

**Dermatolojide
Gelişmeler - 3**

**O. OĞUZ
S. SERDAROĞLU**

Dermatolojide Gelişmeler - 3

**O. OĞUZ
S. SERDAROĞLU**

Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği
İstanbul, 1998

Baskı: Doyuran Matbaası; Alemdar Cad. Güzel Sanatlar Sk. No: 5 Cağaloğlu-İstanbul Tel: 527 59 47
Basım Yeri: İstanbul 1998

YAZARLAR

Dr. Amira Akbar

Kral Fahd Hastanesi, Cidde, Suudi Arabistan

Doç. Dr. Varol Lütfü Aksungur

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

Uzm. Dr. İlknur Kıvanç Altunay

S.B. Şişli Etfal Hastanesi Dermatoloji Kliniği, İstanbul

Doç. Dr. Oktay Avcı

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, İzmir

Prof. Dr. Ertuğrul H. Aydemir

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

Prof. Dr. Nilgün Atakan

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

Doç. Dr. Can Baykal

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

Uzm. Dr. Cuyan Demirkesen

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

Prof. Dr. Sezer Erboz

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı, İzmir

Prof. Dr. Cengizhan Erdem

Ankara Üniversitesi, İbn-i Sina Hastanesi Dermatoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Ankara

Doç. Dr. Mithat Erenus

Marmara Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, İstanbul

Doç. Dr. Ayla Gülekon

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

Doç. Dr. Oya Gürbüz

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

Prof. Dr. Eckhart Haneke

Witten/Herdecke Üniversitesi Sağlık Merkezi ve Düsseldorf Üniversitesi, Wuppertal, Almanya

Doç. Dr. Yavuz Harmanyeri

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Dermatoloji - Allerji Anabilim Dalı Başkanı, İstanbul

Doç. Dr. Levent Kayaalp

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

Doç. Dr. Volkan Karten

Marmara Üniversitesi, Tıp Fak., İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

Dr. Selcen Kundak

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

Doç. Dr. Adem Köşlü

S.B. Şişli Etfal Hastanesi Dermatoloji Kliniği Şefi, İstanbul

Dr. Charles JN Locey

St. Mary's Hospital, Londra, İngiltere

Dr. Alison M. Layton

Harrogate District Hospital, Londra, İngiltere

Prof. Dr. Hamdi Memişoğlu

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

Doç. Dr. Oya Oğuz

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

Doç. Dr. Nahide Onsun

Vakıf Gureba Hastanesi, Dermatoloji Kliniği Şefi, İstanbul

Doç. Dr. Yasemin Orm

Amerikan Hastanesi, İstanbul

Doç. Dr. Rifkiye Sarıca

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

Prof. Dr. Server Serdardoğlu

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

Yard. Doç. Dr. Oktay Taşkapan

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Dermatoloji - Allerji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, İstanbul

Prof. Dr. Hagen Tronnier

Witten/Herdecke Üniversitesi, Deneysel Dermatoloji Enstitüsü, Almanya

Prof. Dr. Ömer Tunçer

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

Yard. Doç. Dr. Soner Uzun

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

İÇİNDEKİLER

Rosacea.	
A. Layton	7
Cilt ve Yumuşak Doku İnfeksiyonlarına Yol Açabilen Patojenlerde Antibiyotik Direnci	
V. Kortten	15
Deri İnfeksiyonlarında Önem Kazanan Yeni Patojenler	
A. Gülekön	21
Hyperhidrosis	
O. Avcı, S. Kundak	29
Yerel İlaçların Sıradışı Kullanımı	
R. Sarıca	37
Sistemik İlaçların Sıradışı Kullanımı	
Varol Lütfü aksungur, Soner Uzun	51
Hirsutizm	
M. Erenus	55
Hirsutizmde Medikal Tedavi	
O. Gürbüz	63
Dermatoloide Deri Bakımı	
H. Tronnier	71
Dermatoallerjide Yenilikler	
Y. Harmanyeri, O. Taşkıpan	79
Vitiligo Tedavisinde Yeni Gelişmeler	
S. Erboz	111
Kondilomlarda Yineleme Problemi	
S. Serdaroğlu	127
Deri-Ben: Ruhsal Yapının Örtüsü Olarak Deri	
L. Kayaalp	133
Dermatolojide Psikosomatik Yaklaşım	
Ö. Tunçer	137
Nörotik Ekskoryasyon ve Artefakt Dermatitleri	
E. H. Aydemir	143

Deri ile İlgili Vücut İmaj Bozuklukları ve Dismorfofobi A. Köşlü, İ. Kıvanç Altunay	151
Reaktif Oksijen Türevlerinin Dermatolojik Hastalıklardaki Rollerini ve Antioksidanların Tedavide Kullanımı N. Onsun	159
Sıradışı Deri Lenfomaları O. Oğuz	173
Mohs Kemocerrahisi Y. Oram	187
Dermatopatoloide İmmunohistokimya C. Demirkesen	195
Dermatolojide Görüntüleme Tekniklerinin Kullanımı N. Atakan	205
Polimeraz Zincir Reaksiyonu C. Erdem	213
Dermatolojik Tanıda Otoantikorların Önemi C. Baykal	223
Onikomikozda İleri Tedavi ve Yeni Yaklaşımlar E. Haneke	233
Suudi Arabistan'da Dermatoloji ve Veneroloji Eğitimi A. Akbar	239
İngiltere'de Dermatoloji ve Veneroloji (Genitöüriner Tıp) Eğitimi A.M. Layton, C.J.N. Locey	249
Almanya'da Dermatoloji Eğitimi E. Haneke	255
Türkiye'de Dermatoloji Eğitimi H.R. Memişoğlu, M. Karakaş	261

Akne Rozase - Etyoloji ve Tedavi

Alison M. Layton

Akne rozase, yüzün konveksitelerini etkileyen kronik inflammatuar bir dermatozdur. Bir takım fiziksel işaretlerle karakterizedir. Rozase ile ilişkili fiziksel işaretler; kızarıklık, persistan eritem, telenjiyektazi ve şişmeden oluşur. Üzeri inflamasyon vakalarıyla noktalandırılır. Bu inflamasyonda içerilen inflammatuar değişiklikler; papül, püstül, daha sonra ödem ve en sonunda konnektif doku hiperplazisidir. Hastalığın seyri, akut şiddetlenmeler gösteren süreklilik ve kronikleşme eğilimindedir. Rozase ile ilişkili komplikasyonlar uzun ve sürüncemeli bir hastalık seyri ile ilintilidir.

Rozase'nin Evreleri

Akne rozase, dört klinik evreye bölünebilir. Evre 1, birkaç saatten gün ve haftalara kadar sürebilen ısrarlı bir eritemle karakterizedir. Telenjiyektazi ve çoğu zaman belirgin ölçüde aktinik hasar vardır.

Evre 2, inflammatuar devre olup ve papül ve püstüller mevcuttur.

Evre 3, daha derinde yerleşmiş bir inflamasyon ile karakterizedir ve nodül olduğu kadar plağimsı inflamasyon da gözlenir. Bu süreç yüz hatlarına zarar verme eğilimindedir.

Evre 4, konnektif doku hiperplazisine sebep olan konnektif doku değişikliklerini sunar. Klinik olarak *phyoma* şeklinde kendini gösterir.

Rozasenin insidansı, farklı çalışmalara göre % 2'den % 10'a kadar çeşitlilik gösterir. Rozasenin en yaygın görülen şekli eritematoteljeniyektatik formudur. Bu, 4/5 vakada görülür, beş vakadan biri de papülo püstüler form olarak karşımıza çıkar. Rozasenin teşhisini doğrulayacak herhangi bir laboratuvar test yoktur. Sadece klinik teşhistir.

Rozase'nin Etyolojisi

Rozasenin etyolojisi karanlıktır. İleri sürülen bir takım teoriler vardır. Bunlar:

a) Genetik Faktörler

Fenotip rozasede çok önemlidir. Sarışın, mavi gözlü ve çilli deri tipi I olan bireylerde çok daha yaygındır. Baskın bir şekilde, ışığa maruz kalan alanlarda ortaya çıkar ve aktinik hasar zemininde oluşur. Siyah derili kişilerde de duyulmuştur fakat siyahlarda oluştuğu zaman, kesinlikle daha az şiddetlidir.

Cinsiyet insidansı düşünüldüğü zaman, kızarıklık ile ilişkili eritematelenjiyektatik lezyonlar gösteren tablo ve fima, bazı çalışmalarda 10/1 gibi bir orana ulaşacak şekilde erkeklerde çok daha yaygındır.

b) Fokal İnfeksiyonlar

Literatürde, rozasenin özellikle *Helicobacter pylori* ile olan bakteriyel infeksiyon ve gastriti olan hastalarda daha yaygın olduğuna dair bir takım bildiriler vardır. Buna karşılık, rozaseli hastalarda *Helicobacter pylori* insidansının yüksek olduğuna dair açık kanıtlar yoktur. İlaveten *Helicobacter pylori* tedavisi rozasenin iyileşmesiyle sonuçlanmaz.

c) İmmünolojik yönler

Bir takım çalışmalar, CD4/CD8 oranında artış olduğunu göstermiştir. Bu, hücrel immün yanıtın rozase ile ilişkili olduğunu düşündürür. Oysa, ilaveten humoral immünitenin de ilgili olabileceğini ve antijenlerin ışığın değiştirdiği kollajen ve demodeks akarına karşı geliştiğini ileri süren raporlar vardır.

d) Demodeks akarı

Demodeks akarının akne rozasedeki rolü şüphelidir. Çoğu zaman inflammatuvar rozasede fazla sayıda demodeks bulunmaktadır. Oysa, eritematelenjiyektatik rozasede durum farklıdır. Gerçekte rozaseye mekanik bir obstrüksiyonun neden olabileceğine dair bir inanış vardır ve klinik olarak püstül şeklinde sonuçlanan inflammatuvar lezyonların böyle oluştuğu düşünülmektedir.

Akarın dış iskeletinin yabancı cisim reaksiyonunu uyardığını ve rozasede granülomatöz formasyona sebep olduğunu ileri süren bir takım bildirimler vardır.

Literatürde, demodeksin bir vektör olarak görev yaptığı ve bakterilerin akarın yüzeyinde yerleştiklerini ifadeeden daha ileri varsayımlar

vardır. Bunlar elektron mikroskopik incelemeyle görülürler.

Demodeks akarının gerçekte immünolojik bir cevap ortaya çıkarabileceği ve demodeksin akne rozaseli hastaların serumlarında dolaşan spesifik antikolar oluşturdıkları ileri sürülmüştür.

Demodeksi öneren diğer kanıtlar; konağın durumunun önemli bir faktör olduğunu vurgular ve HIV (+) hastalar, diabetes mellituslu veya steroid ve metotreksat gibi immünosüpressif ilaçlar kullanan hastaların yüksek bir akar popülasyonuna sahip olduğu görülür.

e) Çevresel faktörler

Rozasenin etyolojisinde direkt olarak yer almayan fakat şiddetlendirici faktörler olduğu görülen bir takım faktörler vardır. Bunlar ultraviyole ışığı kapsar, vakaların % 70'inde, rozase güneş ışığında kötüleşir.

f) Diyet

Sıcak içecekler kesinlikle rozasede kötüleşmeye sebep olurlar. Vazodilatasyon, sıcak bir içecekten sonra 40 dakika süreyle devam eder. Baharatlı gıdalar da rozasede ortaya çıkan vazodilatasyon ve eritemden sorumlu olabilirler.

g) İlaçlar

Vazodilatatör ilaçlar derinin artmış bir inflamasyonuna sebep olurlar ve sonrasında rozase tipi semptomlara neden olurlar. Kortikosteroidlerin rozaseli hastalarda rebound bir fenomene sebep olabilecekleri iyi tanımlanmıştır. Topikal uygulamalar da rozaseyi şiddetlendirebilecek dermal atrofiyi artıracaktır.

h) Psikopatoloji

Stress, primer bir etyolojik faktör olarak kabul edilmediği halde, rozaseyi şiddetlendirebileceği şüphesizdir. Stress, provokatif bir tetikleyici olarak kabul edilmektedir.

ı) Vasküler etyoloji

Rozasenin, yüseysel kütonoz damarlanmadaki problemlerle ilişkili olduğu ve telenjiyektazi gibi bazı çok aşikar vasküler değişikliklerin bulunduğu şüphesizdir. Rozasede görülen vasküler değişiklikleri artırabi-

len soler etalstoz ve elastotik hasar tarafından da rozasenin şiddetlen- direbileceği görülür. Vasküler fenomeni öneren diğer faktörler rozase ve fimanın tipik klinik görünümüne sebep olabilecek karsiroid sendromu gibi vosküler düzensizlikleri kapsar.

Rozasedeki patofizyolojik sırayı düşündüğümüz zaman Kuzey Avrupa gibi duyarlı ırklarda, ultraviyolenin ve çevresel faktörlerin elastatik hasar ve dermal distrofile sonuçlandığı görünür. Bu değişiklikler, ekstraselüler boşluklarda artmış sıvı ve damarlarda makromoleküllerin sızmasına sebep olan küçük damar yetmezliği ile sonuçlanan küçük damar dilatasyonuna sebep olur. Bu daha sonra İnflamasyon ve ödeme sebep olur. İnflamatuvar bileşke papül ve püstüllere sebep olur. Bu ödem, elastin hasarına ve dermis distrojisine sebep olan, proteaz salıveren nötrofillerle sonuçlanır. Duyarlı bireyler kızarmaya, artmış bir predispozisyona sahiptir. Kızarıklık yukarıda sayılan değişikliklere, artmış kan akımına ve küçük damar dilatasyonunasebep olacaktır. Küçük damar yetmezliği, bağ dokusu hiperplazisi ve ödeme sebep olabilen mast hücrelerinden salınma neden olabilir. Böylece bütün süreç devam eder.

Rozase'nin Klinik Tipleri

Rozesinin klinik tipleri geniş bir spekturm oluşturur.

1- Ekstrafasyal Rozase

Bu çok tanınmış bir klinik tiptir. Tipik inflamatuvar lezyonlar kel kalfaların tepelerinde, fasyal değişikliklerle birlikte kulak kepçesinde bulunabilir. Benzer lezyonlar göğüste ve daha nadiren extremitelerde bulunabilir. Ekstrafasyal rozase tetrasiklinlere cevap verme eğilimindedir. Fakat süreç standart fasyal fasyal akne rozaseden daha yavaştır.

2- Oftalmik Rozase

Bu, rozasenin yaygın bir komplikasyonudur. İnsidansın, kızarıklık ile güçlü bir korrelasyonuvardır. Oftalmik rozase deri problemlerinden önce ortaya çıkabilir, fakat tek başına oldukça nadirdir. Oftalmik rozasenin klinik şekilleri; konjonktival infeksiyonlu blefaro - konjonktivit, keratit, kist, vakaların % 40 kadarında ulaşabilen keratokonjunktivitis sikkayı kapsar. Oftalmik rozase tekrasiklinlere iyi cevap verir. Rozase keratitine teşhis koymak önemlidir. Bu erkeklerde daha yaygındır ve korneada skar oluşumuna neden olabilir.

3- Steroid Rozasesi

Topikal steroidler, başlangıçta akne rozasenin inflammatuvar komponentinde azalmaya sebep olabilirler, fakat sonradan eritem ve telenjiyektaziye artıracaktır. Steroid kesildiği zaman bağımlılık ve rebound yaygın bir fenomendir. Steroidler mevcut bağ dokusu distrofini ve dermis atrofini de artırırlar. Bu yüzden topikal steroidlerden akne rozase kaçınılmalıdır.

4- Persistan Ödem

Persistan ödem, akne rozase vakalarının % 25 kadarında oluşur. Yüzün orta kısmı, yanaklar ve göz kapaklarında yaygındır ve erkeklerde kadınlardan 2:1 oranında daha sık görünür. Histolojik olarak, infiltrasyon gerçekte ödeme bağlı değildir. Mast hücresi sayısı ve bağ dokusu problemi artmıştır. Persistan ödem, ilk olarak Profesör Degos tarafından tarif edilmiştir ve Morbihand Hastalığı olarak bilinir.

5- Granüloamatöz Rozase

Bu, akne rozasenin nadir bir formudur ve ülseratif kolitle ilişkilidir.

6- Fulminan rozase

Bu, ilk olarak "Mayo Clinic" tarafından tanımlanan piyoderma fasiyale ile sinonimdir. Bu nispeten nadir bir fenomendir ve özellikle 25 yaşın üzerindeki kadınları etkiler. Sıklıkla yüzde görünür ve akut inflammatuvar iniltratta çok sayıda nötrofil varlığıyla karakterizedir. Stres ile güçlü bir ilişkisi olduğu görülür.

7- Gram negatif rozase

Bu rozasenin cevap vermeyen, olağan olmayan bir formu olup deride çok sayıda püstül mevcuttur. Kültürde gram negatif mikroorganizmalar saptanır.

8- Fima

Fima rozase vakalarının % 40 kadarında oluşur. Erkeklerde çok daha yaygındır, erkek/kadın oranı 10/1'dir. Özellikle etkilenen yerler, burun, çene, alın, kulak memesi ve göz kapaklarıdır. Histolojik inceleme konnektif dokuda artış gösterir.

Tedavi

Rozasenin tedavisi; topikal, sitemik ve cerrahi olarak üçe ayrılabilir. Akne rozase için kombine tedavinin daha hızlı sonuç verdiğini ve daha iyi etki oluşturduğunu ileri süren bir çok kanıt vardır.

Topikal Tedaviler

Kükürt preparatları rozasede yardımcıdır. Metronizadol özellikle etkilidir. Günde iki kez uygulanmalıdır. Krem preparatını; jel formundan daha az iritan olduğu kaydedilmiştir. Denenebilecek diğer topikal antibiyotikler eritromisin, klindamisin ve tetrasiklidir. Bazı çalışmalar % 5'lik pemethrin kremin yararını göstermiştir. Demodeksi düşündürülen anti paratizik preparatlar etyolojide vurgulanabilir. Rozaseli hastaların % 70'i ultraviyole ışığına maruz kalmayla kötüleştikleri için gün perde-leri önemlidir.

Kozmetik kamuflaj da rozasenin gizlenmesinde faydalıdır.

Sistemik Tedaviler

Sistemik antibiyotikler, inflammatuvar papülo-püstüler rozase ve oküler rozase için endikedir. Başlangıçtan itibaren sistemik ve topikal antibiyotiğin birlikte kullanılması etkinliği artıracaktır. Sistemik antibiyotik sonra dereceli olarak kesilir ve hastaya yalnızca topikal tedavi uygulanır. Rozasede kullanılan sistemik antibiyotiklerden biri oksitetrasiklidir. Oksitetrasiklin, iki ay günde 1g., bir ay günde 500 mg. ve bir ay 250 mg kullanıp kesilir. Rozasede yararlı olan diğer antibiyotik günde 100 mg minosiklin, Doza bağımlı fotosensitiviteyapabileceği için dikkatlice kullanılması gereken günlük 100 mg doksisisiklin, metronidazole ve son olarak gram (-) akne rozase için trimetoprimi kapsar.

Retinoidler

İsotretinoin akne rozasede faydalı olabilir, fakat eğer oftalmik problemler varsa, kaçınılmalıdır. Doz rejimi 4-6 ay için 0.5-1 mg/kg/gün olmalıdır. Çok ısrarlı akne rozaseli hastalarda iki veya üç kez uygulanan isotretinoini iyileşmeyi sürdürebileceğini öne süren bildiriler vardır. İso-tretinoin sonrası rozasenin tekrarlaması akne vulgaris ile görülen-den çok daha yüksektir. İso-tretinoin presistan ödemde de faydalıdır ve 0.5-1 mg/kg/gün dozunda kullanılabilir. Günlük iki kez 1 mg ketoti-

fenle adjuvan tedavide de faydalı olabilir.

İlaveten, 1 mg/kg/gün doz da isotretinoinin erken fimanın tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.

Fulminan rozase hastayı isotretinoinin ile tedavi etmek için de bir endikasyondur. Akut safhada hasta bir hafta süreyle oral olarak 1 mg/kg/gün dozunda prednizolon almalıdır. Tedavinin ilk haftasından sonra, isotretinoin 0.5 mg/kg/gün dozunda sistemik steroidlerle kombine olarak kullanılabilir ve prednizolon gittikçe azaldıkça bu dozda sürdürülmelidir.

Rozase Tedavisinde Cerrahi Yaklaşımlar

Rozasenin inflammatuvar bölümü düzeltilip önemli ölçüde telenjiyektazi geriye kaldığı zaman hastaya cerrahi tedaviyi önermek çok önemlidir. Telenjiyektaziler başarılı bir şekilde "Pulse Tunable Dye Laser" ile tedavi edilmektedir.

İlaveten CO2 lazeri, fimanın tedavisinde başarı ile kullanılmıştır.

Özet olarak, akne rozase geniş bir prezantasyon spektrumu olan tabloyu temsil eder ve tedaviye yaklaşım klinik ihtiyaca göre değişebilir.

Cilt ve Yumuşak Doku İnfeksiyonlarına Yol Açabilen Patojenlerde Antibiyotik Direnci

Volkan Korten

Son yıllarda toplumdan köken alan veya hastanede gelişen cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarına yol açan patojenlerin antibiyotik direnç paternlerinde oluşan değişiklikler doğru bir tedavi yaklaşımı için daha iyi bilgi sahibi olmayı gerektirmektedir. Özellikle hastane patojenleri tedavide büyük sorun yaratmaktadır.¹ Bu nedenle her hekimin kendi hastanesinde, hatta kendi ünitesindeki direnç profili hakkında fikir sahibi olması önem taşımaktadır. Bu sunumda bir dermatolog için klinik pratikte gerekli olabilecek antibiyotik direnci ile ilgili son gelişmeler kısaca özetlenmeye çalışılmıştır.

Cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarının çok büyük bir bölümünde etken streptokoklar ve stafilocoklardır.

Streptokoklarda direnç:

Uzun yıllar klinik kullanımda olmasına rağmen penisiline dirençli β -hemolitik streptokok henüz izole edilmemiştir. Diğer gram pozitif patojenlerde gözlenen β -laktamaz yolu ile penisilin direnci streptokoklarda söz konusu değildir. Ancak giderek artan makrolid direnci görülebilmektedir. Makrolid direnci (MLS tip) genellikle % 5'den daha az olup, eski ve yeni makrolidlerde (eritromisin, klaritromisin, azitromisin vb.) çapraz direnç söz konusudur. Tetrasiklin direnci % 10 -25 civarında olduğu için bu ilacın artık tedavide kullanılması önerilmemektedir. Sulfamid grubu antibiyotiklere (örn. Trimethoprim-sulfamethoxazole) direnç son yıllarda artış göstermektedir. Piyasada var olan kinolonlar (ciprofloxacın, ofloxacın vb) ise streptokoklara karşı optimal ilaçlar değildir. Son birkaç yıl içinde medyada yankı uyandıran streptokokal toksik şoka yol açan izolatlarda superantijenler ve diğer virulans faktörleri söz konusu olup, antibiyotik direnci söz konusu değildir. Ancak inkulumdan ve üreme periyodundan bağımsız etki, toksin ve TNF- α sentezi supresyonu nedeni ile tedavide klindamisin kullanımı veya ilavesi

önerilmektedir.²

Stafilokoklarda direnç:

Cilt infeksiyonlarında en önemli yeri tutan *S.aureus* klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında plazmayı pıhtılaştırıcı koagülaz enzimine bakılarak tanınmaktadır. Koagülaz-pozitif stafilokok deyimini *S.aureus*'u belirtmektedir. Klinikte izole edilen koagülaz-negatif stafilokokların çok büyük bir kısmını *S.epidermidis* oluşturmakta (~ % 90), ancak *S.haemolyticus*, *S.warneri*, *S.capitis*, *S.saprophyticus* vs. gibi diğer birçok tür de infeksiyona yol açabilmektedir.

***S.aureus*'da direnç:**

Etken olarak *S.aureus* ile karşılaşıldığında ilk sorulması gerekli soru izolatuvarın metisiline dirençli bir suş olup olmadığıdır. Genel olarak *S.aureus*'un ~ % 90'ı β -laktamaz üretimi yolu ile penisiline dirençlidir. Bu suşlara (methicillin direnci yoksa)

- antistafilokokal penisilinler (nafcillin, oxacillin, methicillin, flucloxacillin vs)
- sulbaktam/ampisilin, amoksisilin/klavulanat
- 1., 2. jenerasyon sefalosporinler (sefazolin, sefuroksim, sefaklor)
- clindamycin, lincomycin, makrolidler
- fluoroquinolonelar
- trimetoprim-sulfamethoxazole
- glikopeptidler (vancomycin, teicoplanin) etkilidir.

Metisilin direnci: Metisiline rezistan *S.aureus* (MRSA) bir kavram olup birçok kişinin zannettiği gibi ülkemizde piyasada olmayan bir antibiyotige direnci ilgilendirmemektedir. Bu suşlar içerdikleri kromozomal bir gen (mec geni) sonucu β -laktam afinitesi düşük yeni bir penisilin bağlayıcı protein (PBP 2a) sentezlemektedir.³ Bu nedenle laboratuvar duyarlılık testleri ne olursa olsun bu izolatların yol açtığı infeksiyonların tedavisinde hiçbir β -laktam ajan kullanılamaz (doğal penisilinler, nafsillin, oxacillin, piperasilin, sefalosporinler, sulbaktam/ampisilin, amoksisilin/klavulanat, imipenem/meropenem). Bu izolatların laboratuvarında tespitleri gösterdikleri heterojen direnç yüzünden problemlili

olabilmekte, bazen otomatik sistemlerde de yanlış tanımlanmaları söz konusu olabilmektedir.⁴ Laboratuvarlar bu suşların tespitinde genellikle oxacillin kullanmakta olduğu için, eğer sonuç metisiline duyarlı veya dirençli S.aureus şeklinde rapor edilmemişse klinisyen oxacillin duyarlılık sonucuna bakarak bu ayırımı yapmalıdır. MRSA'nın diğer bir yönü de genellikle bu suşların çoklu dirence (aminoglikozid, makrolid/kлиндamisin, kinolon) sahip olmalarıdır. Ciddi infeksiyonlarda glikopeptidler (vancomycin, teicoplanin) kullanılmalıdır. Bu yıl Japonya'da izole edilen birkaç izolat dışında vankomisine direnç söz konusu değildir. Ülkemizde glikopeptidlere en iyi alternatif, direncin halen düşük olduğu trimethoprim-sulfamethoxazole'dür. Direnç yoksa makrolidler, klindamisin veya kinolonlar kullanılabilir.⁴

MRSA bir hastane patojenidir. Toplumdan kazanılan S.aureus infeksiyonlarında metisilin direncine rastlanması pek mutad değildir. Hastaneye yatıp çıkmış kişilerde veya kolonize kişilerle temas edenlerde görülebilir. Nadir olmasına rağmen, son yıllarda toplum kökenli infeksiyonlarda da görülme sıklığının artması nedeni ile izolatların direnç patternine dikkat edilmesi önerilir.

Tablo 1, A.B.D.'de ulusal hastane infeksiyonları surveyans sisteminin 1986-1989 yılları arasında tespit ettiği hastanede gelişen cerrahi yara infeksiyonlarına yol açan etkenlerin dağılımını göstermektedir.⁵

Tablo 1. Nozokomiyal yara infeksiyonuna yol açan etkenlerin dağılımı (NNIS 1986-9)

Etken	(%)
S.aureus	17
Enterokoklar	13
Koagülaz-negatif staf.	12
E.coli	10
P.aeruginosa	8
Enterobacter	8
P.mirabilis	4
Klebsiella	3
Streptokoklar	3

Görüldüğü gibi ilk üç sırayı gram pozitif patojenler almaktadır. Ülkemizde hastane infeksiyonlarından izole edilen S.aureus'un % 30-65'i metisiline dirençlidir. Koagülaz-negatif stafilokoklarda metisilin direnci

daha da yüksek bulunmaktadır.

Enterokoklarda direnç:

Enterokoklar nadiren cilt infeksiyonlarına (özellikle nozokomiyal) neden olabilmektedir. Son yıllarda direnç profilinde en fazla değişiklik olan mikroorganizmalardan biridir.⁶ Genetik yapıları gereği enterokoklara karşı hiçbir antibiyotik tek başına bakterisidal değildir. Birçok antibiyotiğe karşı intrinsek olarak düşük düzeyde direnç söz konusudur. Buna ilave olarak son yıllarda değişik mekanizmalarla kazanılmış direnç artışı gözlenmektedir. Bunlar yüksek düzeyde aminoglikozid direnci, yüksek düzeyde penisilin direnci (β -laktamaz yapımı veya β -laktamaz yapımı dışı mekanizmalar ile), glikopeptid direnci ve diğer antibiyotiklere (tetracycline (tetM), chloramphenicol (CAT), erithromycin, clindamycin (MLS tipi) karşı yüksek düzeyde dirençtir. İnfeksiyon yeri, şiddeti ve dirence göre tedavi şekli seçilmelidir. Kompleks direnç mekanizmaları nedeni ile ciddi enterokok infeksiyonlarında konuyu iyi bilen bir infeksiyon uzmanı ile hastanın konsülte edilmesi önerilir.

Topikal antibiyotik - Mupirosin:

MRSA taşıyıcılığı ve basit cilt infeksiyonları tedavisinde topikal olarak kullanılan mupirosin değişik bir etki mekanizmasına sahip olup isoleucyl t-RNA sentetaz inhibitörüdür. Bu antibiyotiğe karşı iki türde direnç bildirilmektedir. Düşük düzeyde direnç: enzime bağlanmakta güçlük şeklinde gözlenmekte, yüksek düzeyde direnç: modifiye t-RNA sentetaz taşıyan transfer edilebilir plazmid ile gelişmektedir. Mupirosine ilacın kullanımı esnasında direnç gelişebildiği gözlenmiştir.

Cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarına sıklıkla yol açan anaeroblarda direnç:

Anaerobların faksinomik sınıflamasında yakın zamanlarda değişiklikler olmuş ve daha önce Bacteroides grubunda yer alan bazı mikroorganizmalar Prevotella ve Porphyromonas sınıfına geçmişlerdir. Cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarında sıklıkla rastlanan patojenleri Peptostreptococcus, pigmentli Prevotella, Actinomyces, Fusobacterium nucleatum ve Propionibacterium türleri oluşturmaktadır.⁷ Alt ekstremitelerde ise B.fragilis grubu önem kazanmaktadır. Bu mikroorganizmaların

bazılarında b-laktamaz yolu ile gelişen dirençte artma gözleendiğinden penisilin türevi ilaçların kullanımında dikkatli olunması gerekmektedir.

Bu patojenlere karşı direncin < % 5'den daha az görüldüğü antibiyotikler:

- Amoksisilin/klavulanat
- Klindamisin
- Metronidazol
- Karbapenem (imipenem, meropenem)
- Kloramfenikol'dur.

B.fragilis'de sefoksitin ve klindamisine, peptostreptokoklarda klindamisine karşı % 5-15 civarında direnç görülebilmektedir.⁷

Gram negatiflerde direnç:

Özellikle hastanede yatan hastalar ile diabetiklerde gelişen cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarında veya cerrahi yara infeksiyonlarında çoklu dirençli gram negatif basiller etken olabilmektedir. Gram negatiflerde β -laktamlara karşı gelişen direnç pratikte önem taşımaktadır. Direnç antibiyotiği parçalayan enzimler (β -laktamazlar), permeabilite azalması veya bağlanma azalması şeklinde görülebilmektedir. En önemli mekanizmayı β -laktamazlar oluşturmaktadır. Bunlar arasında bazı antibiyotiklerin varlığında yapımı belirgin şekilde artan indüklenebilir β -laktamazlar ve sürekli yoğun şekilde üretilen (dereprese) β -laktamazlar klinikte sorun yaratmaktadır.⁸ Genellikle kromozal yerleşimli tip 1 olarak adlandırılan türleri sıklıkla Pseudomonas, Enterobacter, Serratia, Citrobacter ve Morganella'da bulunmakta ve tüm 3. jenerasyon sefalosporinleri parçalamaktadır. Bu enzimlere karbapenemler dayanıklıdır. Bu suşlarda sıklıkla çoklu direnç gözlenmekte, alternatif ilaçlar olan aminoglikozidler ve kinolonlara karşı da direnç bulunabilmektedir. Sefalosporinler, aminoglikozidler, kinolonlar ve karbapenemlere karşı duvar geçirgenliğinin azaldığı izolatlar gözlenebilmekte ve klinikte belirgin sorun yaratabilmektedir.

Ülkemizde özel bir sorun teşkil eden ve sıklıkla Klebsiella türlerinde bulunan diğer bir β -laktamaz türü genişlemiş spektrumlu β -laktamazlar (ESBL)'dir.⁹ Bunlar sık rastlanan plasmid kökenli TEM veya SHV

enzim derivelere olup, 3. jenerasyon sefalosporin ve monobaktamları parçalamakta, β -laktamaz inhibitörleri ile inhibe olmakta, cefoxitin ve karbapenemlerin aktivitesi ise devam etmektedir. Laboratuvar da tanınmaları da özel testler (çift disk yöntemi gibi) gerektiren bu enzimler ülkemizde nozokomiyal Klebsiella türlerinde % 50 - 60 gibi çok yüksek oranlara ulaşabilmektedir. Bu izolatlar bir 3. kuşak sefalosporine (özellikle seftazidim) dirençli ise diğerleri de tedavide kullanılamaz.

Bu arada karbapenemleri de parçalayabilen metallo- β -laktamazlar ortaya çıkmış olup, önümüzdeki yıllarda sorun oluşturmaları beklenmektedir. Bu enzimler daha çok *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *Maltophilia* ve *Burkholderia* (*Pseudomonas*) *cepacia* da izlenmektedir. Bu izolatlar sıklıkla diğer antibiyotik sınıflarına karşı da çoklu direnç taşıyabildiklerinden klinikte ciddi sorunlar yaratmaktadır.

Çoklu dirençli izolatların ortaya çıkması ve seçilerek yaygınlaşmasında uygun olmayan antibiyotik kullanımı çok önemli rol üstlendiğinden tüm klinisyenlerin rasyonel antibiyotik kullanımına özen göstermesi gerekmektedir.

Kaynaklar:

- 1- Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. *Science* 1992;257:1064-73.
- 2- Bisno AL, Stevens DL. Streptococcal infections of skin and soft tissues.. *N Engl J Med* 1996;334:240-5.
- 3- Hackbarth CJ, Chambers HF. Methicillin-resistant staphylococci: genetics and mechanisms of resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:991-4.
- 4- Hackbarth CJ, Chambers HF. Methicillin-resistant staphylococci: detection methods and treatment of infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33: 995-9.
- 5- Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am J Med* 1991;91:72-75.
- 6- Korten V, Murray BE. Enterococcus. In *Principles and Practice of Clinical Bacteriology*. Emerson AM, Hawkey PM and Gillespie SH (eds). 1997 pp.93-107. John Wiley and Sons Ltd, Chichester
- 7- Finegold SM, Wexler HM. Present status of therapy for anaerobic infections. *Clin Infect Dis* 1996;23(Suppl 1):9-14.
- 8- Livermore DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:557-84.
- 9- Livermore DM, Yuan M. Antibiotic resistance and production of extended-spectrum β -lactamases amongst Klebsiella spp. from intensive care units in Europe. *J Antimicrobial Chemother* 1996;38:409-24.

Deri İnfeksiyonlarında Önem Kazanan Yeni Patojenler

Ayla Gülekon

Bakteriyel deri infeksiyonları ile ilişkili epidemiyolojik çalışmalar, deri ve yumuşak dokuyu ilgilendiren ciddi bakteriyel infeksiyonların sıklığının arttığını, deride atipik patojenlerin de bulunabileceğini, buna karşılık antibiyoterapideki gelişmelere paralel olarak komplikasyonların azaldığını göstermektedir. Bakteriyel deri infeksiyonlarının spektrumundaki bu değişikliklerin, sosyal/çevresel faktörlerin değişikliklerinin yanı sıra, immünsüpressif ajanların daha yaygın kullanımı, HIV hastalığı gibi yeni immün yetmezlik durumlarının ortaya çıkışı, yeni patojenlerin ortaya çıkışı/tanımlanabilmesi ile ilgili olabileceği düşünülmektedir.^{1,2}

Deri infeksiyonlarında konakçı-bakteri ilişkisi; etken organizmanın patojenitesi, giriş kapısı, bölgenin mikrobiyal invazyonuna karşı konakçı savunması ve inflamasyon olmak üzere üç temel ögeye bağlıdır.³

İnfeksiyon ajanlarına bağlı deri değişiklikleri dört temel mekanizma ile gelişir:

- 1) Lokal replikasyon ile deride inflamatuvar yanıt
 - a) Primer deri infeksiyonları
 - b) Sekonder deri infeksiyonları
 - c) Dissemine infeksiyon ajanının kan veya lenf yoluyla deriye ulaşması
- 2) Dolaşan ekzotoksinler
- 3) Dissemine intravasküler koagülasyon ve koagülopati
- 4) İmmünolojik mekanizmalar

Bir klinik durumda tek bir mekanizma rol oynayabileceği gibi (ör. erizipel), farklı mekanizmalar da birlikte rol oynayabilmekte (ör. büllöz impetigo), ya da farklı infeksiyöz ajanlar aynı mekanizma ile aynı klinik tabloyu (ör. purpura fulminans) oluşturabilmektedir.⁴

STREPTOKOKSİK DERİ İNFEKSİYONLARI

Son 50 yıldır A grubu streptokoksik mukokutanöz enfeksiyonların prevalansında ve epidemiyolojisinde dramatik değişiklikler ortaya çıkmıştır. Etkili antibiyotiklerin kullanımı (penisilin), gelişmiş ülkelerde yaşam koşullarına koşut olarak hijyen koşullarının iyileşmesi prevalansı azaltırken son dekatta bu durum tersine dönmüştür.^{1,2} Buna karşılık non-A grubu streptokoksik enfeksiyonların sıklığı da artmaktadır.¹

Lancefield klasifikasyonunda hücre duvarındaki karbonhidrat antijenine göre A-T grubu streptokoklar tanımlanmıştır. A grubu beta hemolitik streptokoklar deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında en sık, en invaziv gruptur. B, C, G grupları impetigo, erisipel ve sellülite neden olabilmektedir. B ve D grubuyla özellikle iskemik lezyonlar ve venöz staz durumlarında, bazen de cerrahi yaralarda Enterobacter ve Staph aureus ile mikst enfeksiyonlar oluşmaktadır. L grubu ise impetigo, yara enfeksiyonları ve kasaplarda paronşiye neden olabilmektedir.^{5,6}

Streptokoklarda temel virulans antijeni antifagositik aktiviteye sahip M proteinidir. Diğer potansiyel virülans faktörü ise pirojenik ekzotoksindir.¹ M1, M3, M18 serotipleri ile daha invaziv deri ve yumuşak doku enfeksiyonları oluşurken, aksine M4 ve M12 proteinleri ile daha az invazyon gösteren durumlar oluşmaktadır. İnvaziv serotiplerin artışı klinik spektrumun daha şiddetli seyretmesine neden olmaktadır.^{1,2}

Şiddetli, invazyon gösteren streptokok enfeksiyonları şunlardır:

Streptokoksik Gangren: A,B,C ve G grubu streptokoklarla oluşmaktadır.^{5,7,8}

Nekrotizan Fasiitis: Anaerobik (Peptostreptococcus, Bacteroides) ve fakültatif (non-A streptokoklar, Enterobacter, Proteus gibi enterobakteriler) ajanların mikst bir enfeksiyonudur. Nekrotizan fasiitin özel klinik varyantları Fornier gangreni ve sinerjistik nekrotizan selülitir.^{5,7}

Progressif Bakteriyel Sinerjistik Gangren (Meleney Gangreni): Mikroaerofilik ve anaerobik streptokoklar ile Stap. aureus veya Proteus gibi gram (-) basillerin mikst enfeksiyonudur.^{5,7,9}

Toksik Streptokok Sendromu (Streptokoksik Toksik Şok Sendromu, Streptokoksik Toksik Şok Benzeri Sendrom, Toksik Şok Benzeri Sendrom): Klasik toksik şok sendromu Staph aureusla oluşmaktadır. Son yıllarda benzer klinik tablonun streptokoklar ile de ortaya çıktığı tanımlanmıştır.^{10,11} Klasik toksik şok sendromundan farklı ola-

rak, şiddetli A grubu streptokoksik deri ve yumuşak doku infeksiyonlarını takiben gelişir. Genellikle yüzde lokalize eritematöz lezyonlar, şok, multisistem tutulumu ile karakterizedir.^{5,10,11,12,13}

Streptokoksik pirojenik (eritrojenik) ekzotoksinin sıklıkla A, daha nadir olarak da B ve C serotiplerine bağlı bir reaksiyondur.^{5,14} Bu ekzotoksinler süperantijen olarak rol oynayıp, immünsitokinleri serbestleştirmektedir.^{12,14}

Son yıllarda A grubu beta-hemolitik streptokokların büllöz impetigo-ya neden olabileceği gösterilmiştir.¹⁵

Streptokokların Rol Oynadığı Durumlar:

Streptokoklar farklı mekanizmalar ile E. nodozum, E. multiforme, E. marginatum, psoriasis ve purpura fulminans oluşumunda rol oynayabilmektedirler.⁵

STAFİLOKOKSİK DERİ HASTALIKLARI

Son yıllarda stafilokokların patojeniteleri daha iyi tanımlanmış, immünolojik ve toksik mekanizmalarla oluşturduğu durumlar daha iyi anlaşılmıştır. Stafilokokların en önemli biyolojik özellikleri, hücre duvar antijenleri ve ekstrasellüler toksinleri ile hastalık oluşturma potansiyelleridir.⁵ Faj grup II S aureus tip 3A, 3B, 3C, 55, 71 eksfoliatif toksin,^{5,7} faj grup I S aureus ise toksik şok sendrom toksin-1 (TSST-1), enterotoksin B ve enterotoksin C üretmektedir.^{5,16}

Eksfoliatif toksin, epidermiste intersellüler mukopolisakkarit bağlarında lizise neden olmaktadır.⁴ TSST-1 ise süperantijen olarak rol oynayıp immünsitokinleri serbestleştirir.¹⁴

1978 yılında tanımlanmış bir antite olan toksik şok sendromu, streptokoksik toksik şok sendromundan farklı olarak klinik infeksiyon tablosu olmaksızın da oluşabilir. Özellikle tampon kullanımına bağlı olarak gelişmektedir. Klinik olarak yaygın eritem, hipotansiyon, en az üç organda disfonksiyon (musküler sistem, SSS, böbrek, karaciğer, hematolojik sistem) ve deskuamasyonla iyileşme ile karakterizedir.^{4,5,7,14}

Stafilokoklar, atopik dermatit, nummuler dermatit gibi deri hastalıklarıyla da ilişkilidir.^{17,18} Nummuler dermatitte stafilokokların rolü uzun zamandır bilinmekte, kolonizasyon tedavisi ile klinik belirtilerin düzel-

diği görülmektedir. Ancak patogenetik mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Stafilokokların nummuler dermatite, hipersensitivite reaksiyonu yoluyla indirekt ve/veya direkt olarak neden olduğu düşünülmektedir.¹⁷

Staph aureus kolonizasyonunun atopik dermatit aktivitesini kesin olarak etkilediği bilinmektedir.¹⁸ Atopik dermatitli olgularda korneositlere Staph aureus yapışmasının artması (19,20), yüzey lipidlerinin değişmesi,²¹ derinin yüzeyel salgısal IgA değişimi²² Stap. aureus kolonizasyonunu tetikler.

S aureus, atopik dermatitte değişik mekanizmalar ile inflamasyonu tetiklemektedir. Bu mekanizmalar şunlardır:

- 1) S aureus'un hücre duvarında bulunan protein A eritem, urtika ve endurasyona neden olur.²³
- 2) Antistafilokoksal IgE antikoru mast hücre degranülasyonuna neden olabilir.^{24,25}
- 3) S aureus süperantijen üreterek direkt veya indirekt olarak inflamasyonu etkileyebilir.^{12,26}
- 4) Stafilokoksik toksinlere karşı IgE yanıtı oluşabilir.²⁷

HIV HASTALIĞI İLE ÖNEM KAZANAN DURUMLAR

HIV hastalığında infeksiyonlar çoğunlukla atipik, daha şiddetli, daha uzun süreli ve tedaviye dirençlidir.^{14,28}

Atipik Seyirli Bakteriyel Enfeksiyonlar:

Gram (-) Kok ve Basil İnfeksiyonları:²⁹

Pseudomonas aeroginosa: Primer deri infeksiyonu (sellülit) yapabilir.

Salmonellosis: Deri abselerine neden olmaktadır.

N. asteroides: Primer deri infeksiyonları oluşturur.

Mikobakteri İnfeksiyonları:

Birkaç dekkattan beri genel tüberküloz enfeksiyonu insidansının düşüşüne bağlı olarak deri tüberkülozları insidansı da düşmüş, ancak HIV hastalığı ile birlikte hem deri tüberkülozları, hem de atipik miko-

bakteri enfeksiyonları artmıştır.^{2,14,29} Atipik mikobakteri enfeksiyonlarından *M.ülserans* sıklığında özellikle sıcak bölgelerde HIV hastalığından bağımsız bir artış izlenmektedir.^{30,31}

Genel olarak atipik mikobakteri enfeksiyonlarının dissemine olma özelliği azdır, daha benign ve lokalizedir, *M. tuberculosis*'in tersine kişiden kişiye bulaşmaz, antitüberkülo tedaviye dirençlidir. HIV hastalığında görülenler ise lokal invazyona, disseminasyona eğilimlidir.^{28,29,30} HIV hastalığında en sık görülen mikobakteri enfeksiyonu *M. avium-int-racellulare*'dir. Diğer sık görülenler ise *M. haemophilum*, *M. fortuitum*, *M. marinum*'dur.^{14,28,29,30,32,33}

Riketsiyal İnfeksiyonlar:

***Rochalimaea henselae*:** Yeni tanımlanmış gram (-) bir basıl olup basiller anjiomatosis , tekrarlayan ateş ve bakteriyemi, peliosis hepatis ve kedi tırnağı hastalığının etkenidir.^{2,29}

Basiller Angiomatosis (Basiller Epiteloid Anjiomatosis): İlk olarak 1983 yılında AIDS'te bildirilmiştir.³⁴ Deri ve yumuşak dokularda vasküler proliferasyon ile karakterize, primer olarak HIV hastalığında, nadiren de diğer immünyetmezlik durumlarında görülebilen bir hastalıktır.^{1,2,14,28,29,32} Kedi tırnağı hastalığı ile ilişkisi tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte, kedi tırnağı hastalığının immünsupresyon durumlarında görülen dissemine formu olarak kabul edilmektedir.^{1,2} Son yıllarda *Rochalimaea quintana*'nın da etken olabileceği bildirilmiştir.^{1,14}

Deri lezyonları üç farklı morfolojiye sahiptir:^{1,2,14,29,35,36}

- 1) Pyogenik granuloma benzeri lezyonlar
- 2) Subkutan nodüller
- 3) Hiperpigmente endure plaklar

En sık görülen lezyon, pyojenik granuloma benzeri lezyonlardır. Bu lezyonlar, pseudo-Kaposi sarkomu olarak adlandırılan anjioma benzer, multipl (100-1000 arası) lezyonlardır. Klînik ve histopatolojik olarak Kaposi sarkomundan ayırmak çok zordur.^{2,14,29,35,36}

Etken Warthin-Starry veya gümüş boyasıyla ya da deri biyopsilerinde elektromikroskopik olarak gösterilebilir. Yüzeyel lezyonlarda basil

azdır, derin yerleşimli lezyonlar basil yönünden çok zengindir.^{1,29,35} Histopatolojik bulgular diagnostiktir ancak patognomonik değildir.²⁹

Prognoz çok değişkendir. Spontan gerileyebildiği gibi, dissemine olup fatal seyredebilir.^{1,29}

VIBRIO VULNIFICUS:

Ülkemizde hiç bildirilmemiş olmakla birlikte, özellikle yaz mevsimlerinde Atlanta, Meksika ve Pasifik kıyılarında giderek önem kazanan bir patojendir. Halofilik patojenik vibrio olan *V. vulnificus*, ekstrasellüler kollajenolitik, proteolitik ve elastolitik aktiviteleri nedeniyle invaziv lezyonlara yol açmaktadır.^{2,37,38}

Çiğ veya az pişmiş deniz ürünleri (örneğin istiridye) yiyenlerde fulminan septisemi, metastatik, polimorfik deri lezyonları ile seyrederek. Bu tablo çoğunlukla kortikosteroid tedavisi veya diabetes mellitus, lösemi, böbrek yetmezliği, siroz gibi hastalıklar zemininde gelişir.^{2,13,37}

Primer deri enfeksiyonu ise denize girenlerde veya kabuklu deniz ürünü işleyenlerde travmatik yara enfeksiyonu şeklinde gelişir. Genellikle hızlı ilerleyen, nekroze olabilen, bazen amputasyon gerektirecek sellülite neden olur. Çoğu zaman bakteriyemi ve şok gelişir.^{2,37,38}

Kaynaklar

1- Breneman DL: Bacterial infections of the skin and soft tissues and their treatment. *Current Opinion in Infectious Diseases* 1993; 6: 678-682.

2- Johnson RA: Bacterial skin and soft tissue infections. *Current Opinion in Infectious Diseases* 1992; 5: 695-702.

3- Weinberg AN, Swartz MN: General considerations of bacterial diseases. in. Fitzpatrick TB (ed): *Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw-Hill, Inc. 1993: 2297-2308.

4- Wood MJ: Cutaneous manifestations of infectious diseases. in. Hoepfich PD (ed) : *Infectious Diseases*. Philadelphia: J.B. Lippincott. 1994: 122-127.

5- Weinberg AN, Swartz MN: Infections due to gram-pozitive bacteria. in. Fitzpatrick TB (ed): *Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw-Hill, Inc. 1993: 2309-2333.

6- Barnham M, Neilson DJ: Group L beta-haemolytic streptococcal infection in meat handlers: Another streptococcal zoonosis? *Epidemiol Infect* 1987; 99:257.

7- Maibach HI, Aly R: Bacterial infections of the skin. in. Mochella SL (ed): *Dermatology*. Philadelphia: W.B. Saunders Com. 1992: 710-782.

8- Riefler J: Necrotizing fasciitis in adults due to group B streptococcus. Reports of a case and review of the literature. *Arch Intern Med* 1988; 148: 727.

9- Meleney FL: Hemolytic streptococcus gangren. *Arch Surg* 1924; 9: 317.

- 10- Kingston D, Seal DV: Current hypotheses on synergistic microbial gangren. *Br J Surg* 1990; 77:260-263.
- 11- Cone LA: Clinical and bacteriologic observations of a toxic-like syndrome due to *Streptococcus pyogenes*. *N Engl J Med* 1987; 317: 146-147.
- 12- David TJ: Paediatric infections of the skin and soft tissue. *Current Opinion in Infectious Diseases* 1994; 7: 202-208.
- 13- Schlossberg D: *Fever and rash*. Infectious Disease Clinics of North America: Fever. 1996; 10: 101-126.
- 14- Weber DJ, Cohen MS: The acutely ill patient with fever and rash. in. Mandell GL(ed): *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill-Livinstone. 1995: 549-561.
- 15- Helsing P, Gaustad P: Bullous impetigo caused by group A *Streptococci*. A case report. *Acta Derm Venereol* (Stockh) 1992; 72: 50-51.
- 16- Bohach GA: Analysis of toxic shock syndrome isolates producing staphylococcal enterotoxin B and C, with use of Southern hybridization and immunologic assays. *Rev Infect Dis* 1989; 11(Suppl 1): 575-577.
- 17- Stor NA: Nummular Eczematous Dermatitis. in. Fitzpatrick TB (ed): *Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw-Hill, Inc. 1998: 1564-1568.
- 18- Lever R: Infection in atopic dermatitis. *Dermatological Therapy* 1996; 1: 32-37.
- 19- Cole GW, Silverberg NL: The adherence of *Staphylococcus aureus* to human corneocytes. *Arch Dermatol* 1986; 122: 166-169.
- 20- Feingold DS: Bacterial adherence, colonization, and pathogenicity. *Arch Dermatol* 1986; 122: 161-163.
- 21- Bibel J, Miller SJ, Brown BE, et al.: Antimicrobial activity of stratum corneum lipids from normal and essential fatty-acid deficient mice. *J Invest Dermatol* 1989; 92: 632-638.
- 22- Imayama S, Shimozone Y, Hoashi M, et al.: Reduced secretion of IgA to skin surface of patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 195-200.
- 23- White MI, Noble WC: The cutaneous response to staphylococcal protein A in normal subjects and patients with atopic dermatitis or psoriasis. *Br J Dermatol* 1985; 113: 179-183.
- 24- Walsh GA, Richards KL, Douglas SD, et al.: Immunglobulin E anti-*Staphylococcus aureus* antibodies in atopic patients. *J Clin Microbiol* 1991; 13: 1046-1048.
- 25- Motala C, Potter PC, Weinberg KH, et al.: Anti-*Staphylococcus aureus*-specific IgE in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 78: 583-589.
- 26- McFadden JP, Noble WC, Camp R: Superantigenic exotoxin secreting potential of staphylococci isolated from eczematous skin. *Br J Dermatol* 1993; 129: 631.
- 27- Leung DYM, Harbeck R, Bina P, et al.: Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. *J Clin Invest* 1993; 92: 1374-1380.
- 28- Ash S, Hewitt C: HIV-associated cutaneous disorders. *Current Opinion in Infectious Diseases* 1994; 7: 195-201.
- 29- Johnson AR, Dover JS: Cutaneous manifestations of human immunodeficiency virus disease. in. Fitzpatrick TB (ed): *Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw-Hill, Inc. 1993:2637-2689.
- 30- Wolff K, Tappeiner G: Tuberculosis and other mycobacterial infections. in. Fitzpatrick TB (ed): *Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw-Hill, Inc. 1993: 2370-2395.
- 31- Yavuzer R, Çenetoglu S: *Mycobacterium ulcerans* infection in Kumasi. *Gazi Medical Journal* 1996; 7: 31-35.

28 DERMATOLOJİDE GELİŞMELER

32- Alessi E: HIV- associated skin conditions. *Current Opinion in Infectious Diseases* 1993; 6: 668-677.

33- Henderson HM, Chapman SW: *Mycobacterium avium-intracellulare*. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 1994; 7: 225-230.

34- Stoler MH, Bonfiglio TA, Steigbigel RT, et al.: An atypical subcutaneous infection associated with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Clin Pathol* 1983; 80:714-718.

35- Webster GF, Cockerell CJ, Friedman-Kien AE: The clinical spectrum of bacillary angiomatosis. *Br J Dermatol* 1992; 126: 535-541.

36- Spach DH: Bacillary angiomatosis. *Int J Dermatol* 1992; 31; 19-24.

37- Weinberg AN, Swartz MN: Miscellaneous bacterial infections with cutaneous manifestations. in. Fitzpatrick TB (ed): *Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw-Hill, Inc. 1993:2354-2370.

38- Tacket CO: Clinical features and an epidemiologic study of *Vibrio vulnificus* infections. *J Infect Dis* 1984; 149: 558-560.

Hiperhidrozis

Selcen Kundak
Oktay Avcı

Hiperhidroz, ektrin ter bezlerinin generalize veya lokalize hiperaktivitesi sonucu deri yüzeyine salınan ter miktarının artmasıdır.¹

Ektrin ter bezleri tüm deri alanlarında bulunmakta olup özellikle plantar, palmar, alın alanlarında yoğunlaşmıştır. Sayılarının 2-3 milyon arasında olduğu sanılmaktadır.^{1,2} Başlıca işlevleri ısının düzenlenmesidir. Maksimal ısı uyarısıyla ter bezleri saatte üç litre ter salgılayabilir. Ter bezlerinin boşaltım işlevi de bulunmaktadır. Ter kokusuz ve berraktır. Na, K, Ca, Mg, Cl, laktat, üre, aminoasitler, biyogenik aminler, prostaglandinler, vitamin içermektedir. Ancak boşaltım işlevi böbreğin yerini alabilecek kadar kapasitede değildir. Volar ve aksiller ektrin ter bezleri ayrıca emosyonel uyarıya da yanıt vermektedir.¹

Klimakteryum sırasında, aşırı ortam ısısı mevcudiyetinde, adale ekzersizinde, obezitede görülen hiperhidroz "fizyolojik hiperhidroz" olarak adlandırılmaktadır.² Hiperhidroz sistemik sayrılıkların bir simptomu olabildiği gibi, emosyonel uyarılarla da ortaya çıkabilmektedir.² Hiperhidroz neural ve non-neural olarak da sınıflanmaktadır. Aslında terlemenin tüm fizyolojik ve patolojik formları neural kontrol altındadır. Paravertebral gangliyonik sempatektomize deriye lokal ısı uygulandığında terleme yanıtı alınamamaktadır.² Dolayısıyla hiperhidroz sınıflamasını neural ve non-neural biçiminde yapmak (Tablo I) ve kısaca otonom sinir sistemi anatomi ve fizyolojisini hatırlamak yerinde olacaktır.

Terleme otonom sinir sistemi sempatik liflerinden iletilen uyarıların kontrolü altındadır. Terleme merkezleri hipotalamusta bulunmakta olup başlıca frontal korteksin kontrolü altındadır.² Efferent yollar hipotalamustan çıkıp beyin sapından geçtikten sonra medulla spinalisin intermedyolateral kolonunda medulla spinalisi terkedeceği segmente kadar ilerlemekte, ilişkili sempatik gangliyona dek pregangliyonik, gangliyon sonrasında efektör organa gidene kadar da postgangliyonik lifler olarak organa ulaşmaktadır.

Genelde tüm otonomik fonksiyonlar asetilkolin ve norepinefrin salınımı ile oluşmaktadır.

Tablo I

Hyperhidrosis neuralis

1. Kortikal hiperhidroz

a. Emosyonel : volar, aksiller

b. Diğer kortikal hiperhidroz tabloları

Keratoderma

Pachyonychia congenita

Jadassohn-Lewandowsky

Epidermolysis bullosa (resesif)

Tırnak - patella sindromu

Erythrodermia ichthyosiformis congenitalis

Familyal disotonomi

Universal ağrı yokluğu ile seyreden kongenital autonomik disfonksiyon

Postural ve basınç hiperhidrozu

Gopalan sindromu

2. Hipotalamik hiperhidroz

Termoregulatuar

Ekzersiz

İlaçlar : antipiretikler, emetikler, insülin, meperidin

İnfeksiyon: Ateşli sayrılık, kronik sayrılık (tuberkuloz, bruselloz, limfoma, malarya)

Metabolik: Hiperpituitarizm, hipertiroidi, obezite, diabetes mellitus, menapoz, gebelik, gut, hipoglisemi, riketsiyoz, porfiriya, alkalizm, debilite

Toksik: Arsenik entoksasyonu, madde bağımlılığı

Kardiyovasküler: Şok, kalp yetmezliği

Vazomotor: Raynaud fenomeni veya sayrılığı, erythrocyanosis, congelatio, acrocyanosis, romatoid artrit, omuz-el sindromu

Nörolojik: Tumor, lokal serebral sayrılık (abse, kanama), parkinsonizm, postensefalitik

Akson refleksi: İlaçlar (düşük konsantrasyonda asetilkolin ve nikotin)

Çeşitli: Feokromasitoma, karsinoid sindrom, Hinnes-Bannick sindromu, Chediak-Higashi sindromu, fenilketonuri, vitiligo, POEMS sindromu, idiyopatik unilateral sınırlı hiperhidroz, kompensatuar ve esansiyel hiperhidroz

Meduller hiperhidroz: Fizyolojik gustatuar hiperhidroz, aurikulotemporal sindrom, siringomiyeli, ensefalit, torakal simpatik kesi veya hasar, granulosis rubra nasi

Spinal hiperhidroz: Spinal kesi, siringomiyeli, tabes dorsalis

Hyperhidrosis non-neuralis

Lokal ısı

İlaçlar: Adrenerjik, kolinerjik, hexadienol, asetilkolinesteraz inhibitörleri

Kan akımı veya ter bezi değişiklikleri: Organoid veya sudoripar nevuslar, Maffucci sindromu, arter-ven fistülü, Klippel-Trenaunay sindromu, Glomus tumoru, blue rubber bleb nevus sindromu, soğuk eritemi.

Asetilkolin akson terminallerinde yapılip presinaptik veziküllerde bulunmakta, sinir impulsları sonucu pregangliyonik lif sonlanmalarında salınmaktadır. Ancak gangliyon düzeyinde sinir iletilerinde asetilkolinden başka P maddesi, VIP, enkefalinler, somatostatin gibi peptidlerin de mekanizmaya katıldığı sanılmaktadır. Ter bezleri postgangliyonik sempatetik liflerce innerve edilmekte, bunların da terminallerinden asetilkolin salınmaktadır. Son çalışmalarda nöropeptidlerden VIP'in dermiste ektrin ter bezleri etrafındaki sinirlerde de pozitif olduğu belirlenmiştir.¹

Kortikal hiperhidroz: Kortikal hiperhidrozun volar ve aksiller hiperhidroz ile seyreden emosyonel tipi olgularda en sık görülen formu oluşturmaktadır.^{1,2,4}

Emosyonel hiperhidrozda terleme mental ve duysal emosyonel bir stimulusa yanıt olarak ortaya çıkmaktadır. Genelde sınırlıdır, problem yaratmamaktadır. Eğer bireyin işini, ilişkilerini engelleyecek düzeyde ise hiperhidrozdan bahsedilmekte ve sağaltım gerektirmektedir.² Ağrı, anksiyete, korku gibi emosyonel tansiyonu artıran durumlarda, sempatik etkileri belirginleştiren ve sempatetik gangliyonlarda potansiyel artışına yol açan nikotin, kafein gibi maddelerin alınından sonra gelişebilmektedir.¹

Emosyonel hiperhidrozda en fazla etkilenen ter bezleri palmar, plantar ve aksiller ektrin bezlerdir.⁵ Emosyonel hiperhidroz yaygın da olabilmekte ancak genelde medikal bir sorun oluşturmamaktadır. Benzer şekilde dudak üstü ve alında da lokalize emosyonel terleme görülebilir. Ancak volar ve aksiller ter bezleri kadar etkili değildir.²

Emosyonel hiperhidrozun nedeni tam bilinmemektedir. Autozomal dominant olduğu sanılmaktadır. Ter bezleri histolojik ve histoşimik incelemelerde normal bulunmakta, kan ve doku kolinesteraz düzeylerinde patoloji saptanmamaktadır. Etiyolojide, ter bezlerindeki sempatik sinir liflerinde tonus artışı ve fazla asetilkolin salınımı sonucu merkezi sinir sisteminden impuls artışı gibi hipotezler ileri sürülmüştür.²

Volar hiperhidroz:

Palmoplantar ektrin ter bezlerinin emosyonel uyarı veya mental stres süresince aşırı aktivitesidir.⁴ Bu olgularda vazomotor instabilite ve taşikardi sık görülmekte, Valsalva manevrası gibi manipulasyonlar sonucu refleks bradikardi gelişimi azalmış bulunmaktadır.⁴

Hipotalamustaki volar bölgeleri kontrol eden terleme merkezinin diğer hipotalamik terleme merkezinden farklılık gösterdiği ve serebral korteksin kontrol ettiği termosensitif uyarılardan etkilenmediği düşünülmektedir.⁴ Olgularda frontal kortekste hiperperfüzyon bulunduğu, olguların EEG anomalileri gösterebildiği bildirilmiştir.⁴ Ayrıca bu olgularda T2-T3 gangliyonlarındaki sempatik akım potansiyelinin artmış olduğu sanılmaktadır. Yoğun palmoplantar hiperhidroz aşırı buharlaşma sonucu el ve parmakların yüzey ısısını düşürmekte, bu ise sempatik akımı artırarak palmoplantar hiperhidrozu şiddetlendirmektedir. Etkili sağaltım sonucu palmar deri ısısı 2.5°C artmaktadır.⁴ Tablo çoğunlukla yenidoğan döneminde ve çocuklukta başlamakta, tüm ırklarda ve her iki eşyede görülebilmektedir.^{2,5} Volar hiperhidroz sistemik veya antikolinergik tedaviye yanıt vermemekte, toksik yan etkiler oluşturacak dozlarda verildiğinde bile terleme devam etmektedir.² Emosyonel hiperhidrozun tedavisinde kalsiyum kanal blokerlerinin uygulanabildiği ve başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmektedir.⁵ Sağaltımda denecek ilk yöntem topikal sağaltımdır. Bu amaçla aldehytler ve metal tuzları kullanılmaktadır.¹ Formaldehit preparatları topikal tedavide oldukça etkili olmasına karşın uzun süreli kullanımda kontakt duyarlanma oluşturabilmekte ve kullanımı sınırlanmaktadır.^{1,2} Metenamin'in yavaş olarak formaldehit salan topikal jel formundaki preparatlarının formaldehit preparatlarından daha etkili olduğu ve kontakt duyarlanma oluşturmadığı bildirilmiştir.⁴ Glutaraldehit preparatları daha az kontakt duyarlanma yapmalarına karşın deride hiperpigmentasyo oluşturabilmektedirler.² Topikal zirkonyum veya çinko tuzlarının volar hiperhidrozda etkisiz olduğu bildirilmekle birlikte aliminyum kloridin etanol içindeki % 20'lik solüsyonu ve beraberinde polietilen ve poliviniliden eldivenlerle oklüzyonu şeklinde yapılan sağaltımda etkili sonuç alınabildiği bildirilmektedir.² Volar hiperhidrozda tercih edilecek bir başka yöntem de iyontoforez sağaltımıdır.^{1,3,6,7} İyontoforez doğrudan akım yolu ile deriye iyonize maddelerin ulaştırılması şeklinde tanımlanmaktadır.⁶ Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte poral hiperkeratinizasyona yol açarak ekrin ter bezi kanalında obstrüksiyona neden olduğu ileri sürülmektedir.^{6,8} İyontoforez, ucuz, güvenilir ve oldukça etkin bir sağaltım yöntemidir. Her ekstremiteye 15-25 miliamperlik akım 30 dakika süre ile 1 hafta uygulandığında belirgin bir düzelme meydana getirdiği, daha sonra haftada bir veya iki haftada bir olmak üzere idame sağaltım gerektirdiği bildirilmiştir.⁴ İlk olarak 1936'da atropin, histamin ve formaldehit solüsyonları kullanılarak uygulanan iyontoforezin

etkili olduğu bildirilmiştir.⁶ 1952'de iyontoforezde terapötik bir etki sağlamak için suya iyonize maddelerin eklenmesinin gerekli olmadığı gösterilmiştir.⁶ Son yıllarda antikolinergik ajanlar ve alüminyum klorid ile iyontoforezin kombine kullanımına yönelik yeni sağaltım yöntemleri denenmektedir.⁹ Volar hiperhidrozda en etkili sağaltım yönteminin servikotorasik veya lumbal sempatektomi olduğu öne sürülmektedir.^{2,10,11} Sempatektomi sonrasında nadir de olsa, Horner sendromu, frenik sinir paralizisi, pneumotoraks, postsempatetik nöralgi, Frey sendromu gibi önemli komplikasyonlar görülebilmektedir.^{2,11} Üst servikotorasik veya lumbal sempatektomiye takiben kompansatuvar gustatuar hiperhidroz veya gövdede şiddetli kompansatuvar hiperhidroz gelişebildiği de bildirilmektedir.¹⁰ Günümüzde palmar hiperhidroz sağaltımında endoskopik transtorasik sempatektomi uygulanarak etkili sonuçlar elde edildiği de bildirilmektedir.^{10,12-14}

Aksiller hiperhidroz:

Puperte sonrası ve sıklıkla 15-18 yaşları arasında başlamaktadır. Bu nedenle apokrin kaynaklı olabileceği de düşünülmüştür. Ancak tabloya işlevleri pubertede başlayan ektrin ter bezlerinin neden olduğu sanılmaktadır.² Bu olgularda ter miktarı şaşırıcı olabilmekte, beş dakikalık ter toplandığında bir aksillada 200 mg ter üretildiği görülebilmektedir.² Bu olguların % 25' inde birlikte volar hiperhidroz bulunmaktadır. Bromhidroz görülmemektedir.² Aksiller hiperhidrozda trankilizanlar ve sedatiflerin herhangi bir etkisi yoktur. Sistemik antikolinergik ilaçlar yan etkilere yol açan dozlarda kullanılsalar bile nadiren etkili bir şekilde terlemeyi baskılayabilmektedir. Volar hiperhidrozlu hastaların aksine bu hastalarda topikal formaldehit veya glutaraldehit ile tedavi sağlanamamaktadır. Lokal uygulanan alüminyum, zirkonyum ve antikolinergikler de etkisiz sayılmaktadır.²

Aksiller hiperhidrozda etkili sağaltım Shelley ve Hurley tarafından 1975'de tanımlanan yöntemin uygulanmasıyla sağlanabilmektedir.² Bu yöntem, ter bezlerinin inaktif olduğu yatma zamanında kuru ve yıkanmamış aksillaya etanol solüsyonu içinde % 20' lik alüminyum klorid heksahidratın uygulanmasıdır. Daha sonra aksilla polivinilidin veya polietilen plastik bir filmle kaplanmakta, sabah plastik film kaldırılarak, aksilla su ve sabunla yıkanmaktadır. Bu sağaltımın etkisiz olduğu şiddetli aksiller hiperhidrozlu olgulara sağaltımın ilk bir kaç gününde

oral antikolinergik bir preparat verilerek aşırı terleme yavaşlatılmakta, bu da topikal tedavinin daha rahat kullanılabilmesine ve daha kolay absorpsiyonuna neden olmaktadır.^{2,4} Aksiller hiperhidrozlu pek çok hastada cerrahi sağaltım en etkili sağaltım yöntemidir.^{2,4} Bu amaçla modifiye servikotorasik sempatektomi, aksiller ter bezlerinin eksizyonu ya da aksiller ter bezlerinin emme yolu ile uzaklaştırılması teknikleri uygulanmaktadır.^{10,15}

Hipotalamik hiperhidroz: Merkezi sinir sisteminin major otonom merkezi olan hipotalamusta, termoregülasyonu yönlendiren impulslar buradaki özelleşmiş hücrelerden çıkmaktadır. Hipotalamik merkezleri uyaran ya kan ısısının artması ya da kutan termal reseptörlerden gelen afferent impulslardır.⁴

Vücut ısısı arttığında hipotalamik merkezler inhibe olmakta ve genellikle terleme olmamaktadır. Vücut ısısının düşmeye başladığı deferve-san fazda terleme ortaya çıkmakta, ısı atılmaktadır. Metabolik ısı üretiminin ve hipotalamik stimülasyonun olduğu infeksiyonlar, travma, ilaç ve toksikasyonlarda terleme gelişmektedir.⁴

Diyabetik olgularda hipoglisemi atakları sırasında hiperhidroz gelişmektedir.^{2,4} Bu olgularda periferik nöropati mevcutsa vücutun alt yarısında anhidroz ile birlikte vücutun üst yarısında kompensatuar hiperhidroz görülebilmektedir. Sempatik deşarja neden olan vazomotor bozukluklarda, vazokonstriktör ve sudomotor uyarıların senkronik bozukluğu sonucu soğuk ter oluşmaktadır.² Hipotalamik sudomotor impulsları kontrol eden kortikal inhibitör etkinin ortadan kalkmasıyla serebral tumor, abse ve serebrovasküler hasarlarda kontrateral hiperhidroz ortaya çıkabilmektedir.^{2,4} Parkinson,^{2,4} basilar arter oklüzyonu,¹⁶ serebral infarktlarda da¹⁷ hiperhidroz gözlenebilmektedir. Genellikle yüzde ve üst ekstremitelerde görülen özel lokalize hiperhidroz formları idiyopatik unilateral sirkumskript hiperhidroz başlığı altında toplanmaktadır.^{2,4,18-21} Sıklıkla sıcağın başlatıldığı düşünülmeyle birlikte bazılarında mental ve gustator uyarılarla induklenme de görülmektedir.^{2,4}

Medullar hiperhidroz: Eferent uyarı sıklıkla tat reseptörlerini de etkilediğinden medullar hiperhidroza gustatuvar hiperhidroz da denilmektedir. Fizyolojik ve patolojik olmak üzere iki tipi bulunmaktadır. Çok tatlı, baharatlı veya ekşi gıdaların alımını takiben afferent uyarı medullar nukleusa ulaşmakta glossofaringeal sinirin tat liflerinden gelen refleks ile oluşan ark sonucu yüzde üst dudak ve yanaklarda fizyo-

lojik hiperhidroz oluşmaktadır.² Patolojik medullar hiperhidrozun üç tipi bulunmaktadır. 1) Parotis bezinin lokal travma veya inflamasyonu sonucu oluşan aurikulotemporal sendrom: Lokal travma veya inflamasyon sonucu aurikulotemporal sinirinin sempatetik ve sudamotor lifleri arasında kısa devre oluşmuştur.^{1,2,4} 2) Syringomyelia, ensefalit: Temel bozukluk beyin sapındadır. 3) Trokal sempatik segment yaralanmaları: Akciğer kanseri, omurga osteomu, arteria subklavya anevrizması, tiroidektomi, üst torakal sempatektomi sonrasında hasara uğrayan pregangliyonik sempatetik lifler nervus vagusun kolinerjik lifleri ile birleşmesi sonucu, vagus orjinli afferent uyarı sonrasında yüz, boyun, gövdede hiperhidroz gelişebilmektedir.^{2,4}

Spinal hiperhidroz: Tabes dorsalis, siringomiyeli, parsiyel veya tam kesiye yol açan kord yaralanmalarında distal intermediyalateral boynuz hücreleri ve periferik nöronlar üst otonom merkezlerden ayrılmaktadır. Otonomik disrefleksi, ortostatik hipotansiyon postravmatik siringomiyelide görülmektedir.⁴

Kaynaklar

- 1- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Winkelmann RK. *Dermatology*. 3.Baskı. Berlin: Springer - Verlag, 1991, 747-750.
- 2- Hurley HJ: Disease of the eccrine sweat glands. Moschella SL, Hurley HJ. (eds) *Dermatology*. 3.Baskı, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1992, 1517-1527.
- 3- Al' Abadie MSK, Senior HJ, Biechen SS, Gawkrödger DJ: Neuropeptides and general neuronal marker PGP 9.5 in normal skin: an immunohistochemical study (letter). *JEADV* 1995; 5: 201-203.
- 4- Cage GW, Sato K, Schwachman H: Eccrine glands. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K. et al (eds): *Dermatology in General Medicine*. 3.Baskı. New York: Mc Graw - Hill, 1987, 696-698.
- 5- James DW, Schoomaker EB, Rodman COG. Emotional eccrine sweating. *Arch Dermatol* 1987; 123: 925-929.
- 6- Stolman PL. Treatment of Excessive sweating of the palms by iontophoresis. *Arch Dermatol* 1987; 123: 893-896.
- 7- Dahl JC, Glent-Madsen L. Treatment of hyperhidrosis manuum by tap water iontophoresis. *Acta Derm Venereol* (Stockh) 1989; 69: 346-348.
- 8- Akins DL, Meisenheimer JL, Dobson RL. Efficacy of the drionic unit in the treatment of hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 828-32.
- 9- Shen J, Lin G, Li W. A new strategy of iontophoresis for hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 239-41.
- 10- Moran KT, Brady MP. Surgical management of primary hyperhidrosis. *Br J Surg* 1991; 78: 279-283.
- 11- Hehir DJ, Brady MP. Long-Term results of limited thoracic sympathectomy for palmar hyperhidrosis. *J Ped Surg* 1993; 28: 909-911.

- 12- Shachor D, Jedeikin R, Olsfanger D et al. Endoscopic transthoracic sympathectomy in the treatment of primary hyperhidrosis. *Arch Surg* 1994; 129: 241-244.
- 13- Edmondson R.A, Banerjee AK., Rennie JA. Endoscopic transthoracic sympatectomy in the treatment of hyperhidrosis. *Ann Surg* 1991; 19: 289-293.
- 14- Drott C, Göthberg G, Claes G. Endoscopic transthoracic sympathectomy: An efficient and safe method for the treatment of hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 78-81.
- 15- Grazer FM. A noninvasive surgical treatment of axillary hyperhidrosis. *Clin Dermatol* 1992; 10: 357-364.
- 16- Awada A, Ammar A, Al-Rajeh S, Borollosi M. Excessive sweating: an uncommon sign of basillary arter occlusion. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1991; 54: 277-278.
- 17- Korpelainen TJ, Sotaniemi KT, Mylelyl(VV. Asymmteric sweating in stroke: A prospective quantitative study of patients with hemispherical brain infarction. *Neurology* 1993; 43: 1211-1214.
- 18- Bedi TR, Bhutani LK. Unilateral facial hyperhidrosis . *Dermatologica* 1974; 149: 374-378.
- 19- Ruffi T, Itin P, Gilli L. Localized unilateral hyperhidrosis. *Dermatology* 1992; 184: 298-299.
- 20- Erenchun FR, Vazquez - Doval FJ, Mejuto FC, et al. Localized unilateral hyperhidrosis: Eccrine nevus: *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 115-116.
- 21- Nesathurai S, Harvey DT, Schatz SW. Gustatory facial sweating subsequent to upper thoracic sympathectomy. *Arch Phys med Rehabil* 1995; 76: 104-107.

Yerel İlaçların Sıradışı Kullanımı

Rıfkiye Sarıca

Dermatolojik hastalıkların nedenlerinin bilinmediği zamanlarda, tedavi olarak gerek doğal maddeler gerekse ilaçlar deneme yanılma yöntemiyle uygulanmıştır. Daha sonra ilaçların etki mekanizmaları ile birlikte hastalık nedenleri de ortaya çıkınca, bir ilacın farklı hastalıklarda değişik mekanizma ile etkili olabileceği düşünülmüştür. Böylece yeni bulunan bir madde; belli hastalıklarda uygulandıktan sonra nedeni bilinmeyen hastalıklarda da kullanılmıştır. Bunun yanısıra, ilaçların çoğu birden fazla etkiye sahiptir ve bazan bu ikincil etkileri nedeniyle sıradışı kullanım alanı bulmuşlardır. Sıradışı uygulamalar, sıklıkla yerel ilaçlar için geçerlidir, çünkü sistemik ilaçların sistemik yan etkileri de doğal olarak daha fazladır.

Bu yazıda, son beş yıldır sıradışı kullanılan yerel ilaçların ve tedavilerin yanısıra, güncelliği yakalamak amacıyla yeni yerel ilaçlar üzerine yapılan çalışmalar da gözden geçirilecektir.

Ketokonazol (% 2 krem)

Antimikotik, antiandrojenik ve antiinflamatuvar etkisinin bulunduğu bilinen ketokonazol'un son uygulama alanlarından biri de seboreik dermatittir. Çeşitli çalışmalarda seboreik dermatitte rol oynayan P.ova-le'nin antimikotiklerin etkisi ile koloni sayılarında azalma olduğu gösterilmiştir.^{1,2,3} Topikal ketokonazol'un kullanıldığı bir çalışmada iyileşme oranı % 75 olarak bildirilmektedir.⁴

Sistemik ketokonazol kullanımının antiandrojenik ve antiinflamatuvar etkisi olmasından yola çıkarak yerel ketokonazol akne vulgaris tedavisinde de kullanılmıştır.^{5,6} Ülkemizde yapılan bir çalışmada lezyonlarda % 47 oranında azalma olduğu bildirilmektedir.⁷

Topikal ketokonazolün **akne rozase**'de kullanımı ile özellikle eritem ve papüllü lezyonlar üzerinde iyi sonuç alınmıştır.⁸

Terbinafin (% 1 krem, sol.)

Yine aynı mekanizma ile antimikotiklerin *seboreik dermatit* üzerine

etkisini gözlemek amacıyla % 1'lik terbinafin solusyon saçlı deriye günde bir kez 4 hafta süre ile uygulanmış ve tedavi kesildikten sonra 2 hafta remisyon gözlendiği bildirilmiştir.⁹ Yüz için % 1 terbinafin krem günde bir kez, 4 hafta süre ile kullanıldığında 1 aylık remisyon sağlanmıştır.¹⁰

Doxepin % 5 krem (Zonalon krem)

Doxepin, trisiklik bir antidepresan olup aynı zamanda güçlü bir H1 ve H2 reseptör antagonistidir. Difenhidramin'e kıyasla 775, hidroksizin'e göre 56 kat daha güçlüdür. Doxepin'in topikal kullanımı ilk olarak 1986'da ekzemalı hastalarda kaşıntıyı azaltmak amacıyla gerçekleştirilmiş, pruritus'a etkisi açısından sistemik antihistaminiklerle eşdeğer olduğu saptanmıştır.¹¹ 270 atopik dermatitli hastada yapılan bir çalışmada, ilk gün günde 2 kez, sonraki 7 gün süreyle günde 4 kez uygulanması ile hastaların % 85'inde kaşıntının rahatladığı bildirilmiştir. Yan etki olarak lokalize batma, yanma hissinin yanısıra sistemik antihistaminikler kadar sedatif etkisi bulunmaktadır.¹²

Fusidik Asit (% 2 krem) (Dynexan adhesive krem)

Fusidik asit lokal kullanımı olan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Yapı olarak primer steroid yapısında olup steroid aktivitesi yoktur. Prokaryotik ve ökaryotik hücrelerde protein sentezini inhibe eder. Daha önce kullanılan topikal steroidlere dirençli olan 8 plazma hücreli balanit olgusunda kullanıldığında 5 hastada 8-16 hafta sonra tam iyileşme sağladığı bildirilmiştir.¹³ Aynı hastalığın bir varyantı olarak kabul edilen plazma hücreli jinvit'li bir hastada günde dört kez uygulama ile iyi sonuç alınmıştır.¹⁴

Klorokin Hidroklorid (Aralen amp.)

Kutane sarkoidozda, sistemik tedavi ile ortaya çıkabilecek yan etkilere kaçınmak için yerel tedaviler uygulanmıştır. İntralezyonel steroid, bunlardan biri olup atrofi ve hipopigmentasyon riski taşır. Sistemik antimalaryal ilaçlar, sarkoidozun deri lezyonlarında ilk olanak 1953'te kullanılmıştır.¹⁵ İntralezyonel olarak 1961'de DLE ve liken sklerotrofik olgularına uygulanmıştır.¹⁶ İntralezyonel klorokin kutane sarkoidozlu bir hastaya, 22 hafta süreyle, 3-4 haftada bir 0.5 ml/cm² dozunda uygulanmıştır. Enjeksiyon yerinde hafif inflamasyon ve eritem dışında yan

etki görülmediği ve iyi sonuç alındığı bildirilmiştir.¹⁷

Khellin (% 1 Gel)

Khellin, fototoksosite ve kanserojen etkisi düşük olan bir maddedir. Vitiligosu olan 28 hastada, jel sürüldükten 30 dakika sonra yıkanıp 90 dakika güneş ışığı tedavisi yapılmış, 4 ay sonunda tedavi oranı % 57 olarak bildirilmiştir. Ancak aynı çalışmada kontrol amacıyla kullanılan baz ile de yaklaşık sonuç verilmektedir.¹⁸

Lydium KLP 602 (% 0.05 solusyon)

Nika Health Products-Polonya Lizozim dimer'i olan bu madde makrofajları uyarır, TNF ve interferon sentez ve aktivitesini düzenler, antibakteriel ve antiviral etkisi bulunur. Toksik etkisi saptanmamıştır. Alopesi areata'da çift kör ve minoksidil solusyon ile kontrollü yapılan çalışmada, solüsyonlar günde 2 kez 4 ay süre ile uygulanmış, 2 ay izleme süresi sonunda bu tedavi minoksidil solusyona göre daha etkili bulunmuştur.¹⁹

Tetrasiklin (% 3 pomad)

Sikatriyel pemfigoidli bir hastada oral mukozaya günde 4 kez tetrasiklin solusyon, anal lezyonlara ise % 3'lük pomad uygulaması sonucunda dramatik düzelmeye görüldüğü bildirilmiştir.²⁰ Yazar, bu hastalık için topikal tetrasiklin tedavisini ilk seçenek olarak önermektedir.

İnterferon (α 2a Gel)

İnterferon (α 2 a jel), atopik ekzemalı 10 hastada günde 2 kez uygulanmıştır. 10 gün süre ile jel olarak hazırlanan interferon α 2 a 150.000 IU/g, triamsinolon ve baz ile karşılaştırılmıştır. Tedavi sonunda kısa süreli yerel interferon (α 2a) tedavisinin atopik ekzemada etkisiz olduğu bildirilmiştir.²¹

Dimetil Sülfoksit (DMSO)

Kokusuz, renksiz, organik ve inorganikleri çözücü bir kimyasal olan DMSO, geniş farmakolojik etkilere sahiptir. Bunların en önemlileri membran penetrasyonu, antienflamatuar, lokal analjezik, bakterioista-

tik, diüretik, mast hücre degranülasyonu yoluyla vazodilatatör, kollajen çözücü ve antioksidan etkilerdir.²²

Topikal olarak % 50-90 konsantrasyonlarda, bağ dokusunun travmatik akut ödeminde antienflamatuar olarak ve kornea ödeminde analjezik olarak kullanılmıştır.^{23,24} Topikal kullanımda iritasyon veya kontakt ürtiker gibi yan etkiler görülebilir.

Kutane amiloidozda az sayıda vakada denenen DMSO, ülkemizde yapılan bir çalışmada maküler ve liken amiloidozu olan 9 olguya 6-20 hafta uygulanmıştır.²⁵ İlk haftada kaşıntının azalarak 6 haftada tamamen kaybolduğu, papüler lezyonların da 11 haftada silindiği görülmüştür.

Sodyum Kromoglikat

Mast hücrelerinden histamin salımını engelleyen ve astmada inhalasyon yoluyla kullanılan bir ilaçtır. % 2'lik sudaki solusyonu önce non-spesifik ülserlerde, daha sonra pyoderma gangrenosum'da topikal olarak kullanılmıştır. % 4'lük solusyonu ile pyoderma gangrenosum'da iyi sonuç alındığı bildirilmiştir.²⁶

Nitrojen Mustard

Pyoderma gangrenosum'lu bir hastada % 20'lik sudaki solusyonu her gün uygulanmış, 3 ay sonra lezyonda tamamen düzelme elde edilmiştir.²⁷

5-Aminosalisilik Asit

Pyoderma gangrenosum'da topikal kullanılan ilaçlardan biri de 5-aminosalisilik asittir. Beş haftalık uygulama ile ülserde hızlı bir iyileşme gözlemlendiği bildirilmiş, ilacın araşidonik asit metabolitlerine etkisinden daha çok lökositlerin hareket ve sitotoksitesini engelleyerek etki ettiği sonucuna varılmıştır.²⁸

Siklosporin A

Siklosporin A, sistemik kullanılan immunsupresif bir ilaç olup, son zamanlarda bazı hastalıklarda yerel olarak uygulanmıştır.

Hailey-Hailey hastalığı olan 2 hastada siklosporin oral solüsyon günde bir kez topikal uygulanmış, 2 hafta - 1 ay sonunda lezyonlarda dü-

zelme gözlenmiştir.²⁹ Etkisi, yazarı tarafından topikal Cyc A'nın epidermiste hücre membranlarını stabilize etmiş olabileceği tarzında yorumlanmıştır.

Pyoderma gangrenosum'lu yaygın lezyonları olan hasta daha önce kullanılan sistemik prednizolon, siklosporin A (hipertansiyon nedeniyle), azatiopirin tedavilerinden yararlanmamış; topikal siklosporin A tedavisine iyi yanıt vermiştir. Siklosporin A'nın 250 mg. solusyonu 1/1 oranında zeytinyağı ile karıştırılmış ve 24 saatte bir değiştirmek üzere okluzif olarak uygulanmıştır. 2. haftada iyileşme başlamış, 4. haftada iltihabi komponentte azalma görülmüş ve 7 ay sonra ülser tamamen kapanmıştır.³⁰

Topikal siklosporin A, oral pyoderma gangrenosum'da uygulandığında ise, şiddetli irritasyon nedeniyle tedavi kesilmiştir.³¹

Pyoderma gangrenosum'da siklosporin A'nın intralezyonel uygulaması, izotonik içinde haftada 2 kez injeksiyon (total doz 35 mg) olmak üzere yapılmıştır. Üç ay sonra ülserin kapandığı bildirilmiştir.³²

Intralezyonel Cyc A tedavisi, ülkemizde yapılan bir çalışmada vitiligo'da uygulanmış, ancak anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir.³³

Yerel siklosporin A, oral liken planus'ta polietilen glikol içinde hazırlanarak (100 mg Cyc A/g) günde 3 kez, 8 hafta süreyle lezyonlara uygulanmış, 7 hastanın 6'sında herhangi bir değişim olmadığı bildirilmiştir.³⁴

Siklosporinin topikal kullanımındaki etki azlığını araştıran bir çalışmada, ilacın deriye penetrasyonu zayıf bulunmuştur.³⁵ Penetrasyonu artırmak amacıyla, siklosporin A'nın % 5 zeytinyağı içindeki lipofilik jeli ile % 5 oleyl alkol içindeki solusyonu karşılaştırılmış, alkolik solusyonun penetrasyonunun daha fazla olduğu gösterilmiştir.³⁶

Vitamin D3 Analogları

Bu grup ilaçların, keratinosit farklılaşmasını düzenleyici ve lenfosit proliferasyonunu inhibe edici etkileri vardır. Bu etkiyi iki mekanizma ile; biri keratinosit üzerine genomik ve nongenomik etki yoluyla (primer etki), ikincisi lenfosit gibi hücrelerden gelen proliferasyon sinyallerinin inhibisyonu (immunsupressif etki) yoluyla gerçekleştirirler.

1 - *Kalsipotriol*: Yukarıda bildirilen etkilere dayanarak ilk olarak psoriasis'te kullanılan topikal kalsipotriol, bazı diğer hastalıklarda da uygulanmıştır.

Diğer tedavilere dirençli bir acrodermatitis continua of Hallopeau hastasında günde 2 kez toplam 6 aylık uygulama sonunda lezyonlarda tamamen düzelme bildirilmiştir.³⁷

İnflamatuvar lineer verrüköz epidermal nevüs'ü bulunan 3 ayrı olguda günde 2 kez uygulama (15 g/ hafta) ile hiperkeratoz bulgularında progresif azalma ve kaşıntıda rahatlama gözlenmiştir.^{38,39}

Darier hastalığında, aynı hastada lezyonların yarısına uygulanarak karşılaştırılmalı yapılan bir çalışmada, lezyonlarda bir ay sonra gerileme, 3 ay sonra klinik ve histolojik olarak anlamlı düzelme saptanmıştır.⁴⁰

Gougerot- Carteaud sendromunda günde 2 kez uygulama ile üç hafta sonra belirgin düzelme olduğu ve tedavi kesildikten bir yıl sonra relaps gözlenmediği bildirilmiştir.⁴¹

Diskoid lupus eritematozus'u olan toplam 12 hastada günde 2 kez topikal kalsipotriol uygulanırken simetrik lezyonlar tedavisiz bırakılmış ve ortalama üç ayda klinik yanıt alındığı bildirilmiştir.⁴² Tedavi öncesi ve sonrası, alınan biopsilerde IL 1 alfa, IL 6 ve TNF alfa'nın inhibe edildiği, bunun da kalsipotriol'ün antiinflamatuvar etkisi ile sağlandığı sonucuna varılmıştır.

Kalsipotriol'ün aynı zamanda mitotik aktiviteyi artırıcı, kontakt aşırı duyarlık yanıtını güçlendirici etkisi de bulunmaktadır. Bu nedenle alopesi areata'sı olan 28 hastada SADBE solusyonu ile birlikte kullanılmıştır. İlk duyarlanma için % 2'lik SADBE uygulanmış, 2 hafta sonra haftada bir % 0.001'lik SADBE, diğer günler ise kalsipotriol saçlı derinin bir yanına sürülmüştür. Sonuç olarak, kombine tedavi ile yalnız SADBE solusyon tedavisi arasında bir fark olmadığı bildirilmiştir.⁴³

2 - 1,24 (OH)2D3 (*Tacalcitol* pom.)

Vitamin D3'ün sentetik analogudur. İlk olarak 1993'de Japonya'da kullanıma sunulmuş bir ilaç olup 1,25 (OH)2D3 reseptörleri aracılığıyla keratinosit proliferasyonunu düzenlemektedir.

İlacın 122 hastada güvenilirliğini araştıran bir çalışmada günde bir kez uygulama ile iyi tolere edildiği ve yüz bölgesi lezyonlarında rahatlıkla kullanılabileceği bildirilmiştir.⁴⁴

Psoriasis endikasyonu dışında, *ihtiyozu* olan 16 hastada kullanılmış, % 75 oranında orta derecede iyileşme saptanmıştır.⁴⁵

Steroidle dirençli prurigo'da, 11 hastada günde iki kez uygulama ile 12. haftada tam düzelme gözlenmiştir.⁴⁶

Tacrolimus Hydrate (FK 506 - % 0.1 pomad) (Prograf pom.)

FK 506 (takrolimus hidrat) makrolid grubu, immunsupresif etkili yeni bir antibiyotiktir. Organ transplantasyonunda rejeksiyonu önlemek için kullanılır. Siklosporin ile kimyasal yapıları farklı olmasına rağmen benzer farmakolojik ve toksik etkiye sahiptir. Siklosporine kıyasla T hücre aktivasyonunu 10-100 kez daha düşük konsantrasyonda inhibe eder. Sistemik kullanımda nefrotoksik etkisi vardır. Topikal kullanım için % 0.1'lik pomadı Japonya'da Prograf adı ile bulunmaktadır.

Takrolimus yerel olarak özellikle atopik dermatitte uygulanmıştır. Japonya'da atopik dermatit'in yüz ve boyun lokalizasyonu sık görüldüğü için yan etkilerinden dolayı kortikosteroid'in topikal kullanımı sınırlı tutulmaktadır. Bu nedenle takrolimus, özellikle yüz lezyonlarında kullanılmıştır.^{47,48}

İlacın doz ayarlaması için çalışmalar sürmekte olup % 0.03, % 0.1 ve % 3'lük formları denenmektedir.⁴⁷ Japonya da 50 atopik dermatitli hastada günde 2 kez uygulama ile 2 hafta sonra iyileşme sağlandığı bildirilmiştir. Topikal siklosporine göre daha etkili bulunmuş, sistemik yan etki görülmemiştir.⁴⁸ Hastaların 1/3'ünde hafif irritasyon gözlenirken, 3 günde kaşıntıyı durdurduğu saptanmıştır.

Atopik dermatitte takrolimus'un antiinflamatuvar mekanizması henüz açık değildir. İlacın tedavi edici etkisi, IL4 ve IL5 gibi sitokinlerin inhibisyonuna bağlanmış ve baş-boyun dermatitinde güvenli kullanımı sağladığı vurgulanmıştır.⁴⁷

Retinoidler

Geçtiğimiz birkaç yılda yeni topikal retinoidler dikkat çekmektedir. Bunlar, tretinoin etkisinde ancak yan etkileri azaltılmış ilaçlardır. En popüler olanları ise *Tazaroten* ve *Adapalen*'dir. Hiçbirinin doz ya da spektrumu kesin belirlenmemiştir Hafif irritan etkileri vardır. Son zamanlarda akne tedavisindeki yerleri araştırılmaktadır.

Retinoidler, keratinositlerin çoğalma ve farklılaşmasında in vivo ve in vitro olarak etkili modülatörlerdir. Retinoidler, özellikle etretinat, oral verildiğinde psoriasisde etkilidir, oysa topikal kullanımında etkisiz ya da irritan bulunmuştur.⁴⁹

1- Tazaroten

AGN 190168 adıyla bilinen Tazaroten, yeni bir asetilenik retinoiddir. Tazarotenin topikal uygulamasından sonra sistemik emilimi düşüktür ve hızla atılır.

Hafif ve orta şiddette plak tipi psoriasis'te % 0.1 ve % 0.05'lik jel formları topikal steroid ve baz ile karşılaştırılmış, 12 haftalık tedavi sonunda baza göre anlamlı bir etkinlik saptanırken, steroide göre anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.⁴⁹ Ancak aynı çalışmada 12 haftalık ilaçsız izleme döneminde steroide göre üstün olduğu bildirilmiştir. Yan etki açısından, oral retinoidlerin kemikler üzerine olan etkisine karşın tazaroten jel ile tedavi edilmiş psoriasisli hastalarda bir yıllık izleme süresince radyografik bir değişiklik gözlenmemiştir.⁵⁰

Akne vulgaris'te % 0.1 ve % 0.05'lik jel günde bir kez, 12 hafta süre ile uygulanmış, tedavi sonunda etkinlik % 0.1 jel için % 68, % 0.05'lik jel için % 50; yan etki ise sırasıyla %35 ve % 24 oranında değerlendirilmiştir.

2 - Adapalen (Differin jel %0.1)

Adapalen, bazı biyolojik etkileri bakımından tretinoine benzeyen ancak fizikokimyasal özellikleri bakımından farklı bir kimyasal madde olup bir dizi naftoik asit analogudur. En önemli özelliği kimyasal stabilitesinin yüksek oluşudur. İn vitro ve in vivo çalışmalar, adapalenin aknede bozulmuş olan hücre farklılaşması, keratinizasyonu ve inflamasyon sürecinde güçlü bir düzenleyici olduğunu göstermiştir.^{51,52} Bu işlevleri şu şekilde gerçekleştirir:

Nükleer retinoik asit reseptörlerine afinitesi vardır. Özellikle RAR gama reseptörüne bağlanır, bu reseptör deride son farklılaşma periyodunda rol oynar.

İN vitro olarak, adapalen hücreysel farklılaşmayı sağlar ve keratinosit transglutaminazı geriletir.

Antiinflamatuvar ve antiproliferatif aktivitesi vardır.

Komedonlarda doza bağlı azalma sağlar.

Yağ dokusunda dağılımı düşük olup tedaviden 1 ay sonra yağ dokusunda saptanmamıştır.

Adapalen jel ile tretinoin jelin klinik etkinliği ve güvenilirliğini kıyaslayan ilk pilot çalışma 1991'de yapılmıştır.⁵³ Bu çalışmada güvenilirlikleri

aynı fakat etkinliklerinin adapalen lehine daha fazla olduğu bulunmuştur.

1996 yılında yapılan aynı tarz çalışmada 323 akne vulgarisli hastada % 0.1 adapalen jel ile % 0.025 tretinoin jel kıyaslanmış, 12 hafta sonunda adapalen jel daha etkili ve daha az iritan bulunmuştur.⁵¹

5- Ala ve Fotodinamik Tedavi (PDT)

5 aminolevulinik asit, porfirinin ön maddesidir. Aminolevulinik asit (ALA) dokuya yerel olarak uygulandıktan sonra yüksek konsantrasyonda protoporfirin IX dokuda birikir, gün ışığı ile fototoksik reaksiyona neden olur.

Fotodinamik tedavi (PDT) yüzeysel deri neoplazmaları için geliştirilmiş yeni bir tedavi şeklidir. Bazal hücreli karsinom (BCC), solar keratoz, Bowen hastalığı, aktinik keilit, psoriasis gibi çeşitli dermatozlarda kullanılmaktadır.⁵⁴⁻⁵⁸ Uygulama olarak PUVA tedavisine benzer; topikal kullanılan ışığa duyarlandırıcılar (hematoporfirin deriveleri ve/veya sistemik Photofrin II) ile 630 nm. dalga boyunda ışık verilir. Bu tedavide önemli olan, ışık dozunun standardizasyonu, ilacın dozu ve fotoaktivasyonun şeklidir. PDT'de iki farklı uygulama vardır. 1) Hematoporfirin deriveleri ve tetrafenilporfinsülfonat gibi eksojen duyarlandırıcıların kullanımı b) Yüksek derecede ışığa duyarlığı olan endojen protoporfirin IX'un ön maddesi olan ALA'nın topikal kullanımı.

PDT'nin etki mekanizması: ALA, bozuk keratin tabakasından epidermis hücrelerine geçer. Endojen porfirinler, özellikle protoporfirin IX yapılır. Bu hücreler gün ışığı ile irradiye edilir. Sitotoksik mediatörler salgılır, ve hücre ölür. Bu tedavinin karsinojen etkisi yoktur, çünkü ALA hücre nükleusuna yerleşmez.

Toplam 18 lezyonu olan 13 hastada (BCC+solar keratoz) % 20 ALA pomat okluziv uygulanmış, 4-6 saat sonra 15-20 cm uzaklıktan 15 dakika süreyle 85 mW/cm² ışığa maruz bırakılarak PDT tedavisi tamamlanmıştır⁵⁴. Tek uygulamadan sonra 10 BCC ve 7 Solar keratoz lezyonunda tam düzelme bildirilmiştir.

Çok sayıda ve çeşitli malinitesi olan bir hastada tek uygulama ile 6 ay sonra mükemmel yanıt alınmıştır.⁵⁵

Aktinik keratozu olan 10 hastada % 10 ALA pomat (5-6 saat okluzyon) ile PDT tedavi sonrası özellikle baş bölgesi lezyonlarında tam remisyon % 71 oranında bildirilmiştir.⁵⁶

Aktinik keiliti olan 3 hastaya aralıklı olarak 2-3 er kez PDT uygulaması sonucunda 6 ay - 1 yıllık remisyon süresi sağlanmıştır.⁵⁷

Mikozis fungoides'te plak evresinde olan 2 hastaya % 20 ALA ve 15 dakika ışık uygulanmış (4 ve 5 kez) ve hastalardan son tedaviden 3 ay ve 6 hafta sonra alınan biopsilerde nüks saptanmamıştır.⁵⁹

ALA-EDTA-DMSO krem +PDT

Bu tedavide, fotodinamik tedaviden önce yerel uygulamada değişiklik yapılarak, ALA içinde % 2 Etilendiamin tetra asetik asit (EDTA) ve % 2 Dimetil sülfoksit (DMSO) eklenmiştir.⁶⁰ Yerel uygulamadan 12 saat sonra 15 dakika süreyle kırmızı ışığa maruz bırakılan 15 BCC lezyonunun 14'ünde tam yanıt alınmıştır. Süperfisyal spinal hücreli epitelyoması olan 3 hastanın 3'ünde ve penil Bowen hastalığı olan 2 hastada % 95 oranında iyileşme bildirilmiştir.⁶⁰

CAPSAICIN (Axsain cream- % 0.075 capsaicin - Euroderma Ltd)

Kapsaisin, Salanaceae familyasından Capsicum türü meyvada bulunan acı bir maddedir.

Birçok araştırmacı, psoriasisın inflamatuvar sürecinde ve keratinosit proliferasyonunda nöropeptidlerin etkisine dikkat çekmektedir.⁶¹ Substans P, inflamatuvar süreçte, ağrı iletiminde ve kaşıntı hissinde etkili bir nöropeptiddir. Deride endojen (stres) ve eksojen (travma) nedenlerle salınımı artar. Yani, substans P, psoriasis alevlenmelerinde ve Köbner fenomeninde olaya direkt katılır. Dermiste vazodilatasyona ve plazmanın damar dışına çıkmasına neden olur. Substans P salınımı ile birlikte sitokin aktivasyonu, mast hücre degranülasyonu ve makrofaj kemotaksisi ortaya çıkar.⁶² Substans P'ye bağlı histamin artışı pruritusu artırır. Bu nedenle psoriasisli hastaların % 67 - % 80'inde orta veya ciddi derecede kaşıntı bulunur.⁶³

Kapsaisin burada devreye girerek, ilk olarak Substans P salınımını uyarır, sonra derideki Substans P nöronlarını boşaltarak etkisini gösterir. En sık görülen yan etkisi ise uygulama bölgesinde duyulan yanma ve batma hissidir. Ancak bu, daha sonraki uygulamalarda azalır.

Psoriasis tanılı 197 hastada 6 hafta süre ile çift kör, plasebo kontrollü yapılan bir çalışmada psoriasis lezyonlarında belirgin düzelme ile kaşıntıda rahatlatma saptanmıştır.⁶⁴ Ancak plasebo olarak kullanılan baz ile sağlanan kaşıntı rahatlatması yüzde olarak çok farklı bulunmamıştır

(Sırasıyla % 66 ve % 49).

Kapsaisin ayrıca, postherpetik nevralji, akuajenik pruritus ve soğuk ürtikerinde de kaşıntıyı rahatlatıcı etkiye sahiptir.

PENCICLOVİR (Danavir % 1 krem)

Pensiklovir, herpes virüslere karşı güçlü ve selektif etkisi olan yeni bir antiviral ilaçtır. Pensiklovir krem, herpes simpleks labialis'i olan 1573 hastada plasebo kontrollü olarak uygulanmış ve tedavi sonunda lezyonların kalış süresini azalttığı, viral çoğalmayı daha hızlı durdurduğu bildirilmiştir.⁶⁵

Aynı zamanda lezyonlara hemen veya daha sonra uygulanmasının etkinlik açısından farklı olmadığı gözlenmiştir. Yan etki açısından asiklovir ile kıyaslandığında ise pensiklovir'in daha az irritan olduğu saptanmıştır.⁶⁶

% 10 SODIUM SULFACETAMIDE + % 5 SULFUR (Sulfacet R lotion, Novacet lotion)

Sodyum sulfasetamid, antibakteriyel etkisi olan bir sulfanamiddir. Buna % 5 oranında sülfür eklendiğinde keratolitik bir etkisi de olmaktadır. Sülfürün akne tedavisindeki yeri tam bilinmemekle birlikte p.acnes üremesini ve serbest yağ asidi oluşumunu inhibe etmektedir. Sodyum sulfasetamid, akne vulgaris, akne rozase ve seboreik dermatitte kullanılmaktadır. Akne vulgaris'te, günde 2 kez uygulama ile papüllü lezyonlarda % 82, püstüllü lezyonlarda % 83 oranında düzelmeye sağlanmıştır.⁶⁷

Kaynaklar

- 1- Ford GP, Farr P, Ive FA, Shuster S: The response of seborrhoeic dermatitis to ketoconazole. *Br. J. Dermatol.* 1984;11:603-607.
- 2- Car MM, Pryce D, Ive FA: Treatment of seborrhoeic dermatitis with ketoconazole. Response of seborrhoeic dermatitis of the scalp to topical ketoconazole. *Br. J. Dermatol.* 1987;116:213-216.
- 3- Faergemann J: Treatment of seborrhoeic dermatitis of the scalp with ketoconazole shampoo: A double-blind study. *Acta Dermatol. Venereol.* (Stockh) 1990;70:171-172.
- 4- Acar MA, Memişoğlu HR, Denli YG, Satar G: Seboreik dermatit ve Pitiriazis Kapitisli olgularda topikal %2 ketokonazolün etkinliği. *Türkderm.* 1993;27:85-88.
- 5- Cutsem JV, Gerven FV, Cauwenbergh G et al: The antiinflammatory effect of ketoconazole. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25: 257-261.
- 6- Ghetti P, Patrone P, Tosti A: Ketoconazole in the treatment of acne in women. *Arch. Derma-*

tol. 1986;122:629.

7- Özçelik S, Parlak AH, Öztürkcan S, Aydemir EH: Akne vulgaris tedavisinde yerel ketokonazol. *Deri Hast. Frenği Arş.* 1992; 26:83-84.

8- Utaş S, Ünver Ü: Treatment of rosacea with ketoconazole (letter). *JEADV.* 1997;8: 69-70.

9- Faergemann J: Treatment of seborrhoeic dermatitis of the scalp with terbinafine % 1 solution: a pilot study. *JEADV* 5 (suppl. 1):86-87, 1995.

10- Aste N, Fumo G, Pau M, Biggio P: Terbinafine 1 % cream in the treatment of seborrhoeic dermatitis. *Clinical Dermatology 2000 Abstract Book.*p.160, 1996.

11- Bernstein JE, Gillenwater GE: Relief of eczema-associated pruritus by doxepin hydrochloride (Abstract) *J. Invest Dermatol.* 1986;86:463.

12- Drake LA, Fallon JD, Sober A and the Doxepin Study Group :Relief of pruritus in patients with atopic dermatitis after treatment with topical doxepin cream. *J Am Acad. Dermatol.* 1994;31:613-616.

13- Petersen CS, Thomsen K: Fusidic acid cream in the treatment of plasma cell balanitis. *J. Am Acad. Dermatol.* 1992;27:633-634.

14- Mahler V, Hornstein OP, Kiesewetter F: Plasma cell gingivitis: Treatment with 2 % fusidic acid. *J. Am. Acad. Dermatol* 1996;34:145-146.

15- Shaffer B, Chan MM, Levy EJ: Sarcoidosis apparently cured by quinacrine (Atebrine) hydrochloride. *Arch. Dermatol. Syphilol.* 1953;67:640-641.

16- Everett MA, Coffey CM: Intradermal administration of chloroquine. *Arch. Dermatol.* 1961;83:977-979.

17- Liedtka JE: Intralesional chloroquine for the treatment of cutaneous sarcoidosis. *Int. J. Dermatol.* 1996;35:682-683.

18- Orecchia G, Malagoli PG: A new preparation of khellin in the topical treatment of vitiligo. *JEADV* 5 (Suppl. 1): 160, 1995.

19- Alexiewicz M, Bowszyc J, Kiczka W, Klein P: Topical 0.05 % Lydium-KLP 602 (Lysozyme dimer) lotion in alopecia areata treatment, *JEADV* 7 (Suppl 2): 64, 1996.

20- Timmer C, Jonkman MF, van der Meer JB: Topical tetracycline in a patient with mucous membrane pemphigoid. *JEADV* 5 (Suppl.1): 196, 1995.

21- Cremer B, Kohlmus C, Czarnetzki BM: Topical interferon alpha in atopic eczema. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 1995;5:153-156.

22- Monfrecola G, Landoli R, Bruno G, Martellotta D: Lichen amyloidosis: A new therapeutic approach. *Acta Derm. Venereol.* (Stockh). 1985;65:453-455.

23- John H, Laudahn G: Clinical experiences with the topical application of DMSO in orthopedic diseases: evolution of 4180 cases. *Ann. NY Acad Sci.* 1967;15:506-516.

24- Gordon DM, Kleberger KE: The effect of dimethyl sulphoxide (DMSO) on animal and human eyes. *Arch. Ophthalmol.* 1968;79:423-427.

25- Özkaya-Bayazit E, Baykal C, Kavak A: Topical DMSO treatment of macular and papular amyloidosis. *Hautarzt* 1997;48:31-37.

26- Anderson LL, Samlaska CP, Cardone JS et al: Treatment of pyoderma gangrenosum with 4 % cromolyn. *Arch. Dermatol.* 1994;130:1117-1120.

27- Tsele E, Yu RCH, Chu AC: Pyoderma gangrenosum-response to topical nitrogen mustard. *Clin. Exp. Dermatol.* 1992;17:437-440.

28- Sanders CJG, Hulsmans RFHJ: Successful treatment of pyoderma gangrenosum with topical 5-aminosalicylic acid. *Cutis.* 1993;51:262-264.

- 29- Vitsukawa K, Ring J, Weyer U, Kimmig W, Radloff H: Topical cyclosporine in chronic benign familial pemphigus (Halley- Halley disease) *J Am. Acad. Dermatol.* 1992;27:625-626.
- 30- Theissen U, Luger TA, Schwarz T: Successful treatment of pyoderma gangrenosum by topical application of cyclosporin A. *Hautarzt* 1996;47:132-135.
- 31- Ho VC, Lui H, Mc Lean DI: Cyclosporine in nonpsoriatic dermatoses. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23:1248-54.
- 32- Mrowietz U, Christophers E: Clearing of pyoderma gangrenosum by intralesional cyclosporin A. *Br. J. Dermatol.* 1991;125:499.
- 33- Ergun T, Gürbüz O, Sav A, Yücelten D: Vitiligo tedavisinde intralezyonel süklosporinin etkililiği. *Türkderm.* 1993;27:255-258.
- 34- Hin P, Surber C, Büchner S: Lack of effect after local treatment with a new ciclosporin formulation in recalcitrant erosive oral lichen planus. *Dermatology.* 1992;185:262-265.
- 35- Hermann RC, Taylor RS, Ellis CN et al. Topical cyclosporin for psoriasis in vitro skin penetration and clinical study. *Skin Pharmacol.* 1988;1:246-249.
- 36- Stütz A, Meingassner JG, Scharz F, Schmook F: Topical cyclosporin A. *J. Dermatol. Treat.* 1994;5 (Suppl 1):19-22.
- 37- Emtestam L, Weden U: Successful treatment for acrodermatitis continua of Hallopeau using topical calcipotriol. *Br. J. Dermatol.* 1996;135:644-646.
- 38- Micali G, Nasca MR, Musumeci ML: Effect of topical calcipotriol on inflammatory linear verrucous epidermal nevus. *Pediatr. Dermatol.* 1995;12(4):386-387.
- 39- Gatti S, Carozzo AM, Orlandi A, Primavera G, Nini G: Inflammatory linear verrucous epidermal naevus (ILVEN): Treatment with topical calcipotriol. *JEADV* 7 (Suppl 2):106, 1996.
- 40- Simonart T, Peny MO, Noel JC, Dobbeleer G: Topical calcipotriol in the treatment of Darier's disease. *Eur. J. Dermatol.* 1996;6:36-38.
- 41- Carozzo AM, Gatti S, Ferranti G, Primavera G, Nini G: Gougerot-Carteaud Syndrome: New treatment. *JEADV* 7 (Suppl 2): 209, 1996.
- 42- Feliciani C, Amerio P, Mohammad Pour S, Allegretti T, Proietto G, Coviello C, Amerio P, Vena GA: IL-1, IL-6 and TNF (in cutaneous lesions of lupus erythematosus are inhibited by topical application of calcipotriol. *Int. J. Immunopathol. Pharm.* 1995;8:199-207.
- 43- Orecchia G: Topical calcipotriol plus squaric acid dibutylester in the treatment of alopecia areata. *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* 1996;1(1): 113.
- 44- Van der Kerkhof PCM: Clinical efficacy, safety and low irritative potential of tacalcitol: European data. *JEADV* 5: 187, 1995.
- 45- Katayama I: Clinical efficacy and safety of tacalcitol cream on ichthyosis vulgaris. *JEADV* 7 (Suppl 2): 193, 1996.
- 46- Katayama I, Miyazaki Y, Nishioka K: Topical vitamin D3 (tacalcitol) for steroid-resistant prurigo. *Br. J. Dermatol.* 1996;135:237-240.
- 47- Nakagawa H, Etoh T, Ishibashi Y, Higaki Y, Kawashima M, Torii H, Harada S: Tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *Lancet* 1994;344:883.
- 48- Aoyama H, Tabata N, Tanaka M, Uesugi Y, Tagami H: Successful treatment of resistant facial lesions of atopic dermatitis with 0.1 % FK 506 ointment. *Br. J. Dermatol.* 1995;133:494-495.
- 49- Esgleyes-Ribot T, Chandraratna RA, Lew-Kaya DA, Sefton J, Duvic M: Response of psoriasis to a new topical retinoid, AGN 190168. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30:581-590.
- 50- Weinstein G: Tazarotene: Novel topical retinoid for the treatment plaque psoriasis. *JEADV* 1997 ; 7 (suppl 2): 30-31.

- 51- Shalita A, Weiss JS, Chalker DK, Ellis CN, Greenspan A, Katz HI, Kantor I, Millikan LE, Swinehart T, Swinyer L, Whitmore C, Baker M, Czernielewski J: A comparison of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1 % and tretinoin gel 0.025 % in the treatment of acne vulgaris: A multicenter trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1996;34:482-485.
- 52- Verschoore M: Adapalene : a retinoid for the topical treatment of acne. *JEADV.* 1995;5 (suppl 1):29.
- 53- Verschoore M, Langne A, Wolska H et al: Efficacy and safety of CD 271 alcoholic gels in the topical treatment of acne vulgaris. *Br. J. Dermatol.* 1991;124:368-371.
- 54- Stefanidou M, Nikiforos A, Georgiou S, Datsaris G, Katsantonis J, Tosca A: Photodynamic therapy of skin tumors using topical 5-aminolevulinic acid. *JEADV* 5:129, 1995.
- 55- Szeimies RM, Karrer S, Heine A, Hohenleutner U, Landthaler M: Arsenic-induced skin tumors treated with topical photodynamic therapy after application of 5- aminolevulinic acid. *Eur. J. Dermatol.* 1995; 5:208-211.
- 56- Szeimies RM, Karrer S, Sauerwald A, Landthaler M: Topical photodynamic therapy with 5-amino levullinic acid in the treatment of actinic keratoses:a first clinical study. *JEADV* 5:71, 1995.
- 57- Stender IM, Wulf HC: Photodynamic therapy with 5-amino-levulinic acid in the treatment of actinic cheilitis. *Br. J. Dermatol.* 1996;135:454-456.
- 58- Boehncke WH, Sterry W, Kaufmann R: Treatment of psoriasis by topical photodynamic therapy with polychromatic light. *Lancet.* 1994;343:801.
- 59- Wolf P, Fink-Puches R, Cerroni L, Kerl H: Photodynamic therapy for mycosis fungoides after topical photosensitization with 5-aminolevulinic acid. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1994;31:678-680.
- 60- Harth Y, Hirshowitz B: Photodynamic therapy of skin tumors using ALA_EDTA_DMSO cream and red light. *JEADV* 7 (supp 2):45, 1996.
- 61- Pincelli C, Fantini F, Romualdi P et al: Substance P is diminished and vasoactive intestinal peptide is augmented in psoriatic lesions and these peptides exert disparate effects on the proliferation of cultured human keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* 1992;98:421-427.
- 62- Buck SH, Burks TF: The neuropharmacology of capsaicin: review of some recent observations. *Pharmacol. Rev.* 1986;38:179-226.
- Grupta MA, Gupta AK, Kirkby S et a: Pruritus in psoriasis. *Arch. Dermatol.* 1988;124:1052-1057.
- 63- Ellis CN, Berberian B, Sulica VI, Dodd WA, Jarratt MT, Katz HI, Praver S, Krueger G, Rex IH, Wolf JE: A double blind evaluation of topical capsaicin in pruritic psoriasis. *J Am. Acad. Dermatol.* 1993;29:438-442.
- 64- Spruance SL:Penciclovir cream:a new and effective treatment for recurrent herpes simplex labialis. *Clinical Dermatology* 2000. *Abstract Book.* p. 106-107, 1996.
- 65- Lavender EA: Dermal tolerance of penciclovir cream compared with placebo and acyclovir cream in healthy volunteers. *Clinical Dermatology* 2000. *Abstract Book.* P. 154, 1996.
- 66- Breneman DL, Ariano MC: Successful treatment of acne vulgaris in women with a new topical sodium sulfacetamide/sulfur lotion. *Int.J.Dermatol.* 1993;32:

Sistemik İlaçların Sıradışı Kullanımı

Varol Lütfü Aksungur, Soner Uzun

Bu yazıda eksiksiz bir liste sunmayacağız. Bunun yerine, ilaçların *beklenmeyen etkileri* veya yararlı *yan etkileri* hakkında bazı temel kavramları örnekler ile açıklamaya çalışacağız.

Beklenmeyen etkiler, genellikle teorik olarak değil, bir gözlem sonucu bulunur. Örneğin, liken planuslu bir hastada tinea korporis için griseofulvin kullanılmış, bu arada liken planus lezyonlarında da düzelme gözlenmiştir.¹ Bunun üzerine, liken planus tedavisinde griseofulvin kullanımı hakkında birçok çalışma yapılmıştır.

Gözlem, rastlantısal olmamalıdır. Burada, tüm dermatologlara, hepimize bir görev düşüyor. İzlediğimiz hasta, başka bir neden ile ilaç kullanıyorsa, bu ilacın dermatoza olan etkisine dikkat etmeliyiz.

Bir ilacın bir dermatoz üzerine beklenmeyen bir etkisi gözlenmişse, durum hemen yeni bir bulgu olarak değerlendirilmemelidir. İyi bir kaynak taraması yapılmalıdır. İlaç uzun süredir kullanımdaysa ve dermatoz uzun süre önce tanımlanmışsa, büyük bir olasılıkla bu ilaç bu dermatozda daha önce denenmiştir. Bruinsman'ın İlaç Döküntüleri Rehberindeki,² Yararlı Yan Etkiler başlıklı listede yer alan *Liken Sklerozus - Hidroksiklorokin* ikilisi, 1994 yılında yayınlanan bir çalışmaya dayanmaktadır.³ Oysa, liken sklerozus 1887 yılında tanımlanmıştır ve antimalaryaller yaklaşık 40 yıldır dermatolojide kullanılmaktadır. Bir kaynak taraması yapıldığında, görülecektir ki, hidroksiklorokin 1970'li yıllarda bile liken sklerozusda denenmiştir.⁴

Bir ilacın bir dermatoz üzerine görünüşteki etkisi, başka olasılıklar ile de açıklanabilir. Örneğin, AIDS'li hastalarda *dapsone* kullanımı sırasında *Kaposi sarkomu* lezyonlarında düzelme gözlenmiştir.⁵ Öte yandan, eritema elevatum diutinum da AIDS'e eşlik edebilir ve mor renkli nodüller ile hem klinik hem de histopatolojik olarak Kaposi sarkomu ile karışabilir.⁶ Üstelik, dapsone iyi yanıt verir. Lepra, hem AIDS'li hem de Afrikalı hastalarda Kaposi sarkomuna eşlik edebilir.^{7,8} *Lepra* infiltrasyonu, tümöral deri lezyonlarının içine girebilir.⁹ Lepra tedavisi, yani dapsone ile bu infiltrasyon gerileyince, tümöral lezyonda küçülme olabilir.

Beklenmeyen bir etki hakkındaki bilginiz, günden güne değişir. Yapılan yeni çalışmalar ile ya bu etki kesinleştirilir, böylece artık beklenen bir etki olur; ya da bu etki reddedilir. Örneğin, 1978 yılında *fenitoinin* bir kollajenaz inhibitörü olduğu gösterilmiş ve distrofik *epidermolizis büllöza* tedavisinde kullanılması önerilmiştir.¹⁰ 1980'li yıllarda yapılan çalışmalarda, bu görüş desteklenmiştir.^{11,12} Ancak 1992 yılında, o ana kadar yapılan ilk plasebo kontrollü, çift-kör, çapraz çalışmada, fenitoin plasebodan üstün bulunmamıştır.¹³

Nadir hastalıklarda, tedavi denemeleri yapmak için, yeterli sayıda ol-gu bulmak zordur. Beklenmeyen etkiler, böyle hastalıklar için, yeni tedavi seçeneklerinin bulunması anlamına gelir.¹⁴ Bir ilacın bir dermatoz üzerine beklenmeyen etkisi, o dermatozun olağan tedavi seçeneklerine göre daha az olabilir. Ancak, yine de önemsenmelidir. Çünkü, etki mekanizması iyi araştırılırsa, daha etkili, yeni bir ilaç bulunabilir.¹⁴

Burada ilginç bir örnek vermek istiyoruz. *Mikozis fungoides*li bir hastada, tinea kruris için *griseofulvin* kullanılmış, bu arada mikozis fungoides lezyonlarında da düzelleme gözlenmiştir.¹⁵ Griseofulvin kesilince mikozis fungoides nüks etmiş, yeniden başlanınca yeniden gerilemiştir. Bu örnek, mikozis fungoides tedavisinde bilgisizce griseofulvin kullanımını haklı çıkarmaz. Shelley, bu gözlemini şöyle yorumlamıştır: mikozis fungoides, bu hastada persistan fungal bir antijene karşı reaksiyon olabilir; griseofulvin, fungal infeksiyonu, dolayısıyla antijeni ortadan kaldırdığı için, mikozis fungoides düzeler.

Yazımızı birkaç sözcük ile özetlemek isteriz. İlaçların beklenmeyen etkileri gözlem ile bulunur, ancak gözlem sürekli olmalıdır. Böyle bir gözlem, daha önceki ve daha sonraki yayınların ışığı altında, özenle yorumlanmalıdır. Herşeyden önemlisi, *niçin* ve *nasıl* çok iyi araştırılmalıdır.

Kaynaklar

- 1- Sehgal VN, Rege VL, Beohar PC: Use of griseofulvin. *Arch Dermatol* 1971; 104: 221.
- 2- Bruinsma W: *A guide to drug eruptions. The file of side effects in dermatology*. Free University, Amsterdam, 1995. 124 sayfa.
- 3- Wakelin SH, James MP: Extensive lichen sclerosus et atrophicus with bullae and ulceration—improvement with hydroxychloroquine. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 332-4.
- 4- Bergfeld WF, Lesowitz SA: Lichen sclerosus at atrophicus. *Arch Dermatol* 1970; 101: 247-8.
- 5- Poulsen A, Hultberg B, Thomsen K, Lange-Wantzin G: Dapsone in the treatment of Kapo-

si's sarcoma. *Acta Derm Venereol Stockh* 1984; 64: 561-3.

6- Requena L, Sanchez Yus E, Martin L, Barat A, Arias D: Erythema elevatum diutinum in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. Another clinical simulator of Kaposi's sarcoma. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1819-22.

7- Bwire R, Kawuma HJ: Leprosy, Kaposi's sarcoma and the acquired immunodeficiency syndrome in two African patients. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; 87: 559.

8- Browne SG: The hemorrhagic type of regression in Kaposi's sarcoma. *Arch Dermatol* 1966; 94: 328-30.

9- Ratoosh SL, Cohen PR, Troncoso P: Cutaneous-malignancy and leprosy. Report of a patient with *Mycobacterium leprae* and basal cell carcinoma concurrently present in the same lesion. *J Dermatol Surg Oncol* 1994; 20: 613-8.

10- Eisenberg M, Stevens LH, Schofield PJ: Epidermolysis bullosa. New therapeutic approaches. *Australas J Dermatol* 1978; 19: 1-8.

11- Bauer EA, Cooper TW, Tucker DR, Esterly NB: Phenytoin therapy of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Clinical trial and proposed mechanism of action on collagenase. *N Engl J Med* 1980; 303: 776-81.

12- Cooper TW, Bauer EA: Therapeutic efficacy of phenytoin in recessive dystrophic epidermolysis. A comparison of short- and long-term treatment. *Arch Dermatol* 1984; 120: 490-5.

13- Caldwell Brown D, Stern RS, Lin AN, Carter DM: Lack of efficacy of phenytoin in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Epidermolysis Bullosa Study Group. *N Engl J Med* 1992; 327: 163-7.

14- Bruinsma W: Drug monitoring in dermatology. *Int J Dermatol* 1986; 25: 166-8.

15- Shelley WB: Demethylchlortetracycline and griseofulvin as examples of specific treatment for mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 1981; 104: 477-80.

Hirsutizm

Mithat Erenus

Aksiller ve pubik bölge dışındaki androjene duyarlı alanlarda (yüz, sırt, göğüs, alt abdomen, kol ve bacaklar) terminal kıllardaki artışa hirsutizm denir. Hirsutizm artmış androjenik aktivitenin duyarlı bir göstergesidir.

İnsanda kıl follikülü sayısı doğumdan itibaren sabit kalmaktadır. Irklara göre kıl follikülü sayısı değişmekle birlikte erkek ve kadında aynı ırkta değişiklik yoktur.

Vellus ve terminal kıl olmak üzere iki tip kıl tanınabilir. Vellus tip kıl ince yumuşak ve non pigmentedir. Puberteden önce avuç ve tabanın dışında yaygın olarak görülmektedir. Terminal tip kıl ise erişkinde görülen kalın pigmente kıldır. Puberteden önce sadece kirpik kaş ve saçta bulunmaktadır.

Hormona duyarlı kıl folliküllerinde vellus tip kıldan terminal tip kıla artmış dönüşüm; aşırı androjen üretimine, artmış 5 alpha redüktaz enzim aktivitesine yada kıl follikülünün androjene artan duyarlılığında bağlı görülmektedir. Vellus tipten terminal tip kıla dönüşüm kadınlarda sıklıkla puberte sırasında aksiller ve pubik bölgede olmaktadır. Artan androjen stimülasyonu ile cevap eşiği yüksek olan yüz, göğüs, alt abdomen, uyluğun iç kısmı gibi bölgelerde de terminal tip kıla dönüşüm olabilmektedir.

Lanugo tipi kıllardaki yaygın olarak aşırı artışa hipertrikozis denir. Sıklıkla phenytoin diazoxide, streptomisin, minoxidil gibi ilaçların kullanımına bağlı görülmektedir.

Kıl büyümesi sürekli değil, siklüsler halinde oluşmaktadır.

Anagen - Aktif büyüme fazı

Katagen - İnvolusyon fazı

Telogen - Dinlenme fazı

Kıl uzunluğu primer olarak büyüme fazının süresine bağlıdır. Örneğin skalpdaki saçların ortalama üç yıl süren bir anagen fazı ve kısa bir

dinlenme fazı vardır. Önkoldaki kıllarda ise kısa bir büyüme ve uzun bir dinlenme fazı vardır, bu nedenle önkoldaki kıllar kısa büyümeyen sabit uzunlukta görünürler. Saçtaki kıllar ise asenkronik oldukları için devamlı büyüme görünümündedirler. Eğer büyüme fazlarında belirgin senkronizasyon olursa kıllar aynı anda telogen fazına girip dökülüyor-muş görünümü verebilirler.

Androjenler overde, adrenalde üretilmekte veya periferde dönüşüme uğramaktadır. Hedef organda yani kıl follikülünde testostereone 5 a redüktaz enzimi ile dihidrotestostereone (DHT) dönüşerek androjen reseptörü ile karşılaşır. DHT 3 α androstanediol glukuronide metabolize olmaktadır.

Testosteron üretimi normal bir kadında günde 0.2-0.3 mg'dır. Testosteronun %80'i seks steroid hormonu bağlayıcı globuline (SHBG) bağlıdır. %19'u ise gevşek olarak albumine bağlıdır. %1'i ise serbest bulunmaktadır.

Androjenik aktivite esas olarak serbest testosteron, kısmen de albumine bağlı testostereone ile olmaktadır. SHBG insulin ve androjen ile azalır, östrojen ve tiroid hormonu ile artar. Androjenler hipotalamopituitar aksda inhibisyona neden olarak anovulasyona yol açabilecekleri gibi ciltte akne ve hirsutizme sebep olabilirler.

Hormonların kıl follikülü gelişimine etkisi :

Androjenler, özellikle testosteron kıl büyümesini başlatır. Kıl çapında ve pigmentasyonunda artış sağlar, skalpdaki (saçlı deride) kıllarda ise dökülmeye yol açar.

Östrojenler androjenlerin aksine büyüme hızını yavaşlatır..İnce daha az pigmente ve yavaş büyüyen kıl folikülleri ortaya çıkar.

Progesterinlerin kıl büyümesine etkileri minimaldir.

Gebelik (yüksek östrojen ve progesterone) kıl folliküllerinin büyüme senkronizasyonunu arttırır. Böylece büyümede artış ve dökülme perodları başlayabilir.

Virilizasyon (çoğunlukla androjen salgılayan hormona bağlı olarak) aşırı androjen etkisiyle maskülenizasyon, klitoromegali, libidoda artış, seste kalınlaşma, göğüslerde küçülme, terminal kıllarda aşırı artış ile karakterizedir.

Kozmetik olarak hirsutizm oluşması çeşitli faktörlere bağlıdır:

- Birim alandaki kıl follikülü sayısı (ırklara göre değişir)
- Vellus tipi kılı terminal kıla değiştirecek androjen seviyesi
- Etkilenen kıl folliküllerinin büyüme fazında veya dinlenme fazında olmaları.
- Kılta büyüme sikluslarındaki asenkronizm
- Kıldaki pigmentasyon oranı ve kılın kalınlığı

Klinik ve Laboratuvar Değerlendirme:

Detaylı bir öykü tam bir fizik ve pelvik muayene değerlendirmesinin ilk ve önemli bir adımıdır. Hirsutizmin başlama zamanı, seyri, yavaş veya hızlı gelişimi, ilaç öyküsü sorgulanmalıdır. Hirsutizmin derecesi, virilizasyon olup olmadığı adneksiyel bir kitle olup olmadığı muayenede saptanmalıdır.

Akne artmış androjen aktivitesinin bir başka bulgusudur. Vakaların %60'ında dolaşımdaki androjen seviyeleri normal olmakla birlikte 5 α redüktaz enziminde artış vardır.

Acanthosis nigricans özellikle aşırı kilolu kadınlarda insülin rezistansı ve hiperinsülineminin güvenilir bir bulgusudur. Boyunda aksillada ve kasıkta gri-kahverengi, kadifemsi bir renk değişikliği ile karakterizedir. Bu bulguya rastlandığında glikoz metabolizmasının değerlendirilmesi endikedir. Hirsutizimli vakalardaki en sık bulgulardan biri irregüler menstruasyondur. Ovulasyon bozukluğu olan hastaların %70'inde hirsutizm görülmektedir.

Hirsutizmin derecesini değerlendirmek için bir çok yeni yöntem kullanılmakla beraber, Ferriman Gallewey Skorlama Sistemi en sık kullanılan, uygulaması kolay ve güvenilir bir yöntemdir. Vücutta 9 bölge 0-4 arasında kullanmanın derecesine göre skorlanır. Total skor 9 ve üzeri ise hirsutizm olarak kabul edilir. Ferriman Gallewey skorlama sisteminin androjenite ve 5 alfa redüktaz aktivitesi ile korelasyonu gösterilmiştir.

Labratuvar Değerlendirme:

Hirsutizm değerlendirilmesinde başlangıç olarak Testosteron(T), DHEAS ve 17 hydroxyprogesterone (17OHP) ölçülmesi uygundur.

Kaynağa göre androjen belirteçleri:

Over	T
Adrenal	DHEAS
Perifer	3 α Androstanediol (3 a AG) Glucuronide

3 α AG, DHT'un bir periferik metabolitidir ve hedef hücrenin bir belirteci olarak kullanılabilir. 5 α reduktaz aktivitesi ile korelasyon gösterir. Klinik olarak kullanımı ise hem çok pahalı hem de pratik değildir. 3 α AG hepatik konjugasyon aktivitesini de gösterdiği için, adrenal kaynaklı prekürsörlerden de etkilenebilmektedir. Hirsutizmli kadınlarda 3 α AG oranları %20 oranında normal değerlerle çakışmaktadır. Klinik olarak T, DHEAS ve SHBG'in normal olduğu vakalar periferik hirsutizm olarak değerlendirilebilir. Aslında tedavi açısından da pek fazla bir önemi yoktur. Ovulasyon bozukluğu ve galaktore olan hastalarda prolaktin ve tiroid fonksiyonları değerlendirilebilir. Hiperinsülinemi ve insülin rezistansı araştırması da göz önünde bulundurulmalıdır. Çok nadir görülmekle birlikte Cushing sendromu için de şüpheli vakalarda tarama yapılmalıdır.

Hirsutizm Değerlendirilmesinde Gözönünde Bulundurulması Gereken Klinik Durumlar

- Polikistik over sendromu
- Periferik hirsutizm
- Konjenital adrenal hiperplazi
- Over neoplazmları
- Eksojen olarak anabolik steroid kullanımı
- Cushing sendromu
- Adrenal neoplazmları

Androjen kaynağı olarak over kompartmanı:

Polikistik over sendromu, kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm ile seyreden bir klinik durumdur. Genellikle perimenarşil yıllarda başlar. Patofizyolojisinde over adrenal bez ve hipotalomon pituter aks sorumlu tutulmakla birlikte, bu metinde overien kompartmanın değerlendirilmesinde sunulacaktır. Geç başlayan adrenal hiperplazi olguları bazen klinik olarak PCO vakalarından kolaylıkla ayırt edilemez. Kronik

anovulasyonu olan hemen her hastada progresif hirsutizm görülebilmektedir. Laboratuvar bulguları olarak LH/FSH oranında artış T, DHEAS ve Androstenediolda da hafif artış görülebilir. Klasik olarak T seviyelerinde çok yüksek artışlar görülmemektedir. Bunun dışında hiperprolaktinemi görülebilmektedir.

Hiperthecosis overyan stromal hiperplazi ve luteinize theca hücrelerden aşırı testosteron salınımı ile karakterizedir. Virilizasyon bulguları sık görülür.

Over Tümörleri:

Sex cord stromal tümörlerden, sertoli leydig hücreli tümörler, granulosa theca hücreli tümörler hiler ve lipoid hücreli tümörler gonadoblastoma, androjen salgılayan tümörlerin başında gelmektedir. Hormonal olarak aktif olmayan primer epitelyal over tümörleri komşu theca ve stroma hücrelerini uyararak androjen salınımında artışa neden olabirler.

Özellikle ani başlayan hiperandrojenemi ve virilizm bulguları, unilateral adneksial kitle, tanıda önemlidir. T seviyeleri sıklıkla androjen salgılayan tümörlerde normalin üst hududunun 2.5 standart deviasyonundan daha fazladır. T seviyesi yüksek olan vakalarda transvajinal ultrason ile overler, kompiterize tomografi veya MRI ile adrenal bez değerlendirmesi tanı konmasında çoğunlukla yeterli olmaktadır.

Androjen kaynağı olarak Adrenal Kompartman

Cushing Sendromu:

Cushing hastalığı (pituitar ACTH salgılayan adenom Sekonder hiperkortisolizm) ve cushing sendromu (pituiterden bağımsız hiperkortisolizm) hirsutizmin nadir sebeplerindedir. Buna rağmen morbitide ve mortalite nedeniyle klinik stigmaları olan hastalarda bu açıdan değerlendirme çok önemlidir.

24 saatlik idrarda serbest kortizol bakılması veya dexamethasone supresyonunu takiben kanda kortizol bakılması cushing sendromu tanısında önemlidir. Eğer tek doz dexamethasone supresyon testi abnormal ise 2 gün süreyle 0.5 mg günde 4 kez dexamethasone supresyonunu takiben idrarda cortisol seviyelerine bakılır. İdrarda serbest kortizol günde 200 microgramın üzerindeyse cushing sendromu tanısı %90 gü-

venilirlikle konulabilir. Cushing sendromu ile cushing hastalığının ayırıcı tanısında Adrenal bez ve Pituitier bezin CT ve MRI'ı çok yararlıdır. Son zamanlarda uygulanan bilateral inferior petrosal sinus örnekleme-si, ACTH salgılayan hipofiz tümörlerinin tanısında çok hassas ve güvenilirdir.

Bazal ve CRH verilmesini takiben ölçülen ACTH seviyeleri de tanıda yardımcıdır. Pituitier Cushing hastalığında ve ektopik ACTH salgınımında ACTH seviyeleri normal veya yüksektir. Adrenal neoplasmlarda ise ACTH çok düşüktür. CRH verilmesi ile pituitier Cushing hastalığında belirgin ACTH artışı olacaktır. Ektopik ACTH salgınımında ve adrenal neoplasmlarda CRH ve dexomethasone testine cevap alınmaz.

Hiperprolaktinemi: DHEAS seviyeleri, hiperprolaktinemi hastalarının bir kısmında yüksektir. Bromokriptin tedavisi DHEAS ve prolaktin seviyelerinde düşmeye neden olur. Hiperprolaktinemide hiperandrojenizm etyolojisi çok açık değildir. Prolaktin adrenal kaynaklı androjenleri stimule etmektedir. Hiperprolaktinemi SHBG'yi deprese etmektedir ve serbest T artışına yol açmaktadır. Hiperprolaktinematik kadınlarda DHT/T oranında azalma, 5 a redüktaz aktivitesindeki azalmayı düşündürmektedir. Dolayısıyla hiperprolaktinemide 5a redüktaz aktivitesindeki azalma hirsutizm oluşmasına karşı bir savunma mekanizması olarak düşünülebilir.

Konjenital adrenal hiperplazi :

Konjenital adrenal hiperplazi enzim eksikliğine bağlı olarak adrenal bezden aşırı androjen salgınımıyla karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Ağır formları prenatal dönemde başlayıp doğumda ambiguous genitalia, kortizol eksikliği ve bazı vakalarda aldosteron eksikliği ile seyreder. Hafif tipleri ise genellikle hayatın daha geç dönemlerinde ortaya çıkar, asemptomatik dahi olabilmektedir, kolesterolden kortizol sentezine kadar her enzimatik adımda bozukluk olması mümkünse de sıklıkla 21 hidroksilaz, 11B hidroksilaz, 3B hidroksidehidrogenaz enzimlerinde eksiklik görülmektedir. Geç başlayan adrenal hiperplazi insidansı, hirsutizm vakalarında %5 ile 20 arasında rapor edilmektedir. 21 hidroksilaz eksikliği en sık karşılaşılan enzim eksikliğidir. Genellikle perimenarşinal dönemde hirsutizm yakınmaları başlamaktadır. Gerek 21 hidroksilaz, gerekse 11B hidroksilaz eksikliğinde bazal 17 OH Progesteron değerleri yüksektir. Tarama yöntemi olarak rutinde 17 OH

progesteron kullanmak tanıda önemlidir. 17 OH progesteronun bazal değeri yüksek olan vakalarda ACTH stimülasyon testi ile tanı kesinleştirilebilir. 1 saatin sonunda 17 OH progesteron değerleri standart sapmanın 2.5 mislinden fazla artış gösterir.

Tablo 1 ACTH Stimülasyon Testi

Foliküler fazda sabah 08:00'de bazal 17 oH progesteron ölçümü

ACTH 0.25 mg IM verilir.

21 hidroksilaz	17 OH Progesterone
3 Beta OH dehidrogenaz	17 OH Pregnenolone
	17 OH Progesterone
5 α 11 Beta hidrogenaz	11 deoksikortizol

ACTH stimülasyonundan önce Deksamethasone supresyonu gerekmemektedir. 11 Beta hidroksilaz eksikliğinde 11 deoksikortizol seviyeleri artarken 3 Beta OH dehidrogenaz eksikliğinde 17 OH pregnenolon/ 17 OH progesterone oranı genellikle 6'nın üzerindedir. Ayrıca bu vakalarda DHEAS seviyeleri genellikle yüksektir.

Bir hipoteze göre PCOS hastaların etyolojisinde P450C17 enziminin hem over, hem adrenal de disregülasyonunun söz konusu olabileceği öne sürülmektedir. P450C17 disregülasyonu nedeniyle PCOS hastalarda ACTH stimülasyonunu takiben 17 OH Preg, 17 OH Prog DHA, Andrestenedion da artış görülmektedir. Ayırıcı tanıda P450C17 disregülasyonu ile geç başlayan konjenital hiperplazi ayırımı önemli olmaktadır. P450C17 disregülasyonunda ACTH stimülasyonunu takiben DHA artması, konjenital adrenal hiperplazide (21 hidroksilaz) 17 OH Prog/ 17 oH Preg oranındaki artış tipiktir.

Adrenal Neoplasmlar:

Adrenal adenom ve karsinomlarda genellikle DHEAS seviyelerinde belirgin artış vardır. Nadiren sadece T salgılayan adrenal tümörler görülebilir. Değerlendirmede adrenal CT ve MRI gereklidir.

Hirşutizmde Medikal Tedavi

Oya Gürbüz

Hirşutizmin medikal tedavisinde iki ana hedef gösterilmektedir. Birincisi androjen kaynaklarına yani over ve adrenal glandlara yönelik artmış androjen üretimini baskılamak, ikincisi ise *androjenlerin* periferdeki etkilerini bloke etmektir. Ancak pratikte tek başına birinci hedefteki kaynağa yönelik baskılama yöntemi hirşutizm tedavisinde yeterli olmamaktadır. Böyle bir tedavi ile artmış androjen düzeyleri belirgin bir düşüş gösterse de hirşutizmde yeterli klinik düzelme görülmemektedir. Bu nedenle androjen düzeyleri yüksek olan *polikistik over* (PKO) veya adrenal hiperplazi olgularında da periferik komponent hirşutizm nedeni olarak ön planda yer almaktadır.¹ Yapılan Çalışmalarda da PKO olgularında deride artmış *5α redüktaz* aktivitesi gösterilerek periferik komponentin önemi doğrulanmıştır.^{2,3} Dolayısıyla hirşutizm tedavisinde ikinci hedef, yani androjenlerin periferdeki etkilerini bloke etmek veya periferdeki aktif metaboliti olan dihidrotestosterona (DHT) dönüşümünü sağlayan artmış *5α redüktaz* aktivitesini inhibe etmek önem kazanmaktadır.^{4,5,6,7} Tablo I'de her iki hedefe yönelik olarak kullanılan ilaçlar yer almaktadır.

Tablo I: Hirşutizmin medikal tedavisinde kullanılmakta olan ilaçlar.

Over baskılayıcı ajanlar

Oral kontraseptifler
Cyproterone acetate
GnRH analogları

Adrenal baskılayıcı ajanlar

Glukokortikoidler

Antiandrojenler

Spirolactone
Flutamide
Cyproterone acetate

5α Redüktaz inhibitörleri

Finasteride

Over Baskılayıcı Ajanlar

Oral Kontraseptifler :

Östrojen ve progesterin içerirler. Progesterin gonadotropin sekresyonunu inhibe ederek, overlerde androjen ve östrojen üretimini azaltırken, östrojen ise direkt karaciğer üzerine etki ile seks hormon bağlayıcı globülin düzeyini artırmaktadır. Progesterin aynı zamanda zayıf olarak glukokortikoid reseptörüne de bağlanarak adrenal androjen sekresyonunu orta derecede azaltmaktadır. PKO olguları, oral kontraseptif (OK) tedavisinden daha fazla yararlanmakla birlikte, hirsütizm tedavisinde tek başına etkileri yetersizdir.^{4,8}

Bu nedenle daha çok antiandrojenlerin kullanımı ile ortaya çıkabilen yan etkileri (düzensiz menstruasyon gibi) kontrol altına almak ve antiandrojenlerle tedavide olası gebeliği engellemek amacı ile kullanılmaktadır.

Cyproterone acetate:

Gonadotropin sekresyonunu inhibe ederek ovarian androjen üretimini azalttığından ovarian androjen baskılayıcı ajanlar arasında yer alan bir progesterindir. Ancak hirsütizm tedavisinde daha çok antiandrojen etkisi nedeni ile kullanıldığı için antiandrojenler grubunda daha ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

GnRH analogları:

Pituitar LH ve FSH sekresyonunu inhibe ederek ovarian steroid üretimini azaltırlar, ancak adrenal kökenli androjen sekresyonu üzerine bir etkileri yoktur. Overlerde androjen üretimi yanısıra östrojen üretimini de baskıladıkları için östrojen eksikliğine bağlı yan etki oranı oldukça yüksektir (sıcak basması, libido azalması, vajinal kuruluk, memelerde hassasiyet ve daha uzun dönemde osteoporoz gibi). Çalışmalarda hirsütizm üzerine etkisi tek başına OK'lerden daha üstün bulunmamıştır.⁸ Bu nedenle kullanımı bugün çok şiddetli bazı PKO olguları ile sınırlıdır. Bu olgularda da östrojen eksikliği ile ortaya çıkan yan etkileri engellemek için OK lerle birlikte kullanılmaktadır.⁴

Öte yandan tedavi maliyeti oldukça yüksek olan bir ilaçtır.

Adrenal Baskılayıcı Ajanlar

Glukokortikoidler:

Adrenal kökenli androjen sekresyonunu azaltırlar. Ancak hırşutizm tedavisindeki etkinliği halen tartışmalıdır. Optimal doz çok iyi bilinmemektedir. Düşük dozlarda yeterince etkili olmazken daha yüksek dozlarda glukokortikoid yan etkileri ortaya çıkmaktadır. Konjenital adrenal hiperplazinin bir formu olan 21 hidroksilaz eksikliğinde kullanıldığı zaman ovülasyon ve fertilitate açısından yararlı olmakla birlikte bu hastalardaki hırşutizmde belirli bir düzelmeye görülmemektedir. Bu grup hastada da hırşutizm, antiandrojen tedaviye daha iyi yanıt vermektedir.⁴

Antiandrojenler

Spironolactone:

Potasyum tutucu bir diüretik olarak yaklaşık 30 yıldır kullanılmakta olan sentetik bir steroiddir. Hipertansiyon tedavisinde kullanımı sırasında antiandrojen etkisi farkedilen spironolactone (Spr) son 15 yıldır tüm dünyada yaygın olarak *hiperandrojenizm* tedavisinde de kullanılmaktadır.^{9,10} *Antiandrojen* etkisini T ve DHT ile yarışıp androjen reseptörünü bloke ederek gösterir. Yüksek dozda kullanıldığında sitokrom P-450 üzerinden gonadlar ve adrenal glandda androjen üretimini de engellemektedir. Ancak yüksek dozlarda yan etki sıklığı ve şiddetinin artması nedeni ile genellikle önerilen günlük doz 50-200 mg dır.⁴ Bu dozlarda da yan etki sıklığı %75-92 arasındadır.¹⁰ Ancak hafif düzeyde olup nadiren tedaviyi kesmeyi gerektirir.

Menstruasyon düzensizliği (%80) ve memelerde hassasiyet (%40) en sık görülen yan etkilerdir. OK lerin tedaviye eklenmesi ile kontrol altına alınabilir.

Halsizlik, bulantı, kusma, diare, agranülositoz (2 olgu) daha az sıklıkta görülen yan etkilerdir.¹⁰ Potasyum tutucu etkisinin antiandrojen olarak kullanılan genç popülasyonda klinik önemi olmadığı belirtilmektedir. Hırşutizm tedavisinde ilk 6 ayda % 70-75 hastada belirgin düzelmeye sağlamaktadır. 1979-1989 yılları arasında yapılan 12 farklı çalışmadan hepsinde hırşutizmde belirgin düzelmeye görülmüştür.¹⁰

Flutamide:

Prostat kanseri tedavisinde kullanılan nonsteroidal bir antiandrojen-

dir. Spr gibi yarışmalı olarak androjen reseptörlerini bloke etmektedir. Ancak hormonal bir aktivitesi yoktur. Hişütizm tedavisinde 500 mg günlük dozda kullanılmaktadır. Cusan ve ark. 1994 yılında flutamide (Flu) ve Spr etkisini karşılaştırmak amacı ile bir çalışma yapmışlardır.¹¹ Bu çalışmada her iki ilaç ta OK ile birlikte ve 9 ay süre ile kullanılmıştır Flu grubunda *Ferriman Gallway (FG) skorları* %50 düşüş göstermiş, bir hastada tedavi başarısız bulunmuştur. Spr grubunda ise FG skoru %30 düşmüş, 3 hastada tedavi başarısız olmuştur. Bu çalışmada Flu etkinliği, Spr ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak üstün bulunmuştur. Flu grubunda deri kuruluğu (%75), Spr grubunda ise menstrüel düzensizlik (%22), meme hassasiyeti (%26), baş dönmesi (%26) gibi yan etkiler gözlenmiştir. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi kullanma polikliniğinde yine aynı yılda tamamlanan benzer bir çalışmada ise Flu ve Spr etkinliği arasında Flu lehine bir fark görülmekle birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.¹² Bu çalışmada OK ler kullanılmamıştır. Sonuçta Flu , hişütizm tedavisinde etkin bir ilaçtır. Nadir görülen fakat fatal olabilen hepatotoksizite riski (%1 den az) nedeni ile çok yaygın kullanılamamaktadır. Kullanılan hastalarda karaciğer fonksiyonlarının yakın takibi gerekmektedir. Öte yandan maliyeti de oldukça yüksek bir ilaçtır.

Cyproterone acetate:

Antiandrojen etkisini DHT un androjen reseptörüne bağlanmasını engelleyerek gösterir. Yukarıda söz edildiği gibi aynı zamanda bir over baskılayıcı ajandır. Bir diğer etkisi de hepatik enzimleri indükleyerek T un metabolik yıkımını artırmaktır. A.B.D. lerinde hişütizm tedavisinde kullanımı onaylanmamakla birlikte, Avrupa ülkelerinde Kanada ve Meksika gibi ülkelerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Oral kontraseptif şeklinde (2 mg cyproterone acetate -35µ ethinyl estradiol) ve / veya 50 mg cyproterone acetate (CA) içeren tablet formları kullanılmaktadır. OK formları bir miktar kıl büyümesini azaltmakla birlikte hişütizm tedavisinde daha yüksek dozlara gereksinim vardır Bu nedenle tercih edilen kullanma biçimi OK formu (Diane) ile birlikte 50 mg CA (Androcur) şeklindedir. OK siklusun 1-21. günleri arasında kullanılırken CA 50 mg/gün dozda siklusun ilk 10 günü kullanılmaktadır. Etkinliği, yapılan çalışmalarda Spr ile benzer bulunmuştur.^{13,14} Bulantı, kilo artışı meme hassasiyeti, ara kanama libido azalması, depresyon, hepatotoksizite gibi yan etkileri nedeni ile daha çok T düzeyi yüksek PKO olgula-

rında tercih edilmesi önerilmektedir.⁴ Yine kullanan hastalarda karaciğer enzimlerinin yakın takibi gerekmektedir.

5 α Reductase İnhibitörleri

Finasteride:

Testosteronun periferde aktif metabolitlerine dönüşümünü sağlayan 5 α reduktaz tip 2 enzimini inhibe ederek etkisini gösterir. Antiandrojenlerin aksine androjen reseptörlerine afinitesi yoktur, hormonal etkileri de yoktur. Temel olarak prostat hiperplazisi tedavisinde kullanılmaktadır. Erkeklerde androjenetik alopesi tedavisinde kullanımına ait çalışmalar ümit verici gözükmemektedir. Hırşutizm tedavisinde kullanımı ile ilgili çalışmaların bir kısmında diğer antiandrojenler kadar etkili olduğu gösterilmiştir.^{15,16,17} Yine M.Ü. Tıp Fakültesi kullanma polikliniğinde 1996 yılında tamamlanan bir çalışmada Finasteride (Fin), Spr. a göre daha az etkili bulunmuştur.¹⁸ Altı ay süreli bu çalışmada Fin grubunda 5, Spr grubunda bir hastada tedavi başarısız olmuştur. Ancak tüm çalışmalarda Fin. e bağlı ciddi hiçbir yan etki görülmemiş, ilaç hastalar tarafından çok iyi tolere edilmiştir.^{15,16,17,18} Bununla birlikte gebe farelerde erkek fötusta genital organ gelişiminde anomaliye neden olduğundan gebe kadınlarda kullanılmaması konusunda özel dikkat gösterilmelidir.

Sonuç

- OK ler, GnRH analogları ve glukokortikoidlerin tek başlarına hırşutizm tedavisinde kullanımları önerilmemektedir.
- Etkinlik, maaliyet ve yan etkilerin ciddiyeti ele alındığında bugün hırşutizm tedavisinde en yaygın olarak kullanılan, etkili, emniyetli ve ucuz ilaç Spr. dur.
- CA ve Flu etkin olmakla birlikte nadir görülen karaciğer toksisite-leri ve maaliyetlerinin daha yüksek olması nedeni ile seçilmiş olgularda, yan etki yönünden yakın laboratuvar takibi ile kullanımı önerilebilir.
- Fin, hırşutizm tedavisinde ümit verici gözükmele birlikte, başarılı sonuç alınamayan çalışmaların da varlığı, yeni çalışmalara gereksinim olduğunu göstermektedir. Yan etkisinin olmaması önemli bir avantaj iken maaliyetinin yüksek olması dezavantajdır.

- Sonuçlar her hastada başarılı olmayabilir, hastanın beklentileri gerçekçi olmalıdır.
- Hişütizm tedavisi uzun süre gerektirmektedir (6-12 ay).
- Tedaviye yanıt kısa süreli hişütizmi olan olgularda daha iyi olmaktadır.
- Serum androjen düzeylerinin baskılanması, her zaman klinik yanıt ile paralel olmamaktadır.
- Hastaların tüm bu konularda ve ilaç yan etkileri konusunda bilgilendirilmeleri ve tedaviye istekli olmaları gerekmektedir.

Kaynaklar

- 1- Carmina E, Lobo RA. Peripheral androgen blockade versus glandular androgen suppression in the treatment of hirsutism. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 845-849.
- 2- Stewart PM, Shackleton CHL, Beastall GH, Edwards CRW. 5 α reductase activity in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 1990; 335:431-3.
- 3- Lobo RA, Goebelsmann U, Horton R. Evidence for the importance of peripheral tissue events in the development of hirsutism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 393-97.
- 4- Rittmaster RS. Medical treatment of androgen dependent hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2559-2563.
- 5- Winter JSD. Hyperandrogenism in female adolescents. *Curr Opin Pediatrics* 1993;5: 488-493.
- 6- Spritzer P, Billaud I, Thalabard JC, Birmann P, Mowzowicz I, Raux-Demay MC, Clair F, Kottenn F, Malvals-Jarris P. Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late-onset adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 642-646.
- 7- Redmond GP. Androgenic disorders of women: Diagnostic and therapeutic decision making. *Am J Medicine* 1995; 98 (suppl1A) 120-129.
- 8- Carr R, Breslau NA, Givens C, Byrol W, Bennett-Hamm C, Marshburn PB. Oral contraceptive pills, Gonadotropin releasing hormone agonists or use in combination for treatment of hirsutism: A clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1169- 1178.
- 9- Shapiro G, Euron S. A novel use of spironolactone: Treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 55: 429-432.
- 10- Shaw JC. Spironolactone in dermatologic therapy. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 236-43.
- 11- Cusan L, Dupont A, Gomez JL, Frembley R, Labrie F. Comparison of flutamide and spironolactone in the treatment of hirsutism. a randomised controlled trial. *Fertil Steril* 1994; 61:281-287.
- 12- Erenus M, Gürbüz O, Durmuşoğlu F, Demirçay Z, Pekin S. Comparison of the efficacy of spironolactone versus flutamide in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 1994; 61:613-616.
- 13- O'Brien RC, Cooper ME, Murray RML, Seeman E, Thomas AK, Jerums G. Comparison of sequential cyproterone acetate/ oestragen versus spironolactone/ oral contraceptive in the treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72: 1008-1013.
- 14- Erenus M, Yücelten D, Gürbüz O, Durmuşoğlu F, Pekin S. Comparison of spironolactone-

oral cotraceptive versus cyproterone acetate- estrogen regimens in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 1996; 66: 216-219.

15- Fruzzetti F, Lorenzo D, Parrini D, Ricci C. Effects of finasteride, a 5 α reductase inhibitor, on circulating androgens and gonadotropin secretion in hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:831-35.

16- Wong IL, Morris RS, Chang L, Spahn MA, Stanczyk FZ, Iob R. A prospective randomised trial comparing finasteride to spironolactone in the treatment of hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:233-238.

17- Ciotta L, Cianci A, Calogero AE, Palumbo MA, Marletta E, Sciuto A, Palumbo G. Clinical and andocrine effects of finasteride, a 5 α reductase inhibitor in women with idiopathic hirsutism. *Fertil Steril* 1995; 64: 299-306.

18- Erenus M, Yücelten D, Durmuşoğlu F, Gürbüz O. Comparison of finasteride versus spironolactone in the treatment of idiopathic hirsutism. *Fertil Steril* (baskıda).

Dermatolojide Deri Bakımı

Hagen Tronnier

Kişiler kendi ciltlerini sadece kozmetik ve tatuaj gibi manipülasyonlar ile güzelleştirmeye çalışmazlar, ayrıca kendi ciltlerini sağlıklı tutmaya ve kendileri için mümkün olan tüm olanaklarla var olan bozukları iyileştirmeye çalışırlar. Yağlı parfümler yalnızca görüntüsel açıdan değil aynı zamanda cilt bakımı için de uygulanır.

Son yıllarda kamuoyunun cilt bakımına ilgisi artmıştır. Bunun birçok sebebi vardır; burada sadece en önemlileri verilmektedir.

Birkaç yıl öncesine kadar profilaktik deri bakımı tedaviyi desteklemek amacıyla ve sosyal sigortaya bağlı olarak sınırlı düzeyde uygulanırken günümüzde tüketicinin gereksinimini karşılamaya yöneliktir.

Deri bakımı deri sağlığının devamı ve tedavi amacı ile kullanılan ürünler kozmesötik olarak adlandırılır.

İter farmasötik endüstri tarafından, ister kozmetik üreticileri tarafından üretilsin; bu ürünlerin etkinliği birçoğu invazif olmayan metodlarla test edilir. En önemli yan etki özellikle perioral yerleşimli rozase benzeri tablodur.

Farmosötiklerin etki spektrumu geniştir. Bazıları tektir. Uygun aplikasyon ile hiçbir aktif madde eklemeyen istenilen etkiyi üretirler. Stratum korneum veya deri yüzeyi yapısının gelişimi uygun aktif maddelerin eklenmesi ile mümkün olabilir.

Bugün için epidermis ve kutisi etkileyen uygun aktif maddelerin temini mümkündür. Erken yaşlanmayı engellemek için kullanılabilirler. Son olarak antipersperan, deodoran, kepek giderici şampuan, kıl dökücü gibi spesifik ürünlerin de bulunduğunu belirtmek gerekmektedir. Fakat burada bu grup kozmetik ürünler tartışılmayacaktır.

Normal deriye etkilerine göre bu ürünleri 2 gruba ayırabiliriz. Bir tarafta yağlı emülsiyonlar olarak krem ve losyonlar, diğer tarafta yüz temizleyici veya tercihen anyon aktif sürfaktanların eklenmesi ile yüz yıkama preparatları şeklinde sulu ve sulu-alkolik solüsyonlar vardır. Bunların deri üzerindeki etkileri genel olarak terstir.

Krem ve losyonlar boynuzsu tabakanın hidrasyonunu ve deri yüzeyinin gelişimini artırır ve ayrıca aktif maddelerin lipozomlar şeklinde spesifik bir sistemle salınmasında taşıyıcı olarak rol alırlar. Spesifik baz maddelerin veya antioksidanların kullanılmadığı durumlarda bunların peroksit içerikleri dezavantaj oluştururlar. Muhtemelen yine peroksitler tarafından oluşturulan yağlı derilerde siyah noktaların gelişimini artırır. Son olarak da kullanılan koruyucu maddelere bağlı olarak gelişen allerjik reaksiyonların da mümkün olabileceğinden bahsetmek gerekir.

Yüz temizleyici preparatlar ve sürfaktan içermeyen yüz suları deri temizlenmesinde olumlu etki yaparlar ve bu etkiye derideki yağ ve skumların temizlenmesi özelliği de eklenmiştir. Fakat yan etki olarak suya yağ bariyer tabakasının yok edilmesine bağlı olarak stratum korneumun kuruması gelişebilir. Yüz temizleyicilerine eklenen deterjanlar eğer hasarlanmış stratum korneumdan geçebilirler canlı epidermise toksik irritasyon yapabilirler.

Klasik bakım ürünleri farklı lipid içeriği ve farklı emülsiyon tipleri içeren 2 tip krem (gündüz ve gece kremi) içermektedirler.

Optimum bakım elde etmek için her bir ürünün içeriğinin ve kullanma sıklığının kişinin deri tipine, yaşına uygun olması ve ayrıca ürünlerin mevsim ve iklim koşullarına uygun olması gerekmektedir.

Kuru deri olgularında lipidden zengin yağda su emülsiyonları tavsiye edilmektedir. çünkü su içeriği stratum korneumu hidrate etmekle kalmaz aynı zamanda okluzif etki de yapmaktadır. Suda yağ emülsiyonları (çoğunlukla bu emülsiyonlar lsyonlardır) daha az lipid ve daha fazla su içerirler. Burada boynuzsu tabakanın hidrasyonu başlıca suyun stratum korneum tarafından alınması ile olur.

Eğer emülsiyonların hidrasyon prosesine bir örnek verecek olursak: Başlangıçta emülsiyonda bulunan içeriğinde transepidermal kayıp olur. Aynı zamanda stratum korneumun su içeriğinde artış meydana gelmektedir. Boynuzsu tabakanın iyi hidrate edici preparatlar ile hidrasyonu ve şişmesi ile kırıxık derinin derinliğinde azalma olur. Aynı zamanda deri yüzeyinin görünümündeki iyileşme özel bir kamera ile gösterilebilir. Bu fotoğraflar imaj yorumlayıcısı (imaging processor) ile değerlendirilir.

Deterjan içeren temizleyici anlar su ve diğer çözücü ajanlar içerirler ve bunların temizleyici etkileri bulunur. Bu temizleyiciler deterjan içeriği ile olarak az veya çok irritasyon etkisine sahiptirler. Bu etki deride-

ki kirin ve aynı zamanda su lipid mantosu olarak derinin yüzeyel film tabakası ile doğal nemlendirici faktörlerin boynuzsu tabakadan uzaklaştırılması ile olur.

Bu grup vücut maddelerin irritasyon etkisi deterjanların kimyasal yapısı, konsantrasyonu, temas anındaki derinin durumu ile ilişkilidir. Seboreik deri bu tür yıkayıcı ve temizleyici preparatları kuru deriden daha iyi tölere eder.

Yukarıda bahsedilen suda çözünür maddelerin stratum korneumdan uzaklaştırılması stratum korneum elastikliğini azaltır, deri çatlar ve bu çatlaklar zararlı maddelerin girişine izin verir ve bu da toksik iritan ekzema gelişmesine yol açar. Bu tür irritatif hasar eğer sık tekrarlamaz, uzun süreli aplikasyon ile transepidermal su kaybı olmaz ise genellikle gelişmez. Bu deneyde biz sodyum lauril sülfat'ın doza bağımlı irritasyon etkisini ve tek başına az hasar yaptığını gözlemleyebiliriz. Modern deterjanların sudan dahaaz iritan olduğu görülebilir.

Daha önce de açıklandığı gibi krem ile losyonların ve solüsyon ile deterjanların dengeleyici etkilerinden deri bakımı ve temizlenmesinde istifade edilir. Fakat burada kişinin yaşı ve yılın hangi döneminde bulunduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Bugün için firmalar genellikle deri pH'suna uygun olan hfif asit pH'yı tercih ederler.

Sentetik deterjanların deri pH'sını değiştirmemek ve Alkali sabunların etkilerini dengelemek amacı için eklenirler (varsayılan avanta). Çünkü deri dışarıdan uygulanan pH değişikliklerini hızla normal pH'sına dönerek değil alkalileri nötralize ederek dengeler. Bu tablo asit ayarlanması yapılmış deterjan veya sadece alkali sabun uygulandıktan 30 dakika sonra pH artışının sadecealkali sabun uygulandığında daha fazla meydana geldiğini göstermektedir. Fakat deterjanlar yukarıdatartışıldığı gibi yıkama prosesi sırasında su-lipid mantosunun uzaklaştırması ile deri pH'sında artışına neden olurlar.

Tersine sauna banyosundan sonra asidik terlemesonucu deri pH'sında hafif azalma olur. Uzun zaman süresince yapılan ölçümler göstermiştir ki ortalama 4 saat olmak üzere başlangıç pH'sına birkaç saat içinde dönülür. Bu araştırmaların sonuçları bizi asit ayarlanması yapılmış vücut bakım ürünleri bir avanta mı veya pH 7'ye ayarlanması uygun değil mi sorusuna iter. Yukarıda açıklanan baz etkisini artıran aktif maddeleri irdeleyelim. Sadece baz ile birkaç asit, proteinler, diğer

su bağlayıcı maddeler ve su içeren maddeler ile artırabilir. Emülsiyonlar ani su kaybına yol açmaz aksine emülsiyondan gelen su deri yüzeyinde uzun süre kalır. Fakat kendi gözlemlerim göstermiştir ki baz formülasyonu geliştirildikçe bu tür additiflerin etkisi azalmıştır.

Vitamin A ve E veya pantotenik asit içerdiği söylenen kremlerin uzun zaman periyodu (en azından 10-14 gün) aplikasyonu derinin fonksiyonel ve yapısal gelişiminive boynuzsu tabakanın hidrasyonunu sağlamışlardır. Birçok iritatif faktörler boynuzsu tabakayı etkiler ve boynuzsu tabakanın kurummasına yol açar. Bu yüzden chamumile gibi antiinfamatuar maddeler deri bakım ürünlerine eklenmelidir.

Soyucu etkisi olan Vit A, AH asit, Vit E gibi antioksidan maddeler epidermis ve dermis üzerinde iritatif etkileri yanında güneş ile oluşan yaşlanma prosesini azaltan metabolik etkilere de sahiptirler.

Biliyoruz ki serbest radikallerin oluşumunda esas neden derinin UV ile irritasyonudur fakat yine biliyoruz ki termal kimyasal hasar ve stres ve endojen durumlar da bu etkiye sahiptir.

Şimdi bahsedilen maddelerin etkilerine bazı örnekler vermek istiyorum.

Aşağıdaki tablo boynuzsu tabakanın kısa süreli gözlem ve 4 haftalık periyot sonundaki çeşitli konsantrasyonlardaki pantenol ile hidrasyon değerlerini göstermektedir. Alttaki eğri tedavi edilmemiş kontrolleri ve eğrinin azalması havaya bağlı boynuzsu tabakanın hidrasyonun azalmasını göstermektedir. Emülsiyon baz olan plasebonun da etkisi vardır. Fakat pantenol eklenmesinin de doza bağımlı daha büyük etkisi vardır. Aynı etkiler vit E (Eubos deri balsamı F) ve bitkisel yağ içeren vücut losyonlarında da vardır. Aynı zamanda aplikasyon ile derinin yağ içeriği artmakta ve araştırma devam ettikçe deri sertliğinde yani derinin araştırma devam ettikçe deri sertliğinde yani derinin silicorte impresyonunun R değerinde azalma olur.

Deri kırışıklarının derinliğinin azalması aktif maddelerin uygulanması (burada bahsedilen östrojendir) ile değişmesi ile deri sertliğinde azalma olur. Deri kırışıklarının derinliğinin değişmesi profilometri ile gösterilebilir.

Deri sertliğinin eliminasyonu için kullanılan filtreler sayesinde derinin yumuşaklığı ve indirek olarak turgoru ölçülür.

Deri bakım ürünlerinin lipid içeriğinin surfaktanlar sayesinde suyu transport ve toplama özelliği vardır ve ayrıca boynuzsu tabaka inkorpo-

rasyon özellikleri de bulunmaktadır. Bu durum bitkisel yağlar ve özellikle de omega yağ asitlerinde de belirgindir. Böylece internal ve eksternal ilaçlara omega yağ asidi içeren ekstrelerinin eklenmesi ve bu ilaçların atopiklerin dirsek bölgelerine uygulanması transepidermal su kaybında azalmaya neden olur. Kuru, irregüler yapıdaki deri çocuk ve gençlerde olduğu gibi normal, ince, mozaik yapısına döndürülür.

Deri elastikiyetini ölçerek deri yapısı, fonksiyonu ve hatta turgorunda uygun aktif maddelerin kullanımı ile artış vakumlanması ile oluşturulan deformasyon ve akabinde ve basıncın kaldırılması sonucu deformasyonun kaybolması yöntemi ile ölçülebilir. Eğrinin her bir bölümü ayrı ayrı anliz edilebilir. Uzun dönem vitamin içeren emülsiyonların kullanımı ile bu parametrelerden en az birinde azalma olur. Bu bulgu deri bakım ürünlerinin aplikasyonu ile oluşan turgordaki iyileşme açıklanabilir.

Anti inflamatuvar etki için sadece bir deney anlatılacaktır: Burada UV ile oluşan eritem inflamasyon modeli olarak kullanılacak aktif madde içeren preparatların kontrol grupları ve baz kullanılan olgulardan daha fazla baskıladığı kromometre ile gösterilecektir. Diğer inflamasyon modelleri (nikotinik asit, histamin reaksiyonu, kontakt dermatit) de kullanılabilir. Renk ölçümü için lazer akımmetre kullanılırken; ölçülen perfüzyon veya deri sıcaklığı ile de ölçülebilir.

Baz ve spesifik aktif maddelerin etkilerini bu örnek ile sonlandırmak ve kısaca ışık ve deri korunmasına değinmek istiyorum.

UV'nin etkisini anlatmak salt solar dermatit gibi akut deri hasarı ile; atrofi, hiper ve depigmentasyon, aktinik keratoz, epitelyoma gibi kronik deri hasarı için değil aynı zamanda deri bakımının bir parçası olduğu için de gereklidir.

Temel olarak UV hasarı ve özellikle de direk DNA hasarı kısa dalga boyu UVB ile oluşmaktadır. Fakat fotosensitizan ilaçlar ve dengesiz molekül türleri UVA radyasyonun ve akabinde hücre zarı protein velipidleri ile intraselüler maddenin hasarına yol açar.

Kısaca UV'nin immünsüpresyon etkisinden bahsetek gerekir. Bu etki detaylı bir şekilde çalışılmış ve etki spektrumunun UVA'ya kadar uzandığı gösterilmiştir. Bu immünsüpresyon etki melanom genleri ile ilişkili olarak bulunmuştur.

Işıktan koruyucu etki uluslararası kabul gören standartlara göre ölçülür. Deri ışığın farklı spektrumları ile irridiye edilir ve eritem sınırı ya-

ni minimal eritem dozu belirlenir. Güneşten koruyucu kullanırken sap-tanan minimal eritem dozunun koruyucu kullanmazken ölçülen mini-mal eritem dozuna oranı koruma faktörünü verir. Bu karakteristik pa-rametre kullanıcıya kişinin deri ışığına olan sensitivitesini, UVB rad-yasyonuna maruziyet ihtimalini, güneş ışığına adaptasyon durumuna göre doğru güneşten koruyucuyu seçme imkanı verir.

SPF determinasyonu için komplike irradyasyon cihazları vardır. Solar simulatörün spekturumunun alt ve üst limitleri birbirine yakın olmalı-dır. kullanılan ışıktan koruyucu aanın uygulanacak deri yüzeyinin büyüklüğüne göre standardize edilmiş olması gerekmektedir. Güneşten koruyucu içeren faktörlerin referans preparatları her test serisine ek-lenmeli ve SPF faktör dağılımı belirli limitleri geçmemelidir.

UVA koruyuculuğunun belirlenmesi için kabul edilmiş uluslararası bir sistem henüz yoktur. Temel olarak daha önceden belirlenmiş olan uzun dalga boyunun absorpsiyon yüzdesi ile koruyuculuk belirlenir.

Güneşten koruyucu preparatların sıklıkla suya dayanıklı olduğu be-lirtilmektedir. Literatürde güneşten koruyucu kullanımından sonra su ile teması tarifleyen birçok prosedür vardır. Alt ve üst limitleri belirlen-miş yeterli miktarda ışık filtresi su ile temastan sonra deri yüzeyinde kalmalıdır.

UV ışığını absorbe eden bazı kimyasal ışık filtreleri UV radyasyonu-na maruziyetten sonra stabil kalmamaktadırlar ve bunların etkileri iri-dasyon ile azalır. Bu yüzden bazılarının güneşten koruyucu etkilerinin artırılması için mikronize titanyum dioksit gibi pigmentler eklenir.

Her dermatolog tarafından kolayca tanınabilen ve foto yaşlanma ola-rak bilinen erken yaşlanmadan korunmak için günümüzde pigment içeren kozmetikler kullanılmaktadır. Ultrasonik B ölçeretreler ile gü-neş hasarının ölçümü yapılabilir. Kutisteki eko-zayıf bölgenin planimetrik ölçümü ile güneş hasarının boyutu ve bu hasarın vit A ve antiok-sidanların kullanımı sonucu azalması tespit edilebilir.

Vit E ve beta-karoten gibi antioksidanların lokal veya internal kulla-nılması ile güneşten koruyucu etki sağlanabilir. beta-karoten kullanı-mından sonra Minolta kromometre ile ölçülen eritem sensitivitesinde azalma olduğu gösterilebilir. Bu çalışmada beta-karoten kolorimetrik olarak eğrinin y determinasyonu ile belirlenir.

Beta-karoten konsantrasyonu kantitatif olarak derideki diğer kromo-forlardan ve özellikle de hemoglobinden kümülatif reflektans spektru-

mu ile yırt edilebilir.

Son olarak, beta-karoten ve vit E'nin antiradikal etkisi klinik olarak hızlı bir deney ile gösterilebilir. Polimorf ışık dermatitinin en sık formu yüz bölgesinde yerleşir. Bu Majorca aknesi olarak bilinir ve peroksitlerden dolayı meydana geldiği gösterilebilir. UV radyasyonu altında iken kullanılan vücut bakım ürünleri içindeki ve ayrıca vücudun kendisi tarafından oluşturulan peroksitler yukarıda bahsedilen maddeler ile azaltılabilir ve bu UVA'ya hassas kişilerde gösterilebilir. Peroksit içermeyen ve peroksit formasyonundan korunmuş vücut koruyucu preparatlar kullanıldığında bu tür dermatitler olmayacak veya daha az şiddette olacaktır.

Fakat erken deri yaşlanmasına UV radyasyonunun yanında diğer çevresel irritan faktörler de sebep olabileceği için vücut koruyucu preparatlar deriyi korumak için özel faktörler de içermelidir. Bunlar özellikle birçok dış temasa maruz kalan ellere ve eğer gerekli ise diğer bölgelere de uygulanmalıdır.

Güneşten koruyucu formülasyonların etkileri başka metodlar ile de gösterilebilir. Örneğin standart harici irritanları korunmuş ve korunmamış deriye uygulayarak sınavabiliriz.

Literatürden bu tür araştırmaların bazıları kısaca özetlenecektir. Amonyum hidroksit uygulamasından sonra bül formasyonu için gerekli olan zaman deri koruyucu preparatların etkisinin sınanması için kullanılabilir. Ayrıca laktik asit değiştirilerek oluşturulan ağrının oluşma eşiği için gerekli zaman da ölçülebilir. Nikotik ester ve DMSO de uygun test maddeleridir.

Bu tür koruyucu ajanların günlük hayatta özellikle deterjanların sıvı solüsyonlarına karşı koruyucu olası önemlidir. Çünkü bu tür ajanlar özellikle endüstriyel maddelerde bulunur.

Aşağıdaki deney, atopiklerin derisine günlük % 5'lik lauryl sülfat uygulaması ile TEWL (transepidermal water loss) ölçümünü göstermektedir:

Tedavi uygulanmayan kontrol bölgesinde TEWL'de bir artış gözlenmez iken, uygulama yapılan ve gözle görülebilir bir irritasyon oluşan bölgede 4. gün sonunda büyük bir artış gelişmiştir ve uygulama sonlandırılmıştır. Deri koruyucu merhemler bu irritasyonu farklı derecelerde azaltmışlardır.

Deri koruyucuların dış sıvı zararlılara karşı etkinliğinin test edil-

mesinde diğerk bir çalışma da dilue NaOH solüsyonunun potensiyometrik titrasyonunun deriye uygulanmasıdır. Bu test deriye irritasyon yapmadığı için avantaj sağlar. İnce damarlar pH elektrotlarıyla bağlanır ve otomatik titratör deriye yapıştırılır. Deriye uygulanan ve nötraliz edilen NaOH tekrar titre edilir. Eğer deri deri koruyucu merhemler ile korunursa, nötralizasyon daha yavaş olur ve iki değerk arasındaki fark sıvı-alkolik solüsyonlar için kullanılan deri koruyucuların etkinliğini gösterir.

Ayrıca deri koruyucu merhemlerin kortrol ölçümlerinin de yapılması gerekmektedir. Çünkü koruyucu merhemlerin kendi alkalik nötralizan kapasitesinin ölçümü de gereklidir.

Son olarak deri koruyucu merhemlerin transepidermal su kaybı üzerindeki etkilerini testeden metotlardan bahsetmek gerekmektedir.

Doktor olarak siz derinin fonksiyon ve durumunu etkileyen etkenleri bu test ve araştırmaların sonuçları ile daha iyi anlayabileceksiniz.

Üretici firmalar bu tür formülasyonların geliştirilmesi ve optimum etki sağlayabilmesi için bu tür çalışmalar teşvik edilmelidir. Doktorların hastalarına bu koruyucu formülasyonları önerebilmeleri için, bu araştırmaların sonuçları yayımlanmalıdır.

Dermatoallerjide Yenilikler

Yavuz Harmanyeri

Oktay Taşkapan

Dermatolojik allerji denildiğinde üç ana konu akla gelmektedir: Ürtiker- anjioödem, atopik dermatit ve kontakt dermatit. Burada bu üç ana konu; adı geçen klinik antitelerin etyoloji, patogenez ve tedavileri üzerine son yıllarda yapılan çalışma sonuçlarının ışığında gözden geçirilerek; yeni yaklaşımlar değerlendirilmeye çalışılmıştır.

ÜRTİKER VE ANJİOÖDEM

Ürtiker-anjioödem, özellikle kronik formlarında, hem hasta, hem de hekim için oldukça sorun yaratan bir klinik antitedir. Ürtikeri, ayrı bir hastalık olarak değil de; tıpkı infeksiyon hastalıklarından maligniteye dek bir çok klinik tabloda gelişen ateş gibi, derinin intrensek ya da ekstrensek tetikleyici faktörlere karşı geliştirdiği bir "reaksiyon paterni", geniş bir "klinik spektrumun bir parçası", bir "semptom"¹ olarak düşünmek ve konuya bu açıdan yaklaşmak yararlı olacaktır.

Bu bölümde, yukarıdaki yaklaşımdan yola çıkarak, özellikle "kronik ürtiker (KÜ)-anjioödem" üzerinde duracağız.

Kronik Ürtikerde Etyopatogeneze Yönelik Yeni Yaklaşımlar:

1. Mast hücreleri ve histamin salan faktörlerin ("Histamine Releasing Factor"=HRF) rolü
2. Otoimmünite hipotezi
3. Histopatolojik özelliklerin değeri
4. Allerjenlerin rolü

Yukarıda da belirttiğimiz gibi, ürtiker bir "semptom" olarak ele alındığında, çeşitli patojenik mekanizma ve değerlendirme yaklaşımlarının gündeme gelmesi doğaldır. Şimdi sırayla, birbiriyle içiçe geçmiş bu dört faktörü gözden geçireceğiz.

Mast hücreleri ve HRF'nin rolü:

1993 yılında Claveau ve arkadaşları, KÜ'li hastaların lezyonlu derisinde; HRF'nin hem non-lezyonel deri bölgelerine, hem de sağlıklı bireylere oranla, KÜ'li hastaların derisinde HRF'nin hem non-lezyonel deri bölgelerine daha yüksek düzeyde olduğunu saptamışlardır.² HRF, başta lenfositler olmak üzere, çeşitli hücrelerden salınan, 12-93 kD molekül ağırlıklı bir dizi mediatörü (sitokini) nitelemektedir.^{2,3} Allerjik rinit ve astma olgularında etkinliği gösterilmiş olan bu sitokinlerin,⁴ KÜ'de de ortaya konulması oldukça ilginçtir. Son yıllarda HRF'nin sitokinler gibi, ayrı bir molekül ailesi olduğu üzerinde durulmaktadır.⁵

HRF konusundaki çalışmalar genelde mast hücreleri üzerinde odaklanmıştır. Kronik idiyopatik ürtikerde (KİÜ) ortaya çıkan histamin salınımlarında, periferik kandaki bazofillerin rol oynamadığı, hatta bunların histamin salabilme özelliklerinin azalmış olduğu belirlenmiştir.¹ Ayrıca KÜ'li olguların "suction blister" sıvılarında triptaz düzeylerinin yüksek bulunması ve lezyonel deri biopsilerinde mast hücre dansitesinin yaklaşık on kat artmış olması da, spontan histamin salınımlarında mast hücrelerinin ana kaynak olduğuna ilişkin diğer kanıtlardır.^{1,6}

Mast hücre aktivasyonunda, KÜ lezyonlarında gözlemlenen perivas-küler mononükleer hücre infiltrasyonunun çok önemli rolü vardır. Çoğu CD4+ T lenfositler olan bu hücrelerin, mast hücrelerini degranüle etme yeteneği gösteren sitokinler ürettikleri saptanmıştır. Bunlardan IL-3 ve GM-CSF'nin (*Granulocyte Macrophage- Colony Stimulating Factor*) etkisi farelerde gösterilmiştir.⁷ İnsanlarda sanıldığı kadar etkili olmadığını bildirenler de vardır.² Monositler de salgıladıkları GM-CSF ve IL-8 ile bazofillerde, IL-1 (yüksek konsantrasyonda) ile ise mast hücrelerinde degranülasyona neden olmaktadır. Ayrıca sitokinlerin indüklediği mast hücre degranülasyonu, yine sitokinlerin üretimi için bir aktivasyon sinyali oluşturmakta ve böylece ortaya çıkan pozitif *feedback* ve *priming effect* (hazırlayıcı etki) sonucu, mast hücrelerinin degranülasyon eşiği düşmektedir. Mast hücre kökenli IL-3 ve GM-CSF'nin de otokrin etkiyle *self degranulation* olayına neden oldukları unutulmamalıdır.⁶

Claveau ve arkadaşları 1996 yılında, *skin chamber technique* adı verilen yöntemle, KİÜ'li olguların non-lezyonel derilerinde ve kan mononükleer hücrelerinde HRF üretim düzeylerini değerlendirmişlerdir. KİÜ'li hastaların non-lezyonel deri bölgelerinde HRF üretiminin, kont-

rol grubuna oranla belirgin artış gösterdiğini; buna karşılık KÜ'lilerin mononükleer hücrelerince üretilen HRF düzeyinin (kontrol grubundaki bireylere göre) düştüğünü belirten araştırmacılar, bu durumun aktive T lenfositlerin deriye göçüyle açıklanabileceği görüşündedirler.⁵

Derideki mast hücrelerinden histamin salınımında nöropeptidlerin rolü tartışmalıdır. Substance-P, neurokinin A, somatostatin ve CGRP (*Calcitonin Gene Related Peptide*)'nin kutanöz yanıtları etkilediği bilinmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınmıştır.¹ Nöropeptidler gibi, kininlerin ve eikozanoidlerin de kronik ürtiker gelişiminde etkili olduğu saptanmıştır. Ancak bu mediatörlerin lezyonel derideki düzeylerinin ölçümüne ilişkin çalışma bulunmamaktadır.⁸

Sonuç olarak, derideki mast hücrelerini kuşatan mikroçevrenin; sitokinlerin, HRF ve diğer kimyasal mediatörlerin artışına neden olarak adı geçen hücrelerde degranülasyon eşliğini düşürdüğü öne sürülebilir.⁸

Otoimmünite hipotezi:

KÜ'li bazı olgularda, tiroid ve anti-IgE otoantikörlerinin varlığı gösterilmiştir. Grattan ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, kronik idiopatik ürtikerli 12 olgunun 7'sinde otolog serum reaktivitesi saptamışlar; hastalık remisyona girdiğinde bu reaktivitenin ortadan kalktığını gözlemlemişlerdir.⁹ Başka bir çalışmada ise, 624 KÜ-anjiödemli olgunun 90'ında tiroid otoimmünitesine ilişkin bulgular saptanmıştır. Uygun tedavi yaklaşımlarına dramatik yanıt veren olgular az olsa bile, bir organdaki kronik immünolojik inflamasyonun, diğer bir organ ya da dokudaki otoimmünite potansiyelini arttırabileceği yolundaki görüşlerin tutarlı olabileceği üzerinde duran araştırmacılar, KÜ'li olguların bir bölümünde otoimmünitenin etkili olabileceğini belirtmektedirler.¹⁰

Yine son yıllarda yapılan araştırmalarda, bazı KÜ'li hastaların serumlarında mast hücreleriyle bazofillerden histamin salınımına neden olabilen, sitokinlere benzemeyen, IgG yapısında ve molekül ağırlığı 100000'den fazla olan bir mediatör/otoantikör (*wheal-producing non-cytokine mediator*) bulunmuştur.¹¹ Bu otoantikörlerin Fc epsilon R 1'in (yüksek affiniteli IgE reseptörü) alfa alt ünitesine çapraz bağlandığı gösterilmiştir.^{12,13}

Günümüzde, yüksek affiniteli IgE reseptörlerinin alfa alt ünitesinin solübl ekstrasellüler bir parçasından (*domain*) rekombinant preparatların hazırlanarak, **otoimmün kronik ürtiker** olgularında, anti-IgE reseptör otoantikörlerinin histamin salabilme etkilerinin nötralize edilebi-

leceği üzerinde durulmaktadır.¹

Böylece, otoimmün kronik ürtiker veya **otoimmün mast hücre hastalığı** tanımının ve otoimmünite hipotezinin ışığında; neden bazı KÜ olgularının ağır ve tedaviye dirençli olduğu ve neden ancak IV Ig, oral siklosporin gibi ajanlarla remisyona sokulabildiğine ilişkin soruları yanıtlamak biraz daha kolaylaşmaktadır.

Histopatolojik özelliklerin değeri: KİÜ olgularında klinikopatolojik korelasyonun kurulup tedavinin yönlendirilmesinde, histopatolojik özelliklerin değeri gözardı edilmemelidir. Jones ve arkadaşları KİÜ'ü üç histolojik gruba ayırmışlardır:¹⁴

1. Nötrofilik vaskülit
2. Polimorf perivasküler infiltrasyon
 - Nötrofiller
 - Eozinofiller
 - Mononükleer hücreler
3. Az sayıda, dağınık perivasküler lenfosit infiltrasyonu

Bu sınıflamaya göre; 1. grup ürtikeryal vaskülit grubudur ve ürtiker spektrumunun dışına taşmaktadır. Burada dapson, kolşisin, oral steroid, MTX gibi ajanların kullanımı gündeme gelmektedir. 2. grubun IgG anti-IgE reseptör antikörlerinin etkili olduğu otoimmün KÜ'li olguları kapsadığı belirlenmiştir. Bu hastalar otolog serum reaktivitesi gösterir ve oral steroid, siklosporin, plazmaferez, yüksek doz IV immunoglobülin kullanımı gibi yaklaşımlara genelde daha iyi yanıt verirler. Yalnızca az sayıda ve dağınık yerleşimli perivasküler lenfositlerin varlığıyla kendini gösteren 3. grup ise antihistamin tedavisine en iyi yanıt veren gruptur.^{1,15,16}

Allerjenlerin rolü: Öncelikle KÜ'li olgularda, atopi sıklığının artmış olmadığı ve inhalan allerjenlerin ancak çok küçük bir hasta grubunda etkili olabileceği vurgulanmalıdır. 1970'lerde ve 1980'lerin başlarında alevlenen, besin ve besin katkı maddelerinin KÜ'deki rolü konusundaki çalışmalar da günümüzde pek kabul görmemektedir. Son yıllarda tartışmalar, diyet kısıtlamaları ve çift-kör plasebo-kontrollü besin "challenge" testleri üzerinde yoğunlaşmıştır. Besin ve besin katkı maddeleriyle alevlenen KÜ olgularının çok az sayıda olduğunu ve yayınlanan ça-

lışmaların yeterince nitelikli/inandırıcı olmadığını belirten araştırmacıların yanısıra;^{1,8} uygun koşullarda ve iyi olgu seçimiyle yapılacak oral *challenge* testlerinin düşük maliyetle hastalara yarar getirebileceğini belirten çalışmacılar da vardır.^{17,18} Yaptığımız bir çalışmada, 50 KÜ'li hastanın hiçbirisinde besin allerjenleriyle yaptığımız *prick* testlerde reaktivite saptamadık.¹⁹

Diet kısıtlamalarının plasebo etkisi yapabileceği de göz önüne alındığında, klinik gidişi dalgalanmalar, hatta kimi zaman spontan remisyonlar gösteren KİÜ'de, aşırı besin kısıtlamalarından kaçınmak gerektiği görüşündeyiz.

Ürtiker-Anjiödem Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar:

Ürtiker-anjiödem tedavisinde kullanılan ilaçlar ve yeni tedavi yaklaşımları aşağıda sıralanmıştır:^{1,6,8,15}

Klasik (sedatif) antihistaminler (akut ürtiker)

2. Non-sedatif H-1 antagonistleri

- Terfenadine (akut ve kronik ürtiker).
- Astemizole (kronik ürtiker, dermografizm, solar ürtiker)
- Cetirizine (akut/kronik ürtiker, dermografizm, soğuk ürtikeri, geç basınç ürtikeri)
- Loratadine (akut/kronik ürtiker)
- Acrivastine (Soğuk ürtikeri, kolinerjik ürtiker, dermografizm)
- Mizolastine
- Ebastine

3. Antihistamin etkilli ve mast hücre stabilizasyonu yapan ajanlar

- Ketotifen (KİÜ, soğuk ürtikeri, dermografizm, ekzersize bağlı ürtiker, dirençli kolinerjik ürtiker)
- Oxatomide
- Azelastine

4. Trisiklik antidepresanlar

- Doxepin (H-1 antagonist etkinliği de olduğundan KİÜ ve soğuk ürtikerinde)

5. İmmüno-supresif tedavi (KİÜ olgularında)

• Kortikosteroidler, siklosporin, plazmaferez, immünoglobülin (yüksek doz) , interferon alfa-2a.

6. Diğer tedavi yaklaşımları

- H-2 reseptör antagonistleri (akut ürtiker, solar ürtiker)
- H-1 + H-2 reseptör antagonistleri (KİÜ, semptomatik dermografizm)
- Ca antagonistleri (KİÜ)
- Attenue androjenler
- Stanozolol (ailesel soğuk ürtikeri, geç basınç ürtikeri, herediter anjioödem)
- Danazol (kolinerjik ürtiker, herediter anjioödem)
- UV tedavisi (solar ürtiker'de desensitizasyon amacıyla)
- Dapsone (ürtikeryal vaskülit, geç basınç ürtikeri)
- Sulfasalazine, MTX (steroid bağımlı KİÜ'de denenebilir)
- Antimalarial ilaçlar, kolşisin, Au (ürtikeryal vaskülit olgularında)

1996'da Zuberbier ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada; bir bölümü üç gün süreyle oral loratadine (10 mg/gün), diğer bölümü ise oral steroid (50 mg/gün) alan akut ürtikerli olgular karşılaştırılmış; her iki grupta da belirgin iyileşme sağlandığı, ancak oral steroid verilen grupta semptomların daha iyi baskılandığı saptanmıştır. Araştırmacılar bu sonuçların nedenlerinin spekülatif olmakla birlikte; steroidlerin çeşitli immün ve inflamatuvar yollardaki etkinlikleriyle açıklanabileceği görüşündedirler.²⁰ Allergolojik bakış açısından da bu doğrudur. Çünkü akut nitelikte de olsa, akut ürtiker olgularında olay inflamatuvar bir yapıdadır ve unutulmamalıdır ki, vücuda giren bir antijen tüm immün sistemle etkileşir. Bu nedenle akut ürtikerde kısa süreli oral steroid tedavisi tek başına, ya da oral antihistamin tedavi ile kombine edilerek kullanılabilir.

Plasebo kontrollü olmayan az sayıda çalışmada, 300 mg IV tek doz cimetidine uygulaması ile akut ürtikerli olguların %60-87'sinde semptomların gerilediği gözlemlenmiştir.¹⁵ Ancak, bu konudaki çalışmalar henüz yetersizdir.

KÜ olgularında da, iyi bir anamnez ve fizik muayeneden sonra en önemli ilke eliminasyondur. Özellikle aspirin ve diğer NSAİ ilaçların, yaşlı hastalarda sık kullanılan ve kronik anjioödem nedeni olduğu belirlenen ACE inhibitörlerinin alınımının engellenmesi bazı hastalarda sorunu çözebilir.⁸ KİÜ'de genellikle seçilecek ilk ilaç nonsedatif H-1 antagonistleridir. Bu ilaçlarla yapılacak en az dört haftalık bir tedavi yetersiz kaldığında, mast hücre stabilizatörleri ya da sedatifler eklenebilir. H-1 + H-2 kombinasyonları artık pek önerilmemektedir. Sedatif etkili klasik antihistaminler, özellikle uyku bozukluğu yapan akut ürtiker olgularında ve çocuklarda tercih edilebilir. Bir yeni kuşak oral antihistamin yetersiz kaldığında bir diğerine geçilmesi önerilmektedir. Çünkü bireyler arasında bu ilaçlara yanıt yönünden büyük değişkenlikler vardır. Taşiflaksi gelişme riski ve ilaç etkileşimlerinin çokluğu (siklosporin, eritromisin, ketokonazol vb.) nedeniyle terfenadine grubu artık daha az kullanılmaktadır. Yaşlılarda, ritm bozukluğu ya da kalp hastalığı olanlarda terfenadine ve astemizole grubu ilaçlar seçilmemelidir.¹⁵ 1994 yılında iskemik kalp hastalığı olan ve kinidin kullanan bir olguya loratadine verilmesi sonucunda ventriküler taşikardi ve Q-T uzaması geliştiği gözlemlenmiştir.²¹ Bir H-1 antagoniste tolerans gelişen durumlarda, kısa süreli sistemik steroid tedavisiyle hasta, o ajana yeniden yanıt verir duruma getirilebilir.¹⁵ Eozinofil ve nötrofil kemotaksisini inhibe edici etkileriyle geç faz reaksiyonlarını baskıladığı öne sürülen ve yalnızca KİÜ'de değil; atopik dermatit ve astma olgularında da denenene,²² cetirizine'in anti-inflamatuar etkinliği yeterince ortaya konulamamıştır. Bu ajan, dermografizm ve soğuk ürtikerinde de kullanılmaktadır. Geç basınç ürtikerinde yarar sağlayabilecek tek antihistamindir.¹⁵

Oral steroidler KİÜ'de oldukça etkilidir. Ama uzun süreli kullanımda ortaya çıkabilecek yan etkiler nedeniyle, H-1 antagonistlere bağlı taşiflaksilerde ve akut alevlenmelerin önlenmesi amacıyla kullanılması uygun olacaktır. 30-40 mg/gün oral prednizolon ya da eşdeğeri bir preparatla başlanıp, gün aşırı düşük doz idame tedavisine geçilir.^{8,15}

Klasik tedavilere dirençli KİÜ olgularında oral siklosporin de denenmiştir. 1991 yılında bu özelliklere sahip üç KİÜ'lide yüksek doz (6 mg/kg/gün) oral siklosporin tedavisi uygulayan Fradin ve arkadaşları, semptomların bir hafta içinde tümüyle gerilediğini ancak yan etkiler nedeniyle ilacın kesilmesi gerektiğini belirtmişlerdir.²³ Düşük doz oral siklosporin kullanımıyla da iyi sonuçlar alındığını belirten araştırmacılar vardır.²⁴ Biz, yüksek doz siklosporin A vererek izlediğimiz KİÜ'li iki ol-

guda hiçbir klinik iyileşme sağlayamadık.²⁵

Yine dirençli olgularda plazmaferez, yüksek doz immunoglobulin kullanımı gibi yaklaşımlar denenmiştir. İyi sonuç alınan hastaların varlığı bildirilmektedir. Anekdotal nitelikteki bu veriler, adı geçen ajanların KİÜ'deki yerini tam olarak ortaya koyamamıştır. Yine de, oral steroid, siklosporin, plazmaferez, immunoglobulin kullanımı gibi tedavilerin özellikle "otoimmün mast hücre hastalığı"nda daha uygun olduğu öne sürülebilir.¹⁵

Sulfasalazin, MTX ve azathioprine çok az sayıda hastada denenmiştir. Gorenberg ve arkadaşları; oldukça ağır, tedavilere dirençli, steroid bağımlı dört KİÜ olgusunda, sulfasalazinin barsaktaki aktif bileşeni olan "mesalamine"nin kullanımıyla remisyon sağlandığını bildirmişlerdir.²⁶ Son birkaç yıl içinde, mizolastine ve ebastine gibi yeni non-sedatif antihistaminlerin kullanımı gündeme gelmiştir. Mizolastine'in mast hücrelerini stabilize edici etkisi de vardır.¹⁵ Yine yeni bir mast hücre stabilizatörü olan tiacrilast'ın²⁷ KİÜ'de kullanımı ile ilgili çalışmaya rastlayamadık. Literatür gözden geçirildiğinde KİÜ'de interferon-alfa 2a'nın da kullanıldığı görülmektedir. Araştırmacılar bu ajanın kullanımının KİÜ için etkin bir tedavi yaklaşımı olmadığını, ancak yine de bazı dirençli olgularda alternatif olarak akılda kalması gerektiği görüşündedirler.²⁸

Son yıllarda hepatit C virusu ve helikobakter pilori dermatoloji alanında da kendilerinden söz ettirmeye başlamışlardır. Japonya'da yapılan bir çalışmada, akut ve kronik ürtikeryal lezyonların HCV infeksiyonunun bir bulgusu olabileceği, hatta bazı genotiplerin ürtiker ile daha yakın ilişki gösterdiği öne sürülmüştür. Olayın büyük olasılıkla infeksiyon sonucu gelişen immün komplekslere bağlı olduğu belirtilmektedir.³⁰ Yine h.pilori ile Kİ arasındaki ilişkiyi saptayan çeşitli yayınlar vardır.^{31,32} Bu tip araştırmaların sonuçları ilginç olmakla birlikte, ürtiker-anjiödem için çeşitli klinik antitelere eşlik eden bir bulgu olduğu yaklaşımı göz önüne alındığında, şaşırtıcı değildir. İstelik ürtikerde "infeksiyon hipotezi" oldukça eskidir. Ayrıca bu tip çalışmaların henüz istenilen düzeyde olmaması nedeniyle, her kronik ürtiker olgusunda h.pilori ya da HCV varlığı araştırılmalı mıdır gibi soruları yanıtlamak zorlaşmaktadır. Genelde, anamnez ve fizik muayenede kuşkulanan bir durum yoksa, Kİ'li olgularda çok ileri araştırmalara girişmenin ve daha da önemlisi hastayı "neden bulma beklentisi" içine sokmanın anlamı yoktur.¹⁹ Hala olguların çoğunda belirgin bir neden ortaya konulamamak-

ta, ama önemli patolojik koşulların varlığı ekarte edildiğinde yine hastaların büyük bölümünde uygun tedavi yaklaşımlarıyla değişen derecelerde iyileşme sağlanabilmektedir.

ATOPIK DERMATİT

Atopik dermatit (AD), özellikle gelişmiş batı ülkelerinin önemli bir sorunudur. Acil pediatri olgularının %4'ünü oluşturduğu belirtilen ve kimi durumlarda tedavisi büyük güçlükler yaratan bu hastalığın şiddeti yaşla birlikte azalmakta, ama hastaların %60'ında varlığını sürdürmektedir.³³

Burada son gelişmelerin ışığında AD'deki fizyopatolojik mekanizmalar, patogenez ve tedavideki yeni yaklaşımlar gözden geçirilecektir.

Atopik Dermatit Patogenezinde Rol Oynayan Faktörler:

1. Hücresel immünite anormallikleri (Aşırı T hücre aktivasyonu teorisi)
2. IgE ve allerjenler (Hiperstimulatuar antijen sunan hücre teorisi)
3. Beta adrenerjik blokaj teorisi (1 ve 2. teorilerin, son immünolojik gelişmelere dayanarak yapılan, sentezi)
4. Mikroorganizmalar
5. Esansiyel yağ asidi metabolizmasındaki anormallikler
6. Pruritus
7. Psikolojik/psikosomatik faktörler

AD konusunda, çeşitli araştırmacıların farklı yaklaşımları söz konusudur. Uzun süredir AD üzerinde çalışan J.Hanifin, yıllardır besin ve inhalan allerjenlere bağlı olarak gelişen AD olgularına ilişkin pek çok çalışma bulunduğunu, ancak allerjenlerle AD arasında kesin korelasyonlar kurulamadığını öne sürerek; "allerjik faktörlerin AD gelişiminde temel rol oynadığını ortaya koyabilecek çok az veri vardır. Ancak bazı hastalarda agrave edici bir faktör olabilir" yaklaşımına³⁴ daha yakın durmaktadır.³³ Olaya daha geniş bir açıdan bakıldığında, AD'den değil de, AD'lerden ya da AD alt gruplarından söz etmenin gerektiği belirlenmektedir. Tıpkı astma gibi AD de ekstrensek ve intrensek faktörlerin

her orguda değişen derecelerde rol oynadığı, organizmadaki çeşitli hücrelerin (Langerhans hücreleri, T lenfositler, monositler vb) fonksiyonlarında genetik olarak belirlenmiş değişimler sonucunda geliştiği düşünülen *kutanöz hiperreaktivite* ile kendini gösteren; çok karmaşık immünolojik süreçlerin katkısıyla kronik bir nitelik kazanan, inflamatuvar bir hastalıktır. Bu nedenle kaba çizgilerle çizilmiş olsa da, B.Wuthrich'in, AD'e solunum yolu allerjilerinin eşlik edip etmemesine ve allerjen-spesifik IgE yanıtlarının olup olmamasına göre yaptığı sınıflama (*mixed AD, pure intrinsec AD, pure extrinsec AD*), hem bilimsel yönden, hem de hasta yaklaşımı bakımından hala tutarlılığını sürdürmektedir.³⁵

Hücresel immünite anormallikleri (Aşırı T hücre aktivasyonu teorisi):

AD'li olgularda hücresel immünite defektleri olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalar T helper (CD 4+) / T-supressor (CD 8+) oranının arttığını ve allerjen-spesifik T hücre klonlarının T Helper-2 yapısında olduğunu ortaya koymuştur. Bu da TH-2 kökenli olduğu bilinen IL-4 ve IL-5 gibi sitokinlerin dolaşımında yüksek, TH-1 kökenli IFN-gamma'nın düşük olmasını açıklamaktadır. IL-4'ün IgE sentezinin düzenlenmesinde önemli rol oynadığı, IL-5'in eozinofillerin farklılaşmasını hızlandırıp, yaşam sürelerini uzattığı, buna karşın TH-1 kökenli bir sitokin olan IFN-gamma'nın, IL-4'ün indüklediği IgE üretimini baskıladığı saptanmıştır.^{36,37} CD-30 (TH-2 marker'i) (+) T helper hücrelerin AD'li olguların kanlarında artmış olması (38) ve deri biopsilerinde CD-30 ekspresyonunun belirlenmesi,³⁹ AD lezyonlarının erken gelişim ve aktivasyon dönemlerinde immünolojik dengenin TH-2 yönüne kaydığının bir başka göstergesidir.⁴⁰ Son yıllarda AD'de sitokinlerin rol oynadığı, "çift-fazlı" patogenezi modeli üzerinde durulmaktadır. Önce belirgin deri lezyonlarının oluşumuyla kendini gösteren TH-2 kökenli bir inflamatuvar yanıt gelişmekte; ikinci, ya da geç ekzematöz fazda ise TH-1 hücrelerin ve sitokinlerinin (IFN-gamma) egemen olduğu yeni bir duruma geçilmektedir. Bu ikinci fazda özellikle IL-12 ekspresyonunun arttığı saptanmıştır.^{41,42}

Glikoprotein yapıları bir adhezyon molekülü olan ve aktive endotelial hücrelerde bulunan E-selektine T lenfositler, yüzeylerindeki CLA (*Cutaneous Lymphocyte Antigen*) aracılığıyla bağlanmaktadır. Endotelial hücre aktivasyonunun bir göstergesi olan solubl E-selektin serum dü-

zeyinin, hastalık aktivasyonu ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (43,44). Aynı şey, "Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1" (s ICAM-1) için de geçerlidir.⁴⁴

Bu immünolojik parametrelerin AD'de hastalık aktivitesinin monitörizasyonunda kullanımının henüz yeterince pratik ve güvenilir olmadığı, oysa serum ECP ("Eosinophil Cationic Protein") düzeylerinin ölçümünün bu konuda çok değerli olduğu bildirilmektedir.⁴⁵

Ayrıca, artmış serum IL-2 reseptör (IL-2R) düzeyleri, AD'lilerin lezyonel biopsilerinde (CD-30 gibi) T hücre aktivasyon marker'larının yüksek düzeyde bulunması ve T lenfositlerde spontan IL-6 üretiminin artmış olması, aşırı T hücre aktivasyonunun AD'de temel mekanizma olduğu yolundaki görüşleri desteklemektedir.³³

IgE ve allerjenler (Hiperstimulatuar antijen sunan hücre teorisi):

Bu teori allergolojik nitelikte olup, T hücre aktivasyonunun AD'de temel özellik olduğu görüşüne alternatif oluşturmaktadır. Özellikle inhalan allerjenlerin etkisiyle mekanizmaları ortaya konulan bu yaklaşım, antijen sunan atopik langerhans hücrelerinde yüksek affiniteli IgE reseptör ekspresyonunun ve böylece, T lenfositler üzerindeki uyarıların arttığı görüşüne dayanmaktadır.⁴⁶

1. Besin allerjenlerinin rolü: AD'de besin allerjilerinin rolü konusundaki genel yaklaşım; orta-şiddetli AD'i olan, topikal tedavi yaklaşımlarına direnç gösteren ve özellikle çeşitli besinlere intoleransı olan çocuklarda besin allerjilerinin düşünülmesi gerektiği biçimindedir.⁴⁷ Uygun koşullarda yapılan deri testlerinde reaktivite olmaması, çocuğun bu besin ya da besinlere karşı tip-I reaktivite göstermediğini hemen her zaman ortaya koyar. Ancak, pozitif test sonuçları aynı derecede değerli değildir. İstelik IgE bağımlı olmayan reaksiyonlar da söz konusudur. Bu gibi durumlarda seçkin yaklaşım; çift-kör, plasebo-kontrollü besin "challenge" testleridir. Ayrıntılı öykü alınıp, "challenge" testleri yapılmadan besin kısıtlamalarına başvurmak, malnütrisyonlara dek giden ağır tablolara yol açarak, hastaya yarardan çok zarar getirebilir.^{36,40}

Majamaa ve arkadaşları 1996 yılında yaptıkları bir araştırmada, AD'li çocuklarda intestinal inflamasyon geliştiğini ve feçeslerinde; alfa-1 antitripsin, ECP ve TNF-alfa (*Tumour Necrosis Factor*) düzeylerinin

arttığını belirlemişlerdir. Bu mediatörlerin intestinal inflamasyonun non-invaziv indikatörleri olduğunu öne süren çalışmacılar, diete yönelik kısıtlamaların uygulanacağı hastalarda adı geçen marker'ların belirlenmesinin yararlı olacağı görüşündedirler.⁴⁸

2. İnhalan allerjenlerin rolü: Ev tozu mite'ları, polenler ve hayvan deri döküntüleri gibi aeroallerjenlerin, bazı AD olgularında (ya da "extrensec AD" diye tanımlanabilecek alt grupta) tetikleyici faktör olduğu belirlenmiştir. Buradan yola çıkılarak Langerhans hücreleri (ve IgE)'nin temel rol oynadığı bir mekanizma öne sürülmüştür. Buna göre; inhalan allerjenler epidermisi penetre ederek Langerhans hücreleri üzerindeki spesifik IgE'lere bağlanırlar. Langerhans hücresi-antijen-antikor kompleksleri dermise yönelir ve antijen T lenfositlere sunulur. T lenfositler hızla bol lenfokin üretir ve böylece "geç tip" bir hipersensitivite reaksiyonu oluşur. Bir yandan T-helper hücrelerin IL-4 aracılığıyla aktive ettiği B lenfositlerden dolaşıma spesifik IgE molekülleri geçerken, diğer yandan IL-5'in etkisiyle eozinofiller aktive olarak olay yerine (epidermise) yönelirler. Dolaşıma salınmış olan IgE molekülleri deride yeniden mast hücreleri ve Langerhans hücrelerine bağlanır, mediatör salınımı başlar. Sonuçta inflamatuvar bir kısır döngü oluşmaktadır.⁴⁹

Aeroallerjenlerin AD'deki rollerini ortaya koymaya yönelik olarak geliştirilen *Atopy Patch Test* (APT) hala tam olarak standardize edilememiştir. Ancak APT'de çeşitli aeroallerjenlere karşı pozitivite saptanan bazı AD'li olguların uygun eliminasyon koşullarında yakınmalarının azaldığı, hatta kimi olgularda tümüyle ortadan kalktığı gözlemlenmiştir.⁵⁰

Respiratuvar allerjilerin eşlik etmediği ve IgE düzeylerinin yüksek olmadığı AD'li olguların da varolmasının bu teorinin zayıf yönü olduğu ileri sürülmekte; artmış IgE üretiminin immün hücre fonksiyonlarındaki disregülasyondan kaynaklandığı ve patojenik effektör rolünün olmadığı belirtilmektedir.³³

Şimdi bu iki teorinin (hiperstimulatuar antijen sunan hücre ve aşırı T hücre aktivasyonu) birbirleriyle bağlantısını da kurma savında olan yeni bir yaklaşımı gözden geçireceğiz. Bu yeni yaklaşım, astma ve AD'de eskiden beri bilinen "**beta adrenerjik blokaj teorisi**"nin yeni bir yorumu olarak da değerlendirilebilir.

Daha önceki yıllarda yapılan çalışmalar, atopik lökositlerde cAMP

fosfodiesteraz (PDE) izoenziminin yüksek aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu, özellikle başta monositler olmak üzere; bazofiller, B ve T lenfositler ile eozinofiller için geçerlidir. 1993 yılında Chan ve arkadaşları, kültüre edilmiş AD monositlerinin yüksek oranda spontan PGE-2 ürettiğini, PGE-2' nin ise T hücrelerinden IFN-gamma üretimini baskıladığını saptamışlardır.⁵¹ Son olarak, AD monositlerinin yüksek miktarda spontan IL-10 ürettiği ve bu sitokinin (senteziyle ilgili) mRNA ekspresyonunun lezyonel deri biopsilerinde belirgin olduğu ortaya konulmuş ve, IL-10'un AD patogeneğinde IL-4'ten daha önemli olduğu ileri sürülmüştür.^{52,53}

Bu kanıtlar AD'de monosit-T lenfosit etkileşiminden yola çıkan, eikozanoidleri ve sitokinleri de içine alan yeni bir bakış açısı sunmaktadır. Bu modelde atopik monositler ve (büyük olasılıkla) Langerhans hücreleri de dahil olmak üzere antijen sunan diğer hücreler, TH-2 dominant bir sitokin sisteminin gelişimini sağlamaktadır. Yani, lökosit cAMP PDE düzeylerinde atopi koşullarında gözlemlenen (genetik olarak belirlenmiş) artış, cAMP hidrolizinin hızlanmasına, bu da inflamatuvar ve immün hücrelerin reaktivitesinin modülasyonunda yetersizliklere yol açmaktadır. Sonuçta, kutanöz / respiratuvar hiperreaktivite, monositlerde PGE-2 ve IL-10 gibi mediatörlerin üretiminin artışı ve tip-1 CD 4 + T helper hücrelerin (TH-1) inhibisyonu gündeme gelmekte, immünolojik denge TH-2 yönüne doğru kaymaktadır.³³

Bu iki patogenetik yaklaşım dışında kalan faktörlerin AD gelişiminde dolaylı rolleri vardır. Şimdi sırayla bunları gözden geçireceğiz.

Mikroorganizmalar:

Bakteri , virus ve mantarların, AD lezyonlarının alevlenmesine neden olduğu bilinmektedir. Son yıllarda stafilokoklar ve pityrosporum türü mikroorganizmalar üzerinde sıklıkla durulmaktadır.

1. Stafilokoklar: AD'li hastaların derilerinde (hem lezyonlu, hem de lezyonsuz bölgelerinde) stafilokok ("staphylococcus aureus"= SA) kolonizasyonunun arttığı belirlenmiştir. Ayrıca, SA hücre duvarında bulunan protein A maddesinin deride doğrudan inflamasyon yapıcı etkisi olduğu ve bu hücre duvar antijenlerine karşı yüksek düzeyde IgE antikorları geliştiği; yine bu antijenlerin (IgE bağlayan) Fc-epsilon R II (CD 23) reseptörlerinin ekspresyonunu arttırdığı saptanmıştır.^{37,54} Mc Fad-

den ve arkadaşları 1993 yılında yaptıkları bir araştırmada, AD'li hastalardan izole edilen SA'ların, T lenfosit aktivasyonuna neden olabilecek özellikte süperantijenik ekzotoksinler ürettiklerini bildirmişlerdir.⁵⁵

Imayama ve arkadaşları 1994 yılında yaptıkları bir çalışmada, AD'li hastaların deri yüzeyinde sekretuar IgA düzeylerinin azalmış olduğunu saptamışlardır. Bu patolojik değişimin, AD'de varolduğunu bildiğimiz kutanöz infeksiyon eğiliminde, ayrıca allerjenlerin deriden, respiratuar ve intestinal sistemden uzaklaştırılmamasında önemli bir faktör olduğu üzerinde durulmaktadır.⁵⁶

2. Pityrosporum türleri: Özellikle baş ve boyun bölgesinin yoğun tutulum gösterdiği AD olgularında, p.orbicolare'ye karşı spesifik IgE yanıtının varlığı ortaya konulmuştur. Ketokonazol tedavisiyle ekzematöz inflamasyonun gerilediği ve IgE düzeylerinin azaldığı bildirilmektedir.⁵⁷ Pityrosporum ovale için de bu söylediklerimiz geçerlidir. Yine de maya mantarlarının AD'deki rolü konusu tam olarak açıklığa kavuşmuş değildir.³⁶

Esansiyel yağ asidi metabolizmasındaki anormallikler:

Epidermal lipid permeabilite bariyerinin yapısal komponentleri ve prostaglandinlerin prekürsörleri olan esansiyel yağ asitleri (EYA), epidermiste sentezlenmez, diet yoluyla oleik ve linoleik asid olarak alınır, daha sonra karaciğerde gamma-linolenik ve dihomogamma-linolenik aside dönerler. Gamma-linolenik asidin transepidermal su kaybını azalttığı, dihomogamma-linolenik asid kökenli PGE-2'nin ise derideki skuamlaşmayı azalttığı belirtilmektedir. AD'li hastalar üzerinde yapılan çalışmalar, prekürsör madde olan linoleik asid düzeylerinin plazmada artış gösterdiğini, ancak EYA metabolitlerinin düzeylerinde anlamlı düşüşler olduğunu ortaya koymuştur. Bu olay; linoleik asidi, gamma-linolenik aside çeviren delta-6-desaturaz enziminin eksikliği ile açıklanmaktadır. Bol miktarda gamma-linolenik asid içeren *evening primrose* adı verilen bitkinin yağından hazırlanan kapsüllerin (Epogam, Efamol vb.) kullanımı ile, AD'li olgularda kaşıntı ve skuamlaşmanın azaldığı bildirilmektedir. Özellikle, solunum yolu allerjilerinin ve spesifik IgE reaktivitesinin eşlik etmediği "pure" intrensek AD'lilerde yararlı sonuçlar verebileceği öne sürülen bu tedavi yaklaşımının plasebo kontrollü çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.^{36,37}

Pruritus:

AD'in en belirleyici özelliği, şiddetli pruritus ve kutanöz reaktivitedir. Pruritus hem hastalığın önemli bir bulgusu, hem de lezyonların oluşumuna yol açan önemli faktörlerden birisidir. Ancak, kaşıntıda histamin büyük olasılıkla ana mediatör değildir. AD' de tipik eritem-ödem (*wheal and flare*) yanıtı bulunmamaktadır. Histamin arka arkaya derinin belirli bir bölgesine injekte edildiğinde, reseptörlerde histamine karşı taşiflaksi gelişir. AD gibi kronik kaşıntılı bir hastalıkta histamin kaşıntıya yol açıyor olsaydı taşiflaksi gelişmesi beklenirdi... Bu bulgulara antihistaminlerin AD'de genelde etkisiz kaldığı gerçeği de eklendiğinde, histamin dışı faktörlerin kaşıntıya yol açtığı görüşü ağırlık kazanmaktadır. Son yapılan çalışmalar; nörojenik inflamasyonun (nöropeptidlerin), artmış plazma endorfin düzeylerinin ve sitokinlerin kaşıntıda temel rol oynadıklarını ortaya koymuştur. Potent bir opioid antagonisti olan nalmeffene'in ürtiker ve AD'de kaşıntıyı azaltması, rekombinant human IL-2'nin intradermal uygulanmasıyla 6-48 saat içinde kaşıntılı eritem ve infiltrasyonun gözlenmesi bu yeni yaklaşımları destekler nitelikte bulgulardır.⁵⁸

Atopik Dermatitte Spesifik Tedavi Yaklaşımları:

1. Topikal tedavi

- Nemlendirici, lubrikan ve su tutucu preparatlar
- Topikal steroidler
- Topikal katran bileşikleri
- Topikal kromolin sodyum
- Topikal doxepin
- FK 506 (Tacrolimus)
- CP 80, 633 (spesifik PDE 4 inhibitörü)

2. Sistemik tedavi

- Sistemik kortikosteroidler
- Sistemik antibiyotikler
- Antihistaminler
- Sedatifler

- Ketotifen
- Gamma-linolenik asid
- Kromolin sodyum
- Siklosporin A
- İnterferonlar (IFN)
- Sitostatikler (MTX , azathioprin)
- Timik hormon ekstraktları
- "Chinese herbal mixtures"

3. Fototerapi

4. İmmünoterapi

Topikal tedavi:

Topikal tedavi ajanları içinde, kortikosteroidler halen seçkin ilaç olma özelliklerini sürdürmektedirler. Orta-şiddetli AD'li çocuklarda, mast hücre degranülasyonunu inhibe edici etki de gösteren yeni bir antihistamin olan "oxatomide" ile topikal sodyum kromoglikatı kombine ederek kullanan Kimata ve arkadaşları, topikal sodyum kromoglikatın plasebodan üstün olduğunu, kaşıntı ve uyku bozukluğu yakınmalarının bir hafta içinde azaldığını saptamışlardır.⁵⁹ Topikal "doxepin" kullanımı ile de AD'de kaşıntının azaldığı, ancak lokal yanma ve batma duyumu, uyku eğilimi gibi yakınmaların ortaya çıkabildiği bildirilmektedir.⁶⁰ 1995 yılında 10 olgu üzerinde yapılan bir çalışmada topikal interferon-alfa 2a'nın etkisiz olduğu belirlenmiştir.⁶¹

Tacrolimus (FK 506), siklosporin A'ya benzeyen, Primer olarak T hücreleri üzerinde (sitokin transkripsiyonunu baskılayarak) etkili olan, topikal kullanıma elverişli yeni bir ajandır. Orta-şiddetli AD olgularında, yüz de dahil olmak üzere bütün vücut bölgelerine, ayrıca pediatrik AD'li olgulara da uygulanabilen ve iyi sonuçlar alınan bu ilacın absorpsiyonu ve uzun süreli kullanımındaki güvenilirliğine ilişkin çalışmalar henüz yetersizdir.^{33,40,62,63}

CP 80,633 ise spesifik bir PDE 4 inhibitörüdür. Atopik lökositlerle yapılan in vitro çalışmalarda ve AD'li olgulardaki topikal uygulamalarda etkili olduğu saptanmıştır. Plaseboya oranla %0.5'lik CP 80,633'ün belirgin anti-inflamatuar etki gösterdiği bildirilmektedir.⁶⁴

Bu yeni, non-steroidal yaklaşımlar oldukça umut vericidir. Özellikle infantlar, yüz ve derinin ince olduğu diğer vücut bölgeleri için steroid dışı güvenli topikal ajanlara büyük gereksinim vardır. Bu aşamada, daha güvenli ve etkili yeni ajanların bulunması ve varolanların geliştirilmesi gündemdedir.

Sistemik tedavi:

- **Sistemik kortikosteroidler:** AD'de oldukça etkilidirler. Ancak AD gibi kronik bir hastalıkta uzun süreli kullanımlarının büyük sorunlar yaratacağı bir gerçektir. Çeşitli uygulama biçimleri önerilmiştir. Sonenthal ve arkadaşları 1993 yılında yaptıkları bir çalışmada, ağır ve tedavilere dirençli AD'li üç olguda gün aşırı düşük doz (5-10 mg/gün aşırı prednizon) oral steroid kullanımı ile oldukça iyi yanıtlar aldıklarını belirtmektedirler.⁶⁵

- **Antihistaminler:** Klasik antihistaminler sedatif etkileriyle AD olgularında kaşıntıyı azaltabilirler. Ancak, patogenez bölümünde de anlattığımız gibi, AD kaşıntısında histaminin rolü önemsizmeyecek düzeydedir.

Son yıllarda kullanıma giren yeni kuşak non-sedatif bir H-1 reseptör antagonisti olan "cetirizine"nin, geç faz allerjik reaksiyonlarındaki (PAF-acether sekresyonu, eozinofil birikimi gibi) bazı önemli olayları baskıladıkları saptanmıştır.⁶⁶ Cetirizine eozinofil migrasyonunu inhibe eden, anti-inflamatuar özellikleri de olan bir ajandır. AD lezyonlarında az sayıda eozinofil bulunsada, eozinofil granül proteinlerinden "major basic protein" in dermal birikim göstermesi, inflammatuar reaksiyonda eozinofillerin de önemli rol oynadığını ortaya koymaktadır. Bu verilerden yola çıkan Hannuksela ve arkadaşları, erişkin AD olgularında yaptıkları doz karşılaştırmalı, çift-kör bir çalışmada; cetirizine'in AD'deki etkinliğinin yüksek dozlarda belirgin artış gösterdiğini, en iyi yanıtın ise 40 mg/gün dozunda alındığını saptamışlardır.⁶⁷ Yaşları 6-12 arasında değişen AD'li 22 çocuk hastayı sekiz hafta süreyle, çift-kör plasebo-kontrollü biçimde tedavi eden La Rosa ve arkadaşları 5-10 mg/gün dozlarında, belirgin bir yan etki olmaksızın, pruritus ve diğer kutanöz problemlerin büyük ölçüde azaldığını belirtmektedirler.⁶⁸

İmmünomodülasyon yapıcı özellikleri olduğu saptanan, (bir histamin tip-2 reseptör antagonisti olan) ranitidine de AD'de denenmiştir. Oral ranitidine+ topikal betametazon kombinasyonunun, plasebo+ topikal

betametazon kombinasyonundan daha üstün olduğu ve ellerdeki ekzematöz erüpsiyonların daha çok sayıda hastada (ranitidine: 17/23 ve plasebo: 8/24) hızla gerilediği gözlemlenmiştir.⁶⁹

• **Ketotifen:** Mast hücre stabilizatörü olarak bilinen ve anti-allerjik/anti-anafilaktik özellikleriyle, astma'dan besin allerjilerine dek pek çok allerjik hastalığın edavisinde kullanılan ketotifen'in AD'deki yeri konusunda, özellikle pediatrik hasta gruplarında pek çok çalışma yapılmış, yararlı sonuçlar verdiği ortaya konulmuştur.³⁶ 1992 yılında Iikura ve arkadaşları, astma düşündürecek herhangi bir bulgusu olmayan 121 AD'li infantı iki gruba ayırmışlar; birinci gruptaki 61 hastaya oral ketotifen, diğer 60 olguya ise plasebo vermişlerdir. Birinci yıl sonunda ketotifen alan grupta astma gelişen hastaların oranı %13.1, plasebo alan diğer grupta ise %41.6 olarak saptanmıştır.⁷⁰

Kliniğimizde KÜ ve AD'li olgularda yüksek dozlarda (4 mg/gün) ve uzun süreli kullanımda bile herhangi önemli bir yan etki gözlemlenmediğimiz bu ajanın, çocukluk çağı AD'lerinde erken dönemde kullanılmaya başlanmasının akılcı olacağı görüşündeyiz.

• **Kromolin sodyum:** Günümüzde oral kromolin sodyum kullanımı çok azalmıştır. Oral yoldan besin allerjilerinde uygulanan bu ajanın, yine besinlerle agrave olan ve çeşitli besinlere karşı RAST pozitifliğinin saptandığı çocukluk çağı AD'lerinde iyi sonuçlar verdiği belirtilmektedir.⁷¹

• **Siklosporin A:** Şiddetli ve uzun süreli oral kortikosteroid tedavisi gerektiren .AD olgularında oral siklosporin kullanımı ile çok yararlı sonuçlar alınmıştır. Sağlıklı, normotansif, herhangi bir renal ya da kardiyovasküler sorunu olmayan hastalar için önerilen başlangıç dozu 5 mg/kg/gün'dür. İyileşmenin bir kaç gün ile iki hafta arasında başladığı, ama hipertansiyon, renal fonksiyon bozukluğu, intertisyal fibrozis gibi önemli yan etkiler, uzun süren tedavilerde hemen her zaman gelişebileceğinden, tedavi süresinin 3-6 ayı geçmemesi önerilmektedir (33). Sepp ve Fritsch, tedaviye dirençli AD'li üç olguda, yüksek doz oral siklosporin ile tedaviye başlayıp, yavaş yavaş 0.5-0.7 mg/kg/gün idame dozuna inerek tedaviyi sırasıyla 22, 29 ve 44 ay sürdürmüşlerdir. İç olguda da belirgin klinik iyileşme gözlemlediklerini ve yan etkilerin önemsenmeyecek düzeyde olduğunu belirten araştırmacılar, uzun süre düşük doz oral siklosporin tedavisiyle total-subtotal remisyonlar sağlanabileceği görüşündedirler.⁷² Munro ve arkadaşları 15 AD'li olgunun yedi

tanesinde 5 mg/kg/gün dozunda oral siklosporin tedavisine başlamış, iki hafta süren bu dönemden sonra, yine ikişer hafta süreyle; 4,3,2 ve 1 mg/kg/gün dozuna dek inmişlerdir. Sekiz olguluk ikinci gruba ise önce iki hafta süreyle hergün, daha sonra ise iki, üç, dört ve beş günde bir, yine ikişer haftalık sürelerle 5 mg/kg/gün sabit dozda ilaç tedavisi uygulandığı belirtilmektedir. Araştırmacılar, intermittan ilaç alan ikinci grupta klinik kontrolün daha iyi sağlandığını gözlemlemişlerdir.⁷³

Siklosporin pediatrik AD olgularında da kullanılmıştır. Yaşları 2-16 arasında değişen 27 AD'li çocuğu, altı hafta süreyle 5 mg/kg/gün dozunda oral siklosporin ile tedavi eden Berth-Jones ve arkadaşları, bu ajanın, kısa süreli kullanımlarda çocuklarda da etkili ve güvenli olduğu görüşündedirler.⁷⁴ Ancak oral siklosporinin çocuklarda kullanımı konusunda yeterli veri birikimi bulunmamaktadır.

AD'li olgularda oral siklosporin kullanılırken, eritromisin ve anti-fungal ajanlar gibi, siklosporin metabolizmasını bozabilecek ilaçların birlikte kullanılmasından kaçınılmalı; hastalar kutanöz infeksiyonlar yönünden (s.aureus ve herpes simplex) dikkatle izlenmelidir.⁷⁵

• **İnterferonlar:** Azalmış IFN-gamma üretiminin, artmış IgE düzeylerinden sorumlu olduğu hipotezinden yola çıkılarak şiddetli AD olgularında, IFN-gamma kullanılmıştır. 1993 yılında 83 AD'li hastanın katıldığı, 12 haftalık, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, metrekareye 50 mikrogram dozunda rekombinant IFN-gamma (hergün) SC injeksiyon yoluyla kullanılmıştır. Semptom skorları ve klinik tabloda %50'den fazla düzelleme, IFN grubunda 43 hastanın 20'sinde, plasebo grubunda ise 40 hastanın 8'inde gözlemlenmiştir. Yan etkilerin de hafif düzeyde olması, bu ilacın güvenli bir ajan olduğunu ortaya koymaktadır.⁷⁶ Şiddetli AD'li iki çocukta dört hafta süreyle uygulanan IFN-gamma tedavisinin iyi tolere edildiği ve klinik düzelleme sağlandığı bildirilmiştir.⁷⁷ Hem kısa, hem de uzun süreli kullanımlarda güvenli olmasına karşın, bu ajanın etkinliği ve AD'deki yeri tam olarak ortaya konulabilmiş değildir. 1995 yılındaki bir çalışmada, klinik etkinlik yönünden, konvansiyonel yaklaşımlardan farklı olmadığı belirlenmiştir.⁷⁸ Oldukça pahalı olması bir diğer dezavantajdır.

IFN-alfa, AD olgularında genelde iyi sonuç vermemiştir.⁷⁵ Pung ve arkadaşları, IFN-gamma ve IFN-alfa'nın dönüşümlü, ya da kombine kullanımının yararlı olabileceği üzerinde durmaktadırlar.⁷⁹ Kronik myeloid lösemi, kronik hepatit B ve kronik hepatit C tanılarıyla, beş AD'li ço-

cuğu, uzun süre, 3-6 milyon IU/gün dozunda IFN-alfa tedavisine alan Kimata ve arkadaşları, çocuklardaki lösemi ya da hepatitin gerilemesinin yanısıra, dört hafta içinde AD lezyonlarında da belirgin iyileşme olduğunu, 22 haftada ise hemen hemen tam remisyona sağlandığını belirtmekte ve IFN-alfa ile bildirilen başarısız sonuçların dozaj yetersizliğinden kaynaklanmış olabileceği üzerinde durmaktadırlar.⁸⁰

Sitostatikler: Her hafta, dört gün süreyle 2.5 mg/gün MTX kullanılması, ağır AD'lilerde hızlı stabilize edici etki yaptığı öne sürülmektedir. Hastalar olası riskler yönünden dikkatle izlenmeli, en kısa zamanda (UV tedavisi gibi) diğer tedavi yaklaşımlarına geçilmelidir.³³

AD'de azathioprinin de yararlı etkileri gösterilmiştir. Etkisi geç başlamaktadır. En az altı hafta süreyle 100-200 mg/gün dozunda uygulanmadan tedavi kesilmemeli; bu arada doz-bağımlı bir yan etki olan kemik iliği supresyonu yönünden dikkatli olunmalıdır. Ucuz ve monitörizasyonunun kolay olması nedeniyle, ağır ve tedavilere dirençli AD olgularında ilk sistemik tedavi seçeneği olarak siklosporinden daha uygun bir ajan olduğunu öne sürenler vardır.⁸¹

Timik hormon ekstraktları (timostimulin): TP-1, timopietin: TP-5): Timusun ürettiği peptid hormonlar, AD'deki çeşitli immünolojik anormallikleri geriye döndürmektedirler. Yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda subkütan yoldan, haftada ortalama üç kez uygulanan bu hormonların, AD'li olguların %20-25'inde etki gösterdiği bildirilmektedir.^{33,75} Tedaviye dirençli AD'li olgularda, diğer topikal ilaçlarla kombine edilerek kullanılabilen bu ajanların AD tedavisindeki yeri konusundaki çalışmalar henüz istenilen düzeyde değildir.

"Chinese Herbal Mixtures": Çin'de bitkisel kökenli ilaçların kullanımının en az 2000 yıllık geçmişi vardır. Bireyde varolan hastalığı değil de, bireyi tümüyle tedavi etmeyi hedefleyen geleneksel Çin tıbbı, felsefi alanda birbirlerine karşıt olan, ama aynı zamanda birbirlerini tamamlayan güçlerin etkinliğine dayanmaktadır. Tedavi ile zararlı olan ortadan kaldırılır ve yaşamın temelini oluşturan "yin-yang" dengesi yeniden kurulur.

Yaygın, likenifiye, papül ya da plaklarla kendini gösteren; aktif infeksiyon ve eksudasyonun bulunmadığı AD'li olgularda tercih edilen bitkisel karışımlar, dekoksasyon biçiminde her gün taze olarak hazırlanır ve içildikten sonraki bir saat içinde bir şey yenilmez.⁸² Karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda, gebelerde ve emziren kadınlarda bu karışımların kullanılmaması önerilmektedir.^{63,82}

Yapılan plasebo kontrollü çalışmalar, Çin kökenli bitkisel karışımlarla yapılan tedavinin AD'li olgularda remisyon sağladığını ortaya koymuştur. Adrenokortikal stimülasyon yaptığı, endojen kortikosteroidlerin etkilerini enzim ya da reseptör düzeyinde stimüle ettiği, prostaglandin-lökotrien yolaklarında üretilen inflamatuvar mediatörlerin üretimini azalttığı ya da sitokinler üzerinde etkili olduğu gibi çeşitli varsayımlarla etki mekanizmaları açıklanmaya çalışılan bu spekülatif tedavi yaklaşımının etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Yapılan oldukça yeni bir çalışmada, bitkisel tedaviyle lezyonel deride IL-4 mRNA ekspresyonunun azaldığı ortaya konulmuştur.⁸³ Son yıllarda bu tedavi yönteminin; antijen sunan hücre sayılarını azalttığı, IgE reseptör ekspresyonunu modüle ettiği ve lezyonel derideki T lenfositlerin ("memory T cell") fenotiplerini değiştirdiği üzerinde durulmaktadır.⁸²

Fototerapi:

Son yıllarda fototerapide değişik yaklaşımlar gündeme gelmiştir. Akut alevlenmeler gösteren şiddetli AD olgularında, yüksek doz UVA1 (340-400 nm) ya da PUVA önerilmektedir. Hastalığın kronik fazında ise; klasik UVA/UVB, 311 nm UVB ya da düşük doz UVA1 uygulaması seçkin fototerapötik modifikasyonlardır.⁸⁴ PUVA uygulaması ile derideki inflamatuvar hücre infiltrasyonunun azaldığı, epidermal kalınlaşmanın normale dönmeye başladığı belirtilmektedir. UVB'nin ise Langerhans hücre fonksiyonlarını baskıladığı, mast hücrelerinden mediatör salınımını azalttığı ve stafilokoklar üzerine antimikrobiyal etki gösterdiği saptanmıştır.^{37,85,86} Ekstrakorporal fotoferez konusundaki çalışmalar henüz yetersizdir.⁸⁷

Fototerapi, özel teknik donanım ve özenli hasta monitörizasyonu gerektiren bir yöntemdir. Özellikle bir "steroid sparing" ajan olarak etkinliği dermatologlarca gözardı edilmemelidir.

İmmünoterapi:

Ev tozu mite'larına karşı duyarlılık gösteren ekstrensek AD olgularında, uygun eliminasyon önlemlerinin klinik iyileşme sağladığı bildirilmektedir.⁸⁸ Klasik desensitizasyon yöntemlerinin etkinliği konusunda çelişkili sonuçlar alınmıştır. İstelik, klasik immünoterapi AD lezyonlarını agrave edebilmektedir.⁸⁹ Bunun üzerine "allerjen-antikor" kompleksleriyle immünoterapi yapılması gündeme gelmiştir. Belçika'da Leroy ve

arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, otolog spesifik antikorlarla, ev tozu mite allerjenlerini (Der p I ve Der p II) bir kompleks biçiminde intradermal enjeksiyonlarla uygulamış; AD semptomlarının bir kaç hafta içinde azalmaya başladığını, birinci yıl sonunda olguların %82'sinde, ortalama %83 iyileşme gözlemlediklerini bildirmişlerdir.⁹⁰ 1995 yılında benzeri bir çalışmayı spesifik antikor fragmanları kullanarak yineleyen⁹¹ bu grubun çalışmaları ilgi çekicidir. Her hasta için ayrı otolog spesifik antikor hazırlanımı gerektirmesi yöntemin dezavantajını oluşturmaktadır. Ancak dermatoallerjistler için oldukça umut verici ve cesaretlendirici olduğu da yadsınamaz.

ALLERJİK KONTAKT DERMATİT

Allerjik kontakt dermatit (AKD), sık karşılaşılan bir inflamatuvar deri hastalığıdır. Allerjen eliminasyonu ve topikal/sistemik kortikosteroid kullanımı güncelliğini korumaktadır. Deri immün sisteminin ve immünolojik olayların hücresel/moleküler düzeyde incelenmesine ve yeni verilere koşut olarak, geç tip hipersensitivite reaksiyonlarını baskılamaya yönelik yeni ajanların kullanımına ilişkin çalışmalar da yavaş yavaş ortaya çıkmaktadır.

AKD tedavisi bazen çok zor olmaktadır. İnsan derisinin her geçen gün daha fazla allerjen ve haptenle karşılaşması, daha etkili ve selektif tedavi seçeneklerinin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Günümüzde, AKD'de kullanılan ya da kullanılabileceği düşünülen ajanlar ve tedavi yaklaşımları aşağıda sıralanmıştır (kortikosteroidler dışındaki tedavi ajanları henüz araştırma aşamasındadır).⁹²

1. Kortikosteroidler
2. Klasik immünosupresanlar (azathioprin ve siklofosfamid)
3. Siklosporin
4. FK 506 (tacrolimus)
5. UV
6. Pentoksifilin
7. Vitamin D3 deriveleri
8. Kalsiyum antagonistleri

9. Hiposensitizasyon

10. Alfa-melanosit stimüle edici hormon

11. Serotonin aktivitesini ya da salınımını inhibe eden ajanlar

12. Monoklonal antikorlar ve rekombinant sitokinler

13. Diğerleri

Burada kısaca, kortikosteroidler dışındaki diğer ajanları gözden geçireceğiz.

Klasik immünosupresanlar:

Yaygın immünosupresyon yapıcı etkileriyle azathioprin ve siklofosfamid, AKD'de uygun birer terapötik ajan sayılmazlar. Azathioprin T hücre fonksiyonlarını, hücrel immüniteyi ve B hücrelerinin antikor üretme fonksiyonlarını baskılar. Bu ajanın indüksiyon (sensitizasyon) fazında etkisi yoktur. Bunun aksine siklofosfamid hem indüksiyon, hem de efektör fazı inhibe eder. Bu iki ajanın, ağır myelotoksisiteye neden olabilmeleri nedeniyle, AKD tedavisinde yerleri kısıtlıdır.⁹³

Siklosporin:

Myelotoksik olmadığı ve selektif olarak T-helper lenfositleri etkilediği için, nefrotoksik etkisi ve uzun süre kullanılabilirliği konusundaki belirsizliğe karşın, AKD'de klasik immünosupresanlardan daha üstün olduğu tartışılmaz.

Siklosporinin AKD'deki etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Ağır, kronik el ekzeması olgularında topikal kortikosteroid kullanımının ana tedavi yaklaşımı olduğu, ancak bazen bu ajanların yetersiz kaldığı, ya da taşıflaksi gelişimi sonucu etkinliklerinin ortadan kalktığı gerçeğinden yola çıkan Granlund ve arkadaşları, kronik el ekzeması olan 41 olguyu, çift-kör düzenlenen bir çalışmada, iki gruba ayırarak topikal betametazon-17,21-dipropionat ya da düşük doz (3 mg/kg/gün) oral siklosporin ile altı hafta süreyle tedavi etmişlerdir. Tedavi etkinliği ve tedavi sonrası nüks yönünden her iki grup arasında anlamlı bir farklılık olmadığını, oral siklosporine bağlı önemli bir yan etki gelişmediğini belirten araştırmacılar; klasik tedavilere yanıt vermeyen, ağır kronik el ekzemalarında, düşük doz siklosporin kullanımının iyi bir alternatif olduğu görüşündedirler.⁹⁴

Siklosporinin topikal formları hazırlanıp kullanılmış, ancak hem AKD, hem de AD olgularında etkisiz olduğu saptanmıştır.⁹⁵

FK 506 (tacrolimus):

Tacrolimus, "*streptomyces tsukubaensis*" cinsi mantarların ürettiği yeni bulunan bir immünosupresan makroliddir. Bu ajanın T hücre aktivasyonunda sinyal iletilen bir faktör olan, protein fosfataz yapısındaki "calcineurin"i inhibe ettiği, bir dizi sitokinin ve lökotrienlerin sentezini baskıladığı bildirilmektedir.⁹² Psoriasis ve AD gibi inflamatuvar deri hastalıklarında etkinliği gösterilen bu ajanın AKD'de topikal kullanımı başarılı sonuçlar vermiştir.⁹⁶

UV tedavisi:

Sitokin dengelerini değiştirerek immünosupresyon yapıcı etkileriyle UV, dermatolojide yaygın kullanım alanı bulmuştur. AKD'de UV kullanımını konusundaki çalışmalar genelde UVB üzerinde yoğunlaşmıştır. Etki mekanizmaları üzerine pek çok şey söylenebilir. Bunlardan en önemlisinin hücrelerdeki ICAM-1 ekspresyonu olduğu ileri sürülmüştür. AKD'de ICAM-1'in önemli bir yeri vardır. Keratinositlerdeki ICAM-1 ekspresyonu, yalnızca aktive T hücreleriyle değil, doğrudan allerjenlerle de uyarılabilmektedir. Yani aktive T lenfositler epidermiste belirmeden önce keratinositlerde ICAM-1 ekspresyonu ortaya çıkmaktadır. UVB'nin doza bağımlı olarak keratinositlerdeki ICAM-1 ekspresyonunu modüle ettiği saptanmıştır.⁹²

Pentoksifilin:

AKD'de İndüksiyon fazını izleyen "elicitation" fazında etkin rol oynayan TNF ("tumour necrosis factor")-alfa'yı inhibe edici etkisiyle, insanlardaki geç tip hipersensitivite reaksiyonlarında kullanım alanı bulabileceği düşünülen pentoksifilin, nikel duyarlılığı olan iki AKD'li olguda allerjik yama testi reaksiyonlarını azalttığı belirlenmiştir. Bu ajanın keratinositlerdeki ICAM-1 ve diğer adhezyon moleküllerinin (CD 11 a, CD 11 b, CD 11 c, CD 18) ekspresyonlarında "down-regulation" yaptığı bildirilmektedir.^{97,98,99}

Vitamin D3 deriveleri:

Özellikle kalsipotriolün AKD'de etkili olabileceği üzerinde durulmaktadır. Vitamin D3 derivelerinin, T hücre proliferasyonunu ve sitokin üretimini (IL-1, IL-2, IL-8 ve IFN-gamma) inhibe ettiği saptanmıştır.⁹²

Kalsiyum antagonistleri:

Pek çok fizyolojik olayda kalsiyum iyonlarının görev aldığı bilinmektedir. Kalsiyum antagonistlerinin, rekombinant sitokinlerin yönlendirildiği T lenfosit göçünü baskıladığı; topikal verapamilin tüberküline bağlı geç tip hipersensitivite reaksiyonlarını azalttığı ortaya konulmuştur.^{92,100}

Hiposensitizasyon:

Oral hiposensitizasyonun AKD'de etkili olabileceği bildirilmektedir. Bu yöntem bazı allerjenler için geçerli olup, antijene spesifik ve kısa etkilidir (aylarla ifade edilebilecek düzeyde). Kümülatif dozdan çok, tek dozda verilen allerjen miktarı önemlidir. Allerjenler non-toksik olmalı ve gastrointestinal kanaldan emilebilmelidir. Nikel ve urushiol ile yapılan deneysel çalışmalarda olumlu sonuçlar alınmıştır.^{101,102}

Alfa-melanosit stimüle edici hormon:

Farelerde alfa-MSH'nın akut inflamasyonu ve kontakt hipersensitiviteyi belirgin biçimde azalttığı saptanmıştır.

Serotonin aktivitesini ya da salınımını inhibe eden ajanlar:

Hayvan deneylerinde, serotonin aktivitesini ya da salınımını inhibe ettiği bilinen ajanların (metizerjid, rezerpin vb.) "challenge" işlemi öncesinde verilmesinin, AKD'nin erken ve geç fazlarında bloke edici etkinlik gösterdiği bildirilmektedir.⁹²

Monoklonal antikolar ve rekombinant sitokinler:

Sitokin antagonistleri (TNF-alfa antikoları; IFN-gamma ve IL-3' ekarşı gelişen antikolar) ve anti-ICAM-1 antikoları üzerinde durulmaktadır.⁹²

Diğerleri:

Bir 5-lipooksijenaz inhibitörü olan ETH 615, kolşisin ve bir mycotoxin olan T-2 toksinin topikal kullanımı konusunda deneysel çalışmalar vardır.⁹²

AKD'de rol oynayan immünolojik mekanizmalar hala tam olarak ortaya konulamamıştır. Bu açıdan bir KiÜ ya da AD ile karşılaştırılamasa bile, deneysel çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınması, karanlık bazı noktalar olduğunu kanıtlamaktadır. Siklosporin, FK 506 ve pentoksifilin AKD tedavisinin geleceği için umut verdiği söylenebilir, ancak çalışmalar henüz istenilen düzeyde değildir. Monoklonal antikorlar ve sitokinler konusunda da daha pek çok çalışmaya gerek vardır.

AKD ile ilgili literatür gözden geçirildiğinde, sonyıllarda fizyopatolojik mekanizmaların aydınlatılmasına ve yeni tedavi yaklaşımlarına yönelik araştırmaların, çeşitli ilginç olgu bildirilerinin ve lateks allerjisinin gündemde olduğu görülmektedir.

İlkemizde lateks allerjisi konusunda yapılmış çok az çalışma bulunmaktadır. Yaklaşık yarısı sağlık personeli olan 406 olguyu değerlendirerek yaptığımız bir araştırmada, sağlık personelinin %9.22'sinde lateksle yapılan deri testleri ("prick" test) pozitif bulundu. Bu kişilerde eldiven kullanımına bağlı kontakt dermatit ya da kontakt ürtiker vardı. Sonuçta, yüksek risk taşıyan sağlık personeline tarama testi olarak lateks deri testi yapılmasının uygun olduğu görüşüne vardık.¹⁰³

Son olarak, Danimarka'da, AKD hastalarına yama testi uygulanması sırasında gerekebilecek özel kontakt allerjenlerin kolayca sağlanabilmesi için 500'ü aşkın kontakt allerjenin uygun koşullarda kullanıma hazır bulunduğu bir "Allerjen Bankası"nın kurulduğunu anımsatalım.¹⁰⁴

Kaynaklar

- 1- Charlesworth EN. Urticaria and angioedema: a clinical spectrum. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76: 484-496.
- 2- Claveau J, Lavole A, Brunet C, et al. Chronic idiopathic urticaria: Possible contribution of histamine-releasing factor to pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 132-137.
- 3- Grant JA, Alam R, Lett-Brown MA. Histamine-releasing factors and inhibitors: historical perspectives and possible implications in human illness. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 863-893.
- 4- Brunet C, Bedard PM, Lavole A, et al. Allergic rhinitis to ragweed pollen. II. Modulation of histamine-releasing factor production by specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 87-94.

- 5- Claveau J, Lavole A, Brunet C, et al. Comparison of histamine-releasing factor recovered from skin and peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77: 475-479.
- 6- Huston D, Bressler R. Urticaria and angioedema. *Med Clin North Am* 1992; 76: 805-840.
- 7- Wassermann SI. Mast cell biology. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 590.
- 8- Greaves MW. Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995; 332: 1767-1772.
- 9- Grattan CEH, Wallington TB, Warin RP, et al. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria- a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol* 1986; 114: 583-590.
- 10- Leznoff A, Sussman GL. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: A study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 66-71.
- 11- Fiebiger E, Maurer D, Holub H, et al. Autoreactivity directed against the alpha-chain of Fc epsilon R I in IgG fractions of patients suffering from chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 436 (abstract).
- 12- Hide M, Francis DM, Grattan CEH, et al. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993; 328: 1599-1604.
- 13- Fiebiger E, Maurer D, Holub H, et al. Serum IgG autoantibodies directed against the alpha-chain of Fc epsilon R I: A selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients? *J Clin Invest* 1995; 96: 2606-2612.
- 14- Jones RR, Bhogal B, Dash A, et al. Urticaria and vasculitis: A continuum of histological and immunopathological changes. *Br J Derm* 1983; 108: 695-703.
- 15- Ormerod AD. Urticaria: Recognition, causes and treatment. *Drugs* 1994; 48: 717-730.
- 16- Hide M, Francis DM, Grattan CEH, et al. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria: New evidence suggests an auto-immune basis and implications for treatment. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 624-627.
- 17- Smith RJ, Burton JL. Oral challenge tests for urticaria- an ethical dilemma. *Br J Dermatol* 1994; 131: 583-584.
- 18- Zuberbier T, Czarnetzki BM. High response rate to additive- free diet in chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1996; 134: 1151-1165.
- 19- Şener O, Taşkapan O, Karaayvaz M, Ozangüç N. Kronik ürtikerli hastalarda etyolojik faktörlerin araştırılması. 1996; 38: 154-157.
- 20- Zuberbier T, Ifflander J, Semmler C, Henz BM. Acute urticaria: Clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol* (Stockh) 1996; 76: 295-297.
- 21- Good AP, Rockwood R, Schad P. Loratadine and ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1994; 74: 207.
- 22- Juhlin L. Nonclassical clinical indications for H1-receptor antagonists in dermatology. *Allergy* 1995; 50: 36-40.
- 23- Fradin MS, Ellis CN, Goldfarb MT, Voorhees JJ. Oral cyclosporine for severe chronic idiopathic urticaria and angioedema. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 1065-1067.
- 24- Barlow RJ, Black AK, Greaves MW. Treatment of Severe chronic urticaria with cyclosporin A. *Eur J Dermatol* 1993; 3: 273-275.
- 25- Harmanyeri Y, Taşkapan O, Doğan B, Çekmen S. Oral süklosporin tedavisine yanıt vermeyen iki kronik idiyopatik ürtiker olgusu (poster).I. *Çukurova Dermatoloji Günleri*. 16-18 mayıs 1996.
- 26- Gorenberg AE, Gorenberg D. Mesalamine in the treatment of severe refractory and corticosteroid dependent chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 334 (abstract).
- 27- Czarnetzki BM, Brechtel B, Braun-Falco O, et al. Topical tiacrylast, a potent mast cell degranulation inhibitor, does not improve adult atopic eczema. *Dermatology* 1993; 187: 112-114.

- 28- Czarnetzki BM, Algermissen B, Jeep S, et al. Interferon treatment of patients with chronic urticaria and mastocytosis. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 500-501.
- 29- Torrelo A, Harto A, Ledo A. Interferon therapy for chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 684-685.
- 30- Kanazawa K, Yaoita H, Tsuda F, Okamoto H. Hepatitis C virus infection in patients with urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 195-198.
- 31- Tebbe B, Geilen CC, Schulzke JD, et al. Helicobacter pylori infection and chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 685-686.
- 32- Bohmeyer J, Heller A, Hartig C, et al. Association of chronic urticaria with helicobacter pylori-induced antrum gastritis. *Hautarzt* 1996; 47:106-108
- 33- Hanifin J, Chan SC. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *Dermatologic Therapy* 1996; 1: 9-18.
- 34- Halbert AR, Weston WL, Morelli JG. Atopic dermatitis: Is it an allergic disease ?. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 1008-1018.
- 35- Wüthrich B. Atopic dermatitis. Allergy Manual. Ed. Rihoux JP. Brussels, UCB-Pharmaceutical Sector, 1992: 112-129.
- 36- Taşkapan O, Ozangüç N. Atopik dermatit: Patogenez ve tedavide yeni yaklaşımlar. *Deri Hast Frengi Arş.* 1995; 29: 139-146.
- 37- Hanifin JM. *Atopic dermatitis*. Eczema. Ed. Marks R. 1st ed. London, Martin Dunitz Ltd.,1992: 77-101.
- 38- Adachi Y, Onoue Y, Yamamoto J, et al. Increased frequency of CD-30-expressing CD 4+ T cells in blood of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 333 (abstract).
- 39- Cavagni G, Bruignon D, Fachetti F, et al. Atopic dermatitis in children: Expression of CD 30 in cutaneous biopsies and evaluation of serum levels of soluble CD 30. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 332 (abstract).
- 40- Bos JD, Sillevs Smitt JH. Atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1996; 7: 101-114.
- 41- Grewe M, Gyufko K, Schöpf E, Krutmann J. Lesional expression of interferon-gamma in atopic eczema. *Lancet* 1994; 343: 25-26.
- 42- Grewe M, Walter S, Gyufko K, et al. Analysis of the cytokine pattern expressed in situ in inhalant allergen patch test reactions of atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 407-410.
- 43- Czech W, Schöpf E, Kapp A. Soluble E-selectin in sera of patients with atopic dermatitis and psoriasis- correlation with disease activity. *Br J Dermatol* 1996; 134: 17-21.
- 44- Hirai S, Kageshita T, Kimura T, et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 and soluble E-selectin levels in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1996; 134: 657-661.
- 45- Czech W, Krutmann J, Schöpf E, Kapp A. Serum eosinophil cationic protein (ECP) is a sensitive measure for disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1992; 126: 351-355.
- 46- Mudde GC, VanReijssen FC, Boland GJ, et al. Allergen presentation by epidermal Langerhans cells from patients with atopic dermatitis is mediated by IgE. *Immunology* 1990; 69: 335-341.
- 47- Borkowski TA, Sampson HA. A combined dermatology and allergy approach to the management of suspected food allergy. *Dermatological Therapy* 1996;1: 38-50.
- 48- Majamaa H, Miettinen A, Laine S, Isolauri E. Intestinal inflammation in children with atopic eczema: Faecal eosinophil cationic protein and tumour necrosis factor-alpha as non-invasive indicators of food allergy. *Clin Exp Dermatol* 1996; 26: 181-187.

- 49- Bruijnzeel- Koomen CA, Mudde GC, Bruijnzeel PL. The presence of IgE molecules on epidermal Langerhans cells in atopic dermatitis and their significance for its pathogenesis. *Allergy Immunol* 1989; 21: 219-223.
- 50- Clark R, Adinoff A. Aeroallergen contact can exacerbate atopic dermatitis: Patch test as a diagnostic tool. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 863-869.
- 51- Chan SC, Kim JW, Henderson WR, et al. Altered prostaglandin E₂ regulation of cytokine production in atopic dermatitis. *J Immunol* 1993; 151: 3345-3352.
- 52- Ohmen JD, Hanifin JM, Nickoloff BJ, et al. Overexpression of IL-10 in atopic dermatitis: Contrasting cytokine patterns with delayed-type hypersensitivity reactions. *J Immunol* 1995; 154: 1956-1963.
- 53- Kallman BA, Kolb H, Hüther M, et al. Interleukin-10 is a predominant cytokine in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1133-1134.
- 54- Neuber K, König W, Ring J. Staphylococcus aureus and atopic eczema. *Hautarzt* 1993; 44: 135-142.
- 55- McFadden JP, Noble WC, Camp RD. Superantigenic exotoxin-secreting potential of staphylococci isolated from atopic eczematous skin. *Br J Dermatol* 1993; 128: 631-632.
- 56- Imayama S, Shimozono Y, Hoashi M. Reduced secretion of IgA to skin surface of patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 195-200.
- 57- Back O, Scheynius A, Johansson SGO. Ketoconazole in atopic dermatitis: Therapeutic response is correlated with decrease in serum IgE. *Arch Dermatol Res* 1995; 287: 448-451.
- 58- Hagermark Ö, Wahlgren CF. Itch in atopic dermatitis: The role of histamine and other mediators and the failure of antihistamine therapy. *Dermatological Therapy* 1996; 1: 75-82.
- 59- Kimata H, Hiratsuka S. Effect of topical cromoglycate solution on atopic dermatitis: Combined treatment of sodium cromoglycate solution with the oral anti-allergic medication oxatomide. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 66-71.
- 60- Drake LA, Fallon JD, Sober A, et al. Relief of pruritus in patients with atopic dermatitis after treatment with topical doxepin cream. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 613-616.
- 61- Cremer B, Kohlms C, Czarnetzki BM. Topical interferon alpha in atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1995; 5: 153-156.
- 62- Boguniewicz M, Leung DYM, Fiedler V, et al. Treatment of pediatric atopic dermatitis (AD) with tacrolimus ointment (TO). *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 478 (abstract).
- 63- Ring J, Brockow K, Abeck D. The therapeutic concept of "patient management" in atopic eczema. *Allergy* 1996; 51: 206-215.
- 64- Hanifin JM, Chan SC, Cheng JB, et al. Type 4 phosphodiesterase inhibitors have clinical and in vitro anti-inflammatory effects in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1996; 107: 51-56.
- 65- Sonenthal KR, Grammer LC, Patterson R. Do some patients with atopic dermatitis require long-term oral steroid therapy? *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 971-973.
- 66- Michel L, De Vos C, Rihoux JP. Inhibitory effect of oral cetirizine on in vivo antigen-induced, histamine and PAF-acether release and eosinophil recruitment in human skin. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 82: 101-108.
- 67- Hannuksela M, Kalimo K, Lammintausta K, et al. Dose ranging study: Cetirizine in the treatment of atopic dermatitis in adults. *Ann Allergy* 1993; 70: 127-133.
- 68- La Rosa M, Ranno C, Musarra I, et al. Double-blind study of cetirizine in atopic eczema in children. *Ann Allergy* 1994; 73: 117-122.
- 69- Veien NK, Kaaber K, Larsen PO, et al. Ranitidine treatment of hand eczema in patients with atopic dermatitis: A double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 1056-1057.

- 70- Iikura Y, Naspitz CK, Mikawa H, et al. Prevention of asthma by ketotifen in infants with atopic dermatitis. *Ann Allergy* 1992; 68: 233-236.
- 71- Businco L, Cantani A. Oral sodium cromoglycate in the management of atopic dermatitis in children. *Allergy Proc* 1991; 12: 333-338.
- 72- Sepp N, Fritsch PO. Can cyclosporin A induce permanent remission of atopic dermatitis? *Br J Dermatol* 1993; 128: 213-216.
- 73- Munro CS, Levell NJ, Shuster S, et al. Maintenance treatment with cyclosporin in atopic eczema. *Br J Dermatol* 1994; 130: 376-380.
- 74- Berth-Jones J, Finlay A, Zaki I, et al. Cyclosporine in severe childhood atopic dermatitis: A multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 1016-1021.
- 75- Rothe MJ, Grant-Kels JM. Atopic dermatitis: An update. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 1-13.
- 76- Hanifin JM, Schneider LC, Leung DYM, et al. Recombinant interferon gamma therapy for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 189-197.
- 77- Horneff G, Dirksen U, Wahn V. Interferon-gamma for treatment of severe atopic eczema in two children. *Clin Invest* 1994; 72: 400-403.
- 78- Nishioka K, Matsunaga T, Katayama I. Gamma-interferon therapy for severe cases of atopic dermatitis of the adult type. *J Dermatol* 1995; 22: 181-185.
- 79- Pung YH, Vetro SW, Bellanti JA. Use of interferons in atopic (IgE-mediated) diseases. *Ann Allergy* 1993; 71: 234-238.
- 80- Kimata H, Akiyama Y, Kubota M, Furusho K. Interferon-alpha treatment for severe atopic dermatitis. *Allergy* 1995; 50: 837-840.
- 81- Lear JT, English JSC, Jones P, Smith AG. Retrospective review of the use of azathioprine in severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 642-643.
- 82- Rustin MHA, Poulter L. Chinese herbal therapy in atopic dermatitis. *Dermatological Therapy* 1996; 1: 83-93.
- 83- Benarjee P, Xu X-J, Poulter LW, Rustin MHA. T cell subset activity and circulating CD 30 levels in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* (in press).
- 84- Krutmann J. Phototherapy for atopic dermatitis. *Dermatological Therapy* 1996; 1: 24-31.
- 85- Ogawa H, Yoshiike T. Atopic dermatitis: Studies of skin permeability and effectiveness of topical PUVA treatment. *Pediatr Dermatol* 1992; 9: 383-385.
- 86- Jekler J, Bergbrant IM, Faergemann J, Larko O. The In vivo effect of UVB radiation on skin bacteria in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* (Stockh) 1992; 72: 33-36.
- 87- Prinz B, Nachbar F, Plewig G. Treatment of severe atopic dermatitis with extra corporal photopheresis. *Arch Dermatol Res* 1994; 287: 48-52.
- 88- Kort HSM, Koers WJ, van Nes AMT, et al. Clinical improvement after unusual avoidance measures in the home of an atopic dermatitis patient. *Allergy* 1993; 48: 468-471.
- 89- Current status of allergen immunotherapy. Shortened version of a World Health Organisation/ International Union of Immunological Societies working group report. *Lancet* 1989; 1: 259-261.
- 90- Leroy BP, Boden G, Lachapelle JM, et al. A novel therapy for atopic dermatitis with allergen-antibody complexes: A double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 232-239.
- 91- Leroy BP, Jacquemin MG, Lachapelle JM, et al. Allergen-sensitive atopic dermatitis is improved by injections of allergen combined with F(ab)2 fragments of specific antibodies. *Br J Dermatol* 1995; 132: 599-603.

- 92- Funk JO, Maibach HI. Horizons in pharmacologic intervention in allergic contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 999-1014.
- 93- Ho VC, Zloty DM. Immunosuppressive agents in dermatology. *Dermatol Clin* 1993; 11: 73-85.
- 94- Granlund H, Erkkö P, Eriksson E, Rettamo S. Comparison of cyclosporine and topical betamethasone-17,21-dipropionate in the treatment of severe chronic hand eczema. *Acta Derm Venereol* (Stockh) 1996; 76: 371-376.
- 95- De Rie MA, Meinardi MMHM, Bos JD. Lack of efficacy of topical cyclosporin A in atopic dermatitis and allergic contact dermatitis. *Acta Derm Venereol* (Stockh) 1991; 71: 452-454.
- 96- Lauerma AI, Maibach HI, Granlund H, et al. Inhibition of contact allergy reactions by topical FK 506. *Lancet* 1992; 1: 556.
- 97- Piguet PF, Grau GE, Hauser C, et al. Tumor necrosis factor is a critical mediator in hapten induced irritant and contact hypersensitivity reactions. *J Exp Med* 1991; 173: 673-679.
- 98- Schwarz T, Schwarz A, Krone C, et al. Pentoxifylline suppresses allergic patch test reactions in humans. *Arch Dermatol* 1993; 129: 513-514.
- 99- Neuner P, Klosner G, Schauer E, et al. In vivo effects of pentoxifylline on ICAM-1 expression and TNF-alpha production by peripheral blood mononuclear cells. *Arch Dermatol Res* 1993; 285: 53 (abstract).
- 100- McFadden J, Bacon K, Camp R. Topically applied verapamil hydrochloride inhibits tuberculin-induced delayed-type hypersensitivity reactions in human skin. *J Invest Dermatol* 1992; 99: 784-786.
- 101- Sjövall P, Christensen OB. Oral hyposensitization in allergic contact dermatitis. *Semin Dermatol* 1990; 9: 206-209.
- 102- Epstein WL, Byers VS, Frankart W. Induction of antigen specific hyposensitization to poison oak in sensitized adults. *Arch Dermatol* 1982; 118: 630-633.
- 103- Şener O, Taşkapan O, Harmanyeri Y, et al. Latex allergy in medical personnel. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1996; 7 (suppl.2): 177 (abstract).
- 104- Andersen KE, Rastogi SC, Carlsen L. The allergen bank: A source of extra contact allergens for the dermatologist in practice. *Acta Derm Venereol* (Stockh) 1996; 76: 136-140.

Vitiligo Tedavisinde Yeni Gelişmeler

Sezer Erboz

Vitiligo, melanosit yıkımını takiben meydana gelen pigment kaybı ile karakterize bir hastalık olup, Latince "vitium" (leke) kelimesinden türetilmiştir. Eski Mısır tarihçilerinden Ebers'in keşfettiği ve kendi adını taşıyan papirüslerde mevcut olan bilgilerden, bu hastalığın çok eski yıllardan beri bilinmekte olduğu anlaşılmaktadır.¹

Tüm ırklarda, ortalama insidansı % 1-2 olmak üzere, dünyada 40 milyon kişide mevcut olan vitiligo, her iki seksde eşit olarak görülür.^{1,2,3,4} Herhangi bir yaşta başlayabilir. En sıklıkla genç adultlerde, ortalama % 50 hastada 20 yaştan önce,² %25 olguda da 8 yaşından önce başlar. Bebeklikte çok nadir olsa da, konjenital vitiligo da tanımlanmıştır.³ Hastaların ortalama %30-40'ında pozitif aile anamnezi olup,^{1,2,3} genetik faktörün şüphesiz etkili olduğu bilinmekte ve kalıtımın poligenik yada penetransı değişken otozomal dominant genle olduğu düşünülmektedir.^{1,2} HLA çalışmaları, HLA-DR4 (siyah ırk), B-13 (Fas'lı Museviler), BW-35 (Yemen Musevileri) gibi bazı etnik spesifik belirleyicilere işaret etmektedir.¹

Kompleks bir etyolojiye sahip olan vitiligoda çeşitli teoriler öne sürülmektedir. İmmun hipotezi düşündüren deliller otoimmün hastalıklarla birlikte olması, inflamatuvar değişikliklerin gözlenmesi, ve otoantikorların belirlenmesi gibi verilerdir.¹ Lenfosit sayılarında azalma ve tabii öldürücü hücrelerde artma,⁵ T helper hücrelerde azalma⁵ veya artma⁶ ve Langerhans hücre sayılarında farklılıklar⁷ gibi değişiklikler de belirlenmiştir. Son sıralarda vitiligoda 40, 45, 75 ve 90 kDa moleküler ağırlıktaki hücre yüzey proteinlerinden oluşan melanosit antijenleri tanımlanmış⁸ ve bunlara karşı gelişen antimelanosit antikorlarının kompleman-ayarlı sitotoksiste ile bu hücreleri öldürebileceği bildirilmiştir. Ayrıca dolaşan bu pigment hücresi antikorlarının, vitiligolulardaki hastalık aktivitesiyle korele olduğu gösterilmiştir.⁹ Bu bulgular vitiligonun melanositlere bir otoimmün reaksiyon olarak geliştiği hipotezini desteklemektedir. Nöral hipoteze göre de melanositler için toksik olan veya melanogenezi inhibe eden nörokimyasal mediatörlerin komşu sinir uçlarından salınması sorumlu tutulmaktadır.^{1,2,3}

Self destruksiyon teorisine göre ise melanin sentezindeki bir ara ürün, melanin yıkımına neden olmakta yada toksik melanin prekürsörlerini yok eden tabii koruyucu mekanizmalardaki bir defekt bu olaya neden olmaktadır.^{3,10} Böylece vitiligo patogenezinin aydınlanabilmesi için bütün bu teorileri kapsayabilecek bir karma hipoteze ihtiyaç vardır.¹

Vitiligonun çeşitli büyüklüklerdeki maküllerindeki pigment kaybı kısmi veya komplet yada aynı alanda her ikisi birlikte (trikrom), hatta kuadrikrom (4. renk olarak maküler perifoliküler veya marjinal hiperpigmentasyon) gibi çeşitli varyasyonlar gösterir. Eritematö bordürü olan İnflamatuar tipler de tanımlanmıştır.^{1,2,4} Lezyonlar genellikle el dorsumu, yüz, boyun gibi güneş gören alanlarda, vücut kıvrımları ve orifisleri etrafında, kemik çıkıntıları üzerinde, genellikle simetrik olarak yerleşir.^{1,2,3} Fokal, segmental (dermatomal), jeneralize veya universal olabilir. Mukoza ve kılları da tutabilen bu hastalıkta gözlenebilen diğer kutan anomaliler lökotrişi, prematür gri saç, halo nevüs ve alopesi areata dır.¹ Vitiligoda göz ve kulak melanositleri de hasarlanabileceği için oftalmik¹¹ ve otik anomaliler¹² de görülür. Ayrıca vitiligo tiroid hastalığı, diabetes mellitus, Addison hastalığı ve pernisiyöz anemi için bariz bir risk taşımaktadır.¹

Tedavi

Çok çeşitli klinik şekillerde, farklı lokalizasyonlarda, değişik yaşlarda ve vücut yüzeyinin farklı yüzdelerini kapsayan bu hastalığın tedavisi, hasta koşullarına göre çok çeşitli şekillerde uygulanmaktaysa da, günümüzde halen tam bir başarı elde edilememiştir. Spontan repigmentasyon hastaların ortalama %10-20'sinde,² sıklıkla güneş gören yerlerde ve daha ziyade genç hastalarda görülebilse de kozmetik açıdan tatmin edici sonuçlar çok nadirdir.^{1,2,3}

Hastaların öncelikle hekime güvenmeye ve hastalığını anlamaya ihtiyaçları vardır. Bazen sadece hastalığın açıklanması ve tedavi seçeneklerinin sıralanması, hasta için bir temin, yeterli bir güvence olmaktadır. Hastalara güneş engelleyici kullanmayı öğretilmeli, eğer isterlerse kozmetik veya boya kullanmaya cesaretlendirilmeli, repigmentasyon ve depigmentasyon seçenekleri anlatılmalıdır. Hastaya her seçeneğin avantajları ve sınırlamaları belirtilmelidir. Basılmış broşürler ve lokal destek grupları, diğer güvenilir bilgi kaynaklarıdır. Psikolojik danışmanlığın

yararları, özellikle güvensiz hastalar için çok önemlidir.¹

Güneş engelleyiciler hem güneş yanığı ve ardından gelen Köbnerizasyondan koruyacaktır, hem de normal ten renginin koyulaşmasını sınırlandırarak çift yönden etkili olurlar.^{1,13} Vitiligolu hastalar için güneş koruyucu faktörü (SPF) 30'dan fazla ve UVA fotokoruyucu faktörü (APP) %80' den fazla olan güneş engelleyiciler ve özellikle "opaque" olanlar en iyi seçimdir.^{1,14}

Kozmetikler içinde standart makyaj malzemeleri, boyalar ve hızlı-esmerleşme sağlayan preparatlar sayılabilir. Vitadye (ICN/Elder) kolayca uygulanabilen, sürtünmeyle çıkmayan fakat zamanla, yavaş yavaş yok olan tek renkli bir sıvı boyadır. Dihidroksiaseton içeren hızlı-bronzlatıcı preparatlar, bazı hastalarda daha iyi renk uyumu sağlar ve çeşitli renk tonları mevcuttur. örtücüler arasında Lydia O'Leary (covermark-Clinique), Dermablend (Flori Roberts) çeşitli cilt tonlarıyla uyum sağlayan, yıkanarak değil, silerek çıkarılan kozmetikler arasında yer alırlar. Hastalara kozmetik kullanımının vitiligonun ilerlenmesine neden olmayacağı, ne de diğer tıbbi tedavi seçeneklerini engellemeyeceği anlatılmalıdır.^{1,15}

Repigmentasyon

Normal melanin pigmentasyonunun, leze bölgede yeniden ortaya çıkmasını sağlayan çeşitli tedavi seçenekleri, medikal ve cerrahi metodlar şeklinde sıralanabilir:

A) Medikal Tedaviler

1) PUVA tedavisi:

Işığa duyarlandırıcı sistemik psoralenler (5-methoxypsoralen = 5-MOP, 8-methoxypsoralen = 8-MOP yada 4,5,8-trimethylpsoralen = TMP) ile UVA'nın birlikte kullanımı olan PUVA kemoterapisi ilk kez 1948 'de Mısırlı El Mofty tarafından kullanılmış ancak, halen güncel bir tedavi yöntemi olarak süregelmektedir.^{1,2} Aktif repigmentasyon için oral fotokemoterapinin, 10 yaşın üzerinde tedavi seçiminde halen altın standard olduğu bildirilmiştir.¹³ Oral PUVA tedavisi ile jeneralize olgularda genellikle 1 yıldan az olmamak şartıyla (ortalama 150-200 seans) yüz, boyun, gövde, üst kol ve bacaklarda %50-67 civarında cevap elde edilmektedir.^{1,16} Ülkemizde vitiligoda PUVA tedavisini kullanan Aktaş ve

ark. 71 hastada %56.7 oranında,¹⁷ Çolakoğlu ve ark. ise 40 hastada %97.5 oranında başarı bildirmişlerdir.¹⁸ Son sıralarda 5-MOP'in, 8-MOP'e göre bulantı ve fototoksisite gibi yan etkilerinin daha az olması ve aynı derecede etkili olması nedeniyle tercih edildiği bildirilmektedir.^{19,20} 5-MOP-PUVA ile tedavi edilen 36 vitiligolu hastada, ortalama 6-10 ay içerisinde %78 oranında repigmentasyon elde edilmiş, diğer psoralenlerin kullanımında olduğu gibi yüz ve gövdedeki lezyonlarda, ekstremitelerin distal bölümlerine göre daha etkin cevap alınmış ve 5-MOP fotokemoterapisinin vitiligoda etkili, güvenli ve faydalı bir tedavi olduğu bildirilmiştir.²¹ 8-MOP, 5-MOP ve TMP gibi furokumarinler bifonksiyonel psoralen derivelere aittir. Son sıralarda monofonksiyonel psoralenlerden çeşitli methyl angelicin'ler de araştırılmış ve angelin ile yapılan oral fotokemoterapinin, vitiligoda 8-MOP fotokemoterapisine eşit olduğu, ama daha az fototoksik, mutajenik ve karsinojenik olduğu bildirilmiştir.²¹ PUVA'nun psoriasis tedavisinde karsinojenik etkileri demonstre edilmiş, ama vitiligo tedavisinden sonra böyle bir etki yayınlanmamıştır. Ancak Buckley ve ark. 1996'da bildirdikleri bir yayında, vitiligolu hastalarında melaninin fotoprotektif etkisinin bulunmadığı vitiliginöz alanlarda, multipl keratozlar ve skuamöz hücreli karsinoma geliştiğini bildirmişlerdir.²²

On cm²'den küçük, izole maküller için endike olabilen topikal PUVA tedavisinde kullanılan 8-MOP ise oldukça fototoksik olup, uygulama sonrası en az 3 gün bu fotosensitivite sürmektedir.^{1,2,3,13} Ancak fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, 5-MOP ve 8-MOP benzer düzeyde pigment oluşturmuş ve bu nedenle eritem ve vezikülasyon gibi fototoksik yan etkilerin çok daha nadir olduğu 5-MOP ile yapılan topikal PUVA tedavisinin, vitiligoda tercih edilebileceği bildirilmiştir.²¹

PUVA ve epidermal otoplastiklerin kombine kullanımı son yıllarda ilk seçenek olarak bildirilmektedir. Bu yöntemde PUVA'ya rezistan bölgelerde lokalize, örneğin akral yerleşimli plaklar, greftleme öncesinde sıvı nitrojenle dondurularak alttaki dermisi hasarlamadan epiderminin dermoepidermal bileşkedeki ayrılması sağlanır. Ertesi gün genellikle kalça olarak seçilen verici bölgeden bir vakum pompası ve emici silindirlere oluşturulmuş bir aletle negatif basınç uygulanarak elde edilen epidermal otoplastikler, alıcı bölgeye nakledilerek suture edilir. Bir hafta sonra sütürler alınır ve üç hafta sonra da PUVA tedavisine başlanarak, greftlerden hızla bir lateral pigment yayılımı sağlanır. Komplet repigmentasyon genellikle 60 PUVA seansından sonra tamamlanır. Bu kombine tedavi-

nin en önemli avantajları skatris riskinin olmaması, sütür kullanımıyla greftlerin daha başarılı olması, tek başına PUVA tedavisiyle cevap alınamayan bölgelerde de başarılı olması, PUVA ile birlikte kullanıldığından tutulan tüm sahalarda total repigmentasyonun sağlanabilmesi ve hepsinden önemlisi de total UV dozunun 60-90 seans gibi çok bariz bir biçimde azaltılabilmesidir.^{23,24} Bu metod Hann ve ark. tarafından da kullanılmış ve stabil, inatçı vitiligo tiplerinde kolay, güvenli, ucuz ve etkin bir tedavi olarak bildirilmirtir.²⁵ Tek dezavantajı donör sahada bazen depigmentasyon yada Koebner fenomeninin oluşabilmesidir.²⁶

2) Khellin ve UVA veya güneş tedavisi:

Amni visnaga bitkısından elde edilen khellin, kimyasal olarak 8-MOP ile ilişkili bir furochromon'dur. Nuklear DNA ile fotokojugatlar oluşturarak melanositlerde hasarlanma ve bunun ardından gelen reperatif melanosit mitozu ve proliferasyonu ile vitiligoda etkili olmaktadır.²⁷ Oral veya topikal olarak ya UVA ile veya doğal güneş ile birlikte, bu hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Psoralenlerle kıyaslandığında khellin'in en önemli avantajı fototoksik olmayışı, en az psoralen tedavisi kadar etkili olması ve ev şartlarında kullanılabilmesidir.¹⁸ Bazı araştırmacılar oral veya topikal khellin ile UVA tedavisi uyguladıkları hastalarında % 57-70 oranında başarı elde etmişler ve bu yöntemin vitiligoda ümit verici bir tedavi olarak tanımlamışlardır.^{28,29} ABD'lerinde henüz FDA onayı alamamıştır.¹⁵ İn vitro çalışmalar khellin'in UV ışınlarının mutajenik etkisini artırdığını, hatta fareler üzerinde yapılan araştırmalar topikal khellin ve UVA'nın karsinojenik olduğunu, khellin ve güneş ışığının, 8-MOP ve güneş ışığına kıyasla daha da çok karsinojenik olduğunu, böylece risk taşıyan bir tedavi olduğunu belirlemiştir.³⁰

3) UVA ile kombine edilen L-fenilalanin:

Tirozin prekürsörü olan esansiyel aminoasitlerden L-fenilalanin (L-Phe) ile, ardından yapılan UVA ışınlanması, birkaç araştırmacı tarafından uygulanmış, %50 ve % 94 oranında cevaplar elde edilmiştir.^{31,32} Bu otörler L-Phe veya metabolitlerinin UVA tedavisiyle birlikte, melanositleri yada melanozom formasyonunu stimüle ettiğini düşünmüşlerdir. Bu konuda daha sonra yapılan çalışmalardan Rosenbach ve ark. iyi bir tedavi cevabı alamamış ve bu tedavi yöntemini taşıye etmemektedirler.³³ Buna karşılık Siddiqui ve ark. bu tedaviyle %60-70 civarında bir

cevap aldıklarını, optimal ilaç dozunun 50 mg/kg/ gün' ün altında olduğunu, daha yüksek dozlarda L-Phe plazma seviyelerinin artmasına rağmen klinik sonuçlarda daha fazla düzelme olmadığını ve vitiligo tedavisinde L-Phe'nin yerinin olduğunu ancak etkinliğinin ileri çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini bildirmişlerdir.³⁴

4) UVB ile kombine edilen psödokatalaz ve kalsiyum:

Vitiligo konusunda moleküler düzeydeki yeni anlayışa dayanarak Schallreuter ve ark. son sırada bir pilot çalışma yapmışlardır. Buna göre defektif tetrahidrobiopterin siklusu ve artan monoamin oksidaz A aktivitesi ile katalazın inaktive edilmesine bağlı olarak, tutulan epidermis hidrojen peroksit üretir. Buna ilaveten bu sırada etkilenen deride kalsiyum homeostazı da bozulur.³⁵ Hidrojen peroksit gibi serbest oksijen radikallerinin bir kısmı melanin molekülü tarafından inaktive edilirken, melanin molekülü aşırı yüklenerek melanosit için toksik etki yaratır.⁴ Böylece yetersiz katalazın psödokatalaz ile takviye edilmesi ile hidrojen peroksit üretimi engellenecek, kalsiyum ve UVB ışınımı ile birlikte etkin bir repigmentasyon oluşacaktır. Bu düşünceden hareketle yapılan bu pilot çalışmada 33 hastanın %90'ında yüz ve el dorsumunda komplet repigmentasyon oluşmuş ve 2 yıllık takip sonucunda da hiç bir rekürrens gözlenmemiştir.³⁵ Topikal psödokatalaz uygulaması ve kalsiyum ile kombine edilen UVB ışınımının ümit verici sonuçlar verdiği hususunda başka bir bildiri de Naeyaert tarafından yapılmıştır.¹³

5) Kortikosteroidler:

Topikal kortikosteroidler immunosupresif etkileriyle, özellikle izole makülleri mevcut olgular için etkin bulunmuştur.^{1,3} Lezyonların yerleşim yerlerine göre potensi değişmek üzere, genellikle steroid atrofisini engelleyecek tarzda intermittan şekilde,^{1,2,3} yüz ve gövde lokalizasyonunda birinci tercih olmak üzere kullanılırlar.¹³ Başarı oranları % 10-90 oranında değişmekte olup, parsiyel yada tam repigmentasyon sağlanabilmektedir.^{15,36} PUVA ile birlikte¹³ veya diğer seçeneklerle birlikte adjuvan tedavi biçiminde kullanılabilirler.¹

Sistemik kortikosteroidler vitiligonun progresyonunu durdurabilir ve hastaların büyük bir kısmında repigmentasyona neden olabilir, ancak istenmeyen yan etkiler de oluşturabilirler. Bu yan etkileri minimuma indirebilmek için Pasricha ve ark., hastalarına haftada üst üste ol-

mak üzere 2 gün, 5mg PO betametazon vererek 1-3 ay içinde %89 hastada progresyonu engellemişler, 2-4 ayda ise % 80 olguda repigmentasyon sağlamışlardır. Oral mini-puls tedavisi olarak adlandırdıkları bu yöntemin, vitiligonun progresyonunu engellediğini ve spontan repigmentasyonu da indüklediğini bildirmişlerdir.³⁷ Hann ve ark. ise vitiligoda antimelanosit otoantikörlerinin biyolojik önemini araştırmak için, vitiligolu ve kontrol hastalarında, otoantikörler ve kompleman ile ayarlanan melanosit sitotoksisitesinin yüzdesini ölçmüşler ve her iki grupta melanosit sitotoksisite yüzdelerinde bariz farklılık bulunduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca vitiligolu hastalarının sistemik steroid kullanımı öncesi ve sonrasındaki sitotoksisite yüzde değişikliklerinin bariz farklılık gösterdiğini ve bu yüzden sistemik steroid tedavisinden sonra vitiliginöz lezyonlardaki düzelmelerin, melanositlere karşı oluşan antikör-ayarlı sitotoksisitedeki azalmaya bağlı olduğunu belirtmişlerdir.³⁸

6) Seks steroidi-tiroid hormonu karışım tedavisi:

1995 yılında Japonya'dan Muto ve ark. jeneralize vitiligo olgularında seks steroidi-tiroid hormonu karışımı olan Metharmon-F tabletlerden günde 2 kez vererek başarılı sonuçlar aldıklarını bildirmişlerdir. Repigmentasyon oluşan deriyi histopatolojik olarak incelemişler ve melanosit sayılarında artış ile kertinositler içinde melanin granüllerini demonstre etmişlerdir.³⁹

7) Diğer medikal tedaviler:

İnsan plasenta ekstresi olan Melagenina ile ilk topikal uygulamalar Küba' da gerçekleştirilmiş ve %84'e varan oranlarda repigmentasyon elde edilmiştir. Bu tedavinin güneş ışınlarının çok yoğun olduğu bölgelerde daha olumlu cevap verdiği bildirilmektedir, ancak farklı bazı araştırmalara göre de etkisiz bulunmuştur. Halen etki mekanizması tartışmalıdır. Melanosit proliferasyonunu indüklediği, melanogenezi kolaylaştırdığı düşünülmektedir de, bu etki henüz kanıtlanamamıştır.^{18,40,41}

Glutamat gibi eksitatuvar aminoasitlerin melanosit kültürlerinde hücre proliferasyonunu azalttığı bilinmektedir. Ayrıca 125 vitiligo hastasında idrar ve kan glutamat seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir. Bu nedenle vitiligoda glutamat ile bir oksidatif hasarlanma olduğu düşünüülerek, glutamat antagonistleri ve glutamatın bölünmesini sağlayan B6 vitamini ile başarılı sonuçlar alınmıştır.⁴²

PUVA ile kombine bakır⁴³ yada minoksidil¹⁸ tedavisi, yalnız PUVA'dan üstün bulunmuştur.

B) Cerrahi tedavi

Vitiligolu bir hastada kıl folliküllerinde mevcut melanosit rezervuarı tamamen harab olmuşsa, çeşitli medikal tedavi yöntemlerine cevap vermeyecektir. İşte böyle olgularda seçici olmak kaydıyla cerrahi tedavi en dikedir. Burada amaç, pigment hücrelerinin biraraya gelip yayılmasıyla oluşacak repigmentasyon sağlayabilmek için, yeni melanosit kaynağını yaratmaktır. Ancak melanosit transplantasyonu yapmak için en önemli şart, melanosit yıkımına yol açan nedenlerin tam olarak inaktif olması, yani depigmente alanın stabil olma gerekliliğidir. Çünkü ancak o zaman yeni melanositler yaşayabilirler. Greftleme işlemini yapmaya karar vermeden önce melanosit transplantasyonuna karşı repigmentasyon cevabının olup olmayacağını saptayabilmek için 4 veya 5 adet 1-2mmlik minigreftler ile test yapılması tavsiye edilmektedir. Bu test pigment hücresi transplantasyonuna cevap verebilecek stabil vitiligolu hastaları ayırt etmede güvenilir bir metottur. Minigreft test ile yapılan aday seçimi, gereksiz işlemleri ortadan kaldırır ve donör ile alıcı bölgelerde başarısız cerrahi girişimlerde meydana gelecek estetik problemler de elimine edilmiş olur.⁴⁴

1) Greftleme:

Repigmentasyon amaçlı dört greftleme metodu tanımlanmıştır:^{45,46}

1. Epidermal emme greftleri
2. İnce Thiersch greftleri
3. Minigreftler
4. İn vitro kültür greftleri

Epidermal emme greftleri:

Epidermal membranların ya da epidermal hücre suspansiyonlarının kullanıldığı bir metottur.⁴⁵ Özellikle segmental olgularda başarılı bulunmuştur, ancak non-segmental olgularda, örneğin ekstremitelerde cevap yetersizdir.^{45,47} Epidermal greftleme iki aşamalı bir prosedürdür. Alıcı alanda, likid nitrojen ile veya topikal psoralen + UVA ile

oluşturulan büller, greftlemeden hemen önce açılarak epidermis ayrılır. Donör alanda, vakum pompasıyla uygulanan negatif basınç ve emme silindirler kullanılarak oluşturulan büller, periferden kesilerek epidermal greftler elde edilir ve alıcı alana yerleştirilir. Son sıralarda ise bu epidermal membranlar tripsinize edilerek hücre suspansiyonları hazırlanmakta ve alıcı alandaki bül açılmadan içine enjekte edilmektedir. Her iki yöntemde de yüzey yapışkan olmayan bir örtüyle kaplanarak 5 gün elastik bandajla kapatılır. Birkaç ay içinde repigmentasyon gerçekleşir,^{45,48} ancak her zaman biraraya karışmış ve komplet değildir.⁴⁷

İnce Thiersch greftleri:

Bu greftleme metodunda dermabrazyon ile donör alandan elde edilen 0.2 mm incelikteki dermoepidermal greftler, aynı yöntemle ve kalınlıkta soyulmuş alıcı depigmente alana nakledilerek non-adeziv bir örtüyle 5 gün süreyle kapatılır. Repigmentasyon greftlemeden kısa bir süre sonra gerçekleşir.⁴⁵ Oldukça hızlı, basit ve başarılı bir yöntemdir, ancak %14 oranında skatris gelişebilir. Bu nedenle araştırmacılar bu riskin ortadan kaldırılabileceği daha ince epitelial sheet greftler kullanarak bu metodu modifiye etmişlerdir. Yine dermabrazyonla fakat özel bir dermatom (Zimmer air dermatome) ile 0.125 mm incelikte, 5-10 cm eninde ve lezyonun eğerektirdiği uzunlukta elde ettikleri bu greftleri kullanan Kahn ve ark., el ve parmaklar gibi tedavisi güç alanlarda, skatris oluşmadan çok iyi sonuçlar elde etmişlerdir.⁴⁷

Minigreftleme:

Donör alandan sağlanan 1-1.2 mm çaplı minigreftlerin, aynı büyüklükte perforasyonların oluşturulduğu leze alana nakledilmesi işlemidir. İmplantlar birbirlerinden 3-4 mm aralıklı olarak yerleştirildikten sonra, minigreftlerin korunması için micropore gibi bir cerrahi örtüyle 15 gün süreyle kaplanır. örtü açıldıktan sonra yapılan kısa süreli güneş banyolarıyla, herbir minigreft etrafında repigmentasyon oluşur ve 3-6 ay içinde birbiri içine kaynaşırlar.⁴⁵ Otolog minigreftleme metodunun fokal ve segmental olgularda etkin olduğu bildirilmiştir.⁴⁹ Boersma ve ark. bu metodu vitiligo vulgarisli hastalarda uygulamışlar ve repigmentasyon oranını dijital imge analiziyle değerlendirerek, stabil olan vulgaris tipi olgularda da bu metodun etkin olduğunu bildirmişlerdir.⁵⁰

In vitro kültür greftleri:

Kronik gıdışlı bir dermatoz olan vitiligoda, depigmentasyon prosesi- nin duraksadığı ve akromik defektlerin stabil hale geçtiği dönemde bu tip greftler yararlı olmaktadır. Yüzeysel traşlama biyopsisi ile elde edilen otolog epidermal greftler, H-HEM (Hanks-minimal essential medium) ile 2-3 hafta kültüre edilerek genişletilir ve ml'de 1.2×10^6 hücre içeren epidermal hücre süspansiyonları elde edilir. Melanosit içeren bu kültüre implantlar, likid nitrojenle soyulmuş veya dermabraze edilmiş alıcı bölgeye nakledilir ve bir hafta kapatılır. 7-10 günde epitelize olan alanda, 4-6 ay içinde kalıcı bir repigmentasyon gelişir.^{45,51} Bir seansta geniş alanların tedavi edilebildiği bu metodu, pek çok otör denemiştir.

Löntz ve ark. 27 stabil veya aktif vitiligolu hastaya yüzeysel bir dermabrazyon ardından otolog kültüre melanosit süspansiyonu, melanosit-keratinosit kültürü veya epidermal sheetler ile tedavi etmişlerdir. Hastalık aktif olsun veya olmasın her 3 metoduyla da skatris oluşmadan aynı derecede başarı elde etmişlerdir. Ancak saf melanosit süspansiyonları kolay hazırlanması, geniş alanlara uygulanabilmesi ve en iyi kozmetik sonucu verecek şekilde homojen bir deri rengi oluşturması nedeni ile daha avantajlı bulunmuştur. Transplant alanlarını ultrast-rüktürel olarak da incelemişler ve melanositlerin tutulmamış deriye göre biraz daha yüksekte lokalize olması dışında bir farklılık bulamamışlardır. Sonuç olarak bu yöntemin geçerli bir tedavi metodu olduğunu, güvenli ve etkin olduğunu ve konvansiyonel tedavi metodlarına cevap vermeyen hastalarda aktif depigmentasyon olsa bile kullanılabileceğini savunmuşlardır.⁵²

Olsson ve ark. da 90 hastada melanositleri kültüre ederek otolog pigment hücresi transplantasyonunu başarı ile gerçekleştirdiklerini bildirmektedirler. Ayrıca işlem sonrası artık kalan kültüre melanositleri, ileride gerekirse aynı hasta için kullanmak üzere dondurarak saklamışlardır (cryostorage). 4 hastada 6-12 ay süreyle dondurdukları kültüre melanositleri, 1 hafta yeniden kültüre ederek alıcı bölgeye implante etmişler ve optimal repigmentasyon elde ettikleri için, tedavi sonrası artan melanositleri rutin olarak dondurduklarını bildirmektedirler.⁵³

Yine Olsson ve Juhlin yukarıdaki çalışmadan 1 sene sonra, aynı yöntemi uyguladıkları toplam 100 hastanın 40'ında %95-100, 32'sinde %65-94, 22'sinde %20-64 ve 6'sında %0-19 oranında repigmentasyon elde ettiklerini bildirmişler ve zaman alıcı bir metod olmasına rağmen,

lezyon total vücut yüzeyinin %30' unu aşmamışsa ve tutulan alanlar aktif değilse, değerli bir metod olarak tarif etmişlerdir.⁵⁴

Sonuç olarak invitro kültüre epidermal greftler pek çok otörce kabul görmüş ve günümüzde uygulanmaktadır.

2) Tatuaj:

Tatuaj diğer tedavi yöntemlerine rezistan olgularda, alternatif bir yöntem olarak tarif edilmiştir. Dudaklar, ekstremiteler uçları gibi inatçı bölgelerde, demir oksit kullanılarak sabit dermal bir mikropigmentasyon oluşturulan bu metodla, estetik sonuçlar iyidir. Ancak yabancı cisim ve allerjik reaksiyonuna ve Köbner fenomenine dikkat edilmesi vurgulanmaktadır.⁵⁵

3) Dermabrazyon ve 5-Fluorouracil

Dermabrazyon ardından topikal olarak uygulanan 5-Fluorouracil özellikle nonsegmental olgularda ve küçük alanlarda alternatif bir tedavi şeklidir.^{3,15,20} 5-Fluorouracilin vitiligoda etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, epitelizasyon tamamlandıktan sonra bu alana göç eden epidermal melanositlerin çoğalmasını stimüle ettiği, yine hastalık patogeneğinde rol oynayan epidermiste bulunan inhibitör ajan ve hücreleri ortadan kaldırdığı düşünülmektedir.^{20,56}

Bu metodu kullanan Tsuji ve ark. 28 hastanın 18'inde reepitelizasyon oluştuğundan sonraki 2 ay içinde komplet yada tama yakın repigmentasyon bildirmişlerdir.⁵⁶ Szekeres ve ark. ise 5 non-segmental vitiligo olgusunda olumlu, 2 segmental olguda da olumsuz cevap bildirmiştir.²⁰ Erboz ve ark. 4 hastanın 3'ünde epitelizasyonun tamamlanmasından 1 ay sonra repigmentasyon gözlemişler ve bu olayın 2 hastada vitiligo plağının merkezinden, diğer hastada da çevresinden başlayıp giderek yayıldığını bildirmişlerdir.⁵⁷

Depigmentasyon

Yaygın tutuluşlarda, diğer alternatif tedavilere dirençli olgularda bir tedavi seçeneğidir.^{1,2,4} Bu amaçla hidrokinon monobenzileter'in %20'lik kremiyle (MBEH), günde 2 kez uygulama ile 2-3 ayda depigmentasyon cevabı başlar ve 9-12 ayda tamamlanır. Ortalama %50 oranında gözle-

nen kuruluk, yanma, kaşıntı ve %14 oranında gözlenen kontakt dermatit gibi yan etkiler kullanımını sınırlamaktadır. Ayrıca depigmente edilen bu hastalar güneş yanıklarına maruz kalabilecekleri için, yüksek SPF/APP içeren opak güneş engelleyiciler ile korunmalıdırlar. Yine depigmente edilen bu tip hastalar¹ ve diğer vitiligolu hastalar için hem kozmetik kamuflaj amaçlı, hem de melanosit yıkımını önlediği söylenen karotenoidlerin (beta- karoten = Soltene), P.O. günde 30-60 mg kullanılması önerilmektedir.^{1,4}

Çocuklarda Vitiligo Tedavisi

Genelde çok küçük yaşlarda tedaviyi arzu eden çocuklar değil, anne ve babalardır. Ailelerin endişelerinin giderilmesi, varsa destek gruplarına katılımının sağlanması ve ancak çocuğun olayı kavradığı ve tedavi istediği dönemde medikal tedavilerin başlatılması uygun olur.

Güneş engelleyiciler ve örtücü tedaviler ilk basamaktır. Bundan sonra haftalar içinde etkili olabilen topikal steroidler gelir. Sınırlı tutulumda topikal psoralenler, oküler lensin olgunlaşmasından sonra, ortalama 10 yaş sonrası, oral psoralenler + UVA kullanılabilir.

Sonuç olarak vitiligoda hastanın yaşı, lezyonların dağılımı ve hasta koşullarına göre, en uygun tıbbi, cerrahi yada diğer alternatif yöntemler, maksimum yarar sağlayabilecek şekilde ve hasta isteği doğrultusunda seçilmelidir.

Kaynaklar

1- Mosher DB, Fitzpatrick TB, Hori Y, Ortonne JP. Disorders of Pigmentation. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, eds. *Dermatology in General Medicine*. 4th ed. New York: McGraw-Hill, 1993:923-933.

2- Bleehen SS, Ebling FJG, Champion RH. Disorders of Skin Color. In: Champion RH, Burton JL, Ebling FJG eds. *Textbook of Dermatology*. 5th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992:1608-1612.

3- Hurwitz S. *Clinical Pediatric Dermatology*. 2th ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1993:458-465.

4- Baransü O. Pigmentasyon Bozuklukları. In: Tüzün Y, Katoğyan A, Aydemir EH, Baransü O eds. *Dermatolojî*. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1994:557-559.

5- Grimes PE. T cell profiles in vitiligo. *JAAD* 1986;14:196.

6- D'Amello R. Peripheral T-cell subset imbalance in patients with vitiligo and their apparently healthy first degree relatives. *Ann Allergy* 1990;65:143.

7- Kao CH, Yu HS. Depletion and repopulation of Langerhans cells in nonsegmental vitiligo. *J Dermatol* 1990;17:287.

- 8- Cui J, Harning R, Henn M, Bystryń JC. Identification of pigment cell antigens defined by vitiligo antibodies. *J Invest Dermatol* 1992;98:162-165.
- 9- Harning R, Cui J, Bystryń JC. Relation between the incidence and level of pigment cell antibodies and disease activity in vitiligo. *J Invest Dermatol* 1991;97:1078-1080.
- 10- Bologna JL, Pawelek JM. Biology of hypopigmentation. *JAAD* 1988;19:217-255.
- 11- Cowen CL. Ocular disturbances in vitiligo. *JAAD* 1986;5:17.
- 12- Tosti A, Bardazzi F, Tosti G. Audiologic abnormalities in cases of vitiligo. *JAAD* 1987;17:230-233.
- 13- Naeyaert JM. Therapeutic update on vitiligo: medical therapy. *JEADV* 1996;7:S9. (Abstracts of the 5th Congress of the EADV, Lisbon, Portugal).
- 14- Pathak MA. Chair' s summary: Sunscreens - advances in photoprotection. In: Burgdorf WHC, Katz SI eds. *Dermatology: Progress and Perspectives*. The proceedings of the 18th World Congress of Dermatology. New York: Parthenon publishing, 1993:1154-1158.
- 15- Yazar Ş. *Vitiligo tedavisi*. XI. Prof. Dr. A. Lutfu Tat Simpozyumu. Ankara: Yargıcı Matbaa, 1994:181-191.
- 16- Al-Aboosi MM, Ajam ZA. Oral photochemotherapy in vitiligo: follow-up, patient compliance. *Int J Dermatol* 1995;34:206-208.
- 17- Aktaş E, Soyuer Ū, Oymakapı N. PUVA primum non nocere. VIII. Prof. Dr. A. Lutfu Tat Simpozyumu. Ankara: Yenigun Matbaa, 1988:138-146.
- 18- Kundakçı N. Vitiligonun tedavisi. X. Prof. Dr. A. Lutfu Tat Simpozyumu. Ankara: Yargıçoğlu Matbaa, 1992:44-65.
- 19- Bologna JL. New aspects of leukoderma. In: Burgdorf WHC, Katz SI eds. *Dermatology: Progress and Perspectives*. The proceedings of the 18th World Congress of Dermatology. New York: Parthenon publishing, 1993:502-503.
- 20- Falabella R, Bystryń JC. Chair' s summary: Vitiligo. In: Burgdorf WHC, Katz SI eds. *Dermatology: Progress and Perspectives*. The proceedings of the 18th World Congress of Dermatology. New York: Parthenon publishing, 1993:1032-1033.
- 21- Park YK. Photochemotherapy and vitiligo. In: Burgdorf WHC, Katz SI eds. *Dermatology: Progress and Perspectives*. The proceedings of the 18th World Congress of Dermatology. New York: Parthenon publishing, 1993:572-574.
- 22- Buckley DA, Rogers S. Multiple keratoses and squamous carcinoma after PUVA treatment of vitiligo. *Clin Exp Dermatol* 1996;21:43-45.
- 23- Skouge J, Morison WL. Vitiligo treatment with a combination of PUVA therapy and epidermal autografts. *Arch Dermatol* 1995;131:1257-1258.
- 24- Skouge J, Morison WL, Diwan RV, Rotter S. Autografting and PUVA. *J Dermatol Surg Oncol* 1992;18:357-360.
- 25- Hann SK, Im S, Bong HW, Park YK. Treatment of stable vitiligo with autologous epidermal grafting and PUVA. *JAAD* 1995;32:943-948.
- 26- Hatchome N, Kato T, Tagami H. Therapeutic success of epidermal grafting in generalized vitiligo is limited by the Koebner phenomenon. *JAAD* 1990;22:87-91.
- 27- Alomar A. Some new treatments of vitiligo vulgaris: phototherapy with topical khellin. In: Burgdorf WHC, Katz SI eds. *Dermatology: Progress and Perspectives*. The proceedings of the 18th World Congress of Dermatology. New York: Parthenon publishing, 1993:517-520.
- 28- Ortel B, Tanew A, Hönigsmann H. Treatment of vitiligo with khellin and ultraviolet A. *JAAD* 1988;18: 693-701.
- 29- Orecchia G, Malagoli PG. Anew preparation of khellin in the topical treatment of vitiligo.

JEADV 1995;5:S160. (Abstracts of the 4th Congress of the EADV, Brussels, Belgium).

30- Thomsen NB. Photocarcinogenesis of khellin and UVA or sunlight. *JEADV* 1995;5:S18. (Abstracts of the 4th Congress of the EADV, Brussels, Belgium).

31- Antoniou C, Schullips H, Michas T et al. Vitiligo terapi with oral and topical phenylalanine with UVA exposure. *Int J Dermatol* 1989;28:545-547.

32- Cormane RH, Siddiqui AH, Westerhof W. Phenylalanine and UVA light for the treatment of vitiligo. *Arch Dermatol Res* 1985;277:126-130.

33- Rosenbach T, Wellenreuther U, Nurnberger F, Ozarnetzki BM. *Treatment of vitiligo with phenylalanine and UV-A*. *Hautarzt* 1993;44:208-209.

34- Siddiqui AH, Stolk LM, Bhaggoe R et al. L-phenylalanine and UVA irradiation in the treatment of vitiligo. *Dermatology* 1994;188: 215-218.

35- Schallreuter KU, Wood JM, Lemke KR, Levenig C. Treatment of vitiligo with a topical application of pseudocatalase and calcium in combination with short-term UVB exposure: a case study on 33 patients. *Dermatology* 1995;190:223-229.

36- Xunquan L, Changgens. Treatment of localized vitiligo with clobetasol cream. *Int J Dermatol* 1990;29:295-297.

37- Pasricha JS, Khaitan BK. Oral mini-pulse therapy with betamethasone in vitiligo patients having extensive or fast-spreading disease. *Int J Dermatol* 1993;32:753-757.

38- Hann SK, Kim HI, Im S et al. The change of melanocyte cytotoxicity after systemic steroid treatment in vitiligo patients. *J Dermatol Sci* 1993;6:201-205.

39- Muto M, Furumoto H, Ohmura A, Asagami C. Successful treatment of vitiligo with a sex steroid-thyroid hormone mixture. *J Dermatol* 1995;22:770-772.

40- Nordlund JJ, Halder H. Melagenina. *Dermatologica* 1990;181:1-4.

41- Hegyi E, Kolibasova K, Hegyi V. Vitiligo - an enigmatic disease. II. Therapy of vitiligo. *Bra-tisl Lek Listy* 1993;94:617-620.

42- Frati C, Marchese C, Alfieri R et al. Metabotropic glutamate receptors in human melanocytes: oxidative injury by glutamate, as a possible mechanism in "vitiligo". *JEADV* 1996;7:S81. (Abstracts of the 5th Congress of the EADV, Lisbon, Portugal).

43- Vaisov AS, Arifov SS, Khasanov DS et al. The new methods of vitiligo treatment. *JEADV* 1996;7:S81. (Abstracts of the 5th Congress of the EADV, Lisbon, Portugal).

44- Falabella R, Arrunategui A, Barona MI, Alzate A. The minigrafting test for vitiligo: Detection of stable lesions for melanocyte transplantation. *JAAD* 1995;32:228-232.

45- Falabella R. Surgery of vitiligo. In: Burgdorf WHC, Katz SI eds. *Dermatology: Progress and Perspectives. The proceedings of the 18th World Congress of Dermatology*. New York: Parthenon publishing, 1993:698-700.

46- Uhlir L, Olsson M. Therapeutic update on vitiligo: Surgical Therapy. *EADV* 1996;7:S10. (Abstracts of the 5th Congress of the EADV, Lisbon, Portugal).

47- Kahn AM, Cohen MJ. Vitiligo: Treatment by dermabrasion and epitelial sheet grafting. *JAD* 1995;33:646-648.

48- Gauthier Y, Surleve-Bazeille JE. Autologous grafting with non-cultured melanocytes: a simplified for treatment of depigmented lesions. *JAAD* 1992;26:191-194.

49- Falabella R. Treatment of localized vitiligo by autologous minigrafting. *Arch Dermatol* 1988;124:1649-1655.

50- Boersma BR, Westerhof W, Bos JD. Repigmentation in vitiligo vulgaris by autologous minigrafting: Results in nineteen patients. *JAAD* 1995;33:990-995.

51- Leigh IM. Chair' s summary: Epidermal cell cultures used as auto- and allografts. In: Burgdorf WHC, Katz SI eds. *Dermatology: Progress and Perspectives. The proceedings of the 18th World Congress of Dermatology*. New York: Parthenon publishing, 1993:1080-1081.

52- Löntz W, Olsson MJ, Moellmann G, Lerner AB. Pigment cell transplantation for treatment of vitiligo: a progress report. *JAAD* 1994;30:591-597.

53- Olsson MJ, Moellmann G, Lerner AB, Juhlin L. Vitiligo: repigmentation with cultured melanocytes after cryostorage. *Acta Derm Venereol* 1994;74:226-228.

54- Olsson MJ, Juhlin L. Transplantation of melanocytes in vitiligo. *Br J Dermatol* 1995;132:587- 591.

55- Halder RM, Pham HN, Breadon JY, Johnson B. Micropigmentation for the treatment of vitiligo. *J Derm Surg Oncol* 1989;15:1092-1097.

56- Tsuji T, Hamada T. Topically administered fluorouracil in vitiligo. *Arch Dermatol* 1983;119:722-727.

57- Erboz S, Akın Y, Saygı N, Öztürk G, Alper S. Vitiligoda topikal fluorourasil tedavisi. *XII. Ulusal Dermatoloji Kongresi*. İstanbul: Teknografik Matbaa, 1989:591-596.

Kondilomlarda Yineleme Problemi

Server SERDAROĞLU

Bilindiği gibi Human Papilloma virüsler (HPV) derinin ve mukozaların benign ve malign epitelyal proliferasyonlarının en sık sebeplerindedir. İlk tümör virüsleri olarak Papilloma virüsler kobaylarda 1933'de tanımlandı. İnsan tümörlerinin onkogeneziindeki önemi ise 1983'de HPV-16 DNA'sının serviks karsinomundan kolonize edilmesiyle öğrenildi. Bugüne kadar saptanmış 70'den fazla HPV tipi bulunmaktadır.¹ HPV tiplerinin malign tümörlerde saptanma sıklığına göre söz konusu virüslerin onkojenik potansiyelleri hesaplanmakta ve buna dayanarak düşük ve yüksek rizikolu tipler belirtilmektedir.² Özellikle HPV 6 ve 11 kondiloma aküminatum'da saptanırken; 16, 18 ve daha nadiren 31, 33 ve 35 de ağır servikal displazilerde (CIN) ve genitoanal karsinomlarda asosiyel olarak bulunmuş ve yüksek riskli HPV tipleri olarak klasifiye edilmişlerdir. HPV DNA'sı serviks kanserinde % 90 oranında saptanırken^{1,3} bunun büyük kısmını(% 50) HPV-16 oluşturmaktadır.¹ HPV'nin onkogeneziindeki belirlenmiş rollerine rağmen, sadece bu infeksiyon tümör indüksiyonu için yeterli değildir. Nikotin bağımlılığı, immün durum ve HSV-II, klamidyia trakomatis gibi ajanların oluşturduğu diğer kronik genital infeksiyonlar da hastalığın seyrini etkilemektedir.¹ Kondilomatöz lezyonlarda infeksiyonun inkübasyon süresi genellikle 4 hafta - 6 ay kadardır. Bazı olgularda ise çok daha uzun olabilmektedir. Ancak her olguda klinik kondilomatöz lezyon gelişmemektedir. Klinik, subklinik ve latent infeksiyonlar göz önünde tutulursa kondilomatöz HPV infeksiyonları cinsel ilişki ile bulaşan hastalıklar içinde en sık rastlanandır.

Kondilomatöz lezyonlar klinik olarak;

1 - Kondilomata aküminata

2 - Kondilomata plana

3 - Papüler kondilomatöz lezyonlar

4 - Yassı kondilomatöz lezyonlar

5 - Verrüköz karsinom (Buschke-Löwenstein tümörü) olmak üzere 5 ayrı klinik tablo halindedir. Ancak tüm klinik olguların 2/3'ünü kondi-

lomata aküminata oluşturmaktadır.^{3,6,7} HPV'ler tarafından meydana getirilen deri ve mukoza proliferasyonlarının malign değişiklik gösterebildiği uzun süredir bilinmektedir.

KONDILOMATÖZ LEZYONLARDA TEDAVİ

Kondilomatöz lezyonların tedavisinde podofilin, podofilotoksin, interferonlar ve destrüktif yöntemler(elektrocerrahi, kriyoterapi ve laser) belirli başarı yüzdeleri ile uzun yıllardır kullanılmakta olan tedavi yöntemleridir.^{3,8} Podofilin eski ve etkili bir tedavi yöntemi olarak halen kullanılmaktadır. Genellikle % 25'lik alkolik solüsyon içinde haftada 1 defa kullanılmaktadır. Rezorpsiyon nedeniyle istenmeyen toksik yan etkiler nedeniyle bir seferde 8-10 cm²den daha fazla alana kullanılmamalıdır. Ayrıca sürüldükten 3-6 saat sonra sıcak su ile yıkama yapılmalıdır.⁸ Podofilin büyük yüzeylerde toksik irritasyon riski nedeniyle % 5'den %20'ye kadar artan konsantrasyonlarda da kullanılabilir. Yine 6 saat sonra yıkanmalıdır. Çevre doku ise çinko oksit ile korunabilir. Ancak hangi yöntem tercih edilirse edilsin podofilin mutlaka hekim tarafından kullanılmalıdır.⁹ Podofilotoksin ise % 0.5-1 konsantrasyonlarda kullanılmakta olup, yan etki açısından daha avantajlıdır ve hasta tarafından kendi kendine uygulanabilmektedir.^{8,9} % 0.5'lik podofilotoksin solüsyonunun günde 2 defa olmak üzere 3 gün boyunca kullanılması ve haftalık aralar ile 4 kür kullanılması önerilmektedir. Ancak burada da lezyon çevresi çinko oksit ile korunmalıdır.⁹ İnterferonların intralezyonel kullanımları ile farklı sonuçlar bildirilmiştir. Ayrıca sadece sistemik interferon kullanılması ile de çok sayıda çalışma yapılmıştır. Amerikan çalışma grubu kondilomatöz lezyonlarda günlük 1-3 milyon İnterferon (S.C veya intra lezyonel) haftada 3 defa olmak üzere ve 3 hafta boyunca kullanmışlardır. Remisyon oranları % 30-80 arasında olup, plasebo grubunda % 15-30 bulunmuştur. Ayrıca interferon grubunda residivler 12 aylık gözlem sonrası bile görülmemiştir. Buna karşılık Avrupa'da çift kör plasebo kontrollü multisentr bir çalışmada; interferon-alfa tedavisinin (haftada 3 defa 1.5 milyon Ü, 4 hafta süreyle) plaseboya üstünlük göstermediği ortaya konmuştur.¹⁰ Destruktif tedavi yöntemleri arasında ise lokal anestezi altında elektrocerrahi ve CO2 laser vaporizasyonu başarı ile kullanılmaktadır. Kondilomatöz lezyonların tedavisindeki en önemli konu residiv oranının (% 50-80) çok yüksek oluşudur.^{11,12} Residivlerin en önemli sebepleri arasında klinik olarak gözden kaçan lezyonların varlığı ile subklinik ve latent infeksiyonlar rol oyn-

maktadır.³ Kondilomatöz lezyonların 2-5 mm çevresinde ve hatta az sayıda bile olsa 1-2 cm'lik çevresindeki klinik olarak tutulmamış deride HPV-DNA'ları saptanmıştır. Bu durum tedavi sonrası yüksek yineleme oranının en önemli nedeni olarak yorumlanmaktadır.^{6,7,9} Lezyonlar yok edildikten sonra subklinik veya latent hastalık devam etmektedir. Bu nedenle kondilom tanısı konmuş bir hastanın ve hatta partnerinin yaşam boyu sürececek bir enfeksiyona yakalandığı söylenebilir. Ancak buradaki en önemli soru latent ve subklinik hastalığın bulaşıcı olup olmadığıdır. Subklinik lezyonların bulaşıcılığı hakkında bazı kanıtlar olmakla birlikte, latent hastalığın bulaşıcılığı hakkında sadece spekülasyonlar vardır.¹¹

Kondilomatöz lezyonların tedavisi sonrasında yineleme oranlarının azaltılması için yapılması gerekenler;

- Kondilomatöz lezyonlar erkeklerde çok sık olarak fossa navikülarise de yerleşebilirler.^{8,9,13,14} Yine bu gibi hastalarda mutlaka anal kanalın da incelenmesi gerekir. ABD'de kondilomlu 2 hastanın birinde bu gibi alanlarda tutulma saptanmıştır. Bu alanların gözden kaçabileceği ise aşıkardır. Bu gibi yerleşimli lezyonların tedavisiyle residiv oranının düştüğü rapor edilmiştir.⁹

- Genitoanal kondilomlarda destrüktif tedavi sonrası en azından 6 ay boyunca cinsel ilişkide kondom kullanılması tavsiye edilmektedir. Ayrıca partner araştırılması mutlaka yapılmalıdır.^{5,9}

- Nükslerin engellenmesinde veya azaltılmasında bir diğer faktör ise kondilomatöz lezyon gelişimini kolaylaştıran hastalıkların yok edilmesidir. Özellikle fluor vaginalis, üretrit, intertrigo, fimozis, anal ekzema, sekonder sifiliz, kronik proktit, oksiyüryaz, hemoroid bu hastalıkların arasında sayılmaktadır.^{8,15}

- Kondilomatöz lezyonların destrüktif tedavi sonrasında yinelenmesinin en önemli nedenlerinden biri de lezyon çevresinde HPV-DNA'sının varlığıdır. Ayrıca subklinik enfeksiyonların da residivlerde rolü olduğu bilinmektedir. Bu nedenle destrüktif tedavi öncesi lezyon sınırlarının tam olarak belirlenmesinde asetik asit uygulaması ile beyazlanma alanlarının tesbiti gereklidir. Bu amaçla % 3-5'lik asetik asit solüsyonu şüpheli alana 5-10 dk. kadar temas ettirilir ve beyazlanma alanları saptanır. Ayrıca lezyon çevresinde HPV-DNA'larının da yok edilebilmesi, en azından azaltılabilmesi açısından 2-5 mm'lik sağlam deriyi kapsayan bir emniyet alanı ile destrüksiyonun yapılması tavsiye edil-

mektedir.⁹

- CO₂ laser veya elektrocerrahi sonrasında interferon kullanımı yinelenme sıklığında azalma sağlayabilmektedir.^{12,13} Bu adjuvan interferon tedavisiyle de son derece farklı çalışma sonuçları bildirilmiştir.^{9,10}

Bu postoperatif residiv profilaksisinde interferon kullanımında önerilen yöntemler de farklıdır:

1 - İnterferon - alfa 1-2 hafta süreyle 1 milyon Ü(s.c) 3-6 hafta sonra tekrarlanmak şeklindedir.

2 - Günlük 1-3 milyon 6 gün boyunca kullanılmakta olup 2 hafta arayla toplam 2 kür şeklindedir. Residiv oranları bu uygulamalar ile % 60-80'den % 30-40'a inmektedir.^{9,12} Tüm bu yöntemler kondilomatöz lezyonların yinelenmesinin engellenmesinde büyük bir başarı göstermemektedir. Bu olguların sürekli olarak servikal displazi ve karsinoma in-situ açısından takip edilmesi, ve aynı zamanda pigmente ve keratozik lezyonlardan biyopsi yapılması mutlaka gereklidir.¹⁶ HPV ile asosiy serviks karsinomu dünyanın 1/3'ünde kadınlarda ölüme yol açan en sık malignitedir. Bu nedenle HPV infeksiyonlarının önlenmesi açısından daha başarılı stratejilere büyük ihtiyaç vardır. İntakt PV antijenleri ile profilaktik amaçlı aşuların etkisi hayvan deneylerinde kanıtlanmıştır. ABD'de tip 6,11,16,18 ve 31'den oluşan bir kombinasyon yapılmaktadır. Büyük bir proje çerçevesinde çocukluk çağında tüm nüfusa yapılması düşünülmektedir. Ayrıca bu aşının immunoterapi etkisiyle tedavi edici etkisinden de büyük bir başarı beklenmektedir.¹

Kaynaklar

1- Höpfl R, Heim K: Immunologische Aspekte bei Infektionen mit Papilloma viren. *Hautarzt* 1996;47:739-743.

2- Grussendorf-Conen EI: HPV in der Onkogenese. *Hautarzt* 1993;44:427-431.

3- Serdaroğlu S, Tüzün Y: Anogenital HPV infeksiyonları. *Dermatolojide Gelişmeler-2*, İstanbul, Teknografi matbaacılık, 1993;33-44.

4- Pfister H, Fuchs PG: Relation of papillomavirusen to anogenital cancer. *Dermatologic Clinics* 1991;9:267-276.

5- Editorial: Persistent anagenital warts. *Lancet* 1991;1114-1116.

6- Fritsch P: *Dermatologie*, Berlin, Springer-Verlag. 2. Baskı, 1988:206.

7- Beutner KR, Vallejo PD: Human papillomavirus infection. *J Am Acad Dermatol* 1989;20: 114-123.

8- Braun-Foleo O, Plewig G Wolff HH: *Dermatologie und Venerologie*. 4.Baskı, Springer, Berlin 1995:29-33.

- 9- Orfanos CE, Garbe C: *Therapie der Hautkrankheiten*. Berlin, Springer 1995; 86-88, 1138-1140.
- 10- Stodler R: Systemische Pharmakotherapie mit Interferon und Zytokinen. Ergebnisse und Berichte der 38. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft in Berlin. *Georg Thieme Verlag, Shtuttgart* 1995:321-329.
- 11- Ling MR: Therapy of genital human papilloma virus infections. *Int J Dermatol* 1992;31:682-685.
- 12- Hohenleutner U, Landheler M, Brown-Falco O: Postoperative adjuvante Therapie mit interferon-Alfa-2b nach laserchirurgie von Condylomata acuminatum. *Hautarzt* 1990; 41: 545-548.
- 13- Gross GE: Neuere Entwicklungen bei den anogenitalen HPV infektionen. *Hautarzt* 1990;41:527-536.
- 14- Campion MJ: Clinical manifestations and naturel history of genital human papillomavirus infection. *Dermatologic Clinics* 1991;9: 235-249.
- 15- Altmeyer P, Buhles MB, Holzmann H: *Bildlexikon der Dermatologie*. 2. Baska, Springer, Berlin 1995; 149-150.
- 16- Rosemberg SU: Sexually transmitted papillomaviral infection in men. *Dermatologic Clinics* 1991;9: 317-331.

Deri-Ben: Ruhsal Yapının Örtüsü Olarak Deri

Levent Kayaalp

Ruh-beden ilişkisi ve ikilemi tarih boyunca insanoğlunun kafasını kurcalamış ve onu, ruhu bedeninin belirli bölgelerine lokalize etmeye yönelmiştir. Bu lokalizasyon çabasının ilk örneği, aynı zamanda etyopatogenetik bir sav olarak da kabul edilebilecek olan ve Empedokles tarafından ortaya atılan sıvılar kuramıdır. Corpus Hippocraticum'da da benimsenen bu kurama göre, hastalıklar ilahi nedenlerden değil, bedendeki dört sıvının (kan, flegma, safra ve kara safra) aralarındaki dengenin bozulmasından kaynaklanmaktadır. Çağlar boyunca devam eden bu lokalizasyon çabaları kimi zaman, histeride olduğu gibi ruhsal bir patolojiyi belirli bir organla ilişkilendirirken, kimi zamanda ruhsal yapının dışavurum biçimleri olan duygu ve düşünceleri bazı organlara yerleştirmiştir. Dilimizde hala varlığını sürdüren kalpsiz, taş kalpli, yürekli, beyinsiz, ciğersiz gibi mecazi anlamlı sözcükler hep bu hayali coğrafyanın mirasıdır.

XX. yüzyıl başlarından itibaren bilimin ve daha sonraki dönemlerde ve nörobiyolojinin kaydettiği ilerlemeler, ruh-beden ilişkisinin giderek beyinde temellendirilmesine yol açmıştır. Duygu, düşünce ve davranışların beynin kortikal ve subkortikal yapılarından kaynaklandığı savı giderek yaygınlık kazanmaktadır. Ancak tüm ruhsal işleyişi sinaps düzeyindeki biyokimyasal alışverişe indirgeyen ve bireyin özneliği yanında toplumsal boyutunu da göz ardı eden bu yaklaşım, yaygınlık kazandığı ölçüde de tepki toplamaktadır. Fransız psikanalist Anzieu, bu indirgemeci yaklaşıma karşı, deri ve eklerinin ruhsal aygıtla olan ilişki ve etkileşimlerini ön plana çıkaran ideri-beni kavramını ortaya atmıştır.¹

Deri-ben

Deri-ben kavramı ruh-beden ikilemine uygun olarak hem organik bir temelde hareket etmekte, hem de ruhsal yaşama uygun olarak hayali ve toplumsal boyutları içermektedir. Organik temelin hareket noktası embriyolojik gelişimdir; gastrula evresinde embriyo invaginasyon yolu

ile bir torba halini almakta ve bunun sonucu olarak da endoderm ve ektoderm oluşmaktadır. Ektodermden de daha sonra sinir sistemi ve deri ve ekleri gelişecektir. Dolayısıyla bu iki sistem aynı kökene sahip oldukları gibi, daha başlangıçtan itibaren yüzeyleri aracılığı ile birbirlerinden haberdardır. Bunlardan dışta olanı tüm yüzeyi ve orifisleri aracılığıyla dış ortamdan bilgi toplar, topladıklarını filtre eder ve ortak yollar aracılığıyla içte olan sisteme, yani sinir sistemine gönderir. Bu bilgi akışının tek yönlü olmadığı, ters yönlü bir akışın da olabileceği göz önüne alınırsa nörodermatozların bir bölümünü anlamak ve açıklamak olanaklı olabilir. Bu anlamda nörodermatozlar, merkezi sinir sisteminden kaynaklanan içsel uyarıların aynı ortak yolları kullanarak deri ve eklerinde dışlaşmaları olarak değerlendirilebilir. Böyle olunca, bireyin içinde bulunduğu duygudurumun (anksiyete, depresyon, panik hali, v.b.) deri belirtileriyle kendini ifade etmesi anlaşılabilirlik kazanmaktadır.

Deri-ben kavramının organik temeli aynı zamanda hayali ve ruhsal boyutu da içermektedir. Şöyle ki, invaginasyon sözcüğü gastrula evresiyle sınırlı kalmayıp anatomik yapıya kadar uzanmakta, kendi başına bir organ olmayıp yalnızca derinin bir girintisinden ibaret olan vajinayı, onunla birlikte onun gibi duyarlı mukoza ile kaplı olan ağız, anüsü ve diğer tüm erojen bölgeleri çağrıştırmaktadır. Tabii, deri ile ruhsal yaşamın en önemli eksenlerinden biri olan cinsellik arasındaki bu ilişki yalnızca çağrışım düzeyinde kalmamaktadır.

Deri ve ekleri dokunma duygusunun dış dünyaya açılan kapılarıdır. Bu nedenle de dokunma sözcüğünün taşıdığı tüm mecazi anlamları yüklenmektedirler. Aşağıdaki örneklerde de görüleceği üzere deri ve ekleri dokunma duygusu aracılığıyla sevgi, nefret, aşk, acı, saldırganlık gibi duyguların projeksiyon ekranı haline gelebilirler :

Bana dokunmayan yılan bin yaşasın

Dokunma bana

Sana dokunmak istiyorum

O sözü bana çok dokundu

Bunun ucu sana dokunabilir

Neden saçların beyazlanmış arkadaş, sana da benim gibi çektiren mi var?

Aramızda müthiş bir ten uyumuşması/uyuşmazlığı var

Yarama parmak bastın

Deri ve ekleri yalnızca duyguların projeksiyon ekranı olarak kalmazlar, aynı zamanda bireyin etnik, toplumsal ve kişisel geçmişinin de sergilendiği bir ekrandır. Tenin rengi, taşıdığı kırışıklıklar ve sikatrisler, saçın rengi, sakal ve bıyığın varlığı ya da yokluğu, biçimi, bireyin yaşı ve yaşadıkları, kendi bedeniyle olan ilişkisi konularında bir tür kimlik kartı işlevi görürler. Bireylerin bu alandaki müdahaleleri (makyaj, saç rengi değiştirme, bronzlaşma, estetik cerrahiye başvurma) ve bu müdahalelerin ruhsal durum ile ilişkileri göz önüne alındığında, bu kimlik kartı işlevinin ve bu işlevi değiştirme çabasının önemi daha kolay anlaşılabilir. Derinin, bu uzun vadeli sayılabilecek kimlik kartı işlevi yanında, bireyin anlık sağlık ve ruhsal durumunu yansıtan bir ekran işlevi gördüğü de unutulmamalıdır. Yüzün kızarması, solması, terleme, tüylerin ürpermesi anlık ruhsal durumların deri yoluyla dışavurulması olarak değerlendirilebilir.

Canlıların çevreyle olan ilişkilerini inceleyen ekoloji biliminin verileri de özellikle primatlarda deri eklerinden kürkün, yavru ile anne arasındaki ilişkinin temel eksenini oluşturduğunu göstermektedir. Yavru maymunlarla anneleri arasındaki bağlanma, yavrunun annenin kürküne tutunması ve çiftin birbirlerinin kokularını tanımaları aracılığıyla gerçekleşmektedir. İnsan yavrusunda ise bu bağlanma, anneye bebeğin karşılıklı olarak birbirlerine dokunmaları ve kokularını tanımalarıyla mümkün olmaktadır. Anneye bebek arasındaki cilt teması özellikle duygusal gelişimin temel taşıdır.

Deri ile ruhsal yapı arasındaki bu ilişkilerin yanısıra bazı ortak özellikler de bu iki sistemi birbirine yaklaştırır. Örneğin ruhsal yapının temel özelliklerinden olan ambivalans deride birtakım paradoksal özellikler olarak kendini gösterir.

Dış ortamdaki değişiklikler karşısında iç ortamımızın dengesini korur, ancak rengi, dokusu, sikatrisleriyle kendisi dış ortam karşısındaki değişmezliğini koruyamaz.

Hem geçirendir, hem değildir (seçici geçirgenliğe sahiptir)

Hem yüzeyseldir, hem dərindir.

Hem gerçeği yansıtır, hem yanıltıcıdır (makyaj, vb.)

Son derece esnektir, ama bütünden ayrılan parçalar esnekliğini yitirir.

Yaşamsal bir organ değildir, ancak belirli bir bölümü yitirildiğinde

(özellikle yanıklarda) yaşam tehlikeye girer.

Hem hazzın, hem de acının yaşandığı yerdir.

Yerine göre dayanıklı, yerine göre dayanıksızdır.

Sürekli yenilenmesine karşın sürekli yaşlanır.

Üzerindeki örtüler kalktığında bir yandan çaresizliği ve utancı sergilerken, bir yandan da cinsel uyarılmışlığı, gücü, arzuyu sergiler.

Özet olarak deri-ben kavramı, ruhsal aygıtın bütünlüğüne ve temel bir iyilik halinin sürekliliğine duyulan gereksinime yanıt verir. İlk olarak, beslenmenin, bakımın ve sözlerin ruhsal aygıtı yüklediği tüm iyi ve kötü şeyleri içinde tutan bir torba işlevi görür. Bu anlamda ruhsal yapı ile deri arasında bir içerik/içeren, başka deyişle mazruf/zarf ilişkisi vardır. Buna bağlı ve ikinci olarak da deri, iç ve dış dünya arasındaki sınırı belirler ve ikisi arasındaki geçişleri sağlar. Üçüncü olarak da bireyin başkaları ile ilk iletişimine ve anlamlı ilişkiler kurabilmesine dayanak oluşturur.

Kaynaklar

- 1) Anzieu, D., 1985, *Le Mot-peau*, Dunod, Paris

Dermatolojide Psikosomatik Yaklaşım

Ömer Tunçer

Psikosomatik yaklaşım denildiğinde insan sağlığı ile ilgili olan psikolojik, biyolojik ve sosyal değişkenler arasındaki ilişkiyi göz önünde bulundurarak hastaya yapılan yaklaşım anlaşılır. Tıp pratiğinde tüm hastalıkların araştırılmasında, tanı konulmasında, tedavide ve hastalıklardan korunmada ruhsal durumun önemini belirleyen Psikosomatik Tıp terimi son 60-70 yıl içinde kullanılmaya başlanmış olup hekimlikte bütüncül görüşü ve yaklaşımı yansıtan bir kavramdır.^{1,2,3}

Ruh (psişe) ve beden (soma) arasındaki ilinti üzerinde yüzyıllardan beri durulmuş, 19. yüzyıl içinde ruhsal etkenlerin bazı fiziksel hastalıkların oluşumunda önemli rol oynadıkları görüşü geniş bir kabul görmüştür. Etiyolojisinde psişik etkenlerin var olduğu öne sürülen kısıtlı sayıdaki bir grup hastalığı Psikosomatik Hastalıklar kapsamı içine alan bu görüşün yerini artık birçok nedenin biraraya gelerek bir bozukluğun ya da hastalığın ortaya çıkmasına yol açtığı görüşleri almıştır.

Engel ve arkadaşları duygusal (emosyonel) durumların fiziksel patolojinin oluşmasına zemin hazırladığını, eğer hastada gerçekleşmiş bir inesne (obje) kaybı ya da inesne (obje) kaybı tehdidi var ise ve buna tepki olarak ivazgeçme, vazgeçilme kompleksi (karmaşası) gelişmişse (giving-up, given-up complex) bu kişilerin bedensel bir hastalık geçirme eğilimi içine girdiklerini öne sürmektedirler.

Vazgeçme, vazgeçilme kompleksi depressif durumlarda yaşanan içsizlik ve umutsuzluk duygularının oluşumuna zemin hazırlar. Yani kişi mücadele gücünü yitirerek başedebilme davranışı içine giremez, kendini bırakılmış, terkedilmiş gibi hisseder ve artık hiçbirşeyi kalmadığını düşünerek ümitsizliğe kapılır.¹

Nemiak ve Sifneos (1970) ise psikosomatik belirtileri olan hastaların duygularını yeterince sözelleştiremediğinden ya da tanımlayamadıklarından söz ederek bu hastaların duygu durumlarıyla bedensel duyular arasındaki farkı ayırtetmede güçlük yaşadıklarını öne sürerler.

Gerek yurtiçinde gerek yurtdışında psikosomatik yaklaşımla yapılmış olan araştırmalarda psikokütan hastalıklar olarak tanımlanan bir

grup deri hastalığı olan kişilerin psikoseksüel gelişim süreci içinde özellikle preödipal dönemde (somatizasyon dönemi) anne-çocuk ilişkisinde sorunlar bulunduğu saptanmış, yaşamın daha sonraki dönemlerinde de bu ilişki bozukluğunun sosyal çevreyle ilişkilerde bozukluk şeklinde süregittiği gözlemlenmiştir.^{1,4,5,6}

Dış çevre ile iç yaşam arasındaki görünen sınırı belirleyen deri kişiyi daha ana rahmindeyken içinde bulunduğu ortamdan ayıran bir organ sistemidir. Doğumla birlikte ana rahmindeki rahat, güvenli ortamından dış dünyanın soğuk, acı veren ortamıyla ilk temas eden bölge yine deri olup, beslenme sırasında anne ya da anne figürü ile cilt teması ile haz ve güven duygusunun oluşmasını ve gelişmesini de sağlar.^{7,8}

Cannon tarafından ortaya konulduğu gibi, deri dış çevre değişikliklerine karşılık özellikle ısı ve sıvı dengesini ayarlayarak denge durumunu (homeostasisi) sağlar. Ağrı, dokunma ve ısı duyuları ile ilgili zengin bir reseptör ağı içeren deri aynı zamanda duygudurumumuzun da aynasıdır. Öfkeden kızarmak ya da korkudan bembeyaz olmak, organizmayı tehdit edici nitelikteki iç ya da dış etkenlere karşı savaşma ya da kaçma davranışının ciltteki görüntüsünü oluşturur. Daha çok kaçma davranışına neden olan korku, ciltaltı vasküler yatağın konstrüksiyonuna ve cildin soluklaşmasına yol açar.^{7,8}

Koptagel-İlal, G. ve Nemlioğlu, F. 23 Psoriasis, 34 Pelad, 13 Pruritus ve 11 İrtiker olmak üzere toplam 81 deri hastasını psikosomatik açıdan incelemişler ve tüm hastaların psikoseksüel gelişim süreci içinde pregenital dönemde ana-çocuk ilişkilerinde bozukluk olduğunu saptamışlardır. Daha çok içe kapanık, savunucu, tutucu ve fakir kişilik yapısı olan bu hastaların çevre ile ilişkilerinde de bozukluk bulunmuş, özellikle sosyal çevre ile ilgili stress faktörlerinin hastalığın oluşumu ile yakından ilintili olduğunu ortaya koymuşlardır.⁶

Ruhsal nedenlerin deri belirtilerinin ortaya çıkmasında etken olabileceği görüşünün yanısıra, deri belirtileri olanlarda bazı psikiyatrik bozuklukların sık görüldüğü görüşü de ağır basmaktadır. Nitekim özellikle görünür yerlerdeki akne, psoriasis ve eczema gibi belirtileri olanların sosyal yaşamları oldukça etkilenmektedir. Bu belirtilere bağlı olarak ortaya çıkan utanma, özgüven kaybı v.b. kişiyi zamanla sosyal ortamdan izole edebilmektedir.^{1,9}

Aslında her iki görüşün de geçerli olabileceğini gösteren vakaların sayısı pek de az olmasa gerekir. Böyle bir hanım hastamız 60 yaşların-

da, evli, iki çocuklu, yüksek eğitilmiş, iyi bir sosyal çevrede yaşıyor, amaçlarına ulaşma konusunda son derece özgüvenli olduğunu belirtiyor, özellikle cildinin güzelliği kendisi için çok önem taşıyor. İç erkek kardeşin en büyüğü olan bu hanımın beş yıl kadar önce başka bir şehirde, eşinden ayrıldığı için yalnız yaşamakta olan, kendinden 12-13 yaş küçük olan erkek kardeşlerin en büyüğü beyin kanaması geçiriyor ve bir ay komada kalıyor. Bu süre içinde hasta onun başında hastanede hayli sıkıntılı bir dönem yaşıyor ve ardından önce kollarda daha sonra yüzüne de yayılan kaşıntılar ve kaşınan bölgelerde gelişen lekeler hastayı hayli rahatsız ediyor. En çok da dış çevreden yüzüne ne olduğu şeklindeki sorulardan hasta rahatsız oluyor, giderek kendini toplumdan soyutlamaya başlıyor, son derecede aktif sosyal yaşamı sona ererek pasif bir döneme giriyor. Belirtilerin psişik olması olasılığına yoğun bir tepki gösteren hasta ile görüşme ancak psikosomatik yaklaşım konusunda biraz aydınlatıcı bilgi verildikten sonra gerçekleşebilmişti.

Kaşıntı konusunda yapılan çalışmalarda bastırılmış anksiyetesi olan ve gergin kişilerde bu duyunun daha yoğun hissedildiği öne sürülmektedir. Suçluluk duygusu, öfke, içe yönelik saldırganlık duygusu, sıkıntı, sinirlilik (kızgınlık), cinsel uyarılma gibi durumlar kaşıntı hissi yaratarak kaşınmaya yol açabilir.^{1,4,5,9}

Kaşınma, hem acı verici hem zevk verici özellikleri nedeniyle kendi kendini cezalandırıcı bir eylem olarak ele alınabileceği gibi otoerotik amaçlı da olabilir. Bu arada kaşıntı, gıdıklanma ve ağrının aynı afferent lifler (fiber) tarafından taşındığı, ancak impulsların frekanslarında farklılıklar bulunduğu gösterildiğinden etmekte yarar var kanısındayım.^{1,4,5}

Bu arada, kaşınmaya bağlı olarak kendi kendine oluşturulan neurotic excoriationlar Musapik tarafından yaşamın ilk yıllarında önem taşıyan kişilere yönelik saldırgan (agressif) duyguların yarattığı iç çatışmanın yer değiştirerek (deplasman) kendine yönelmesi olarak açıklanmaktadır.^{4,5}

Akne ile ilgili self-excoriative (kendi kendine koparma) psikosomatik açıdan araştırmaları daha çok *acne excorieesi* olan kadınlarda yapılmış olup çok az sayıda erkek hastalarda yapılan araştırmalar da vardır. Akne lezyonlarının kendi kendine koparılması önemli bir klinik faktördür zira hastalığın süresini uzatmasının yanı sıra enflamatuar sürecin daha da artmasına ve yaygınlaşmasına neden olur.^{4,5,9}

A.K. Gupta ve arkadaşlarının yüz bölgesinde hafif ya da orta derecede

aknesi olan 13 erkek hastada yaptıkları araştırmada bunların self exco-riative davranışlarının (stress altında akne lezyonlarıyla oynama, onları sıkma, koparma eğilimleri) depresyon ve anksiyete ile doğrudan ilintili olduğu saptanmıştır. Buna karşılık, acne exco-rieeisi olan kadın hastalarda yapılan araştırmalar, bunların daha çok (olgunlaşmamış) basit kişilik yapısında olduklarını, deri belirtilerinin bir iyardım çağrısı niteliğinde olduğunu ortaya koymuştur. Yani, sorularla başedebilmede güçlük çeken ya da yetersiz kalan kişinin regresyon mekanizmasıyla bedenine dönerek çevreden yardım beklemesi söz konusu olmaktadır.⁹ Deri lezyonlarını sürekli kopararak yaralarının iyileşmesini engelleyen bu davranış biçimi, çevreyle ilişki kurmada çoğunlukla sorunları olan bu kişilerin kendilerini somut anlamda dış yaşama açmaları olarak da yorumlanabilir.

Yine kaşıntıyla giden bir belirti olan ürtikerin ortaya çıkışında ve yinelenmelerde çeşitli fiziksel, kimyasal ve biyolojik etkenlerin yanısıra duygusal durumların (emosyonel stress faktörlerinin) rolü üzerinde yazılmış birçok yayın mevcuttur. Bu yayınlarda daha çok pregenital dönemde anne-çocuk arasındaki sorunlu ilişkilerden söz edilmekte, frustrasyonlara karşı, ya karşı çıkıcı ya da boyuun eğici davranışı yeğledikleri vurgulanmaktadır. Böylece aggresyon ya açığa çıkmakta ya da çevreden beklenen affektif gereksinimlerden yoksun kalmamak amacıyla bastırılarak çevreye karşı uysal bir tutum içine girilmektedir. Tutum ve davranış farklı da olsa, affektif gereksinimlerin engellenmesi sonucu ortaya çıkan öfkenin ürtiker döküntüleri olarak çocuksu (infantil) öfke biçiminde anlatım bulunduğu öne sürülmektedir. Pruritusta sinsi ve gizlenmiş durumda olan anksiyete, ürtikerde dışa vurulmuş bir hale gelmektedir.^{4,5,7,9}

Atopik dermatitis (neurodermatitis eczema dermatitis) konusunda yapılan birçok araştırmada da epizodun başlamasından önce, relapslardan ya da alevlenmelerden önce duygusal (emosyonel) travmatik yaşantıların varlığı ortaya konmuştur. En sık rastlanan tema ise kayıp teması olup, bu daha çok sevgi kaybı şeklinde ortaya çıkmaktadır.

Wittkower ve Edgellie göre çocukluk döneminde ebeveynler tarafından yeterince doyurulamayan affektif gereksinimlerin erişkin yaşama taşınması söz konusudur. Bunun sonucu olarak bazıları çaresiz, bağımlı, boyun eğici tutum sergileyen bazıları da bunun tam tersi bir tutum içinde hırslı, iddiacı, mücadeleci davranışlar gösterirler.^{4,5,7}

Dermatologlar tarafından emosyonel etkenlerin önemli rol oynadığı bilinen alopecia areataisi olan hastalarda yapılan çalışmalarda erken

çocukluk dönemlerinde yaşanan kayıp ya da kayıp tehditlerinin, özellikle yeni bir kardeşin dünyaya gelmesiyle yaşanan itilmişlik, terk edilmişlik duygularının önemi vurgulanmaktadır. (vazgeçme-vazgeçilme).^{7,10}

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda alopecia areatası olan hastaların %74 ünün yaşamlarının bir ya da birkaç döneminde psikiyatrik bozukluk geçirdikleri saptanmıştır. Bu hastalarda major depresyon, generalize anksiyete bozukluğu, sosyal fobi ve paranoid bozuklukların genel popülasyona göre daha sık rastlandığı ortaya konmuştur.

Duygusal yaşantılarla (emosyonlarla) çok yakından ilintili, günlük yaşamda birçok kişiyi rahatsız eden diğer bir durum hiperhidrozistir.

Araştırmacılar terlemenin ısıya bağlı (termal) ve duygu durumuna bağlı (emosyonel) olmak üzere başlıca iki nedeni olduğunu vurgulamaktadırlar. Korku, öfke, gerginlik gibi duygusal durumlar terlemeye yol açar. Bu gibi durumlarda terleme başlıca avuç içlerinde, ayak tabanlarında ve koltuk altlarında olur. Sıcaklığa bağlı terleme ise daha çok alında, boyunda, beden bölgesinde, ön kol ve elin üst yüzünde görülür.

Uzun süren emosyonel stress durumlarıyla giden aşırı terlemede kaşıntı, yaralar, infeksiyonlar nedeniyle ikincil deri lezyonları oluşabilir.⁷

Son olarak bir tür monosemptomatik hipokondriak psikoz olarak tanımlanan delüzyonel parazitozisten söz etmekte yarar vardır. Ciltte parazitlerin bulunduğu şeklinde hezeyanların var olduğu bu tablo daha çok orta yaş ve yaşlı kadınlarda görülen, pimozide (orap,Nürofren) dışında tedaviye dirençli olduğu öne sürülen ender bir sendromdur.^{4,11}

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda pimozide dışında diğer bazı antipsikotiklerin de (örneğin, trifluoperazin (stilizan), haloperidol (Norodol), chlorpromazine (Largactil)) tam bir remisyon sağladığı görülmüştür. Yine yapılan bazı çalışmalar sonucu bu hastalığın o kadar da ender olmadığı, kronik olma koşulunun bulunmadığı, genç kişilerde de görülebileceği, bozukluğun sıklığı ve gidişinin muhtemelen bölgesel, kültürel etkenlere bağlı olduğu ortaya konmuştur.^{4,11}

Sonuç

Her ne kadar bazı duygu durumlarının bazı deri hastalıklarında daha ön planda görüldüğü öne sürülmekteyse de, örneğin pruritusta aggresyon (saldırganlık), ürtikerde öfke, atopik dermatitte sevgi arayışı, hi-

perhidroziste anksiyete gibi, bu duygu durumları bu hastalıklar için özgül değildir. Genetik etkenler, bedensel özellikler, sosyal, çevresel etkenler, duygusal (emosyonel) etkenler her bir kişi için kendi yaşantıları, yaşam olayları çerçevesi içinde o kişiye özgü ruhsal, davranışsal tepki biçimlerinin oluşmasına neden olduğundan, başlangıçta da söz edildiği gibi her bir hastanın kendi biyolojik, psikolojik ve sosyal bütünlüğü içinde ele alınarak bütüncül görüş çerçevesi içinde yaklaşım yapılması önem taşır.

Bütüncül görüşle yaklaşım denildiğinde de çeşitli disiplinler arasındaki yakın işbirliğinin önemini vurgulamak gerekir. Hastanemiz Dermatoloji Kliniği hocaları ve diğer hekimleri ile başlangıçtan beri bu görüş çerçevesi içinde yaklaşım yaptıklarından psikiyatrinin en yakın işbirliği içinde olduğu dallardan birini oluşturmaktadır. İleride kurulması planlanan Konsültasyon-Liyazon Psikiyatri bölümü ile sanıyorum bu işbirliği daha da pekiştirilecektir.

Kaynaklar

1. Gelder, M.; Gath, D., Mayou, R.: Psychiatry and medicine. *Oxford Textbook of Psychiatry*, Oxford University Press, ELBS edition of second edition, 1989, 407-477
2. Lipowski, Z.J.: *Psychosomatic Medicine: An overview*, Modern Trends in Psychosomatic Medicine-3, Edited by Oscar Hill Butterworth and co. 1976, 1-21
3. Tunçer Ö.: Konsültasyon-Liyazon Psikiyatrinin Önemi ve Psikosomatik Yaklaşımın İlke-mizde Gelişimi. *Liyazon Psikiyatrisi Sempozyumu (I-II)* Düzenleyen Prof.Dr.Sedat Özkan. İ.İ. Basımevi ve Film Merkezi, İstanbul, 1993, 239-243
4. Musaph, H.: *Psychosomatic Medicine: Its Clinical Applications* Edited by E.D.Witt kower, H.Warues. Harper and Row Publishers Inc. 1977, 307-3015
5. Musaph, H.: *Psychodermatology*, Modern Trends in Psychosomatic Medicine-3, Edited by Oscar Hill, Butterworth and co. 1976, 347-362
6. Koptagel-İlal, G.; Nemlioğlu, F.: Dermatolojik Hastaların Psikosomatik İncelemesi. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi*, Cilt 10, Sayı 1-2, Ocak-Nisan 1979, 10-17
7. Engels, W.D.; Wittkower, E.D.: Psychophysiological allergic and skin disorders. *Comprehensive Textbook of Psychiatry / II.*, Ed. by, A.M. Freedman, H.I. Kaplan, B.J. Sadock. Vol.2, Second edition, The Williams and Wilkins Company, 1975, 1685-1694.
8. Koptagel-İlal, G.: Psikosomatik Hastalıklar, *Tıpsal Psikoloji*, Genişletilmiş 2. Baskı, Fatih Gençlik Vakfı Matbaa İşletmesi, 1984, 373- 388.
9. Gupta, A.K.; Schork, N.J.: Psychosomatic Study of Self-excoriative behavior among male acne patients: Preliminary observations. *Int J Dermatol*, Vol 33, No:12, December 1994, 846-848.
10. Koo, J.Y.M.; Shellow, W.V.R.: Alopecia Areata and İnceased prevalence of psychiatric disorders. *Int J Dermatol*, Vol.11., No:12, December 1994, 849-850.
11. Srinivasan, T.N.; Suresh, T.R.; Jayaram, V.; Fernandez, M.P.: Nature and treatment of delusional parasitosis: A different experience in India. *Int J Dermatol*, Vol.13, No.12, December 1994, 851-855.

Nörotik Ekskoriyasyon ve Artefakt Dermatitleri

Ertuğrul H. Aydemir

Psikokütan dermatozlarda kesin bir sınıflama yapılamadığı için, sık sık değişen, bazan birbiriyle uyuşmayan, sınıflamalar karşımıza çıkmaktadır. Artefakt dermatiti ve nörotik ekskoriyasyonların yerleri de bu değişikliklerle birlikte değişebilmektedir. Genellikle artefakt dermatitleri kesin psikolojik kökenli hastalıklar arasında yer alırken, nörotik ekskoriyasyonlar da kendini travmatize etmeyle karakterize hastalıklar grubunda yer almaktadır.

ARTEFAKT DERMATİTİ: Hipokrat zamanından beri bilinen,¹ tablo, hastanın kendi derisinde kesme, delme, yolma, sıkıştırma, çimdikleme, vurma, enjeksiyon ve benzeri eylemlerle, bilinçli veya bilinçsiz olarak yaptığı yıkımlar sonucu aniden ortaya çıkan lezyonlarla karakterize bir klinik tablodur.^{1,2,3,4}

Kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görülür. Oran 1/3 ile 1/20 arasında değişmektedir.^{1,4,5} Her yaşta görülebilmekle birlikte ergenlik ve genç erişkinlikte daha fazladır.^{1,4,5} Hastalar, çoğu zaman içe dönük, emosyonel yönden olgunlaşmamış ve bencil yapılı kişilerdir.^{1,5} Anoreksi anamnezi ve alkol bağımlılığı da görülebilir.³ Zekâ geriliği, psikozlar, histerik nörozlar da bulunabilir.⁵ Depresyon siktir,⁴ Nörotik ve histerik kişilik bozuklukları gösterirler,^{1,3,4} hattâ birden fazla kişilik gibi savlar da ileri sürülmüştür.^{1,4} Çocukların çoğunda ve erişkinlerin de bir bölümünde ani gelişen strese karşı geçici bir uyum bozukluğu sonucu ortaya çıkabilir⁴ Bebeklik çağında anne ile değinmesi eksik olan çocukların sınırlarını saptamak için bu tür lezyonları yapabildiği bildirilmiştir.⁶ Ayrıca ergenlik çağında anne babayla iletişim bozuklukları, kuskançlıklar gibi aile içi sorunlar da neden olabilmektedir,¹ fiziksel veya seksüel travmalar da başlatıcı olabilmektedir.⁴ Hastaların genellikle yüzeysel tıbbi bilgiler vardır.⁴ Kendisi veya çok yakın bir aile üyesi sağlık alanında çalışan hasta sayısı oldukça fazladır ve hipokondriakal ilgileri meslek seçimini de etkileyebilir.⁴

Buradaki duygusal bozukluk, derin bir boşluk hissi, sıkıntı ve yalnızlık duygularıyla gelir.⁴ Ortaya çıkarılan lezyonlar bu hastalarda bir çok amaca hizmet eder. Hastanın derisini hissetmesi, sınırları belirle-

meye, kişisel ve seksüel kimliğin oluşmasına yardım eder.⁴ Ayrıca, dikkati çekme ve ilgi odağı olarak iletişim kurmanın da bir aracı olabilmektedir.^{1,4,7} Kişi için, gerçek psikososyal sorunlardan kaçarak somatik yakınmalarıyla uğraşmak daha kolay gelmektedir.⁸

Artefakt dermatitinde lezyonlar düzensiz ve dağınık olup, ellerin, özellikle de sağ elin uzanabileceği alanlardadır.^{1,4,5,8} Kızlarda genellikle yüz, el ve kollarda yerleşir.⁵

Artefakt dermatitinde belirtiler, yıkım için kullanılan malzemelerin niteliğine bağlı olarak değişir.^{1,4,5} Tırnaklar, cam parçaları, bıçak, jilet gibi keskin travmatizanlarla derin yarıklar, penetran oyuklar, ülserler, ekskoriyasyonlar ve sikatrisler görülebilir.^{1,4,7,8} Lezyon şekilleri hiçbir doğal patolojiye uymaz. Genelde köşeli, düzensiz, geometrik biçimlidir, boyları ise çoğu kez 1 cm.'den büyüktür.^{1,4,5,8} Sıkı elastik bantlar ise ödem, ülser ve kemiğe kadar gidebilen penetran yaralar ve bunlara bağlı sikatrisler yaparlar.^{4,5}

Her türlü asit ve alkaliler, fenol, gümüş nitrat, dezenfektanlar gibi sıvı kimyasal iritanlarla da eritem, ödem, pigmentasyonun yanısıra, bül-ler, erozyonlar, ülserler, nekrozlar ve yine sikatrisler görülebilir.^{1,3,4,5,7} Lezyon şekilleri yer çekimine uygun olarak akarak bulaşmaya bağlı çizgisel, dere yolu veya yılankavi görünümlü olabilir.^{1,4,5} Sigara ile eritem, ödem, bül, erozyon ve ülserasyon şeklinde yuvarlak yanık alanları elde edilir.^{1,3,4,5,7}

Künt travmalarla pannikülit görüntüsü yaratan hastalar da gösterilmiştir ki bunlar da tanı çok zordur. Psikojenik purpuralarda da sürekli olarak künt travmalarla ekimozlar oluşturulur ve bu da tanısı çok zor bir olaydır. Bu olay oto-eritrosit sensitizasyonundan farklı bir olay olup, burada eritrosit sensitizasyonu yoktur.⁵

Deri altına alkali, nişasta, silikon, yağ, feçes, tükürük, idrar, mürekkep gibi maddelerin enjeksiyonu da nodüller, gom ve ülserler elde edilir.^{1,2,4,5}

Hattâ göz kapaklarına hava enjekte edilerek ödem, krepatasyon gibi belirtiler elde edilir.¹ Bazan daha değişik ve yanıtıcı olarak, ameliyat yeri, ülser, erozyon gibi varolan bir lezyonun iyileşmesi geciktirilebilir veya eski bazı hastalıkları taklit eden belirtiler ortaya çıkarılabilir.^{4,5}

Güneş, polen, psoralen, gluten gibi kişinin allerjik veya duyarlı olduğu maddelerle bilerek ve isteyerek değinme sonucu, gerçek hastalığını alevlendiren bir takım hastalar da vardır(patomimikri), fakat bu hastaların da ayrı değerlendirilmesi gerekir.⁵

Hastaların anamnezleri de tipiktir, lezyonları kendileri yaptıklarını inkar ederler.^{1,3,4} Lezyonların aniden ortaya çıktığı söylenir ve çok ayrıntılı anamnez verilir.³ Bazan da lezyonların gelişiminden tamamen habersiz olabilirler.^{1,5,9}

Bazan asosiye olarak, genel bozukluğa bağlı, geçici paraliziler, eldiven çorap tipi geçici duyu kayıpları, konuşamama, nedensiz karın ağrıları gibi bulgular da saptanabilir. Bunlar genellikle ve nörotik ve histerik kişiliğe bağlıdır.¹

Çok benzer belirtileri, askerlikten kaçmak, sigortadan para almak, işten kaçmak gibi, kendilerine çıkar sağlama amacıyla (Malingering) yapanlar da vardır.^{1,4,5,8} Bizde bunun örnekleri dilencilerde bacak kırma, ıslak nohut vb ile ülser açma şeklinde yöntemler olarak efsane gibi anlatılmaktadır.

Bu hastaların lezyonları oluştururken oluşan acıya nasıl dayandıkları da ayrı bir düşünülecek yönüdür. Bunlarda lezyonların yaygınlığıyla paralel olarak serum metenkefalin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu opioid maddenin doğuracağı analjezi mekanizması açıklayabilir.⁴

Tanıda oldukça zorluk çekilir, hastalar, lezyonları kendileri yaptıklarını kesinlikle inkar ederler. Lezyonların herhangi bir açıklama yapılamayacak şekilde aniden ortaya çıkması, doğal olmayan, geometrik şekilleri, ellerin uzanabileceği alanlarda yerleşmeleri, hastaların psikolojik yapıları hekimi tanıya götürür. En kesin tanı lezyon alanlarının çok iyi kapatılarak hastanın gözleme alınmasıyla olur.^{1,2,4,5}

Nörotik ekskoriyasyonlarla sık karışır. Nörotik ekskoriyasyonlarda lezyonlar genellikle 3-5 mm, en çok 1 cm kadardır. Ayrıca hastalar lezyonları kendileri oluşturduklarını kabul ederler.^{1,3,4} Parazitoz delüzyonlarında ifade tipiktir ve daha çok 50 yaşın üstündeki kadınlarda görülür.¹ Munchausen sendromu, oto-eritrosit sensitizasyon sendromu, pannikülitler, granülomatöz hastalık, böcek ısırıkları, kollajen hastalıklar, piyoderma gangrenozum, porfiryia kutanea tarda, pemfigoid, koagülopatiler, poliarteritis nodoza, fiks ilaç erüpsiyonları karışabileceği hastalıklardır.^{1,4,5}

Prognoz hastanın alt yapı özelliklerine göre değişmektedir.^{1,4,5} En iyi prognoz, geçici problemlere karşı reaksiyonlar halinde ataklar gösteren genç ve ergen hastalarda görülür.^{1,4,5} Tedavide de en iyi sonuç bu tipteki hafif ve geçici vakalarda alınır, kronik olgularda sonuç almak çok zordur.^{1,4,5,8} En doğru olan bir psikiyatrin olaya el koymasındır, fakat

hastayı buna razı etmek zordur ve bazan dermatolog hastayla başbaşa kalabilir.^{1,8} Hastaya yaklaşım çok önemlidir, hastanın suçlanması yerine, eylemlerinin bilindiği, fakat hoşgörü gösterildiği belirtilebilir, varsa altta yatan nedenler araştırılarak çözüm aranabilir.⁵ İlaç tedavilerinin etkileri tartışmalıdır.^{1,4,5,8} İnatçı durumlarda, zemindeki nedene göre zaman zaman pimozid, doksepin veya diğer bazı trisiklik antidepresanlar veya bir benzodiazepin olan alprazolon yardımcı olabilir.^{1,4,5,8} Hafif ve geçici olgularda hastanın zaman içinde olgunlaşması ve hastaya çevre desteği iyileşmenin kolaylaştırıcı faktörleridir.⁴

Vekaletli artefakt dermatiti: Psikolojik rahatsızlığı olan kişinin artefaktları kendinde değilde bir başkasında ortaya çıkarmasıdır ve ikinci kişi hemen her zaman bir çocuktur. Çoğu kez bakıcılar suçlanırsa da, genellikle olay anne ile çocuk arasında gelişir ve farkedilmesi zordur, aynı oranda tedavisi de zordur.⁴

NÖROTİK EKSKORİYASYONLAR: Bu hastalıkta, hastalar derilerini yolmak için duydukları dayanılmaz dürtü ile tırnaklama yoluyla erozyonlar yaparlar. Kendi kendine zarar verme yoluyla gelişen hastalıkların en yaygın şeklidir.^{2,3,5,8}

Kadınlarda daha sık görülen tablo,^{1,4,8,9} her yaşta görülebilmekle birlikte 20-40 yaşlar arasında daha sık görülür.^{4,9} 30-50 yaşın üzerinde başlayanlar ise daha inatçı olgulardır.⁴

Bu hastalar genellikle aşırı duyarlı, kendine güveni az,^{4,5} hata yapmaktan korkan, eleştiriye duyarlı, çekingen, kendini suçlayıcı, katı ve mükemmeliyetçi kişilerdir. Kızgınlık, saldırganlık duyguları aşırı baskılanmış olup, bazan patlamalar şeklinde su yüzüne çıkarken, bazan da kendine yönelik bir yıkım halini alabilir. Reddedici ve cezalandırıcı ebeveyn öyküsüne de oldukça sık rastlanılır.⁴

Bu hastalar, psikiyatrik hastalık yönünden de homojen bir grup değildir.⁴ Obsesif-kompulsif hastalığın bir yansıması şeklinde karşımıza çıkması sık görülen bir şekildir.^{4,8,9} Özellikle çocuklar başta olmak üzere geçici ve hafif olgularda obsesif-kompulsif zeminde strese karşı bir yanıt şeklinde de görülebilir. Obsesif -kompulsif hastalığın psikobiyolojik olarak serotoninle ilgili nöral yollarda azalmış aktivite ile karakterize olduğu gösterilmiştir. Hastalık, jeneralize anksiyetenin sonucu olarak da gelişebilir, yalnızca kompulsif eylemle sakinleşen, denetleneme-

yen düşünceler ve sürekli artan anksiyete tipiktir. Bazan da majör depresyonun bir sonucu olarak karşımıza çıkabilir. Özellikle orta yaşı geçkin kadınlarda veya bazı akneli erkeklerde depresyon sonucu nörotik ekskoriyasyon görülmesi daha sıktır.⁴ Ajite depresyonlu hastalarda, ekskoriyasyon, gerçek psikososyal sorunlardan bir kaçış ve depresyona karşı bilinçsiz bir savunmadır.⁸

Nörotik ekskoriyasyonda lezyonlar hastanın ellerinin, özellikle de sağ elinin ulaşabileceği alanlarda yerleşir.^{4,5,8} Yüz, kolun ekstansör kısımları,^{4,5} boyun, omuzlar,⁵ bacakların arka kısımları,^{4,8} sırt ortası, kalçalar,⁴ sık görüldüğü alanlardır.

Bu alanlarda kaşıntı olabilir veya olmayabilir.⁵ Bazan zeminde akne papülü, folikülit, keratin tıkaçları, böcek ısırıkları gibi küçük primer lezyonlar, kaşıma ve kazıma için bahane olan odak noktaları olabilir. Hastalığın aktivitesi, genellikle gece ve hasta boşken artar. Krutlanan lezyonların krutları da hasta tarafından kopartılır ve bir kısır döngü başlar. Bir kısım hasta olayı meydana getirdiğinin farkında değilken, bir kısmı da bu işi zevk alarak yapmaktadır.⁵ Hastalar, lezyonları kendileri yaptıklarını inkar etmez, kabul ederler, fakat bu kazımaların kaçınılmaz ve gerekli olduğu iddiasındadırlar.^{4,5,9} Genellikle doktora başlangıçtan 5-8 sene sonra gelir.⁴

Dermatoloğun gördüğü belirtiler, kaşıma ve tırnaklamayla ortaya çıkan küçük krutlu lezyonlar ve ekskoriyasyonlardır.^{4,5,8,9} Hastalığın şiddeti, psişik hastalığın şiddetiyle paralel olup,^{2,3} değişik yaşlarda belirtiler bir arada olabilir.^{4,5} Çoğu kez lezyonlar 1 cm'den küçük olmakla birlikte ender olarak 1-2 cm olabilir.^{4,5,9} Lezyonların çoğu köşeli ve doğal olmayan görünüştedir.⁸ Derin olan lezyonların yerlerinde çevresi hiperpigmente, ortası hipopigmente sikatrisler kalır.^{2,3,9}

Hastalığın özel bir şekli akne ekskoriye adı verilen ve yüzdeki çok hafif akne zemininde yerleşen şeklidir.⁹ Bir başka şekli de dudakta sürekli ısırma koparma ile keilitis oluşturulmasıdır.³

Tanıda zorluk çekilebilir. Kaşıntılı dermatozların hepsi akla gelebilir. En sık karıştığı hastalıkların başında artefakt dermatiti ve parazit delüzyonları gelir. Artefakt dermatitinde lezyonlar genellikle büyük olup, hasta lezyonları kendi yaptığını kabul etmezken, burada tam aksine lezyonların küçük oluşu ve hastaların eylemi kabulü tanıya götürür. Parazit delüzyonlarında ise anamnez çok tipiktir. Nörodermitlerin şiddetli şekilleri de bazan karışabilir.^{4,8}

Nörotik ekskoriyasyonların dermatolojik tedavisinde % 5 doksepin, mentol veya fenol içeren yerel antipruritikler, yerel steroidler, antihistaminikler gibi semptomatik tedaviler yapılır. Yerel tedavinin uygulanması hastaya gösterilen ilginin de bir belirtisi olduğu için çok önemlidir ve psikiyatrik tedaviye de yardımcıdır.⁴

Çoğu kez hastalar psikiyatriste gitmek istemez ve artefakt dermatitinde olduğu gibi burada da dermatoloğun başına kalırlar.^{4,8} Psikolojik ve psikofarmakolojik yaklaşımlar denenir. Psikoterapilerin başarısı konusunda da somut çalışmalar çok azdır.⁴ Trisiklik antidepressanlardan doksepin, alprazolam,⁸ naltreksanolane⁵ yararlı olabilir. Zeminde obsesif-kompulsif hastalık varsa selektif serotonin re_uptake inhibitör grup-tan antidepressanlar(SSRIs) kompulsif aktiviteyi azaltır ve başarı oranını yükseltir. Bu gruptan klomipramin, Fluoksetin, sentralin ve fluvoksamin önerilebilir.^{5,8} Anksiyete hakimse, anksiyolitikler ön plana çıkabilir.⁴ Psikotik hastalarda pimozidin yararlı olduğundan söz edilmektedir.⁸ İyice güven oluştuğunda hasta bir psikiyatra devredilmeye çalışılmalıdır.⁴

Prognoz çocuklukta daha iyidir, olgunlaşma ve aile desteği çok yardımcıdır. Erişkinde ise kısa süreli olanlar daha iyi yanıt verirler. Tedavi edilmezlerse streslerle paralel olarak inatçı bir şekilde sürer gider.^{4,5}

Her iki hastalıkta da hekimin hastalara yaklaşımı çok önemli, hattâ ilaçlardan daha önemlidir. Hastaya rahat konuşma ortamı sağlanmalı, sabır ve sevecenlikle yaklaşılmalıdır. Genel olarak hekimin muayene sırasında hastaya dokunması, deri hastalığı olan kişinin rahatlamasını sağlar. Suçluluk ve dışlanmışlık duygusu ileri derecede olan bu hastalarda dokunma, kendisine güvenildiğini, öğrenilmeyip dışlanmadığını hissettirir. Bunun yanısıra hekim hem iyi bir dinleyici hem de iyi bir gözlemci olmalıdır. Hem tanıya yaklaşılmasında, hem de tedaviye hazırlanmasında çok yarar sağlar. Hastanın konuşma sırasındaki, hırçınlığı, nefreti, ses tonu, arada kekeleymesi ipuçları olabilir. Başlangıçtaki açıklamalar ise yanıltıcı olup, çok üzerinde durulmamalıdır.⁵

Sonuç olarak bu iki hastalıkta ve bunlarda olduğu gibi psikokütan hastalıkların çoğunda hem tanı ve ayırıcı tanı ve hem de tedavi aşamalarında, gerçekten hekimlik sanatını kullanarak, teorik bilgilerin çok ötesinde bir çaba, sezgi gücü ve ustalık gösterilerek başarı sağlanabilir. Bütün bu üstün çabalara karşın yine de tedavilere direnen bir grup hastanın olması kaçınılmazdır.

Kaynaklar

- 1- Taşkapan O, Ozangüç N: Dermatitıs Artefakta. *T Klin Dermatol*. 1994;4:53-55.
- 2- Muller A, Sigfried : Psychocutaneous disorders and neurogenic skin diseases. *Dermatology*'de. Eds. Moschella LS, Hurley JH, Philadelphia. WB Saunders Co. 1985.1921- 1931.
- 3- Rook A, Savin JA, Wilkinson DS: Psychocutaneous disorders. *Textbook of Dermatology*'de. Eds. Rook A, Wilkinson DS et al. Oxford, Blackwell Sc. Pub. 1986:2257-2270.
- 4- Koblenzer CS: Neurotic excoriations and dermatitis artefacta. *Psychodermatology*. Ed. Koo J. Philadelphia, WB Saunders. 1996:447-456.
- 5- Savin JA, Cotteril JA: Psychocutaneous disorders. *Textbook of Dermatology*'de.
- 6- Koblenzer CS: Neglected but critical aspect of skin function. *Int J Dermatol*. 1990;29:185-186.
- 7- Gupta MA, Voorhees J: Psychosomatic dermatology, is it relevant? *Arch Dermatol*. 1990;126:90-93.
- 8- Koo J. Neurologic and psychiatric disorders. *Principles and practice of dermatology*'de. Eds. Sams WM, Lynch PJ. Newyork, Churchill-Livingstone. 1996:895-905.
- 9- Aydemir EH: Psikokütan dermatozlar. *Dermatoloji*'de. yazarlar. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH ve ark. İstanbul, Nobel Tıp. 1994:717-719.

Deri ile İlgili Vücut İmaj Bozuklukları ve Dismorfofobi

Adem Köşlü
İlknur Kıvanç Altunay

Psikiatri ve dermatoloji arasındaki çok yönlü ilişkinin en ilgi çekici alanlarından biri vücut imaj problemlerinin derideki yansımalarıdır. Esasen bu problemler primer psikiatrik semptomun çoğunlukla dermatolojik ve estetik, bazen dahili ve hatta bazen de dentolojik bir yakınma olarak sunulduğu bir hastalığın kapsamında incelenir. Bu ilginç hastalık, orijinini yaşamın daha erken dönemlerinde derinin vücut imajı gelişiminde bir işlev taşımasından almaktadır ve hemen bu çizgide de psikiyatrinin multidisipliner bir konusu olmaya hak kazanmaktadır.

Eski adıyla dismorfofobi bugünkü yaygın deyimiyile vücut dismorfik hastalığı sadece dermatolog ya da estetik cerrahların değil, psikiyatristlerin de ihmal ettikleri ve çok iyi manipüle edemedikleri bir hastalar grubunu içine almaktadır. Temelde yatan psikodinamik patolojiye rağmen bu insanların ilk adresleri genellikle dermatologlar veya plastik cerrahlar olmakta ve böylece varolmayan organik ya da fiziksel soruna ısrarlı bir çözüm arayışı ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle psikiyatristler bu tür hastaların sadece küçük bir fraksiyonunu görmektedir.¹ Vücut dismorfik hastalığı Koblenzer² tarafından deri ile ilgili delüzyonlar başlığı altında incelenirken Gutta ve Gutta³ ve Erasmussen⁴ tarafından da dermatolojide sık rastlanılan psikiatrik bozukluklar kapsamında ele alınmaktadır.

Hastalığın geçmişine göz atılırsa Avrupa, Rus ve Japon literatürlerinde de çok uzun zamanlardan beri bilindiği görülür. Hatta Grek kökenli bir kelime olan "dismorfia" Herodotun yazılarında -yüzü ilgilendiren çirkinlik - anlamında kullanılmış, daha sonra İtalyan Morselli tarafından sözcük modifiye edilip "dismorfofobi" şekline dönüşmüştür. Literatürde "hipokondriyal paranoya", "güzellik hipokondriyası", "dermatolojik hipokondriasis", "dermatolojik nondisease", "monosemptomatik hipokondriyal psikoz" gibi sinonimleri de bulunan dismorfofobi resmi psikiatri literatürüne ayrı bir antite olarak ilk kez DSM III R (Diagnostic and Sta-

tistical Manual of Mental Disorders III Revised) ile girmiş ve burada adı vücut dismorfik hastalığı-VDH (body dysmorphic disorder) olmuştur. Böylece VDH eski bir hastalığın yeni ismidir diyebiliriz.^{1,5,6}

Bu terimler bolluğu ve yüzyıllardır süren deskripsiyonlara rağmen hakkında sürpriz olarak az şey bilinen VDH'nın hemen tüm literatürlerde kalıplaşmış tanımı "fiziksel görünüm ile ilgili minör bir defektin veya varolmayan fakat hayal edilen bir kusurun zihni sürekli ve yoğun olarak meşgul ettiği bir durum" şeklindedir.

VDH İle İlgili Demografik Özellikler

Prevalansı hernekadar bilinmiyorsa da ABD'de % 1 oranında olduğuna dair bilgi vardır. Fakat sanıldığından daha fazla olduğu DSM IV de de kaydedilmektedir.Çünkü "gizli" bir hastalıktır. İlginç kliniğin bir özelliği olarak hastalar hayali defekt ile ilgili sıkıntılarını yoğun utanç ve gurur nedeniyle aylarca, hatta yıllarca saklayabilmektedirler. Böyle hastalar asosiyе psikiatrik bozukluğun tedavisi için yardım istediklerinde keşfedilebilirler.^{1,5,6,7}

Kadın-erkek oranı yaklaşık olarak eşittir. Fakat Japon serilerinde erkekler biraz daha fazla bulunmuştur.¹

Başlama yaşı sıklıkla erken adölesandan 20 yaşlara kadar uzayabilir.Ortalama 15-16'dır.^{1,5,6,7}

Klinik Özellikler

Kliniğin 2 temel özelliği hastaların pratikte tanınmaları için de yardımcıdır ve bu 2 anahtar cümle:

Fiziksel olarak oldukça normal görünürler.Veya sadece hafif bir anomalı olabilir.

Sunulan zengin semptomatolojiye karşın çok az objektif bulgudur.

- Bu özelliklerin hemen yanında defekt ile ilgili sürekli ve yoğun bir zihinsel meşguliyetin varlığı yer alır.

- Semptomlar çok çeşitli vücut bölgelerini tutabilirse de,birçok gözlem verilerine göre büyük bir hasta popülasyonunda yakınmalar bilhassa baş ve yüz bölümüne ait olup saç ve deri ile ilgilidir. (Bu şık aynı zamanda hastaların neden daha çok dermatologlara ve plastik cer-

rahlara gittiklerini de açıklamaktadır). Alışılmış yakınmalar silsilesi: incelmış saçlar,yüzdeki kırışıklıklar,damarsal oluşumlar,akne izleri,aşırı kıllar,fasyal asimetri veya orantısızlık vs.

- Yakınma belirgin şekilde itibar gören bir ifade ile,örneğin kemerli burun veya seyrek saçlar gibi, sunulabildiği gibi anlaşılması zor söylemler de kullanılabilir.Mesela "gözlerimin altındaki deri burnumla komik bir şekilde birleşiyor " denilir veya " kırışık ve garip bir burnun " varlığından söz edilir. Bu tarz absurd ifadeler bilhassa delüzyonel uca kayan vakalarda gözlenir.

- Önemli bir özellik görünümün aşırı bir şekilde ayna karşısında kontrol edilmesidir. Hatta bazıları bunu sokakta vitrin camları,araba ayna ve tamponları gibi reflektör yüzeyleri kullanarak yapar. Günde 4 saate kadar aynada kendini kontrol eden hastalar vardır ve bu dürtülerini engelleyemediklerini ifade ederler.

- Sürekli olarak düşündükleri defekt ile ilgili çevre ve yakınlarını sorgulayabilirler. Örnek olarak yarım saatte 20 kez yanında oturan babasına "sen de saçlarımın azaldığının farkında mısın? " diyen olgularla karşılaşmak mümkündür.

- Çoğu hasta gününü defektini düşünerek geçirir. Bu durum hasta tarafından "hergün", "bütün gün" diye ifade edilir.

- Tüm bu patolojik ilginin doğal sonucu olarak hayali kusuru kamufle etmek için geliştirilen davranış modelleri vardır: Aşırı makyaj, aşırı saç tarama, yüzden kıl yolma, deriyi yolma gibi kompulziv natürdeki davranışlar sergilenir.

- Çoğu hastada asosiy bir psikiatrik hastalık olarak depresyon,sosyal fobi, obsessive-kompulziv hastalık,hatta şizofreni veya personalite bozukluğu vardır. Kontrol süjelerine göre daha introvert, obsesoid, nörotik veya hostile kişilik yapısı bulunabilir.

- Sosyal izolasyon,toplumdan kaçma,eve bağımlılık gibi negatif sonuçlar ortaya çıkar. Çoğu bekar veya ayrılmıştır. Böylece iş,evlilik ve sosyal yaşam ciddi bir şekilde bozulmuştur. En ciddi sonuçlardan biri suisidal girişimlerdir.

- Son olarak bu hastalarda klinik sayılan tüm bu özelliklerin ağırlık derecesine göre geniş bir spektral dağılım gösterir. Bir uçta nevrotik özellikler ve nondelüzyonel vakalar, diğer uçta da psikotik özellikler-delüzyonel vakalar yer alır.^{1,6-14}

Literatürde oldukça ilginç olgu örnekleri sunulmaktadır : Yüzünün inceliğinden dolayı yanaklarına kağıt ve mum parçaları biriktiren, 20 yaşında olma da minimal komedonal aknesi için tretinoin kullanan, fakat bu ilacın sebep olduğunu düşündüğü kırışıklıklardan kurtulmak için bir plastik cerraha dermabrazyon yaptıran, yüz şekli gitgide bozularak ilerleyici, ağırlı bir deformasyon kazandığı için tüm zamanını ve parasını bu yolda harcayan hastalardan sözedilmektedir.^{1,2,8} Christensen ve Mackenzie kendi hasta serilerinde, vücut kıllarını koyu renkte ve çirkin düşündüğü için hergün 45 dakika boyunca kol ve bacak kıllarını traş eden ya da yüzünün siyah tıkaç ya da yağla dolu olan porlarını günde 10 kez kızarıklık olana kadar sıkma olgularını bildirmişlerdir.¹⁵ Tüm bu olgularda ilginin yöneldiği konular farklı, fakat davranış modelleri ortaktır. Esasen VDH olgularının çoğu yukarıda sayılan klinik özelliklerin hemen hepsine sahip olmaktadır. Ancak bunların ağırlık dereceleri farklıdır ve bu da VDH'nın klinik spektrumunu belirlemektedir. Bilhassa nondelüzyonel uca yakın,yani içgörüsü iyi olan hastaların fazla kuşku uyandırmayarak yakınmaları konusunda başvurdukları doktorları ikna edebileceklerini unutmamak gerekir.

Tanı ve Ayırıcı Tanı

Klasik olgularda kolaydır.Yani özetleyecek olursak klasik bir olgu:

- Hayali kusurla ilgili yoğun utanç duyguları taşıyan
- Aşırı ayna kontrolü yapan
- Referans fikirleri olan
- Eşlik eden sıklıkla bir depresyonun olduğu
- Sosyal izole
- Gereksiz estetik ya da dermatolojik tedavi talep eden bir hastadır.

Ancak az bilinen ve dolayısıyla ihmal edilen bir hastalıktır. Birçok hasta sorgulanana kadar dismorfik semptomlarını açığa vurmeyecektir. O halde önemli olan kuşkulanan ve temel özellikleri saptamak üzere sorgulama yapmaktır.

Amerikan Psikiatri Derneği'nin Tanı ve İstatik Kılavuzu'nun son basımında (DSM IV) tanı kriterleri şöyle belirlenmektedir:⁷

Görünümle ilgili hayali bir defekt ile aşırı meşguliyet olması

Bu us meşguliyetinin klinik olarak belirgin stress,sosyal,mesleki ve diğer işlevsel alanlarda ciddi bozulmalara yol açması

Sözkonusu zihinsel meşguliyetin başka bir mental hastalığın sonucu olmaması tanı için yeterli ve gereklidir.

Ayırıcı tanı psikiyatri perspektifinden bakıldığında ve yine DSM IV esas alındığında :

- 1-Anoreksia nervoza
- 2-Cinsel kimlik bozukluğu
- 3-Majör depresyon
- 4-Sosyal fobi
- 5-Obsessive-kompulziv hastalık şeklindedir.⁷

Dermatolog perspektifinden bakıldığında ise sorular şiddet spektrumunun bir ucunda doğmaktadır; VDH fizik görünümüne normal ilgiden nasıl ayırtebilecektir. Kaldı ki günlük pratikte birçok dermatolog minik bir lezyona özellikle kozmetik açıdan büyük ilgi atfeden hastalarla karşılaşmaktadır. Bu tip sınır problemleri gerçekte diğer psikiyatrik hastalıklar için de mevcuttur. Bununla beraber VDH nun normalite ile sınırı bilhassa belirsizdir, çünkü fizik görünümüne ilgi üniversaldır, hatta normal adölesan evresinin bir işareti olduğu dahi düşünülebilir. Oysa VDH da bu kritik yaş diliminde başlamaktadır. Fitts ve ark.'nın¹ 258 öğrencilik bir okul örneklemesinde en az % 70'lik bölümün görünümleri ile ilgili bir doyumsuzlukları olduğu ,% 46'lık kısmın hafifçe bir preokupasyonlarının bulunduğu, ancak % 28 oranındaki öğrencinin VDH'nın tanı kriterlerini tam olarak karşıladığı saptanmıştır. Ek olarak kültürel faktörler de bireyin kendi imajını algılaması konusunda etkilidir. Bu normal ile anormal arasındaki belirsizliğin, sis perdesinin kesin varlığına karşın açıkçası bir grup insan minimal ya da olmayan bir deformite ile aşırı ilgilidir ve ciddi bir stres yaşamaktadır. Bu nedenle bu ekstrem form normal ilgiden ayrı tutulmalı ve aynı nedenle de dermatoloğun dikkat alanında olmalıdır.

Etiyoloji

Bilinmemektedir. Depresif bozukluklarla yüksek oranda komorbiditesi, mood bozukluklarına ait aile öyküsünün beklenenden fazla olması,obsesif kompulziv nevroz özellikleri ve serotoninin spesifik ilaçlara yanıt hali en azından bazı hastalarda serotonin ile ilgili bir patofizyoloji düşündürmekte ve diğer mental hastalıklarla ilişkili olabileceğini akla getirmektedir. Güzellik ile ilgili sterotipik kavramların bazı ailelerde ve

kültürlerde vurgulanması nedeniyle kültürel ve sosyal etkilerden sözedilir

Hedef alınan ilişkisiz vücut bölümü seksüel veya emosyonel çatışmanın yansıyan öğeleri olabilir. Başka bir deyişle represyon, distorsiyon, disosiasyon ,sembolizasyon ve projeksiyon şeklindeki defans mekanizmaları kullanılmış olur.^{1,5,6,7,8,16}

Tedavi

Etiyolojideki belirsizlikler nedeniyle tedavide açık ve kesin görüş birliği yoktur.

Birleşilen tek konu çoğu hastaların psikiatrik vaka olması, fakat dermatolojik veya kozmetik cerrahi vakası olarak ele alınmaması gerektirir. Ne yazık ki vücut dismorfik hastalıklı kişiler psikiatrik görüşme ve tedaviyi ısrarla reddetme trendi taşırlar. En iyisi bu hastaların dermatolog ve psikiyatristlerin veya kozmetik cerrah ve psikiyatristlerin birlikte çalıştıkları liyezon kliniklerinde görülmeleri ve tedavi edilmeleridir. Hastanın önce bir dermatoloji kliniğine kabul edilmesi ve başlangıçtaki dermatolojik değerlendirmeden sonra liyezon psikiyatristi tarafından konsülte edilmesi ile çoğunlukla psikiatri servislere transferin gerçekleşebileceği ileri sürülmektedir. Dolayısıyla tedavinin birinci şıkkı hastaya doğru yaklaşımdır.^{1,6,13,14}

İkinci şık farmakolojik tedavidir ki çok sayıda olgu antidepresanlara yanıt verirken özellikle selektif serotonin re-uptake blokerleri (klomipramin, fluoxetine) ile ilgili iyi sonuçlar rapor edilmektedir. Buna karşılık lityum, MAO inhibitörleri, benzodiazepinler, antipsikotikler ümit verici görünmemektedir.

Behovyoral terapi ve psikoterapi ile dökümanente edilen kayıtlar karışıktır. Hem başarılı hem başarısız sonuçlar bildirilmektedir.

Hastaların çoğu plastik cerrah veya dermatolojik tedavi ile çözüm arayışı içine girerken ilginç olarak hekimler de bu realiteden kopuk arayışa eşlik ederler ve böylece olmayan alopesiye ilaç yazabilir veya burundan çok yakınan hastaya rinoplasti uygulayabilir. Ancak buradaki defekt fiziksel değil, emosyoneldir. Dolayısıyla ne medikasyon ne de cerrahi hasta için doyurucu olmaktan uzaktır, hatta bu sağlansa dahi yeni bir hedef organ seçilerek stres kaynağı yaratılabilir. Bazen bu tür girişimleri takiben tamamen ters bir sonuç doğar ve hasta ya kendisini

ya da doktorunu cezalandırma eylemi içine girer. Bu nedenle plasebo türündeki tedavi yaklaşımlarının bir faydası olmamaktadır. Özellikle estetik operasyon geçiren bazı hastalar kısa bir süre içinde parano-id, kavgacı, depresif, intihara eğilimli bir hale gelebilirler. Psikiyatristler plastik cerrahları bilhassa rinoplasti konusunda bu açıdan uyarmaktadırlar. 1,6,13,14,17,18,19,20

Sonuç olarak bu hastaları tanımlamak önemlidir. Psikiyatrik tedaviye yanıt alınabileceği için gereksiz dermatolojik ve kozmetik terapilerden kaçınmak bu hastalığın varlığını bilmenin ve hemen bu doğrultuda kuşkulanan ve sorgulamanın getireceği en büyük avantaj olacaktır.

Kaynaklar

- 1- Phillips KA: Body dysmorphic disorder. The distress of imagined ugliness. *Am J Psychiatry* 1991; 148:1138-1149
- 2- Koblenzer CS: Psychosomatic concepts in dermatology. A dermatologist-psychoanalyst's viewpoint. *Arch Dermatol* 1983; 119:501-512
- 3- Gupta MA, Gupta AK: Psychodermatology. An update. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:1030-1046
- 4- Erasmussen JE: Psychosomatic dermatology. *Arch Dermatol* 1990; 126:90-93
- 5- Phillips KA, McElroy SL, Keck PE, Pope HG, Hudson JI : Body dysmorphic disorder. 30 cases of imagined ugliness. *Am J Psychiatry* 1993; 150:302-308
- 6- Cotteril JA: Body dysmorphic disorder. *Dermatologic Clinics* 1996; 14 (3):457-463
- 7- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. ed 4. Washington DC. American Psychiatric Association 1994; 466-68
- 8- Koblenzer CS: *Psychocutaneous disease*. Orlando, Grune Stratton Inc, 1987:121-130
- 9- Mc Elroy SL, Phillips KA, Keck PE, Hudson JI, Pope HG : Body dysmorphic disorder: does it have a psychotic subtype. *J Clin Psychiatry* 1993; 54(10):389-395
- 10- Phillips KA, Taub SL: Skin picking as a symptom of body dysmorphic disorder. *Psychopharmacol Bull* 1995; 31(2):279-88
- 11- Jerome L: Body dysmorphic disorder. Symptom or syndrome. *Am J Psychiatry* 1994; 151(3):460-461
- 12- Veale D, Boocock A, Gournay K, Dryden W, Shah F, Willson R et al: Body dysmorphic disorder. A survey of fifty cases. *Br J Psychiatry* 1996; 169(2):196-201
- 13- Phillips KA. Body dysmorphic disorder. Diagnosis and treatment of imagined ugliness. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 Supp 8:61-64
- 14- Cotteril JA: Dermatologic nondisease. *Dermatologic Clinics* 1996; 14(3): 439-443
- 15- Christenson GA, Mackenzie TB: Trichotillomania, body dysmorphic disorder and obsessive-Compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1995; 56(5):211-212
- 16- Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA: Synopsis of Psychiatry Behavioral Sciences. *Clinical Psychiatry*. Ed 7. New York, Williams Wilkins. 1994: 626-28
- 17- Gull SU, Cunliffe WJ, Hughes BR : Treatment of the depressed and dysmorphicobic ac-

158 DERMATOLOJİDE GELİŞMELER

ne patient. *Clin Exp Dermatol* 1991;16(3): 210-11

18- Koblenzer CS Dermatology and conditions related to obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Dermatol* 1992;27(6):1033

19- Crips AH: Dismorfofobi ve kozmetik cerrahi araştırmaları. *Araştırma* 1982; 27: 31-32

20- Filteau MJ, Pourcher E, Baruch P, Bouchard RH, Vincent P: Dymorphophobia. *Can J Psychiatry* 1992;37(2):503-9

Reaktif Oksijen Türevlerinin Dermatolojik Hastalılardaki Roller ve Antioksidanların Tedavide Kullanımı

Nahide Onsun

Reaktif oksijen türevleri (ROT) veya diğer isimleri ile serbest radikaller, organizmada fundamental biyolojik aktiviteler sonucunda oluşurlar. Serbest radikaller, doğal antioksidanlar ve enzimatik aktivite ile nötralize edildikleri sürece organizmaya önemli zarar veremezler. Ancak, çeşitli nedenlerle dengenin bozulduğu durumlarda birçok hastalığın gelişiminde rol oynayabilirler.

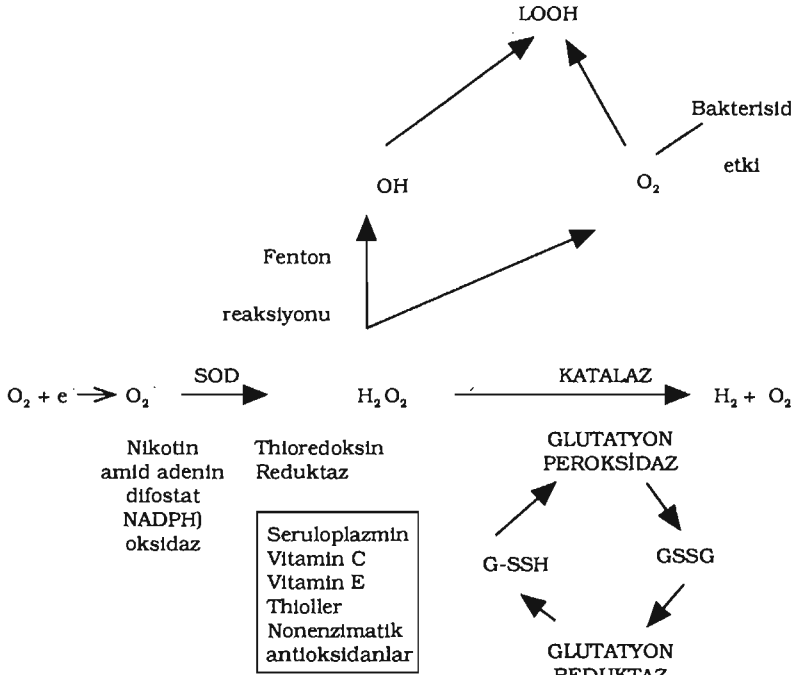
Serbest radikallerin, kardiyovasküler, nörometabolik hastalıklar ve karsinogenez gelişimi üzerindeki etkileri uzun zamandan beri birçok çalışmaya konu olmuştur. Son yirmi yıl içinde dermatoloji alanında yapılan araştırmalar ROT'ların birçok dermatozun gelişiminde de rol oynadıklarını belirlemiştir.

Serbest radikaller nelerdir?

Serbest radikaller, yörüngelerinde bir veya birden fazla tek elektron bulunduran atomlardan oluşurlar. Normalde her atomun yörüngesinde nötr elektrikli çift elektronlar bulunur.

Işık enerjisi absorbe eden bir molekülde gelişen daha yüksek bir enerjiden dolayı eksitasyon olur ve çiftinden ayrılmış tek elektronlar yörüngede yerlerini alırlar. Tek elektronların sayısı attıkça reaktif güç de artmakta ve biokimyasal reaksiyon geliştirme olasılığı da güçlenmektedir. O_2 , böyle bir molekül veya atomlarla karşılaştığı zaman bir elektron olarak O_2 (superoksit anyon) meydana getirir. Fizyolojik pH'da superoksit dismutaz (SO) enzimi hidrojen peroksit oluşumunu katalize ederek $2O_2$ oluşumunu engeller. Süperoksit anyon ve hidrojen peroksit sıvı ortamlarda zayıf etkiye sahip reaktif türevler olup pek hasar meydana getirmezler. Ancak Hidroksi radikal (OH) son derece reaktif ve destrüktif bir ROT olup Tablo 1'de görüldüğü şekilde meydana gelir. Bu gelişim Haber ve Weiss tarafından tanımlanmıştır.² Ortamda demirin bulunması ile gerçekleşen Fenton reaksiyonunun gelişimi ayrıntıları ile Tablo 1'de açıklanmıştır.

Tablo I. ROT jenerasyonu



Tabloda görüldüğü üzere güçlü bir radikal olan OH'nın gelişimi için demire gereksinim vardır. Deride birçok hücre membranında demirin bulunması reaksiyonun gerçekleşmesini kolaylaştırmaktadır.

Reaktif oksijen türevlerinin oluşmasını izleyen reaksiyonlar zinciri ile miktarları sürekli artar. Bu reaksiyonlar zinciri Russel mekanizması ile açıklanmaktadır.

$O_2^{\cdot -}$ 'nin lipidlerden elektron alarak oluşturduğu lipid peroksidler hücreler için son derece önemli zararlara yol açarlar. Deri, zengin poliansatüre yağ içeriği, sık UVR ve O_2 temasından dolayı serbest radikallerin kolaylıklar yıkım oluşturabileceği bir organ özelliğini taşımaktadır. ROT'ların deride oluşturduğu yıkım in vivo olarak birçok çalışmada gösterilmiştir. Organizmanın yıkım etkilerinden korunması karşıt sistemlerle sağlanmaktadır. Bu karşıt sistemler, tiyoredoksin redüktaz, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz/redüktaz gibi enzim sistemleri ile melanin, alfa tokoferol, askorbik asit ve vitamin D gibi non-enzimatik doğal antioksidanlardan oluşur.^{1,2,3} ROT formasyonunun biokimyasal savunma mekanizmalarının önüne geçtiği durumlarda oksidatif stres olayı gelişmektedir.

Dermatolojik hastalıkların bir kısmı reaktif oksijen türevleri tarafından oluşturulurken bir kısmı da oksidatif stresi takiben gelişmektedir. Reaktif oksijen türevlerinin oluşturduğu dermatolojik tabloların en çarpıcı örneği iyonize radyasyon etkisiyle gelişen radikallerin DNA, proteinler ve lipidler üzerindeki yıkım etkisidir. Ancak, dermatolojik hastalıkların büyük bir kısmı serbest radikallerin doğrudan etkisiyle değil, oksidatif stresi takiben gelişmektedir.

Oksidatif stres çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilir; bu nedenlerin başlıcaları infeksiyonlar, travmalar, UVR, ksenobiyotikler ve termal etki şeklinde özetlenebilir. Oksidatif stres sonucu prostaglandinler, lökotrienler ve proinflamatuvar sitokinler ((interlökinler ve tümör nekrotizan faktörler (TNF)(salınmakta ve doku yıkımı gerçekleşmektedir. Doku yıkımı polimorf lökositlerin ve makrofajların aktivasyonuna ve nikotin amid difosfat oksidaz (NADPH) enzimi aracılığı ile ROT jenerasyonuna neden olmaktadır. Superoksit anyon ve diğer radikaller bir yandan polimorflar için kemoatraktan rol oynarken diğer yandan da TNF salınımını uyarırlar.

TNF, T lenfositlerini aktive ederek inflamasyon sürecini başlatmaktadır. ROT'lar doku hasarı olan her tabloda kolaylıkla oluşabileceği dikkate alındığında, patolojik bir süreç mi yoksa epinefnomene mi bağlı olarak geliştikleri konusuna açıklık getirmek amacıyla birtakım kriterler belirlenmiştir.

Serbest Radikallerin Etkilerini Belirleyen Kriterler

- 1- Doku yıkımı olan bölgede mutlaka ROT'lar veya metabolitleri bulunmalıdır.
- 2- Fizyolojik konsantrasyonda direkt ROT uygulaması doku hasarı oluşturmamalıdır
- 3- Antioksidan veya ROT inhibitörleri uygulaması ile doku hasarı önlenmelidir.

Bu kriterlerin bulunduğu durumlarda dermatozların etyopatogenesinde ROT'ların rol oynadığı kabul edilmektedir. Geçmişte, çok kısa ömürlerinden dolayı ROT'ları tespit etmek mümkün değilken bugün spektroskopik, chemiluminescence yöntemleri ile radikalleri ölçümlemek ayrıca ROT aktivatör ve inhibitörleri kullanarak indirekt olarak varlıklarını saptamak son derece kolaylaşmıştır.

Oksidatif Stresin Deri Üzerine Etkileri

Oksidatif stres sonucu deride oluşmaları ultraviyole modeli örnek olarak açıklayabiliriz. UVB ve UVA, superoksit anyon, hidroksi radikal, hidrojen peroksit ve lipid proksit gibi ROT'ların jenerasyonuna neden olur. Burada gelişen olayları özetleyecek olursak yalın O_2 ve O_2^- hücre membranları ile reaksiyona girerek LOOH oluşumuna yol açar. Ayrıca, yalın O_2 , nükleer faktör kappa b (Nfkb) formasyonunu stimüle ederek protein kinazları (PKC) aktive eder. Proteinkinazlar da IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinleri uyararak yıkım bölgesinde lökosit aktivasyonuna sebep olur. LOOH ve diğer radikaller fosfolipaz A ve C'yi aktive ederek prostaglandinlerle adhezyon molekülleri yapımını ve daha da önemlisi polimorf lökositlerle lenfositlerin aktivasyonunu arttırmalar. Bu aktivasyon da yeni radikallerin gelişmesini daha da kolaylaştırıp miktarlarının artmasına yol açar. Böylece başlayan inflamasyon süreci doku hasarı ile sonlanır.

ROT jenerasyonu ile seyreden dermatozlar

Dermatolojik hastalıkların patogeneğinde ROT'ların iki farklı mekanizma ile etkili olduklarına inanılmaktadır. Birinci mekanizmanın geçerli olduğu dermatozlar grubunda oluşan değişikliklerden primer olarak ROT'lar sorumlu tutulurken ikinci grupta polimorflar tarafından aktive edilen ROT'lar sekonder olarak doku hasarına neden olmaktadır. Her iki grup hastalıkta da antioksidan özelliği taşıyan ilaçlar tedavide yarar sağlayabilmektedir.

Fotokontakt Dermatit

Birçok fotodermatolojik olayın başlangıcında ROT jenerasyonu yer almaktadır. Fotokontakt aşırı duyarlık reaksiyonu T hücre bağımlı geç aşırı duyarlık olup bu olayda ROT'lar mediatör olarak görev yaparlar. Fotoallerjik reaksiyonlarda ışık, duyarlayıcı kimyasallar içindeki hapteni fotokimyasal yoldan değişime uğratarak taşıyıcı proteinlere bağlanmasını sağlar. Hapten komplekslerinin serbest radikal formasyonu ve/veya oksidasyonun etkisi altında geliştiğine inanılmaktadır. Bu hipotezi destekleyen birçok gözlem bildirilmiştir. Örneğin güçlü bir duyarlayıcı olan tetraklorosalisilanid (TCSA)'in foto duyarlayıcı etkisi potent bir superoksit anyon olan SOD'ın öncül kullanımı ile engellenebilmektedir.⁷ Bu çalışmaya göre ROT'lar oksijen mevcudiyetinde ışığı absorbe

ederek biyolojik substratla reaksiyona girmekte ve fotoallerjen oluşturmaktadır. Schmidt ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği araştırmada ise zehirli sarmaşık ve meşeye karşı gelişen kontak dermatitte serbest radikallerin rol oynadığı belirlenmiştir.⁸ Bu çalışmada kinonların değil serbest radikallerin hapten özelliği taşıdığı saptanmıştır.

Sharkey ve çalışma grubu, nikel ve krom dermatitinde O₂'nin rol oynadığını ve SOD kullanımı ile dermatitin engellendiğini demonstre etmişlerdir.⁹ Nikel duyarlılığını önleyebilmek için Memon ve arkadaşları, alfa tokoferol ve askorbik asi içeren bariyer kremleri, kliokinol (%3) EDTA (%15) ve hidrokortizonla karşılaştırarak araştırmışlar ve sonuçta alfa tokoferol (%10) ve askorbik asiti (%20) kliokinol ve EDTA'dan daha az hidrokortizondan daha etkili bulmuşlardır.¹⁰ Nikel ve kobalt klorid gibi sıklıkla kontakt duyarlılığa yol açan allerjenlerin NfκB'yi aktive ederek sitokinler ve adhezyon moleküllerinin gen transkripsiyonunu modülasyona uğratan özellikler taşıdığı öne sürülmektedir.¹¹

Kontakt dermatitleri önlemeye yönelik hazırlanan bariyer kremlere alfa tokoferol ve askorbik asit dışında butilhidroksi toluen ve gallik asit türevleri de katılmaktadır. Ancak, gallik asit türevlerinin özellikle propil gallatın da bizzat duyarlayıcı olarak rol oynadığı iddia edilmektedir.^{12,13,14}

İlaçlara Bağlı Fotoduyarlık

İlaçların oluşturduğu duyarlılık fototoksik veya fotoallerjik natürde olabilmektedir. Fototoksistide ilk adım bir bileşiğin fotosensitizasyonudur. Bu olay iki şekilde gelişebilmektedir. Birinci gelişim şeklinde, ilaç, kendisi ışığı absorbe ederek eksite aşamaya geçmektedir. Bu reaksiyona direkt duyarlanım veya Tip 1 mekanizma adı verilmektedir. Bu reaksiyonla eksite duruma geçen ilaç biyolojik substratla doğrudan reaksiyona girmektedir. İkinci alternatif mekanizma ise ışığın oksijen tarafından absorbe edilerek ROT oluşturması ve bu toksik türevlerin ilaçlarla reaksiyona girerek fototoksik bileşikler oluşturması şeklinde gerçekleşir. Bu reaksiyona ise indirekt duyarlanım veya Tip 2 mekanizma denilmektedir. Non-immunolojik fototoksik olayların dışında ROT'ların immunolojik özellik taşıyan fotoallerjik reaksiyonlarda da rol oynadıkları öne sürülmektedir.

Tiyazidler, psoralenler, non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar ve klorpromazin foto duyarlanım yaratan ilaçların belli başlı örneklerini oluşturu-

rurlar.^{15,16,17} Hayakawa ve arkadaşları O₂'nin, tiazid fotoduyarlılığının gelişiminde mediatör olarak görev yaptığını göstermişlerdir.¹⁵ Çalışmada artan LOOH formasyonunun fotohemoliz ve takiben DNA hasarına yol açtığı belirlenmiştir. Psoralenler UVA radyasyonununundun sonra direkt olarak eksite aşamaya geçebilecekleri gibi membran lipid ve proteinlerini oksijen siklüsü üzerinden de etkileyebilmektedirler. PUVA terapisi sırasında sitokin profilinde meydana gelen immunolojik değişikliklerin gelişiminde ROT'ların da rol aldığı öne sürülmekte ve bu konuda çalışmalar yapılmaktadır.¹⁸

Porfirinler

Endojen olara oluşan porfirinler, eksojen veya oral yoldan uygulanan fotoduyarlayıcı ajanlar gibi fotoduyarlılık reaksiyonlarına yol açabilirler.¹⁹ Birçok porfirin prekürsörü belirli dalga boyundaki ışını absorbe ederek eksite aşamaya geçebilir. Porfirinlerin fotoduyarlılık reaksiyonu oluşturabilmesi için ortamda O₂'nin bulunması şarttır. O₂ membran lipidlerinin oksidasyonuna ve takiben DNA, proteinler, mitokondriler ve sitokrom p-450'nin yıkımına yol açar. Porfirinlerin 405 nm dalga boyundaki ışıkla irradiasyonu sırasında O₂ meydana geldiğine dair pek çok bilimsel kanıt mevcuttur. Bu kanıtları aşağıdaki şekilde özetleyebiliriz:

1- Yalın O₂ gelişimi porfirin konsantrasyonu ve maruz kalınan ışık doz ile doğrudan ilişkilidir.

2- Porfirinlerin oluşturduğu O₂ gelişimi spesifik O₂ karşıtları kullanılarak inhibe edilebilir.

3- Porfirinlerin tedavisinde ışık duyarlılığının engellenmesinde beta-karoten oldukça yararlı olmaktadır.

Son çalışmalar porfirinlerin oluşumu mekanizmalarında demirin önemli rol oynadığına işaret etmektedir. Yazının daha önceki bölümlerinde de anlatıldığı üzere demir, potent bir radikal olan OH gelişiminde gerekli bir elemander (Fenton reaksiyonu) porfirinlerdeki ışık duyarlılığının gelişmesinde OH radikalının rol oynadığı öne sürülmektedir.²⁰

Belirli dalga boyundaki ışığın porfirinler tarafından absorbe edilmesi ile eksite porfirin partikülleri otaya çıkmakta daha sonra da enerji transfer reaksiyonları O₂ ve OH gelişimine yol açmaktadır. Böylece başlayan serbest radikal gelişimi Russell reaksiyonu ile uzayıp gitmektedir.

Bütün bunların sonunda hücre membranlarında lipid peroksidasyonu, lizis, protein ve DNA oksidasyonu ile hücre organelleri destrüksiyonu gerçekleşmektedir. Sonuçta proteolitik lizozomal enzimler, TNF, IFN gibi sitokinler, prostaglandinler, lökotrienler ve histamin gibi inflamasyonda rol oynayan mediatörler salınmakta inflamasyon gelişmekte ve bu olay da klinikte eritem, ödem, vezikülasyon ve kaşıntı ile kendini göstermektedir.

Tedavide beta karotenden yararlanılabilir.

Dermatoheliosis (Photoaging) ve Deri Tümörleri

Dermatoheliosis, UVR'nin UVA bandının sebep olduğu serbest radikal jenerasyonu ile yakından ilgilidir. Bu radikallerin kollagen ve diğer proteinler üzerindeki yıkıma etkileri derinin yaşlanmasında önemli rol oynar.

Serbest radikal teorisi dermatoheliosis ile kronolojik yaşlanmayı birbirinden farklı kılmaktadır.

Deri, oksijenle sürekli temas halinde olduğundan çevresel fotooksidatif stresin en önemli hedef organıdır. UVA'nın serbest radikal jenerasyonuna neden olması yaşlanmasında UVA'ı UVB'nin önüne getirmektedir. UVA etkisinde gelişen reaktif oksijen türevleri, proteinlerde ,örneğin kollagende çapraz bağlara, sülfidril gruplarında oksidasyona, fibroblast, keratinosit, melanosit ve Langerhans hücrelerinin fonksiyonlarını sağlayan enzimlerin inaktivasyonuna ve de kollagenazla elastazın serbestleşmesine neden olurlar.^{21.22.23}

UVA eski yaygın kanının aksine kanserogen etkiye de sahiptir. Burada gelişen karsinogenezisin ROT'ların fotodinamik etkileri ile yakından ilişkisi vardır. Schmitz'in çalışmasında fotodinamik reaksiyonların indikatörü olarak lipid peroksitler ölçülenmiştir. Fibroblast kültürleri 10J UVA/cm² ile irradiye edildikten sonra glutatyon peroksidaz ve redüktaz düzeyleri belirlenmiş ve sonuçta UVA uygulanan fibroblastlarda, lipid peroksit düzeylerinin yükseldiği, antioksidan savunmayı sağlayan glutatyon redüktazın ise azaldığı gözlenmiştir.²²

Deriyi, UVR-serbest radikal hasarından korumak için antioksidanlarla yapılan çalışmalarda, alfa-tokoferol asetat, beta-karoten, sodyum asid ve askorbik asidin proteinlerde çapraz bağ oluşumunu engellediği tespit edilmiştir. Bu ajanların, etkilerini enzimlerin fotoinaktivasyonu

ile gerçekleştirdiklerine inanılmaktadır.²¹ Askorbik asitin domuzlarda tek başına uygulamasıyla UVB'ye bağlı eritem ve güneş yanığının engellendiği gözlemlenmiştir. Bunun dışında C vitaminin PUVA terapisine bağlı fototoksik reaksiyonları da önlediği bildirilmiştir. UVR uygulamasından sonra deride C vitaminin çok düşük düzeylere inmesinin belirlenmesiyle askorbik asit önemli bir güneş koruyucu kimliği kazanmıştır. Süperoksit dismutaz enzimi de UVR hasarını engellemek için deneklerde kullanılmış ancak tek başına etki sağlayamamıştır.²⁴ Superoksit dismutaz ve katalazla araştırmalarda bu enzimlerin UVR baskısından farklı biçimde etkilendikleri saptanmıştır. Kısa süreli UVB temasından sonra SOD düzeyi düşmekte ancak uzun süreli UVA temasından etkilenmemektedir. Katalaz ise tam aksine UVA ile suprese olmaktadır. Sonuç olarak katalaz enzim düşüklüğünün derinin non-kronolojik yaşlanması ile paralel seyrettiği, SOD düzeyinin ise güneş yanıkları ile ilişkili olduğu söylenebilir.

Derinin malin lezyonları ile ilgili görülen bir diğer enzim de tiyoredoksin redüktazdır. Kseroderma pigmentosum olgularında SOD ve katalazla birlikte tiyoredoksin redüktaz enziminde düşük düzeylerde bulunduğu tespit edilmiştir. Tioproteinler antioksidan özelliklerinden dolayı deri malinitelerinin oluşum ve gelişiminde önemli bir yere sahiptirler. Fotomüstin tedavisine yanıt veren malin melanom olgularında miktarları normal seviyelerde iken yanıtız olgularda tioproteinlerin yetersiz miktarda buldukları saptanmıştır.²⁵

Son çalışmalarla antioksidanlar arasına katılan bir preparat da glikolik asittir. Perricone'nun çalışmasının sonuçlarına göre glikolik asit hem anti enflamatuvar hem de UVR koruyucu özellikler taşımaktadır. Güneş koruyucu etkisinin yaklaşık SPF 2.4'e eşdeğer olduğu ileri sürülmektedir.²⁶

Enginardan elde edilen bir antioksidan flavonoid olan silymarinle farelerde yapılan çalışmalarda önemli bir tümör belirteci olan ornitin dekarboksilazın (ODC) inhibe olduğu belirlenmiş ve gelecekte silymarinin dermatolojik onkolojide önemli bir tedavi ajanı olabileceği savlanmıştır.²⁷

Otoimmün Hastalıklar

Otoimmün hastalıklarda en erken bulgulardan biri inflamasyon bölgelerinde akümüle olan nötrofillerin tetiklenmesiyle oluşan vasküler

hasardır. Bilindiği gibi immun kompleksler kompleman sistemini aktive ederek nötrofiller için kemoatraktan C5a salınımına yol açarlar. Et-kilenen nötrofiller bir yandan superoksit anyon jenerasyonuna neden olurken bir yandan da lizozomal enzimler, lipooksijenaz ve siklooksijenaz aktivasyonu gelişir ve sonuç olarak inflamasyon süreci başlar.

Romatoid artrit eklemlerde biriken immun komplekslerin nötrofilleri aktive etmesi ile ortaya çıkan ROT'ların oluşturduğu endotelial hasar bu olayın iyi bir örneğidir. Romatoid artrit tespit edilen ilginç bir bulgu romatoid faktörün (RF) sinovyal sıvı içinde gelişen ROT jenerasyonunu dengeleyici görev üstlenmesidir. RF'in bu özelliğinden ötürü tedavide ROT jenerasyonunu engelleyebilmek için kullanılabilmesi fikri ortaya atılmıştır.²⁸

Niwa ve arkadaşları ise SLE olgularının serumunda normal polimorf lökositlerin (PMN) ROT yapımını stimüle eden bir faktör saptamışlardır.²⁹ Aynı araştırmacılar bu faktörün endotelial hücrelerde toksik etki oluşturduğunu ve bu etkinin SOD ve katalazla engellenebileceğini gözlemlemişlerdir. Başka çalışmalarda da aktif SLE olgularında bulunan serum faktörlerinin normal PMN'lerin agregasyon ve adhezyonunu artırdığı ve serbest radikal jenerasyonunun hızlandığı belirlenmiştir.^{29,30}

Benzer serum faktörleri Crohn, dermatomyozit gibi diğer otoimmun hastalıklarda da saptanmıştır.³¹

Progresif sistemik skleroz (PSS) kollagen sentezi artışı, lenfosit aktivasyonu ve buna bağlı olarak gelişen proinflamatuvar sitokinler ve antikolarla karakterizedir. Murrell, PSS etyopatogenezinde, serbest radikal artışının da rol oynayabileceğini öne sürmüştür. Murrell'in hipotezine göre hem otoimmun hem de kimyasal orijinli PSS'de serbest radikaller önemli rol oynamaktadır.

Kimyasal orijinli PSS ile ilgili yapılan çalışmalarda bu hipotezi destekleyen bulgular elde edilmiştir. Örneğin, bleomycin, peroksidasyon ve DNA yıkımı yaratarak skleroderma benzeri bir sendrom oluşturmaktadır.³³ Silikon jel implantlarının birçok otoimmün hastalığa özellikle sklerodermaya yol açtığı, bu olayında silikon partiküllerinin başlattığı yabancı cisim reaksiyon sonucu geliştiğine inanılmaktadır. Pulmoner silikozisin çoğu zaman skleroderma ile asosiyeye olduğu ve bu gelişimin lipid peroksidasyon sonucu ortaya çıktığı ileri sürülmektedir.^{34,35} Silika partiküllerinin içerdiği demirin Fenton reaksiyonunu ve dolayısıyla ROT jenerasyonunu kolaylaştırdığı kabul edilmektedir.

ROT'ların şkeroderma gelişimi de önemli olduğu varsayılacak olursa sağaltımda allopurinol, beta karoten ve veya diğer antioksidanlardan yararlanmak sözkonusu olabilir.³⁶

Nötrofilik Hastalıklar

Psoriasis, lökositoklastik vaskülit, Sweet sendromu, Behçet hastalığı, çocukluk çağının büllöz dermatozu, lineer IgA dermatozu, akne ve rozasede nötrofiller baskın rol oynarlar. Nötrofillerin ROT'ların etkisiyle aktive oldukları ve inflamatuvar mediatörlerin salınımına yol açtıkları daha önceki bölümlerde anlatılmıştır. ROT'ların nötrofilik hastalıkların patogeneğinde rol aldıklarını düşündüren dayanak antioksidan özellikleri olan ilaçların sağladıkları yararlar. Sedqwick ve arkadaşları, psoriatik serumda inkübe edilen normal PMN'lerin O₂ yapımlarının ve adhezyon özelliklerinin arttığını gözlemlemişlerdir.³⁷ Miyachi ve Niwa'da O₂ yapımının arttığını demonstre etmişlerdir.³⁸ Psoriasis tedavisinde başarı sağlayan retinoidlerin O₂ jenerasyonunu inhibe ettikleri bildirilmektedir.³⁹ Psoriatik artrit sağaltımında başarılı olan sulfasalizinin ROT supresyonu sağladığı öne sürülmektedir.⁴⁰

Lökositoklastik vaskülitte ROT'ların rolü, giriş bölümünde anlatıldığı gibi immün komplekslerin kompleman aktivasyonuna yol açmaları, PMN'lerin kemotaksisi ve adherenslerini arttırmaları şeklinde açıklanmaktadır. Vaskülit olgularında özellikle OH'nın etkin rol oynadığı kabul edilmektedir. Kutanöz vaskülitin tedavisinde önemli yerleri olan dapson, kolşisin ve potasyum iyodürün anti-radikal kapasitelerinin gözlemlenmesi patogenezin bir bölümünde ROT'larında yer aldığını gösteren bir kanıt olarak değerlendirilmektedir.⁴¹

Nötrofil aktivasyonu ve serbest radikal yapımının arttığı Behçet hastalığında da anti-radikal özelliği olan kolşisin yarar sağlayabilmektedir.⁴²

Lineer IgA dermatozu olan olguların serumlarında inkübe edilen PMN'lerden yüksek miktarlarda ROT açığa çıktığının belirlenmesi bu hastalığın gelişim proçesinde de radikallerin rol oynayabileceğini düşündürmüştür.⁴³ Dapson'un antiradikal etkisinin de tedavi başarısında rol oynadığı öne sürülmektedir. Dapson'un yarar sağladığı hastalıklardan biri olan dermatitis herpetiformisde de radikallerin etkin rol oynadıkları ortaya atılmışsa da destekleyici kanıtlar sunulamamıştır.³⁶

Akne vulgariste kullanılan tretinoin ve benzoil peroksitin potent an-

tioksidan etkileri olduğu ve ROT inhibisyonu yoluyla inflamasyonu bas-kıladıkları düşünülmektedir. Miyachi ve arkadaşlarına göre tedavide sıkça kullanılan tetrasiklin ve eritromisin de etkilerini antikemotaktik ve antioksidan özellikleri ile gerçekleştirmektedir. Rozasede kullanılan metronidazolun de antioksidan etkiye sahip olduğu ileri sürülmektedir. Bu noktadan hareketle bu hastalıklarda diğer antioksidan preparatla-rın da yarar sağlayabileceği görüşü yaygınlaşmaktadır.^{45,49}

AIDS

Birçok araştırmacıya göre HIV infekte hastalarda antioksidan savun-ma sisteminde defekt mevcuttur. Bu hastalarda kan antioksidanları azalmış, lipid peroksidasyonu ürünleri artmıştır. Açık bir çalışmada do-ğal bi rantioksidan lipoat olan "Thioctacid" kullanılmış ve kan antioksi-danları ile peroksidasyon ürünleri araştırılmıştır. Tedavi sonunda has-taların büyük bir kısmında plazma askorbat, total glutatyon, total plaz-ma tiol gruplarında yükselme, lipid peroksid düzeylerinde düşüş gözlen-miştir.⁴⁶

YAN ETKİLER

ABD'de yapılan bir araştırmada popülasyonun %40'nun antioksidan kullandığı belirlenmiştir. A vitaminin toksik etkilerine karşılık bugüne kadar (-karotenle ilgili yan etki bildirilmemiştir. 3250 mg/d altında E vitamini ile ilgili toksik reaksiyona rastlanmamaktadır. Askorbik asite bağlı toksik reaksiyon gelişmesi için de dozun 4 gr'ın üstüne çıkması gerekmektedir.⁴⁷ Bu verilerden de anlaşılacağı üzere antioksidan alını-mı oldukça emniyetli gözükmektedir. Yine de gebelerde, karaciğer ve böbrek yetersizliği olanlarda dikkatli kullanılmaları konusunda dikkat-li olunmalıdır.

Kaynaklar

1- Kerr ME; Bender CM, Monti EJ. An introduction to oxygen free radicals. *Heart-Lung*. 1996; 25(3):200-209.

2- Haber F, Weiss J. The catalytic decomposition of hydrogen peroxide by iron. *Proc R Soc Lon-don A*. 1934; 147:332-351.

3- Faintuch J, Aguilar PB, Dias MC. Nutritional support, free radicals and antioxidants. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 1995; 50(3): 133-135.

4- Halliwell B. Reactive oxygen species in pathology with special reference to the skin. In: *Fuchs*

J, Packer L eds. Oxidative Stress in dermatology. New York. Marcel Dekker 1993; 3-11.

5- Danno K, Horio T, Takigawa M: Role of oxygen mediates in UV-induced epidermal cell injury. *J Invest Dermatol* 1984; 83:166-168.

6- Krutman J, Grewe M. Involvement of cytokines, DNA damage, and reactive oxygen cytokine, DNA damage, and reactive oxygen intermediates in ultraviolet radiation-induced modulation of intercellular adhesive molecular expression. *J Invest Dermatol* 1995; 105:65-67.

7- Miyachi Y, Imamura S, Niwa Y, et al. Mechanisms of contact photosensitivity in mice. Mechanisms of contact photosensitivity in mice. Oxygen intermediates are involved in contact photosensitization but not in ordinary contact sensitization. *J Invest Dermatol* 1986; 8:26-28.

8- Schimdt RJ, Kuhn I, Chung LY. Are free radicals and not quinones the haptenic species derived from uroshiolis and other contact allerges mono-and hydralc alkylbenzenes: The significance of NADH, glutathione and redox cycling in the skin. *Arch Dermatol Res.* 1970; 282; 56-64.

9- Shorkey P, Eey DJ, Burrows D, et al. A possible role for superoxide production in the pathogenesis of contact dermatitis. *Acta Dermatol Venereol (Stockh)* 1991; 71:156-159.

10- Memon AA, Molokhia MM, Friedman PS. The inhibitory effects of topical chelating agents and antioxidants on nickel induced hypersensitivity reactions. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30(4):560-565.

11- Goebeler M, Roth J, Brocker EB et al. Activation of nuclear factor-kappa b and gene expression in human endothelial cells by the common haptens nickel and cobalt

12- Hansen BM, Beyer W. The sensitizing capacity of antioxidants propyl, octyl and dodecyl gallate and some related gallic acid esters. *Contact Dermatitis* 1992; 26(4):253-258.

13- Rich P; Belozer MC, Norris P. Allergic contact dermatitis to two antioxidants in latex gloves: 4,4i-thiobis (6-tert-butyl-meta-cresol) (Lowinox 44536) and butylhydraynisole. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24(1):37-43.

14- Kanerva L, Estlander T, Jolanki R: Occupational allergic contact dermatitis caused by thiourea compounds. *Contact Dermatitis* 1994; 31(4):242-248.

15- Hayakawa K, Matsuo I, Fujita H et al: Thiazide phototoxicity: Evidence for participation of singlet oxygen in photohemolysis. In: *Fuchs J, Packer L, eds. Oxidative stress in dermatology.* New York: Marcel Dekker. 1993; 101-106.

16- Pathak M, Carraro C: Reactive oxygen species in ctaneous photosensitivity reactions and PUVA photochematotherapy and in melanin pigmentation. In: Hayaishi O, Imamura S, Miyachi Y, eds. *The biological role of reactiv species in skin.* New York Elsevier 1987; 75-94.

17- Kochevar IE. Mechanisms of phototoxicity for non-steroidal anti-inflammatory drugs In: Urbach F, eid. *Biological responses for ultraviolet radiation.* Kansas: Valdenmar, Overland Park, 1992; 101-106.

18- Pathak MA, Joshi PC: Production of active oxygen species by psoralens and ultraviolet radiation (320-400 nm). *Biochim Biophys Acta* 1984; 798; 115-126.

19- Foote CS. Mechanisms of photooxidized oxidation. *Science* 1768; 162:963-970.

20- Menon IA, Persad S; Habermann HF. A comparison of the phototoxicity of protoporphyrin, coporphyrin, and uroporphyrin using a cellular system in vitro. *Clin Biochem* 1989; 22:197-200.

21- Dalle M, Pathak MA. Skin photosensitizing agents and the role of reactive oxygenspecies in photoaging. *J Photochem-Photobiol.* 1992; 14(1-2):105-124.

22- Schmitz S, Garbe C, Jimbow K. Photodynamic action of ultraviolet A; induction of cellular hydroperoxides. *Recent Results Cancer Des.* 1995; 139:43-55.

23- Miyachi Y. Photoaging from an oxidative standpoint. *J Dermatol Sci* 1995; 9(2):79-86.

24- Hamavaka H, Miyachi H; Imamura S. Photoprotective effect of topically applied superoxi-

de dismutase on sun burn reaction in comparison with sunscreen. *J Dermatol* 1990; 17(10):595-598.

25- Schallreuter KV, Wood JM. New aspects in the pathophysiology of cutaneous melanoma: a review of the role of thioproteins and the effect of nitrosureas. *Melanoma Res* 1991; 1(3):159-167.

26- Perricone NV, DiNardo JC: Photoprotective and antiinflammatory effects of topical glycolic acid. *Dermatol Surg* 1996; 22:435-437.

27- Agarwal R, Katiyar SK, Lundgren DW, Mukhtar H. Inhibitory effect of silymarin, an anti-hepatotoxic flavonoid, on 12-O-tetradecanoylphorbol - 13 α acetate, induced epidermal ornithine decarboxylase activity and mRNA in SENCAR mice. *Carcinogenesis*. 1994 15(6); 1099-1103.

28- Shingu M, Todoroksi T, Nobunaga M. Generation of superoxide by immunologically stimulated normal human neutrophils and possible modulation by intracellular and extracellular SOD and rheumatoid factor. *Inflammation* 1987; 11:143-151.

29- Niwa Y, Sakane T, Shingu M, et al: Role of stimulated neutrophils from patients with systemic lupus erythematosus in tissue injury, with special reference to serum factors and increased active oxygen species generated by neutrophils. *Inflammation* 1985; 9:163-172.

30- Abramson SB, Gitwen WP, Edelson HS, et al. Neutrophil aggregation induced by sera from patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1983; 26:630-636.

31- Hashimoto YM, Ziff M, Hurd ER: Increased endothelial cell adherence, aggregation and superoxide generation by neutrophils incubated in systemic lupus erythematosus and Felty's syndrome sera. *Arthritis Rheum*. 1982; 25:1409-1418.

32- Michelson AM. Oxygen radicals. *Agent actions*. 1982; 11 (Suppl):179-201.

33- Murrell DF. A radical proposal for the pathogenesis of scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28:78-85.

34- Findh WR, Rodnan GP, Buckingham RB; et al Bleomycin induced scleroderma. *J Rheumatol* 1980; 7:651-659.

35- Doelman CJ, Bast A: Oxygen radicals in lung pathology. *Free Radic Bio Med* 1990; (1) Suppl: 387-400.

36- Bah E. Role of reactive oxygen species in dermatologic diseases. *Clinics in Dermatology* 1996; 14:343-352.

37- Sedgwick JB, Bergtresser PR, Hurd ER. Increased superoxide generation by normal granulocytes incubated in sera from patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 1981; 76:158-163.

38- Miyachi Y, Niwa Y. Effects of psoriatic sera on the generation of oxygen intermediates by normal polymorphonuclear leucocytes. *Arch Dermatol Res*. 1983; 275:23-26.

39- Yoshioka A, Miyachi Y, Imamura S, et al. Anti-oxidant effect of retinoids on inflammatory skin diseases. *Arch Dermatol Res*. 1986; 278:177-183.

40- Miyachi Y, Yoshioka A, Imamura S, et al: Effects of sulphasalazine and its metabolites on the generation of reactive oxygen species. *Gut*. 1987; 28:190-195.

41- Miyachi Y, Niwa Y. Effects of potassium iodide, colchicine and dapsone on the generation of polymorphonuclear leucocyte-derived oxygen intermediates. *Br J Dermatol* 1982; 107:209-214.

42- Miyachi Y, Taniguchi S, Ozaki M, et al. Colchicine in the treatment of cutaneous manifestations of Behçet's disease. *Br J Dermatol* 1981; 104:67-69.

43- Niwa Y, Sakane T, Shingu M, et al: Neutrophil-generated active oxygens in linear IgA bullous dermatosis. *Arch Dermatol* 1985; 121:73-78.

44- Hegeman L, Tosso SM, Kitay K, et al. Anti-inflammatory actions on benzoyl peroxide: Effects on the generation of reactive oxygen species by leucocytes and the activity of protein kinase C and calmodulin. *Br J Dermatol* 1994; 130:569-575.

172 DERMATOLOJİDE GELİŞMELER

45- Miyachi Y, Yoshioka A, Imamura S, Niva Y. Effect of antibiotics on the generation of reactive oxygen species. *J Invest Dermatol*; 1986; 86:449-453.

46- Fuchs J, Schofer H, Milbradt R, et al. Studies on lipoate effects on blood redox state in human immunodeficiency virus infected patients. *Arzneimittel forschung*. 1993; 43:1359-1362.

47- Meyers DG, Maloley PA, Weeks D. Safety of antioxidant vitamins. *Arch Intern Med* 1996; 13, 156:925-935.

Sıradışı Deri Lenfomaları

Oya Oğuz

Deri lenfomaları arasında en sık görüleni mikozis fungoides (MF)'tir. MF dışında kalan non-Hodgkin lenfomaların tümü az rastlanılır olup, heterojen bir grup oluştururlar. MF dışı primer deri lenfomalarının görülme sıklığı %5 civarındadır.

Deri lenfomaları primer olarak deride oluşabilirler veya hastalığın geç döneminde deriyi de tutabilirler. MF dışındaki deri lenfomalarının immunofenotipi ve klinik seyrini aydınlatmaya yönelik geniş hasta serileri yoktur.

Bunların histopatolojik sınıflandırmaları, evreleme işlemlerinin boyutu, tedavi yöntemleri şematize edilememiştir. Küçük hasta gruplarından elde edilen verilen çeşitli açılardan farklılıklar göstermelerine karşılık, istatistiksel olarak kıyaslanamadıklarından, bunların prognozu da iyi bilinmemektedir.

MF dışındaki non-Hodgkin deri lenfomaları 3 ana gruba ayrılabilir.¹

Primer deri lenfoması:

- I)** Başlangıçta yalnızca deriyi tutmuş olan deri lenfomaları
- II)** Deri ve deri dışı tutulumun birlikte bulunduğu deri lenfomaları.

Sekonder deri lenfoması:

III) Deri-dışı (iç organ) tutulumuyla başlayıp, deriyi de infiltre eden lenfomalar.

Morfolojik ve klinikopatolojik olarak bu 3 ana grup, düşük grade'li, intermediate grade ve yüksek grade lenfomalar olabilir. Bunlar da küçük,büyük karışık, (küçük ve büyük hücreli), lenfositik, plazmositoid, epiteloid, polimorf, lenfoblastik, kıvrımlı nukleuslu hücre gruplarını içerebilir (Tablo I).

Tablo I. Non Hodgkin Lenfomalarda Sınıflandırma (Working Formulation) ve Eş Tanımlamalar:

Grade	Histomorfoloji	Eş Tanımlama	
Düşük	A.Küçük lenfomatik, lenfoma Plazmositoid KLL ile uyumlu	(küçük yuvarlak hücreli iyi diferansiye)	
	B.Foliküler, küçük hücreli Diffüz Sklerozis	(küçük lenfoid, subtoblastik sentositik nodüler az diferansiye)	
	C.Foliküler, küçük ve büyük hücreli lenfoma Diffüz Sklerozis	(foliküler lenfoma, sentroblastik, sentrositik nodüler, karışık histiyositik)	
	Intermediate (orta)	D.Foliküler, büyük hücre hakim lenfoma Diffüz Sklerozis	(büyük lenfoid, büyük serobrovasküler, sentositik, nodüler histiyotik)
		E.Diffüz lenfoma	(diffüz lenfositik, diffüz atopik küçük lenfosit, diffüz lenfositik az diferansiye)
		F.Diffüz lenfoma Küçük ve büyük hücreli sklerozis	(karışık küçük ve büyük hücreli diffüz sentroblastik, sentrositik, diffüz karışık, lenfositik, histiyositik)
		G.Büyük hücreli diffüz, kötü diferansiye hücreli, diffüz histiyositik	(cleared cell, non-cleared cell sklerozis)
Yüksek grade	H.Büyük hücreli, immunblastik lenfoma plazmosid berrak hücreli polimorf epitelooid hücre	(diffüz, kötü diferansiye büyük hücreli, plazma hücreli, immunblastik)	
	I.Lenfoblastik lenfoma Kıvrımlı olmayan hücre	(diffüz lenfositik az diferansiye, kıvrımlı hücreli mediastonel lenfoma, lenfoblastik kıvrımlı, diffüz lenfosarkom)	
	J.Küçük non cleared hücreli lenfoma Burkitt foliküler alanlar	(Diğer MF Histiositik, Ekstradukter plazmositik) sınıflandırılmayan	

MF dışı deri lenfomaları arasında en sık görülen histomorfolojik alt grup diffuz büyük hücreli ve immunblastik lenfomalardır. Yüksek grade'li ve iç organ tutulumu olan lenfomaların 5 yılda nüks etme olasılığı, düşük grade'li ve yalnızca deryi tutan lenfomalar kıyasla daha fazladır.^{2,3,4}

İmmunofenotiplerine göre deri lenfomaları T hücrelerine ait antijenik farklılaşma gösterenler veya B hücrelerine ait antijenik farklılaşma gösterenler veya non-T, non-B lenfomalar olmak üzere üçe ayrılırlar.

Herbir alt grup, yine kendi içinde monoklonal antikörlerin kullanıldığı immunohistokimyasal yöntem aracılığıyla saptanan çeşitli yüzey antijenlerini içermelerine göre sınıflandırılabilirler. Klasik anlamda olmamakla birlikte bazı yüzey antijenini veya yüzey antijeni gruplarını içeren hücrelerden oluşan lenfomaların, Tablo I'de gösterilmiş olan histomorfolojik gruplarla paralellik gösterdikleri ve yine bazı klinik bulguları sergileyebildikleri gösterilmiştir. MF dışı non-Hodgkin lenfomaların primer olarak deriyi tutanları arasında en sık görülen fenotipin hangisi olduğu kesinlik kazanmamıştır.

Bazı çalışmalar T ve B hücreli lenfomaların eşit oranda görüldüğüne işaret ederken, primer olarak deriyi tutan MF dışı non-Hodgkin lenfomalar arasında en sık görülen fenotipin B hücreli lenfoma olduğuna dair veriler de mevcuttur. Klinik seyrin ve prognozun histolojik alt gruplar ve hastalığın evresiyle doğrudan ilişkin olduğu görüşü son yıllarda giderek geçerlilik kazanmaktadır.

Tedavi sonrası sağkalım süresi, primer olanlarda 2-5.5 yıl, deri ve deri dışı tutulumun birlikte başladığı lenfomalarda 1 ay-3 yıl sekonder deri lenfomalarında ise 1-5 yıl arasında değişmektedir. T hücreli deri lenfomalarında 1 yıllık sağkalım oranı, evreye göre şöyle verilmektedir (Tablo II).⁵

Tablo II. T-hücreli Deri Lenfomasında Evreye Göre Sağkalım Oranları

Evre	1 yıllık Sağkalım (%) (*)
IA, B	98
IIA, B	81
III	72
IV A, B	66

* Vonderheid EC, Tan E, Sobel EI et al. ⁵

MF dışı non-Hodgkin deri lenfomalarının fenotip tayininde Pan-T, yardımcı-indükleyici T hücresi, sitotoksik supressor T hücresi ve Pan-B lenfosit alt gruplarını belirleyen antijenik yapılar araştırılır (Tablo III).⁶

Tablo III. Deri Lenfomalarında Fenotip Tayini ve Lenfosit Alt Grupları

Antikor	Antijen	Tanım
Pan T		
Leu-1	CD5	
Leu-4	CD3	
Leu-5	CD2	
Leu-9	CD7	
Alt Gruplar		
Leu-2	CD8	Sitotoksik supresör
Leu-3	CD4	Yardımcı/indükleyici
Leu-6	CD1	Timosit
Pan B		
B1	CD20	
B4	CD19	
CD22	CD22	
B1	CD20	
	B4	
CD22	CD22	
Anti K, λ , μ , γ , δ	Immunoglobulin	
Diğer	Hafif ve ağır zincirler	
Ki-1	CD30	Aktive hücreler
Leu-M1	CD15	Miyelomonositer
Leu-M3	CD14	"
K-M1	CD11b	"
TAC	CD25	İnterleukin 2 reseptörü
	BE2	Aktive hücreler

Bunlardan Ki-1 (CD30) varlığı T hücreli deri lenfomasının selim lenfoid infiltrasyonlardan ayrılmasına, olgunlaşmamış yardımcı T hücrelerini işaretleyen Leu 3a (CD4) pozitifliği ise malign T hücrelerinin varlığına işaret eder. Yüzeysel plak, infiltrate plak, tümör ve eritrodermi evrelerinde, Pan T, T lenfosit alt grupları ve Pan B yüzey antijenlerinin birbirine oranları değişiktir ve bu immunopatolojik özellikler survi ile doğrudan ilişkili bulunmuştur. Hastalığın evresiyle birlikte Leu 3a pozitifliği prognozu belirleyen en önemli kriterlerdir.

Epidermotropik lenfomalar karakteristik olarak T hücrelerini içerirler. Epidermotropik olmayan lenfomalar ise T veya B hücresi fenotipinde olabilirler. Bazı araştırmacılar bu lenfomaların prognozlarının, yalnızca deriye sınırlı olmaları halinde bile, kötü olduğunu öne sürmüşlerdir. Ancak bunların klinik seyirlerinin iyi olduğuna dair sonuçlar da

elde edilmiştir. Bu lenfomaların başlıca klinik özelliği Şeklinde nodül veya tümör lezyonlarının Şeklinde olmasıdır.

Genellikle lezyonlar belirli bir deri alanında sınırlıdır. Sıklıkla ilk lezyonlar, baş., boyun ve gövdede görülür. T hücreli lenfomaların çoğu olgun yardımcı T hücrelerini içerir. Genellikle birkaç T lenfosit alt grubuna ait antijenik özelliklerin en az biri kaybolmuŐtur.

Sıradışı T hücreli lenfomalarda, deri dışında leukemik infiltrasyon nadir değildir.^{7,8} Bunlarda deri tutulumu da çeşitli özellikler gösterir ve farklı morfolojideki lezyonlar birbiri ardınca çıkabilir. Örneğin gövde veya ekstremitelerde diffuz infiltrasyon, göbekenme gösteren kırmızı-mor renkte ve fleksuralara yerleşen papüller, polikiloderma atrofikans vaskülar, alıŐılmamıŐ sikatrisler, hipo ve hiperpigmentasyon bulunabilir. Bunlarda T hücrelerinden bir grubun monoklonal proliferasyonu esas immunohistolojik bulgu olmakla birlikte (Pan T, T_H, T_S Pan B) bu fenotipik özellik aynı olguda, lezyon karakterinin deĐiŐimine bağlı olarak zaman içinde değişime uğramakta, hatta aynı olgunun plak, eritodermi ve tümör gibi farklı lezyonlarında bile değişiklik göstermektedir.

Tablo IV. Sıradışı Lenfomalarda Ayırıcı Tanı

Tanı	Yalancı Pozitiflik
Psoriasis vulgaris	
Pitriyazis rubra pilaris	
Atopik dermatit	
Kontakt dermatit	
Numuler ekzema	+
Paraneoplastik eritoderma	+
KLL'ye sekonder eritoderma	+
Fotodermatit	
Liken planus	+
Lenfomatoid popülozis	+
Lenfomatoid granülomatoz	
Kutanöz lenfoid hiperplazi	+
Alopesi müsinosa	+
Borderline lepra	+
GVHH	+
Figure eritemler	
Granuloma annulare	
Eritema elevatum diutinum	
Eritema nodosum	
Angioimmunblastik lenfadenopati	

Sıradışı non-Hodgkin deri lenfomalarında bir başka sorun da ayırıcı tanıdır. Klinik açıdan bu tablolar Tablo IV'de belirtilmiş olan çok sayıda infiltratif hastalığı taklit edebileceği ve bir süre lenfomadan başka bir tanıyla izlenebileceği gibi, bu hastalıkların bazılarında immunopatolojik tanı lenfoma lehinde olabilmektedir (yalancı pozitif reaksiyon). Bazen de bunun tersi olarak, immunopatolojik sonuçlar "yalancı negatif" bulunabilmektedir. Yalancı negatifliğin en çok mikozis fungoides'in "tumeurs d'embe'e tipinde saptandığı gösterilmiştir. Yalancı negatiflik oranının infiltrasyonun başlangıç döneminde (patch stage) daha fazla olduğu, infiltrasyonun artmasına paralel olarak (plak dönemi) giderek azaldığı ve tümöral lezyonlarda immunolojik tanının, klinik ve histopatolojik tanıyla genelde uyum gösterdiği saptanmıştır.

Eritrodermi tablolarında da immunopatolojik tanının diğer tanı kriterleriyle uyum göstermeme olasılığı daha yüksek bulunmuştur.

T hücreli deri lenfomalarında deriyi infiltre eden atipik T hücreleri genellikle olgun yardımcı T hücrelerini gösteren bir immünofenotipe sahiptirler (anti-Leu 1+, Leu 2-, Leu 3+, Leu4+). Hücresel infiltrasyonun şiddeti kompozisyonu değişmekle birlikte, deri lenfoması kuşkusunu taşıyan ancak selim bir lenfositik infiltrasyon ön tanısını alan bir lezyonda olgun yardımcı T hücresi hakimiyeti olduğunda ve özellikle Th/Ts oranı 4'ün üzerinde bulunduğu bu lezyon deri lenfoması yönünde izlenmelidir. T hücreli deri lenfomalarında zaman zaman T supressor fenotipinin saptandığı (Leu 1+, 2+, 4+,5+ veya Leu 1+, 2+,3-,4+) unutulmamalıdır. Lenfoma hücreleri, tüm hücresel infiltratın çok küçük bir bölümünü de oluşturabilmektedir. T ve B hücreli non-Hodgkin lenfomalarda T hücrelerinin büyük bölümünü ise normal reaktif T hücreleri oluşturmaktadır. Bu nedenle gerçek büyük hücreli lenfomalar, bazen mikst lenfoma olarak adlandırılmaktadır. Yine hücresel infiltrasyonun heterojenite gösterdiği tablolar, pseudolenfoma olarak değerlendirilmektedir.

Lenfoma hücreleri çekirdek düzensizlikleriyle de tanınırlar ancak bu özellik, dermatopatik lenfadenopati ve liken planus gibi bazı inflamatuvar tablolarda da görülebilmektedir.

Mikozis fungoides'in plak ve yama tarzında infiltrasyonlar yerine nodüllerle başlayan ve kemik iliğini infiltre eden, olgun yardımcı T hücreli fenotipini göstermeyen, supresor T hücresi fenotipi gösteren CD8+,CD10+ formları MF ve Sezary sendromuyla neredeyse eş anlam-

lı gibi kullanılan T hücreli deri lenfoması kavramına farklı boyutlar getirmiştir. Bu nedenle B veya hücre fenotipini gösteren deri lenfomalarının tamamı, immunolojik, histolojik ve klinik açıdan çok heterojenite göstermeleri nedeniyle günümüzde sıradışı bir bakışla değerlendirilmelidir.

Farklı Mikozis Fungoides Tipleri

Mikozis fungoidesin vezikülobüllöz lezyonları ilk kez Kaposi tarafından tanımlanmıştır. Bu tablo iki şekilde gözlenebilmektedir^{9,10}. Önceden var olan mikozis fungoides lezyonları üzerinde büllerin belirmesi veya avuç ve tabanlarda başlangıç lezyonu olarak dizidroz benzeri bir erüpsiyon görülmesi. Büller pemfigus vulgaristeki gibi gevşektir. Çok ender görülen klinik formda, bül oluşumu, neoplazik lenfoid hücrelerin epidermisi ileri derecede infiltre etmesine ve epidermis içinde birikmelerine bağlanmıştır (mikroabse).

Bu hücre toplulukları epitel hücrelerinin birbirleriyle bağlantısının bozulmasına yol açmaktadır. Dizidrotik palmoplantar veziküller, bu bölgelerin yapısı nedeniyle gergindir. Büller intraepidermal veya dermoepidermal bileşkede yerleşebilmektedir. Bu alanlarda otoantikör birikimi saptanabilir veya saptanmayabilir. Histopatolojik olarak pautrier mikrobelseleriyle birlikte atipik lenfoid hücrelerle dolu büller gözlenir.

Primer B- hücreli Deri Lenfoması

B-hücreli lenfomalarda deri tutulumu uzun süre hastalığın ilerlemesinin ve lenf düğümü invazyonunun bir işareti olarak kabul edilmiştir.

Ancak derideki B hücreli lenfoproliferatif hastalıkların iyi prognozlu olduğu da günümüzde iyi bilinmektedir. Bu hastalıklar, yerel tedavilere bile yanıt vermekte ve yayılma olmamaktadır. Bu yüzden B hücreli deri lenfomaları pseudolenfoma olarak isimlendirilmiştir. İmmunohistokimyasal yöntemlerin ve DNA analizlerinin ilerlemesiyle hafif zincirlerin monoklonal olarak işaretlenmesi sağlanmış ve monoklonal çoğalmanın gösterilmesiyle de bunların gerçek lenfomalar olduğu anlaşılmıştır. Tek başlarına ele alındıklarında B-hücreli deri lenfomaları T hücreli deri lenfomalarına kıyasla klinik seyir, tedaviye alınan yanıt ve prognoz itibarıyla daha homojen bir yapı sergilerler. Sık nüksetme tabiatında olmalarına karşılık, derinin sınırlı bir alanında kalma eğilimindedirler.

Nükseden lezyonlar, malignite potansiyeli açısından, ilk çıkanlardan farksızdır; dolayısıyla bunlar ilk lezyonlarla aynı klinik, histolojik ve immunolojik özellikleri sergilerler. Deri dışına yayılım son derece nadirdir. Bunların doğru tanı alması, reaktif lenfoid hiperplaziden ve diğer inflamatuvar dermatozlardan ayrılması güçtür. Bu durum geç lezyonlardan çok erken lezyonlarda söz konusudur. Hücre atipisi, deri eklerini de içine alan diffuz infiltrasyon modeli ve monoklonal hafif zincir boyanması kesin tanı kriterleridir. Ancak erken dönemdeki lezyonlar perivasküler dermatiti veya derinin lenfositik infiltrasyonunu taklit ederler. Folikül benzeri büyük nodüllerin olması, vasküler pleksus perinöral alanlar ve sınırlar ve aractor pili kasını da içine alan infiltrasyon ve arada plazma hücrelerinin bulunması B hücreli lenfoma lehinde bulgulardır. Reaktif lenfoproliferatif olaylarda CD4+ T hücreleri sık iken, burada CD8+ T hücrelerinin çoğalması da önemli bir bulgudur.

Pseudo-pseudolenfomalarda (böcek sokması, tatuaj vs) dermis boyunca yeni damar oluşumları sektazik damarlar ve eozinofiller ve dev hücreler dikkati çeker. Epidermis genellikle hiperplaziktir, Akantoz ve papillomatöz mevcuttur.

İmmunohistokimyasal olarak B hücreleri ve T hücreleri seçilir. B hücrelerinde kappa/lambda oranı artmıştır. Her ikisinin de boyanmasını poliklonalite ile karıştırmamalıdır. Pseudopoliklonalite lenfomatöz lezyonlarda görülür. Gerçek poliklonalite gösteren benign lenfoid hiperplazilerde immunglobulin genlerinin monoklonal olarak düzenlendiği gösterilmiştir. Bunların ilerde gerçek lenfomalara dönüştükleri gözlenmiştir. Gerçekte bunlar baştan itibaren lenfomadırlar. Bu nedenle immunglobulinlerde monoklonalite gösteren pseudolenfomalara tedbirle yaklaşılmalıdır.

B hücreli deri lenfomaları, foliküler hücreli lenfoma, immunositoma ve immunoblastik lenfoma olarak sınıflandırılmaktadır. İmmunohistokimyasal olarak CD8+ prevelansında CD25+ Sİg'lerin boyanmaması B hücreli deri lenfomasında neoplazik karakterin artmasını gösterir.

Primer Kutanöz Büyük Hücreli Lenfoma=Pleomorfik T hücreli lenfoma ve Büyük Hücreli Anaplastik Lenfoma.

MF dışındaki primer T hücreli deri lenfomalarının büyük bir bölümünü büyük hücreli lenfomalar oluşturur. Pleomorfik T hücreli lenfoma, atipik T hücrelerinin çekirdek şekillerinin farklılıklar gösterdiği bir

lenfoma grubudur. Nisbeten yeni tanımlanan bu grup, infiltrasyonda hakim olan lenfositlerin boyutuna göre (küçük ve orta hücreli/büyük hücreli) düşük veya yüksek grade lenfomalar olarak sınıflanır. Bunların sınıflamalarında histolojik kriterlerin dışında klinik kriterler de gözönüne alınmaktadır. MF'ten farklı olarak çok sayıda solid, yuvarlak ve kırmızı plaklar veya 10cm'yi bulabilen, üzerleri düz, lenf ganglionlarına uyan bölgelerde büyük ülsere deri tümörleri ile başlar. MF ve Sezary sendromundan farklı olarak, tümör hücreleri kıvrımlı ve de serebri-form nukleuslu olmayıp, oldukça geniş sitoplazmalıdır. Buna karşılık multi lobüllü olabilir veya garip şekiller gösterebilir. Aktive malign hücre topluluklarının çok az buldukları MF ve Sezary sendromunun aksine CD25 (interleukin-2 reseptörü) ve CD30 (Ki-1) pozitifliği ve yüksek proliferasyon oranı gösterebilir.¹¹ Az sayıda olgu tanımlanmış olduğundan pleomorfik deri lenfomalarının seyri iyi bilinmemekle birlikte, hastalığın daha hızlı seyrettiği kanısı mevcuttur. Lenf düğümünü tutan lenfomaların klinik seyrinin, deriyi tutanlardakinden oldukça farklı olduğu düşünülmektedir. Büyük hücreli anaplazik lenfomaların ise deriyi primer veya sekonder olarak tutma sıklığına ilişkin fazla veri yoktur. Ancak primer deri tutulumunun çocuklarda sık görüldüğü ve atipik histiyositozis veya histiyositik sendromlar olarak tanımlandığı bilinmektedir. Histiyositik tipte lenfomatoid papulozisi taklit eden, çocukluktan itibaren başlayıp uzun süre devam eden kuru, iktiyozik deri, ekzema benzeri lezyonlar veya uzun süren eritrodermik formları olabilir.¹² Fenotipik olarak atipik hücreler T hücresi veya B hücresi kökenli olabilir. Geniş olgu serilerinde B hücresi fenotipi saptanma oranı ortalama %20 olarak bildirilmiştir. [CD4-, CD8- veya CD5-] anaplazik büyük hücreli lenfomaya özgü bir durumdur. Her iki lenfomada da hücrelerin büyük çoğunluğu Ki-1 antijenini içerirler.

Anaplazik büyük hücreli lenfomada ortalama yaşam süresi 33.5 ay olarak bildirilmiştir. Başlıca prognostik faktör hastalığın yalnızca deride sınırlı olup olmamasıdır. Kötü prognoza işaret eden diğer faktörler serum laktat dehidrogenaz düzeyinin yüksekliği, infiltrasyonda eozinofillerin yoğun olması, tümör hücrelerinin küçük olmamasıdır.

Pleomorfik çekirdek morfolojisi, böbrek şeklinde, çekirdek çevresinde bir halo ile birlikte lobuler yapıda veya Reed-Sternberg hücrelerine benzer görünümde olabilirler. Diğer anaplazik büyük hücreli lenfomalar ise monomorf büyük poligonal hücrelerden oluşur.^{11,12,13}

Lenfomatoid Papülozis

Lenfomatoid papülozis kendiliğinden iyileşen, papülonekrotik veya nodüler bir erüpsiyonla karakterize bir tablodur. Histolojik ve immüno-fenotipik özellikleri anaplazik büyük hücreli deri lenfomalarına benzer. CD30 yüzey antijeni pozitifdir.

İnfiltrasyonu oluşturan lenfoid mononükleer hücrelerin %50 den fazlasının pleomorfizm gösterdiği dikkati çeker. Histomorfolojik olarak lenfomatoid papüloz,

a-Büyük pleomorfik ve veziküler nükleuslu hücrelerin, Reed-Sternberg hücrelerine benzeyen dev hücrelerin ve yanısıra eozinofil, plazma hücresi ve nötrofillerin de bulunabildiği, mitotik figürlerin sık olduğu veya

b-MF veya Sezary hücrelerine benzer serebriform hücrelerin yer aldığı 2 tipe ayrılmaktadır ⁽¹³⁾.

Bu tabloda, T hücresi reseptörü *gen rearrangementına* yönelik araştırmada klonalite saptanması, lenfomaya dönüşebilme potansiyeline veya lenfoma başlangıcına işaret etmesi nedeniyle değerli bir bulgudur.

Klasik lenfomatoid papüloz, pityriazis lichenoidesin bir varyantı olarak kabul edilen oldukça uzun en çok selim bir seyir gösteren bir hastalıktır. Bir diğer tipi, plak tipi MF ile birlikte bulunabilir. Bu tip, lenfomatoid papulozun MF'e dönüşümünü temsil eden, ancak oldukça nadir görülen bir tablodur. Lokalize granülomatöz tip, Hodgkin hastalığının primer deri lezyonlarına benzer.¹⁴ Bir başka tip de folikül kistlerinin ve kıl folikülü ruptürünün uyandırdığı bir tablo olarak tanımlanmıştır.¹⁵

Genç Erişkinlerde Ortaya Çıkan Mikozis Fungoides

Mikozis fungoides tipi T hücreli deri lenfoması sıklıkla orta yaşlı kişilerde görülen bir tablo olarak bilinmekteyken, son yıllarda genç erişkin dönemde ve 30 yaşından önce ortaya çıkan mikozis fungoides sıklığının giderek arttığı dikkati çekmektedir. Erken başlayan lenfomalarda başlangıç yaşı 10 yaş altına kadar uzanmaktadır. Bunların genellikle infiltrate plak dönemindeki Evre I MF'lerdir. Erken başlayan lenfomalarda tanının geciktiği, doğru tanın ortalama 5 yıldan sonra konulabildiği dikkati çekmektedir. Bu nedenle çocukluk ve adolesan dönemindeki kronik seyirli, tedavilere dirençli, deskuamatif dermatozlarda MF akla gelmelidir.^{15,16,17}

40 yaşından önce MF görülme sıklığı 100.000 de 0.5 olarak bildirilmiştir (18). 13 yıla kadar takip edilen olgular mevcuttur. Çocukluk ve geç erişkin dönemi T hücreli deri lenfomaları arasında en sık görüleni MF olmakla birlikte Woringer-Kolopp (lokalize pagetoid retik loz) da 20 yaşından öncesinde tanınlanmıŐtır.¹⁹

CD8 pozitif T hücreli Deri Lenfoması

Avuç ve tabanları da kapsayan yaygın papülonodüler lezyonlarla veya ekzematöz plaklarla seyreden bir T hücreli lenfomadır. Kronik ve yavaş seyirli veya hızlı ilerleyen tipte olabilir. İmmunofenotipik olarak klonal hücreler CD3+ CD8+'tir. MF'in bir varyantı olarak kabul edilmekle birlikte, klinik ve immunopatolojik olarak klasik MF'e benzemez. Buna karşılık allerjik ve iritan kontakt dermatit ile birlikte dir. Aslında allerjik ve iritan kontakt dermatitler de aynı immunopatolojik yapıyı sergileyebilirler (yalancı pozitif reaksiyon, Bkz. Tablo IV).

Granulomatöz Gevşek Deri

Malignite potansiyeli az olan bir T hücreli deri lenfomasıdır. Geniş poikilodermik görünümde infiltrate lezyonlar halinde başlar. Zamanla bu bölgelerde atrofi ve elastolizis hakim olur. İmmunofenotipik olarak klonal T hücreleri CD3+ CD+'tir. Histopatolojik bulgularından biri de sitoplazmalarında lenfositler bulunan çok sayıda dev hücre görülmesidir.

Pagetoid Retikulozis

 zg n bir histomorfolojik yapısı olan ve oldukça ender görülen bu T hücreli lenfoma primer olarak deride gelişir. Histopatolojik  zellikleri aynı ancak klinik seyirleri farklı 2 Şekli vardır.

Woringer-Kolopp: Lokalize formdur. Ekstremitelerin distalinde diŐ yüzünde, kronik seyirli, kırmızı-kahverengi, izole ve net sınırlı plaklarla karakterizedir. Bu lezyonlar asemptomatiktir ve yavaş büyür. Histopatolojik olarak epidermiste akantoz ve küçük ve büyük lenfositler görülür.

Ketron-Goodman tipi: Generalize formdur. MF'e benzeyen çok sayıda eritemli plaklarla, hızlı bir seyir gösterir. Lenf düğümü invazyonu bulunabilir.

Lenfomatoid Granülomatoz

Damarlar çevresinde granülomatöz infiltrasyon yaparak şiddetli vas-küler hasara yol açan ve MSS, böbrek, akciğer gibi organları tutan bir hastalıktır. Deri lezyonları, olguların yarısında görülür Hodgkin hastalığıyla birlikte görülebildiği de bildirilmiştir.²⁰ Deri lezyonlarını epidermal atrofi ve purpuranın eşlik ettiği diffuz eritemli plaklar oluşturur. Histopatolojik olarak atipik lenfositlerin yer aldığı infiltrasyonun damarları çevrelemesi ve büyük çapta damar hasarına yol açmaması karakteristiklidir.

Hodgkin Hastalığı

Hodgkin hastalığına özgü deri lezyonları oldukça nadirdir (%0.5).²¹ İlk lezyonların genellikle saçlı deriden başladığı bilinmektedir. Spesifik bulgulardan en sık görülenler küçük çaplı nodüller ve ülseratif lezyonlardır. Nonspesifik deri bulguları ise daha sık görülmekte olup (%30-50), Addison hastalığındakine benzeyen lokalize (koltuk altı, kasık ve areolalar gibi bölgelerde) veya yaygın hiperpigmentasyon, pruritus, prurigo nodülleri, alopesi, eritrodermi, herpes zoster ve edinsel iktiyozistir.

Kaynaklar

- 1- The Non-Hodgkin's Lymphoma pathologic classification project. National Cancer Institute sponsored study of classifications of Non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer* 1982; 49: 2112-2135.
- 2- Wood GS, Burke JS, Horning S ve ark. The immunologic and clinicopathologic heterogeneity of cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides. *Blood* 1983; 62: 464-472.
- 3- Joly P, Charlotte F, Leibowitch M, Haïoun C ve ark. Cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides: Follow-up study of 52 patients. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1994-2001.
- 4- Burke JS, Hoppe RT, Cibull M, Dorfman RF. Cutaneous malignant lymphoma: A pathologic study 50 cases with clinical analysis of 37. *Cancer* 1981; 47: 300-305.
- 5- Vonderheid EC, Tan E, Sobel EL ve ark. Clinical implications of immunologic phenotyping in cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 40-52.
- 6- Mc Millan EM. Monoclonal antibody patterns in cutaneous lymphoid infiltrates. *Dermatol Clin* 1985; 3: 593-603.
- 7- Beljaards RC, Meijer CJLM, vander Putte SCJ ve ark. Primary cutaneous T-cell lymphoma clinicopathological features and prognostic parameters of 35 cases other than mycosis fungoides and CD30 positive large cell lymphoma. *J Pathol* 1994; 172:53-60.
- 8- Goerdts S, Ramaker J, Sonner U ve ark. Zwei ungewöhnliche kutane T-Zell lymphoma mit extrakutaner Beteiligung. *Hautarzt* 1996; 47:218-224.
- 9- Jakab T, Tiemann M, Kuwertc ve ark. Dyshidrotic cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 295-297.
- 10- Lund KA, Parker CM, Norins AL, Tejeda E. Vesicular cutaneous T-cell lymphoma. Presen-

ting with gangrene. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 1169.

11- Sterry W, Korte B, Schubert C: Pleomorphic T-cell lymphoma and large cell anaplastic lymphoma of the skin. *Am J Dermatopathol* 1989; 11:112-123.

12- Denton K, Wilson CL, Venning VA: Primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma with a prolonged erythrodermic prodrome. *Br J Dermatol* 1992; 126: 297-300.

13- McKee PH: *Pathology of the skin*. 2. Baskı. Londra, Mosby-Wolfe 1996; s.11-s.13.

14- Karp DL, Horn TD: Lymphomatoid papulosis. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 379-395.

15- Koch SE, Zockheim HS, Williams ML ve ark. Mycosis fungoides beginning in childhood and adolescence. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 563-570.

16- Peters MS, Thibodeau SN, White JW ve ark. Mycosis fungoides in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 1011-1018.

17- Burns MK, Ellis CN, Cooper KD: Mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphoma arising before 30 years of age. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 974-978

18- Weinstock MA, Horn JW. Mycosis fungoides in the United States: Increasing incidence and descriptive epidemiology. *JAMA* 1988; 260: 42-46.

19- Mandojana RM, Helwig EB. Localized epidermotropic reticulosis (Woringer-Kolapp Disease) *J Am Acad Dermatol* 1983; 8:813-829.

20- Macdonald DM, Sarkany I. Lymphomatoid granulomatosis. *Clin Exp Dermatol* 1976; 1: 163-173.

21- Gordon RA, Lookingbill DP, Abt AB. Skin infiltration in Hodgkin's disease. *Arch Dermatol* 1980; 116: 1038-1040.

Mohs Kemocerrahisi

Yasemin Oram

İlk kez 1930' lu yıllarda Dr. Frederick E. Mohs kütanöz tümörlerin eksizyonunda yeni bir yöntem geliştirmiştir. Fiks doku tekniği olarak da bilinen orjinal yöntemde tümör kitlesi kaldırıldıktan sonra çinko klorid ile insitu fiksasyon yapılmış, tümör dokusu horizontal bir tabaka şeklinde kaldırılmış, doku oryantasyonu için haritalandırma işleminden sonra tüm cerrahi sınırlar mikroskop altında incelenmiş ve tümör pozitif alanlardan aynı şekilde eksizyona devam edilmiştir. Uzun yıllar Mohs kemocerrahisi (Mohs' un kemocerrahisi) olarak bu yöntem kullanılmış ve ilk Mohs cerrahları da eğitimlerini bu yöntemle tamamlamışlardır. Ancak orjinal yöntemde çinko klorid ile fiksasyonun zaman alıcı (24 saat) ve şiddetli ağırlı olması, postoperatif defektlerde nekroza bağlı olarak rekonstrüktif cerrahi yapılamaması ve tüm defektlerin sekonder yara iyileşmesine bırakılması önemli sıkıntılar doğurmuştur.^{1,2,3,4}

Daha sonra, 1970 yılında Dr. Theodore Tromovitch kimyasal fiksator kullanmadan benzer yöntemle tümör eksizyonu uyguladığı ve tümör sınırlarını frozen kesitlerle incelediği olgularını sunmuştur. Orjinal yöntemin bir modifikasyonu olan bu uygulama, taze doku tekniği olarak isimlendirilmiş ve giderek yaygınlaşarak standart bir teknik halini almıştır. Kimyasal fiksasyon yapılmadığı için de, Mohs kemocerrahisi terminolojisi yerine "Mikroskopik kontrollü eksizyon", " Mohs mikrografik cerrahi" veya "Mohs cerrahisi" tanımları kullanılması uygun bulunmuştur.^{1,2,3,4,5}

Mohs cerrahisi tekniği:

Mohs cerrahisi küçük cerrahi odalarında ayaktan uygulanan bir girişimdir. Lokal antiseptikle temizlenen ve lokal anestezi uygulanan tümör kitlesi bistüri veya daha ideali küretilerle temizlenir. Bu işlem tümör sınırlarının belirginleşmesini sağlarken, cerrahinin gereksiz yere uzamasını da engeller. Daha sonra bistüri ucu (en sık 15 ve 10 numara bistüri kullanılır) 45 derece açı oluşturacak şekilde 2 mm çevre dokuyla 1-

3 mm kalınlıkta horizontal bir tabaka eksize edilir. Horizontal tümör tabakası kaldırılmadan önce bistüri ile tümör dokusundan etraftaki deriye uzanan küçük kesiler veya çentikler yerleştirilir. Bu işaretler dokunun oryantasyonu için gereklidir ve sıklıkla saat kadranına göre 12, 3, 6 ve 9 hizasında kesilir. Horizontal tümör tabakası oryantasyona dikkat edilerek kaldırılır ve işaretler boyunca kesilerek küçük parçalara ayrılır. Herbir parçanın epidermal sınır dışındaki kenarları değişik renklerde özel boya ile boyanır. Hastada oluşan defekt ile çıkarılan parçanın oryantasyonunu sağlamak amacıyla polaroid fotoğraf veya temsili çizilen resim üzerinde defekt-çentik ilişkisi, kesilen parçalar ve kenarlarda kullanılan boyalar belirtilir (haritalandırma). Herbir parça ters çevrilerek frozen kesit alınmak üzere kriyostat disklerine yatırılır. Bu aşamada ince ve yumuşak doku tabakasına hafif bir basınç uygulanarak epidermis sınırı ile dokunun zemini aynı düzleme getirilir. Parçalar dondurulur ve yaklaşık 5-7 mikronluk frozen kesitler alınır. Frozen kesitler hematoksilin-eosin veya toluidin mavisiyle boyanır. Boyanmış kesitlerin tüm epidermal sınır ve zemin kısmı mikroskop altında incelenir. Mikroskopik inceleme mutlaka tümör eksizeyonu yapan cerrah tarafından gerçekleştirilmelidir. Böylece Stage I tamamlanmıştır. Mikroskopik incelemede tümör pozitif bulunan kısımlar temsili şekil (harita) üzerinde işaretlenir ve hastadaki defekte karşılığı tespit edilir. Tekrar antiseptik temizlik ve lokal anestezi yapıldıktan sonra tümör pozitif olan bölgelerden aynı şekilde eksizeyon ve işaretleme ile Stage II gerçekleştirilir. Bu işlem hiç tümör içermeyen defekt elde edilene kadar devam eder. Her stage arasında hastanın defekti geçici bir bandajla kapatılır işlem tamamlandığında defekt rekonstrüksiyonu gerçekleştirilir.¹⁻⁶

Mohs cerrahisi endikasyonları:⁵

1) Çevre dokunun korunması gereken anatomik bölgeler

Burun, dudak, kulak, periorbital bölge, penis, parmak, bazal hücreli nevüs sendromu

2) Rekürrens riski yüksek olan anatomik bölgeler

Yüz orta hat, temporal/preauriküler bölge, kulak, penis, mukoza, alt ekstremitte, gövde

3) Rekürrens riski yüksek olan tümörler

Rekürren tümörler, skar tümörleri, 2cm'den büyük tümörler, sınırla-

rı belirsiz tümörler

4) Agresif histoloji gösteren tümörler

BHK - morfeaform, infiltratif, multifokal, adenoid, bazoskuamöz, perinöral invazyon

SHK - kötü diferansiye, derin invazyon, perinöral invazyon

5) İmmüsupresyon

Mohs cerrahisi avantajları:

Konvansiyonel eksizyon sonrası çıkarılan doku histopatolojik inceleme için patoloji laboratuvarına gönderildiğinde tümör dokusunun cerrahi sınırları sıklıkla vertikal kesitler alınarak (bread-loaf yöntemi) değerlendirilir. Deri tümörlerinin gelişim paternleri gözönüne alındığında vertikal kesitle örnekleme yapıldığında incelenmeyen sınırda tümör kalma olasılığı yüksektir. Mohs cerrahisinde ise tümörün zemini ve epidermal sınırı aynı düzlemde olacak şekilde tüm tümör dokusu incelenmekte, dolayısıyla rezidü tümör riski minimal olmaktadır. Bu nedenle Mohs cerrahisi ile diğer yöntemler karşılaştırıldığında rekürrens riski en düşük olan yöntem Mohs cerrahisidir.⁵⁻⁹ Primer bazal hücreli karsinomalarda 5 yıllık takiplerde rekürrens oranı % 1.4, 5 yıldan uzun takiplerde % 1.0, rekürren bazal hücreli karsinomlarda ise % 5.2 ile % 5.6'dır. Mohs cerrahisi dışındaki yöntemlerde bu oranlar primer tümörlerde % 8.7, rekürren tümörlerde % 19.9'dur.^{10,11} Primer skuamöz hücreli karsinomada Mohs cerrahisi ile lokal rekürrens oranı % 3, rekürren skuamöz hücreli karsinomada ise % 10 olarak bildirilmektedir. Skuamöz hücreli karsinomada Mohs cerrahisi dışındaki yöntemlerle rekürrens oranlarına bakıldığında primer tümörlerde % 10, rekürren tümörlerde % 23.3 olarak tespit edilmektedir.¹²

Mohs cerrahisinde cerrahi yapan dermatolog aynı zamanda tümör patolojisini de değerlendiren kişidir. Klinikopatolojik korelasyon tek bir kişi tarafından gerçekleştirildiğinden tümör eksizyonunun başansı artacaktır.^{7,13}

Mohs cerrahisinde 2 mm sınırla aşama aşama tümör eksizyonu yapıldığından ve her aşamada sadece tümör kalan bölgelerden eksizyona devam edildiğinden tümörsüz minimal defekt elde edilir. Özellikle çevre dokunun korunması gereken anatomik lokalizasyonlarda (göz kapağı, burun ucu, penis gibi) gereksiz genişlikte tümör eksizyonu yapılmaya-

cak, rekonstrüksiyonun da başarısı artacaktır.⁵⁻⁷

Mohs cerrahisinin diğer bir üstünlüğü, tümör eksizyonunundan hemen sonra, tümör tamamıyla temizlendiği için güvenli bir şekilde rekonstrüksiyonun yapılabilmesidir.^{5,7} Öte yandan konvansiyonel eksizyon sonrası patolojik incelemeler beklenmeden kompleks rekonstrüksiyonlar gerçekleştirilip, cerrahi sınırlarda tümör tespit edildiğinde tekra eksizyon ve rekonstrüktif cerrahi yapılması olasıdır. Bu durum genel hasta gerekse hekim açısından oldukça sıkıntılıdır.

Mohs cerrahisi pek çok onkologdan farklı filozofiyeye sahiptir. Kanse cerrahisi ile uğraşan onkologlar patolojiye gönderdikleri örneklerde cerrahi sınırların biran önce negatif gelmesini bekler. Sınırların pozitif olması cerrahin kendini yetersiz hissetmesine, cerrahinin ve muhtemelen genel anestezinin uzamasına neden olacak, patolog ise yeni kesitleri değerlendirmek üzere bekleyecektir. Kütanöz onkolojide de konvansiyone eksizyon uygulamasında benzer endişelerle geniş çevre doku ile tümör çıkarıldığında cerrah kendini güvende hissedecek, öte yandan gereksiz genişlikte bir defekt oluşacaktır. Mohs cerrahisi ise her kesitte tümör pozitif alanlar bulabileceğini bilir. Bu nedenle kesitte tümör tespit ettiğinde rahatsızlık duymaz. Çevre dokuyu koruduğunu ve tümörsüz bir defekt oluşturacağını bilincindedir, başka bir patoloğa bağımlı olmadığı için zaman endişesi yoktur, hasta cerrahi hakkında bilgilendirildiği ve lokal anestezi uygulandığı için kaygılanmaz.⁷

Mohs cerrahisinin dezavantajları:

Mohs cerrahisi özel bir eğitim gerektirir. Bu eğitim tümörün horizontal kesitler halinde çıkarılması, haritalandırılması, doku-defekt oryantasyonunun sağlanması ve kesitlerin patolojik incelemesi aşamalarında dermatoloğun deneyim kazanması için gereklidir. Mohs cerrahisi yapılan bir birimde frozen kesitlerin hazırlanması için küçük bir patoloji laboratuvarı ve Mohs cerrahisi esaslarını kavramış bir patoloji teknisyenine ihtiyaç vardır. Ayrıca cerrahi sırasında özellikle derin invazyon gösteren tümörlerde Mohs cerrahisi yapan dermatolog ile işbirliği yapacak baş-boyun cerrahisi, oftalmoloji, plastik cerrahi gibi diğer branşların cerrahiye katılımı gerekebilir.^{4,5,7,13}

Mohs cerrahisinde tüm doku frozen kesitlerle incelendiği için özellikle yağ dokusu, kemik dokusu invazyonu olan tümörlerde derin tabakaların incelenmesi ve melanoma hücrelerinin değerlendirilmesi güçlük

doğurmakta, tekniğin güvenilirliğini azaltmaktadır. Böyle durumlarda insitu fiksasyon ile klasik Mohs cerrahisi uygulaması daha uygun görünmektedir. Ayrıca multifokal gelişim paterni izlenen sebace karsinoma, Paget hastalığı, Merkel hücreli karsinoma, morfeaform bazal hücreli karsinoma gibi tümörlerde tüm cerrahi sınırlar incelense dahi rezidü tümör olasılığı vardır.⁷

Mohs cerrahisinde cerrahi sınırların kontrolü ve çıkarılan dokunun tümör içermediği sadece frozen kesitlerle değerlendirildiğinden frozen kesitlerin kalitesi çok önemlidir. Bu nedenle patoloji teknisyenin eğitilmesi ve Mohs cerrahisi esaslarının detaylı bir şekilde öğretilmesi gerekir.¹⁴

Mohs cerrahisinin konvansiyonel eksizyona göre zaman alıcı olması da bazı durumlarda dezavantaj olmakla birlikte düzenli çalışan bir Mohs cerrahi biriminde geniş tümörlerde dahi tümörün çıkarılması ve rekonstrüksiyonu en fazla bir iş günü içinde tamamlanmakta, herbir stage arasında yeni vaka alınarak aynı gün içinde çok sayıda tümör eksizyonu yapılabilmektedir.^{5,7}

Mohs cerrahisi alternatifleri ve Mohs cerrahisinde yenilikler:

Mohs cerrahisinde herbir tabakanın frozen kesitlerle incelenmesi yerine eksizyon aynı şekilde yapıldıktan sonra kalıcı parafin kesitlerle sınırların ve zeminin incelenmesi önerilmiştir. Bu uygulama ile cerrahi süresinin daha uzun olacağı, ancak sınır incelemesinin daha güvenli yapılabileceği, frozen kesitlerde zorluk çıkaran hücre tipleri (melanoma hücreleri gibi) ve doku örneklerinin daha kolay takip edilebileceği öne sürülmektedir.^{15,16}

Son yıllarda Mohs cerrahisinde kesitlerin incelenmesi aşamasında immünohistokimyasal yöntemlere de başvurulmaktadır. Böylece sınırda iyi tespit edilemeyen birkaç hücreden oluşan küçük tümör adaları, yoğun inflamasyon içinde kaybolmuş tümör hücreleri ve perinöral invazyon kolaylıkla izlenmekte, transvers kesitteki pilosebase yapıların tümör dokusuyla karışma olasılığı ekarte edilmektedir.^{17,18}

Mohs cerrahisinde tümörden herbir tabaka bistüri açısı 45 derece olacak şekilde çıkarılır. Dolayısıyla horizontal olarak kabul edilen herbir tabakanın sınırları gerçekte oblik pozisyonudadır. Tabakalar ters çevrilip, düz frozen kesitler alındığında, özellikle ilk kesitlerde epidermis sınırı izlenemeyebilir. Bu nedenle bazı Mohs cerrahları 45 derece açıyla

sınır eksizyonu yaptıkları kısımları tümör gövdesinden ayırıp, ayrı olarak incelemeyi önermektedirler. Diğer bir yaklaşım ise bistüri açısının 45 derece değil 90 derece tutularak eksizyona başlanmasıdır. 90 derece yöntemi ile defekt sınırları da daha düzgün olacağından rekonstrüksiyon kolaylaşacaktır.^{7,8}

Mohs cerrahisinde en önemli sorunlardan biri de subkütan yağ dokusunun frozen kesitler alınırken kaybolması ve mikroskop altında doku bütünlüğünü bozan delikler oluşmasıdır. Bu deliklerin gerçekten subkütan dokuya mı ait olduğu veya tümör retraksiyonuna mı bağlı olduğu takiplerde sorun çıkarmaktadır. Bu durumda önerilen, subkütan dokuya ait frozen kesitlerin en az 10 mikron olacak şekilde daha kalın alınmasıdır. Kalın frozen kesitlerde subkütan doku bütünlüğü korunarak tümörün gözden kaçması engellenebilir.¹⁹

Siegle ve ark.²⁰ perinöral invazyon izlenen skuamöz hücreli karsinomali bir olguda Mohs cerrahisi yapıldıktan sonra intraoperatif radyoterapi uygulamışlar, radyoterapinin Mohs cerrahisine adjuvan olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir.

Kaynaklar

- 1) Mohs FE: *Chemosurgery: microscopically controlled surgery for skin cancer*. Springfield, III: Charles C Thomas publisher; 1978.
- 2) Zitelli JA: Mohs surgery: concepts and misconceptions. *Int J Dermatol* 24: 541-548, 1985.
- 3) Swanson NA: Mohs surgery. *Arch Dermatol* 119: 761-773, 1983.
- 4) Roenigk RK: Mohs' micrographic surgery. *Mayo Clin Proc* 63: 175-183, 1988.
- 5) Dufresne RG: Mohs surgery: fresh tissue technique. *Cutaneous Surgery*'de, ed: Wheeland RG, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 880-891, 1994.
- 6) Lim JK, Stewart MM, Pennington DG: Microscopically controlled excision of skin cancer. *Med J Aust* 156: 486-488, 1992.
- 7) Rapini RP: Mohs micrographic surgery: pros and cons. *Cancer Bull* 45: 252-255, 1993.
- 8) Rapini RP: Comparison of methods for checking surgical margins. *J Am Acad Dermatol* 23: 288-294, 1990.
- 9) Lawrence CM: Mohs surgery of basay cell carcinoma - a critical review. *Br J Plast Surg* 46: 599-606, 1993.
- 10) Rowe DE, Carroll RJ, Day CL: Lon-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* 15: 315-328, 1989.
- 11) Rowe DE, Carroll RJ, Day CL: Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 15: 424-432, 1989.
- 12) Johnson TM, Rowe DE, Nelson BR, Swanson NA: Squamous cell carcinoma of the skin (excluding lip and oral mucosa). *J Am Acad Dermatol* 26: 467-484, 1992.
- 13) Miller PK, Roenigk RK, Brodland DG, Randle HW: Cutaneous micrographic surgery: Mohs

procedure. *Mayo Clin Proc* 67: 971-980, 1992.

14) Rapini RP: Pitfalls of micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 23: 681-686, 1990.

15) Breuninger H: Histologic control of excised tissue edges in the operative treatment of basal cell carcinomas. *J Dermatol Surg Oncol* 10: 724-728, 1984.

16) Breuninger H, Schaumburg-Lever G: Control of excisional margins by conventional histopathological techniques in the treatment of skin tumours. An alternative to Mohs' technique. *J Pathol* 154: 167-171, 1988.

17) Jimenez FJ, Grichnik JM, Buchanan MD, Clark RE: Immunohistochemical techniques in Mohs micrographic surgery: their potential use in the detection of neoplastic cells masked by inflammation. *J Am Acad Dermatol* 32: 89-94, 1995.

18) Ramnarain ND, Walker NP, Markey AC: Basal cell carcinoma: rapid techniques using cyto-keratin markers to assist treatment by micrographic (Mohs') surgery. *Br J Biomed Sci* 52: 184-187, 1995.

19) Strippoli B, Auletta MJ: Technical pearls for preparing adipose tissue during Mohs micrographic surgery. *American College of Mohs Micrographic Surgery & Cutaneous Oncology 26th Annual Clinical & Scientific Meeting*, (Oral presentation), 1994.

20) Slegle RJ, Houser S, Nag S, Summers BK: Intraoperative radiation therapy and Mohs micrographic surgery on an outpatient basis. *Dermatol Surg* 21: 975-978, 1995.

Dermatopatolojide İmmunohistokimya

Cuyan Demirkesen

İmmunohistokimya hücrelerin orijini ve tipini belirlemek amacıyla spesifik antikorlar ile hücre ürünleri ve yüzey antijenlerinin işaretlenmesine dayanan bir yöntemdir. İmmunohistokimyasal teknikler 1970'lerin başından itibaren kullanılmaya başlanmış ancak patolojide yaygın diagnostik amaçlı kullanımı 1980'li yıllarda gerçekleşmiştir.¹ Önceleri floresan ile işaretli antikorlar frozen kesitlere uygulanarak özel mikroskoplarda incelenmiş ancak daha sonraları bu yöntemin yeterince pratik olmaması nedeniyle immunoenzimatik teknikler geliştirilmiştir. Kullanılma amaçları; rutin inceleme esnasında varılan tanıyı kesinleştirmek, ayırıcı tanı imkanı sağlamak, doku kaynağını ve fonksiyonunu belirlemektir. Uygulanan immunohistokimyasal yöntemler direkt ve indirekt yöntemlerdir. İndirekt yöntemler kendi içlerinde iki ve üç basamaklı yöntemler olarak ayrılırlar. Bugün için birçok laboratuvarında tercih edilen yöntemler üç basamaklı yöntemler olan peroksidaz-antiperoksidaz (PAP), alkalın fosfataz-antialkalin fosfataz (APAAP) ve avidin-biotin peroksidaz (ABC) dir.² Bunlardan PAP yöntemini özetleyecek olursak ; bu yöntemde üç antikor kullanılır.^{1,3} Birinci antikor antijene spesifik antikordur ve aynı tür canlıdan elde edilen üçüncü antikor (PAP kompleksi) ile ikinci antikor aracılığıyla bağlanır. PAP kompleksi içinde peroksidaz enzimi yer alır. Bu enzim substrat kromojen reaksiyonu ile işaretlenir. Kullanılan kromojen diaminobenzidin (DAB) ise reaksiyon kahverengi, 3-amino-9-etilkarbazol (AEC) ise turuncu-kırmızı renk alır. Bu işlemden önce endogen peroksidazı bloke etmek amacıyla % 3 lük hidrojen peroksidaz kullanılır. APAAP tekniğinde ise kullanılan enzim alkalın fosfatazdır.^{1,3} Avidin; yumurtanın beyazından elde edilen bir glikoprotein olup düşük molekül ağırlıklı bir vitamin olan biotine aşırı afinitesi vardır. ABC tekniğinde ise bu afiniteden faydalanılarak avidin, biotinle işaretlenmiş antijene spesifik antikor ile reaksiyona girerek peroksidazla aralarında köprü oluşturur.^{1,3}

Dermatopatolojide immunohistokimyanın kullanıldığı alanlar; epidermal kaynaklı neoplaziler; melanositik neoplaziler, kutanöz adneksi-

yel neoplaziler, kutanöz yumuşak doku tümörleri, kutanöz metastazlar ve plazma hücreli, mast hücreli, histiositik ve lenfositik kutanöz infiltrasyonlardır.

İmmunohistokimyanın kullanıldığı epidermis kaynaklı neoplaziler Bowen hastalığı, skuamöz hücreli karsinom, Paget hastalığı, bazal hücreli epitelioma ve Merkel hücreli karsinomdur. Histolojik olarak intredermal malignite tablosuna yol açan Bowen hastalığı yine aynı tabloya yol açabilen intraepidermal malign ektrin porom (malign hidroakantoma simpleks), Paget hastalığı ve yüzeysel yayılan malign melanom (SSM) ile ayırıcı tanıya girer. Bu amaçla Tablo I'de gözlenen immunohistokimyasal panel uygulanabilir.⁴ Bowen hastalığında pankeratin ekspresyonu görülürken SSM de S-100, HMB 45 ve vimentin ile pozitif boyanma, Paget hastalığında ise pankeratin pozitifliğinin yanı sıra düşük molekül ağırlıklı bir sitokeratin (dCK) olan CAM 5.2, EMA ve CEA pozitifdir. Meme başı lokalizasyonlu Paget hastalığında ise bazı olgularda S-100 pozitifliği bildirilmektedir. İntraepidermal malign ektrin porom (malign hidroakantoma simpleks) da ise pankeratinin yanı sıra CAM 5.2, EMA ve CEA ekspresyonu söz konusudur. Bazı olgularda ise fokal vimentin pozitifliği de gösterilmiştir.

Tablo I. Epidermis Kaynaklı Neoplazilerde İmmunohistokimyasal Panel

	S-100	Pankeratin	HMB 45	Vim	Cam 5.2	EMA
Bowen hastalığı	-	+	-	-	-	-
Yüzeysel yayılan malign melanom	+	-	+	+	-	-
Paget hastalığı	±*	+	-	-	+	+
Intraepidermal malign ektrin porom (malign hidroakantoma simpleks)	-	+	-	±	+	+

* Meme başı Paget hastalığında S-100 pozitif olabilir.

Skuamöz hücreli karsinomlar az diferansiye olduklarında veya işsi, berrak hücreli gibi varyantları söz konusu olduğunda ayırıcı tanıda problemler oluşabilir. Skuamöz hücreli karsinomda yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin (yCK)ler (CK 1, CK 9, CK 10, CK 11), EMA ve involucrin ekspresyonu gözlenir.^{4,5} Bazal hücreli epiteliomada ise farklı sitokeratin fraksiyonları (CK 5, CK 14), murin monoklonal antikor VM-1 pozitifdir.⁵ Merkel hücreli karsinomlarda ise dCK ler (CAM 5.2, Ck 19, CK 20), NSE, nörofilaman, kromogranin, EMA, Ber EP4 pozitifdir.^{4,5} Merkel hücreli karsinomların ayırıcı tanısına giren lenfomalarda LCA pozitif, sistemik nöroendokrin tümörlerin cilt metastazlarında bombe-

sin, lökin enkefalin, metionin enkefalin, beta-endorfin pozitif, periferik primitif nöroektodermal tümör (PNET)inde ise MIC 2 protein, NSE, PGP 9.5, sinaptofizin pozitifdir.⁴

Melanositik neoplazilerde uygulanması önerilen immunohistokimyasal panel S-100, HMB 45 ve NKIC 3'tür.⁶ Bu panel benign ve malign melanositik lezyonların ayırımında kullanılamazlar. Önceleri malign melanomdan elde edilmiş bir monoklonal antikor olan HMB 45 in aktive ve neoplastik melanositler için spesifik olduğu sanılmış ancak daha sonraları bu antikorun diğer nöral krest kökenli neoplazilerde, böbreğin angiomyolipomlarında hatta bazı karsinomlarda da pozitif olabildiği bildirilmiştir.² Son yıllarda bazı literatürlerde Ki 67, PCNA, Bcl-2 onkogen, beta-1 ve beta-3 integrinler, siklin D1 ve p53 antikorlarının melanositik lezyonlarda prognostik açıdan önemli olduğu vurgulanmaktadır.^{7,8,9} Proliferatif aktivitenin belirleyicileri olan Ki 67 ve PCNA'ın diffuz ve kuvvetli boyanması malignite lehine bir bulgu olduğu iddia edilirken malign melanomda Ki 67 ve PCNA indekslerinin (1000 tümör hücresinde pozitif hücre sayısı) yüksek olmasının olumsuz bir prognostik faktör olduğu öne sürülmektedir.^{10,11}

Kutanöz adneksiyel neoplazilerden kıl folikülü yönünde diferansiye olanlar yCK'lar ile pozitif boyanma özelliği gösterirler.⁴ Bu neoplaziler histolojik olarak diğer adneksiyel neoplazilerden kolayca ayrılabilirden immunohistokimyanın kullanım alanı bu tümörler için kısıtlıdır. Kutanöz adneksiyel neoplazilerden sebace karsinomlarda kuvvetli EMA pozitifliği tümöre ait önemli bir özelliktir.⁴ Ekrin gland yönünde diferansiye olan neoplaziler ise dCK, EMA ve CEA ile pozitif boyanırlar.¹² Apokrin gland yönünde diferansiye olanlarda bu antijenlere ek olarak GCDFP-15 eksprese ederler.¹³ Adneksiyel neoplazilerin bir kısmı berrak hücreler içerirler ve bu nedenle derinin diğer berrak hücreli tümörleriyle ayırıcı tanıya girerler.^{4,14} Bu amaçla Tablo II'de görülen immunohistokimyasal panel kullanılabilir.

Kutanöz yumuşak doku neoplazilerinde en sık kullanılan antijenler ve bu antijenleri eksprese eden tümörler Tablo III'de görülmektedir.¹⁵ Yumuşak doku neoplazilerinin büyük bir kısmı iğsi hücreli tümörler olduğundan malign iğsi hücreli kutanöz neoplazilerin ayırıcı tanısında Tablo IV'deki immunohistokimyasal panel önerilmektedir.⁴

Kutanöz metastazların % 60 ını adenokarsinomlar oluşturmaktadır.¹³ Metastatik adenokarsinomlar ile primer kutanöz ekrin adenokar-

Tablo II. Derinin Berrak Hücreli Tümörlerinde Immunohistokimyasal Panel

	DCK	EMA	CEA	YCK	S-100	HMB 45	Vim
Sebase karsinom	-	+	-	+	-	-	-
Balon hücreli malign melanom	-	-	-	-	+	+	+
Trikolenmal karsinom	-	±	-	+	-	-	-
Malign hidradenom	+	+	+	±*	±	-	-
Skuamöz hücreli karsinomun berrak hücreli varyantı	-	+	-	+	-	-	-
Metastatik renal hücreli karsinom	+	-	-	-	-	-	+

* Skuamöz diferansiyasyonun görüldüğü alanlar

Tablo III. Kutanöz Yumuşak Doku Tümörlerinde En Sık Kullanılan Immunohistokimyasal Belirleyiciler

Antigen	Tümör
Aktin	Leiomyom/sarkom, Rabdomyom/sarkom, myofibroblastik Diferansiyasyon gösteren tümörler veya psödotümörler: nodüler fascitis, granülasyon dokusu, skar dokusu, fibromatozis, dermatomyofibrom, pleksiform fibrohistiositik tümör, glomus tümörü
Desmin	Leiomyom/sarkom, Rabdomyom/sarkom, alveolar soft part sarkom, rabdoid diferansiyasyon gösteren malign periferik sinir kılıfı tümörü (Triton tümörü)
F VIII-associated antien (von Willebrand faktörü)	Epiteloid hemangioendotelioma, lenfangiom angiosarkoma
CD 31 (endotel cell marker)	Epiteloid hemangioendotelioma, angiosarkom
FX III a	Selim kutanöz fibrohistiositik tümör (Dermato- fibrom), akral angiofibrom, skar, keloid atipik fibrosantom, nörofibrom
CD34	Dermatofibrosarkom protuberans, epiteloid sarkom, dev hücreli fibroblastom, Kaposi sarkomu
CK	Epiteloid sarkom, epiteloid vasküler tümörler, sarkomatoid skuamöz hücreli karsinom
EMA	Sarkomatoid skuamöz hücreli karsinom, snöviyal sarkom, meningiom
S-100	Schwannom, nörofibrom, granüler hücreli tümör, miksoid nörotekom, malign periferik sinir kılıfı tümörü, malign melanom, kondrom/ kondrosarkom, lipom/liposarkom, histiositoz
Vimentin	Mezenkimal tümörler Bazı karsinomlar Malign melanom

Tablo IV. Malign İğsi Hücreli Tümörlerin Ayırıcı Tanısında İmmunohistokimya

	CK	Vim	Des	SMA	NSE	S-100	HMB45	EMA	CD34	α 1 antritripsin
Sarkomatoid skuamöz hücreli karsinom	±	±	-	±	-	-	-	±	-	-
Atipik fibrosantom	-	+	-	±	-	-	-	-	-	-
DFSP	-	+	-	±	-	-	-	-	-	-
Fibrosarkom	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Desmoplastik MM	-	+	-	-	±	+	±	-	-	-
Leiyosarkom	-	+	+	+	-	±	-	-	-	-
Malign periferik sinir kılıfı tümörü	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-
Monofazik snovial sarkom	+	-	-	-	-	±	-	+	-	-
Malign fibröz histiositom	±	+	-	-	-	-	-	-	-	+

Tablo V. Histiositik infiltrasyonla giden deri hastalıkları

Juvenil ksantogranülom CK	lizozim (+), alfa-1 antikimotripsin (+), S-100 (-)
Progresif nodüler histiositom	tüm antikorlar negatif
Retikulohistiositom	CD11B (OKM 1) (+) CD14B (Leu M3) (+), CD11C (Leu M5)(+), S-100 ve CD1 (OKT 6) (-)
Ksantoma disseminatum	HLA DR (+), diğerleri negatif
Benign sefalik histiositozis	CD11B (OKM 1) ve CD14b (Leu M3)(+)
Generalize eruptif histiositom	CD11B (OKM 1) ve CD14b (Leu M3)(+)
-Rosai-Dorfman hastalığı (masif lenfadenopati ile giden sinus histiositozu)	S-100 (+), CD11B(OKM 1)(+), CD14B (Leu M3) (+), alfa-1 kimotripsin (+), CD11C (Leu M5) (+), CD1 (OKT 6) (-), LCA (-)
Malign histiositozis	vakaların % 50 si (çocuk ve gençler) S-100(-), yine % 50 oranında alfa-1 antikimotripsin ve lizozimler pozitif
Langerhans hücreli histiositozis	CD1 (OKT 6) (+), HLA DR (+), S-100(+)

sinomun ayırımı histolojik bazda çoğu zaman imkansızdır. Bazı sitoke-ratin fraksiyonlarının (CK 7 ve CK 20) kullanımı bu ayırımıda bir ölçü-de yardımcı olabilir.¹⁶ CK 20 gastrointestinal kökenli adenokarsinom-larda pozitif boyanırken CK 7 primer kutanöz ektrin adenokarsinomlar-da, akciğer ve meme kökenli adenokarsinomların bir kısmında pozitif boyanma özelliği gösterir.¹⁶ Kutanöz metastazlarda primer odağı belir-lemek amacıyla önerilebilecek en basit immunohistokimyasal panel dCK, yCK, CEA, vimentindir.¹³ Bu dört antikorun değişik kombinas-yonlarda gözlenen boyanma özelliği primer odakla ilgili ip uçları verir. Örneğin; sadece dCK'in pozitif, diğerlerinin negatif olduğu durumlarda endometrium adenokarsinomları, tiroid karsinomları, böbrek tümörleri ve embryonel tümörler ön planda akla gelmelidir.¹³

Hem dCK hem de CEA'in kuvvetli pozitif boyandığı durumlarda gast-rintestinal kökenli adenokarsinomlar, tiroidin medullar karsinomu düşünölmelidir.¹³ Bu kombinasyonları daha da genişletmek mümkün-dür. Daha detaylı bir araştırma için yukarıda tariflenen panele ek olarak tiroglobulin (tiroid karsinomları), kalsitonin (tiroidin medüller karsino-mu), PSA (prostat adenokarsinomları), LCA (lenfomalar), EMA, S-100, NSE (nöroendokrin tümörler), desmin (kas kökenli tümörler) kullanılabilir.

Kutanöz infiltrasyonlar içinde plazma hücre infiltrasyonu ile giden hastalıklarda plazma hücreleri PC-1 ile pozitif boyanırlar.⁵ Bu hastalık-ların gruplanmasında plazma hücrelerinin monoklonal veya poliklonal oluşu büyük önem kazanmaktadır. Şayet plazma hücreleri aynı hafif zinciri eksprese ediyorlar veya tek tip immunglobulin üretiyorlar ise plazma hücrelerinde monoklonaliteden bahsedilir.

Mast hücre infiltrasyonu ile giden hastalıklarda ise mast hücreleri LCA ve MCG-35 ile pozitif boyanma özelliği gösterirler.⁵ Histiosit infiltrasyonu ile giden hastalıklarda ise infiltrasyonu oluşturan histiositler dört ana gruptan oluşmaktadır: Langerhans hücreleri (S-100(+), CD1 (OKT-6) (+), HLA DR(+), Lag (+)), monosit kaynaklı hücreler (mononül-leer-makrofaj sistemi) (CD 11B (OKM-1) (+), CD 11C (Leu-M 5), CD 14B (Leu M3) (+), MAC 387 (+), CD 68 (KiM 6) (+), bazen lizozimler (+)), B ve T hücrelerinin bazı subsetleri ve diğer immun aksesuar hücrelerden oluşmaktadır.⁵ Histiosit infiltrasyonu ile giden hastalıklar Tablo 5'de görölmektedir. Her bir hastalığın kendine özgü immun profili mevcuttur.

Kutanöz lenfoproliferatif hastalıkları (Tablo VI) psödolenfoma ve lenfomalar olarak iki ayrı başlık altında incelemek mümkündür.Psödolenfoma-lenfoma ayırımında bazı immunohistokimyasal özellikler yol göstericidir.Lenfositik infiltrasyonun T ve B hücrelerini birarada içermesi psödolenfoma lehine bir bulgudur.⁵ İnfiltrasyon içinde hakim olan gruba göre psödolenfomalar T hücreli ve B hücreli psödolenfoma olarak ayrılırlar. Ancak T hücrelerinden zengin B hücreli lenfomalar gibi bazı lenfomalar reaktif hücrelerden zengin olduklarından hem T hem B hücreleri içerebildikleri unutulmamalıdır.Bu nedenle psödolenfoma-lenfoma ayırımında en güvenilir kriter infiltrasyonu oluşturan hücrelerde monoklonalitenin araştırılmasıdır.⁵ B hücrelerinde monoklonalite araştırırken immunohistokimyasal yöntemler kullanılmaktadır.Şayet B hücrelerinin çoğu aynı hafif zinciri eksprese ediyorlar ise B hücrelerinde monoklonalite söz konusudur. T hücrelerinde monoklonalitenin araştırılması ise ancak ileri tekniklerle T hücre reseptör gen düzenlenmesine bakılarak yapılabilir.

Lenfomaların sınıflandırılmasında ise CD 30 (Ki 1), prognoz açısından önemli bir immunohistokimyasal belirleyicidir.¹⁷ Tablo VI'da lenfomaların sınıflandırılması ve her birine ait immunohistokimyasal profil görülmektedir.

Sonuç olarak immunohistokimya, patolojinin diğer dallarında olduğu gibi dermatopatolojide de morfoloji esas alınmak koşuluyla tanı için önemli bir yardımcı yöntemdir.

Tablo VI. Kutanöz lenfoproliferatif hastalıklar

I. B hücreli psödolenfom $\text{\textcircled{C}}\text{K}$	poliklonal B hücreleri, reaktif T hücreleri
II. T hücreli psödolenfomalar	
Jessner'in lenfositik infiltrasyonu	T hücre üstünlüğü, Leu 8(+), NK9 (natural killer marker) (+), HLA DR (-)
Lenfomatoid papüllozis	poliklonal aktif, helper T hücre üstünlüğü, (nadiren monoklonal vakalarda bildirilmiş), CD 30 (Ki 1) (+), Ki 67 (+)
Lenfomatoid kontakt dermatit	
Lenfomatoid ilaç erüpsiyonu	
III. Kutanöz T hücreli lenfoma	
Mycozis Fungoides (MF)	vakaların çoğu CD4(+) helper T hücre proliferasyonu şeklinde olup CD2 ve CD3 (+), bazı vakalar CD8(+) supresör T hücre proliferasyonu şeklinde olabilir veya CDw29(+) ve CD45RA(-) olabilir. İlerleyen vakalarda matür T hücre antijenleri kaybolur.
Sezary sendromu	
MF ile assosiyefolikular musinozis	
Pagetoid retikülozis	çoğunlukla CD8(+) sitotoksik/supresör T hücre üstünlüğü, CD 25 ve CD 30 (+), CD45R/UCHL-1 gibi pan T antijenlerinin kaybı görülebilir.
Granulomatous slack skin	CD3, CD4, UCHL-1 pozitif
Primerkutanöz CD30 (+) büyük hücreli lenfoma	
Anaplastik	genellikle T helper, CD30 (+), CD25 (+), LCA (+/-), Ki 67 (+), EMA (+), dCK (+)
Pleomorfik	genellikle T helper, CD 30 (+), CD25 (+), CD2 (+), HLA DR (+), bazen CD3 (+)
İmmunoblastik	genellikle CD4(+) helper T hücre üstünlüğü
Primer kutanöz CD30(-) T hücreli lenfoma	LCA (+), CD2 (+), CD30 (+)
Regrese eden atipik histiositozis	
Lennert'in lenfoması	
Angiosentrik T hücreli lenfoma	
Diğer T hücreli lenfomalar	
IV. B hücreli lenfomalar	
Primer kutanöz B hücreli lenfoma	
Crosti'nin lenfoması	
Malign angioendotelioimatozis	
Gamma ağır zincir hastalığı	
V. Diğerleri	

Kaynaklar:

1- Lever WF, Schaumberg-Lever G.*Histopathology of the skin*.J. B. Lippincott- Raven Publishers (8th eds) Philedelphia New York,1997

2- Rosai J.Special techniques in surgical pathology.In: *Ackermanis surgical pathology*.Vol I, 8th ed.Mosby, 1996, sf:34-45.

3- Boenisch T. Staining methods.In:Immunohistochemical staining methods.Ed.by Naish SJ.DAKO Corporation, *Carpinteria*, California. 1989, sf 13-18.

4- McKee PH. *Pathology of the skin with clinical correlations*.Mosby-Wolfe (2nd eds),1996.

5- Weedon D.The skin.*Systemic pathology*. Ed. By Symmers W St C(3rd ed).Churchill Livingstone.Edinburg London Madrid Melbourne New York and Tokyo, 1992.

6- *Dermatopathology Course in Cutaneous Neoplasms*.Self Assesment Workshop.Graz, 29-30 Nisan,1994

7- Inohara S, Kitagawa K, Kitano Y.Expression of cyclin D1 and p53 protein in various malignant skin tumors.*Dermatology* 1996; 192:94-98.

8- Hieken TJ, Farolan M, Ronan SG, Shilkaitis A, Wild L, Das Gupta TK.Beta 3 integrin expression in melanoma predicts subsequent metastasis. *J Surg Res* 1996; 63: 169-173.

9- Hieken TJ, Ronan SG, Farolan M, Shilkaitis AL, Das Gupta TK.Beta 1 integrin expression: a marker of lymphatic metastasis in cutaneous malignant melanoma. *Anticancer Res* 1996; 16: 2321-2324.

10- Demirkesen C, İlvan Ş, Kaner G, Karpuz V.PCNA ekspresyonu ve Agnor sayısı ile Spitz nevüslerde proliferatif aktivitenin saptanması: Spitz nevüs ve Malign melanom ayrıncı tanısındaki yeri.(Henüz yayınlanmadı)

11- Niemann TH, Argenyl ZB.Immunohistochemical study of Spitz nevi and malign melanoma with use of antibody to PCNA. *Am J Dermatopathol* 1993: 15: 441-445.

12- Demirkesen C, Hoede N, Moll R.Epithelial markers and differentiation in adnexal neoplasms of the skin: an immunohistochemical study including individual cytokeratins. *J Cutan Pathol* 1995;22:518-535.

13- McNutt NS, Fishman PM.Metastatic tumors. In: *Pathology of the skin*.Ed by Farmer ER, Hood AF.Appleton and Lange. Norwalk, Connecticut/ San Mateo, California 1990, sf:866-887.

14- Murphy GF, Elder DE.Cutaneous Appendage Tumors. In : *Atlas of Tumor Pathology*. Non-melanocytic tumors of the skin.Armed Forces of Institute of Pathology.Washington, D.C.,1991,sf 87.

15- Enzinger FM, Weiss SW.Immunohistochemistry of soft tissue lesions.In: *Soft tissue tumors*.3rd ed.Mosby 1995, sf: 139-164.

16- Moll R.Cytokeratine als Differenzierungsmarker: *Expressionsprofile von Epithelien und epithelialen Tumoren*. Gustav Fischer Verlag. Stuttgart, Jena, New York 1993.

17- Isaacson PG, Norton AJ.Cutaneous Lymphoma.In: *Extranodal lymphomas*. Churchill Livingston. Edinburg London Madrid Melbourne New York and Tokyo, 1994, sf:131-191.

Dermatolojide Görüntüleme Tekniklerinin Kullanımı

Nilgün Atakan

Görüntü (imaj) herhangi bir objenin fiziksel özelliklerinin göz ve beyin arasındaki kompleks ve organize bir yolu aşarak oluşturduğu bir kavram olarak tariflenebilir. Görüntü, gören kişi için somut ancak diğer kişiler için soyut bir kavramdır. Bellekte bir süre saklı kalmakla birlikte, zaman içinde bazı özellikleri kısmen veya tamamen kaybolabilir. *Görüntüleme* ise imajın objektifleştirilmesi yani nesnel bir hale getirilmesi işlemidir. Çeşitli yöntemlerle gerçekleştirilebilen görüntüleme işleminde görüntü, herkes için somut ve kalıcı bir hale getirilebilmektedir.

Fotografi, uzun yıllar en yaygın görüntüleme yöntemi olarak kullanılmıştır. Özellikle dermatolojide lezyonların görünür olması ve hastalıklara dikkatli bir inspeksiyonla tanı konabilmesi fotoğrafının önemini daha da arttırmıştır. Ayrıca görüntülerin çeşitli amaçlar doğrultusunda değiştirilmesi de mümkün olmaktadır. *Lezyon görüntülerinin büyütülmesi* çıplak gözle görülemeyen özellikleri daha belirgin hale getirmektedir. Bu amaçla kullanılan değişik *deri-yüzey mikroskopları* ile daha detaylı görüntüler elde edilmekte ve bunlar ya fotoğrafı ya da video kameralar ile sabit veya hareketli olarak görüntülenebilmektedir.

Gelişen teknoloji ile çıplak gözle görülemeyen objeler de ışık, ses, radyasyon ve manyetik alan gibi etkenlerin yardımıyla görünür hale getirilebilmektedir. Radyolojik görüntüleme yöntemleri olarak bilinen x-ray, *ultrasonografi* (USG) ve *manyetik rezonans görüntüleme* (MRI) gibi yöntemlerle, çıplak gözün ulaşamadığı objeler görünür hale getirilmekte; ayrıca kompüterize edilerek değişik özellikleri değerlendirilebilmektedir.

Klasik ve radyolojik görüntüleme yöntemlerinin dermatolojide kullanım amaçları şu şekilde özetlenebilir:

1. Eğitim, arşivleme ve iletişim
2. Lezyonların ölçümü ve takibi
3. Makroskopik tanı

4. Mikroskopik tanı
5. Görünmeyen objelerin görüntülenmesi

Günümüzde gerçek anlamda kullanılan radyolojik görüntüleme yöntemleri dermatolojide 1990 ların başına dek oldukça az kullanılan, hatta klinik dermatolojide kullanılması efektif bulunmayan yöntemler olarak düşünülüyordu. Tıbbın diğer tüm klinik dallarında yoğun kullanım alanı bulurken, dermatolojide bu denli gözardı edilmesinin en önemli nedeni derinin zaten görünür bir organ olmasıydı. Deride oluşan lezyonların çıplak gözle görülerek tanınması ve gerektiğinde biyopsi ve mikroskopik tanıların kolayca yapılması yeterli görülmekteydi. Ancak son 10 yıldır görüntüleme yöntemlerinin de dermatolojide yavaş yavaş tanısal amaçlarla kullanılmaya başlandığını ve gelecekte daha fazla kullanım alanı bulabileceğini görmekteyiz.¹ Dermatolojide en yaygın kullanım alanı bulan radyolojik görüntüleme yöntemleri USG ve *Doppler USG* dir. Ancak son birkaç yıldır MRI da birçok dermatolojik hastalıkta tanısal ve araştırma amacıyla kullanılmaya başlamıştır.

Dermatolojide USG'nin yeri

USG, kulağın duyma sınırından çok yüksek frekanstaki ses dalgalarının (ultrases veya ultrases) akustik dirençleri farklı dokulardan geçerken bir bölümünün yansması temeline dayanan bir yöntemdir.^{2,3} Bu yüksek frekanslı titreşimi elde etmek için piezo-elektrik olayından yararlanır. Piezo-elektrik olayı, quartz gibi bazı kristallerin mekanik ve elektrik enerjilerini birbirine çevirmesi temeline dayanır. Bu şekilde enerji çevirici maddelere transduser adı verilir. USG aygıtlarında transduseri taşıyan başlığa prob adı verilir. Ultrasonografik görüntüleme *puls-eko* prensibine dayanır. Transduserde üretilen kısa bir ultrason pulsu dokuya gönderilir. Dokuda yayılımı sırasında sesin bir bölümü, farklı yapıdaki dokuların yüzeylerinde yankılanarak transduserine geri döner. Sesin dokudaki yayılım hızı bilindiğinden, pulsun üretilmesi ve yankının kaydı arasındaki süre hesaplanarak ekonun nereden geldiği saptanır ve görüntü oluşturulur.

USG nin *A-mod* (Amplitüd), *B-mod* (Brightness), *M-mod* (Motion) olarak isimlendirilen üç yöntemi vardır. *A-mod* USG'de incelenen bölgedeki farklı doku yüzeylerinden yansıyan ses bir grafik halinde kaydedilir. Veriler kantitatifdir, incelenen kesim görülmez. Günümüzde kullanım

alanı çok azalmıştır. B-mod USG'de yankılar şiddetleri ile orantılı parlak noktalar halinde kaydedilir ve görüntü elde edilir. Bu yöntem di-yagnostik radyolojide kullanılan ultrasonografik görüntülemenin temelini oluşturur. M-mod USG'de hareketli yapılardan yansıyan ekolar zaman/ pozisyon grafiği şeklinde kaydedilir. Kalbin inceleme yöntemi olan ekokardiyografi bu yöntemde en iyi örnektir. Doppler USG: Sesin hareket eden yapılardan yansırken frekans değişikliği göstermesi temeline dayanan bir yöntemdir. Genellikle B-mod görüntüleme ile entegredir ve kan damarlarının patomorfolojisi ve akım incelenir.

Deri ultrasonografisi ilk olarak 1979'da Alexander ve Miller tarafından yüksek frekanslı ultrason kullanılarak başlatılmıştır.⁴ Kısa sürede geliştirilerek USG'nin temel prensiplerinin uygulanabileceği hale getirilmiştir. Derinin ultrasonografik olarak değerlendirilebilmesi için yüksek rezolüsyon ve yüksek frekanslı olan 7.5-50 MHZ lik problar gerekmektedir. Yüksek frekanslı eko gönderildiğinden prob ile deri arasındaki optimum mesafeyi sağlamak için su yastıkçığı veya kalınjel tabakası uygulanır.

Derinin USG' ik görüntüsü değerlendirilirken, su yastıkçığı ile deri arasındaki sınırdaki parlak, hiperekoik, çizgi şeklinde bir bant görülür. Bu bant şeklindeki eko "giriş ekosu" olarak adlandırılır. Bazı otörler bu ekoyu epidermise eş tutmakla birlikte bu konu oldukça tartışmalıdır. Son zamanlarda giriş ekosunun epiderminin üst kısımlarından kaynaklandığı görüşü ağır basmaktadır. Dermis orta derecede bir ultrasonik yansıma gösterir. Derinin USG' ik görüntülenmesinde, derminin anatomik yapısı önemli bir yer tutar. Dermisin ekojenitesi birim hacim başına düşen *kollajen* demeti miktarı ile ilişkilidir. Bu orandaki herhangi bir değişiklik derminin akustik özelliklerinin değişmesine yol açar. Dermisteki tüm tümöral ve inflamatuvar durumlar, *hipoekoik* olarak görülür. Ancak kollajen demetlerin yapımında artış gösteren durumlar veya kalsiyum gibi diğer ekojenik yapıların varlığı derminin *hiperekoik* olarak algılanmasına neden olur. Dermisteki bölgesel farklılıklar gösteren ekolar, bağ dokusundaki organizasyon değişikliklerinden kaynaklanmaktadır. Örneğin palmoplantar bölge, yüz ve saçlı deride bağ-dokusu organizasyonu düzensiz olduğu için bu bölgelerde derminin ekojenitesi daha düşük görülür. Ayrıca yaş da dermiste ekojenite farklılıklarına yol açan diğer bir faktördür. Örneğin, yenidoğan ve prematür bebeklerde tüm dermis düşük ekojenite göstermekte, bu durum birkaç ay içinde erişkinlerinkine benzemeye başlamaktadır.

Normal derinin subkutan bölgesi ultrasonografik olarak ekolüsandır. Sadece yağ dokusunun içindeki fibröz septalar hiperekoik görülür. Subkutan yağ dokusundaki inflamatuvar lezyonlar da ekolüsant oldukları için ultrasonografik olarak saptanamazlar. Fasyalar, düz yüzeyle olduklarından yüksek yansıma göstererek kolayca ayırılabilir. Kemik dokusu yüksek yansıma gösterirken, kas dokusu ekolüsant görülür.

Deri ultrasonografisinin kullanıldığı durumlar aşağıda görülmektedir:

- * Deri kalınlığının ölçülmesi
- * Kronik inflamatuvar dermatozlarda, tedavinin lezyonun infiltrasyonuna etkisi yönüyle değerlendirilmesi
- * Kollajen implantların uygulanmasından sonra takibi
- * Tümörlerde:
 - Tümör kalınlığının ölçümü
 - Tümör yapısının değerlendirilmesi
 - Tümörün tedavi öncesinde invazyon derinliğinin belirlenmesi
 - Bölgesel lenf noduna metastazın varlığının tespit edilmesi
 - MM metastazlarının tespiti ve bunların kemoterapiye yanıtının değerlendirilmesi⁵⁻⁷

USG, hasta açısından risk taşımayan, kolay uygulanabilen, invaziv olmayan, objektif ve kantitatif olan yardımcı bir tanı yöntemidir. Psoriasis ve morfea gibi inflamatuvar olgularda derinin kalınlığı USG ile objektif olarak ölçülebilir ve kullanılan tedavinin etkinliği biyopsi yapılmadan değerlendirilebilir.⁴

USG deri tümörlerinin nitelik ve niceliğini değerlendirmek amacıyla kullanım alanına yeni giren bir yöntemdir. USG'nin deri tümörlerinin ayırıcı tanısında anlamlı ve yardımcı olabilmesi için, tümörde ultrasonografik olarak belirlenebilecek yapısal özelliklerin bulunması gerekir. Derideki kollajen ve keratin, USG'deki eko paterninin belirlenmesi için gerekli iki önemli maddedir. *Kollajenin* miktarı ve fibrillerin organizasyonu lezyonun ekojenitesini belirler.⁸ Elde edilen sonuçlara bakılırsa, USG'ik incelemenin spesifitesi ve sensitivitesi tümörden tümöre farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle ultrasonografik görüntüleme ile klinik ön tanının birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Benign deri tümörlerinin değerlendirilmesinde makroskopik ve ultrasonografik incele-

menin birlikte yapıldığı durumların, sadece ultrasonografik incelemenin esas alındığı durumlara oranla % 17 daha üstün olduğu saptanmıştır.⁷ USG görüntüleme yardımı ile deri tümörlerinin solid/ kistik/ mikst ve vasküler niteliklerini ayırdedebilmek mümkün olmaktadır.⁹ Belirli bir büyüklüğe kadar anjiyojenik tümörler melanomlardan kolaylıkla ayırdedilebilmektedir.

Özellikle tümör kitlesinin gerçek derinliği ve niteliğinin direkt inceleme veya palpasyonla belirlenemediği durumlarda ultrasonografik görüntüleme çok değerlidir. Cerrahi öncesinde tümörün kalınlığı, sınırları, makroskopik görünümü, invazyon derinliği, vital yapıların tutulumu ve makroskopik metastazların varlığı gösterilebilir.⁴ Ayrıca doppler USG yardımı ile tümörlerin vasküler yapısı hakkında fikir edinilebilir.¹⁰ Özellikle yüksek kan akımı saptanan tümörlerin malignite açısından değerlendirilmeleri gerekirken, kan akımı düşük veya hiç olmayan tümörlerde bazal hücreli karsinomlar hariç olmak üzere geniş eksizyondan kaçınılması gerektiği düşünülmektedir.

Dermatolojide Manyetik Rezonans

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) tekniğinin esasını manyetik bir alanda hareketlenen farklı moleküllerin değişken yanıtları oluşturur. Manyetik bir alan oluştuğunda tek protonlu atomlar kuvvetli tepki verirler. Bir radyo dalgası uyarımıyla yörüngelerinden uzaklaşan protonlar, uyarı kesildiğinde eski yörüngelerine belli bir zaman sonra tekrar yerleşirler. Böylece farklı moleküllerin farklı istirahat zamanları ortaya çıkar. T1 ve T2 olarak bilinen bu istirahat dönemleri kaydedilebilir. Farklı dokulardaki farklı atomların bu tepkimeleri (sinyalleri) toplanır ve şiddetlerine göre kompüterlerde değerlendirilir. Bu aygıtlarda radyo dalgalarını geçiren ve sinyalleri alan "surface coil" ler kullanılacak bölgelere göre değişiklik gösterirler.¹¹

1980 yılından beri klinik tıbbın her dalında yaygın olarak kullanılan MRI, ilk kez 1986 yılında kütanöz melanositik lezyonlarda uygulanmıştır. Melanın, derinin melanositik lezyonları, uveal melanomlar ve melanoma metastazları paramanyetik özelliklerinden dolayı yoğun (koyu) T1 ve hafif (açık) T2 imajları vermektedirler. Bu özellikleri nedeniyle bu lezyonlar klinikte MRI ile değerlendirilebilirler. Tümörün büyüklüğü, sınırları, alttaki dokuların tutulumları ve lokalizasyonu hakkında tama yakın fikir verirler. Tümörün kalınlığını histolojik ölçümlerde elde edilen

değerlere çok yakın olarak verebilmektedir. Bu açıdan deri tümörlerinin cerrahisinde preoperatif plan ve postoperatif takip aşamasında güvenilir bir yöntem olarak kullanılabilir. ¹²

Bu yöntemle melanositik tümörlerin malignitesi hakkında kesin bir yargıya varılamamaktadır. Ancak bazı araştırmacılar lezyonlarda asimetri, heterojenik görüntü, sınırlarda belirsizlik ve yumuşak doku ödeminin malignite lehine yorumlanabileceğini ileri sürmektedirler. ¹² Takahashi ve Kohda isimli araştırmacılar da melanositik lezyon yoğunluğunun deri altı yağ dokusu yoğunluğuna oranının hesaplanması ile melanoma ve benign melanositik lezyonların ayırdedilebileceğini ileri sürmektedirler. ¹³

MRI, bugün pekçok büyük merkezde dermatologlar tarafından önemli anatomik lokalizasyonlu (orbita, burun, el ve genital bölge gibi) orta ve büyük tümörlerin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Ayrıca atipik ve agresiv tümörlerin (verrüköz ve sebasöz karsinoma, nodüler melanoma, merkel hücreli tümör, dermatofibrosarkom ve lenfanjioma sirkumskriptum) incelenmesinde kullanılmaktadır. Bu yöntemle eksizyonel malign melanomada bölgesel lenf nodu metastazlarının değerlendirilebileceği düşünülmektedir. Bu görüntüleme yönteminde en önemli sorun lezyonlarda maksimum imajı sağlayan uygun yüzeysel coil'lerin olmamasıdır. Bir Fransız araştırmaya grubunun geliştirdiği "deri-görüntüleme modülü" ile tüm deride uygun görüntüleme sağlanabilmektedir. ¹⁴ Ancak daha lokal uygulanabilir bir modül geliştirilebilirse MRI, displastik nevus sendromu ve büyük konjenital melanositik nevusların takibinde rahatlıkla kullanılacaktır.

MRS (manyetik rezonans spektroskopisi) yönteminde özel bazı atomlar (P31, H1, C13) kullanımıyla deri metabolizması ile ilgili bilgiler elde edilmektedir. ¹⁵ Fare ve insan kadavra deri verilerine göre saptanan bilgiler kütanöz doku iskemisi durumlarında (özellikle flap ve greftlerde) kullanılabilir. Ayrıca radyasyon, kemoterapi, iskemi veya metabolik homeostazın bozulduğu durumlarda da kullanılabilir. Bu yöntemle biyokimyasal değişiklikler de izlenebilmekte, çeşitli ilaçların (radyasyon, interferon, kemoterapi) absorpsiyonu ve etkinliği araştırılabilmektedir.

Kaynaklar:

1- KeltzG., et al. A&B scan techniques of conventional ultrasound units. In: Altmeyer P., Hoffmann K. eds. *Ultrasound in Dermatology*. New York: Springer Verlag. 1992: 12- 21.

- 2- Gropper CA., Stiller MJ., Sheepack JL., et al. Diagnostic high resolution ultrasound in dermatology. *Int J Dermatol* 1993; 32(4): 243-50.
- 3- Kuttruff H., et al. Physical ultrasound phenomena in tissues. In: Altmeyer P., Hoffmann K. eds. *Ultrasound in Dermatology*. New York: Springer Verlag. 1992: 3-11.
- 4- Serup J., et al. Ten years experience with high frequency ultrasound examination of the skin. In: Altmeyer P., Hoffmann K. eds. *Ultrasound in Dermatology*. New York: Springer Verlag. 1992: 41-54.
- 5- Merk H., Esser D., Merk G., et al. Efficacy of sonography in differential diagnosis of soft tissue tumors. In: Altmeyer P., Hoffmann K. eds. *Ultrasound in Dermatology*. New York: Springer Verlag. 1992: 111-18.
- 6- Merk G., Merk H., Celrich J., et al. Observation and experience in sonography grading and staging of malignant melanoma. In: Altmeyer P., Hoffmann K. eds. *Ultrasound in Dermatology*. New York: Springer Verlag. 1992: 130-6.
- 7- Breitbart EW. Sonographic structure of benign skin tumors. In: Altmeyer P., Hoffmann K. eds. *Ultrasound in Dermatology*. New York: Springer Verlag. 1992: 171-80.
- 8- Fornage BD., Mc Gavran MH., Duvic M., et al. Imaging of skin with 20 MHz ultrasonography. *Radiology*. 1993; 189: 69-76.
9. Perednia DA., et al. What dermatologist should know about digital imaging. *J Am Acad Dermatol*. 1991; 25: 89-108.
10. Srivasta A., Hughest BR., Hughest LE., et al. Doppler ultrasound as an adjunct to the differential diagnosis of pigmented skin lesions. *Br J Surg*. 1986; 73:790-2.
11. Zemtsov A., Dixon L. Magnetic resonance in dermatology. *Arch Dermatol* 1993; 129: 215-8.
12. Zemtsov A, Lorig R, Bergfeld WF, et al. Magnetic resonance imaging of cutaneous melanocytic lesions. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15: 854-8.
13. Takahashi M, Kohda H. Diagnostic utility of magnetic resonance imaging in malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 51-4.
14. Bittoun J, Saint-James H, Querleux BG. In vivo high resolution MR imaging of the skin in a whole-body system at 1.5T. *Radiology* 1990; 176: 457-60.
15. Ng TC, Majors AW, Meany TF. In vivo MR spectroscopy of human subjects with 1.4 T whole-body MR imager. *Radiology* 1986; 158: 517-20.

Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Cengizhan Erdem

O, infeksiyonun ilk birkaç gününde insan kanında AIDS virüsünü saptayabiliyor. Suçun işlendiği bölgede bırakılan küçük bir deri parçasından, bir damla kurumuş kandan, yada tek bir saç telinden suçlunun kimliğine yönelik kanıtları sağlayabiliyor. Bundan 40 000 yıl önce Sibiryada yaşayan bir mamutun, bugünkü fillerle akraba olduğunu gösterebiliyor. O artık moleküler biyoloji laboratuvarlarının en vazgeçilmez yöntemlerinin başında geliyor. O, dilimize polimeraz zincir reaksiyonu olarak çevrilebilen, evrenselleşen kısaltma adı ile, PCR.

PCR trilyonlarca element arasından tek bir genetik bilgi parçasını saptayabilen ve sonra da bunun milyonlarca kopyasını çıkarabilen bir yöntem. Basitleştirilmiş bir anlatımla PCR, bir saman yığını içindeki tek bir iğneyi bulmak ve daha sonra da bu iğneden bir iğne yığını oluşturmak, şeklinde tanımlanabilir. Buradaki iğne, son derece küçük bir genetik materyal parçasıdır. PCR bu genetik materyali bulmakta, onu amplifiye etmekte, yani çoğaltmakta, bu amplifikasyon sonunda da, çok küçük miktarlarda olduğu için saptanamayan genetik materyal üzerinde, artık çalışma olanağı doğmaktadır. Böylece, artık kan örneklerindeki son derece küçük miktarlarda bakteri yada virüsler, genetik bilgilerine göre idantifiye edilebilmektedir. Artık, insan genetik materyalindeki değişiklikler sonucu oluşan kalıtsal hastalıklar, PCR ile erken dönemde saptanabilmektedir.

Yaklaşık 12 yıllık bir yöntem olan PCR, duyarlılığı, yararlılığı ve hızı nedeniyle, temel araştırmalar ve tıpta kullanımı ile ilgili, bildiri enflasyonuna neden olmuş, American Medical Association tarafından yüzyılın en önemli tanı yöntemlerinden biri olarak tanımlamıştır.¹ PCR tekniğini 1985 yılında California'da bir bioteknoloji firması olan Cetus Corporation'da çalışan, Kary Mullis geliştirdi,² ve bu buluşundan dolayı, 1993 yılında Nobel Kimya Ödülü'nü kazandı.

DNA ve genler üzerine çalışmalar, 1866'da Avusturyalı rahip Gregor Mendel'in bezelyelerin parental özelliklerinin kalıtımı ile ilgili araştırmaları ile başladı. Mendel'in tanımladığı, kuşaktan kuşağa aktarılan bilgi

birimleri, 1910 yılında gen olarak adlandırıldı.³ 1941 yılında Beadle ve Tatum, genlerin protein üretme işlevini gösterdiler ve bir enzim-bir gen kuralını tanımladılar. DNA 1869 da Friedrich Miescher tarafından bulunmuş olmasına karşın, o dönemlerde DNA'nın genetik bilginin taşıyıcısı olduğu bilinmiyordu.⁴ Genlerin doğrudan DNA ile ilişkisini ilk kez 1944 yılında Avery gösterdi. 1952 yılında Hershey ve Chase DNA'nın genetik bilgiyi tek başına taşıdığını kanıtladılar. Bir yıl sonra, 1953 yılında, Watson ve Crick DNA'nın çift sarmal yapısını tanımlayan klasik makalelerini yayınladılar.⁵ 1960 yılında Kornberg DNA'nın replikasyonunda, yani kendini kopyalamasında anahtar enzim olan, ve PCR'da da kullanılan, DNA polimeraz enzimini tanımladı.⁶ Ve 1985 yılında da Kary Mullis PCR tekniğini geliştirdi, ve bu buluşundan dolayı 1993 yılında Nobel Kimya Ödülü'nü kazandı.

PCR tekniğinin temelini açıklayabilmek için, genetik materyali ve yapısını anlamak gerekiyor. Bilindiği gibi deoksiribonükleik asit, yada kısa adı ile DNA, dünya üzerindeki tüm canlı organizmaların özelliklerini belirleyen genetik bilgiyi içeren, olağanüstü bir kimyasal madde. Bir gülün yapraklarının rengini, bir kurdun azı dişlerinin büyüklüğünü, bir zürafanın boynunun uzunluğunu, veya ayak parmaklarımızın şeklini DNA belirliyor. Tek bir insan hücresindeki genetik materyal, toplam 3 milyar baz çifti içerir, ve 3 milyar baz çifti içeren genetik bilgi, insan bedenindeki her hücrede bir kez daha tekrarlanmaktadır.

Hücre nükleusunda yer alan DNA, spiral şeklinde bir merdivene benzer. şeker ve fosfat molekülleri dönüşümlü olarak merdivenin kenarlarını oluştururken, timin, adenin, sitozin ve guanin adı verilen bazlar merdivenin basamaklarını oluştururlar. Merdivenin basamaklarını oluşturan bu bazlar, belirli bir kombinasyonda birbirleri ile eşleşirler. Yani adeninler timinlerle, guaninler ise sitozinlerle eşleşirler. Bu eşleşme DNA'nın kendini kopyalama işlemi için çok önemli bir rol oynar. Kopyalama işlemi başladığında DNA dizileri, açılmakta olan bir fermuar gibi çözülür, ve DNA iki iplikçiğe bölünür. Ortamda serbest halde bulunan bazlar, yani adeninler, timinler, sitozinler ve guaninler, DNA'nın her iki iplikçiğindeki tamamlayıcı bazlarına bağlanacakları için, DNA kısa süre içinde kendisinin eksiksiz bir kopyasını üretir. DNA kopye edildikten sonra da hücrenin ikiye bölünmesiyle, herbiri eksiksiz DNA dizilerine sahip, birbirinin benzeri iki ayrı hücre ortaya çıkar.

Polimeraz zincir reaksiyonu, yaşayan her hücredeki *in vivo* DNA replikasyon sürecinin, *in vitro* uyarlamasıdır. Yani, hücre içinde oluşan bu doğal DNA replikasyonu, PCR ile bir tüp içinde gerçekleştirilmektedir.

PCR uygulamasında 4 temel komponent var. Bunlardan birincisi DNA örneğidir. Genellikle genomik DNA kullanılır, ancak PCR ile RNA da çalışılabilir. İkinci komponent deoksiribonükleotid-trifosfat (dNTP) karışımıdır. Bunlar dCTP, dATP, dGTP, dTTP ile birlikte uygun PH ve iyon koşullarını sağlayan tampon sistemini, Mg iyonu ve tuzlarını içerir. Üçüncü komponent bir çift primerdir. Primerler, çoğaltılmak istenen DNA bölgesinin 2 ucuna özgü baz dizilerini tamamlayan, kısa, yani 20-30 baz çifti uzunluğunda, sentetik oligonükleotidlerdir. Yani şeker ve fosfat bağları içeren bazlardır. Dördüncü komponent ise, DNA replikasyonunu in vitro katalize eden enzim, yani ısıya dayanıklı DNA polimerazdır.⁷

Polimeraz zincir reaksiyonu birbirini izleyen 3 aşamada gerçekleşir. Birinci aşama denatürasyon aşamasıdır. Bu aşamada, çift iplikçikli DNA 95° C'a kadar ısıtılınca, iki iplikçiğe bölünür. İkinci aşama birleşme veya hibridizasyon aşamasıdır. Ortamın ısısı 37° C'a düşürülünce, ortama eklenmiş olan 2 primer, genetik bir dedektif gibi, DNA'nın 2 iplikçiğindeki, eş bazların bulunduğu hedef bölgelere yapışır. Böylece primerler yeni DNA sentezi için bir başlangıç bloğu oluştururlar. Bir örnek oluştururlar. Üçüncü aşama primerlerin uzaması yada DNA sentezi aşamasıdır. Ortamın ısısı, ısıya dayanıklı DNA polimeraz enziminin etkinleştiği 720°C'a çıkarılır. Ve DNA polimeraz uygun nükleotidleri ekleyerek, iki primer arasında kalan ve çoğaltılmak istenen DNA parçasının her iki iplikçiğinin de eksiksiz bir kopyasını çıkarır.^{8,9,10}

Yeni sentezlenen çift iplikçikli DNA bir sonraki siklus için örnek oluşturur ve bu üç aşamalı siklus istenildiği kadar yinelenebilir. Her yeni siklusta çoğaltılmak istenen DNA miktarı 2 katına çıkar, ve artış 4, 8, 16, 32, 64, 128, 256 kat şeklinde devam eder. Ve reaksiyona adını veren polimeraz zincir reaksiyonu bu şekilde gerçekleşmiş olur. PCR'da kullanılan thermal cycler adlı küçük aygıt, 95° C, 37° C, 72° C şeklindeki ısı siklusunu sürekli tekrarlayarak, polimeraz zincir reaksiyonunu otomatik olarak gerçekleştirir. Teorik olarak 20 siklus sonrasında aranan DNA bölgesinin 1 milyon kopyası, 30 siklus sonrasında ise 1 milyar kopyası elde edilir. Bir siklus 3 dakikadan daha az sürdüğüne göre, aranan DNA bölgesinin 1 milyar kopyası, 2 saatten daha kısa bir sürede elde edilmiş olur.^{1,11}

Çoğaltılan DNA bölümleri birçok değişik yöntemle belirlenebilir. En yaygın olarak kullanılan yöntem agaroz jel elektroforezidir. Çoğaltılan DNA, etidyum bromür ile boyanır ve UV altında görünür hale getirilir.¹

Son derece hızlı, duyarlı ve özgül bir yöntem olan PCR'ın dermatologlar açısından çekici olmasının bir nedeni de, analiz için son derece küçük miktarlarda materyale gereksinim göstermesidir. PCR ile, nanogram miktarlarındaki DNA veya RNA'nın kısa sürede 10^9 amplifikasyonu yapılabilirdiği için, çok küçük epidermal veya dermal biyopsi örnekleri yeterli olmaktadır. Eksizyonel, punch yada shave biopsiler yerine, hafif bir küretaj materyalinin kullanılabilmesi, hastaların araştırmalara katılımını kolaylaştırmakta ve araştırmalar için daha fazla örnek elde edilebilmesine yol açmaktadır.

PCR'ın bir başka avantajı da taze klinik örneklerle gereksinim göstermemesidir. Yıllarca saklanan parafin doku kesitlerinde bile patojen ajanlar gösterilebilmekte yada genetik hastalıkların analizi yapılabilmektedir.⁷

Penis, balgam yada endoskopik incelemelerden elde edilen sürüntüler, bronkoalveoler ve servikal lavajlar, mide ve abse aspiratları, idrar, periferik kan, serum, kolostrum, BOS, tükürük gibi beden sıvıları, otopsi örneği, plasenta, fetal doku, tümör dokusu ve deri biyopsisi gibi doku örnekleri ve servikal smearler, PCR da kullanılabilir.⁷

Geleneksel kültürel yöntemler ile patojenlerin saptanması zor ve zaman alıcıdır. Bazı patojenler, örneğin insan papilloma virüsleri (HPV) kültürel yöntemlerle de üretilmemektedir. Bu durumlarda klinik tanı, nonspesifik dermatopatolojik yada elektron mikroskopik bulgulara göre, yada enfeksiyondan haftalar sonra ortaya çıkan serolojik titre artışları gibi indirekt göstergelere göre konur. Oysa PCR ile, klinik örnekten direkt ve hızlı bir şekilde patojen saptanabilmekte ve hızla spesifik antimikrobiyel tedaviye başlanabilmektedir.

PCR ile retrovirüsler kolayca saptanabiliyor. Bilindiği gibi AIDS virüsü, insan beyaz kürelerinde hastalık belirtisi oluşturmadan uzun süre saklanabilmekte. O nedenle de enfeksiyonun alınması ile virüse karşı antikorların oluşması arasında haftalar hatta aylar geçmekte. Bu süre içinde infekte kişilerde gerçekleştirilen geleneksel antikor testleri negatiftir. Oysa, HIV - pozitif kişiler bu süre içinde bilmeden başkalarını da infekte edebilecekleri için, hastalığın erken tanınması büyük önem taşır. Cetus ve Roche araştırmacıları tarafından geliştirilen PCR-temelli AIDS testi ile, 10000 beyaz küre içinde tek bir hücrenin infekte olması durumunda bile, HIV virüsü kesin olarak gösterilebilmektedir.

PCR- temelli AIDS testi HIV (+) annelerin yenidoğan bebeklerinin vi-

rüsle infekte olup olmadığının anlaşılmasında da kullanılmaktadır. AIDS antikorları plasentadan geçebilir. O nedenle yenidoğanda, virüsle infekte olmasa bile, annesinden geçen antikorlar nedeni ile, HIV antikor testi pozitif olabilmektedir. Bu durumlarda kesin tanı, HIV DNA sı-
nın gösterilmesi ile, PCR - temelli AIDS testi ile konur.¹²

Dermatolojik viral infeksiyonlarda PCR en sık, herpes simpleks virüs infeksiyonlarında ve insan papilloma virüs infeksiyonlarında kullanılmaktadır.

Herpes simpleks ve varisella zoster virüslerinin deri lezyonlardan idantifikasyonunda,¹³ viral kültür ve Tzanc testi ile PCR yönteminin karşılaştırıldığı bir araştırmada, VZV infeksiyonlarının saptanmasında PCRın, Tzanc testi ve viral kültürden belirgin olarak daha duyarlı olduğu saptanmıştır. HSV infeksiyonlarının saptanmasında ise, PCRın, viral kültürle eşit duyarlılıkta, Tzanc testinden ise daha duyarlı olduğu bildirilmiştir. Bir diğer araştırmada ise¹⁴ hem HSV hem de VZV infeksiyonları için, PCRın viral kültüre göre daha duyarlı olduğu, ve formalinle fikse edilmiş parafin kesitlerde de kullanılabilirdiği bildirilmiştir.

PCR, rekurren eritem multiformeli hastalarda, HSV DNA sı-
nın saptanmasında da kullanılmaktadır. Bir araştırmada,¹⁵ rastgele seçilen 31 E.M.'li hastadan deri biyopsileri yapılmış ve PCR ile 11 olguda HSV DNAsı amplifiye edilmiştir. İlginç olan, PCR ile idantifiye edilmiş HSV infeksiyonu olan bu hastaların, yalnız ikisinde, HSV infeksiyonu öyküsü bulunmasıdır. Bu araştırmacılar, HSV-ilişkili E.M. nin düşünülenden daha yaygın olduğunu, ve bu olguların PCR ile saptanması ile, asiklovir tedavisinden yararlanacak hastaların doğru olarak belirlenebileceğini vurgulamaktadırlar.

PCR ile deri örneklerinden HPV DNA sı-
nın idantifikasyonu ile ilgili pekçok bildiri vardır. Bilindiği gibi HPV lerin 70'den fazla farklı tipi vardır, ve bunlardan bir bölümü ile, (örn. Tip 16, Tip 18), genital skuamöz hücreli karsinoma (SHK) riski artmaktadır. PCR ile malignite ile ilgili HPV tipleri saptanabiliyor, çünkü, insan papilloma virüslerinin malignite ile ilgili olan tiplerinin DNAsını amplifiye eden, tipe spesifik primerler üretilmiştir.

PCR ile genital SHK da HPV sıklıkla saptanırken, nongenital skuamöz hücreli karsinomada HPV nadiren saptanmaktadır.¹⁶

Son yıllara kadar trikolemmomanın gerçek bir benign neoplazi mi yoksa HPV ünün oluşturduğu bir hiperplazi mi olduğu konusu tartış-

malı idi. 1996 yılında yayınlanan bir araştırmada, 11 tipik trikolemmoma olgusunda PCR ile human papilloma virüs DNA sı gösterilerek, trikolemmomanın viral bir hiperplazi olduğu görüşü desteklendi.¹⁷

PCR yöntemi ile Sjögren sendromlu hastaların kan örneklerinden ve tükrük bezi biyopsilerinden EBV DNAsı saptanmaktadır.¹⁸

HTLV1 ve HTLV2 DNAsı multiple sklerozlu hastaların kan örneklerinden amplifiye edilmiştir.¹⁹

Pekçok patojen bakterinin kültürel yöntemlerle saptanması kolay olmasına karşın, bir bölümünde kültürel idantifikasyon zordur. İşte bu durumlarda PCR bakteriyel kültürlerin doğal bir alternatifini oluşturur. Örneğin *M.tuberculosis*'in izolasyonu için yapılan kültür yöntemi 10 hafta ya kadar uzayan bir süre gerektirir. PCR ile balgam, gastrik aspirasyon, abse aspirasyonu, lenf düğümü ve deri biyopsi örneklerinde *M. tuberculosis* birkaç saat içinde gösterilebilmektedir.

Bilindiği gibi lupus vulgaris lezyonları az sayıda tüberküloz basili içerir. O nedenle özel boyalarla *M. tuberculosis*'in saptanması zordur. PCR lupus vulgarisli hastaların deri lezyonlarından etken organizmayı saptamak amacıyla da kullanılmaktadır.²⁰ Benzer şekilde genellikle kültür ve boyama yöntemlerinin negatif olduğu papülonekrotik tüberkülitte de PCR yöntemiyle *M. tuberculosis* DNA sı saptanmaktadır.²¹

Bilindiği gibi, Lyme hastalığının infeksiyöz ajanı olan *Borrelia burgdorferi*, kültür ile idantifikasyonu çok zor olan bir spirokettir. Serolojik testler, konakcının antikör yanıtına bağlı olduğu için, infeksiyonun erken döneminde serolojik testler negatiftir. PCR ile erken dönemde infeksiyon saptanabilmekte ve böylece erken tedavi ile uzun dönemde ortaya çıkabilecek komplikasyonlar önlenabilmektedir.²²

Haemophilus ducreyi tarafından oluşturulan şankroid, diğer cinsel ilişki ile bulaşan ülseratif hastalıklarla klinik benzerliği ve kültürel duyarlılığının % 53-%84 arasında olması nedeniyle, tanısı zor konan bir hastalıktır. PCR ile yapılan bir araştırmada genital ülseri olan hastaların yaklaşık yarısında *H. ducrei* DNA sı saptanmıştır.²³

İntrasellüler bir organizma olan *leishmania*'nın da zaman zaman saptanması zor olabilmektedir. Organizma NNN besiyerinde üremeyebilir. Özellikle kronik layşmanyozisin klinik ve dermatopatolojik olarak lupus vulgaristen ayrımının zor olduğu bilinmektedir. PCR in ise, dokuda tek bir organizmanın varlığında bile *leishmania* DNA sını saptayabilecek duyarlılığı ve *L. tropica*, *L. mexicana* ve *L. braziliensis* ayrırabilecek

spesifitesi vardır.²⁴

Son yıllarda insanlarda kanser gelişiminin bazı moleküler değişikliklerle ilişkisi, büyük bir ilgi kaynağı oluşturmuştur. Örneğin, onkogenlerin veya antionkogenlerin yani tümör süpressör genlerinin, belirli bölgelerindeki nokta mutasyonlarının, tümörögenезle ilişkisi olduğu ve maligniteleri başlatabildiği gösterilmiştir. PCR ile kromozomal translokasyonlar, onkogen ve antionkogenlerdeki mutasyonlar kolaylıkla saptanabilmektedir.²⁵

PCR ın translokasyonların saptanmasında, sitogenetik çalışmalarından 100 000 kez, flow sitometri ve Southern blotting yöntemlerinden 10000 kez daha duyarlı olduğu bildirilmektedir.

Ras onkogeni için, onkogeni aktive eden tek baz mutasyonları PCR ile gösterilmiştir, ve Ras mutasyonları, malign melanoma dahil, insanlardaki pekçok malignitede saptanmaktadır. Ayrıca, insanlardaki birçok tümörde, tümör süpresyonundan sorumlu olan p53 geninde de, tümör süpressör aktivitenin kaybolmasına yol açan mutasyonlar olmaktadır. İşte PCR ile, onkogenler ve tümör süpressör genlerdeki, tek bir baz çiftinin yerine bir başkasının geçmesi şeklindeki, nokta mutasyonları gösterilebilmektedir.²⁵

Her T hücrelerinin T hücre reseptör proteinlerini kodlayan farklı bir DNA dizisi vardır. Klonal hastalığın geliştiği hücreye spesifik DNA dizisine uyan primerler kullanılarak, tümör klonuna spesifik olan DNA, retrospektif olarak hastaların biyopsi kesitlerinde, PCR ile saptanabilmektedir. Böylece ışık mikroskopik olarak hastalığın saptanamadığı mikozis fungoidesin erken dönemlerinde de, klonal lenfoid subpopülasyonları saptanabilmektedir.¹

PCR ilk kez 7 yıl önce orak hücreli anemideki genetik defektin saptanmasında kullanıldı. Geleneksel testler yaklaşık iki haftada yanıt verirken, PCR ile orak hücreli aneminin pozitif yada negatif tanısı, infeksiyon hastalıklarında olduğu gibi, birkaç saat içinde konabiliyor. Genetik hastalıkların tanısında, sorumlu gen PCR ile amplifiye edilmekte, ve kritik bölgedeki baz dizisi sağlıklı genle karşılaştırılmaktadır. Ancak uygun primerlerin sentez edilebilmesi için, genetik değişikliğin kesin lokalizasyonun ve tipinin bilinmesi gerekir. Oysa, tek gen mutasyonu ile ortaya çıkan 4000 civarındaki genetik hastalıktan, henüz ancak 100 kadarında, kalıtsal hastalığa yol açan defektif genler aydınlatılabilmektedir.¹² PCR ile bu hastaların ailelerindeki taşıyıcılar saptanabilmekte, ve has-

ta fetusun uterus içinde prenatal tanısı konabilmektedir.

Gelecekte en çok arzu edilen durumlardan biri de, şu sıralar kullanım alanı sınırlı olan, *in situ* PCR'ın geliştirilmesidir. Bu yöntemde PCR doğrudan dermatopatolojik kesitler üzerinde uygulanmakta ve böylece doku morfolojisi de korunmaktadır.²⁶

PCR ile gelecek yıllarda değişik infeksiyöz organizmaların, onkogenlerin, genetik hastalıkların çoğunun moleküler temelleri saptanabilecektir. Dermatoonkolojide, malign fenotipe dönüşümün, örn. nevuslardan malign melanom gelişiminin mekanizmaları, PCR sayesinde anlaşılacaktır. Ancak bu gelişmelerin ışık mikroskopisinin ve dermatopatologların değerini ve önemini hiçbir zaman azaltmayacağını da vurgulamak gerekir.

Yeni PCR kitlerinin ve yöntemlerinin gelişmesi ve PCR'ın kliniklerde kullanımının yaygınlaşması ile, hastalarda daha doğru diagnostik değerlendirmelerin ve tedavilerin yapılması mümkün olacaktır.

HUGO (Human Genome Project) projesi, altı yıldan beri bilim adamlarının üzerinde çalıştığı ve insan genetik materyalinin şifresini çözmeye yönelik bir projedir. Her insan hücresinde 100 000 farklı gen bulunduğu tahmin edilmektedir. Projenin ilk aşamasında insan DNAsındaki tüm genlerin kesin lokalizasyon saptanarak genetik haritasının çıkarılması amaçlanmıştır. İkinci aşamada ise her genin, 300 000 baz çiftine kadar çıkabilen, kesin bileşimi saptanacaktır. Böylece PCR sayesinde yaşam prosesinin anlaşılması konusunda en büyük adım atılmış olacaktır.¹²

Sonuç olarak, AIDS virüsünü infeksiyonun ilk birkaç gününde kanda saptayabilen, DNA fragmanlarını karşılaştırarak 40 000 yıl önce Sibiry'a'da yaşayan mamutların bugünkü fillerle yakın akraba olduğunu gösterebilen PCR, klinik bilimlerde ve dermatolojide de, birçok infeksiyöz hastalık, malignite ve genodermatozun tanısında seçkin bir yöntem olarak belirmektedir.

Karry Mullis'in buluşu olan PCR kendisine Nobel ödülü kazandırmıştı. Anlaşıyor ki o bu ödülü fazlasıyla hak etmiş.

Kaynaklar

1- Lo AC, Feldman SR: Polymerase chain reaction: Basic concepts and clinical applications in dermatology. *J Am Acad Derm* 1994;30:250-60.

2- Mullis KB, Faloona FA: Specific synthesis of DNA *in vitro* via a polymerase-catalysed chain

reaction. *Methods Enzymol* 1987;155:335-50.

3- Stern C, Sherwood ER, eds: *The origin of genetics*. San Francisco: *Freeman*, 1966.

4- Judson HF: *The eighth day of creation: the makers of the revolution in biology*. New York: *Simon&Schuster*, 1990.

5- Watson JD, Crick FHC: Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 1953;171:737-8.

6- Kornberg A, Baker TA: *DNA replication*. New York: *WH Freeman&Co*, 1992.

7- Pauldan K, Pedersen KT: The polymerase chain reaction and dermatology. *Acta Derm Venerol* 1993;73:1-6.

8- Pershing D.H.. In Pershing DH, Smith TF, Tenover FC, White TJ ed. Diagnostic molecular biology, principles and applications. *American Society for Microbiology*, Washington DC 1993, pp. 51-87.

9- Erlich HA, Gelfand DH, Sninsky JJ: Recent advances in the polymerase chain reaction. *Science* 1991;252:1643-5.

10- Bej AK, Mahbubani MH, Atlas RM: Amplification of nucleic acids by polymerase chain reaction (PCR) and other methods and their applications. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 1991;26:301-34.

11- Schandendorf D, Czarnetzki BM: Gene amplification by polymerase chain reaction in dermatology. *J. Invest Dermatol* 1991;97:751-5.

12- Roche Magazine 40: PCR: *A revolutionary method in diagnostics*, Basel Switzerland, 1993.

13- Nahass GT, Goldstein BA, Zhu WY, et al. Comparison of Tzanck smear, viral culture, and DNA diagnostic methods in detection of herpes simpleks and varicella-zoster infection. *JAMA* 1992;268:2541-4.

14- Thomas CA, Smith SE, White WL, et al. Clinical application of polymerase chain reaction amplification to diagnosis of herpes virus infection. *J Invest Dermatol* 1993; 100:506

15- Brice SL, Krzemien D, Weston WL, et al. Detection of herpes simplex virus DNA in cutaneous lesions of erythema multiforme. *J Invest Dermatol* 1989;93:183-7

16- Wiener JS, Effert PJ, Humphrey PA: Prevalence of human papillomavirus types 16 and 18 in squamous-cell carcinoma of the penis: a retrospective analysis of primary and metastatic lesions by differential polymerase chain reaction. *Int J Cancer* 1992; 50: 694-701.

17- Schaller J, Rohwedder OK, Keminer O, Hendricks C. Detection of HPV-DNA in trichilemmomas by polymerase chain reaction. Abstracts for the 26th Annual Meeting of the European Society for Dermatological Research, Amsterdam, Sept. 28-Oct. 1, 1996

18- Saito I, Servinius B, Compton T, Fox RI: Detection of Epstein-Barr virus DNA by polymerase chain reaction in blood and tissue biopsies from patients with Sjögren syndrome. *J Exp Med* 1989;169:2191-98.

19- Greenberg SJ, Ehrlich GD, Abbott MA, Hurwitz BJ, Waldmann TA, Polesz BJ: Detection of sequences to human retroviral DNA in multiple sclerosis by gene amplification. *Proc. Natl Acad Sci USA* 1989;86:2878-82.

20- Seçkin D, Akpolat T, Ceyhan M, Tuncer S, Turanlı AY: Polymerase chain reaction in cutaneous tuberculosis. *Int J Dermatol* 1997; 36: 51-4.

21- Victor T, Jordaan HF, Van Niekerk DJT, et al. Papulonecrotic tuberculid: identification of *Mycobacterium tuberculosis* DNA by polymerase chain reaction. *Am J Dermatopathol* 1992; 14:491-5.

22- Rosa PA, Schwan. A specific and sensitive assay for Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi* using the polymerase chain reaction. *J. Infect Dis* 1989;160:1018-29

23- MMWR: Chancroid detected by polymerase chain reaction - Jackson, Mississipi, 1994-

222 DERMATOLOJİDE GELİŞMELER

1995. *Arch Dermatol* 1996; 132: 17-8.

24- Rodgers MR, Popper SJ, Wirth DF: Amplification of kinetoplast DNA as a tool in the detection and diagnosis of *Leishmania*. *Exp. Parasitol* 1990;71:267-75.

25- Volkenandt M, Burmer GC, Schandendorf D, Koch OM, Wienecke R, Degitz K: The polymerase chain reaction: method and applications in dermatopathology. *J Am Acad Dermatol* 1993; 15(2):118-126.

26- Nuovo GJ, Gallery F, MacConnell P: An improved technique for the in situ detection of DNA after polymerase chain reaction amplification. *Am J Pathol* 1991;139:1239-44.

Dermatolojik Tanıda Otoantikokorların Önemi

Can Baykal

Otoantikokorlar vücudun kendi antijenlerine karşı oluşturduğu antikokorlardır. Günümüzde immunolojik tanı yöntemlerinin gelişmesi ile birçok hastalık ile ilişkisi olan otoantikokorlar ortaya çıkarılmıştır. Otoantikokorların gelecekte tanı ve tedavide daha büyük önem kazanacağı düşünülmektedir. Yazımızda dermatolojik açıdan önemi olan otoantikokorlardan bahsedilecektir.

Otoantikokor pozitifliği bilinen dermatolojik hastalıklar 3 gruba ayrılabilir. Birinci grupta *lupus eritematozus*, *skleroderma*, *dermatomyozit*, *mikst konnektif doku hastalığı*, *Sjögren sendromu* (SS), *antifosfolipid sendromu*, *Behçet hastalığı* gibi deri lezyonu da yapan sistemik hastalıklar yer alır. İkinci grupta ise otoantikokor pozitifliği ile ilişkisi bilinen *vitiligo*, *alopesi areata*, *vaskülitler* gibi bazı dermatolojik hastalıklar incelenebilir. Üçüncü grup olarak kabul ettiğimiz otoimmun büllöz dermatozlarda ise etyopatogenezin doğrudan doğruya otoantikokorlar ile ilişkisi bilinmektedir. Ancak bu grup genişliği dolayısıyla yazımızın dışında bırakılacaktır.

Otoantikokor tayini çeşitli amaçlara yönelik olarak yapılır. En önemlisi bir hastalığın tanısının konması veya bir tanının ekarte edilmesi için kullanılabilir. Hastalığın aktivasyonunu belirleyebilir; tedavi ve remisyon sırasında bazı antikokorlar kaybolmakta veya titrasyonları azalmaktadır. Otoantikokor varlığı bazı klinik özelliklere yatkınlık olduğunu gösterebilir. Belirli bir antikokoru pozitif olanlarda hastalığın bir manifestasyonu daha sık olabilmektedir. Vitiligoda tiroid antikokorlarının pozitif olması gibi, ikinci bir hastalık ile ilişkiyi göstererek ileride çıkabilecek hastalıkların erken saptanmasını sağlayabilir. Bunun dışında hastalığın otoimmun etyolojisini destekleyici olabilir. Ancak otoantikokor pozitifliği tek başına otoimmun hastalık dedirtmek için yeterli değildir. Hastalığın sonucunda ortaya çıkıyor veya tamamen ilişkisiz olabilir. Yazımızın bundan sonraki bölümünde günümüzde en çok üzerinde durulan otoantikokorlardan ANA hakkında genel bilgi verilecek ve tek tek bazı hastalıkların otoantikokorlar ile ilişkisine değinilecektir.

ANA (Antinükleer antikor)

Lupus eritematosus (LE) başta olmak üzere birçok konnektif doku hastalığı tanısında en önemli otoantikor ANA' dır. Hücrenin nükleus veya sitoplazmasındaki nükleik asit veya ribonükleoproteine karşı gelişen otoantikörleri gösterir. ANA tek başına tayin edilebildiği gibi alt grubunda yer alan çok sayıda otoantikor da mevcuttur. ANA spektrumu içinde yer alan ve hücrede değişik bağlanma bölgeleri bulunan otoantikörler içinde anti ds DNA, antisentromer, antihiston, *anti Scl 70*, anti U1RNP, anti Sm, anti Ro/SSA, *anti La/SSB*, anti Jo-1 konnektif doku hastalıklarının tanısında daha sık kullanılmaktadır.¹ Bu antikörlerin pozitifliği bir hastalığa yönelmede önemli bir ipucu olabilmektedir.

ANA aktif SLE'da hemen her zaman pozitifdir. Ancak pozitifliği tek başına hiçbir hastalık tanısı için yeterli değildir. ANA tayininde indirek immunfloresan, immunodifüzyon, immunopresipitasyon, *ELISA* ve *Western blot* gibi çeşitli yöntemler kullanılabilir.^{1,2} Ancak günümüzde bunlar içinde en duyarlı olanı indirek immunfloresan yöntemdir. FANA adını alan bu yöntemde substrat olarak fare karaciğeri veya Hep-2 hücreleri (insan epitelyal tümör hücre serisi) kullanılabilir. Hep-2 substratı kullanıldığında testin pozitiflik oranı artmaktadır.³ FANA'da farklı otoantikörler ile farklı paternler elde edilir. *Anti ds DNA* ve antilamin antikörleri periferik paterne antihiston antikörleri ise homojen paterne yol açarlar. Bu paternler aktif SLE'da en sık rastlanan paternlerdir. ENA olarak adlandırılan anti Sm, anti U1RNP, *anti Ro/SSA*, anti La/SSB ve anti PCNA antikörleri ise ince benekli paterne yol açarlar. Ancak anti Ro/SSA'nın bazen boyanmayabileceği göz önüne alınmalıdır.³ Antiribozomal antikörler nukleolar ve sitoplazmik paterne yol açarken kaba benekli patern daha çok SLE dışı hastalıklarda görülür.¹ Tüm bunların yanında FANA paterninin tek başına bir hastalık tanısı koydurmayacağı unutulmamalıdır.¹

ANA; SLE, *skleroderma*, mikst konnektif doku hastalığı (MKDH) Sjögren sendromu gibi hastalıklarda yüksek oranda pozitifdir.¹ Tek başına hastalık tanısı koydurmasa bile çoğunlukla yardımcı bir bulgudur veya hastalık tanısının ekarte edilmesine yardımcı olur. Subakut kutane lupus eritematozus (SKLE) ve *diskoid lupus eritematozus* (DLE) gibi LE varyantlarında pozitiflik oranı düşer. Çeşitli infeksiyonlar, inflamatuvar ve neoplastik hastalıklar da bazen ANA pozitifliğine yol açabilir. Normal popülasyonda ise ANA %5 oranında, düşük titrasyonda pozitif bulunur.¹

Lupus eritematosus'da otoantikorlar

Aktif SLE'da ANA pozitifliği %95-100 oranındadır. Negatifliğe yol açan durumlar, sadece anti Ro/SSA'nın pozitif olması, nefrotik sendrom ve hastanın tedavi veya remisyonda olması ile ilişkili olabilir. Bunun dışında laboratuvar hatası veya tanı yanlışlığı akla gelmelidir.¹

SLE'da spesifikliğı ve tanı değeri en yüksek otoantikorların başında, çift sarmallı DNA antikorunu olarak bilinen anti ds DNA (n DNA = nativ DNA) gelir. Olguların yaklaşık %60-80'inde pozitif bulunan bu antikorun pozitiflik oranı özellikle Chritidia tekniğı kullanıldığında artar.¹ Hastalığın aktivite göstergeleri arasında yer alır. Titrasyonunda sürekli artış alevlenmeyi düşme remisyonu gösterebilir.^{4,5,6} Böbrek tutulumu ile ilişkisi de gösterilmiştir.⁵ Tek sarmallı DNA antikorunu olan anti ss DNA ise SLE'da yaklaşık %60 oranında pozitif olmakla birlikte spesifikliğı düşüktür.¹ *Anti Sm* (Smith) antikorunu ise SLE'lu olguların ancak %7-40'ında pozitifdir. Buna karşın spesifikliğı yüksektir.⁷ SLE'lu olguların yaklaşık %25-40'ında pozitif olan anti U1RNP antikorunun ise spesifikliğı çok yüksek değildir. Raynaud fenomeni ve miyopati ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.⁸ SLE'da bu iki antikor sıklıkla birarada bulunur. Mikst konnektif doku hastalığında anti U1RNP pozitiflik oranı %95'in üzerine çıkmaktadır.¹

Anti Ro / SSA antikorunu SLE'da yaklaşık %25-50 oranında pozitif olan ve spesifikliğı düşük bir antikordur.^{1,2} Ancak özellikle ANA negatif olgularda pozitif olması dolayısıyla önem taşır.⁹ Bu olguların büyük çoğunluğunda FANA'da Hep-2 substratı kullanıldığında sonuç pozitifleşmek-tedir. Anti Ro / SSA pozitif olgularda fotosensitivite ile ilişkinin belirgin olması dikkat çekicidir.¹⁰ Ancak anti Ro / SSA'nın büyük oranda pozitif olduğu SS'nda fotosensitivite ile ilişki yoktur.¹¹ Anti Ro / SSA normal insanlarda %0,5-9 oranında bulunabilir ve bu pozitiflik yaşla artar. Anti La/ SSB antikorunu ise SLE'da yaklaşık %8-15 oranında pozitifdir, spesifikliğı düşüktür ve anti Ro / SSA pozitif olmadan tek başına bulunmaz.^{1,2}

Antiribozomal antikorlar SLE'da %10 oranında görülür ancak spesifikliğı yüksektir.¹² Antihiston antikorları özellikle ilaca bağılı LE tanısında önemlidir.¹³ Normalde %20-60 olan pozitiflik oranı ilaca bağılı olgularda %95'in üzerine çıkar. Anti Tıp VII kollojen antikorları ise büllöz LE'da %90'ın üzerinde bulunur.¹⁴ SLE'lu olgularda antifosfolipid antikorunu pozitifliği %40-60 dolayında ve yüksek titrasyondadır.¹⁵

LE'un klinik varyantlarında saptanan otoantikorlar değişmektedir. SKLE'da ANA %60-70, anti ds DNA %2-21 oranında bulunurken anti Ro / SSA pozitifliği %75-100'e anti La / SSB pozitifliği %12-42'ye çıkar.^{1,2,16,17,18} LE'lu, anti Ro / SSA pozitif olguların %20'si SKLE grubundadır.⁹ Bu antikor pozitifliği ile birlikte SKLE'da fotosensitivite ilişkisi belirginleşmektedir.¹⁰ Histopatolojik olarak epidermal nekrozu olanlarda anti Ro / SSA antikoruna sıklığı artmakta ve bu antikoru epidermal hasardan sorumlu olduğu öne sürülmektedir.¹⁹ Anti Ro / SSA pozitif SKLE'lu olgularda SS ile birliktelik de görülmektedir.⁹ LE'lu ancak anti ds DNA veya anti Sm antikoruna bulunanlarda SKLE olasılığı azalmaktadır. DLE'da ANA %5-60 oranında ancak düşük titrasyonda bulunmaktadır. Anti ds DNA pozitifliği %0-17 arasında bildirilmiştir. Anti Ro / SSA antikoru DLE'lu olguların yaklaşık yarısında bulunmakla birlikte düşük titrasyondadır. SKLE - DLE ayrımının güç olduğu olgularda yüksek titrasyonda anti Ro / SSA antikoru varlığı SKLE lehindedir. Ancak antikor sonuçları burda kesin ayırım sağlamaz.²⁰

LE'un nadir görülen bir varyantı olan Neonatal LE (NLE) etyopatogenezinde otoantikorlar doğrudan doğruya sorumludur. Başta anti Ro / SSA, anti La / SSB ve anti U1RNP olmak üzere anneden fetusa geçen antikorlar yaklaşık %6 oranında NLE'a yol açabilmektedir.⁹ Otoantikor pozitif olan annelerde herhangi bir konnektif doku hastalığı olabilir veya olmayabilir. Doğumsal kalp bloğu ve anüler plak tarzında deri lezyonları başta olmak üzere çok sayıda belirtisi olan NLE olgularında anti Ro / SSA ve anti La / SSB antikorları %95'in üzerinde pozitifdir ve tanıda önemli yer tutarlar.²¹ Nadiren sadece anti U1RNP antikoru pozitif olabilir.²² NLE'lu olguların çoğunda spontan gerileme olurken %8 oranında konnektif doku hastalıklarından biri ortaya çıkabilmektedir.²³

Skleroderma'da otoantikorlar

Sklerodermada ANA pozitifliği özellikle Hep-2 substratı kullanıldığında %95'in üzerine çıkar.¹ Diffuz formlarda ANA pozitiflik oranı akrosklerodermaya göre yüksektir. Hastalığın tanısında en spesifik otoantikor anti Scl-70'dir.⁴ Olguların yaklaşık %20'sinde bulunan bu antikoru kalp, akciğer, böbrek tutulumu ile birlikteliği sık görülür. Antisentromer antikoru ise daha çok iyi seyirlielerde görülür ve CREST sendromunda pozitifliği %96 olarak bulunmuştur. Bunun dışında anti U3RNP,

anti PMScl, anti RNA polimeraz gibi bazı antikorlar da sklerodermada seyrek olarak bulunur.¹

Dermatomiyozit'te otoantikorlar

Dermatomiyozitte ANA pozitiflik oranı ve titrasyonu düşüktür.¹ Buna karşın ANA spektrumu dışında kalan bazı antikorlar tanıya yardımcı olabilir. Miyozit spesifik antikorlardan anti Mi-2 antikorunu dermatomiyozit'te %20 oranında pozitif olur.⁴ Antisentetaz grubu antikorlardan anti *Jo-1* ise özellikle interstisyel fibröz varlığında pozitifdir.

Antifosfolipid antikorları (APA) ve antifosfolipid sendromu (APS)

APA negatif yüklü fosfolipidlere karşı gelişen heterojen dolanon antikor grubudur.^{24,25,26} Fosfolipidler plazma membranı destek elemanıdır ve özellikle bazal hücrelerde yüksek miktarda bulunurlar. Fosfolipidler pıhtılaşma mekanizmasının değişik basamaklarında rol oynarlar.²⁴ VDRL testinde ana rol oynayan antijen olan kardiolipin de difosfoglisericid yapısındadır. APA'nın 2 tipi vardır; Lupus antikoagulanı (LA) ve antikardiolipin antikorları (AKA). APA IgM, IgA ve IgG yapısında olabilir. Klinik açıdan en önemlisi IgG antikorlarıdır ve bunların varlığında sistemik komplikasyon olasılığı artar. IgM antikorların ise tek başına pozitifliği her zaman anlamlı değildir.²⁴ Normal populasyonda LA %5, AKA %8 oranında pozitifdir. Özellikle yaşlılarda pozitiflik oranı artar. APS'da %75 olguda hem LA hem AKA pozitif iken %25 olguda sadece bir grup antikor bulunur.²⁴

APS primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Primer APS'da herhangi bir sistemik hastalık asosiasyonu bulunmaz. Sekonder olanda ise başta SLE olmak üzere konnektif doku hastalıkları, infeksiyonlar, maligniteler ve ilaç kullanımı ile ilişki söz konusudur.²⁷ Primer olarak kabul edilen olguların da en az 5 yıl süre boyunca başta SLE olmak üzere sistemik hastalık gelişme riski yönünden izlenmesi gerekir.²⁶

Bir multisistem hastalığı olan APS'da persistan pozitif APA, tromboza meyil, trombositopeni ve rekürren fetus kaybı şeklinde ana bulgular mevcuttur. Ayrıca nörolojik, pulmoner ve kutane çok sayıda bulguya da rastlanabilir.^{24,25} Deri bulguları içinde en sık olanı %40 oranında görülen trombozudur. APS'nun ilk olarak deri semptomları ile ortaya çıkabileceği göz önüne alınarak livedo retikularis, bacak ülseri, dijital kutane

iskemi, tromboflebit gibi vasküler oklüzyonun ana rol oynadığı dermatolojik tablolarda, APS'nun da tayini önerilebilir.²⁴

Behçet hastalığında otoantikolar

Yapılan çalışmada oral mukoza, miyelin ve intermediate filamentlere karşı antikolar gösterilmiştir.^{28,29} Rota ve arkadaşları³⁰ Behçet hastalarında %34.6 oranında antisperm antikoru saptamışlardır. ANA ve ANCA Behçet hastalarında gösterilemezken^{28,31} APA ile ilgili sonuçlar çelişkilidir.^{32,33} Behçet hastalığı tanısında yardımcı bir otoantikolar belirlenememiştir.

Vaskülitlerde otoantikolar

ANCA (antinötrofil sitoplazmik antikolar) son yıllarda vaskülitlerin bir bölümü ile sıkı ilişki içinde olduğu gösterilen antikoldur. Nötrofillerin sitoplazmik granüllerinin proteinlerine ve monositlerin lizozimlerine karşı gelişir. İndirek immunfloresan ile 2 boyanma paterni gösterir : proteinaz 3'e spesifik olan sitoplazmik C-ANCA ve miyeloperokaidaza spesifik olan perinükleer P-ANCA.³⁴

Vaskülitlerin çeşitli sınıflamaları içinde biri ANCA pozitifliği ile ilişkilidir. Wegener granülomatozu, *Churg Strauss* hastalığı, mikroskopik polyanjiit ve bazı ilaçlara bağlı vaskülitler ANCA pozitif grupta yer alırlar.³⁴ Wegener granülomatozunda ANCA pozitiflik oranı %85-90 civarındadır. Daha sık olan C-ANCA akciğer tutulumu, seyrek olan P-ANCA ise böbrek tutulumu ile ilişkilidir. *Churg Strauss* hastalığında ise P-ANCA sık C-ANCA seyrek bulunur, Kutane lökositoklastik anjiitli bir hastada ANCA sonucunun vaskülitin diğer göstergeleri ile birlikte sistemik vaskülit varlığı ve tipi konusunda fikir vereceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Vitiligo'da otoantikolar

Vitiligolu hastaların %82'sinde antimelanosit antikoları gösterilmiştir. Ancak bu antikolar melanosit hasarında primer rol oynayabileceği gibi, hasarlı melanositlere karşı sekonder olarak gelişiyor olabilir.³⁵ Bunun dışında antitiroglobulin ve antimikrozomal antikolar vitiligolu hastalar ve akrabalarında yüksek bulunmaktadır.^{36,37} Ünal ve arkadaşları³⁸ vitiligolularda bu otoantikoları artmış olarak bulmuş ancak has-

talığın şiddeti ile ilişki saptamamışlardır. Ayrıca çeşitli çalışmalarda antiparietal hücre,³⁷ antipankreatik hücre ve antidüz kas³⁹ antikörlerinin vitiligolu hastalarda artmış olduğu bulunmuştur. Bu antikör pozitifliklerinden çıkan sonuçlar vitiligoda otoimmün etyolojiyi ve tiroid hastalığı ile ilişkiyi desteklemektedir.⁴⁰ Akrabalarda da bulunması genetik geçiş lehindedir. Tüm vitiligolu hastalarda rutin olarak tiroid hastalığı araştırılması önerilebilir.⁴⁰

Alopesi areata'da otoantikörler

Alopesi areatalı hastaların %3'ünde başka bir otoimmün veya endokrin hastalık, %22'sinde en az bir otoantikör bulunur.⁴¹ *Antimikrozomal* antikör sıklığı %24 *antitiroglobulin* antikör sıklığı %31-43 olarak bildirilmiştir.^{42,43,44} Paşaoğlu ve arkadaşları (45) alopesi totalisli hastalarda *antimikrozomal antikör sıklığını* %20,8 olarak bulmuşlardır. Alopesi areatada gastrik parietal hücre, anti düz kas ve antiadrenal antikörleri ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. Tiroid antikörlerinin yüksek oranda pozitif olması alopesi areatada immün defektin primer olarak tiroiddeki immün olay ile ilgili olabileceğini düşündürür. Alopesi areatalı tüm hastalar ve 1-2. derece akrabalarının tiroyd otoantikörleri ve fonksiyonu yönünden incelenmesi önerilmektedir.⁴⁶

Kaynaklar

- 1- Craft J, Hardin JA: Antinuclear antibodies. *Textbook of Rheumatology*'de. Ed. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. 4. Baskı. Philadelphia, WB Saunders Company, 1993; 164-187.
- 2- Callen JP: Lupus erythematosus. *Clinical Dermatology*'de. Ed. Demis DJ. 19. Baskı. Philadelphia, JB Lippincott Company, 1992; 5-1.
- 3- Provost TT, Watson R: Anti Ro(SS-A) HLA DR3-positive women: the interrelationship between some ANA negative, SS, SCLC, and NLE mothers and SS/LE overlap female patients. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 14S-20S.
- 4- Warner NB: Serologic tests for connective tissue diseases and the primary vasculitides. *Dermatol Clin* 1994; 12 : 161-173.
- 5- Swaak AJG, Aarden LA, Statius van Eps LW et al: Anti-ds DNA and complement profiles as prognostic guides in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 226-235.
- 6- Smeenk R, Brinkman K, van den Brink H et al: Autobodies to DNA in patients with systemic lupus erythematosus: their role in the diagnosis, the follow-up and the pathogenesis of the disease. *Clin Rheum* 1990; 9(suppl 1): 100-110.
- 7- Barada FA Jr, Andrews BS, Davis JS et al: Antibodies to Sm in patients with systemic lupus erythematosus. Correlation of Sm antibody titers with disease activity and other laboratory parameters. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 1236-1244.

8- Rasmussen EK, Ullmon S, Hoider-Madsen M et al: Clinical implication of ribonucleoprotein antibody. *Arch Dermatol* 1987; 123: 601-605.

9. Provost TT, Watson R, Simmons - O'Brien E : Significance of the anti Ro(SS-A) antibody in evaluation of patients with cutaneous manifestations of a connective tissue disease. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 147-168.

10- Norris DA: Pathomechanism of photosensitive lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 58S-68S.

11- Provost TT, Talal N, Harley JB et al: The relationship between anti-Ro(SS-A) antibody-positive Sjögren syndrome and anti-Ro(SS-A) antibody-positive lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1988; 124: 63-71.

12- Elkon KB, Bonfa E, Brot N: Antiribosomal antibodies in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18: 377-390.

13- Cohen MG, Pollard KM, Webb J: Antibodies to histones in systemic lupus erythematosus: prevalence, specificity, and relationship to clinical and laboratory features. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 61-66.

14- Yell JA, Allen J, Wojnarowska F et al: Bullous systemic lupus erythematosus: revised criteria for diagnosis. *Br J Dermatol* 1995; 132: 921-928.

15- Sontheimer RD: The anticardiolipin syndrome. *Arch Dermatol* 1987; 123: 590-595.

16- Tebbe B, Hoffmann S, Orfanos CE: Verlauf und Prognose des subakut-kutanen Lupus erythematoses. Eine prospektive Studie an 34 Patienten. *Hautarzt* 1994; 45: 690-695.

17- David-Bajor KM: Subacute cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 2S-8S.

18- Callen JP, Klein J: Subacute cutaneous lupus erythematosus. Clinical, serologic, immunogenetic, and therapeutic considerations in seventy-two patients. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1007-1013.

19- Bielsa I, Herrero C, Collado A et al: Histopathologic findings in cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1994; 130 54-58.

20- Lee LA, Roberts CM, Frank MB et al: The autoantibody response to Ro/SS-A in cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1262-1268.

21- Solomon BA, Kaude TA, Shalita AR: Neonatal lupus erythematosus: discordant disease expression of U1 RNP- positive antibodies in fraternal twins- is this a subset of neonatal lupus erythematosus or a new distinct syndrome? *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 858-862.

22- Dugan EM, Tunnessen WW, Honig PJ et al: U1 RNP antibody-positive neonatal lupus. A report of two cases with immunogenetic studies. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1490-1494.

23- Neidenbach PJ, Sahn EE: La(SS-B)- positive neonatal lupus erythematosus: report of a case with unusual features. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 848-852.

24- Nahass GT: Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid antibody syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36:149-168.

25- Meurer M: Das Antiphospholipid-syndrom. *Hautarzt* 1994; 45:729-738.

26- Asherson RA, Cervera R: Antiphospholipid syndrome. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 21S-27S

27- Sturfelt G, Nived O, Norberg R et al: Anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1987;30:382-388.

28- Lehner T: Behçet's syndrome and autoimmunity. *Br Med J* 1967; 1: 465-467.

29- Klok AM, de Vries J, Rothova A et al: Antibodies against ocular and oral antigens in Behçet's disease associated with uveitis. *Eye Research* 1989; 8: 957-962.

- 30- Rota S, Bozkurt M, Alkiboy T ve ark: Behçet hastalığında otoantikorlar. *Lepira* 1990; 21: 80-86.
- 31- Hamza M: Negative antineutrophil cytoplasmic antibodies in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis*. 1990; 49: 817-821.
- 32- Zouboulis CC, Buttner P, Tebbe B et al: Anticardiolipin antibodies in Adamantiades-Behçet's disease. *Br J Dermatol* 1993; 128: 281-284.
- 33- Hull RG, Harris EN, Gharavi AE et al: Anticardiolipin antibodies: occurrence in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 746-748.
- 34- Jenette CJ, Milling DM, Falk RJ: Vasculitis affecting the skin. *Arch Dermatol* 1994; 130: 899-906.
- 35- Naughton GK, Eisinger M, Bystryn JC: Antibodies to normal human melanocytes in vitiligo. *J Exp Med* 1983; 158: 246-251.
- 36- Betterle C, Delprete GF, Fesirico A et al: Autoantibodies in vitiligo. *Arch Dermatol* 1976; 112: 1328.
- 37- Mandry RC, Ortiz LJ, Lugo-Somolinos A et al: Organ-specific autoantibodies in vitiligo patients and the relatives. *Int J Dermatol* 1996; 35: 18-21.
- 38- Ünal İ, Özdemir F, Öztürk G ve ark: vitiligoda tiroid antikorları. *SSK İzmir Eğit Hast Derg* 1996; 2: 45-47.
- 39- Hann SK, Im S, Kim HI: Increased incidence of antismooth muscle antibody in Korean vitiligo patients. *J Dermatol* 1993; 20: 679-683.
- 40- Hegedus L, Heidenheim M, Gervil M: High frequency of thyroid dysfunction in patients with vitiligo. *Acta Derm Venereol* 1994; 174: 120-123.
- 41- De Weert J, Temmerman L, Kint A: Alopecia areata: a clinical study. *Dermatologica* 1984; 168: 224-229.
- 42- Galbraith GM, Thiers BH, Vasily DB et al: Immunological profiles in alopecia areata *Br J Dermatol* 1984; 110: 163-170.
- 43- Friedman PS: Alopecia areata and autoimmunity. *Br J Dermatol* 1981; 105: 153-155.
- 44- Korkij W, Soltani K, Simjee S et al: Tissue-specific antibodies and autoimmune disorders in vitiligo and alopecia areata: a retrospective study. *J Cutan Pathol* 1984; 11: 522-524.
- 45- Paşaoğlu H, Soyuer U, Astaal M, Thyroid antibodies in alopecia totalis. *Cent Afr J Med* 1991; 37: 337-339.
- 46- Milgraum SS, Mitchell AJ, Bacon GE: Alopecia areata, endocrn function, and otoantibodies in patients 16 years of age or younger. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17:57-60.

Onikomikozda İleri Tedavi ve Yeni Yaklaşımlar

Eckart Haneke

Onikomikoz en sık tırnak hastalığıdır. Onikomikoz tüm dünyada görülmesine rağmen iklim, meslek, sosyoekonomik seviyeye bağlı olarak sıklığında değişkenlikler izlenir. Yaklaşık 100 yıl önce çok nadir idi, fakat onikomikoz prevalansı son yıllarda dramatik şekilde artmıştır. (Tablo 1)). Bir dermatoloğa muayene olan kişilerin yaklaşık olarak % 1.5'inde onikomikoz mevcuttur. Prevalansda dikkate değer değişiklikler vardır: North Malawi'de prevalans % 1.5-2.5 olmasına rağmen 20000 kişiyi kapsayan bir incelemede onikomikoza rastlanmamıştır. Bu durum muhtemelen bu insanların ayakkabı giymemesinden kaynaklanmaktadır.

Zaire'deki kırsal kesimde yaşayan insanlarda onikomikoz % 0.89 iken, kasabada yaşayan erkeklerin % 4, kadınların % 2.8'inde tırnak mantarı enfeksiyonu vardır. Kömür madeni işçilerinde % 27 gibi yüksek bir oran bulunmuştur. Onikomikoz sıklığı yaş ile artmaktadır. Küçük çocuklarda çok nadir olmasına rağmen gençlerde daha fazla ve yaşlılarda sık olarak bulunmaktadır.

Son yapılan bir çalışmada popülasyonun % 48'inde dermatoz saptanmış olup, bunun % 14'ünde tırnak mantarı enfeksiyonu vardır.

Tablo I. Dermatozlarda onikomikoz oranı (%)

	Yıl	%
Paris	1910	%0.2
Münih	1913-1922	%0.13
Berlin	1919-1934	%2
Münih	1938	%2.6
Hamburg	1938	%2.8
Hamburg	1949	%10
Münih	1951	%8.4
Berlin	1951-1956	%17.1
Brüksel	1980	%30

Mikrobik hastalıkların % 18-40'ı mantar enfeksiyonudur. Dermatomikozların yaklaşık olarak % 30'u mikotik tırnak enfeksiyonudur. Sağlam tırnağın enfekte olması çok zordur. Deneysel olarak mikotik tırnak enfeksiyonu elde etmek çok zordur ve bu 6 ayda iyileşir. Fakat eğer tırnak hasarlanmış ise sıklıkla mantar enfeksiyonu gelişir. (Tablo2) Bu durum onikomikoz gelişiminde predispozisyon faktörlerinin önemi belirtir (Tablo3). Deneysel olarak mikotik tırnak enfeksiyonu oluşturmının çok zor olması; sağlam tırnağın mantar ile enfekte edilebilmesinin çok zor olduğunu ve predispozan faktörlerin tırnak mantarı enfeksiyonundaki önemini gösterir. Ayrıca tinea rubrum enfeksiyonlarına otosomal dominant olarak intikal eden hassasiyet bulunan ailelerde yeterli tedaviye düşük yanıt ve sık nüks oranını da bu çalışma açıklamaktadır.

Tablo II Onikomikoz frekansı ve tırnak hasarındaki önemi:

Tırnak Hastalığı	% 18-40
Dermatomikoz	% 30
Anormal ayak tırnağı (n=72)	% 30
Subungual hiperkeratoz (n=183)	% 34
Pediyatrik hastalarda değişmiş tırnak (n=168)	% 37

Tablo III Dermatomikoz gelişiminde en önemli predispozan faktörler

Periferel arteriyel yetmezlik

Periferel nöropati

Kronik venöz yetmezlik ve lenfatik obstrüksiyon

Tekrarlayan (mikro) travma

Diabetes mellitus ve diğer endokronopatiler

İmmün yetmezlik, özellikle edinsel immün yetmezlik sendr.

Yaşlılık

Onikomikozlar bir farklı bozukluğu belirtir ve bunlar patojen mantarın hedefine bağlı olarak gerçek onikomikozlar ve paronoşi; patogenezi-ne bağlı olarak proksimal subungual onikomikoz, distal lateral subungual onikomikoz, beyaz yüzeysel onikomikoz, primer ve sekonder total distrofik onikomikoz; patojenlerine bağlı olarak dermatofit, maya ve küf olarak sınıflanır.

Paranişi genellikle *Candida albicans*'a bağlı olarak gelişir. Başlıca parmak tırnaklarını etkiler. Buna karşılık dermatofitler başlıca tırnak yatağı ve plağını etkiler. Ayak tırnakları el tırnaklarından 7 kat daha fazla olarak etkilenir. Bu durumun nedeni muhtemelen ayak tırnaklarının el tırnaklarından 3 kat daha yavaş olarak gelişmesidir. Tırnak mantarlarının % 70-80'ini *T.rubrum*, % 10-15'ini *T.mentagrophytes* teşkil ederken diğer dermatofitler nadirdir. Küfler başlıca ayak tırnağını enfekte eder ve son yıllarda bunların tırnak patojeni olarak rolleri tartışmalıdır. Fakat *Saytalidium dimidiatum*, *S.hyalinum* ve *Scopulariopsis brevicalis* ve aynı zamanda *Aspergillus*, *Fusarium*, *Acremonium spp* ve *Onychocola canadensis* genel olarak tırnak patojeni olarak kabul edilmektedir.

Tırnak mantarları bütün tırnak hastalıklarının % 30-35'ini oluşturmalarına rağmen ayırıcı tanıda zorluklar içermektedir. Gerçek tanıya ulaşmak pahalı ve uzun süreli yanlış tedaviden kaçınmak için ayırıcı tanıda birçok hastalık düşünülmelidir. Psoriasis en sık tırnak tutulumu yapan hastalıktır. Onikomikozu taklit edebilir ve psoriatik tırnağın mantar enfeksiyonlarına daha hassas olduğu belirtilmektedir. Genel olarak en önemli ve en sık ayırıcı tanı psoriatik tırnak ile yapılmaktadır ve psoriasiste diğer kütanöz tutulumlar olmadan izole tırnak tutulumu bulunabilir.

Tırnak mantarı enfeksiyonlarında tüm değişiklikler psoriatik tırnakta da bulunabilmesine rağmen bu değişiklikler farklı sıklık ve kombinasyonlarda bulunması doğru tanıya imkan verir. *Lichen planus*, ekzema, alopesi areata, *pitiriazis rubra pilaris vb.* hastalıklar da düşünülmelidir. Onikomikoz tamamen farklı birçok klinik patolojik formlarda olur:

En sık form distal (distal-lateral) subungual omikomikozdur. Bu durum tırnağa uç kısmından enfekte etmesi ve hiponişium üzerinden tırnak yatağına yayılması ile gelişir. Tırnak yatağı bu duruma distal subungual hiperkeratoz ile yanıt verir. Subungual hiperkeratoz çok sayıda mantar elemanı içerir. Enfeksiyon yavaş olarak matrikse erişene kadar yayılır. Tırnak matriksinin aşırı tutulumu ile enfeksiyon tırnak plağına yayılır ve tırnak plağının yapımı bozulur. Subungual hiperkeratoz tırnaklarda kolay kırılmaya sebep olurken tırnak plağının yüzeysel değişiklikleri sadece tırnak matriksi tutulumunda görülür. Bu durumun en önemli ayırıcı tanısını psoriatik tırnak oluşturur. Psoriasis genellikle yüksük tırnak, subungual hiperkeratoz, onikoliz, yağ lekecikleri ve geç

olarak tırnak plağı destrüksiyonu ile karakterizedir.

Proksimal subungual onikomikoz proksimal tırnak yatağının dorsal yüzünün enfeksiyonu ile gelişir. Patojen kutikulaı enfekte eder ve ardından prosimal tırnak yatağının alt yüzeyinden matrise doğru yayılır. Bu safhada tırnak plağı yüzeyi enfekte olur. Mantar en sonunda matriksin proksimal ucuna ulaşır ve burada gelişen tırnak plağına katılır. Distal subungual onikomikozdan farklı olarak, burada mantar elemanları tırnak plağının tüm katlarında bulunur. Büyük tırnak değişiklikleri genellikle geç görülür ve bu durum birçok tırnak distrofisini taklit edebilir. Lichen planus, tırnak ekzeması hatta alopesi areata düşünülebilir.

Beyaz yüzeyel onikomikoz diğeri ismiyle leuconychia trichophytia nadir görülür. Tırnak plağı yüzeyinde beyaz tebeşirimsi plaklara sebep olur. Orta Avrupa'da her zaman *T. mentagrophytes* tarafından oluşturulur. *T. mentagrophytes* saprofitik formda gelişir ve tırnak plağı ile yarıklarında düzenli küçük sporelerden oluşan zincirler halinde bulunur. Son yıllarda AIDS'li hastaların el tırnaklarında benzer bir beyaz onikomikoz formu gözlemlenmiştir ve bu *T. rubrum* ile oluşur. Klinik olarak, beyaz noktalar daha bulanık ve sınırları daha belirgindir. Tebeşirimsi, beyaz renk yüzeyel beyaz onikomikozun leuconychiadan ayrılmasına yeterlidir. Total distrofik onikomikoz yukarıda bahsedilen herhangi bir onikomikoz tipine sekonder olarak gelişebilir. Ağır matriks hasarı tırnak oluşumunu engeller ve sonuçta frajil, gevrek tırnak gelişir. Ayırıcı tanıda ağır tırnak psoriasis, lichen planus, tekrarlayıcı minör travma sekeli, kronik venöz yetmezliğe bağlı gelişen distrofi ve yaşlılık düşünülmelidir. Primer total distrofik onikomikoz kronik mukokütanöz kandidiyazis için karakteristiktir. Bu *Candida albicans*'a karşı bir grup heterojen immün defektir. Erken çocukluktan itibaren oral mukoza, tırnak, saçlı deri ve genitalerde kronik kandida enfeksiyonu vardır. Tırnaklar kaba, kalın; tırnak elemanları inflame, kırmızı, kalın ve hatta granümatöz yapıdadır.

Onikomikozlar sık, sinsi gelişen enfeksiyonlardır ve nadiren akut semptomlara sebep olur. Fakat onikomikoz üzerine yapılan çalışmalarda hastaların % 60-80'inde hayat kalitesi bozulmuş, kişisel saygınlığı azalmış, fiziksel aktivite bozulmuş, sosyal iletişim sınırlanmış ve % 40-50'inde ağrı şikayeti mevcut olarak bulunmuştur.

Bunun yanında onikomikozlar bakteriyel enfeksiyonlara giriş kapısı olabilmekte, diğeri aile bireylerinin enfeksiyonlarında kaynak rolü ala-

bilmektedir. Ayrıca onikomikozlar ayak mikozları ve hatta ölümcül enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Bu yüzden tırnak mantarı enfeksiyonları kozmetik problemlerin ötesinde önem kazanmaktadır.

Onikomikozların tedavisi genellikle yetersizdir. Son yıllarda geliştirilen ilaçlar daha yardımcı olmakta fakat halen bütün hastalarda tam efektif olamamaktadır. Yıllarca cerrahi tırnak çekimleri uygulanmıştır. Bu prosedür ağırlı ve kullanışsızdır ve hatta hastalığı aggreve edebilir (Tablo 4). Biz onikomikozun tipi ve şiddetine göre aşamalı bir tedavi önermekteyiz (Tablo 5). Eğer enfeksiyon tırnağın önemli bir kısmını etkilememiş ve hafif derecede enfeksiyon var ise enfekte olan kısım travmatik olmayan bir yöntemle alınıp açıkta kalan tırnak yatağı kısmının uygun ve yeterli bir antifungal ile tedavisi bazen yararlı olabilmektedir. Krem ve losyonlarla yapılan topikal tedavi asla yeterli değildir. İlerlemiş tırnak enfeksiyonlarında sistemik terapi esas tedavi seçeneğidir. Fakat griseofulvin zayıf bir antifungaldir ve % 20 tedavi etkinliği ve % 100 nüks oranı vardır. İtrakonazol günde 2 sefer 200 mg. - 1 hafta ve günde 250 mg. terbinafine başarılı tedavi seçenekleridir. Fakat bu tedaviler pahalıdır ve bazı hastalar bu ilaçların yan etkilerinden çekinmektedirler.

Tablo IV: Onikomikozlarda tırnak çekiminin risk ve komplikasyonları

- Tırnak çekimi ağırlıdır (lokal anestezi, operasyon sonrası)
- Fiziksel aktiviteyi sınırlar.
- Bütün tırnak elemanlarını hasarlar.
- Tırnak defomitesini kötüleştirir.
- Tırnak enfeksiyonunu tedavi etmez.

Tablo V: Tip ve şiddetine göre onikomikoz tedavisi

Tip ve şiddet	Tedavi
Distal subungual OM grade 1, 2	Topikal
Distal subungual OM grade 3	Sistemik
Proksimal subungual OM	Sistemik
Yüzeyel beyaz OM	Topikal
Total distrofik OM	Sistemik

Aktif ilacı uzun zaman diliminde ortama salan 2 vernik geliştirilmiştir. % 8'lik sikloprox tırnak cilası, tırnak verniği kurduğunda %

34.8'lik konsantrasyona ulaşır. Uygulaması kolaydır: 1. ve 2. hafta günde 1 kez ve ardından gün aşırı ve sonra haftada 2 kez uygulanır. Herhangi bir tip ve renkte kozmetik tırnak vernikleri ile kombine edilebilir. Eğer lunula etkilenmemiş ise tırnak plağının % 50'sinin veya daha azının etkilendiği ve küfler tarafından oluşturulan onikomikozların tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Çok sayıda patojenik mantar içeren kalın subungual keratoza aktif ilacın geçtiği kesin değildir. Yeni geliştirilen etkili ilaçlara rağmen tırnak mantarı enfeksiyonları hala önemli bir problemdir. Her beş hastadan biri her tür tedaviye yanıt vermez. Bu yüzden mikotik enfeksiyonların hasarlı tırnak ve diğer predispozan faktörlerin eşliğinde geliştiği akılda tutulmalıdır. Antimikotik tedavi etkili olduğunda nüksü önlemek için ömür boyu profilaksı gereklidir.

Suudi Arabistan'da Dermatoloji ve Veneroloji Eğitimi

Amira Akbar

Tanımı:

Tıpta Arap Board programı, Atlas Okyanus'undan körfeze kadar olan tüm Arap Ülkeleri'nde başlayan sertifikayı tamamlayan tüm medikal uzmanlıklardaki Tıp Sertifikası tanımlamasının karşılığıdır.

Programın Hedefleri

Dermatolojinin yüksek standart düzenlenmesini göndermek, yüksek vasıfları olan dermatologları mezun etmek:

- Yarışmacı
- Uzman
- Bilgili
- Sürekli medikal eğitimi yoluyla yükseltilmiş,

Program:

4 yıllık bir programdır,

Kabul şartları,

Eğitim şartları,

Eğitimin programının yapısı ve içeriği belirlenmiştir.

Daha önce bahsettiğimiz üzere 4 yıllık program aşağıdaki gibi yapılandırılmıştır.

Birinci yıl:

Genel Tıp 6 ay

Plastik Cerrahi 3 ay

İkinci yıl:

Temel Bilimler

Üçüncü ve Dördüncü Yıl.

Dermatoloji ve deri cerrahisini içeren klinik dermatoloji ve veneroloji

Tam gün sırf klinik dermatoloji ve veneroloji, dermatopatoloji ve tedavi.

Programın İçerikleri:

Kabul Şartları:

Eğitim programına kabul edilmek için, aday aşağıdaki şartları yerine getirmelidir:

- 1- Tanınmış bir üniversiteden medikal derece,
- 2- Rotasyon intörlüğünü başarı ile tamamlama.
- 3- Kabul sınavını geçme ve mülakat.

4- Dermatolojide eğitim için adayın uygun olduğunu tasdik eden konsültan/dermatologdan iki tavsiye mektubu.

5- Kendi kendini destekleme kapasitesini gösteren bir döküman veya programın bütün periyodu için tam gün eğitim programına katılacak adayı kabul eden sponsor organizasyondan bir mektup.

6- Eğitim programı ve Suudi Board'unun bütün kural ve düzenlemelerine uyulacağına dair kontrat imzalama.

7- Sağlık uzmanlıkları için Suudi Konsülü'nde bir eğitmen olarak kaydedilme.

Eğitim Şartları:

1- Eğitim tam gündür. Öğrenciler, sürekliliği tam gün eğitim programına kaydedilmelidir.

2- Eğitim, Suudi Board'u tarafından eğitim için resmen tanınmış bir enstitüde yürütülmelidir.

3- Eğitim anlaşılır olmalıdır ve yataklı servis, ayakta muayene ve acil oda bakımlarını kapsamalıdır.

4- Eğitilen, dereceli bir şekilde sorumluluk yüklenerek, direkt hasta bakımında kullanılmalıdır.

5- Eğitilen, Suudi Board tarafından düzenlenen eğitim düzenlemelerine ve yasaklamalarına uymalıdır.

Eğitim Programının Yapısı ve İçeriği:

Bu, yapılandırılan eğitimin 4- yıllık programıdır. Adayların aşağıdaki gibi rotasyonlarını (herbiri 3-6 aylık bloklar halinde) yapmaları gerekir.

- 1- İç Hastalıkları ya da pediatri 12 ay,
- 2- Genel Dermatoloji 20 ay,
- 3- Dermapatoloji 4 ay,
- 4- Pediatrik dermatoloji 3 ay,
- 5- Dermatocerrahi 3 ay,
- 6- Seçmeli 3 ay,

Birinci yıl:

- 1- Genel tıp 6 ay,
- 2- Plastik cerrahi 3 ay,
- 3- Psikiyatrya da pediatri (seçmeli) 3 ay,

İkinci yıl:

- 1- Deriyle ilgili olarak temel bilim ve erkek ve kadın genitali 3 ay,
- 2- Klinik dermatoloji ve veneroloji.

Rotasyonlar aşağıdaki gibidir. (her biri 3-6 aylık bloklar halinde)

- 1- İç Hastalıklarına da pediatri 12 ay,
- 2- Genel dermatoloji 4 ay,
- 3- Dermapatoloji 4 ay,
- 4- Pediatrik dermatoloji 3 ay,
- 5- Dermato cerrahi 3 ay,
- 6- Seçmeli 3 ay,

Çalışma Düzenlemeleri:

1- Öğrenciler, tüm program süresince yıllık 12 ay sürekli tam gün eğitime alınırlar.

2- Öğrenciler, eğitim programı (merkezi) ve Suudi Sağlık Uzmanlıkları Konseyi'nin iç kuralları ve düzenlemelerini kabullenmelidirler.

3- Öğrencilere, yıllık 4 hafta tatil ve hem bayram ve tatiller hem de acil durumlar için maksimum 10 gün izin verilir.

4- Hastalık ve gebelik izinleri, eğitimin sonunda ve süresince hesaplanmalıdır.

5- Telefon nöbeti, ayda 5 gün olup, yatan hastaların bakımı, konsültasyonlar ve acili kapsar.

Değerlendirme:

A- Rotasyon değerlendirmesinin sonu:

Her bir eğitim rotasyonunun sonunda, gözetmen konsültan/takım o rotasyon süresince öğrencilerin performansını yazılı değerlendirme ile sağlayacaktır.

B- Eğitim Sınavı:

Program: yıllık yazılı sınavı ve öğrencilerin değerlendirme sürecinin bir parçası olarak klinik muayeneyi birleştirecektir.

C- Yıllık Genel Değerlendirme:

Şunları kapsar:

1- Yıllık rotasyon değerlendirmelerinin sonunda toplama (toplam notun %50'si).

2- Yıllık eğitim sınavındaki sonuç (toplam notun % 50'si).

Promosyon:

1- Yıllık promosyon (örneğin R1 ve R2) yıllık genel değerlendirmeye dayanır.

Board sınavı:

A. Bu sınav, eğitim değerlendirmesinde kabul edilebilir bir finalle kazanılan, eğitimi başarılı olarak tamamladıktan sonra adaylara verilir.

B. Eğitim merkezlerinin birinde yılda bir kez yapılır.

C. Adaylara, eğitimi tamamladıktan sonraki beş yıllık bir periyot içerisinde sınavı geçmek için maksimum beş kez izin verilir.

D. Final sınavı iki parçadan oluşur:

1- Yazılı Kısım: Bilgi ve klinik muhakemeyi değerlendirmek için düzenlenmiştir. Yalnızca bu kısımda başarılı olan adayların klinik/sözlü kısma katılmalarına izin verilir.

2- Klinik/sözlü kısım: Klinik becerileri/hünerleri, dermatoloji alanındaki muhakeme ve güvenilirliği test etmek için düzenlenmiştir.

Sertifika:

Final Board sınavını geçen adaylar Suudi Dermatoloji Board'unun sertifikası ile ödüllendirilir.

Eğitimin sonunda, aday şunları yerine getirebilmelidir:

1- Uygun yönlendirilmiş anamnez almak ve fiziksel muayene yapmak

2- Mantıklı ve anlaşılabilir bir ayırıcı tanı formülleştirmek ve dermatolojinin yaygın vakalarını olduğu kadar nadir görülen vakaların çoğunu da tanımak.

3- Acil tabloları tanımak ve etkin bir şekilde düzenlemek

4- Araştırmaları mantıklı ve konservatif olarak seçmek ve doğru olarak sonuçları yorumlamak.

5- Dermatolojideki yaygın problemleri düzenlemek ve alternatif tedavileri bilmek.

6- Dermatolojideki çeşitli teşhis ve tedavi işlemlerinde iyi becerilere sahip olmak.

7- Hastalarla, akrabalarıyla vemeslektaşlarıyla iyi ilişkiler kurmak.

8- Düzenli, kesin ve bilgilendirici medikal kayıtları muhafaza etmek.

9- Kendisini ve alanındaki diğer şahısları eğitmek.

10- Dermatoloji ile ilgili problemlerde, diğer branşlardaki meslektaşlarına tavsiyede bulunmak.

11- Yüksek ahlak ve moral standardına sahip olmak.

12- Dermatolojyle ilgili araştırmalara aktif olarak katılmak.

Eğitim Programının İçeriği:

Genel Tıp:

Öğrenciden; kabul edilen bir eğitim merkezinde sırf klinik tıpta tatminkar bir 6 aylık rotasyonu tamamlaması istenir.

Örnek:

Öğrenci aşağıdakilerine maruz kalacaktır;

- 1- Acil tıp;
- 2- Sıvı ve elektrolit düzensizlikleri.
- 3- Endokrin ve metabolik düzensizlikler.
- 4- Hematolojik hastalıklar.
- 5- Romatoloji.
- 6- Hepato-bilyer hastalıklar.
- 7- Gastroenteroloji.
- 8- Renal hastalıklar.
- 9- Kardiyopulmoner canlandırma teknikleri.

Plastik Cerrahi:

3 aylık bir rotasyondur. Adayların, dermatolojik cerrahinin temel kurallarını öğrenmeleri istenir.

A- Derinin cerrahi anatomisi.

B- Temel cerrahi kuralları:

- Deri cerrahisi ile ilgili aletleri tanımak ve sterilizasyonları.
- Cerrahi hazırlama.
- Anestezi.
- Deri cerrahisindeki acil durumlar.
- Dikis materyelleri.
- Yara iyileşmesi ve yara örtüsü.

C- Standart dermatolojik cerrahi işlemler:

- Deri biyopsisi.

- Eksizyonel biyopsi
- Sütürler ve sütür teknikleri.

D- Geliştirilmiş Dermatolojik Cerrahi İşlemler:

- Gelişigüzel kalıplı flaplar.
 - Deri greftleri.
 - Doku ekspansiyonu.
- E- Cerrahi enfeksiyonun kontrolü:

BİRİNCİ YIL:

Seçici Rotasyonlar:

Adaydan, ya pediatri ya da psikiyatride 3 aylık bir rotasyon seçmeleri istenir.

İçerilen konular:

A. Psikiyatri:

- Genel etyoloji,
- Sınıflandırma ve semptomolgi,
- Endişe düzensizlikleri,
- Psikosomatik hatalıklar,
- İlaç ve sychotherapy,

B. Pediatri:

- Yenidoğan bakımı,
- Normal gelişme,
- Mongolizm ve diğer önemli kromozom düzensizlikleri,
- Seçilmiş genetik düzensizlikler,
- Seçilmiş konjental düzensizlikler.

İKİNCİ YIL:

Temel Bilimler:

- Aday, dermatoloji ve veneroloji ile ilgili 3 ay süresince temel bilimlerde yoğun bir kurs görecektir.

- Kursun amacı; adayın anatomi, fizyoloji, patofizyoloji, mikrobiyoloji, immünoloji ve deri ve veneryen hastalıkların farmakoloji bilgisini güçlendirmektir.

- Kurs, temel bilimlerdeki profesyonel eğitimciler tarafından verilmektedir.

Kursun İçeriği:

1- Deri hastalığının epidemiyolojisi,

2- Derinin embriyolojisi, histolojisi ve biyokimyası, deri ve erkek ve kadın genitalinin fizyolojisi.

3- Mikrobiyoloji:

- Derinin bakteriyolojisi, virolojisi, mikolojisi ve parazitolojisi,

- Bu kursun amacı, adaya sağlık ve hastalık durumlarındaki insan devrisinin mikrobiyolojisini tanıtmaktır. Derinin mikrobiyen hastalıklarının tipleri, teşhisi, tedavisi ve önlenmesi öğretilir.

- Kurs; cinsel ilişki ile bulaşan hastalıkları, onların prezantasyon mikrobiyolojisi, tedavisi, epidemiyolojisi ve korunmayı da içermelidir. Mikrobiyal maddelerin karakterleri, bulaşma şekilleri, virulans faktörleri ve patogeneze de kapsanmalıdır.

4- Kurstaki temel immünoloji, normal ve hasarlı yönleri içermelidir.

1- İmmünolojiye giriş,

2- Antijen spesifikliği ve hümmoral immünite,

3- Hücre aracılı immünite,

4- Fagositik hücrelerin, nötrofil ve makrofajların rolü.

5- Kompleman sistem anormallikleri ve immün yetersizlikleri.

6- İnsan doku uygunluk HLA sistemi,

7- İnflamasyon medyatörleri,

8- İmmün reaksiyonlar,

9- İmmün fonksiyonun laboratuvar değerlendirmesi,

5- Temel Genetik:

1- Normal hücre bölünmesi.

2- İnsan kromozomları,

3- Genetik bilginin transferi,

4- kalıtım şekilleri,

a) Otozomal,

b) Cinsiyet bağımlı,

c) Genlerin gösterilmesinde çeşitlilik,

- d) Multifaktöriyel kalıtım,
- 5- Kromozom anormallikleri,
- 6- Otozomal düzensizlikler,
- 7- Seks kromozomları ve seks anormallikleri,
- 8- Seks kromatini,
- 9- Kan grupları,
- 10- Dermatoglifikler,
- 11- İmmüngenetik,
- 12- Genetik danışmanlık,
- 13- Prenatal teşhis.

Eğitimin ikinci yılının ikinci parçasında, derinin bütün primer hastalıklarında, ilaveten iç hastalıkları, pediatri ve diğer branşların kütanöz tezahürlerinde, uzman olmalıdırlar.

Eğitimin ikinci yılının sonunda, aday birinci kısım sınavına girebilecektir. Bu sınav şunları kapsar:

- 1- Temel bilim,
- 2- Tıp (medicine),
- 3- Cerrahi,
- 4- Pediatri,
- 5- Psikiyatri.

Sınav, 200 sorudan oluşan, 4 saat süren, MCQ tipinde yazılı olacaktır.

Aday birinci kısmı geçtiği zaman, üçüncü yıla geçebilir.

Üçüncü ve Dördüncü Yıl:

Şahısların tüm dermatolojik hastalıklarda uzman olacakları beklenen yalnızca klinik dermatoloji ve venerolojiden oluşur. Örneğin:

- Cinsel ilişki ile bulaşan hastalıklar,
- Dermatopatoloji,
- Yama testi, kullanımı ve yorumlanması gibi kütanöz teşhis becerileri.
- Perkütan absorpsiyon, topikal ve sistemik ilaçların farmakolojisi ve fototıp bilgisini içeren dermatolojik tedavi.
- Geniş kütanöz cerrahi ve tedavinin akıcı fiziksel çeşitleri gibi dermatolojik cerrahi tekniklerin mantıklı kullanımı.

İkinci Kısım Sınavı:

Sürekli değerlendirme ve denetleme yoluyla, eğitimin geçen iki yılında başarılı bir performans gösteren kişilerin final board sınavına (ikinci kısım) girmelerine izin verilecektir.

Sınavın İçeriği:

Klinik dermatoloji, tedavi ve dermapatoloji.

Sınavın süresi: üç gün.

Birinci Aşama:

180 sorudan oluşur (Çoktan seçmeli).

İkinci Aşama:

180 sorudan oluşur (Çoktan seçmeli).

Üçüncü Aşama:

Olgu sunusu

İngiltere'de Dermatoloji ve Veneroloji

(Genitoüriner Tıp) Eğitimi:

Alison M. Layton, Charles JN Locey,

5 Nisan 1993'de, Avrupa Ekonomik Topluluğu'nun hukuki organı olan Avrupa Konseyi 93/16 Avrupa Topluluğu (AT) kararnameini (Avrupa Tıp Kararnamesi olarak da bilinir) yayınladı. Bu hem Avrupa Topluluğu'nun farklı ülkeleri arasında doktorların serbest dolaşımını kolaylaştırma sürecini başlatmak hem de bu ülkelerdeki farklı diploma, sertifika ve diğer vasıflandırmaların karşılıklı geçerli kılınmasını sağlamak için düzenlenmiştir.

Bu Avrupa Topluluğu koşullarının uygulandığı ülkeler: Avusturya, Belçika, Danimarka, Finlandiya, Fransa, Almanya, Yunanistan, İrlanda, İzlanda, İtalya, Lihtenştayn, Lüksemburg, Hollarda, Norveç, Portekiz, İspanya, İsveç ve İngiltere'dir.

Avrupa yasalarındaki bu gelecek değişikliklerin bilinmesi, baş medikal memur (chief medical officer) olan Sir Kenneth Calman tarafından başkanlık edilen İngiltere'de uzman tıp eğitimi üzerine bir çalışma grubu oluşturulmasına neden oldu. Bu grup; 1993 yılında Gelecek İçin Eğitim Raporu ve (Calman) Hastane Doktorları başlığını taşıyan taslağı yayınladı. Bu taslak esas olarak üç madde halindedir.

1- Uzmanlık eğitim programlarını tanımlamak ve formüle etmek, Uzmanlık ve Başasistanlık ünvanlarını uzman başasistan olarak değiştirmek (*Registrar and Senior Registrar*) mevcut prekonsültan derecelerini, birleştirerek Uzman Müdür (Specialist Registrar) şeklinde değiştirmek.

2- Avrupa yasalarının öngördüğü kanuni çerçevede Uzmanlık Eğitimi'ni tanımlamak ve düzenlemek.

3- Uzmanlık eğitimi süresince, eğitimin kalite ve sürecini güvende tutacak, sürekli değerlendirme programları geliştirmek.

İngiltere'de uzman eğitimindeki bu değişiklikler, 1995 yılındaki Avru-

pa Tıpta Uzmanlık Vasıflandırma Kurallarının yayınlanmasıyla hukuksal olarak da belirlenmiştir. Böylelikle bu alanda çeşitli tanımlamalar, roller ve sorumluluklar gündeme gelmektedir:

Uzmanlık Eğitimi Müdürlüğü (STA) - Tıbbi eğitim organlarının (Kraliyet Doktor, Cerrah, Obstetrik ve Jinekolog Koleji) bireylerin belirli eğitim standartlarını başardığı, yolundaki tavsiyesiyle Uzmanlık Eğitimi Tamamlama Sertifikasını (CCSTS) vermeye yasal olarak yetkili olan yeni bir organdır.

Kurallar, CCST'nin verilebileceği her bir uzmanlık dalını tanımlar ve listeler.

Genel Tıpi Konseyi: Önceden bütün vasıflı doktorların kaydından sorumlu olan, fakat şimdi bütün vasıflı uzmanların kaydını sürdürmekten sorumlu olan eskiden beri mevcut bir organdır.

İngiltere'de, parasız sağlık sigortası devlet tarafından herkese sağlanır ve bu milli sağlık servisi (NHS) olarak bilinir. 1996 yılı boyunca, bütün mevcut NHS konsültanları Uzman Kayıtlarına alındı. 1 Ocak 1997 tarihinden itibaren, Uzmanlık defterine dahil edilme, konsültan tayini yaptırmadan önce yasal bir gereksinim oldu. Bundan dolayı, şu andan itibaren İngiltere'de eğitim gören insanlar için Uzman Defteri'ne girmenin yolu Uzmanlık Eğitimi Tamamlama Sertifikası kazanmaktır. Gelecekte, denizaşırı ülkelerde uzmanlık vasıflarını uygulamanın ve uzmanlık eğitimi direkt olarak uzmanlık Müdürlüğüne girebilmek için doktorlara belirli şartlar uygulanacaktır. Oysa bu, farklı ülkelerdeki uzman eğitimi programlarının nispi eşitliği açısından kompleks bir durumdur ve hala tartışılmaktadır.

İngiltere'de uzmanlık veya daha yüksek bir tıbbi eğitim protokolüne dahil olmanın yolu aşağıdaki gibidir. Mezuniyet öncesi eğitim, medikal bir derece almadan önce 5 yıl devam eden bir süreçtir. Kişi vasıflı bir doktor olarak kabul edilmeden önce hastanede aile hekimi olarak 12 ay, genel tıp veya benzeri bir dalda 6 ay, genel cerrahi ya da benzeri bir dalda yine bir 6 ay daha geçirmelidir. Bunu izleyerek Genel Tıp Konseyi'ne kaydı yapılır. Eğer kişi İngiltere'de, hepsi hastane kaynaklı olan bir uzmanlık almak isterse, genel mesleki eğitim periyoduna girmelidir. Bu süreç, minimum 2 çoğu zaman ise 3 yıl süreyle Kıdemli Aile Hekimi olarak çalışmak şeklindedir. LTK'daki tıbbi dalların herhangi birinde uzmanlık eğitimi görebilmek için aday, mezuniyet sonrası genel tıp sınavını verebilmeli ve Kraliyet Tıp Koleji'nin bir üyesi olmalıdır (MRCP). Çeşitli kıdemli aile hekimliği konumlarında, genel tıp alanla-

rında 12 ay ve herhangi bir uzmanlık alanında (örneğin dermatoloji, veneroloji) 6 aydan aşmayan daha fazla olmayan bir süre çalışmak da gereklidir.

MRCP iki bölümlük bir sınavdır. Birinci kısım çoktan seçmeli sorulardan oluşur, ikinci kısım olgu ve veri yorumlanması, kısa ve uzun vakaların muayenesi ve sözlü sınavdan oluşur.

Birkez, uzman adayı MRCP'yi geçtikten ve yeterli SHO deneyimi kazandıktan sonrabölgesel olarak gerçekleştirilen bir mülakat sonucunda, Uzman Başasistan (Specialist Registrar) eğitimi kadrosu için başvurabilir. Uzman Başasistan derecesine kabul adayın, 4 yıllık bir eğitim programına başlaması anlamına gelir. Uzmanlık, kardiyoloji ve bazı cerrahi branşlarda daha uzun olduğu halde, dermatoloji ve veneroloji için 4 yıldır. Her bir uzmanlık dalı adayın öğrenmesi gereken konuların hepsini listelendiren belirli bir programa sahiptir ve adayın kazanması gereken klinik deneyimi tarif eder. Eğitimdeki aday için eğitimin bütün hedeflerini içeren bir "Eğitim Kaydı" tutulur. Adayın klinik deneyimi, eğitim kursları ve mezuniyet sonrası hazır bulunan toplantıları araştırma projeleri ve başarılı yayınlar kaydedilir. Bütün Uzmanlık Eğitimi Programlarının gerekli bir bölümü, eğitimdeki aday için özel bir konsültan eğiticinin atanması ve adayın yıllık resmi bir değerlendirmesinin gerçekleştirilmesidir. Aday ve eğitmeni "Eğitim Kaydını" tutarak bu yıllık değerlendirmeye hazırlanacaklardır. Resmi yıllık değerlendirme, eğitim kaydını referans alarak adayı sınava tabi tutacak ve genellikle eğiticinin yer almadığı birkaç kıdemli doktor tarafından gerçekleştirilir. En önemlisi son yıl için ilerlemenin ölçüldüğü üçüncü yıl değerlendirmesidir. Eğitilenler böyle yıllık değerlendirmelerde başarısızlığa uğrayabilirler, fakat bu olağan değildir ve eğitim programına, eğitime veya da adaya yansır.

Artık, tek bir uzmanlık dalı olarak Dermatovenerolojinin konusunu veya ayrı ayrı uzmanlıklar olarak Dermatoloji ve Venerolojinin alternatif dallarını dikkate almalıyız. İngiltere ve İrlanda, bu daha sonraki düzenlemeye sahip olma açısından Avrupa'nın geri kalanından farklıdır. AT bütün tıbbi disiplinleri kapsayan Tek Uzmanlık Komisyonu sistemine sahiptir. Bütün AT ülkelerinden tıbbi temsilcileri içeren böyle bir Dermatoveneroloji komisyonu vardır. Bu komite, Dermatolojik ve Venerolojik sağlık hizmetleri şeklinde iki ayrı eğitimin varlığını kabul eder ve bu 2 eğitimin uyumlu yürütülmesi için çalışır.

Veneroloji:

İngiltere'de Venerolojinin ayrı bir uzmanlık dalı olarak gelişmesinin tarihsel nedenleri vardır. 19. yüzyılda, çoğu veneryan hastalıklar genel cerrahlar tarafından muayene edilmiştir. Veneryen hastalıklara doğru artan bir halk ilgisi olduğu kadar sifiliz ve gonore'ye ilişkin tıbbi bilgilerin artması ve I. Dünya Savaşı süresince alınan politik tedbirler, 1917'de Veneryen Hastalıklar Yasası'nı ortaya çıkardı. O zamandan günümüze kadar sürgelen, yurt çapında, açık girişli, ücretsiz cinsel ilişki yoluyla bulaşan hastalık CİBH teşhis ve tedavi servisleri oluşturuldu. 1960'larda halkın CİBH'a yönelik tavrındaki değişiklik, başvurularda bir artışa ve görüntüleme ile diğer seksüel sağlık kontrollerinin uygulanmasına yolaçtı. Böylelikle son 25 yıl içinde, İngiltere'de Veneroloji uzmanlığından genellikle Genitoüriner Tıp olarak bahsedildi.

Genitoüriner Tıp, İngiltere'de yurt çapında görevli 240 konsultan ve yıllık yaklaşık 850.000 yeni başvuru ile iyi gelişmiş tıbbi bir uzmanlıktır. İngiltere'de HIV epidemisi esas olarak; görüntüleme ve tedavi amacıyla zaten rutin olan GÜ Tıp kliniklerine gelmekte olan homoseksüel erkeklerde meydana gelmiştir. Bu yüzden, HIV takip ve tedavisi çoğunlukla; tüm GÜ Tıp kliniklerinde mevcut HIV servislerindeki polikliniklerde Venerologlar tarafından ve yatan HIV hastalarının takip ve tedavisini yürüten doktorların % 75'i tarafından üstlenilmiştir.

Genitoüriner tıptaki uzmanlık eğitimi, 4 yıllık bir eğitim programını kapsar. İlk 2 yıl, epidemiyoloji, teşhis, komplikasyonlar, yaygın cinsel ilişki ile bulaşan hastalıklar ve diğer genitoüriner kanal infeksiyonlarının klinik tedavisini kapsar. Ayrıca HIV antikör testleri ile HIV infeksiyonlu hastaların ayakta bakımı konuları da bu dönemde ele alınır. Jinekolojinin tıbbi yönleri 3 haftalık bir özel eğitim süresince öğretilir ve bu süreç sonunda doğum kontrolü ve aile planlaması sertifikası da alınır. İletişim hünerleri öğretilmelidir ve günlük pratikte analiz edilmelidir. Hastaların, cinsel ilişki ile bulaşan hastalıklar konusunda partnerlerini uyarma ve bilgilendirmeleri için teşvik ve danışmada spesifik teknikler öğretilmelidir. Araştırma metodları ve tıbbi istatistik kurallarının öğretilmesi de bu ilk iki yıl kapsamındadır.

Eğitim programının 3. ve 4. yılları, bu yetenekleri inşa etme ve geliştirmeye yöneliktir. Yatan HIV hastalarının bakımının düzenlenmesinin karmaşıklığında aha çok deneyim gerekecektir. Haftalık olarak 3 ay süreyle kolposkopi kliniği sağlanmalıdır. Çeşitli özel ilgi alanları bu za-

manda geliştirilebilir. Çoğu tıbbi uzmanlıklardaki vakalarda olduğu gibi, 1 yıla kadar olan bir araştırma deneyimi 4 yıl eğitim programına doğru artabilir.

Dermatoloji:

Daha önceden değinildiği gibi, Dermatoloji ve Venerolojide eğitim bağımsız olarak yürütülmektedir. 4 yıllık yapılanmış eğitim programına geçiş dermatolog sayısının artırılması uygun olacaktır. Oysa, 1997 ve 1998'de konsültan artışını destekleyecek herhangi bir yeni kaynak yoktur. Millî Sağlık Hizmetlerimiz içerisindeki Dermatoloji servislerinin tabeli geçen 5 yıl içinde üç misli artırılmıştır. Populasyona göre Dermatologların sayısı diğer Avrupa ülkeleriyle karşılaştırıldığı zaman çok düşüktür (1/20.000'e karşın 1/200.000).

Genel Eğitim:

Bunun gerekleri şöyle sıralanabilir:

1- Eğitilen adayın, deri tutulumu olan sistemik hastalıklar ve mukoz membran hastalıklarını da kapsayan bütün deri hastalıklarının teşhis ve tedavisini gerçekleştirebilmesine olanak sağlayacak şekilde geniş bir hastalık spektrumu ile temasını sağlayacak bir eğitim ve tartışma ortamı

2- Pediatrik hastaları da kapsayan yatan hastaların tedavisi ve günlük vaka tedavisi eğitimin birinciyılinda ve en azından kılan 3 yılın 2'sinde zorunludur.

3- En az 3 yıl koğuş yönetimi ve düzeninde katılımlı deneyim

4- Hem yeni hem de kontrol hastalarını içeren, haftalık, minimum 4 genel dermatoloji polikliniğinin yönetimine katılım

5- Dermatolojik vakaların tedavisinde cerrahi becerinin geliştirilmesi için haftadabir klinik uygulama

6- Kontakt dermatit ve mesleki dermatozların belirlenebilmesi eğitim periyodu içerisinde

Bütün bu eğitim, eğitici konsültan tarafından verilecek düzenli eğitim ile, kıdemli elemanların gözetimi altında geliştirilir ve desteklenir.

Uzman eğitimi için gerekli olan daha ileri pratik beceriler yara bakımına ilişkin bilgilerdir. Birinci yılın sonunda, eğitilen adayın; tam

bir standart dermatolojik pansuman uygulayabilmesi, yaygın dermatolojik tedavileri gerçekleştirebilmesi ve topikal deri tedavisinin kurallarını bilmesi beklenir. 4 yılın sonunda, adayların yama testine de tamamen aşına olmaları, ışık-yama testi yapabilmeleri ve medikolegal perspektife sahip olmaları gerekir.

Dermatolojide tarafsız eleştirel değerlendirme ve standart ölçümleri yorumlama yeteneği geliştirilmelidir. Bu hedefleri başarabilmek için, adayın düzenli departman teftişlerine ve araştırma ilerleme toplantılarına katılımı gereklidir.

Bilgisayar becerileri ve basılı bilgiyi edinme ve değerlendirme yeteneği teşvik edilmelidir. Klinik eğitim boyunca klinik ve laboratuvar araştırmaya yönelik zaman ayrılmalıdır. 1 yıla kadar tam gün araştırma, 4 yıl eğitim programı içinde değerlendirilebilir.

Dermatoloji programı genişletir ve dermatoloji içerisinde gerekli bir uzmanlığı başarabilmek için; eğitimdeki aday, diğer uzmanlık dallarıyla ortak çalışmalarda bulunmalıdır. Örneğin; aday dermatolog için veneroloji eğitimi cinsel ilişki ile bulaşan hastalıkların nasıl teşhis ve tedavi edileceğinin anlaşılabilmesi için zorunludur. Eğitimdeki aday bir GÜ Tıp bölümünde minimum 8 klinik toplantıya katılmalıdır. Eğitimdeki aday, HIV hastalığının dermatolojik belirtileri ve HIV antikör testleri ile aşına olmalıdır.

Eğitim için gerekli hedefleri başarabilmek için; eğitimdeki aday, bazı spesifik uzmanlık konularının yanısıra belirli bir genel eğitimi de sağlayacak birmerkezin yanısıra dermatolojik hastalıkların farklı bir spektrumunda görülebileceği bir bölge hastanesinde rotasyon yapmalıdır. Tüm bunlara ek olarak her yıl eğitim kursları düzenlenmeli ve eğitimdeki adayın klinik eğitim programlarını tamamlamak ve yoğunlaştırmak için bu kurslara katılması teşvik edilmelidir.

Bu program makul bir eğitim süreci ve danışman hekimlerin desteğine bağlıdır ve süreç içinde bir ölçüde rutin klinik çalışmayı zorlayacak kadar geniş bir zamanın ayrılmasını gerekli kılar. Yine de hem dermatoloji hem de venerolojide yüksek kalitede eleman yetiştirmek her iki uzmanlık dalı için de daha büyük bir öneme sahiptir.

Almanya'da Dermatoloji Eğitimi

Eckart Haneke

Almanya'da yaklaşık 80 milyon nüfusa karşılık 4000'e yakın aktif çalışan dermatolog mevcuttur. Bir dermatoloğun ortalama 30000 kişiye hizmet ettiği belirtilmektedir. Bu sayı kırsal alanda daha çok, şehir merkezlerinde ise daha azdır. Birçok uzmanlık dalının tersine Almanya'nın belirli bölgelerinde dermatolog ihtiyacı varken Berlin, Hamburg, Münih gibi şehirlerde dermatolog yoğunluğu yaşanmaktadır.

Dermatoloji üniversitede başlar. Geleneksel olarak derinin anatomisi fizyolojisi ve fizyolojik kimyası prelinik sömestrelere olarak adlandırılan ilk 4 yılda çok az olarak görülür. Genellikle 7. ve 8. sınıftan itibaren dermatoloji anafinik derslere giriş mahiyetinde propedötik kurs olarak öncelikle öğretilir. Dermatoloji propedötikleri en az 2 saatlik ders, 1 seminer, 8 pratik günü ve dermatolojik acillerde ilk yardım eğitimi ile ilgili 2 saati kapsar. Ana dersler takip eden sınıfta haftada 2 saatlik eğitim ve 2 saatlik hasta başı eğitimden oluşur.

Almanya'nın tek özel üniversitesinde öğrenci eğitimi tamamen farklı şekilde verilir. Klasik dermatoloji derslerinin yerine öğrenciler 2 haftalık 4'er günden oluşan hasta başında eğitim ve seminerlerle eğitilirler.

Tip eğitiminin son sınısı tamamen pratiğe ayrılmıştır. Tüm öğrenciler 4 aylık süreler halinde ve seçtikleri bir dalın uygulamalarını yaparlar. İç hastalıkları, cerrahi 4'er. Bazı öğrenciler bu dönemde dermatoloji seçerler. Pratik eğitimin verildiği bu yıl üniversite hastanelerinde veya akademik hastanelerde geçer. Dermatoloji eğitiminin verildiği 4 aylık süre zarfında öğrenciler klinikte ve departmanlarda çalışmaya daha çok katılırlar, daha fazla hasta başı eğitimi alırlar, hasta sunumunda görevlendirilirler ve bazen mezuniyet sonrası eğitim toplantılarında vaka sunarlar. Hem üniversite hem de akademik eğitim veren hastaneler öğrencilere ellerindeki pozisyona ve intern durumuna göre seçme hakkı sunarlar.

Devlet imtihanlarından geçtikten sonra takip eden 18 ay boyunca genç doktorlar pratisyen doktor ünvanı ile yarı maaşla bir anlamda intern gibi çalışırlar. Eğer yeni mezun pratisyen hekim olarak istediği dalda bir pozisyon edinmeyi başarırsa bu bir buçuk yıllık süre uzmanlık eğitimi süresinden sayılır. Almanya'da dermatoloji eğitimi 4 yıldır. 6 yıllık eğitiminden sonra bir buçuk yıllık pratisyen doktorluk ve resmi 4

yıllık uzmanlık eğitimi verilir. Genç dermatologlar ayrıca allergoloji, fleboloji veya çevre tıbbı konusunda da bir buçuk yıllık eğitim sonucunda diploma sahibi olabilirler.

Son 25 yılda dermatoloji oldukça çekici bir dal haline gelmiştir. Her bir kontenjan için ortalama 5 başvuru vardır. Ancak bu konuda doğru sayıyı saptamak zordur. Çünkü öğrenciler birden çok dermatoloji departmanına başvuru yapmaktadır. Bunun yanında özel çalışan dermatologlar da dermatoloji eğitimi verebilirler. Aslında bu gerçek bir eğitimden çok yeni başlayanlar için sıkı bir çalışmadır. Dermatolog olmayı gerçekten isteyenler ise yıllık eğitimin 3 yılını özelde çalışan doktorların yanında yapabilirler.

Dermatoloji eğitimi için yerine getirilmesi gereken koşulları içeren bir katalog vardır ve burada öngörülenlerin genel uzmanlık sınavından önce yerine getirilmiş olması gerekmektedir.

TABLO 1. Almanya'da dermatoloji eğitiminin içeriği

Tan, tedavi, deri hastalıklarından korunma ve rehabilitasyon, subkutan hastalıklar, müköz membran ve deri ekleri, veneryen hastalıklar ve nonveneryen hastalıklar, kronik venöz yetmezlik ve anal semptom kompleksi ve androloik hastalıkların tanı ve rehabilitasyonu.

TABLO 2. Dermatoloji eğitiminin içeriği

Teşhis, ayırıcı tanı ve tedavi (deri eki hastalıkları, müköz membran hastalıkları, kronik venöz yetmezlik, dermatolojik protoloji, dertoloji ile ilişkili allergoloji, androloji ve seksüel bozukluklar, dış genital organların cinsel ilişki ile ve nonveneryal hastalıkları, laboratuvar incelemeleri, röntgen, periferik dolaşım bozuklarının teşhisi hakkında bilgi.

TABLO 3. Dermatoloji eğitiminin detayları

Aşağıdakiler hakkında eğitim, detaylı bilgi ve tecrübe 1. Anatomi, fizyoloji, patoloji, fizyopatoloji ve immünoloji ve müköz membran hastalıklarının teşhis, ayırıcı tanısı ve tedavisi

1.1. Mikrobiyolojik, serolojik, immüno-serolojik ve mikolojik testler.

1.2. Allergoloji: Patch, kütanöz, intrakütanöz provokasyon testlerinin teknik ve ölçümleri; deri fonksiyon testleri; in vitro alerji testleri. Allergoloji alt dalında spesifikleşmek için 2 yıl gereklidir.

1.3. Deri toksikolojisi ile ilgili mesleki ve çevresel dermatoloji. Çevresel Tıp eğitimi için ayrı bir diploma vardır ve bu dal dermatologlara aittir.

1.4. Cerrahi dermatoloji ve kriyoterapi: Kütanöz malformasyonlar, edisel deri hastalıkları, deri tümörleri, deri ekleri ve müköz membranın değişikliklerinin cerrahi tedavisi; derinin cerrahi onarımı; elektrokoter ve kriyo cerrahi. Tüm uygulamalar lokal veya bölgesel anestezi ile yapılır. Dermatologlar plastik cerrahi ile ilgili sertifika alamazlar.

1.5. Dermatolojik radyoterapi, ısı radyasyonu, fotosensitizan ile olan veya olmayan selektif UV radyasyonu, yüksek frekanslı akım lazeri (bütün hepsi fiziksel ve radyobiolojik bazda). X-ray nadiren kullanılır. Lazerler daha fazla kullanılmaktadır. Foto (kemo) terapi popülüdür.

1.6. Bütün ilaçların farmakolojisi, kullanılan ajanların (farmakokinetiği, etkileşimleri, yan etkileri), tedavi etkinlikleri (ayrıca maliyeti-yararı), ilaç bağımlılığı riski, ilaçların reçetelendirilmesinde kanuni yükümlülükler ve etik kuralları.

İlaç araştırmaları özel ofislerde ve hastane departmanlarında yapılır.

1.7. Bilirkişilik ve dermatozlar ve alerji ile ilgili profesyonel değerlendirmeler. Bu görevler daha çok özel dermatologlar ve hastane ile üniversite dermatologları tarafından yürütülür.

1.8. Klinik bulguları dökümantasyonu

Tıbbi raporlar, sosyal legal kurallar, kanunlar (sosyal sigorta, sosyal sözleşmeler, emeklilik, kaza sigortası, gebelik ile ilgili düzenlemeler, annelik, delikanlılık ve işçi güvenliği), doktor-hasta ilişkilerini düzenleyen kurallar.

2. Kronik venöz yetmezlik:

Muayene metodları, kompresyon tedavisi, skleroterapi, yüzeyel varikoz venlerin tedavisi (insizyon, ligasyon, egzersiz), bacak ülserlerinin tedavisi. Fleboloji diploması 2 yıllık eğitimi gerektirmektedir.

3. Anal semptom kompleksi:

Anal, perianal hastalıkların teşhisi, ayırıcı tanısı ve tedavisi (hemoroid ve proktoskopiye kapsar).

4. Veneryen hastalıkların tanısı, ayırıcı tanısı ve tedavisi:

Mikrobiyolojik, serolojik immünserolojik yöntemler, enfeksiyon kaynağının araştırılması, hastaların bilgilendirilmesi, legal kurallar. Almanya'da veneroloji diploması yoktur.

5. Androloji ve seksüel bozukluklar: Genel, özel ve eşler hakkında anamnez alınması, ejakulatın incelenmesi (fiziksel, mikroskopik (spermiositogram), biyokimyasal ve mikrobiyolojik inceleme). Varikoselin

tanısı Testis biyopsisi. Androlojik bozuklukların medikal tedavisi, cerrahi ve psikoterapi indikasyonları.

Androloji diploması dermatolog ve ürologlara aittir (jinekolog)

a. mikroskopik deri incelemeleri (histopatoloji) b.in vivo tanı (vital mikroskopi) c. klimatik, banyo ve thalassoterpi d. dermatolojik akım e. deri hastalıkları ile ilişkili fizyolojik, patofizyolojik endokrin regülasyon.

6. Periferik dolaşım bozukluklarının tanısı

7. İyonize olmayan radyasyon ile deri hastalıklarının tedavisi.

DERMATOLOJİK OPERASYON KATALOĞU

50 Diagnostik deri, müköz membran ve testis biyopsisi

20 Benign ve malign deri tümörü eksizyonu

20 Dikiş veya deri flebi ile yara kapatılması. 10 serbest deri grafi.

10 El veya ayak parmağı operasyonu. 15 elektrcerrahi operasyonu.

10 Dermabrazyon.

10 Kriyoterapetik operasyon.

10 Flebolojik veya proktolojik operasyon.

DERMATOLOGLARIN GÜNCEL PROBLEMLERİ

Laborantlar dermatologların laboratuvar incelemesi yapmalarını istememektedirler.

Pataloglar dermatologların dermatohistopatolojik inceleme yapmalarını istememektedirler.

Plastik ve diğer cerrahlar dermatolojik cerrahiye kabul etmemektedirler. (Vasküler) cerrahlar dermatologların ven cerrahisi yapmalarını istememektedirler.

Androloji daha çok jinekolog ve ürologlar tarafından yürütülmektedir.

Pediatrisler dermatologlara hasta danışmaktan kaçınmaktadırlar.

Doktor olmayanlar ve şarlatanlar tıp sahasına girmişlerdir.

TÜM DOKTORLARIN GÜNCEL PROBLEMLERİ

Doktorları çok sayıda hastaya bakmaya zorlanmaları.

Kanuni düzenlemelerin çok sık değişmesi (yılda bir veya daha sık). Hastalar en iyi ve en pahalı tedaviyi almaya şartlandırılmaktadır.

Sosyal sigorta kurumları "gereğinden fazla" reçete yazan doktorlardan para talep etmektedir. Harcanan paraların doktorların gereğinden fazla ilaç reçete etmeleri ile geri döneceğini iddia etmeleri.

Türkiye’de Dermatoloji Eğitimi

Hamdi R. Memişoğlu, Mehmet Karakaş

TÜRK TIP TARİHİNDE DERMATOLOJİ EĞİTİMİ

Onuncu yüzyıldan bu yana Türklerin Anayurdu Orta Asya’da tıp ve pozitif bilimler büyük gelişmeler göstermiştir. İbni Sina, Razi, Beyruni gibi hekimler bu dönemde Antik tıbbi ele alarak yeniden işlemişler ve gelişerek önemli yapıtlar ortaya koymuşlardır. Anadolu Türkleri XI. Yüzyıldan, ilk Türkçe tıp kitabının yazılmasına kadar geçen sürede Arapça olan bu yapıtlardan yararlanmışlardır. XI. yüzyılın sonunda ilk Türkçe tıp kitabının Amasya’da yazıldığı ve Türkçe tıp literatüründe ortaya çıktığı bildirilmektedir. Bu eserlerde Ortaçağ İslam tıbbi etkisi görülür. İyi incelenmemiş olan bu Türkçe eski tıp kitaplarından XIV. yüzyılda yazılan Cerrahname’de; kaşıntı, sivilce, saçkıran, kellik, uçuk, uyuz, kurdeşen, pişik, siğil ve vitiligo gibi hastalıklardan, XV. yüzyıl hekimisi Sabuncuoğlu tarafından yazılan Cerrahiyyetu’l-Haniyye’de; 18 deri hastalığının tedavisinden, XVI. yüzyıl hekimisi Nidai’nin yazdığı (1512-?) Menafi’ün-Nas’da; uyuz, kaşıntı, frengi, cüzzam ve eldeki çatlaklar gibi hastalıklardan söz edildiği bildirilmektedir.¹

Amerika’nın keşfinden sonra Avrupa’ya gelip oradan da Osmanlı topraklarına yayılan frengi ile ilgili; Nidai’nin: “Mualece-iZ ahmet-i Frengi” (frengi hastalığına ilaç), Hekimbaşı Hayatizade Mustafa Fevzi Efendi’nin (?-1692): “Risale-İMaraz-İ Efrenc” isimli monografileri yayınladıkları bilinmektedir.¹

Batı anlamında tıp eğitiminin verildiği ilk tıp kurumu Mekteb-i tıbbiye 14 Mart 1827’de açılmış ancak cildiye kürsüsü kurulmadığından bu daldaki eğitim ve hasta hizmetleri dahiliyeciler muallim muavini Dr. Galiniçi Bey, farmakolog Nuri Kenan Bey, göz hastalıkları mütehasşısı İlyas Matar Efendi tarafından yürütülmüştür. XIX. yüzyıl sonlarında Kırım savaşını takiben Türkiye’de Frenginin yaygın olarak görülmesi üzerine Almanya ile temasa geçilerek bir deri hastalıkları uzmanı gönderilmesi istenmiştir. Bunun üzerine 1889 yılında Türkiye’ye gelen Dr. Von Düring Emrazı Cildiye ve illet-i Efrenciye kürsüsünü kurmuş ve Anadolu’da frengi taraması ve mücadelesini başlatmıştır. Dr. Von Düring ül-

kesine döndüğü 1902 yılına kadar Hüseyin Hulki, Şükrü Mehmet Sekban, Menahem Hodara, Şükrü Kamil ve 1901 yılında Paris'te cildiye ihtisasını tamamlayıp Türkiye'ye dönen Dr. Celal Muhtar ile çalışmıştır. Dr. Von Düring ülkesine dönünce Dr. Celal Muhtar Emrazı Cildiye ve İlet-i Efrenkiye kürsüsünün başına geçmiştir.²

Modern Dermatoloji eğitiminin başladığı 1889 yılından günümüze kadar geçen süre içinde Dr. Celal Muhtar (Celal Muhtar Hastalığı), Dr. Hasan Reşad Sığındım (MonositterLösemi), Dr. Hulusi Behçet (Behçet Hastalığı) ve Dr. Cihat Çam (Porphyria Turcica) gibi Türk Dermatolojisini yurtdışında da tanıtan sayısız değerli dermatolog yetişmiştir.²

GÜNÜMÜZDE DERMATOLOJİ EĞİTİMİ

Günümüzde 23'ü fakülte, 7'si devlet, 4'ü SSK, 1'i de vakıf olmak üzere toplam 35 hastanede Dermatoloji Uzmanlık Eğitimi verilmekte ve tüm Türkiye'ye dağılmış 1000 kadar dermatolog bulunmaktadır.

Ülkemizde uzman 11/04/1928 tarihinde kabul edilmiş 1219 sayılı Tababet ve şüabatı san'atlarının tarzı İcrasına dair isimli kanun'un 8. maddesine göre yürütülmektedir. Bu kanun "Türkiye'de icrayı tababet için bu kanunda gösterilen vasıfları haiz olanlar umumi surette hastalıkları tedavi hakkına haizdirler. Ancak herhangi bir şubei tababette müstemirren mütehassıs olmak ve o ünvanı ilan edebilmek için Türkiye Tıp Fakültesinden veya Sıhhiye Vekaletince kabul ve ilan edilecek müessesattan verilmiş ve yahut ecnebi memleketlerin maruf bir hastane veya laboratuvarından verilip Türkiye Tıp Fakültesince tasdik edilmiş bir ihtisas vesikasına haiz olmalıdır" şeklindedir.³

Kime uzman denir?: Herhangi bir tıp dalında Tababet Uzmanlık Tüzüğü hükümleri ile öngörülen usul ve esaslara göre uzmanlık eğitimi görmek suretiyle uzmanlaşan ve tababet şüabatı san'atlarının tarzı icrasına dair 1219 sayılı kanuna göre eğitim gördüğü tıp dalında uzmanlık ünvanını kullanarak, san'atını icra etmeye yetkili olanlara tıpta uzman ünvanı verilir.³

Türkiye'de tababet dallarında uzman olmak ve uzmanlık balgesi almak; halen 19/04/1973 günkü resmi gazetede yayınlanan Tababet Uzmanlık Tüzüğü hükümlerine tabidir. Bu tüzüğe göre uzmanlar; Tıp Fakülteleri ve Sağlık Bakanlığınca yetkili kılınan sağlık kurumlarında yetiştirilir ve Deri ve Zührevi hastalıklar Uzmanlık eğitimi için kabul edilen süre 3 yıl olup zorunlu yapılması gereken rotasyonlar: 3 Hastalık-

lar yan dal olarak kabul edilmiş olup eğitim süresi 2 yıldır.

Yeni hazırlanan Tababet Uzmanlık Tüzüğü Tasarısında Dermato-Veneroloji uzmanlık eğitimi için kabul edilen süre 4 yıldır. Zorunlu yapılması gereken rotasyonlar 2 ay süreli İç Hastalıkları, 2 ay süreli Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji, 2 ay süreli Patoloji ve 3 ay süreli Plastik ve Rekonstruktif Cerrahidir. Allerjik Hastalıklar yan dal olarak kabul edilmiş olup eğitim süresi 3 yıldır.

Uzmanlık eğitimi veren bir Dermatoloji kliniğinde 2 profesör, 3 Doçent, 4 Yardımcı Doçent, 3 uzman (gerekirse yan dallarda eğitebilmek ve Yardımcı Doçentliğe hazırlamak üzere) ve 6-8 Araştırma Görevlisi olmalıdır.

Bu bildiri hazırlanırken ülkemizde Dermato-Veneroloji Uzmanlık Eğitiminin verildiği 23'ü fakülte, 7'si devlet, 4'üSSK, 1'i vakıf olmak üzere toplam 35 hastanenin Dermato-Veneroloji kliniğine mektup yazılarak bu kliniklerin olanakları ve verilen uzmanlık eğitimi hakkında bilgi edinildi ve varsa bu konudaki önerileri alındı. Bunun sonucunda gelişimini tamamlamış fakültelerin ve ihtisas veren Hastanelerin önemli bölümünde Dermatoloji Anabilim Dallarında son yıllarda birimler oluşturulduğu ve eğitimin bu birimlerde rotasyon yapılarak gerçekleştirildiği saptandı. Yine bu önerilerin önemli bir kısmında ideal bir Dermato-Veneroloji Kliniğinde : Mikoloji birimi, dermatolojik cerrahi birimi, dermatopatoloji birimi, fotokemoterapi birimi, allerjik deri hastalıkları birimi, androloji biriminin bulunmasının ve en az 20 yataklı bir servisinin olması gerektiği bildirilmiştir. Araştırma Görevlilerinin uzmanlık eğitim süresinde : Daha önce belirtilen birimlerde rotasyon yapmalı, kendi kliniğinde olmayan birimlerin rotasyonlarını bu özelliklere sahip kliniklerde tamamlamalı, bir eğitim yılında 2 defa seminer, 4 defa makale sunusu hazırlamalı, eğitim süresi içinde en az 2 defa Ulusal Kongre ve Sempozyumlara katılmalı ve her eğitim yılında 2 defa bilgi düzeyi tespit sınavına alınmalıdır. Tıp fakültelerinde 5 inci sınıfta 15 veya 30 iş günü süresi içinde yapılan dermatoloji stajlarında30 saat teorik, 60 saat pratik eğitim verilmektedir. Bu sürenin tüm fakültelerde 30 iş günü olarak standart hale getirilmesi dermatoloji eğitiminde kaliteyi artıracaktır.

Kaynaklar

- 1- Uzel İ: *Deontoloji ve Tıp Tarihi ders notları*, Gazi Üniversitesi basımevi, Ankara, 1992.
2. Köşlü A: Türk Dermatoloji Tarihi. Editörler; Tüzün Y, Serdaroğlu S, Aydemir EH. *Dermatoloji'de Gelişmeler-2 Kongre Kitabı*, Teknografik matbaacılık AŞ, İstanbul :1993; 54-66.
3. Tababet ve şüabâtı san'atlarının tarzı İcrasına dair kanun, 14/04/1928 tarihli resmi gazete.
4. Tababet Uzmanlık Tüzüğü, 19/04/1973 tarihli resmi gazete.

İNDEKS

A

Alopesi areata 223
Aeroallerjenler 90
Acrivastine 83
Acne excoriee 139
Adapalen 44
Adenokarsinom 197
Adrenal neoplazmalar 65
AIDS 169-236
AIDS testi 216
Akne 7-44-168
Akne rozase 7-37
Aktin 198
Aktinik hasar 8
Aksiller hiperhidroz 33
ALA 45
Alfa Tokoferol 160
Alkalin fosfataz 195
Antialkalin fosfataz 195
Alopesi areata 223
Almanya'da dermatoloji eğitimi 255
Aminosalisilik asit 40
A-mod 206
Amoksisilin / klavulanat 19
ANA 223
Anaeroblar 18
Androjenler 63
Anjiödem 79
Antibiyotik direnci 15
Antifosfolipid sendrom (APS) 223
Antiandrojenler 65
Anti la/SSb 224
Anti sc/70 224
Anti ds DNA 224
Anti Ro/SSA 224
Anti Sm 225
Antifosfolipid antikorlar (APA) 227
Antifosfolid sendromu (APS) 227
Antimikrozomal 229

Antitiroglobulin 229
Antioksidanlar 77-159-160
Antipsikotikler 141-156
Artefakt dermatitleri 143-145-147
Askorbik asit 160-163-166
Astemizol 83
Atopik dermatit 79-87-140
Atophy patch test 90
Avidin biotin peroksidaz 195
Azathioprine 86
Azelastine 83

B

Basiller angiomatosis 25
Bazal hücreli epiteloma 196
Bazal hücreli karsinoma 188
Behçet hastalığı 168-228
Benzodiazepinler 156
Beta-hemolitik streptokoklar 23
Betametazon 117
B hücreli deri lenfoması 175-179
BHK 188
B-laktamaz 15-18-19
B- mod 206
Board sınavı 242
Bowen hastalığı 196
Bromhidroz 33
Burkholderia 20
Büllöz impetigo 21

C

C-ANCA 228
Candida albicans 235
Cetirizine 83-95
CD4 176
CD30 176-181
CD31 198
CD34 198
CD8+ 178

CD8+ 178
CD10+ 178
CD8 pozitif T hücreli deri lenfoması 183
Churg Strauss hastalığı 228
CK 198
CO₂ laser 13-130
Cyproterone acetate 63-64-66

D

Danazol 84
Dapsone 84
DCK 200
Demodex 8
Depresyon 141
Deri İnfeksiyonları 21
Deri-ben 133
Deri bakımı 71
Deri yüzey mikroskopisi 205
Dermatoheliosis 165
Dermatomiyozit 223-227
Dermotofitler 235
Desmin 198
Diabetes mellitus 234
Dimetil sülfoksit 39
Dismorfofobi 151
Diskoid lupus eritematozus 224
Dopler 206
Doxepin 38-83

E

Ebastine 83
E. nodosum 23
E. multiforme 23
E. marginatum 23
Emosyonel hiperhidroz 31
Ekskoriasyon 143
Ekstrafasyal rozase 10
ELISA 224
EMA 197-198

Eritematotelenjektatik rozase 7
Erizipel 21
Esansiyel yağ asidi 92
Eosinophil cationic protein 89
Epidermal emme greftlesi 118

F

F-VII Associated antigen 198
Fibroksantom 199
Fibrosarkom 199
Fima 11
Finasterid 63-67
Flutamide 63-65
Fluorouracil 121
Fluoxetine 156
Fulminan rozase 9-11
Formaldehit 32-33
Fotodinamik tedavi 45
Fotokontakt dermatit 162
Fototerapi 99
F XIIIa 198
Fusidik Asit 38

G

Gamma-linolenik asid 92-94
Glutaraldehit 32 -33
Görüntüleme 205
Görüntüleme teknikleri 205
Granülatöz rozase 11
Gram negatif rozase 11
Granulomatöz gevşek deri 183
Grefileme 118
Glukokortikoidler 63
Güneşten koruyucu 76

H

Hastane infeksiyonu 17
Helicobacter pylori 8 -86
Hepatit C 86

Hidrasyon 72
Hidroksi radikal 159
Hipoekoik 207
Hiperekoik 207
Hiperhidrozis 29
Hipotalamik hiperhidroz 30-34
Hirşutizm 63
Histamin 79
Hodgkin hastalığı 184
HPV 217
HSV 217
Human papilloma virus 127

I

IFN-alfa 97-103
IFN-gamma 88-97
IgE 87-89
IL-1 80-103-162
IL-2 93-103
IL-4 88
IL-5 88
IL-6 89-162
IL-8 80-103
IL-12 88

İ

İmmünoterapi 99
İmmünohistokimya 195
İn vitro kültür greftleri 118-120
İngiltere'de (Genitoüriner tıp) Eğitimi 249
İnterferon 39-97-128
İnterferon -alfa 1-2 39-130
İsotretinoin 12
İyontoforez 32

J

Juvenil ksantogranülom 199

K

Kalsipotriol 41
Kalsiyum 116
Karbapenem 19
Kaşıma 148
Kaşınma 139
Ketokonazol 37
Ketotifen 83-94-96
Ketron-Goodman 183
Khellin 39-115
Ki-1 176-181
Klindamisin 19
Kliokinol 163
Klomipramin 156
Kloramfenikol 19
Klorokin hidroklorid 38
Kollajen 207-208
Kolşisin 84
Kondilomata akuminata 121
Kondilomata plana 121
Konnektif doku hastalığı 223
Kontakt dermatit 79-100
Kortikal hiperhidroz 30-31
Krem 73
Kromolin Sodyum 93-96
Kronik ürtiker 79
Kronik idiopatik ürtiker 80
Kutanöz büyük hücreli lenfoma 180

L

Langerhans hücresi 90
Layşmanyozis 218
Lenfoma 201
Lenfomatoid papülozis 182
Lenfomatoid granülozomatoz 184
Leiomyosarkom 199
L-fenilalanin 115
Loratadine 83
Lökositoklastik vaskülit 168
Lupus eritematozus 223-224

M

MAO İnhibitörleri 156
Major basic protein 95
Majör depresyon 155
Makrolid direnci 15
Malign melanom 196
Malign ektrin porom 196
Malign hidradenom 198
Malign histiositozis 199
Manyetik rezonans görüntüleme 205
Maltophilia 20
Mast hücreleri 80
Meduller hiperhidroz 30-34
Melagenina 117
Meleney gangreni 22
Merkel hücreli karsinom 196
Metal tuzları 32
Metisilin direnci 16
Metronidazol 19
Mikozis fungoides 173
Minigraft 119
Mizolastine 83
M-mod 206
5-MOP 114
8-MOP 114
Mohs kemocerrahisi 187
Mupirosin 18

N

Neurokinin A 81
N. asteroides 24
Nekrotizan fasiit 22
Nitrojen mustard 40
Non-Hodgkin lenfoma 173

O

Obsesif-kompulsif hastalık 147-155
Oftalmik rozase 10
Oksidatif stres 161
Oksitetrasiklin 12
Onikomikoz 233
Oxatomide 83

Oral kontraseptifler 63-64
Otoantikör tayini 223
Otoimmün mast hücre hastalığı 82

P

Paget hastalığı 196
Pagetoid retikulozis 183
P-ANCA 228
Paronişi 234
PCR 213
Periferel nöropati 234
Peroksidaz-antiperoksidaz 195
Pentoksifilin 102
Pityrosporum 92
Progressif bakteriyel sinerjistik gangren 22
(Bkz. Meleney gangreni)
Psikosomatik belirtiler 137
Psoralen 113
Psoriasis 44
Psödokatalaz 116
Podofilin 128
Polimeraz zincir reaksiyonu 213
Polimorf ışık dermatit 77
Porfirinler 164
Purpura fulminans 21
Puls-eko 206
PUVA 113-114
Püstüler rozase 7

R

Reaktif oksijen türevleri 159
Retikulohistiositom 199
Retinoidler 43
Rochalimaea henselae 25
Rozase (bkz. akne rozase) 7
Rozase 7

S

S-100 198
SADBE 42
Salmoellosis 24
S aureus 24

Sempatektomi 33
Serbest radikaller 161
Sertifika 243
Sezary sendromu 178-181
SHK 188
Sikatrisyel pemfigoid 39
Siklosporin 85-101
Siklosporin A 40-96
Sitokin 80
Sjögren sendromu 218-223
Skleroderma 223-224-225
Skuamöz hücreli karsinom 196
Spinal hiperhidroz 30-35
Spironolactone 63-64
Sodyum kromoglikat 40
Somatostatin 81
Stafilokoklar 16-23-91
Stenotrophomonas 20
Steroid rozasesi 11
Streptokok 15-22
Streptokoksik gangren 22
Streptokoksik toksik şok sendromu 22
Substance-P 81
Subungual hiperkeratoz 234
Sulfasalazine 84-85
Superantijenler 15-23
Skuamöz hücreli karsinoma 188-198
Suudi Arabistan'da Dermatoloji ve Eğitimi 239
Süperoksit dismutaz 160
Sweet Sendromu 168

T

Tacalcitol 42
Tacrolimus 43-93-94-102
Tatuaj 121
Tazaroten 44
Tokoferol 163
Terbinafin 37
Terfenadine 83
Terleme 141
Tetrasiklin 39
Tetrasiklin direnci 15

TNF-alfa 89
T helper (CD4+) 88
T-supressor (CD8+) 88
T- hücreli deri lenfoması 175
Thiersch greftleri 118-119
Tiyazidler 163
Trikolemmal karsinom 198
Transepidermal su kaybı 78
Toksik şok sendromu 23
Tüberküloz 24
Tümör 208
Türkiye'de Dermatoloji Eğitimi 26

U

Ultrasonografi 205
UVA 162
UVB 116-162

Ü

Ürtiker 79

V

Vaskülitler 223-228
Verfüköz karsinom 127
Vibrio Vulnificus 26
Vimentin 198
Vit A 74
Vit E 74
Vitamin D 160
Vitiligo 111-223-228
Vücut dismorfik hastalığı 152
Volar hiperhidroz 31

W

Western blot 224
Woringer-Kolopp 183

Y

Yaşlılık 234
Yüz temizleyici preparatlar 72

