisetin 47

klorokin 71, **182**

klortetrasiklin 46, 47

koagülasyon faktörü 155

koagülatif nekroz 75

koagülaz negatif stafilokoklar
165

kobalamin 150, **151**

Koebner fenomeni 202

koenzim-A 151

koilosit 35

koilositoz 37, 38

kokarsinojen 37

kokleovestibüler parezi 182

kolesterol 20, 110, 151, 152,
157, 158

kolestiramin 154, 155

kolestran 152

kollagen 19, 71, 88, 152,
155, 157, 234

– dejenerasyonu 239

– doku hastalıkları 68

– lifler 229

kollajenaz 83, 86

koloni stimulan faktör 79, **80**

kolposkop 34, 37, 38, 39

kolposkopi **40**, 192

kolşisin 100, 101, **182**

komedogenez 163, 164

komedon 162, 163, 166

kompakt hipergranuloz 194
 kompleman 77, **82**, 86, 88,
 104, 162
 – aktivasyonu 167
 – birleşme reaksiyonu 140
 kondiloma akuminata 34, 35,
36, 37, 39, 123
 kondilomata plana 35, **37**
 kondroitin sülfat 227
 – – E 85
 kongenital anomali 172
 – bozukluklar 241
 – defekt 178
 – eritropoetik porfiria 243
 – iktiyozis 244
 – kalp bloğu 249
 – malformasyon 175
 kongreler **64**
 konjonktivit 127
 konnektif doku 227
 – tip hücreler 252
 konsepsiyon 175, 179
 konstipasyon 140
 kontakt dermatit 213, 233
 – ekzema 88
 korneosit 159, 166, 233, 235
 kortikal körlük 180
 kortikosteroidler, sistemik
181
 kortizon asetat 48
 koryokarsinoma 51
 koryon villus biyopsisi 242
 körlük 17
 kriptokokkoz **125**
 kriyo cerrahi 41
 kriyoglobulinemi 68, 112
 kriyoterapi 141
 krom 155
 kromatin agregasyonu 76
 kromozom anomalileri 241
 kronik böbrek hastalığı 156
 – kutanöz leishmaniasis **138**
 ksantom 112
 ksantom erüptif 68
 – tuberozum 140

kseroderma pigmentosum
 243
 kserozis 69, **71**, **126**, 235
 kuru tip kutanöz leishmania-
 sis 138
 kusma 140
 kutanöz inflamasyon **75**
 kutanöz leishmaniasis **132**,
 137
 – leishmaniasisde korunma
143
 – – tanı **140**
 – – tedavi **141**
 – leishmaniasisin kliniği **137**
 kutis laksa 182
 kutis marmorata **230**, 231
 küçük ağ gözü **195**
 kükürt 45, 155
 Kyrle hastalığı 69, 71, 72

L

L-askorbik asit 152
 L-karnitin 152, 155
 L-triptofan 150, 151
 laksatif 45
 laksisite 233
 laktoferin 83
 lameller iktiyozis 244
 lamina densa 226
 – lusida 226, 244
 – propria 253, 254, 255,
 256
 laminin 226
 Langerhans hücreleri 80, 86,
 88, 105, **226**, 234, 237,
 252, 253
 lanugo 229
 laser 41
 latent HPV infeksiyonları **39**,
 42
 layşmania 240
 layşmanın 99
 layşmanyazis 238
 IDL 157

Lee 99
 leishmania aethiopica 133,
 135, 139
 – braziliensis 133, 135, 137,
 139
 – – braziliensis 133
 – – guyanensis 133, 135
 – – panamensis 133, 135
 – – peruviana 133, 135
 – donovani 133, 137, 139
 – – chagasi 133, 140
 – – donovani 133
 – – infantum 133, 140
 – infantum 137
 – mexicana 135, 139, 144
 – – amazonensis 133, 135
 – – garnhami 133, 135
 – – mexicana 133
 – – pifanoi 133, 135
 – – venezuelense 133, 135
 – tropica 134, 137
 – – major 133, 135
 – – minor 133, 135
 – yüzey glikoproteini 144
 leishmanial antijenler 142
 leishmanid **139**
 leishmanın testi 140, 143
 lenf nodülleri 68, 139
 lenfadenopati 123, 138
 lenfanjit 138
 lenfatik damarlar 228
 – endotel hücreler 252
 lenfoid hücre 136
 – infiltrasyon 167
 lenfokin 80
 lenfoma 113, **129**, 140, 206
 – , T hücreli deri 115
 lenfopeni 115
 lenfoproliferatif hastalıklar 68
 lenfosit 77, 83, **87**, 202, 203,
 237, 252, 256
 – infiltrasyonu 104
 – transformasyonu 165
 lentigo malign melanom 197
 lepra 140, 240

Lepre Mecmuası 64
 – reaksiyonu, tip 2 112
 lepromin 99
 leptomonad 133
 letarji 122
 lethal junctional epidermoly-
 sis bullosa 244
 levadopa 151
 LFA-1 87, 88
 LIA 30, 31
 liken nitidus 238
 – planus 213, 216
 – simpleks 71
 – sklero-atrofik 216
 linden 184
 linea alba **230**
 – nigra 232
 linoleik asit 162, 163
 lipaz 164
 lipid 20, 27, 67, 76
 lipofilik mayalar 164
 lipofosfolipaz 84
 lipokrom 71
 5-lipoksijenaz 78
 liquor carbonis detergens 45
 lityum 202
 lizil oksidaz 157
 lizozim 83
 lizozom 77, **82**, 186
 lizozomal enzim 71, 186
 – maddeler 77, **82**
 lokal inflamasyon 203
 loratadin 92, 93, 94, **177**
 lökaferez 110
 lökoferezis **113**
 lökopeni 140, 206
 lökoplazi 37, 38
 lökosit 20, 71, 77, 113, 166
 – migrasyonu 165
 lökositoklastik vaskülit 239
 lökositoklazi 103
 lökositoz 100
 lökotrien **78**, 83, 84, 86
 lösemi 51
 –, B hücreli kronik lenfositik

115
 LT 78
 LTb4 78, 85
 LTC4 78
 LTD4 78
 LTE4 78
 lupus eritematozus 198, 213,
 230
 – vulgaris 136, 140, 213,
 237, 238
 Lutzomyia flaviscutellata 135
 – peruensis 135
 – trapidoi 135
 – umbratilis 135
 – welcomei 135
 lüteinize edici hormon 233
 Lütfü Tat 59, 60
 Lyell sendromu 127
 lymphocyte function associa-
 ted antigen 87, 88
 lymphoid tissue, bronchus-as-
 sociated 252
 – –, gut-associated 252
 – –, mucosa-associated
 252
 – –, skin-associated 252

M

M hücreleri 254
 MALT 252, 253, 254, 255,
 256
 Mac-1 87, 88
 maddelerin hücrelere giriş
 yöntemleri **185**
 magnetik rezonans 192
 magnezyum 45, 155
 Majocchi granulomu 125
 Major Basic Protein 84
 – histokompatibilite 88
 – mineraller 155
 makroanjyopati 20
 makrofaj 80, 81, 83, **85**, 88,
 139, 203, 228, 237, 256
 makroglobulinemi 68, 112

makrolid antibiyotikler 95
 malabsorbsiyon 155, 156
 malformasyon 182
 malign hastalıklar 156
 – melanom 113, 207
 – oluşumlar **128**
 Malpighi tabakası 224, 228
 manganez 155, **157**
 mantar infeksiyonları 21, 22,
 69
 markers 256
 mast hücresi 71, 78, 81, 83,
84, 103, 203, 227, 252
 – – mediatörleri 256
 – – mukozal 256
 mastektomi 203
 maternal değişiklikler **172**
 mavi nevus 197
 – sklera 156
 MBP 84
 McKenzie güç sıralaması 216
 mediatörler 75
 Mees çizgileri 72
 meglumine antimonate 141,
 142
 Meirovsky 65
 Mektebi Tıbbiye-i Şahane **54**
 melanin 157, 195, 226, 227,
 234
 – stimüle edici hormon 71
 melanom 151, 193, 196,
 198, 206
 melanoma in situ 195
 melanosit 154, **226**, 234
 – stimüle edici hormon 232
 melanozom 226, 228, 234
 melazma 232
 membran kalınlığı 188, 190
 membranöz nefropati 72
 meme karsinomu 203
 Menahem Hodara 55, 63
 menapozdaki deri değişiklikle-
 ri **232**
 meningosefali 178
 Menke hastalığı 243

menstruasyondaki deri değişiklikleri **230**
 mepacrine 141
 Merkel hücreleri **226**
 metabolizasyon, etken maddenin 190
 metabolizma 149
 metastatik malign melanom tedavisinde fotemustin 206
 metil bromür 49
 – prednizolon 100, 216, 217
 metotreksat 51, **178**
 metronidazol 141, **182**
 Mg 71
 micromastigote 133
 Miescher granülomu 239
 mikotik infeksiyonlar **125**
 mikozis fungoides 216
 mikroabse 103
 mikroangiopati 69, 72
 mikrobiyal kolonizasyon 161, 163, **164**
 mikrognati 178
 mikronutrisyon 148
 mikrosefali 180
 mikrotrombüs 20
 miksödem 20
 millium benzeri kistler 196
 mineraller **155**
 miyalji 121, 139
 MNL 165
 MoAbs 30
 molibden 155
 molluskum fibrosum gravidarum 232
 – kontagiozum 123, 125
 – pendulum 17, 18
 monoklonal antikolar 30, 245
 monomycin 141
 mononükleer fagosit sistemi **85**
 mononükleozis 121
 monosit 80, 81, 83, **85**, 88,

203
 monosodyum ürat 105
 Montenegro testi 139, 140
 8-MOP 113
 morbitatik tedavi 48
 morina yağı 45
 Muercke çizgileri 72
 mukokütanöz deri leishmaniasisi **139**
 – leishmaniasis 137
 mukopolisakkarid 227
 mukoza 252
 mukozal tıp hücreler 252
 mukozanın immun sistemdeki yeri **251**
 multipl myeloma 68
 – skleroz 113
 – pigmente lezyonlar 233
 Mulzer 65
 musin 239
 mutagenesis 176
 mutajen 206
 multilasyon 71
 MYL tozu 49
 myelinsiz C lifleri 81
 myeloid hücre 80
 myeloperoksidaz 82

N

N-izobütül undesilenamid 49
 N-metil nikotinamid 151
 nabız yokluğu 21
 Naci Bey 62
 – Erim 55, 63
 naevus dysplasticus 194, 195
 – naevocellularis 194, 197
 naftokinon 155
 nail-patella sendromu **68**
 naproksen **180**
 narkotik 22
 nasırlaşmış tabaka 224
 Necmettin Gürhan 61
 nefrotik sendrom 72
 nekrobiyotik ksantogranulo-
 ma 112
 nekrobiyozis lipoidika 68, 239
 – – diabetikorum 17
 nekrotizan vaskülit 239
 nekroz 24
 nematod infestasyonları 256
 nemlilik 211
 neoarsfenamin 46
 neoplazmalar 69
 nevus, verrüköz 48
 Nevzat Öke 58
 niasin **150**, 151
 niasinamid **150**
 Nichols suşu 28
 Nicolau 65
 nifurtimox 141
 nikotinamid 150, 151
 nikotinic asit 150, 151
 nikotinkasit amid 150
 nitrogen mustard 206
 nitroselülöz band 31
 nitrosüre 206
 nitrozamin 152
 NK hücreler 256
 NK-C 80
 NNN besiyeri 133
 nodüler dermatit 237
 – malign melanom 197
 nokardiosis 140
 non-Hodgkin lenfoma **129**
 –-immünolojik mikrobiyal inflamatuvar faktörler **164**
 –-infeksiyöz inflamatuvar hastalıklar **126**
 –-treponemal tarama testleri 27
 –-mikrobiyal inflamatuvar faktörler **166**
 –-treponemal tarama testleri 27
 norepinefrin 152
 Novy-Mc Neal-Nicolle 133
 nörokinin A 81
 nöropati 17, 19, **22**
 nöropeptid 77, **81**, 202

nörotoksisite 183, 184
 nörotransmittan maddeler
 226
 nötral proteaz 76, 77
 nötrofil 77, 80, 81, **83**, 136,
 166, 203, 252
 – kemotaktik faktör 165
 nötrofilik fagositoz 202
 nucleer dust 99
 nummuler ekzema 216
 Nuri Kenan 54
 nükleotidler 225
 Nüzhet Aras 61

O

obezite 163
 Odland cisimleri 224
 oklüzyon 211
 oksijen 149
 – radikalleri 77, 149
 okülokutanöz albinizm 244,
 245
 oligodaktili 178
 omurilik tümörleri 20
 onikogrifozis 234
 onikolizis 72, 232
 onikomikozis 72
 onkojenite 42
 oportünistik infeksiyon 128
 orak hücre hastalığı 115
 oral kontraseptif 151, 232
 Orfanidis 63
 organogenez 175
 Osman Nuri Bey 62
 – – Eren 63
 – Yemni 58
 osteogenesis imperfekta 243
 osteoporoz 155
 otoantikolar, SLE'de 249,
 250
 otoimmünite 202
 otojen plasma 97
 oturma kızanklığı 21

Ö

ödem 18, 79, 103, 140
 ölü doğum 181
 ölüm 140, 182
 Ömer Abdurrahman 55, 62
 östrojen 161, 163, 232, 233
 özofagus kanseri 34, 150

P

P 150,95 87,88
 – maddesi 81
 P-nitroanizol 49
 –P faktörü 150
 PAF 77, 81, 83, 86
 PAP 40
 PAS 240
 palisat gösteren granümler
 237
 palmer eritem 231
 palpabl purpura 68
 pankreatit 153
 pannikülit 71
 pantotenik asit **151**
 papiller dermis 227, 234
 papillomatoz 37
 papillomavirus infeksiyonu
123
 papüler lezyonlar **38**
 parakeratoz 37
 paraprotein 110
 parasellüler permeasyon **186**
 paratiroid hormon 71
 parestezi 22
 Parkinson 22
 paromomycin 141
 Pasteur Enstitüsü 55
 patellanın olmaması 68
 paterji **97**, 99, 100, 101
 PCT 71
 PDGF 86
 PDGF 86
 pedikülozis **49**
 pelad 213
 pellagra 148, 150
 pemfigoid 88
 pemfigus **111**
 – vulgaris 47, 113, 115
 penetrasyon **185**
 Penicillium notatum 46
 penisilamin 151, 156, **182**
 penisilin **45**, 46, 47
 – B 179
 peniskop 34, 38
 pentamidine 141
 pentostam 141
 pentostam 142
 peptid 81
 perforan folikülitis 69, 71
 – kollagenoz 69, 71
 periarteritis nodoza 68
 periderm 228
 periferel siyanoz **229**
 perikardit 249
 perioniksiz 156
 perioral dermatit 238
 perleş 150, 151, 156
 permeabilite 79, 203
 permeasyon **185**
 pernisiyöz anemi 152
 peroksidaz-antiperoksidaz 40
 peteşi 18, 140
 PG 78
 PGD2 78, 85
 PGE1 79
 PGE2 78, 79, 86
 – alfa 78
 PGF2 79
 – alfa 78, 79, 85
 PGI2 78, **79**
 pH 211
 Phlebotom 134
 Phlebotomus andrejevi 135
 – caucasicus 135
 – ledifer 135
 – longipes 135
 – mongolensis 135
 – papatasii 135
 – sergenti 135

- Photinos 65
- PIN 34, 39
- pihtılaşma faktörleri 111
- piggyback endositoz **186**
- pigment açığı yapısı **194**
 - ağının lezyon üzerindeki dağılım düzeni **195**
 - değişiklikleri **71**
 - rengi **194**
 - tümörleri 195
 - , kahverengi 71
- pigmentasyon 71
- pigmente nevuslar 232
- pigmentli lezyonlar 193
- pigmentsizlikveya pigmentsizleşme **194**
- piknoz 71
- pikür 97, 99
- pilor stenozu 182
- pinositoz 185, **186**
- piperazin 92
- piperidin 92
- piretrin 49
- piridoksin 150, **151**
- pitiriyazis versikolor 72, 123
- Pityrosporum ovale 164
- piyoderma 47, 140, 212
 - gangrenosum 101, 140
- piyojenik granülom 231
- plasmid pRIT 41 29
- Platelet Derived Growth Factor 86
- plazma değişimi 110
 - hücresi 136, 238, 255
- plazmaferez 110
- plazmaferezin kullanıldığı hastalıklar **111**
 - yan etkileri **111**
- PMNL 165, 167
- PNL 78
- podofilin 41, 184
- podofilotoksin 41
- polarize ışık mikroskopisi 240
- poliaminler 225
- poliarteritis nodoza 112
- olidaktilli 178
- polietilenglikol 188
- polikotenik asit 150
- polimeraz zincir reaksiyonu **34, 41**
- polimiyozit 113
- polimorf nüveli lökositler 102, 103, 167
- polimiyozitis 128
- polisiklik over 163
- polivalan tedavi 48
- polivinil klorid 71
- porfirin 71
- porfiriya kutanea tarda 69, 71, 113
- postenfeksiyöz alopesi 213
- potasyum 155
 - iyodür 46
- povidon iodin 100
- PPD 99
- prednizolon 101
- prematürite 176, 180, 229
- premenstrüel flushing 230
- prenatal tanı 241
 - yöntemleri **242**
- prevalans 101
- prezervatif 41
- primer amiloidozis 68
 - kutanöz tüberküloz 237, 238
 - merkezi sinir sistemi lenfoması **129**
- Prof. Dr. Melih Tahsinoğlu Günleri 64
 - Osman Yemni Günleri 64
- progesteron 163, 232
- progressif sistemik skleroz 113, 249
- proliferatif glomerulonefrit 72
- promastigote 133
 - surface protease 144
- prometazin 92
- propilen glikol 51
- Propionibacterium 166
 - acnes 164, 165
 - avidum 165
 - granulosum 164, 165
- prostaglandin **78**, 80, 86, 151, 165, 180, 225
- prostasiklin **78, 79**
- proteaz 164
- protein C 72
 - kinaz C 76
- proteinaz 164
- proteinüri 68
- proteoglikan 256
- proteolitik enzimler 23
- provitamin D3 154
- prurigo nodularis 71, 127
- pruritus 69, **71, 126**
- PSP 144
- pseudo-Kaposi sarkomu 69
- pseudomonal piyoderma 120
- Pseudomonas aeruginosa 120
- psoralen **182**
- psoriasis 45, 78, 80, 87, 88, 112, 113, **127**, 202, 213, 214, 216, 230, 253
 - patogenezinde psikonöro-immünolojinin yeri **202**
- psoriasisın etyopatogenezi 203
- psoriatik artrit 127
- psödoksanthoma elastikum **67**
- psödopelad 213
- PCVA 182
- pubertedeki deri değişiklikleri **230**
- pulmoner kapak stenozu 178
- purpura 68, 231
- püstüler reaksiyon 102
- püstüloz palmo-planter 216
- PZR 41

Q

- QT aralığı 94
- quinacrine hydrochloride 141

R

rabdomyom, kalpte 67
 radial streaming 196
 radyasyon 219
 radyoterapi 129
 rapid plasma reagin 27
 Ravault 65
 Raynaud fenomeni 68, 231
 reagin 27
 – screening test 27
 rebound 111
 Reed nevus 196
 Reiter biotipi 31
 – sendromu 124, **127**
 rejyonal immun sistem **251**
 rekombinant aşı 144
 reküran aftöz stomatit 101
 renal displazi 68
 – yetmezlik 67, 68, 71
 reseptörler ve hücre yüzeyi ya-
 pışma molekülleri **87**
 rezervuar 134, 135
 resesif distrofik tip epidermoli-
 zis bülloza 245
 resorcine 214
 retiküler dermis 227, 234
 retinal hemoraji 182
 – pigmentasyon 182
 retinitis 124
 retinoidler **180**
 retinoik asit 153
 retinol esterleri 154
 retinyl palmitat 154
 rezidivan hipopiyoniritis 97
 – leishmaniasis 136, **138**
 rezorpsiyon **185**, 211
 rezorsin 45
 riboflavin **150**
 ribonükleaz 83
 Richard Richter 60
 Rieder 60
 rifampisin 141, **179**
 risk faktörleri **22**
 RNA 156

romatoid artrit 48, 99, 113,
 249, 250
 – nodül 239
 RPR 27
 RST 27
 rudimanter tırnak 68
 Rüştü Bey 62
 – Özkan 63

S

SALT 252
 Sabouraud 65
 saç dökülmesi 69, 72, 149,
 157, 158
 – transplantasyonu 219
 saçlı deri dermatozlarında to-
 pik tedavi **210**
 – – mantar hastalıkları 212
 saçgırlık 182
 Saint-Louis Hastanesi 55
 salatalık merhemi 45
 salisilat 152
 salisilik asit merhemi 50
 Salmonella typhi murium
 144
 salvarsan 46
 saman yolu 194
 sapienik asit 164
 sarı deri 18
 – papüller 68
 – tırnak 17, 18
 sarılık 179
 sarkoidal tipte granülomlar
 237
 sarkoidozis 238
 sebace bez hiperplazisi **230**
 sebore 213
 seboreik dermatit **126**, 150,
 151, 152, 156, 216
 sebum 234
 – sekresyonu **161**
 sedasyon 92
 sedimantasyon 100
 sefalosporin 179
 sekretuar komponent 255
 seks hormonları 161
 – hormonu bağlayan globu-
 lin 161
 seksüel maturasyon 156
 selenyum 155, **158**, 159
 – sülfid 159
 sellüler immunité 72, 165
 septisemi 120
 septum kalınlaşması, SLE'de
 izole 249
 seramid 76
 serbest yağ asitleri 164
 serebral palsy 182
 serokonversiyon 121
 serotonin 79, 86
 seruloplazmin 157
 serum fizyolojik 97, 100
 – hastalığı 68
 servikal displazi 43
 – intraepitelyal neoplazi 35
 – kanser 35, 36
 – kondilom 123
 serviks karsinomu 34, 35
 setirizin 92, 93, 94
 Sezary sendromu 113
 sfingozin 76
 SHBG 161
 sivağ 186, 187
 sifiliz **45**, 46, **124**, 140, 238,
 240
 – serolojisi **27**
 sigara 22, 36
 siklofosamid 101, 112, 136,
178
 siklooksijenaz 78
 siklosporin-A **178**
 silica granülomu 238
 sindaktili 178
 sinir iskemisi 21
 siproheptadin 92, **177**
 sistemik leishmaniasis 137
 – lupus 68
 – – eritematozus **248**
 – – eritematozusta kalp ka-

pağı tutulumu 248
 – – – mortalite 248
 – skleroz 68
 sitokin 77, **79**, 87, 88, 142, 167, 203, 237
 sitokrom C oksidaz 157
 sitomegalovirus infeksiyonu **123**
 sitostatik 113
 sitotoksik T hücreleri 256
 sitotoksisite 81
 sitrat zehirlenmesi 111
 Sjögren sendromu 249
 –-Larsson sendromu 244
 skin tag 232
 sklerodaktili 18
 skleroderma 112, 115, 198, 249
 skleroz 239
 skorbüt 148, 152
 skrofuloderma 237, 238
 skualen 163
 skuamöz epitel 224
 – hücreli karsinoma 140
 – tabaka 224
 SLE 99, 112, **248**
 Sobel 97, 98
 sodyum stibogluconate 141
 sodyum 155
 soğuk ayak 21
 – ürtikeri 68
 solukluk 71
 somatostatinin 81
 southern blotting **40**
 spektrofotometrik yöntemler 238
 spesifik growth inhibitörler 225
 spider angiom 231
 spina bifida 179
 Spitz nevus 194, 196, 197
 splenomegali 140
 splinter hemoraji 72
 spongiyoz 71, 76, 167
 sporotrikoz **125**, 140

SRS-A 78
 St. George Hastanesi 57
 stafilokok 20
 stafilokokkus aureus 120
 stafilokoksik folikülitis 72
 staphylococcus epidermidis 164, 165
 staz dermatiti 216
 stereoskopik fotografik inceleme 192
 steroid 152
 – hormon 151
 steroidler, florlu 49
 – , yerel **48**
 Stevens-Johnson sendromu 127
 stiboglukonat 142
 stibophen 141
 stilbamide 141
 stilbestrol 47
 stomatit 156
 stratum bazale 224
 – korneum 224, 229, 233
 – lusidum 224, 228
 – spinozum 224
 streptokok 20, 46
 – infeksiyonları 202
 streptomisin 47
 stres 202
 stria distensae 232
 strofulus **127**
 subakut bakteriyel endokardit, SLE'de 248
 – kutanöz lupus 249
 subklinik HPV infeksiyonları **38**
 sublamina densa 226
 subluksasyon 68
 subsp pertenuae 30
 subungual keratoz 232
 suda eriyen vitaminler **150**
 sulfasalamin 152
 Suzuki 98
 sülfonamid **179**
 süperantijen 120

süperinfeksiyon 120
 süperoksit dismutaz 82
 süpresör T lenfosit 165
 süpüratif folikülit 238

Ş

Şadan Tor 59
 şişlik **89**
 Şükrü Kamil 55
 – Mehmet 63
 – – Sekban 55

T

T hücreleri, sitotoksik 256
 – hücresi 80, 87, 234, 253
 – – büyüme faktörü 80
 – lenfosit 72, 80, 88, 113, 114, 165, 166, 226, 256
 –-helper lenfosit 136
 T4 lenfosit 119, 123, 126, 128
 Talat Arif Çamlı 61
 – Çamlı 63
 talidomid 101
 Tamanda tetradactyla 135
 taş 68
 taşikardi 94
 tatarcık 132, 134, 144
 Tc hücreleri 256
 Tdt 253
 TEN 112
 teleangiektaziler **128**, 196
 telogen 229
 – effluvium 156, 232
 ter bezleri **227**
 teratogen 172, 178, 180, 182
 teratojenite 174
 terbinafin **178**
 terfenadin 92, 93, 94, **177**
 terleme 230
 – bozuklukları 69
 terminal deoksinukleotidil transferaz 253
 termoregülasyon 229, 233

- terramisin 47
 testosteron 45, 161, 233, 235
 tetracyclin 47
 tetrasiklin 46, **47**, 100, 156, 166, **179**, 183
 TGF alfa 87, 225
 – beta 225
 Th hücreleri 254
 – klonu 251
 tırnak batması 22
 – bozuklukları 69
 – distrofisi 156
 – dökülmesi 158
 – kalınlaşması 22
 – yatağı telenjektazileri 18
 –, kalınlaşmış 21
 tırnaklarda renk değişikliği 152
 tiamin **150**
 tifo 49
 timik aplazi 180
 – ektopi 180
 – faktör 253
 – hipoplazi 180
 timopoetin 253
 timosit 80
 tinea pedis 125
 – unguium 125
 – versikolor **125**
 tip 3 allerjik hastalıklar 68
 – I kollagen 227
 – III kollagen 227
 – IV kollagen 226
 – VII kollagen 245
 tirozinaz 157, 226, 234
 TmpA 29, 30, 31
 TNF 86, 166, 225
 –-alfa 81
 –-beta 81
 tofus 68
 tokoferol 154
 toksik epidermal nekrolizis 72
 toksikan 175
 toluidin kırmızısı 27
 – mavisi 34, 39, 239
 tonofibril 76, 224
 tonofilaman 226
 TP-ELIFA 30, 31
 TPHA 27, 28, 29, 30, 31
 trans-8-metil-N-vanilil-G-non
 enamid 204
 transekrin 187
 transferrin 156
 Transforming Growth Faktör
 alfa 225
 – – – beta 225
 transpart parçası 255
 transplental transport 173
 transsellüler permeasyon **186**
 travma 219
 Treponema pallidum 28, 29, 45, 124
 – – enzyme-linked immuno-
 filtrasyon assay 30
 – – hemaglutinasyon testi 27
 – – membran proteini 29, 31
 – – subsp pallidum 30
 – phagadenis 31
 treponemal testler 27
 – yüzey antijenleri 27
 tretinoin 153, 154, 183
 triamcinolone acetonide 216, 217
 triamsinolon 181, 183
 triamteril 152
 Trichophytie Palmaire et Plan-
 taire 55
 trigliseridler 164
 trikloroasetik asit 41
 trikoftin 99
 Trikofton rubrum 125
 trikomonas 182
 trikotillomani 198
 trimethoprim 152
 –-sulfometoksazol 127
 triprolidin 92
 triptamin 165
 trofoblast 172
 tromboflebit 20, 100
 tromboksan 78, 83, 86
 – A2 **79**
 trombosit 23, 83, **86**
 – agregasyonu 79, 81
 – aktive edici faktör 77, **81**
 trombositopeni 140, 206
 trombosperdin 87
 tromboz 111
 trombüs 22
 tuberoz skleroz **67**
 tüberkülin 99
 tüberküloid lepra 238
 – tipte granülomlar 237
 tüberküloz 45, 140
 tümör nekrozis faktör 79, **81**, 166, 225
 Türk Dermatoloji Derneği **54**, 63, 65
 – Dermatopatoloji Derneği 63
 Türkan Saylan 58
 Türkçe Konuşan Deribilimci-
 ler Kongresi 64
 Türkiye Klinikleri Dermatoloji 64
 tütün metaboliti 36
 TX 78
 TXA2 79, 85
 TXA2 **79**
 TXB2 79
- ## U
- ultrason 192
 ultrasonografi 242, **243**
 ultraviyole 76, 149, 154, 211, 226, 234, 243
 Ulusal Dermatoloji Kongreleri 64
 – Lepra Seminerleri 64
 – Türk Dermatoloji Kongrele-
 ri 63
 uluslararası ilişkiler **64**
 UV 83