

# **DERMATOLOJİDE GELİŞMELER-4**

**E. H. AYDEMİR  
N. ONSUN**

**İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Dermatoloji Anabilim Dalı ve  
Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği, İstanbul, 1999**



# **Dermatolojide Gelişmeler - 4**

**Editör:**

Prof. Dr. Ertuğrul H. Aydemir  
İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı

Doç. Dr. Nahide Onsun  
Vakıf Gureba Eğitim Hastanesi  
Dermatolojik Klinik Şefi

# **Dermatolojide Gelişmeler - 4**

**E. H. AYDEMİR  
N. ONSUN**

Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği  
İstanbul, 1999

ISBN 975-8459-00-7

**Dizgi ve Baskı:** Gizben Tanıtım ve Organizasyon Ltd. Şti.  
**Adres:** 2. Taşocağı Cad. Harmanyolu Sok. Fatih İş Merkezi No. 2  
Kat: 2 D. 6-7 Mecidiyeköy - İstanbul  
Tel: (0212) 347 01 94 Pbx: (0212) 347 02 29

## Açılış Konuşması

---

Değerli Hocalarım, Sayın Meslektaşlarım,

Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumlarının dördüncüsüne hoş geldiniz.

Gerçekten gerek duyulduğuna inandığımız lisansüstü eğitim eksikliğini azaltmak amacıyla 1991 yılında başlattığımız simpozyumumuzun dördüncüsünde sizlerin yoğun ilgilerini görmek, bizleri çok memnun etmiştir. Biz de sizleri memnun edebilmek için, özenle seçilmiş konular ve yurt içi ve yurt dışından konuşmacılarla elden geldiğince zengin bir bilimsel program hazırladık. Ayrıca bu toplantıda sizleri daha iyi ağırlayabilmek ve olayı tekdüzelikten kurtarmak için değişik bir toplantı yeri seçtik, beğeneceğinizi umarız. Dermatoloji toplantılarının geleneklerini bozmayarak sosyal yönünü de ihmal etmedik. Bu akşamki açılış kokteyli ve önümüzdeki akşamlarda hep birlikte güzel zaman geçireceğimizi umuyoruz.

Değerli meslektaşlarım, açılış konuşmamı hazırlarken bir önceki simpozyumda yaptığım konuşmama bir göz attım ve şunu farkettim. Yalnızca tarih ve yerleri değiştirerek aynı konuşmayı sunarsam hiç yadırganmaz. Çünkü sorunumuz varsa hepsinin bugün de aynı şekilde sürmekte olduğunu farkettim ve bu konuşmamda hiçbir sorun dile getirmemeye, hiç yakınmamaya karar verdim. Örneğin, dermatolojideki dernek sayısının fazlalığı ve yetki kargaşasının yanısıra, bir kongre takvimimizin dahi olmayışı, yapılan hatta bazen aynı konuşmacıdan dinlemek zorunda kalışımız gibi sorunları hiç mi hiç gündeme getirmeme kararı aldım. Çünkü, sohbetlerde pek çok insan benzer sorunlardan yakınırken, ciddi toplantılarda neredeyse benden başka kimsenin sesinin çıkmadığını farket-

## 8 AÇILIŞ KONUŞMASI

tim ve artık bu konuların yinelenmesiyle can sıkıcı olmaya başladığımı hissettim.

Fakat, benim yerime sizlerin konuşmanızı dinlemek, dernek olarak ve Düzenleme Kurulu olarak simpozyum, dergi ve diğer hizmetlerimizin daha verimli ve yararlı olabilmesi için sizlerden gelecek eleştirileri duymak, katılımcılığınızı hissetmek isteriz. Bunları ister kapanış oturumunda sözlü, ister daha sonra derneğe yazılı olarak iletebilirsiniz. Katılımcılığınız, bizleri mennu edecektir.

Her zaman desteklerini gördüğümüz, toplantılarımıza renk katan ilaç ve kozmetik endüstrisinin değerli temsilcilerine, başta simpozyumumuzun sponsorluklarını yapan, Smith Kline-Beecham, Schering Plough, Ev-Yap, Janssen, Hoechst ve Adilna olmak üzere maddi ve manevi katkılarıyla da bizlere destek olan tüm kuruluşlara sonsuz teşekkürlerimizi sunarım.

Ayrıca tüm hazırlık dönemi boyunca sanki bizim değil de kendi kongreleri imişçesine canla başka çalışıp bize destek olan Visi-Tur üyelerine de candan teşekkürlerimizi sunarım.

Hepinize yararlı ve güzel toplantılar diliyorum.



## İçindekiler

---

Yenidoğanda Deri Özellikleri. Doç. Dr. Rıfkiye Sarıca . . . . .	11
Yenidoğanın Enfeksiyonları. Yard. Doç. Dr. Deniz Yücelten . . . . .	18
Yenidoğanın Vezikülobüllöz Hastalıkları. Prof. Dr. M. Cem Mat . . . . .	44
Besin Allerjileri. Yavuz Harmanyeri - Bilal Doğan . . . . .	61
İlaç Allerjileri. Dr. Şükran Tunalı . . . . .	73
Bilgi Kaynakları ve İnternet. Doç. Dr. Metin Özpoyraz, Öğr. Gör. Dr. Aydın Yücel . . . . .	84
Araştırma ve İstatistik Amaçlı Bilgisayar Kullanımı. Dr. Mustafa Sütlaş . . . . .	93
Vasküler Anomaliler Klasifikasyon. Doç. Dr. Nahide Onsun . . . . .	100
Derinin Malign Vasküler Tümörleri. Doç. Dr. Cuyan Demirkesen . . . . .	113
Vasküler Anomalilerin Noninvaziv Tedavisi Doç. Dr. Tülin Ergun . . . . .	129

Hemangiomlar ve Vasküler Malformasyonlarda Tedavi Seçenekleri Dr. Deniz İşcen Çek . . . . .	136
Malign Melanomda Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi. Prof. Dr. Sıdıka Kurul . . . . .	141
Malign Melanomlarda Lenf Nodlarının Sintigrafik Tetkiki. Doç. Dr. Ayşe Mudun . . . . .	146
Fototerapi Alternatifleri. Prof. Dr. A. Şebnem Özkan - Uzm. Dr. Cüneyt Soyal . . . . .	152
Psoralen Alternatifleri Doç. Dr. Nilşel İltter . . . . .	163
Dermatolojide Fotodinamik Tedavi. Dr. Sezer Erboz . . . . .	168
MD. Ronni Wolf . . . . .	179
Genital Herpes / HSV -2 İnfeksiyonları. Doç. Dr. Aydın İşçimen . . .	190
Sifiliz Serolojisinde Yenilikler. Prof. Dr. Server Serdaroğlu . . . . .	215
AIDS. Prof. Dr. Ayşe Kaypmaz . . . . .	223
Dermatolojide Ultrasonografi. Dr. Hülya Önay - Dr. Zeynep Kırkalı Albayrak . . . . .	237
Sunum Teknikleri. Prof. Dr. Ertuğrul H. Aydemir . . . . .	241
İlaç Etkileşme Mekanizmaları. Prof. Dr. Şule Oktay . . . . .	246
Antimikrobikler ve İlaç Etkileşimleri. Prof. Dr. İnci Mevlitoğlu . . . . .	252
Kortikosteroidler, Sitostatikler ve İlaç Etkileşimleri. Prof. Dr. M. Alpaslan Acar - Dr. Hümeysra Boğa . . . . .	258

## YENİDOĞANDA DERİ ÖZELLİKLERİ

Doç.Dr. Rıfkiye SARICA

İstanbul Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

---

**N**eonatal ya da yeni doğan terimi, doğumdan sonraki ilk 4 haftadaki çocuklar için kullanılır. İnfant ya da bebeklik dönemi ise ilk bir yıl içindeki çocukları kapsar. Prematüre, 37 haftadan önce doğanlar; sümaturé ya da postterm ise 42 haftadan sonra doğanlar için kullanılan terimlerdir.

Yenidoğan derisi, dış görünüşte pürüzsüz ve yumuşaktır. Bu yapı, epidermin nemi ve dermisteki kollajen ve matriksin durumu ile ilgilidir. Yenidoğan derisi, erişkin derisinden bazı farklılıklar taşır. Kalınlığı, erişkin derisinin % 40-60'ı kadardır. Yenidoğanda vücut yüzey alanının ağırlığa oranı, erişkine göre 4-5 kat daha fazladır. Prematürelerde bu oran 7 kat daha fazla olur. Bu durum derinin hasarlanma, infeksiyonlar ve topikal ajanların toksisite riskini artırır. Derinin yüzeyi doğumda, yaklaşık 0,2 metre<sup>2</sup>'dir.

Derinin embriyolojik gelişiminde, epidermis ektodermden gelişir. Embriyoyu örten ektoderm, başlangıçta tek sıralı hücrelerden ibarettir. 4. haftada nörolasyondan sonra yüzeydeki dış tabakadan basit, tek sıralı skuamöz epitel oluşur ki, buna epiderm denir. Daha sonra bu tek sıralı epitel proliferer olur ve periderm 21. haftada tamamen dökülür. Prolifere olan hücrelerin alt tabakasından bazal tabaka oluşur<sup>1</sup>.

Melanositler ise nöral kristadan kaynak alırlar ve doğuma kadar sayıları gideerek azalır. 3. ayda milimetreküpte 2300 iken doğumda bu sayı 800'e iner. Langerhans hücreleri kemik iliği kökenli olup, embriyonun 7. haftasında görünür

hale gelirler. Merkel hücreleri ise 4-6. ayda görülürler.

Keratinizasyon 2. trimesterde kıl follikülü, tırnak ve epidermiste başlar. Kıl follikülleri 2. – 5. aylarda gelişir. Doğumda 5 milyon kıl follikülü bulunur ve doğum sonrasında yeni kıl follikülü gelişmez. Kılların ilk şekli ince ve pigmentsiz olan lanugodur. Doğumdan önce çoğu dökülür yerini daha kaba kıllar alır.

Dermis ise embriyolojik olarak mezoderm kaynaklıdır. Gelişimi 4. trimesterde tamamlanır ve yeni doğanda incedir. Dermis'te yeni doğan metabolizmasının gerektirdiğinden 20 kat daha fazla kan damarı bulunur. Bu fazlalık termoregülasyon için gereklidir, çünkü yeni doğanda termoregülasyon yetersizdir. Derinin kesin vasküler yapısı doğumdan sonraki birkaç hafta içinde belirlenir. Yeni doğanda yara iyileşmesi, erişkinlere göre daha hızlıdır ve fibroblastların sayıca fazla oluşu nedeniyle skardan çok yeni doku oluşumu ile sonuçlanır<sup>2</sup>.

Yağ bezleri fetal hayatın 6. ayında yüzde görülür. Sebace bezler, fetüste oldukça aktiftirler. Periderm artıkları, deskuame epidermis hücreleri ile su geçirmez koruyucu bir örtü oluştururlar, buna vernix caseosa denir. Yağ sekresyonu yeni doğanda da yüksektir, bunun meternal androjenden kaynaklandığı (DHEA-S) düşünülmektedir. Bu durum 1. ayın sonunda azalmaya başlar, 1 yıl sonunda da basit düzeyde kalır<sup>3</sup>.

Ekrin ter bezleri, 28. haftada gelişimini tamamlarlar, ancak 36. haftadan önce doğanlarda, yani prematürelde işlev görmezler. Ancak doğumdan 2 hafta sonra işlevleri başlar. Yeni doğanlarda başlangıçta termoregülasyon yetersiz ise de terleme normaldir. Alın yeni doğanlarda en fazla terleyen bölgedir. Avuç içi ve ayak tabanı emosyonel kaynaklı terlemeyi gösterir ve küçük bebeklerde (prematürel hariç) emosyonel stres göstergesidir<sup>3</sup>.

Yeni doğan ile prematüre derisi arasındaki histolojik farklılıklar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Yeni doğan derisinin fizyolojik özelliklerine baktığımızda karşımıza üç önemli farklılık çıkmaktadır:

1. Transepidermal sıvı kaybının fazla oluşu
2. Bariyer fonksiyonunun zayıf oluşu
3. Perkutan absorpsiyonun fazla oluşu (Tablo 2).

Doğumdan sonra yeni doğan derisi kuru ve çatlaktır. Uterus içindeki stratum corneum henüz dökülmemiştir. İlk banyodan sonra el ve ayak bileklerinde fissür ve kanamalar görülebilir ki bunlar enfeksiyona açık bölgelerdir. Bu durumda topikal nemlendiriciler kullanılabilir, ancak nemlendiriciler kullanılırken aynı zamanda bakteriyel enfeksiyonlardan da korunmak gerekir. Eğer yeni doğanda çevre kuruysa nemlendiriciler sürekli, eğer çevre hafif nemli ise aralıklı olarak kullanılmalıdır<sup>4</sup>.

Transepidermal sıvı kaybı, stratum corneumun tam gelişmemesine bağlıdır ve bariyer fonksiyonu zayıf olduğunda hızlanmaktadır. Özellikle prematürelde

ekstrasellüler alandan saf su kaybı olur. Bu da yanında ısı ve elektrolit kaybını birlikte getirir. Prematürelere terleme azdır, yağ dokusunun azlığı ve derideki damarların otonom kontrolünün zayıflığı nedeniyle termoregülasyon bozuktur. Stratum corneum kalınlığı yeni doğana göre daha ince olduğu için deri bakımı daha zordur. Normal bariyer fonksiyonlarının kazanıldığı 2 haftalık süre içinde ince epidermiste su tutmak kapasitesi düşük olduğu için kseroz gözlenir. Ayrıca prematüre deride lipid yapımı da çok azdır, sebace bezler henüz çalışmadığı için bariyeri sağlayan lipid örtüsü de zayıftır. Hem bariyer fonksiyonlarının olmaması veya eksik oluşu hem de derinin frajil oluşu deriden giren mikroorganizmalarla sepsis riskini beraberinde getirir (Tablo 3).

Çevre nemini düzenleme hem prematürelere hem de yeni doğanda transepidermal su kaybını azaltır ve deri hidrasyonunu sağlar. Transepidermal sıvı kaybı, stratum korneum geliştikten sonra azalır, ancak bu da 4 haftayı alır<sup>5</sup>.

Prematürelere kuru, fissürlü deriye vazelin veya lanolin bazlı kremler verilebilir. Ancak bunların koruyucu madde içermemelerine dikkat edilmelidir.

Yeni doğanda epiderminin inceliği ve transepidermal sıvı kaybı, bariyer fonksiyonunu zayıflatmakta, bu da dışarıdan gelen madde absorpsiyonunu kolaylaştırmaktadır. Bu özellik, perkutan absorpsiyon olarak tanımlanmakta ve yeni doğan, topikal uygulanan maddelerle toksisite riski ile karşı karşıya kalmaktadır. Bu, beş faktöre bağlıdır:

1. Birim ağırlığa düşen vücut yüzey alanı yüksektir.
2. Metabolizma
3. Salgılama
4. Dağılım
5. Protein bağlama özelliği bakımından erişkinden farklıdır<sup>5</sup>.

Özellikle prematürelere, epidermiste enzimatik aktivitenin düşük oluşu nedeniyle uygulanan maddelerin deaktivasyon ve detoksifikasyonu yapılamamakta, direkt olarak değişmeden kana karışmaktadır<sup>4</sup>.

Perkutan absorpsiyon, bir fenomen olarak 1971'de tanımlanmıştır. Fenilefrin göz damlasının uygulanmasından sonra yeni doğan da periorbital bölgede vasokonstriksiyona bağlı palor görülmüş ve bu tablo "rakun yüzü" olarak bildirilmiştir. Perkutan absorpsiyonun yeni doğanda yüksek oluşu, bazen avantajlı da olabilmektedir. Örneğin, topikal lidokain prematüre deride daha fazla etkilidir. Yine prematürelere pulmoner fonksiyon düşük olduğunda oksijen, perkutan da verilebilmektedir<sup>4</sup>.

Ancak derinin tüm yüzeyine uygulanacak herhangi bir madde, aynı nedenden dolayı tehlikeli olabilmektedir. Yeni doğanda ve özellikle prematürelere kullanılmaması gereken maddeler arasında neomisin, borik asit, rezorsinol (Castellani boyası), gamma benzen heksaklorid, benzil alkol, benzil benzoat, salisilik asit yer almaktadır (Tablo 4). Yine prematürelere riskli görülen madde-

ler, anilin boya ları, heksaklorofen, alkol ve kortikosteroid olarak bildirilmiştir<sup>3,4</sup>.  
<sup>6</sup>. Amerika'da yapılan bir çalışmada, 1 aylık çocukları olan ebeveynlerin, bu sü-  
 re içinde çocuklarına topikal uyguladıkları maddelerde ortalama 48 farklı kim-  
 yasal maddenin bulunduğu tespit edilmiştir<sup>7</sup>.

Yeni doğanda iyoda maruz kalma, plazma ve üriner iyodu yükseltmekte, ge-  
 çici hipotiroksinemiye veya hipotiroidi ve guatra yol açmaktadır. Yeni doğanda  
 bir kez % 1'lik povidon – iyot solusyonunun göbeğe uygulanması sonucu plaz-  
 ma iyotunun 24 saat içinde yükseldiği saptanmıştır<sup>8</sup>. İlk 2 haftada topikal povi-  
 don-iyot uygulanan 47 yeni doğanda geçici hipotiroksinemi % 66 oranında bu-  
 lunmuştur<sup>9</sup>. Hipotiroksinemi, tedavi gerektirmeyen bir tablo olmasına rağmen  
 prematürelde serebral felç riskini 4-10 kat artırmaktadır.

Deri antisepsisinde iyoda göre daha güvenli ve etkili madde klorheksidin'dir.  
 % 0,5'lik klorheksidin, % 10'luk povidon-iyota göre daha az risklidir. Gram + ve  
 (-) bakterilere ve mayalara karşı etkili olup deriye güçlü bir şekilde bağlanır. Bu  
 nedenle sistemik toksik etkisi yoktur. Ancak preparatlarda alkolle birlikte bu-  
 lunması açısından risk taşımaktadır<sup>10</sup>.

Yine en güvenli ve etkili maddeler arasında beyaz vazelin ve çinko oksit sa-  
 yılabilir. Ancak vazelin, yağlı bir yapıda olduğu için derinin hava almasını önler  
 ve fototerapi altında uygulanırsa yanıklara neden olabilir<sup>11</sup>.

**Tablo 1: Yenidoğan (YD) ile Prematüre Derisi Arasındaki  
 Histolojik Farklılıklar<sup>4</sup>**

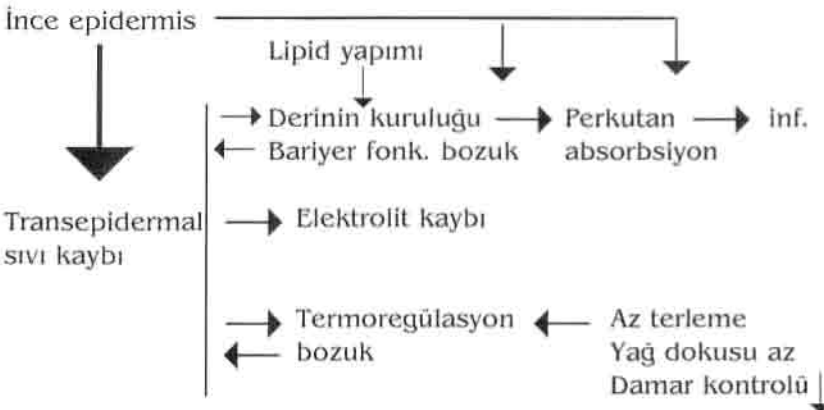
	<b>YD</b>	<b>Prematüre</b>
Epidermis kalınlığı	50 µM	27,4 µM
Str. Korneum kalınlığı	16 hücre	Birkaç hücre
Keratin filamentleri	Normal	Küçük demetler
Melanozom	Az	YD'nın 1/3'ü
Dermoepidermal bileşke	Düz	Düz
Papiller kollajen	Normal	Ödemli
Retiküler kollajen	Küçük demetler	Daha küçük lifler
Elastik lifler	İnce	EM ile görülür
Dermis hücreleri	Fibroblast ↑	Fibroblast ↑ ↑

**Tablo 2: Yenidoğan derisinin fizyolojik özelliği**

Yenidoğan  
İnce epidermis

**Tablo 3: Prematüre derisinin fizyolojik özelliği**

Prematüre



**Tablo 4: Yenidoğan derisinde topikal uygulama ile toksik etki yapan maddeler<sup>6</sup>**

<b>Bileşik Adı</b>	<b>Kullanımı</b>	<b>Toksosite</b>
Anilin	Kumaş boyası	Methemoglobinemi, ölüm
Fenoller		
Heksaklorofen	Topikal antiseptik	Ensefalopati, ölüm
Resorsinol	Topikal antiseptik	Methemoglobinemi
Pentoklorofenol	Dezenfektan	Taşikardi, metabolik asidoz, ölüm
Borik asit	Bebek pudrası	Kusma, diare, eritrodemi, ölüm
Gamma Benzen		
Hekzaklorid	Gale ilacı	Nörotoksosite
Salisilik asit	Keratolitik	Metabolik asidoz
İsopropil alkol	Topikal antiseptik	Deride hemorajik nekroz
Silver sulfadiazin	Topikal antibiyotik	Kernikterus, arjiri
Üre	Keratolitik	Üremi
Povidin-İodin	Topikal antiseptik	Hipotiroidi, guatr
Neomisin	Topikal antibiyotik	Nöral sağırlık
Kortikosteroid	Topikal antiinflamatuvar	Deri atrofisi, adrenal supresyon
Benzokain	Mukozal anestetik	Methemoglobinemi
Prilokain	Epidermal anestetik	Methemoglobinemi
Metilen mavisi	İşaretleyici	Methemoglobinemi

**Kaynaklar**

1. Larsen WJ: Human Embryology. Churchill Livingstone Inc. New-York, 1993, s. 419 – 433.
2. O’Rahilly, Müller F: Human Embryology and Teratology 2. Ed. Wiley-Liss, New-York, 1996 s. 149-158.
3. Atherton DJ: The Neonate. Textbook of Dermatology Eds: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM. Vol I. 6.Ed. Blackwell Sci, Oxford, 1998.
4. Wagner AM, Hansen RC: Neonatal skin and skin disorders. Pediatric Dermatology Eds: Schachner LA, Hansen R.C. 2. Ed. Vol. I, Churchill – Livingstone Inc, New York, 1995.
5. Weston WL, Lane AT: Neonatal Dermatology. Fitzpatrick’s Dermatolog in General Medicine. Eds: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB. Vol. II. 5 Ed. Mc Graw –Hill, New-York, 1999.



6. Siegfried EC: Neonatal skin and skin care. *Dermatologic Clinics, Pediatric Dermatology*. Vol. 16, 3 : 437 – 446, 1998.
7. Cetta F, Lambert GH, Ros SP : Newborn chemical exposure from over-the-counter skin care products. *Clin. Pediatr*, 30: 286-289, 1991.
8. Pyati SP, Ramamurthy RS, Krauss MT: Absorption of iodine in neonate following topical use of povidine iodine. *J. Pediatr*. 91 (5): 825-828, 1977.
9. Gordon CM, Rowitch DH, Mitchell ML: Topical iodine and neonatal hypothyroidism. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med*. 149 : 1336, 1995.
10. Rutter N : Percutaneous drug absorption in the newborn : Hazards and uses. *Clin. Perinatol*. 14 (4) : 911, 1987.
11. Nopper AJ, Horii KA, Sookdeo – Drost S : Topical ointment therapy benefits premature infants. *J. Pediatr*. 128 : 660, 1996.

## YENİDOĞANIN ENFEKSİYONLARI

Yard. Doç. Dr. Deniz YÜCELTEN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dermatoloji Anabilim Dalı

---

**E**nfeksiyonlar yenidoğan döneminde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu dönemdeki ölüm nedenlerinin %30-40'ını enfeksiyonlar oluşturur.<sup>1</sup> Yenidoğan dönemindeki enfeksiyon sadece kısa dönemdeki etkileri nedeni ile değil uzun vadedeki sonuçları ile de toplum sağlığı için önemli bir problem yaratır.

Yenidoğan döneminde görülebilen enfeksiyonlar başlıca 3 mekanizma ile gelişir:<sup>2</sup>

1- In utero enfeksiyon:

- Transplental geçiş (TORCH grubunda yer alan enfeksiyonlar)
- Genital ya da periton içi organlardan direk komşuluk yolu ile geçiş
- İnvazif girişimler yolu ile geçiş

2- Doğum esnasında geçiş

3- Doğum sonrası dönemde geçiş (hastanede ya da evde)

In utero enfeksiyon embriyonun rezorpsiyonu, düşük, ölü doğum, malformasyon, büyüme geriliği, prematürite, konjenital hastalık, neonatal ölüm, kronik postnatal enfeksiyon veya normal bebek ile sonlanabilir. Doğumda ya da sonrasında edinilen enfeksiyonun sonuçları ise erken neonatal ölüm ya da persistan postnatal enfeksiyon olabilir.<sup>2</sup>

Gerek hamilelik süresince geçen gerekse doğum esnasında geçen enfeksiyonun bulguları geç ortaya çıkabilir. Bebek doğumda normal görünse de belirti ve bulgular haftalar, aylar hatta yıllar sonra görülebilir. Bebek etkilenmiş olduğu halde gelişim, zeka, işitme veya görme gibi bazı parametreler yenidoğan döneminde değerlendirilemezler ya da enfeksiyon bulguları HIV enfeksiyonunda olduğu gibi zaman içinde immün yetmezliğin gelişmesi ile ortaya çıkabilir. Bulgular ancak çocuk büyüdükçe ortaya çıkabileceğinden hamileliğinde enfeksiyon öyküsü olan annelerin bebekleri uzun dönemde de takip edilmelidir.<sup>2</sup>

Yenidoğan döneminde deriyi etkileyebilen enfeksiyonlar her türlü etken ile ortaya çıkabilir. Bunlar bakteriyel, viral, protozoal, fungal ya da parazitik ajanlar olabilir.<sup>3-11</sup>

#### **A- Bakteriyel:**

Staphylococcus aureus  
Streptococcus (A ve B grubu)  
Haemophilus influenzae  
Chlamydia trachomatis  
Escherichia coli  
Klebsiella pneumoniae  
Listeria monocytogenes  
Pseudomonas aeruginosa  
Sifiliz  
Konjenital tüberküloz  
Borrelia burgdorferi

#### **B- Viral:**

Sitomegalovirüs  
Herpes simpleks  
Varisella  
HIV  
Rubella

#### **C- Protozoal:**

Toksoplazma

#### **D- Fungal:**

Kandidiyazis  
Aspergillus flavus  
Malassezia furfur  
Rhizopus microsporus

#### **E- Parazitik:**

Uyuz

#### **Stafilokoksik Enfeksiyonlar:**

Stafilokokların rol oynadığı enfeksiyon tabloları:

- 1- Stafilokoksik püstülozis
- 2- Büllöz impetigo
- 3- Stafilokoksik haşlanmış deri sendromu (SHDS)
- 4- Periporit ve ter bezi absesi
- 5- Mastit ve meme absesi
- 6- Omfalit
- 7- Nekrotizan fasiit

8- Toksik şok sendromu<sup>12</sup>

9- Sepsis.

Bu enfeksiyon tablolarının bir kısmı lokalize enfeksiyon tablosu şeklinde seyrederek. Bir kısmı ise ciddi komplikasyonlara ve ölüme neden olabilir. En sık görülen stafilokoksik enfeksiyon impetigodur. Bu tabloların bir kısmı (nekrotizan fasiitis, mastit gibi) stafilokok dışı patojenlere bağlı olarak da gelişebilir.

**Stafilokoksik püstülozis**

Eritemli zeminde milimetrik büyüklükte vezikülopüstüler lezyonlardır. İlk olarak periumbilikal bölge ve bez bölgesinde görülürler. Daha sonra genişleyerek büller oluşturabilirler.<sup>13</sup>

**Büllöz impetigo**

Sıklıkla yenidoğan döneminde görülür. Stafilokoklar dışında nadir olarak streptokoklar ve gram negatif bakteriler de etken olabilir. Yaşamın 2.-3. günü bile başlayabilir. Lezyonlar eritemli zeminde vezikül, püstül ve büllerden oluşur. Büllöz lezyonlar patlayarak yüzeysel erozyonlar oluşturabilir. Lezyonlar genellikle vücudun nemli bölgelerindedir (bez bölgesi, aksilla, boyun). Daha ileri yaşlarda görülen impetigo kontagiosumdaki karakteristik bal rengi krutlar daha nadirdir. Erozyonların çevresinde halka şeklinde deskuamasyon olabilir. Yenidoğan ünitelerinde epidemikler halinde (bazı bebeklerde SHDS olarak ) görülebilir. Her iki tablodan da epidermolitik toksin üreten S.aureus suşları sorumludur. Genellikle bu tip epidemiklerde yenidoğan ünitelerinde çalışan tıbbi personel taşıyıcı rol oynar. Büllöz impetigo genellikle epidermise sınırlı bir enfeksiyondur ve sistemik bulgular yoktur. Ancak sistemik antibiyotikler erken dönemde verilmelidir . Tedavi edilmeyen olgularda ve hatta bazen sistemik antibiyotik tedavisine rağmen akciğer absesi, pnömoni ya da osteomyelit gibi önemli komplikasyonlar gelişebilir ve ölüme sonlanabilir.<sup>4,7,14</sup>

**Stafilokoksik haşlanmış deri sendromu (SHDS- Ritter sendromu)**

Faj grubu II stafilokokların salgıladığı epidermolitik toksin bu tabloya neden olur. Bu ekzotoksin fokal bir odaktan (meme, göbek, konjonktiva, sünnnet yeri, herniyorafı yeri gibi ) kan dolaşımı yolu ile deriye ulaşır. Çok az sayıda organizma bile bu tabloyu ortaya çıkartabilir. Genellikle toksinin metabolizmasının ve atılımının daha yavaş olduğu yenidoğan döneminde görülür. Doğumdan birkaç saat sonra bile başlayabilir. Böbrek yetmezliği ya da immünyetmezliği olan çocuklarda daha ileri yaşlarda da görülebilir. Önce soluk skarlatiniform bir eritem gelişir. Lezyonlar ilk olarak yüz ortası, aksilla ve inguinal kıvrımdan başlar. Deri dokunmakla hassastır. Daha sonra eritem daha yaygınlaşır ve koyulaşır. Ödem gelişir. Deri yüzeyi önce kırıksık bir görünüm alır, daha sonra üst epidermis geri-

de ıslak ve yüzeysel bir erozyon bırakarak ayrılır. Ateş vardır ve bebek sıkıntılıdır. Tablo antibiyotiklerle hızla geriler. Ancak bazen antibiyotiğe rağmen mortalite geliştiği bildirilmiştir. Ayırıcı tanıda diğer büllöz hastalıklardan belirgin büllerin olmaması ile, diğer eritrodermik tablolardan deri hassasiyeti ve ödemi nedeni ile ayrılabilir. Zaman zaman TEN tablosundan ayırt edilmesi zor olabilir. Ancak mortalitesi yüksek olan bu tablo yenidoğan döneminde çok nadir ortaya çıkar ve şiddetli mukozal tutulum gösterir. SHDS tablosunda ise mukozal tutulum yoktur. Ayırıcı tanı gerekirse histopatolojik olarak yapılabilir. Tedavide penisilinaza dirençli penisilinler, sefalosporinler ya da sodyum fusidat kullanılabilir.<sup>3,4</sup>

Kliniği SHDS'a benzeyen ancak *Pseudomonas putida*'nın etken olduğu bir tablo bildirilmiştir.<sup>13</sup>

### **Periporit ve ter bezi absesi**

Sıklıkla miliaria zemininde gelişir. Ter bezi abseleri furonkül ile karışabilir. Ancak hassasiyet ve ısı artışının olmaması ve furonküle olduğu gibi uç vermesi nedeni ile ayırt edilebilir.<sup>4</sup>

### **Mastit ve meme bezi absesi**

Doğumdan 5-20 gün sonra tek memede şişlik, eritem ve fluktuasyon ile başlar. Bakteriler duktustan girerler. Ateş eşlik edebilir. Stafilokoklar dışında streptokoklar ve gram negatif bakteriler de neden olabilir. Minyatür pubertede görülen meme hipertrofisi ile karışabilir. Ancak bu tabloda eritem ve fluktuasyon yoktur.<sup>4,14,16</sup>

### **Omfalit**

Göbekte eritem ve endürasyon vardır. Sepsis, peritonit, tetanoz ve nekrotizan fasiitis gibi komplikasyonlar gelişebilir.<sup>4,14</sup>

### **Nekrotizan fasiitis**

Fasiyal yüzeyler boyunca hızla yayılan ve deri, subkutan doku ve hatta kas nekrozuna yol açabilen bir tablodur. A ve B grubu streptokoklar, *Stap. aureus*, *E.coli* etken olabilir. Çoğu zaman aerob ve anaerob bakteriler sinerjistik rol oynarlar. Nekrotizan fasiitis selülit tablosu gibi başlar. Ancak bebeğin genel durumu kliniği ile orantısız şekilde son derece toksiktir. Alan oldukça endüredir. Purpura ve büller gelişir. Bunu nekroz takip eder. Kutanöz sinir hasarı sonrası deri anestezisi gelişebilir. Krepitasyon ve gaz olabilir. Yenidoğan döneminde sıklıkla omfalit, skalp elektrot yerleri, sünnet yeri, doğum travması bölgeleri gibi cerrahi travma yerleri giriş yerlerini oluşturur. Çok nadir olarak spontan gelişir. Erken cerrahi tedavi gereklidir. Antibiyotikler tek başına yetersizdir.<sup>4</sup>

### Konjenital sifiliz

Geçiş transplasental ya da doğum esnasında olabilir. Göğüste lezyon yoksa emzirme ile geçiş görülmez. Annede sifiliz ölü doğuma, prematür doğuma, konjenital enfeksiyona veya neonatal ölüme yol açabilir. Konjenital enfeksiyonun bulguları erken (2 yaş öncesi) ya da geç ortaya çıkabilir (2 yaşından sonra ). Annenin sifiliz dönemi ile bebeğe geçiş riski doğrudan ilişkilidir. Erken sifilizli annelerin bebeklerinin hemen tümü enfekte olur iken geç sifilizli annelerin bebeklerinin ancak %10'unda konjenital sifiliz geliştiği bildirilmiştir. Hamileliğin 18.haftasından önce geçiş ve bebekte henüz enflamatuvar yanıt gelişmediğinden bebeğin etkilenmesi beklenmez. Konjenital sifiliz olan bebeklerin %60'ı doğumda asemptomatiktir. Semptomatik olgularda da bulgular hafif ve nonspesifik olabilir. Bu nedenle tanı gecikebilir. Yaşamın ilk yılında bebeklerin %80'inde tanının atlandığı bildirilmiştir. Tedavi edilmeyen konjenital sifilizli bebeklerin %25'i ölür, yaşayabilenlerde de önemli sekeller kalabilir. Annenin hamilelik döneminde tedavisi ise bebekte konjenital sifiliz gelişimini %98 oranında engelleyebilir. Tedavinin başarısı annenin sifiliz dönemi ve gestasyonel yaş ile ilişkilidir. Birinci dönemde tedavi başarısı %100 iken ikinci dönemde %95'tir. Hamileliğin son ayında uygulanan tedavi bebekte enfeksiyonu engellemeyebilir.<sup>5,17</sup>

Erken konjenital sifilizin bulguları edinsel sifilizin 2.dönem bulgularına benzerlik gösterir. Erken konjenital sifiliz bulguları düşük doğum ağırlığı, hepatosplenomegali, anemi, sarılık, trombositopeni, respiratuvar yetmezlik, rinit, lenfadenopati, nörosifiliz, psödoparalizi ve deri lezyonlarıdır. Deri lezyonları makülopapül, kondiloma lata ve müköz plak, ülserler, püstüller, büller, peteşi, deskvamatif dermatit ve paronişi şeklinde olabilir.<sup>5,5</sup>

Rinit ("snuffles"), konjenital sifilizin en sık mukozal bulgusudur. Etkilenen bebeklerin %73'ünde vardır. Genellikle yaşamın 2-3.haftasında başlar ve sifilizin en erken bulgusu olabilir. Başlangıçta ince mukoid bir nazal akıntı vardır. Daha sonra pürülan ve kanlı bir görünüm kazanır. Nazal mukozanın obstrüksiyonuna ve ülserasyona yol açabilir. Semer burun deformitesi gelişebilir.<sup>3,5</sup>

Deri lezyonları semptomatik bebeklerin yaklaşık %50'sinde görülür. Deri lezyonları doğumda mevcut olabilir ya da daha sık olarak 2.-6.haftalarda ortaya çıkar. Makülopapüler lezyonlar en sık görülen deri bulgusudur. Bakır-kırmızı renkli, skuamli ya da skuamsız olabilen bu lezyonlar en sık olarak yüz, avuç içi ve ayak tabanında ve bez bölgesinde görülürler. Bazen annüler ya da korimbiform görünüm alırlar. Birinci haftada ortaya çıkabilirler. Bu lezyonlar ortaya çıktıktan sonra aylarca sebat edebilirler. Kondiloma lata, müköz plaklar, el-ayak parmakları ve ağız kenarlarında püstüller görülebilir. Ağız çevresinde yerleşen lezyonlar ülser olabilirler ve fibrozis ile iyileşerek skar oluşturabilirler(sifilitik ragadlar, "Parrot's lines"). Avuç içi ve ayak tabanında ve daha seyrek olarak jeneralize dağılım gösteren hemorajik büller nadir görülen deri bulgularıdır ancak pa-

tognomonik lezyonlardır (sifilitik pemfigus).<sup>3,6</sup>

Kemik tutulumu olguların %78'inde mevcuttur ancak çoğunlukla asemptomatiktir. Çoğu olguda tedavisiz de iyileşme görülür. Özellikle uzun kemikler etkilenir.<sup>5</sup>

Lenfadenopati olguların yarısında vardır ancak belirgin değildir. Ağrısız, sert, fiks olmayan epitroklear lenfadenopati konjenital sifiliz için karakteristiktir. Nörosifiliz sifilitik bebeklerin %40-60'ında mevcuttur ancak sadece %10'u semptomatiktir.<sup>5</sup>

Tanı fiziksel bulgu yok ise zordur. Standart serolojik testler IgM ve IgG'yi birlikte ölçerler. Maternal IgG antikoları plasentayı geçerek bebeğe ulaşırlar. Bebeğe enfeksiyon yok ise nontreponemal testler 3-6 ay, treponemal testler 6-12 ay sonra negatifleşirler. Bu nedenle bebekte doğumda bu testlerin pozitifliği çok anlam taşımamaktadır. Ancak titreler annenin titresinden 4 kat fazla ise ya da zaman içinde artmakta ise anlamlı olabilir ve bebekte yeni enfeksiyon olarak yorumlanabilir. Bebeğe yeni enfeksiyonu gösteren fetal IgM antikoları enfeksiyondan 2-3 ay sonra ortaya çıkarlar. Bu nedenle enfeksiyonun bebeğe geçişi doğumdan hemen önceki dönemde ise bu antikolar doğumda negatif olarak saptanabilirler. Negatif IgM konjenital sifilizi ekarte ettirmez. Ancak bebekte IgM pozitif ise tanısaldır. En duyarlı testler Captia (IgM) enzim immunoassay ve 19S (IgM) FTA-Abs testleridir. Spiroketin mukokutanöz lezyonlarda, nazal sekresyonda ya da umbilikal kordda karanlık saha mikroskopisi, spesifik immunfloresan, spesifik boyalar (gümüşleme), PCR ya da tavşan infektivite testi (en duyarlı test) ile gösterilmesi de tanısaldır. Çoğu asemptomatik olmakla birlikte kemik tutulumunun olguların %78 'inde görülebilmesi nedeni ile konjenital sifiliz tanısı için uzun kemik grafilerinin çekilmesi de önerilmektedir.<sup>5,17,18</sup>

Sifilizi olan annenin tedavisi hamile olmayan kişilerle aynıdır. Hastanın evresine uygun tedavi yapılması önerilmektedir. Ancak penisilin allerjisi olan kişilerde penisilin dışı tedavi önerilmemektedir. Bu kişilerde desensitizasyon ile penisilin tedavisi önerilmektedir. Bebeğin tedavisi ile ilgili öneriler de CDC ve WHO tarafından ayrıntılı olarak belirtilmiştir.<sup>10,20</sup> Anneye önerilen şekilde tedavi uygulanmasına rağmen tedavinin başarısızlıkla sonlandığı olgular bildirilmiştir.<sup>21,22</sup> Bu nedenle tedavi sonrasında da anne ve bebeğin yakın serolojik takibi gereklidir.

### Listeriyozis

Etkeni *Listeria monocytogenes* isimli Gram pozitif bir basildir. Bulaşım yolu kontamine yiyeceklerdir. Yenidoğan döneminde nadir görülen ancak ciddi komplikasyonlara yol açabilen bir tablodur. Hamile kadında nonspesifik ve hafif bulgularla seyreden grip benzeri bir tabloya neden olur. Ancak bebekte transplasental enfeksiyonla ciddi bulgular ortaya çıkar. Erken prezente olan formunda prematür doğum görülebilir ve mortalite oranı yüksektir. Çok sayıda or-

ganda milier granülomlar görülür. Deride de çevresinde eritemli halka olan 1-2 mm çaplı gri-beyaz renkli papül ya da püstüller, purpura veya morbilliform döküntü görülebilir. Geç prezente olan formu ise daha sık görülür ve doğumdan 1-2 hafta sonra menenjit bulguları ile seyredir. Tedavide ampicillin veya penisilin gentamisin veya kanamisin ile birlikte kullanılır.<sup>4</sup>

### Sepsis

Her 1000 yenidoğandan birinde ve her 1000 prematüreden dördünde sepsis tablosu görüldüğü bildirilmiştir. Günümüzde B grubu streptokoklar ve E.coli neonatal sepsis olgularının %70'inden sorumludur.<sup>2,16</sup> Yenidoğan döneminde sepsis tablosunda görülebilecek semptom ve bulgular hipertermi, hipotermi, respiratuar yetmezlik (apne, siyanoz), sarılık, hepatomegali, anoreksi, kusma, abdominal distansiyon, ishal, irritabilite, emme bozukluğu, deri lezyonları olarak özetlenebilir.<sup>14,16</sup>

Bu bulgulardan en sık görülenler hiper / hipotermi ve solunum yetmezliğine ait bulgulardır.<sup>2,16</sup> Yenidoğanda sistemik enfeksiyon / sepsis tanısı zordur. Enfeksiyon / sepsise ait erken klinik semptom ve bulgular nonspesifik ve hafif olabilir. Ayrıca enfeksiyon ve enfeksiyon dışı nedenler benzer bulgular verebilir. Örneğin letarji, beslenme bozukluğu, solunum yetmezliği, sarılık, kusma, ishal gibi bulgular enfeksiyon tablosuna özgü değildir ve enfeksiyon dışı nedenlerle de görülebilir. In utero enfeksiyon, doğum esnasında edinilen enfeksiyon ve postnatal enfeksiyon bulguları da birbirine benzerlik gösterebilir. Örneğin hepatosplenomegali, pnömoni, purpura, meningoensefalit gibi bulgular hem intrauterin enfeksiyonlarda hem de bakteriyel sepsis tablosunda görülebilir ve özgün değildir. Bu nedenlerle sepsis tanısı özellikle erken dönemde oldukça zordur ve bebeğin dikkatli fizik muayenesini, vital bulguların yakın takibini, laboratuar parametrelerin takibini ve anneye ait detaylı öyküyü gerektirir.

Rutin laboratuar bulguları da sepsis tanısında çok yardımcı değildir. Yenidoğan döneminde lökosit sayısı oldukça değişkendir ve ancak  $\text{mm}^3$ 'te 30000'den fazla ya da 5000'den az olan lökosit sayıları anlam taşır. Yine çomak / nötrofil oranı 0,2-0,3 'den büyük ise anlamlıdır. Sedimentasyon, CRP, haptoglobulin, nitroblue tetrazolium testleri özgün değildir ve tanıda yardımcı olmaz. Serum IgM düzeyleri enfeksiyonlarda yüksek saptanabilmektedir (gerek transplasental gerekse postnatal enfeksiyonlarda). Ancak tüm enfekte bebeklerde IgM düzeyleri yüksek değildir ve IgM'si yüksek olan bazı bebeklerde de enfeksiyon bulgusu yoktur.<sup>2,16</sup>

Kesin tanı organizmanın kan veya diğer bölgelerden alınan kültürlerde izole edilmesi ile mümkündür. Bu amaçla periferik venden kan örnekleri, idrar (tercihan perkütan mesane aspirasyonu), BOS, gastrik aspirasyon materyali, deri lezyonu (vezikül ise vezikül sıvısı, diğer lezyonlarda biyopsi materyali) kullanıla-



bilir. Antijenin immünelektroforez, immunoassay ya da immunfloresan gibi yöntemlerle ya da etkenin elektron mikroskopisi veya PCR ile gösterilmesi tanıda değerli ve gelişmekte olan tekniklerdir.<sup>2,16</sup>

Çoğu spesifik serolojik testler IgG antikorlarını ölçerler. Anneden pasif olarak geçen antikorları bebekte enfeksiyon nedeni ile üretilen antikorlardan ayırt edebilmek için serolojik testler bebekte 6 hafta ara ile iki kez tekrarlanmalıdır. IgM antikor varlığı bebekte enfeksiyon bulgusu olarak yorumlanabilir. Ancak günümüzde güvenilirliği ve duyarlılığı kanıtlanmış testlerin sayısı sınırlıdır.<sup>2</sup>

Kültür sonuçlarının hemen alınamaması bazen de kültürde üreme olmaması nedeni ile tanı ve tedavi daha da zorlaşır ve gecikir. Bu durumda doktorun gecikme nedeni ile ortaya çıkabilecek ciddi komplikasyonları gözönüne alarak klinik önsezisine dayanarak bir karar vermesi ve kültür sonuçlarını beklemeden tedaviye başlaması gerekebilir.

Yenidoğan döneminde sepsisin tedavisi ve uygun antibiyotik seçimi de tanısı kadar güçtür. Tedaviyi yönlendirecek olan doktorun:

- 1- Yenidoğan ünitesindeki enfeksiyonlar,
- 2- Sık izole edilen patojenlerin duyarlılığı,
- 3- Yenidoğanda antibiyotik farmakokinetiği ve
- 4- Annedeki enfeksiyonlar, doğum süreci ve anneye verilmiş olan antibiyotikler konusunda bilgi sahibi olması gerekir.<sup>16</sup>

Prensip olarak direnç gelişimine engel olmak amacı ile az sayıda antibiyotik, mümkünse tek antibiyotik verilmesi önerilmektedir. Ancak sepsis tablosu var ise ve kültür sonuçları hemen alınamıyorsa ya da tek ilaçla eradike edilemeyecek bir patojen ürediyse iki ilaç kullanılabilir.

## **TORCH**

Birinci, ikinci ya da üçüncü trimesterde transplasental geçiş yolu ile bebeği enfekte edebilen enfeksiyonlar bu grupta yer alır. Bazı kaynaklarda konjenital enfeksiyon tanımı da kullanılmaktadır. TORCH grubunda yer alan etkenler Toksoplazma, Other (=Diğer:Syphilis), Rubella, Cytomegalovirus, Herpes simpleks virüstür. Ancak transplasental enfeksiyona neden olabilen Listeria, HIV, Parvovirüs, Coxsackie, Epstein-Barr virüs, Varisella-Zoster virüs, Mikobakteri, enterovirüsler ve Hepatit virüslerinin de Other(Diğer) grubu içine katılması önerilmektedir. Bu etkenlerin bir kısmı doğum sırasında ya da doğum sonrası dönemde de geçiş gösterebilir.<sup>23</sup>

TORCH enfeksiyonlarında görülebilen bulgular hepatosplenomegali, pnömoni, kemik lezyonu, anemi, büyüme geriliği, sarılık, peteşi-ekimoz, mikrosefali-hidrocefali, intrakranyal kalsifikasyon, miyokardit ve kardiyak anomaliler, korioretinit, keratokonjonktivit, katarakt, glokom ve nonimmün hidropstur.<sup>23</sup>

Bunlardan hepatosplenomegali, pnömoni, kemik lezyonu, ve anemi en sık

görülen bulgulardır. Ancak daha önce sepsis tablosunda da belirtildiği gibi bu bulguların bir kısmı enfeksiyon dışı nedenlerle de görülebilir bir kısmı ise hem intrauterin enfeksiyonlarda hem de postnatal enfeksiyonlarda görülebilir. Ayrıca bulguları intrauterin enfeksiyonu taklit eden ve mikrosefali, intrakraniyal kalsifikasyon ve santral sinir sistemi tutulumu ile prezente olan otozomal resesif geçişli bir tablo tanımlanmıştır (Bedouin Ailesi).<sup>24,25</sup> Tanıyı güçleştiren bir diğer faktör de olguların önemli bir kısmının asemptomatik olmasıdır. Yine sadece tek bulgunun olduğu tablolar tanımlanmıştır (örneğin CMV enfeksiyonu tek başına büyüme-gelişme geriliği ile seyredabilmektedir). Bu nedenle doğru tanı yüksek oranda şüpheyi gerektirir.

Çok farklı patojenler TORCH tablosuna neden olabilmektedir ve bu enfeksiyonlarda bulgular da birbirine benzerlik göstermektedir. Ancak bazı semptom ve bulgular bazı enfeksiyonlar için daha özgündür:<sup>23</sup>

<b>Rubella</b>	: Purpura, kalp anomalisi, kemik lezyonu, glokom, katarakt
<b>CMV</b>	: Mikrosefali, periventriküler intrakraniyal kalsifikasyonlar, purpura
<b>Toksoplazma</b>	: Hidrosefali, yaygın intrakraniyal kalsifikasyonlar, korioretinit
<b>Herpes</b>	: Veziküller, keratokonjonktivit, SSS bulguları
<b>Sifiliz</b>	: Mukokutanöz lezyonlar, ekzematize lezyonlar, osteokondrit, periostit
<b>Varisella</b>	: Skarlar, ekstremitte deformiteleri

Konjenital enfeksiyon tanısında aile ve anne öyküsünün detaylı olarak alınması gereklidir. Annenin önceki doğumları, ilaç öyküsü, cinsel eşe ait bilgiler, seyahat öyküsü ve kan transfüzyonu öyküsü sorgulanmalıdır.<sup>23</sup>

Yenidoğanların kord kanında yapılan bir çalışmada IgM düzeyleri %4'ünde yüksek olarak saptanmıştır. Bunların %30'unda bu yüksekliğin enfeksiyona bağlı olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle normal IgM düzeyleri enfeksiyonu ekarte etmez. Ancak IgM düzeyleri yüksek saptanırsa bebeğin enfeksiyon açısından araştırılması önerilmektedir. Konjenital enfeksiyonun tanısı için kullanılacak tetkiklere ait bir şema önerilmiştir (Tablo I).<sup>23</sup>

Ultrason ve amniyosentez ile fetal kan materyalinin incelenmesi prenatal tanıda gelişmekte olan umut verici yöntemlerdir.<sup>2,23</sup>

### **Rubella**

Konjenital rubella sendromu olan bebeklerin %20-50'sinde "blueberry muffin" lezyonlar görülür. Trombositopenik purpura nadirdir. Morbilliform döküntü, kutis marmorata, ürtiker, sebore ve hiperpigmentasyon daha geç ortaya çıkan

ve nadir görülebilen lezyonlardır.<sup>3,4,13</sup> Lokalize skleroderma ile prezente olan bir olgu bildirilmiştir.<sup>20</sup>

### **Toksoplazmozis**

Geçiş riski %40 civarındadır. Etkilenen bebeklerin %80'i asemptomatiktir. Semptomatik bebeklerin %25'inde deri lezyonları vardır. "Blueberry muffin" lezyonlar, purpura, skarlatiniform eritem, ürtiker ve veziküler lezyonlar görülebilir.<sup>3,15</sup>

### **Sitomegalovirüs**

Annenin hem primer hem de sekonder enfeksiyonu bebeği etkileyebilir. Geçiş riski primer enfeksiyon ile daha yüksektir (%40). Konjenital enfeksiyonlu bebeklerin %90'ı asemptomatiktir. Bunların %10-15'inde sekeller gelişir.<sup>3,13</sup>

### **Neonatal Herpes**

Neonatal herpes olgularının %80'i tip2 HSV ile gerçekleşir. Geçiş en sık olarak doğum sırasında enfekte genital mukoza ile temas ile gerçekleşir. İntrauterin olarak plasenta yolu ile ya da asendan enfeksiyon yolu ile de neonatal enfeksiyon gerçekleşebilir (%5). Postpartum dönemde de anne ya da diğer bireylerin genital mukoza dışı lezyonları ile temas yolu ile geçiş de olabilir.<sup>3,4</sup> Annenin herpes enfeksiyonu ilk atak ise bebeğe geçiş riski %50'dir. Rekürren ataklarda ise risk %8 civarındadır. Riskin düşük olmasının nedeninin annede mevcut olan ve bebeğe geçen antikörlerin koruyucu rolü olduğu düşünülmektedir. Neonatal herpes lezyonlarının ortaya çıkışı doğumdan sonraki 2-20.günler arasında olabilir(ortalama 6 gün). Ancak enfeksiyon geçişi intrauterin ise lezyonlar doğumda mevcut olabilir. Enfeksiyon başlıca 3 tablo ile prezente olabilir:

- 1- Deri-göz-ağız enfeksiyonu (DGA),
- 2- Santral sinir sistemi enfeksiyonu ± DGA veya
- 3- Yaygın enfeksiyon ± DGA.

Neonatal herpes olgularının %70'inden fazlasında mukokutanöz lezyonlar vardır. Ancak %10'undan az hastada tutulum yalnızca deriyle ya da mukoza ile sınırlıdır.<sup>1</sup> SSS enfeksiyonu ya da yaygın enfeksiyon tablosu olduğu halde DGA enfeksiyonu çok hafif olabilir hatta bazen hiç olmayabilir.

En sık görülen deri lezyonları grup halinde yerleşim gösteren veziküler ya da vezikülopüstüler lezyonlardır. Lezyonlar sıklıkla vertex doğumda kafa bölgesinde makat doğumda ise perianal bölgededir. Skalp, monitör yerleri gibi hasarlı deri bölgeleri sıklıkla etkilenir. Zaman zaman epidermolizis büllözayı taklit eder tarzda yaygın büllöz lezyonlar ve erozyonlar, intrauterin enfeksiyonda ise atrofi ve skarlar görülebilir. Lezyonlar jeneralize ya da zonayı taklit eder tarzda dermatomal dağılım gösterebilir. Bazen tek deri bulgusu soliter bir vezikül olabilir. Daha nadir olarak görülebilen deri lezyonları arasında kalsifikasyon-

lar, purpurik lezyonlar ve vezikül olmaksızın gelişen eritemli maküler lezyonlar vardır. Oral ve konjonktival mukoza sıklıkla etkilenir.<sup>5</sup>

Neonatal herpes mortalitesi yüksek olan bir tablodur ve mortalite SSS tutulumu ya da yaygın enfeksiyonla artış gösterir (%90). DGA enfeksiyonu tedavi edilmediği takdirde olguların %70'inde progresyon gösterir. Enfeksiyonun erken tanınması ve tedavinin erken başlanması ile hastalığın progresyonunun engellenebildiği gösterilmiştir.<sup>27</sup>

Tanıda anne ve eşinde herpes öyküsü sorgulanmalıdır. Ancak neonatal herpesi olan bebeklerin annelerinin %50'sinde herpes öyküsü ya da kliniği yoktur.

Tanıda kullanılacak yöntemler arasında Tzanck smear, viral kültür, PCR, immunfloresan, elektron mikroskopisi, serum antikor düzeyleri ve biyopsi vardır. Bunlardan viral kültür ve PCR duyarlılığı ve özgünlüğü en yüksek testlerdir.<sup>14</sup>

Tedavide vidarabin veya asiklovir kullanılabilir. Bu iki ilacın eşit etkinlikte olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak toksisitesinin daha az oluşu ve uygulanmasının daha kolay olması nedeni ile asiklovir tercih edilmektedir.<sup>27</sup>

Enfeksiyon sonrasındaki ilk ay içinde hastaların %5'inde ciddi %50'sinde ise deri ile sınırlı reküranslar görülebilir. Bu nükslerin 5 yaşa kadar tekrarlayabildiği bildirilmiştir. Neonatal herpes enfeksiyonu geçirmiş hastalarda ilk atak sonrasında baskılama tedavisinin gerekliliği ve etkinliği araştırılmaktadır. Ancak 6 ay içerisinde 3'ten fazla nüksü olan hastalarda asiklovir baskılama tedavisi önerilmektedir.<sup>27</sup>

Öyküde herpes enfeksiyonu tanımlayan ancak doğum esnasında atağı olmayan anneler için vajinal doğum önerilebilir. Ancak bebekten kültür alınması gereklidir. Kültürde üreme olur ise ya da bebekte enfeksiyon bulgusu gelişir ise asiklovir tedavisi önerilmelidir.<sup>20</sup>

Doğum esnasında enfeksiyonu olan annelerde ise ister primer enfeksiyon isterse reküran atak olsun sezaryen doğum önerilmektedir. Yine bebekten kültür alınması ve izlenmesi ve kültür sonuçları pozitif ise ya da bebekte enfeksiyon bulgusu gelişir ise asiklovir verilmesi önerilmektedir. Sezaryen doğum bebeği yine de tamamen korumaz. Neonatal herpesli olguların %20-30'u zaten sezaryen doğumdur. Vajinal doğum kaçınılmaz olarak gerçekleşmişse, reküran ataklarda kültür alarak bebeğin enfeksiyon açısından izlenmesi önerilmekte, primer enfeksiyonda ise enfeksiyon bulgularının gelişmesi beklenmeden bebeğe profilaktik asiklovir başlanması önerilmektedir.<sup>20</sup> Anneden doğum sırasında viral kültürler alınması ya da herpesin tiplendirilmesi gereksiz tetkiklerdir ve önerilmemektedir.

Herpes öyküsü olan bir anneye hamileliğin son dönemlerinde profilaktik asiklovir verilmesi konusunda çalışmalar sürmektedir. Asiklovir C kategorisinde bir ilaçtır ve hamilelikte tıbbi zorunluluk olmadıkça kullanılması önerilmemektedir. Ancak hamileliğin çeşitli dönemlerinde ve değişen dozlarda bir şekilde

asiklovire maruz kalmış olan 1812 bebeğin hiç birinde önemli bir toksisiteye ya da malformasyona rastlanmamıştır.<sup>29</sup> Bu nedenle oldukça güvenli bir ilaç olduğu düşünülmektedir.

Hamilelik döneminde primer enfeksiyon annede yaygın enfeksiyon riski taşıyor ve bebekte neonatal herpes riski yüksektir. Bu nedenle primer atakta asiklovirin kullanılması önerilmektedir.<sup>19</sup>

Yapılan çalışmalarda hamileliğin son haftalarında profilaktik amaçla kullanılan asiklovirin nüks oranını, viral atılımı ve sezaryen indikasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Bu konuda çalışmalar devam etmektedir. Halen profilaktik amaçlı kullanımı önerilmemektedir.<sup>29</sup>

### **Konjenital Varisella**

Erişkinlerin %85'i seropozitifdir. Seronegatif kadınlarda hamilelikte varisella enfeksiyonu gelişme riski 10000 hamilelikte 1 ila 5'tir. Annede varisella gelişir ise fetusun etkilenme riski %25'tir. Hamilelik döneminde geçirilen zona ile bebekte enfeksiyon ise tanımlanmamıştır.

Eğer annede varisella enfeksiyonu hamileliğin 7-20. haftaları arasında gerçekleşir ise hamilelik düşük ile sonlanabilir, fetal varisella sendromu gelişebilir ya da bebek normal olarak dünyaya gelebilir. Enfeksiyona rağmen çoğu bebek normal doğar ve fetal varisella gelişme riski düşüktür(%2). Bulguları, düşük doğum ağırlığı, deri lezyonları, etkilenen ekstremitede hipoplazi, oküler anomaliler, ve santral sinir sistemi (%50) anomalileridir. Etkilenen bebeklerin %70'inde deri bulguları vardır. Etkilenen ekstremitede lokalize deri yokluğu, skarlar (dermatomal), konnektif doku nevusa benzer papüller görülebilir. Doğumda ya da erken çocukluk döneminde görülen zona, intrauterin dönemde geçirilen varisella enfeksiyonunun bulgusu olabilir.<sup>3,4,30,31</sup>

Seronegatif bir hamile kadının enfeksiyonlu biriyle teması olursa Varisella-Zoster İmmünglobulin (VZİG) 3 gün içinde verilmelidir. Hamilelikte varisella pnömonisi mortalite riski yüksek olan bir tablodur. Anneye asiklovir tedavisi verilmesi önerilmektedir.<sup>4</sup>

Annede doğumdan önceki 21 gün içinde varisella gelişir ise yenidoğanda varisella gelişme riski çok yüksektir (%25-60). Perinatal varisella doğumdan sonra 10. güne kadar başlayabilir. Onuncu günden sonra görülen varisella postnatal geçiş gösterir (İnkübasyon dönemi 10-21 gündür.). Neonatal dönemde varisella mortalitesi yüksek olan bir tablodur (%5-30). En yüksek mortalite de annede varisella hamileliğin son 4 gününde ya da doğum sonrası 2 gün içinde gelişir ise görülür. Henüz koruyucu maternal antikolar oluşmamıştır. Bu durumda bebeğe hemen VZİG verilmelidir. Bebekte varisella gelişir ise tedaviye asiklovir eklenmelidir. Neonatal varisella enfeksiyonunda veziküller az sayıda, çok sayıda ya da hemorajik olabilir. Sistemik tutulum görülebilir. Tanıda kullanılan

yöntemler arasında immüofloresan, Tzanck smear, viral kültür, PCR, elektron mikroskopi ve seroloji vardır. Neonatal varisella neonatal herpesse göre mortalitesi daha düşük olan bir tablodur.<sup>3,4</sup>

### Neonatal HIV enfeksiyonu

Geçiş oranı toplumun sosyoekonomik ve kültürel düzeyine paralel olarak %14 ila %40 arasında değişir.<sup>32,33</sup> En sık geçiş yolu intrapartum enfeksiyondür(>%50). Postnatal (%14) ve intrauterin geçiş (%24-50) de tanımlanmıştır.<sup>33</sup> Intrauterin enfeksiyona ait patognomonik bir bulgu yoktur ve malformasyon oranı düşüktür. Neonatal dönemde anneden geçen antikörlerin 18. aya kadar sebat etmesi nedeni ile serolojik tanı mümkün değildir. Bu dönemde PCR, viral kültür ve p24 antijeninin bakılması gibi virüsün direkt olarak gösterilebildiği yöntemler tanı açısından daha anlamlıdır.<sup>33</sup>

Neonatal HIV enfeksiyonunun bulguları bu yaş grubunda sık olarak görülebilen enfeksiyonlar ve ekzama tablolarıdır.<sup>3</sup> Ancak bulgular daha şiddetlidir, daha persistandır ve konvansiyonel tedavilere daha dirençlidir. Ayrıca nadir bazı enfeksiyon tabloları da HIV pozitif çocuklarda görülebilir. Görülebilen enfeksiyonlar impetigo, pamukçuk, tinea, molluskum, uyuz, herpes, siğil, sporotrikoz, histoplazmozis, kriptokokkozis olabilir. Ekzama tabloları içinde ise atopik ekzama, seboreik ekzama, psoriasis, ilaç reaksiyonları yer almaktadır. HIV pozitif bir hastada Gianotti-Crosti sendromu bildirilmiştir.<sup>34</sup> Daha ileri yaştaki HIV pozitif hastalarda sık görülen bir malignite olan Kaposi sarkomu bu yaş grubundaki HIV pozitif hastalarda oldukça nadir olarak görülür.

Perinatal HIV enfeksiyonu riskini azaltmaya yönelik olarak bazı önlemler önerilmiştir:<sup>32</sup>

#### Risk faktörü

Maternal hastalık statüsü

Obstetrik faktörler

Maternal immün yanıt

Emzirme

#### Önlemler

Antiretroviral tedavi (zidovudine)  
A vitamini

Sezaryen doğum  
Erken membranrüptürünün engellenmesi  
İnvazif girişimden kaçınılması  
Vajinal lavaj

HIV hiperimmünglobulin  
Annenin aşılması

Hazır mama verilmesi

Sezaryen doğum, zidovudine tedavisi ve HIV hiperimmünglobulin ile geçişin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Bu konuda çalışmalar sürmektedir.<sup>35-37</sup>

### **Kandidiyazis**

Yenidoğan döneminde kandida enfeksiyonu konjenital ve neonatal olmak üzere iki farklı tablo ile karşımıza çıkabilir. %95 olguda etken *Candida albicans*'tır.<sup>7</sup>

### **Neonatal Kandidiyazis**

Konjenital formuna göre daha sık görülen bir tablodur. Doğum esnasında vajinal kanaldan bulaşır. Lezyonlar yaşamın 2.haftasında ağızda pamukçuk ve/veya arabezi dermatiti olarak ortaya çıkar. Parlak kırmızı lezyonlar, satelit püstüller ve kollaret şeklinde deskuamasyon vardır. Emme ile elde lezyonlar oluşabilir. Sistemik bulgu yoktur ve iyi seyirli bir tablodur. Tanı direk mantar tetkikinde psödohip ve sporların görülmesi ile konur. Topikal antikandidal krem veya oral nistatin suspansiyon ile lezyonlar hızla geriler.<sup>3,7</sup>

### **Konjenital Kandidiyazis**

Intrauterin dönemde asendan yolla bebeğe geçiş gösterir.<sup>3,7</sup> Kandida plasenta bariyerini aşamaz. Amniyon kesesindeki mikroyırtıkların asendan yolla geçişten sorumlu olduğu düşünülmektedir. Annede hamilelikte intrauterin alet ya da servikal sütür var ise konjenital kandidiyazis gelişme riski artar. Lezyonlar doğumda mevcuttur ya da doğumdan sonraki 24 saat içinde ortaya çıkar. Konjenital kandidiyazis tek başına deri tutulumu gösterebileceği gibi sistemik tutulum da gösterebilir. Sistemik enfeksiyonda mortalite yüksek (%50) olduğundan erken tanı önemlidir. Lezyonlar, eritemli maküllerden oluşan yaygın morbilliform döküntü, akral yerleşimli ve bazen yaygın papül ve püstüller, hatta yaygın büller ve infiltrate plaklar şeklinde görülebilir. Sıklıkla başlangıçta bez bölgesinde lezyon yoktur. Ancak zaman içinde eklenebilir. Oral mukoza lezyonları da çok nadir olarak bildirilmiştir. Bazen tek başına tırnak tutulumu görülebilir. Tanı direkt mantar tetkiki ile konulabilir. Sağlıklı, zamanında ve normal doğum ağırlığı olan bebeklerde enfeksiyon çoğu zaman deriye sınırlı kalır ve topikal ilaçlar tedavide yeterli olur. Ancak nadir olarak yaygın enfeksiyon ve ölüm görülebilir.

Sistemik tedavi indikasyonları:

- 1- Solunum yetmezliği mevcut ya da pnömoni veya sepsisin klinik bulguları var,
- 2- Doğum ağırlığı <1500 g ,
- 3- Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ,
- 4- Kateter gibi bir enstrümantasyon mevcut ,
- 5- Kan, idrar ya da BOS kültürleri pozitif veya
- 6- İmmünyetmezlik bulgusu mevcut ise sistemik tedavi indikasyonu vardır.

Sistemik tedavi amfoterisin ve flusitozin ile yapılabilir. İtrakonazolün başarı ile kullanıldığı bildirilmiştir.<sup>5,7</sup>

### **Malassezia furfur püstülozis**

Malassezia furfur kolonizasyonu doğumda başlar. Bu mikroorganizma intravenöz lipid verilen bebeklerde sistemik enfeksiyon nedeni olarak izole edilmiştir ve kaynağın deri olduğu düşünülmektedir.

Son dönemlerde yenidoğanda saçlı deri-yüz bölgesinde M.furfurun etken olduğu eritemli papülopüstüler lezyonlar bildirilmiştir. Bir çalışmada bu tablonun pediatrik dermatoloji polikliniğine başvuruların %10'unu oluşturduğu gösterilmiştir. Bu nedenle yenidoğanın püstüler lezyonlarının ayırıcı tanısına bu tablo da alınmalıdır. Olguların %50'sinde direk inceleme pozitifdir. Ketokonazol kreme iyi yanıt alınır.<sup>4,39-41</sup>

### **Uyuz**

Yenidoğan döneminde nadirdir. Doğumda bulaşmış ise lezyonlar en erken 2-8. haftalarda görülebilir. Sıklıkla aile bireylerinde ya da yenidoğan ünitesinde görevli personelde kaşıntı öyküsü vardır. Yüz, saçlı deri, avuç içi ve ayak tabanını en sık etkilenen bölgelerdir. Lezyonların ağırlıklı olarak akral yerleşimi nedeni ile erişkinlerde görülen kıvrım yeri ağırlıklı dağılımdan farklılık gösterir. Vezikül ve püstüller en sık görülen lezyonlardır. Sıklıkla mevcut lezyonlar yaygın, ekzematize ve sekonder enfekteldir.<sup>5,7</sup> Klasik siyonları bu nedenle görmek zordur. Şiddetli kaşıntı nedeni ile bebekte irritabilite ve beslenme bozukluğu gelişebilir. Hipersensitivite reaksiyonu sonucu geliştiği düşünülen nodüler lezyonlar da bebeklerde daha sık olarak görülür. Bu lezyonların histopatolojisinde zaman zaman atipik histiyositler görülebilir ve bebeğin yanlış olarak histiyositoz-X tanısı almasına neden olabilir.<sup>42</sup> Bebeklerde genellikle çok sayıda etken mevcuttur ve direk inceleme ile gösterilebilir. HIV pozitif bebeklerde Norveç uyuzu görülebilir. Ancak sağlıklı yenidoğanlarda da uzun süreli topikal steroid kullanımı sonrası gelişebildiği bildirilmiştir.<sup>43</sup> Tedavide Pomadde Wilkinson (%6 presipite sülfür) kullanılması önerilmektedir. Permetrinin 2 ayın altında emniyeti bilinmediğinden yenidoğan döneminde kullanılması önerilmemektedir. Ancak yenidoğan döneminde permetrin kullanmış olan bazı araştırmacılar herhangi bir yan etki görmediklerine dair kendi tecrübelerini bildirmişlerdir.<sup>44,45</sup> Tedavi saçlı deri ve yüz de dahil olmak üzere tüm vücuda uygulanmalıdır.

### **Sonuç**

Yenidoğan döneminde enfeksiyonlar çok farklı morfolojik bulgularla karşımıza çıkabilir. Vezikülopüstüler lezyonlar, büller/erozyonlar, purpurik lezyonlar ya da yaygın eritem ve deskuamasyon görülebilir.



Yenidoğan döneminde vezikülopüstüler lezyonlar sıklıkla görülür.<sup>4,79,13,14</sup> Sepsis / sistemik enfeksiyon vezikülopüstüler lezyonların nadir nedenlerinden biridir. (Tablo II) Ancak mortalitesi yüksek olan bir tablodur. Bu nedenle püstüler lezyonlara her zaman yüksek klinik şüphe ile yaklaşılmalıdır ve enfeksiyon mutlaka ekarte edilmelidir. Lezyonların ortaya çıkış yaşı, süresi, dağılımı, eşlik eden semptomlar ve annenin öyküsü ayırıcı tanıda önemlidir. Lezyonlardan potasyum hidroksit, Gram, Giemsa, mineral yağ ve karanlık saha tetkikleri için direk örnekler hazırlanması, viral, bakteriyel ve fungal kültürler alınması ve gerekirse biyopsi yapılması önerilir.

Büllöz lezyonlar ve erozyonlarla karşılaştığımızda büllöz impetigo, herpes simpleks, varisella ve sifiliz ayırıcı tanıda yer almaktadır.(Tablo III)<sup>3,4,15,46</sup>

Yaygın eritem ve deskuamasyon ayırıcı tanısında HIV, sifiliz kandidiyazis, SHDS ve uyuz yer alır. (Tablo IV)<sup>3,15,14,47</sup> Bu nedenle tetkikler arasına mutlaka HIV ve sifiliz serolojisi eklenmeli ve deriden potasyum hidroksit ve mineral yağ incelemesi için direk örnekler ve nazofarenks, rektum, göbük, konjontiva, idrar ve kandan kültür örnekleri alınmalıdır.

Yenidoğan döneminde purpura doğum travması gibi basit nedenlerden kaynaklanabilir. Ancak çoğu zaman ciddi bir tabloya işaret eder. (Tablo V)<sup>15,48</sup> Özellikle de bebeğin ağırlığı yaşına göre düşükse ya da eşlik eden hepatosplenomegali bulgusu var ise yenidoğan mutlaka enfeksiyon yönünden dikkatle değerlendirilmelidir. Purpura, TORCH enfeksiyonlarının en sık görülen deri bulgusudur. Ayrıca bakteriyel sepsis tablosunda da görülebilmektedir. TORCH, parvovirüs B19, kabakulak, HIV, kandidiyazis, aspergillozis, bakteriler özellikle de Gram negatif olanlar (N. meningitidis, P. aeroginosa, E. coli, L. monocytogenes vb) purpura görüldüğü bildirilen enfeksiyon tablolarıdır. Enfeksiyonlar çok çeşitli mekanizmalarla purpura oluşumuna neden olabilirler:

1- Mikroorganizmanın direk olarak damar duvarı hasarı ya da invazyonu yapması,

- 2- Trombositopeni,
- 3- Dissemine intravasküler koagülasyon,
- 4- Purpura fulminans,
- 5- Vaskülit,
- 6- Septik emboli,
- 7- Toksinlerin damar duvarına direk etkisi,
- 8- Eritropoezis.

"Blueberry muffin" lezyonlar renkleri nedeni ile purpura ayırıcı tanısında yer alan lezyonlardır. (TabloVI)<sup>4,13,48,49</sup> Görünümleri ile, fundagillerden bir ağaççık olan blueberrynin (Vaccinium myrtillus, çayüzümü, avciüzümü, ayiüzümü) kırmızı-siyah renkteki meyvaları ile yapılmış bir keke (muffin) benzerler. Purpura ayırıcı tanısında yer almalarına rağmen gerçekte bu lezyonlarda purpuralarda ol-

duğu gibi intradermal kanama yoktur. Bu lezyonlar mavi-macenta renkli, hemisferik görünümlü, basmakla solmayan infiltrate papül ve nodüllerdir. İnfiltrate oluşları nedeni ile purpuradan ayrılırlar. Sıklıkla maküler lezyonlar da görülür. Doğumda mevcutturlar ya da ilk 48 saat içinde ortaya çıkarlar. Baş-boyun bölgesi özellikle etkilenmekle beraber sıklıkla tüm vücut yüzeyinde yaygındırlar. Bu lezyonlar 4-6 hafta içinde pigmentasyon bırakarak gerilerler. Histopatolojik olarak incelendiğinde bu lezyonlarda dermal eritropoezis görülür. İntrauterin hayatın erken döneminde 5.aya kadar normal fizyolojik bir olay olan dermal eritropoezis bu bebeklerde doğumda da sebat etmekte ya da reaktive olmaktadır. Dermal eritropoezisin sebebi konjenital enfeksiyonlar ya da bazı hematolojik hastalıklardır. Ancak mekanizması bilinmemektedir. Aşı öncesi dönemde en sık neden rubella iken günümüzde bu lezyonlar en sık olarak sitomegalovirüs enfeksiyonu ile ortaya çıkarlar. Coxsackievirüs ve parvovirüs enfeksiyonlarında da görüldükleri bildirilmiştir. Sifiliz, toksoplazma ve herpes enfeksiyonları da nedenler arasında geçmektedir ancak bu enfeksiyonlarda histopatolojik olarak eritropoezisin gösterildiği herhangi bir çalışma yoktur. TORCH enfeksiyonlarında trombositopeni siktir. Ancak bu bebeklerde trombositopeniye bağlı gerçek purpurik lezyonlar çok nadirdir. Ayırıcı tanıda yer alan bir diğer tablo neoplastik infiltrasyonlardır. Görünümleri "blueberry muffin" lezyonlara benzeyen bu lezyonlar histopatolojik olarak dermal eritropoezis göstermezler. Histopatolojik olarak gerçek neoplastik infiltrasyon vardır. Bu nedenle bazı araştırmacılar bu lezyonların "blueberry muffin" lezyon ayırıcı tanısında yer almaması gerektiğini öne sürmektedirler.

Purpurik lezyon ayırıcı tanısında tam kan sayımı ve periferik yayma, retikülosit, karaciğer fonksiyon testleri, anne ve yenidoğanda TORCH serolojisi (toksoplazma, rubella, sitomegalovirüs, herpes), RPR, bakteriyel-mantar-viral kültürler (kan, idrar,nazofarenks, rektal sürüntü), göz muayenesi ve deri biyopsisi önerilen tetkiklerdir.

Hamilelik döneminde gelişen enfeksiyonlar anneyi, fetusu ve yenidoğanı önemli ölçüde etkileyebilirler. Annenin zamanında ve uygun tedavisi bu enfeksiyonların bir kısmını önleyebilir, bir kısmında ise sonucu önemli ölçüde iyileştirebilir. Perinatal bakım bu noktada çok önem kazanır.

Doğum esnasında ya da postpartum dönemde edinilen enfeksiyonlar da önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Doğum esnasında uygulanabilen bazı girişimler bir kısım enfeksiyonların anneden bebeğe geçişini önleyebilir. Bazı enfeksiyonların gelişmesi ise önlenemese bile erken tanı ve uygun tedavi ile sonuçlar iyileştirilebilir.

Yenidoğan döneminde görülebilen enfeksiyonlar çok farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilirler. Bu nedenle her türlü (püstüler, büllöz, skuamli ya da purpurik) lezyonun değerlendirilmesinde enfeksiyonlar mutlaka ayırıcı tanıda yer

almalıdır. Yenidoğan döneminde enfeksiyon tanısının ne kadar zor olabileceği göz önüne alındığında deri lezyonları büyük önem kazanır. Eğer deri lezyonu var ise bu lezyonlardan yapılabilecek basit bazı direk inceleme metodları ve kültürlerle tanıya varabilmek mümkün olabilir. Ancak tüm hastalara uygulanabilir, pratik ve ekonomik bir akış şeması oluşturmak mümkün değildir. Bu nedenle anne ve bebekle ilgili öyküde detaylı bilgiler, özellikle lezyonların ortaya çıkış yaşı, süresi ve dağılımı ile ilgili bilgiler ayırıcı tanıda büyük önem taşır. Bu da doğumu gerçekleştiren obstetrisyen, bebeği takip eden neonatolog ve dermatolog arasında yakın işbirliğini gerektirir.

### **Tablo I. Konjenital enfeksiyon tanısı**

#### ● Nonspesifik testler

- Tam kan sayımı
- Lomber ponksiyon
- Uzun kemik grafisi
- Göz muayenesi
- Odyoloji

#### ● Spesifik testler

- Viral kültür
  - Orofarenks, idrar, rektum
  - HİV için kan kültürü
  - BOS\*, konjonktiva\*
- Deri lezyonundan yayma
  - Immunfloresan (FA-floresan antikor)
  - Karanlık saha
  - Tzanck testi
- Seroloji (anne+bebek)
  - Rubella: Hemaglutinasyon inhibisyonu, pasif hemaglutinasyon, lateks hemaglutinasyon, lateks hemaglutinasyon veya IgG antikor için ELİZA
  - Toksoplazma: Sabin-Feldman boya testi, immunofloresan test (IgG için)
  - Sifiliz: VDRL veya RPR
  - Hepatit: HBsAg
  - HİV: PCR; ELİZA veya Western blot

\* Zorunlu değil. Gerekli görülürse yapılabilir.

## Tablo II. Yenidoğan Dönemi: Vezikül / Püstül ayırıcı tanısı.

### Enfeksiyöz nedenler

#### ● Bakteriyel

Staphylococcus aureus  
İmpetigo  
SHDS  
Streptococcus  
Haemophilus influenzae  
Chlamydia trachomatis  
Escherichia coli  
Klebsiella pneumoniae  
Listeria monocytogenes  
Pseudomonas aeruginosa  
Sifiliz  
Konjenital tüberküloz

#### ● Viral

Sitomegalovirüs  
Herpes simpleks  
Varisella

#### ● Fungal

Kandidiyazis  
Aspergillus flavus  
Malassezia furfur

#### ● Parazitik

Uyuz

### Enfeksiyon dışı nedenler

#### ● Genellikle hafif

İnfantil akropüstülozis  
Emme bülü  
Eozinofilik püstüler folikülit  
Eritema toksikum  
Miliaria  
Transient püstüler melanozis  
Neonatal akne  
Konjenital kendiliğinden  
gerileyen histiyositoz

#### ● Potansiyel olarak ciddi

Akrodermatitis enteropatika  
Hiper IgE sendromu  
Epidermolitik hiperkeratoz  
Epidermolizis bulloza  
Herpes gestasyones  
İnkontinentia pigmenti  
Pemfigus vulgaris  
Ürtikerya pigmentoza  
Püstüler psoriasis  
Konjenital porfiri  
Histiyositoz-X  
Neonatal Behçet sendromu

**Tablo III. Yenidoğan Dönemi: Bül ve/veya erozyon ayırıcı tanısı**

- **Sık rastlanan nedenler**
  - Miliaria kristallina
  - Büllöz impetigo
  - Termal / kimyasal yanık
  - Epidermolizis bulloza
  - İnkontinentia pigmenti
  - Büllöz ihtiyoziform eritroderma
  - Mastositoz
- **Nadir nedenler**
  - Neonatal herpes simpleks
  - Varisella-zoster
  - Konjenital sifiliz
  - SHDS
  - Pseudomonas putida enfeksiyonu
  - Pemfigus vulgaris
  - Herpes gestasyones
  - Büllöz pemfigoid
  - Konjenital eritropoetik porfiri
  - AEC sendromu
  - Emme bülleri
  - Aplasia kutis konjenita
  - Lineer porokeratoz
  - Retiküler skarlarla iyileşen erozyon ve veziküller

### Tablo IV. Yenidoğan Dönemi: Eritrodermi ayırıcı tanısı

- Kutanöz hastalıklar
  - Atopik dermatit
  - Seboreik dermatit
  - Psoriasis
  - İhtiyozis-ihthyoziform hastalıklar
  - Ektodermal displazi
  - Arabezi dermatiti
  - Peeling skin syndrome
  - Sezary sendromu
  - Atipik juvenil pityriasis rubra pilaris
  - Eritrokeratoderma
- **İmmunolojik hastalıklar**
  - Primer immünyetmezlik
  - Wiskott-Aldrich sendromu
  - Omenn sendromu
  - Hiper Ig E sendromu
  - Kombine immünyetmezlik
  - Leiner sendromu
  - Graft versus host hastalığı
  - Neonatal lupus eritematozus
- Enfeksiyonlar
  - Kandidiyazis
  - Stafilokoksik haşlanmış deri sendr.
  - HIV
  - Uyuz
- **Nutrisyonel / Metabolik hastalıklar**
  - Çinko eksikliği
  - Akrodermatitis enteropatika
  - Malabzorpsiyon
  - Total parenteral nutrisyon
  - Esansiyel yağ asidi eksikliği
  - Aminoasit eksiklikleri
  - Protein malnutrisyon
  - Selenyum eksikliği
  - Kistik fibroz
  - Prolidaz eksikliği
  - Multipl karboksilaz eksikliği
  - Sekonder immünyetmezlik
  - Langerhans hücreli histiyositoz
  - Diffüz kutanöz mastositoz

**Tablo V. Yenidoğan Dönemi: Purpura ayırıcı tanısı.**

- **"Blueberry muffin" lezyonlar**
- **Koagülasyon defekti**
  - Protein C ve S eksikliği(neonatal purpura fulminans)
  - Pıhtılaşma faktörü eksiklikleri
  - Yenidoğanın hemorajik hastalığı(vitamin K eksikliği)
- **Enfeksiyonlar**
- **Travma**
- **Trombosit anomalileri**
  - İmmün yıkım
    - alloimmün yıkım
    - maternal otoantikör(ITP,lupus)
    - ilaçlar
  - Trombosit disfonksiyonu / üretim kusuru
    - Wiskott-Aldrich sendromu
    - Fanconi anemisi
    - Konjenital amegakaryositik trombositopeni
    - X'e bağlı trombositopeni
    - Dev trombosit sendromu
    - Radius eksikliği ile birlikte trombositopeni
  - Kasabach-Merritt sendromu

## Tablo VI. "Blueberry Muffin" lezyonların ayırıcı tanısı.

### ● Dermal eritropoezis

Konjenital enfeksiyonlar

CMV

Rubella

Coxsackie B2

Parvovirüs B19

Sifiliz?

Toksoplazma?

Herpes simpleks?

Herediter sferositoz

Rh hemolitik anemisi

ABO grup uyumsuzluğu

İkiz-ikiz transfüzyonu

Fetomaternal kanama

Prenatal intrakranyal kanama

### ● Neoplastik infiltrasyon

Konjenital lösemi

Nöroblastoma

Konjenital rabdomiyosarkoma

Langerhans hücreli histiyositoz

### ● Diğer

Neonatal lupus eritematozus

### ● Sağlıklı yenidoğan

### Kaynaklar:

- 1- Stoll BJ: The global impact of neonatal infection. Clin Perinatol 1997;24:1-21.
- 2- Klein JO, Remington JS: Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. Infectious diseases of the fetus and newborn infant'da. Ed.Remington JS, Klein JO. Üçüncü baskı. Philadelphia, WB Saunders Company, 1990; 1-16.
- 3- Wagner AM, Hansen RC: Neonatal skin and skin disorders. Pediatric Dermatology'de. Ed.Schachner LA, Hansen RC. İkinci baskı. Newyork, Churchill Livingstone, 1995;263-346.
- 4- Atherton DJ: The neonate. Rook / Wilkinson / Ebling Textbook of dermatology'de. Ed. Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM. Altıncı baskı. Oxford, Blackwell Science, 1998; 449-518.



- 5- Sanchez MR: Syphilis. Fitzpatrick's Dermatology in general medicine'de. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB. Beşinci baskı. Newyork, McGraw-Hill, 1999; 2551-2581.
- 6- Cantwell MF, Shebab ZM, Costello AM, Sands L, Green WF, Ewing EP et al: Brief report: Congenital tuberculosis. N Eng J Med 1994;330:1051-4.
- 7- Fine JD, Resnick SD: Vesiculobullous and neonatal diseases. Pediatric Dermatology'de. Ed. Schachner LA, Hansen RC. İkinci baskı. Newyork, Churchill Livingstone, 1995;767-809.
- 8- Frieden IJ: Blistering and pustular disorders of the neonate. Cutaneous medicine and Surgery. An integrated program in dermatology'de. Ed. Arndt KA, LeBoit PE, Robinson JK, Wintroub BU. Birinci Baskı. Philadelphia, WB Saunders Company, 1996;712-722.
- 9- Papouli M, Roilides E, Bibashi E, Andreou A: Primary cutaneous Aspergillois in neonates: case report and review. Clin Infect Dis 1996; 22: 1102-4.
- 10- Trevisan G, Stinco G, Cinco M: Neonatal skin lesions due to a spirochetal infection: a case of congenital Lyme borreliosis? Int J Dermatol 1997; 36: 677-80.
- 11- Mitchell SJ, Gray J, Morgan MEI, Hocking MD, Durbin GM: Nosocomial infection with Rhizopus microsporus in preterm infants: association with wooden tongue depressors. Lancet 1996; 348: 441-3.
- 12- Takahashi N, Nishida H, Kato H, Imanishi K, Sakata Y, Uchiyama T: Exanthematous disease induced by toxic shock syndrome toxin in the early neonatal period. Lancet 1998; 351:1614-9.
- 13- Esterly NB, Spraker MK: Neonatal skin problems. Dermatology'de. Ed. Moschella SL, Hurley HJ. Üçüncü baskı. Philadelphia, WB Saunders Company, 1992; 2125-2145.
- 14- Weston WL, Lane AT: Neonatal dermatology. Fitzpatrick's Dermatology in general medicine'de. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB. Beşinci baskı. Newyork, McGraw-Hill, 1999; 1663-1681.
- 15- Ladhani S, Bhutta ZA: Neonatal pseudomonas putida infection presenting as staphylococcal scalded skin syndrome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17: 642-44.
- 16- Cole FS: Bacterial infections of the newborn. Avery's diseases of the newborn'da. Ed. Taeusch HW, Ballard RA. Yedinci baskı. Philadelphia, WB Saunders Company, 1998;490-512.
- 17- Sheffield JS, Wendel GD: Syphilis in pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1999;42:97-106.
- 18- Young H: Syphilis: serology. Dermatol Clin 1998;16:691-8.
- 19- Centers for Disease Control and Prevention: 1998 Guidelines for treat-

- ment of sexually transmitted diseases. *MMWR* 1998; 47:1-116.
- 20- van Voorst Vader PC: Syphilis management and treatment. *Dermatol Clin* 1998;16:699-711.
  - 21- Conover CS, Rend CA, Miller GB, Schmid GP: Congenital syphilis after treatment of maternal syphilis with a penicillin regimen exceeding CDC guidelines. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1998; 6: 134-7.
  - 22- Donders GG, Desmytes J, Hooft P, Dewet GH: Apparent failure of one injection of benzathine penicillin G for syphilis during pregnancy in human immunodeficiency virus-seronegative African women. *Sex Transm Dis* 1997;24:94-101.
  - 23- Cole FS: Viral infections of the fetus and newborn. *Avery's diseases of the newborn'da. Ed. Taeusch HW, Ballard RA. Yedinci baskı. Philadelphia, WB Saunders Company, 1998;467-489.*
  - 24- Reardon W, Hockey A, Silberstein P, Kendall B, Farag TI, Swash M et al: Autosomal recessive congenital intrauterine infection-like syndrome of microcephaly, intracranial calcification and CNS disease. *Am J Med Genet* 1994;52:58-65.
  - 25- al-Dabbous R, Sabry MA, Farah S, al-Awadi SA, Simeonov S, Farag TI: The autosomal recessive congenital intrauterine infection-like syndrome of microcephaly, intracranial calcification, and CNS disease: report of another Bedouin family. *Clin Dysmorphol* 1998;7:127-30.
  - 26- Espanol T, Pascual C, Huguet P, Caragol I, Hernandez M, Bertran JM: Circumscribed scleroderma in congenital rubella syndrome with hypogammaglobulinemia. *Allergy* 1998; 53:1005-6.
  - 27- Whitley RJ, Kimberlin DW: Treatment of viral infections during pregnancy and the neonatal period. *Clin Perinatol* 1997;24:267-84.
  - 28- Kohl S: Neonatal herpes simplex virus infection. *Clin Perinatol* 1997;24:129-50.
  - 29- Scott LL: Prevention of perinatal herpes: prophylactic antiviral therapy? *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:134-148.
  - 30- Querol I, Bueno M, Cebrian A, Gonzalez-Echeverria FJ: Congenital herpes zoster. *Cutis* 1996; 58: 231-4.
  - 31- Mogagni S, Muto M, Mogagni K, Asagami C: Congenitally acquired herpes zoster infection in a newborn. *Dermatology* 1997; 194: 276-7.
  - 32- Lindsay MK, Nesheim SR: Human immunodeficiency virus infection in pregnant women and their newborns. *Clin Perinatol* 1997;24:161-180.
  - 33- Cole FS: Fetal/newborn human immunodeficiency virus infection. *Avery's diseases of the newborn'da. Ed. Taeusch HW, Ballard RA. Yedinci baskı. Philadelphia, WB Saunders Company, 1998; 453-466.*
  - 34- Blauvett A, Turner ML: Gianotti-Crosti syndrome and human immunode-

- iciency virus infection. *Arch Dermatol* 1994; 130: 481-3.
- 35- Stiehm ER, Lambert JS, Mofenson LM, Bethel J, Whitehouse J, Nugent R et al: Efficacy of zidovudine and human immunodeficiency virus (HIV) hyperimmune immunoglobulin for reducing perinatal HIV transmission from HIV-infected women with advanced disease: results of Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 185. *J Infect Dis* 1999; 179: 567-75.
  - 36- The European Mode of Delivery Collaboration: Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomized clinical trial. *Lancet* 1999; 353: 1035-9.
  - 37- The International Perinatal HIV Group: The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1-a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med* 1999; 340: 977-87.
  - 38- Pradeepkumar VK, Rajadurai VS, Tan KW: Congenital candidiasis: varied presentations. *J Perinatol* 1998; 18: 311-6.
  - 39- Bardazzi F, Patrizi A, Neri I: Transient cephalic neonatal pustulosis. *Arch Dermatol* 1997; 133: 528-30.
  - 40- Rapelanoro R, Mortureux P, Couprie B, Maleville J, Taieb A: Neonatal *Malassezia furfur* pustulosis. *Arch Dermatol* 1996; 132: 190-3.
  - 41- Niamba P, Weill FX, Sarlangue J, Labreze C, Couprie B, Taieb A: Is common neonatal cephalic pustulosis (neonatal acne) triggered by *Malassezia sympodialis*? *Arch Dermatol* 1998; 134: 995-8.
  - 42- Talanin NY, Smith SS, Shelley ED, Moores WB: Cutaneous histiocytosis with Langerhans cell features induced by scabies: a case report. *Pediatr Dermatol* 1994; 11: 327-30.
  - 43- Camassa F, Fania M, Ditano G, Silvestris AM, Lomuto M: Neonatal scabies. *Cutis* 1995; 56: 210-2.
  - 44- Johr RH, Schachner LA: Neonatal dermatologic challenges. *Pediatrics in review* 1997; 18: 86-94.
  - 45- Quarterman MJ, Leshner JL: Neonatal scabies treated with permethrin 5% cream. *Pediatr Dermatol* 1994; 11: 264-6.
  - 46- Kline A, O'Donnell E: Group B streptococcus as a cause of neonatal bullous skin lesions. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 165-6.
  - 47- Spraker MK: Neonatal erythroderma. *Pediatric Dermatology. The World's reality in the children's skin'de*. Ed. Pierini AM, Pierini GD, Bustamante RE. Birinci baskı. Amsterdam, Elsevier, 1995; 257-59.
  - 48- Baselga E, Drolet BA, Esterly NB: Purpura in infants and children. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 673-705.
  - 49- Smets K, Van Aken S: Fetomaternal haemorrhage and prenatal intracranial bleeding: two more causes of blueberry muffin baby. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 932-4.

## YENİDOĞANIN VEZİKÜLOBÜLLÖZ HASTALIKLARI

Prof. Dr. M. Cem MAT  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

---

**O**toimmün veziküllü ve büllü hastalıklar genelde çocukluk döneminde ve erişkinlerde görülür. Bunların içinde epidermolizis bülloza kalıtsaldır ve çoğunlukla doğumdan hemen sonra ortaya çıkar. Doğru tanıya ulaşmak için klinik değerlendirme, histolojik ve immunfloresans incelemeler yapılmalıdır.

### **Kalıtsal vezikülobüllöz hastalıklar**

En sık rastlanan genetik büllü hastalık epidermolizis büllozadır. Epidermolizis bülloza 23 fenotipi bulunan deri ve müköz membranlarda mekanik fragilite sonucu ortaya çıkan hastalık grubudur. Kalıtsal epidermolizis bülloza mekano-büllöz hastalık olarak belirlenir.

### **Klinik Bulguları:**

Eskiden epidermolizis bullozanın (EB) fenotipleri başlıca 3 ana gruba ayrıldı. Bunlar epidermolizis bülloza simpleks, junctional EB ve distrofik EB'dir. EB mekanik ve spontan olarak ortaya çıkan büllerle karakterizedir. EB simpleksin tüm formlarında ayrışma epidermis içinde ayrışma meydana gelir. Junctional ve distrofik formlarında ise ayrışma bazal membranda veya bazal membran yakınında ortaya çıkar. Distrofik formunda ise ayrışma lamina densanın elektron yoğun tabakasının hemen altında ve papiller dermisin üst kısmında ortaya çıkar.

Epidermolizis bülloza deri tutulumunun lokalize veya generalize olmasına,

lezyonların dağılım özelliklerine, deride bulunan lezyonların morfolojik özelliklerine göre ekstrakütan hastalık aktivitesine ve kalıtım şekline (otozomal dominant, otozomal resesif, x-linked) göre tiplendirilir (Tablo 1).

### **Epidermolizis Bülloza**

#### **Weber-Cockayne varyantı:**

EB simpleksin en sık gözlenen formu "Lokalize epidermolizis bülloza simpleks Weber Cockayne varyantı", hemen her zaman ayak tabanlarında bül oluşumu ile seyreder. Avuç içlerinde tutulum daha nadir görülür. Yeterli güçte mekanik travma uygulandığında büller derinin diğer bölgelerinde de ortaya çıkabilir. Büller çoğunlukla epiderminin alt kısımlarında stratum bazale yakına yerleşir. Büllerin tekrarlanması sonucu zamanla fokal veya yaygın kalloziteler gelişir. Büller doğumla ortaya çıkabildiği gibi, genellikle 3 ila 12 ayda motor aktivite artışı ile paralel bir şekilde artar. Bül oluşum şiddeti yaş ilerledikçe azalabilir, fakat orta veya geç ergenlik dönemine kadar genelde düzelme ortaya çıkmaz. Yaş ilerledikçe bül çıkışının azalması epiderminin sertleşmesi ve travmaya karşı direnç kazanması sonucu ortaya çıkışı ile açıklanmaya çalışılmasına rağmen gerçek nedeni bilinmemektedir. EB simpleksli hastalar organize sporlara katılmazlar ve uzun süre ayakta kalmak ve travma ağırlı bül oluşumuna neden olur. Havanın ılık olduğu periodlarda ise bül çıkışı artar. Weber Cockayne EB simpleksli hastaların küçük bir bölümünde tırnak distrofisi, milia ve skatris oluşumu gözlenir. Hasta serilerinde bu oran %10 olarak bildirilmektedir. Lokalize EB simpleksli hastaların ekstrakütan tutulum oldukça nadirdir infantil dönemde hafif fokal asemptomatik bül ve erozyonlar ortaya çıkar. Weber Cockayne tipi EBS otozomal dominant kalıtılır, ancak literatürde nadir de olsa otozomal resesif kalıtım birkaç hastada bildirilmiştir<sup>1</sup>.

#### **Koebner Varyantı:**

İkinci sık gözlenen alt grup generalize Koebner varyantıdır. Bu otozomal resesif tipi doğumda veya doğumdan hemen sonra ortaya çıkar. Weber Cockayne tipinin aksine hastalarda derinin herhangi bir yerini tutan büller ortaya çıkar, derinin özellikle basınca maruz kalan yerlerinde gözlenir. Avuç içi ve ayak tabanı seyrek olarak tutulur. Genel olarak tırnak distrofisi, milia ve veya skar oluşumu sık olarak gözlenir. Ekstrakütan tutulum Koebner varyantında gözlenmez<sup>1</sup>.

#### **Herpetiformis, Dowling-Meara varyantı:**

EB simpleksin üçüncü önemli tipi, Dowling Meara tipidir. Otozomal dominant olarak kalıtılır ve doğumda belirtileri vardır. Bu tip hayatın ilk yıllarında tüm deride ortaya çıkan erozyonlar nedeniyle ölümle sonuçlandığı için önem taşır. Bunların bir kısmı erken çocukluk dönemine kadar devam eder fakat erişkin dönemin ortalarına kadar klinik düzelme ortaya çıkabilir. Bazı hastalarda ateşli dönemlerde deride-

ki bül çıkışının azaldığı bildirilmiştir. En önemli klinik özelliği kümeler halinde ortaya çıkan herpetiform ve sirsine büllöz döküntülerdir. Bu özelliği tanı koydurucu olmakla birlikte nadir gözlenen bir bulgudur. Koebner tipinden ayırt edilemeyen paternidir. Dowling Meara tipinde erişkin dönemde keratoderma oluşur<sup>1,3,4</sup>.

### **Epidermolizis büllöza simpleks- mottled pigmentasyon.**

EBS'in bir başka fenotipidir. Otozomal dominant olarak kalıtılır, gövdenin bazı bölgelerinde düzensiz pigmentasyon bulunur ve zamanla poikilodermayı andırır. Bu pigmentasyon klinik olarak bülün kalıntıları şeklinde ortaya çıkar. Yaş ile pigmentasyon yoğunluğu azalır. Bu pigmentasyon bazen inkontinentia pigmentiye andırır. Ayak tabanlarında lokal keratodermalar bulunabilir ve Weber Cockayne tipinden ayırt edilemez. EB'nın bu formunda ekstrakütan hastalık aktivitesi yoktur<sup>5</sup>.

### **Epidermolizis büllöza simpleks süperfisialis**

EB bu tipinde olan birkaç hasta bildirilmiştir. Otozomal dominant olarak kalıtılan ve ayrışmanın stratum korneumun hemen altında çıktığı formdur. Deride soyulma şeklinde belirtiler ortaya çıkar. Büllerin çok yüzeysel olması nedeniyle hastaların çoğunda erozyonlar ve yama şeklinde postinflamatuvar hiper ve hipopigmentasyonlar meydana gelir. Peeling skin sendromunun tersine spontan deskuamasyon EB süperfisialiste yoktur. Ekstrakütan hastalık aktivitesi bulunmaz<sup>2</sup>.

### **Ogna Varyantı**

Diğer nadir görülen otozomal dominant epidermolizis büllözanın bu formu sadece Kuzey Avrupa'da gözlenir ve deride dermis içinde hemoraji ve çürük benzeri renk değişikliği ortaya çıkar. Diğer karakteristik özelliği ise onikogrifozun bulunmasıdır.

### **Otozomal resesif epidermolizis büllöza simpleks ve nöromüsküler hastalıklar:**

Epidermolizis büllöza simpleks ile birlikte bu hastalarda müsküler distrofi ve konjenital myastenia gravis bulunur. Epidermolizis büllöza simpleks letalis olarak da isimlendirilir. Erken çocukluk döneminde ölümle sonuçlanır. Atrofik sikatrisler (saçlı deri dahil), pigmentasyon değişiklikleri, tırnak distrofileri nedeniyle yanlış olarak junctional EB olarak sınıflandırılır. Bu hastalarda anemi, ince barsak kısalığı gibi bulgular da eşlik eder.<sup>1,6,7</sup>

### **Diğer epidermolizis büllöza simpleks varyantları**

Mendes de Costas varyantı, generalize x linked resesif olarak kalıtılır. Kallın sendromunda ise kuru kolay kırılan saçlar, kısmi alopesi ve hipodonti ile seyredir. İki akraba hasta bildirilmiştir<sup>1</sup>.

### **Junctional Epidermolizis Bülloza**

JEB tüm tipleri otozomal dominant olarak kalıtılır. JEB lokalize ve generalize tipler olmak üzere 2 ana gruba ayrılır ve daha sonra diğer klinik belirtilerin bulunup bulunmamasına göre alt tiplere ayrılır.

### **Junctional Epidermolizis bülloza inversa**

İsminden de anlaşılacağı üzere bül, erozyonlar ve atrofik skatrisler derinin özellikle koltuk altı inguinal bölge ve boyun yan yüzleri gibi intertrijinal bölgelerinde ortaya çıkar. Generalize varyantı gibi deri lezyonları şiddetli olabilir ve ekstrakütan tutulum bu hastalarda yoktur.

### **Epidermolizis bülloza progressiva**

JEB nadir olan bu formu JEB progressiva adını da alır. Çocukluk çağının ortalarına kadar deride belirti ortaya çıkmaz. Lokalize JEB diğer bir formu ise minimus veya akral varyantı olarak da isimlendirilir Bu tip çok sınırlıdır ve akral yerleşim gösterir.

### **Generalize Junctional Epidermolizis Bülloza Gravis (Herlitz varyantı)**

Generalize formun en şiddetli tipi Herlitz tipidir. Diğerleri EB atrofikans generalizata gravistir. Eskiden aynı hastalık ölüm oranının yüksek olması nedeniyle EB letalis olarak isimlendirilirdi. EB bu formu generalize bülleler, erozyonlar ve atrofik skatris hastalığının başlıca belirtileridir. Saçlı deri tutulduğunda kısmi ve tam skatrisyel alopesi ile sonlanır. Herlitz tipinin patognomik bulgusu açılan deri alanlarında granülasyon dokusunun gelişmesidir. Burun tutulduğunda burun deliklerinde stenoz ve tıkanma olur. Diğer deri bölgelerindeki granülasyon dokusu alanları boyun, üst ve alt sırt, aksiller bölge, ellerde periungual kıvrımlar tutulur. Deri junctional epidermolizis büllozada frajildir. Distrofik tipin aksine milia oluşumu nadir görülen bir bulgudur. Tırnaklar hemen daima distroftiktir ve genellikle ayrışır ve tırnak yatağında skatrise yol açar. Sentral yerleşimli kontraktürler seyrek olsa da görülür<sup>1</sup>.

Ekstrakütan tutulum Herlitz tipinde şiddetlidir. Sık rastlanan bölgeler ağız mukozası (mikrostomi ve ankiloglossi) özofagus (özofagusta yapışıklıklara yol açar) ve ince barsaklardır. Epitel ile dōşeli ve yüzeyli organlar (göz ve genitüriner yol gibi) tutulabilir. Herlitz tipinde ortaya çıkan anemi, gastrointestinal sistemden demir emiliminin bozulması ve derideki, barsaktaki erozyonlardan kan kaybına bağlıdır. Herlitz tipli hastaların küçük bir bölümünde trakeolaringeal oklüzyon reküran bül oluşumu sonucu ortaya çıkabilir %30 hastada erken çocukluk döneminde bildirilmiştir. Geçici olarak trakeostomi bu tür hastalarda hayat kurtarır. Ölüm sepsis, akut aritmiler ve aşırı sıvı elektrolit kaybı sonucunda gelişir Herlitz variantlı çocukların yaklaşık %15 inde pilorik atrezi bulunur<sup>1</sup>.

### **Generalize Junctional Epidermolizis Bülloza Mitis (Non Herlitz varyantı)**

İkinci majör tipi non-Herlitz varyantı olarak isimlendirilmiştir. Diğerler isimleri generalize atrofik benign EB ve EB atrofikans jeneralizata mitis adını alır. Bül, erozyon, atrofik skarlar ve postinflamatuar hipo ve hiperpigmentasyon non-Herlitz tipinde ortaya çıkar ancak granülasyon dokusu genellikle yoktur. Trakeolaringeal, özofagus tutulumu ve diğer ekstrakütanöz tutulum genellikle saptanamaz. Non-Herlitz generalize junctional EB fenotip olarak jeneralize dominant distrofik epidermolizis büllozaya benzer hipoplazi distrofik EB belirtisi değildir ve milia nadir ortaya çıkar<sup>1</sup>.

Jeneralize junctional EB da psödosindaktili nadiren bildirilmiştir ve Hallopeau-Siemens tipinden klinik olarak ayırt edilemez.

### **Distrofik Epidermolizis Bülloza**

Distrofik EB'ya sınıflanırken lokalize veya jeneralize ve hastalık otozomal dominant ve otozomal resesif biçimde kalıtım şekline göre tiplendirilir. Genel olarak DEB da bül, erozyon, krutlar, atrofik skatrisler, millia oluşumu ve distrofi veya tırnakların bulunmaması gibi sık rastlanan bulgular gözlenir.

### **Generalize Dominant Distrofik Epidermolizis Bülloza Passini ve Cockayne-Touraine tipleri.**

İsinden de anlaşıldığı gibi otozomal dominant olarak kalıtılır. Hastaların çoğunda generalize deri tutulumu mevcuttur. Dominant varyantın iki tipi vardır. Bunlar Pasini ve Cockayne-Touraine tipleri. Bu tipler sadece beyaz renkli fibroz papül veya bağ dokusu nevuslarına benzeyen belirtilerin gövdede bulunması ile ayrılır. Benzer belirtiler veya bununla benzeşen belirtiler kalıtsal EB'nın diğer formlarında nadiren gözleendiği için bu iki tipin gerçekten de farklı olup olmadığı tartışma konusudur. Sonucusu her iki genetik tipi gösteren hastalarda bildirilmiştir. Ağız içindeki hafif erozyonların bulunması ve skatris haricinde zamanla önemli derecede özofagus tutulumu meydana gelmez. Skuamöz karsinom gelişimi dominant DEB birkaç hastada bildirilmiş fakat bu özellikle EB bu tipinde hayatı riske sokucu etkisi oldukça azdır. Yaşam seyri dominant distrofik epidermolizis büllozanın tüm formlarında normaldir<sup>1</sup>.

### **Dominant Distrofik Epidermolizis Bülloza, Pretibial varyantı.**

Lokalize dominant distrofik epidermolizis büllozanın subtipi pretibial varyant olarak isimlendirilir. Bu hastalarda pretibial bölgede tekrarlayan vezikül ve papüler skarlar ortaya çıkar. Zamanla papüller morumtırak renk alır ve liken planı andırır. Distrofik veya tırnak bulunmayışı dışında kütanöz veya ekstrakütanöz belirti bulunmaz.



### **Yenidoğanın Transient Büllöz Dermolizisi**

Son 10 yıl içinde nadir bir başka formu da tanımlanmıştır. Az sayıda hasta bildirilmesine rağmen hastalık otozomal dominant olarak kalıtılır. 3 hastada ise otozomal resesif olarak kalıtıldığı bildirilmiştir. Yenidoğanın transient büllöz dermolizisi doğumdan kısa süre sonra genellikle jeneralize büller ile başlar. Bu lezyonlar ince skatrisler ile iyileşme eğilimindedir, fokal tırnak distrofisi bu hastalarda gözlenir. Bül oluşumu ilk 6, 9 ayda durur ve deri bundan sonra mekanik olarak frajil değildir. Daha sonra tartışılacağı gibi tutulan hastaların derisininin normal deriden farkı tip VII kollajenin lokalizasyonu ve görünümünde farklıdır. İlginç olarak immunohistokimyasal olarak tip VII kollajen dağılımındaki immunohistokimyasal dağılım farklılığı daha sonra normale döner ve bül gelişimi durur. Otozomal resesif kalıtılan ve immunhistokimyasal ve ultrastrüktürel yapıları idantik bir vakada generalize bül oluşumu ile birkaç haftada ölümle sonuçlandığı bir olguda bildirilmiştir. Buna ek olarak otozomal dominant geçişli bir ailede büller tüm hayat boyu ortaya çıkmış, hayatın ilk yıllarında daha hafif seyretmesine karşın, bu olağan dışı antite diğer formlara göre daha tipik bir seyir gösterir<sup>8,9</sup>.

### **Resesif Distrofik Epidermolizis Büllöza Gravis (Hallopeau- Siemens Varyant)**

Generalize resesif distrofik EB iki ana tipi vardır. Birinci tipi resesif distrofik EB gravis veya Hallopeau-Siemens çeşididir. JEB'nin Herlitz tipi gibi belirgin deri frajilitesi bulunur. Lezyonlar doğumla başlar. Zamanla yaygınlaşır ve derinin tümüne yakın kısmını tutar. RDEB erken infantil dönemde ölümlere yol açar. Hayatta kalanların çocukluk döneminde tekrarlayan bül ve skar formasyonu bulunan bölgelerde skuamöz hücreli karsinom gelişir. Bu tümörler tekrarlar ve önce bölgesel metastaz daha sonra sistemik yayılım gösterir. Başlangıçta cerrahi olarak çıkarılsa da sonra generalize olur ve ölümlere yol açar. Bu tipinde organ tutulumları şiddetlidir. Sık görülen bulgular oral tutulum sonrasında mikrostomi, ankiloglossi, intraoral bül ve skatris oluşumu dişlerde erken kayıp, daha sonra da beslenme bozukluklarına yol açar. Diğer ekstrakütan bulguları özofagus yapışıklıklarının neden olduğu beslenme bozuklukları, büyüme geriliğine ve multifaktöryal anemiye yol açar<sup>10</sup>. Daha az sıklıkla bül erozyon ve sikatrisler kornea konjunktiva ve tüm genitoüriner sistemde ve gastrointestinal sistemin alt kısımlarının tutulması ile seyreder. Resesif distrofik EB parsiyal psödosindaktili gözlenir, bunların büyük bölümü ellerde ve hayatın ilk yıllarında ayaklarda ortaya çıkar ve çocukluk çağının geç dönemlerine kadar klinik problem oluşturmaz. Keratinöz enkasment parmaklarda gelişir ve bunu kas atrofisi, kısmi kemik rezorbsiyonları izler. Akral deformiteler pençe deformitesi olarak isimlendirilir. Diğer akral kontraktürler bu hastalıkta seyrek olarak ortaya çıkar. Reküran bakteriyel infeksiyonlar sık olarak gözlenir ve sepsisle sonuçlanır<sup>1</sup>.

### **Resesif Distrofik Epidermolizis Bülloza Mitis varyantı**

Generalize resesif distrofik epidermolizis büllozanın bu tipi mitis varyantı olarak isimlendirilir. EB nadir formudur Klinik olarak hastalar generalize distrofik EB Weber Cockayne benzer, Resesif distrofik EB mitis tipinde nadiren ekstremiteler tutulum gözlenir. Yaşam EB tipinde normaldir ve deri kanseri gelişme riski düşüktür.

### **Resesif Distrofik Epidermolizis Bülloza Inversa varyant**

Resesif distrofik EB inversa nadirdir. Klinik olarak JEB inversa varyantına benzer. Benzer şekilde boyun yan yüzlerini aksillar büküm ve lumbosakral bölgeyi tutar. Buna ek olarak oral kavite ve özofagus şiddetli bir şekilde tutulabilir. Zamanla özofagus hastalık aktivitesi daha ciddi olabilir ve deri tutulumuna göre semptomatiktir<sup>1</sup>.

### **Patoloji ve İmmunopatoloji**

EB simpleks lezyonlarında bül epidermiste ortaya çıkar. Genelde epidermin alt kısımlarını tutar. Superfisial varyantında subkorneal ayrışma gözlenir. Rutin ışık mikroskopik incelemede bunların ayrımı yapılamaz Tanı amaçlı olarak ışık mikroskopisi önerilmez.

### **Transmisyon elektron mikroskopisi.**

Transmisyon elektron mikroskopisinde EB superfisialis dışında ayrışma stratum bazalenin içinde veya biraz yukarısında ortaya çıkar. EB simpleks superfisialiste ise ayrışma stratum granulozum içinde ortaya çıkar. EB simpleksin Dowling Meara varyantında keratinositlerin içinde tonoflamanların kümeleşmesi gözlenir, lezyonsuz deri bölgesinden biyopsi yapıldığında bu tür kümeleşme hastaların üçte birinde yoktur.

Elektron mikroskopisinde bül formasyonu JEB da midlamina lusidada ortaya çıkar. JEB alınan biyopsilerde keratinositlerin hücre membran fragmanları bülün dermal tarafına yapışıktır ve yanlış olarak intraepidermal klivaj olarak isimlendirilir.

Bu tür olgular literatürde psödojunctional olarak isimlendirilir. JEB Herlitz varyantında hemidesmosomlar ve subbazal elektron yoğun tabaka (PLATES) genellikle saptanamaz. Daha hafif klinik formlarında ise normal veya azalmış sayıda hemidesmosomlar görülebilir. Şiddetli formlarında ankorin fibriller seyrek veya yoktur.

Distrofik epidermolizis büllozada ise deri ayrışması dermoepidermal junction hemen altındadır. Resesif distrofik EB en şiddetli formlarında ise ankorin fibriller çoğunlukla saptanamaz. Resesif distrofik formlarında ankorin fibriller az sayıdadır ve rudimenterdir. Dominant tiplerinde de fibril sayısı az sayıdadır

ve azalmıştır. Fibrillerin çapları incelendiğinde ise transvers çapı progressif olarak dominant tiplerinde daha küçüktür. Üst dermiste amorf stellate cisimcikler ve kollajenöz üst dermiste gözlenir. Bu form transient büllöz dermolizis olarak isimlendirilir<sup>1</sup>.

### **İmmunohistokimya**

Monoklonal antikor teknikleri ile yapılan çalışmalarda yenidoğanın transient büllöz dermolizisi ile dominant ve resesif distrofik epidermolizis büllözayı ayırt etmek mümkündür. Resesif distrofik EB Hallopeau-Siemens ve mitis varyantlı hastalarda saptanamayan az miktarda tip VII kollajen dermoepidermal junction boyunca gözlenir halbuki bu son protein dominant distrofik EB ve invers tipte normal miktarlarda bulunur. Yeni doğanın transient büllöz dermolizisinde tip VII kollajen dermoepidermal junctionda granüler ve epidermis içinde intrastoplazmik dizilim gösterir. Junctional Epidermolizis bullozanın tüm formlarında 19-DEJ-1 monoklonal antikor ile boyamada dermoepidermal junction boyanması yoktur. GB3 monoklonal antikor ile daha değişkendir. Herlitz tipi JEB boyanma yoktur. Non-Herlitz variantında ise hastaların yarısında boyanma normaldir<sup>1</sup>.

### **Etioloji ve patogenezi**

Epidermolizis bullozanın formlarının çoğu spesifik keratin genlerinin mutasyonu sonucu oluşur. Örneğin Weber-Cockayne, Koebner ve Dowling-Meara tipi EB simpleksin patogenezi keratin 5 ve 14 mutasyonundan bahsedilmiştir. Bu bulgu transgenik farelerde gösterilmiştir. Daha şiddetli formları keratin moleküllerinin kritik bölgeleri ile ilişkilidir. Bu değişiklikler yapısal olarak unstable keratinin yapımında değişikliklere yol açar. Bundan başka ılık mevsimlerde hastalığın şiddetlenmesi mutasyona uğrayan keratin filamentlerinin termolabilite artışına yol açmasıdır.

### **Asosiy Laboratuvar bulguları:**

Hematolojik: Demir eksikliği anemisi genellikle bulunur ve çoğu zaman bu çinko eksikliği de etki eder.

Diğer Laboratuvar parametreler. Gelişme geriliği gastrointestinal mukoza hasarı sonucu ortaya çıkar.

Abnormal radyografik bulgular.

Özofagusta yapışıklıklar ve megakolonresesif epidermolizis büllözada saptanmıştır. Pilon atrezisi junctional epidermolizis büllözada gösterilmiştir.

### **Tanı ve ayırtıcı tanı:**

Doğru tanı için klinik genetik ve laboratuvar bulguları araştırılmalıdır. Değişik epidermolizis tiplerinde overlap olabileceği için ailede bir üyenin incelenmesi

uygun olur. İmmunhistokimya ve transmisyon elektron mikroskopisi kullanılır. Bu teknikler aynı zamanda prenatal tanıda da yardımcı bir yöntemdir. Amnion sıvısında bazal membran proteinlerinin bulunup bulunmaması tanısal açıdan yararlı bilgi verir<sup>1</sup>.

### **Tedavi**

Fenitoinin kollajenaz aktivitesini in vitro olarak baskılamasının gösterilmesinden sonra sistemik fenitoin tedavisi resesif distrofik epidermolizis büllözada kullanılmaya başlanmış ve çift kör plasebo kontrollü çalışmada bu etki gösterilememiştir. İlacın riskleri dolayısıyla bu ilaç hastalık tedavisinde kullanılmamaktadır<sup>11,12</sup>.

Destek tedavisi esastır. Steril pansuman, lokal antibiyotikler kullanılır. Polimiksin, basitrasin ve gümüş sulfadiazin, mupirosin bu amaçla kullanılabilir.

Lokal tedaviye yanıt vermeyen infeksiyonlarda ise sistemik antibiyotik kullanılır.

Beslenme desteği sağlanmalıdır. Demir, günlük multivitamin kombinasyonları yararlıdır. Özofagus yapışıklıkları için intermittent özofagus dilatasyonu uygulanabilir.

Ellerdeki deformateler ise cerrahi yöntemlerle düzeltilebilir.

Kronik iyileşmeyen yaralara deri grefti uygulaması düşünülebilir.

### **Yenidoğan ve İnfantlarda geçici ve benign vezikülopüstüler hastalıklar**

Yenidoğan döneminde ortaya çıkan vezikül ve püstüllerin ayırıcı tanısında yenidoğanın herpes simpleksi en çok düşünülmesi gereken hastalıktır. Yeni doğan döneminde benign hastalıkların tanınması, sağlıklı yenidoğanın invazif diagnozdan ve sağlıklı yenidoğanı gereksiz antiyobiyotik tedavisinden uzak tutmak için gereklidir.

Bu lezyonların laboratuvar olarak değerlendirmesi için gerekli teknikler ve obstetrik ve neonatal anamnez tablolarında özetlenmiştir (Tablo II, III, IV).

### **İnfantil dönemde inflamatuvar büllöz hastalıklar:**

İnfantil dönemde herediter büllü hastalıklar dışında, inflamatuvar büllü hastalıklar genellikle tanımlanmamıştır. Kalıtsal olmayan büllü hastalıklar daha çok daha ileri yaş grubunda ortaya çıkmaktadır. Pemfigus vulgaris intraepidermal bül oluşumu ve keratinosit hücre membranında bulunan 210 ve 130 kDa molekül ağırlıklı glikoproteine karşı gelişen otoimmünite karakterize olan bu hastalık temelde desmosom ve junctiona bağlayan yapıları hedef alır. Hastalık genellikle 3-17 yaş arasında ortaya çıkar.

Pemfigus foilaseusta ise hedef antijen 160 kDa desmoglein I dir.

Büllöz pemfigoid edinsel, BMZ da lineer tarzda IgG ve C3 birikimi ile karak-

terize, otoimmün bir hastalık olup daha çok ileri yaşların hastalığıdır. Ancak literatürde bildirilen BP'li en küçük hasta 2.5 yaşındadır. Yaş sınırı ise 2.5-14 arasındadır. Hastaların %81'i 8 yaşındadır<sup>13</sup>.

Dermatitis herpetiformis en küçük hasta 10 aylıktır fakat hastalık daha çok 2-7 yaş arasında ortaya çıkar.

### **Neonatal pemfigus vulgaris:**

Hamilelik döneminde pemfigus vulgaris oldukça nadir görülür. Aktif PV'li hastalardan maternal antikorların plasenta yolu ile geçişi neonatal pemfigus vulgarise neden olur. Neonatal pemfigus vulgaris ilk defa 1975 yılında bildirilmiş. 15 vaka bildirilmiş 4 vakada ölü doğum gözlenmiştir. Birçok ölü doğum tanımlanmıştır fakat bunların ölüm nedeni bilinmemektedir. Ölü doğum olan annelerde antikor titresi 1/160 ve 1/320 dilüsyonlarda yüksek maternal antikor bulunmuştur. Ölü doğan 3 bebeğe otopsi yapılmış hiçbirinde ölüm nedeni saptanamamıştır. Steroidlere bağlı plasental hasar, sitomegalovirus infeksiyonu olası nedenler arasındadır<sup>14,15,16</sup>.

Neonatal pemfigus vulgarisli bebeklerin hiç birinde oral lezyona rastlanmamıştır. Hastalık genellikle 3 haftada sistemik tedaviye gereksinim duyulmaksızın, lokal mupirosin ve steroidlerin kullanılması ile iyileşir.

Pemfiguslu annenin gebeliği sırasında siklofosamid, azathiopirin, metotratsat ve altın tuzları kullanılması bu ilaçların teratojenik etkilerinden dolayı kontrendikedir. PV annenin bebeğini emzirmesi kontrendike değildir. Doğum yöntemi konusu ise tartışmalıdır. Bazı yazarlar sezeryanın bir üstünlüğü olmadığını vurgularken, diğerleri ise normal doğum sırasında vajinada meydana gelebilecek erozyonların tedavisinin güç olabileceğini vurgulamaktadırlar<sup>17</sup>. Pemfigus vulgaris nedeni ile kortikosteroid ve azathiopirin alan anneden doğan bebekte doğumda pemfigus vulgaris lezyonları gözlenmiş fakat bebekteki hastalık doğum sonrasında düzelmiştir. Annedeki PV antikor titresi düşük olduğunda bebek açısından prognoz daha iyidir. Annede PV 1/20 dilüsyonda olması da neonatal PV sebep olabilmektedir<sup>17</sup>. Literatürde azathiopirin ve kortikosteroid alan iki kadından biri ölü doğum yapmış diğeri ise pemfiguslu bebek sahibi olmuş ve hastalık daha sonra iyileşmiştir.

### **Neonatal pemfigus foliaceus**

Pemfigus foliaceuslu gebe kadınların bebeklerinde de hastalık ortaya çıkabileceği bildirilmiştir. Literatürde takip edilen 18 gebe kadın araştırılmış bu hastaların hepsi normal bebek sahibi olmuşlardır. İlk olgu Walker ve ark tarafından bildirilmiştir. Anneye hamilelik sırasında sistemik ilaç kullandırmamış ve hamilelik süresinde 1/160 titrasyonda antikor saptanmış. Doğumdan 2 hafta önce antikor titresi 1/640 a yükselmiş.

Bebekte ise ekstremiteelerde erode alanlar birçok alanda intakt büller gözlenmiştir. IIF yöntemi ile 1/80 titrasyonda pozitif bulunmuş ve hastalık belirtileri 6 haftada lokal tedavi ile iyileşmiştir. *P. foliaceae*sta titrasyonun 1/40 civarında olması ile hastalık ortaya çıkabilmektedir<sup>19</sup>.

### Neonatal herpes gestasyones

Herpes gestasyones gebeliğin herhangi bir döneminde yada pospartum dönemde ortaya çıkabilen otoimmün karakterli bir hastalıktır. HG genellikle ilk gebelikte görülmez, daha sonraki gebeliklerde ikinci trimesterde ortaya çıkar. Hastalık genellikle doğum sonrasında iyileşir veya 2 yıla kadar devam edebilir. Yaygın hastalık bulunan annelerde, hastalığın bebeklere geçiş oranı oldukça düşüktür. Bebeklere hastalık geçiş oranı %2-11 olarak bildirilmiştir<sup>19,21</sup>.

Lamina lucida'ya karşı gelişen otoantikörlerin plasenta yolu ile geçişi neonatal hastalığa yol açar. Maternal otoantikörler, dolanan bazal membrana karşı oluşan IgG tipi antikörler, diğeri ise C3 ü bazal membrana bağlayan herpes gestasyones faktör olmak üzere iki çeşittir.

Neonatal hastalık doğumda veya doğumdan birkaç saat sonra belirgindir. Bunlar eritematöz maküller, papüller, veziküller ve büllerdir. Büller birkaç santimetre çapında olabilir. Lezyonlar genellikle grup yapma eğilimindedirler, gövde, baş ve ekstremiteeler en çok tutulan bölgelerdir. Erişkinlerde müköz membran tutulumu ortaya çıkabilir. Belirtiler genellikle 1 ayda iyileşir<sup>21</sup>.

Herpes gestasyonesli hastalar büyük risk altında oldukları için perinataloloji merkezleri olan hastanelerde doğum yapmaları gerekir. 37 haftada doğum gözlenebilir. Fötal ölümlere ait bulgu yoktur ve minimal morbidite taşır. Maternal eosinofili %10 un üzerinde olduğunda ve bazal membran antikör titresini 1/80 in üzerinde ise fetal komplikasyonlar artar<sup>19,21</sup>.

Tanı, maternal anamnez, histoloji ve immünflöresan bulguları ile konur. Bebeklerde eosinofili bulunabilir, vezikül ve bül sıvısından hazırlanan preparatlarda eosinofiller bulunur. Histolojik incelemede, dermal-epidermal ayrılma ve miks perivasküler infiltrasyon bulunur. Bazal hücrelerde nekroz bulunur. DIF incelemede, BMZ da bant tarzında C3 birikimi bulunur. IIF kanda HG faktör, IgG tipi antikörler gösterilebilir.

Ayrınca tanıda, büllöz impetigo, epidermolizis bülloza, HSV infeksiyonları ve neonatal sifiliz düşünülmalıdır<sup>19</sup>.

### İnkontinensiya pigmenti

İnkontinensiya pigmenti, veya Bloch-Sulzberger hastalığı nadir, X'e bağlı dominant genodermatozudur, hayatın ilk birkaç yılında ortaya çıkar. Hastalarda tipik deri belirtileri yanısıra, genellikle saç, diş, göz, merkezi sinir sistemi bulguları ve iskelet anomalileri de bulunabilir.

İnkontinensiya pigmentinin 4 ayı fazı vardır. Birinci faz yaşamın ilk birkaç haftasında inflamatuvar vezikül ve büller ile başlar, ekstremitelerde lineer dağılım gösterir. Lezyonlar hecmeler halinde başlar gövdede Blaschko çizgilerini takip eder. Genellikle yüz tutulmaz. Her bir bülün iyileşmesi birkaç hafta sürer, her bir hecmenin iyileşmesi 4 ay devam eder.

İkinci veya verrüköz fazı, veziküllerin iyileşmesini takiben başlar. Hiperkeratozik lineer veya dairesel şekillerde büller iyileştiğinde ortaya çıkar. Üçüncü ve en karakteristik safhası ise Blaschko çizgilerini izleyen tarzda hiperpigmente çizgisel şekilde veya helozon şeklinde pigmentasyona neden olur. Pigmentasyon gri-mavi renktedir, birkaç haftada koyulaşır. Ergenlik dönemine kadar sabit kalan pigmentasyon, daha sonra açılır. 16 yaşında ise lezyonların çoğu iyileşir. 4 faz ise erişkinlerde görülür alt ekstremitelerde hipopigmentasyon ve alopesi vardır. Bu lezyonlar hastaların çoğunda direnir. İnkontinensiya pigmentinin birinci fazına lökositöz ve eosinifili eşlik eder. Histolojik olarak lezyonlarda eosinofilik spongios ve intraepidermal vezikül formasyonu görülür.

Olguların yaklaşık %20 sinde sistemik belirtiler bulunur. Diş anomalileri (%68 diş çıkmasında gecikme), strabismus, katarakt, optik atrofi, retina hasarı %30 oranında bulunur. MSS tutulumu sonucunda zihinsel gelişmede gecikme, spastisite bulunur.

X'e bağlı dominant olarak kalıtılır, erkeklerde ölümcül olabilir. Genetik çalışmalarında iki tip lokus bulunmuştur, bunlar Xp11.21 ve Xq28 dir.

Ayırıcı tanıda neonatal HSV infeksiyonları, epidermolizis büllöza, büllöz impetigo, dermatitis herpetiformis, fokal dermal hipoplazi sayılabilir. Blaschko çizgilerini takip eden diğer hastalıklardan hipomelanozis Ito, X linked kondrodizplazia punktata, ve Naegeli sendromudur.

## Tablo I: Kalıtsal Epidermolizis bülloza sınıflaması<sup>1</sup>

### EB Simpleks

#### Lokalize

El ve ayakların EBS (Weber-Cockayne variantı)

EBS ile anodontia, hipodontia (Kallin sendromu)

#### Generalize

EBS Köbner variantı

EBS herpetiformis (Dowling-Meara variantı)

EBS benekli pigmentasyon ve keratoderma

EBS süperfisialis

EBS, Onga variantı

EBS letalis ile nöromusküler hastalık ilişkisi

EBS, Mendes da Costa variantı

### Junctional EB

#### Lokalize

JEB, inversa

JEB, akral (minimumus)

JEB, progressiva variantı

#### Generalize

JEB, gravis variantı (Herlitz variantı)

JEB, mitis variantı (non-Herlitz variantı; generalize atrofik benign EB)

Sikatriyel junctional EB

### Distrofik EB

#### Lokalize

RDEB, inversa

DDEB, akral minimumus

DDEB, pretibial

RDEB, sentripetalis

#### Generalize

DEB, otozomal dominant form

DDEB, albopapüloid subtipi (Pasini variantı)

DDEB, Cockayne-Touraine variantı

Yenidoğanın transient büllöz dermolizisi

DEB, otozomal resesif formu

RDEB, gravis (Hallopeau-Siemens variantı)

RDEB, mitis.

Kısaltmalar; EB, epidermolizis bulloza; EBS, epidermolizis simpleks;

JEB, junctional epidermolizis bulloza; DEB, distrofik EB;

DDEB, dominant DEB; RDEB, resesif DEB.



## Tablo II: Yenidoğanın vezikülopüstüler hastalıklarının ayırıcı tanısı<sup>1</sup>

### Noninfeksiyöz

- İnfanıl Akropüstülozis
- Eosinofilik püstüler follikülit
- Eritema toksikum
- Miliaria (kristalina, rubra, profunda)
- Transient neonatal püstüler melanozis
- Emme bülleri
- Konjenital ve kendiliğinden iyileşen histiositoz

### Noninfeksiyöz, potensiyel olarak şiddetli

- Akrodermatitis enteropatika
- Epidermolizis bülloza
- Büllöz ihtiyoz
- Herpes gestasyonis
- Neonatal pemfigus
- İnkontinetia pigmenti
- Ürtikarya pigmentoza
- Püstüler psoriasis
- Konjenital porfiri (eritropoetik ve hepatoeritropoetik)

### İnfeksiyöz

- Kandidiazis
- Neonatal
- Konjenital
- İmpetigo neonatorum
- Uyuz

### İnfeksiyöz

- Bakteriyel
- Stafilokokus aureus
- Sepsis
- Yenidoğanın haşlanmış deri sendromu
- Grup A streptokoklar
- Grup B streptokoklar
- Listeria monocytogenes
- Pseudomonas aeruginosa

### Spiroketler

- Konjenital sifiliz

Fungal

Kongenital kandidiasis (prematürlerde)  
Kandida sepsisi  
Aspergillus flavus

Viral

Herpes simpleks  
Varisella, konjenital ve neonatal  
Sitomegalovirus

**Tablo III: Yenidoğanda veziküllü ve püstüllü hastalıkların laboratuvar değerlendirmesi<sup>1</sup>**

Potasyum hidroksit preparatları (hif, psödohif, Spor)

Tzanck yayması

(multinükleer dev hücrelerin bulunması herpes infeksiyonu)  
Epidermal hücre morfolojisi (haşlanmış deri sendromu ve toksik epidermal nekrolizis)

Giemsa ve Wright boyası

Lökosit morfolojisi

Nötrofillerin bulunması (püstüler melanoz, infantil akropüstüloz veya impetigo)  
Eosinofiller (eritema toksikum veya eosinofilik püstüler follikülit)

Gram boyası

Bakteri

Karanlık saha incelemesi

Sifiliz

Skabies

Sarkopt ve yumurtalarının görülmesi

Vezikül ve püstüllerden kültür

Bakteari, virüs veya fungal

### **Tablo IV: Vezikülopüstüler ve neonatal vezikülopüstüler belirtilerin Obstetrik ve neonatal anamnezi<sup>1</sup>**

#### Maternal aile ve doğum anamnezi

- Mükoz membranların maternal büllü hastalıkları
- Aile anamnezi (büllü hastalıklar için)
- Miscarriages
- Serolojik araştırmalar Sifiliz, HIV enfeksiyonu, rubella
- Maternal hastalık
- Herpes simpleks anamnezi
- Membran yırtılması
- Doğum metodu
- Plasental anomali

#### Neonatal anamnez

- Apgar skoru
- Doğum sırasında gestasyonel yaş
- Deri erüpsiyonunun anamnezi ve seyri
- Ateş ateş düzensizlikleri, iritabilitet ve kötü beslenme
- Bebek hasta mı

#### **Kaynaklar**

1. Fine JD, Resnick SD. Vesiculobullous and neonatal diseases. Eds. Schachner LA, Hansen RC. Pediatric Dermatology II Baskı. New York, Churchill Livingstone 1995; p 767-809.
2. Fine JD, Johnson LB, Wright T. Epidermolysis simplex superficialis; a new variant of epidermolysis bullosa characterized by subcorneal skin cleavage mimicking peeling skin syndrome. Arch Dermatol 1989; 125: 633.
3. Wright JT, Fine JD, Johnson LB. Oral soft tissues in hereditary epidermolysis bullosa. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1991; 71:440
4. Buchbinder LH, Lucky AW, Ballard E ve ark. Severe infantile epidermolysis bullosa simplex: Dowling-Meara type. Arch Dermatol 1986; 122: 190
5. Medenica-Mojilovic L, Fenske NA, Espindza CG. Epidermolysis bullosa herpetiformis with mottled pigmentation and unusual punctate keratoderma. Arch Dermatol 1986; 122: 900
6. Salih MAM, Lake BD, ElHag MA ve ark. Lethal epidermolytic epidermolysis bullosa. A new autosomal recessive type of epidermolysis bullosa Br J Dermatol 1985; 113: 135.

7. Niemi K-M, Sommer H, Kero M ve ark. Epidermolysis bullosa simplex associated with muscular dystrophy with recessive inheritance. *Arch Dermatol* 1988;124: 551.
8. Hashimoto K, Matsumoto M, Iacobelli D. Transient bullous dermolysis of the newborn *Arch Dermatol* 1985; 121: 1429.
9. Hashimoto K, Burk JD, Bale GF ve ark. Transient bullous dermolysis of the newborn: two additional cases. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21:708.
10. Holbrook KA . Extracutaneous epithelial involvement in inherited epidermolysis bullosa *Arch Dermatol* 1988; 124:726.
11. Bauer EA, Cooper TW, Tucker DR ve ark. Phenytoin therapy of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Clinical trial and proposed mechanism of action on collagenase. *N Engl J Med* 1980;303:776.
12. Caldwell-Brown D, Stern RS, Lin AN ve ark. Lack of efficacy of phenytoin in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *N Engl J Med* 1992; 327:163.
13. Wagner AM, Hansen RC Bullous diseases in the newborn. Eds. Schachner LA, Hansen RC. *Pediatric Dermatology II* Baskı.New York, Churchill Livingstone 1995;303
14. Moncada B, Kettelsen S, Hernande-Moctezuma JL, Ramirez F. Neonatal pemphigus vulgaris; role of passively transferred pemphigus antibodies. *Br J Dermatol* 1982; 106:465-468.
15. Moncadra B, Sandoval-Cruz JM, Baranda L ve ark. Neonatal pemphigus *Int J Dermatol* 1989;28:123-124.
16. Goldberg NS, DeFoo C, Kirshenbaum N. Pemphigus vulgaris and pregnancy: risk factors and recommendations. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28:877-879.
17. Chowdhury MMU, Natarajan S. Neonatal pemphigus vulgaris associated with mild oral pemphigus vulgaris in mother during pregnancy. *Br J Dermatol* 1998; 139:500-503.
18. Walker DC, Kolar KA, Hebert AA, Jordon RE. Neonatal pemphigus foliaceus *Arch Dermatol* 1995; 131: 1308-1311.
19. Shornick JK. Herpes gestationes *J Pediatr* 1991;119:527
20. Karna P, Broecker AH. Neonatal herpes gestationes *J Pediatr* 1991; 119: 1991.
21. Lawley TJ, Stingl G, Katz SI Fetal and maternal risk factors in herpes gestationes *Arch Dermatol* 1978; 114:552.

## BESİN ALLERJİLERİ

Yavuz HARMANYERİ - Bilal DOĞAN  
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi  
Dermatoloji – Allerji Kliniği

---

### BESİN ALLERJİLERİ

**B**esin alerjileri besinlere karşı oluşan ters reaksiyonların immunolojik bölümünü oluşturmaktadır. Ayrıca non immunolojik mekanizma ile oluşan besin intoleransı da besin ters reaksiyonları kapsamındadır. Bir başka deyişle besin intoleransının immunolojik mekanizma ile oluşan şekline besin alerjisi denilmektedir.

Besin alerjileri kendi aralarında iki gruba ayrılmaktadır.

1. IgE aracılığı ile oluşan reaksiyonlar; ilgili besinin alınması ile birlikte mast hücreleri / bazofil degranülasyonu sonucu oluşan ani semptomlarla karakterize reaksiyonlardır.
2. Non IgE reaksiyonlar; ise ilgili besin alındıktan saatler hatta günler sonra oluşabilen lenfositlerin ve/veya diğer efektör immun sistem hücrelerinin olaya primer olarak katıldığı reaksiyonlardır.

### Tarihçe:

Besin alerjilerinin tarihçesi çok eskilere dayanmaktadır. İlk defa Çin imparatoru Shen-Nung M.Ö. 2500 yıllarında hamile kadınların karides ve tavuk yemelerini, derilerine zarar verebileceği gerekçesiyle yasaklamış, bundan 2000 yıl sonra da Hippocrates (MÖ 460-370) inek sütü alımından sonra oluşan ve baş

ağrısı, ateş ve gastrointestinal semptomlarla seyreden ilk olguyu bildirmiştir. Bunları Discorides (MS 50) ve Galen'in (MS 130-200) benzer raporları izlemiştir ve Romalı filozof Lucretius'un (MÖ 95-51) ünlü eseri "De Rarum Natura" daki şu veciz sözleri ile besin alerjileri dünya klasikleri arasındaki yerini almıştır. "What is food to one is to others bitter poison". (Birisinin besini diğerleri için zehirdir / olabilir). 20 nci yüzyılın başlarında ise Mora ve Praustnitz-Küstner besin alerjilerini serolojik yöntemlerle, Pines ise provokasyon testleri ile göstermişlerdir. Ancak, besin alerjileri doğru olarak standardize provokasyon testleri ile ilk defa 1963 yılında Goldman tarafından kanıtlanmıştır.

### **Prevalens**

Besin alerjileri dermatologların, alerjistlerin sıkça karşılaştığı hasta şikayetlerinden biridir. Bu nedenle bu konuda geniş epidemiyolojik çalışmalar yapılması ve sık rastlanan besin alerjenleri ile bunlarla ilgili semptomların belirlenmesi gerekmektedir.

1986 yılında Sloan ve arkadaşlarının Amerika'da yaptığı bir ankette toplumun % 30'unun besin alerjisi problemi olduğunu bildirmiş ve en çok suçlanan besinler ise sırasıyla çikolata, süt, yumurta, domates, portakal, mısır, peynir ve kahve olmuştur. Ancak bu anket sonuçlarının biraz abartılı olduğu kabul edilmektedir.

Besin alerjileri yaşamın ilk yıllarında daha yaygın olup genel besin alerjisi çocuklarda % 6, süt alerjisi ise % 7,5 olarak bildirilmektedir.<sup>1</sup>

Atopik bünyeli çocuklarda besin alerjisine daha da çok rastlanmaktadır. Atopik dermatitli çocuklarda % 30, astımlı çocuklarda ise %10 prevalens bildirilmektedir.<sup>2,3</sup>

Besin katkı maddelerine karşı oluşan reaksiyon ise toplumdaki inanışların aksine daha azdır. Okul çocukları üzerinde yapılan ve çiftkör plasebo kontrollü besin provokasyon (DBPCFC) testi ile kanıtlanan bir çalışmada bildirilen prevalens % 2.2'dir.<sup>4</sup>

Besin alerjisi yaşamın 1'nci dekadından sonra giderek azalmaktadır. Erişkinlerde besin alerjisi prevalansı % 1,5, aynı şekilde besin katkıları prevalansı ise % 0,1'dir.<sup>5,6,7</sup>

Günümüze kadar yayınlanan çalışmalardan elde edilen verilere göre coğrafik bölge farklılıklarının besin alerjisi prevalansında kayda değer bir değişiklik oluşturmadığı ancak alerjiden sorumlu besinlerin bölge kültürü ve beslenme alışkanlıkları doğrultusunda değişiklikler gösterdiği anlaşılmaktadır.

Buna göre Amerika ve Kuzey Avrupa ülkelerinde süt yumurta deniz ürünleri ve fıstık alerjileri, Akdeniz ülkelerin de ise sebze-meyve alerjileri daha yaygındır.

### **Patofizyoloji:**

Besinlerin alerjik komponentleri genelde ısıya ve proteolize dirençlidir. Bu

nedenle barsakların besinlerin sindiriminin yanı sıra besin alerjenlerinin ve barsakta yerleşik mikroorganizmaların kan dolaşımına geçmesini engelleyen "Bariyer işlevi" vardır.

Ayrıca ağız yoluyla alınan allerjenlerin "tolerojen" haline dönüşmesini sağlayan ilave bir koruyucu mekanizma olan "Oral tolerans" fenomeni de bulunmaktadır.

Barsak Bariyeri 3 basamaktan oluşmaktadır.

1. Enzimatik Bariyer : Gastrik ve pankreatik enzimlerin etkisiyle besin proteinlerinin boyutları küçülmekte ve major antijenik yapılar denatüre olmaktadır.
2. Fiziksel Bariyer : Enzimatik bariyerden, bir başka deyişle optimal sindirimden kaçan besin allerjenlerinin kan dolaşımına geçmesi fiziksel bariyer tarafından engellenmektedir. Fiziksel bariyer; barsak peristaltizmi, mûsin örtü ve mikrovillöz membandan oluşmaktadır.
3. İmmünolojik Bariyer : İnfantil dönemde enzimatik ve fiziksel bariyerin yetersizliği besinlerin suboptimal sindirimi ile sonuçlanmakta böylece çocukların çok miktarda besin allerjeni ile karşılaşmasına neden olabilmektedir.

Bu durumda devreye giren GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue) ve MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) hücreleri immunolojik bariyeri oluşturmaktadır.

GALT: Tonsiller, ileumda Peyer Plakları, çekal plaklar, kolonik plaklar ve apendiksten oluşmaktadır. GALT'ın efektör hücreleri ise T ve B lenfositleri, plazma hücreleri, makrofajlar, eozinofiller, bazofiller ve özel epitelyal hücrelerden (M Hücreleri) oluşmaktadır. Makrofajlar ve M hücreleri T ve B lenfositlerine antijen sunan hücrelerdir.

GALT lenfositlerinin dışında MALT'ı oluşturan fonksiyonel ve anatomik olarak farklı intraepitelyal lenfositler ve lamina propria lenfositleri vardır. Intra epitelyal lenfositlerin (IEL) çoğunluğu CD8 + T hücreleri olup mukozal hücresele immunitede rol oynamaktadır. Lamine propria lenfositleri (LPL) ise CD4+ olup humoral immunitede etkindirler.

B lenfositlerinin çoğunluğu ise IgA spesifik hücreler olup, intestinal B lenfosit popülasyonunun ancak % 2'si IgE spesifiktir. B lenfositler tarafından üretilen çok miktardaki sekretuar IgA dimerik S-IgA ya dönüşür ve besin alerjenleri ile birleşerek mukozaya yapılımasını ve absorpsiyonunu engeller ve eliminasyonunu sağlar ayrıca virüs ve toksinleri nötralize, bakterileri de aglutine ederek zararsız hale getirmektedir. İşte bu üç bariyerin etkili bir şekilde çalışması barsakta bol miktarda bulunan yabancı allerjenlerin dolaşıma geçmesinin ya da lölal reaksiyon oluşturmalarını engellemektedir.

### **Oral Tolerans**

Oral yolla alınan allerjenlere karşı oluşan özel bir sistemik immün cevapsızlık durumudur. Amerikan yerlilerinin düzenli aralıklarla belirli bir miktar zehirli

sarmaşık yiyerek bölgede çok yaygın olarak bulunan bu bitkinin zararlı etkilerinden korunmuş olmaları oral toleransla izah edilmektedir.

İmmunolojik mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte aktive CD8+ T hücrelerinin oral toleransın oluşmasında, devam etmesinde etkin rol aldıkları düşünülmektedir. CV8+ T hücrelerinin cyclophosphamidle yok edilmesiyle oral toleransın kaybolduğunun gösterilmesi ayrıca bu hücrelerin hayvanlar arası transferiyle oral toleransın da transfer edilebildiğinin gösterilmesi bu düşünceyi desteklemektedir.<sup>8</sup> Oral toleransın ne kadar sürede geliştiği de tam bilinmemektedir, ancak emzirme süresinde geliştiği fikri genelde kabul görmektedir.

### **Mekanizma**

Barsak bariyerinden kaçan bir alerjen, antijen sunan hücre tarafından (Makrofaj, dendritik hücre, M Hücresi) bir CD4+ T ve B hücrelerine sunulur, bu T hücresi ya antijen spesifik hafızalı T hücresine (CD45RO+) dönüşerek daha sonraki antijen karşılaşması için immunolojik hafızayı oluşturur ya da antijen spesifik efektör T hücresine dönüşür. Bu antijen spesifik efektör hücre IL4, IL13 gibi sitokinleri salgılayarak B lenfositlerinin plazmositlere dönüşmesini ve plazmositlerin de ilgili antijene spesifik IgE antikorlarını salgılanmasını sağlar, diğer taraftan da IL-5 salgılayarak eozinofilleri bölgeye toplar ve IgE geç faz reaksiyonlarını oluşturur. Ayrıca diğer T-lenfosit popülasyonları da sitokinlerle etkileşerek hücresel tip (Gecikmiş Tip IV) reaksiyonları oluşturmaktadır.

Oluşan bu antijen spesifik IgE antikorları hedef organdaki mast hücrelerine veya dolaşımdaki bazofillere bağlanarak antijene duyarlı hale getirir. Aynı antijenin barsak bariyerini bir kez daha geçip mast hücresi ve/veya bazofiller üzerindeki IgE lere bağlanmasıyla bu hücreler aktive olur ve başta histamin olmak üzere bir dizi mediatör salınımı başlatarak hedef organa özel semptom oluşmasına neden olmaktadır (Hümmoral reaksiyon, Tip I). Aynı hastada biri daha baskın olmak üzere her iki tip reaksiyonda aynı zamanda görülebilmektedir.

Alerjik reaksiyonların akciğerler, deri vs. gibi hedef organ seçmeleri dolaşımdaki T lenfositlerinin organa özel "homing receptor" veya reseptör işlevi gören bir oluşum taşımaları ile izah edilmektedir.

Örneğin atopik dermatitlerin dersindeki antijen spesifik T hücrelerinin kutanöz lenfositik antijen (CLA) taşıdıkları, hipersensitivite pnömonili hastaların pulmoner lavaj sıvısından elde edilen lenfositlerin ise akciğerlere özel a Eβ7 "homing reseptör" taşıdıkları gösterilmiştir.<sup>9</sup>

### **Besin İntoleransı**

Non immunolojik mekanizma ile oluşan besin reaksiyonlarıdır ve değişik nedenlerle oluşmaktadır.

1. TOKSİK ETKİLER : Besinlerde doğal olarak bulunan veya bulaşma yoluyla



besinlere karışan toksinlerin etkisiyle oluşmaktadır. Bazı patates türleri ve barbunya fasulyesinde bulunan glicoalcaloidler bu besinlerin çiğ yenmesiyle gastro intestinal semptomlar oluşturmaktadırlar. Kayısı, darı ve brüksel lahanasının bazı türleri cynono glicosidler içermektedir ve yenildiğinde nöropati ve körlük, baklagillerin bir kısmı ise ısıya dayanıksız hemaglutinler taşımakta olup çiğ yenildiğinde anemi oluşturmaktadır.

Kötü depolanmış fıstık ve buğdayda oluşan fungal kontaminasyon mikotoksinler aracılığı ile gastro enterit ve karaciğer hasarına, yine uygun hazırlanmamış uskumru ve ton balığı konserveleri de histidin histamine dönüşmesiyle anaflaktik reaksiyonlara neden olabilmektedir.

2. FARMAKOLOJİK ETKİLER : Besinlerde bulunan farmakolojik maddelerin etkisi ile oluşmaktadır. Kahve ve çaydaki kafein günde 200 mg (2 fincan kahve) geçtiğinde ekstrasistol, paroksizmal taşikardi bulantı ve kusma oluşturabilmektedir. Et ürünlerinde antioksidan ve bakterisid olarak bulunan Sodyum nitrit günde 0,2 mg/kg geçince gastroenterit ve ürtikere neden olmaktadır.

3. ENZİM EKSİKLİKLERİ : Enzim eksikliği bulunan kişilerde bazı besinlere karşı reaksiyon oluşmaktadır.

**Aldehiddehidrojenaz eksikliği** alkol intorelansına (Bulantı, kusma taşikardi)

**Glikoz 6 Fosfat dehidrojenaz eksikliği** baklagiller intoleransına (hemolitik anemi)

**Aldolaz Eksikliği** : Fructoz intoleransına (Karaciğer hasarı – ölüm)

**Laktaz eksikliği** süt intoleransına (Mal absorpsiyon diyare) neden olmaktadır.

4. PSİKOJENİK ETKİLER : Hastanın bir dizi besinden kuruntu halinde nefret etmesi ve kaçınması, kazaen alındığında da kusma şeklinde reaksiyon vermesidir. Hastaya hiperventilasyon testi yapılarak tanı kesinleştirilir, ancak bazen hastayı aksine ikna etmek için provokasyon testleri de yapılması gerekmektedir.

### **Besin Reaksiyonlarını Artırıcı Faktörler**

1. EKSERSİZ : Besin alındıktan sonra 2-4 saat içinde eksersiz yapılırsa ortaya çıkmaktadır.

2. GÜNEŞ IŞIĞI : Besinlerde doğal olarak bulunan (Maydanoz, kereviz, incir ve baklagiller) psoralenlerin alınmasıyla fotoalerjik reaksiyonlar oluşmaktadır.

3. EMOSYON : Nadir de olsa besin reaksiyonlarını güçlendirmektedir.

### **Besin Antijenleri**

Besin antijenleri primer olarak glikoprotein yapıdadır ve molekül ağırlıkları 10 ila 60 kilodalton (KD) arasında değişmektedir. Her besin çok sayıda glikoprotein içermekte olup major alerjenik besin proteinleri şunlardır:

**SÜT** : Kazein, b-laktoglobulin, a-Laktalbumin

**YUMURTA** : Major alerjenler yumurta beyazında bulunmaktadır. Ovalbumin,

ovotransferin, ovomukoid.

Yumurta alerjili çocuklarda kızamık ve kabakulak aşısı yapılmadan önce prik test yapılıp, pozitifse desensitize edilmesi yolundaki "American Academy of Pediatric" in önerisi artık dikkate alınmamaktadır. Çünkü çok sayıda yumurta alerjili çocuğun herhangi bir sorun çıkmaksızın rutin olarak aşılandığı bildirilmektedir.<sup>10,11</sup> Ayrıca aşı reaksiyonu yumurta alerjisi olmayan çocuklarda çok daha fazla görülmektedir.

FISTIK : Ara h1, Ara h2 (Fatal anaflaktik reaksiyonlar oluşturabilmektedir)  
Duyarlılık ömür boyu sürmektedir.

SOYA : Gly.m.Bd

BUĞDAY, ARPA, YULAF: Gluten, Duyarlılık ömür boyu sürmektedir

BALIK: Gad C1. (Fatal anaflaktik reaksiyonlar oluşturabilmektedir)

KARİDES: Pen A1, Par F1 (Fatal anaflaktik reaksiyonlar oluşturabilmektedir)

ŞEFTALİ, ÇİLEK, MANDALİNA : 30 kD Protein

KEREVİZ, SALATALIK, HAVUÇ, KAVUN: 15 kD Protein

ELMA : 18 Kd ve 31 kD iki protein

### Çapraz Reaksiyonlar

Besin alerjenleri hem benzer besinler arasında hem de farklı besinler arasında çapraz reaksiyon verebilirler. Ayrıca besin olmayan allerjenlerle besinler arasında da çapraz reaksiyonlar bildirilmektedir.<sup>12,13</sup>

#### A. BENZER BESİNLER :

Fındık-Ceviz-Çamfıstığı

Elma- Armut

Erik – Kiraz – Şeftali – Kayısı – Badem

Buğday – Arpa – Yulaf – Çavdar

Somon – Pisibalığı – Alabalık – Levrek – Uskumru

Pavurya – Kerevit – Istakoz – Karides

#### B. FARKLI BESİNLER :

Süt – Sığır eti (az pişmiş)

Soya – Fıstık

Yumurta – Tavuk eti

#### C. NON BESİN – BESİN

Lateks – Muz – Kivi – Avokado – Kestane

Huşağacı poleni – Ceviz – Elma

Karaçayır poleni – Buğday

### Klinik Belirtiler

Besin alerjileri hedef organa göre bir dizi semptom ve sendromlar oluşturmaktadır.

Hedef Organ	IgE	Non IgE
1. Deri	- Ürtiker anjiyoödem - Atopik dermatit - Oral Alerji Sendromu	- Dermatitis Herpetiformis - Kontakt Dermatit
2. Solunum Sistemi	- Rinokonjunktivit - Astım	- Heiner Sendromu (Pulmoner Hemosidosis)
3. Sindirim Sistemi	- Gastro intestinal anafaksi (Kusma,diare abdominal kolik) - İnfantil kolik - Alerjik eozinofilik Gastroenterit - İnfantil gastroözefageal reflü	- Coeliac Hastalığı - Enterokolit Sendromu - Proktokolit Sendromu - Alerjik Eozinofilik gastroenterit
4. Dolaşım Sistemi – Sistemik anafaksi (Kollaps)		

### **Deri semptom, sendrom ve hastalıkları ile ilgili dikkati çeken hususlar:**

Akut ürtiker / Angioödem besinlere bağlı sistemik anafaksinın erken belirtisi olabilmektedir ve ani başlayan besin reaksiyonlarının en yaygın belirtisidir. Semptomlar dakikalar içinde geliştiğinde alınan besinle ilgili olduğunda belirgin olmaktadır.

Kronik ürtikerin muhtemel sebebi olarak besin allerjileri sıklıkla suçlanırsa da kronik ürtikerli 226 çocuğu kapsayan bir çalışmada olguların ancak % 4'ünde DBPCFC ile besin allerjisi kanıtlanabilmıştır.<sup>14</sup> Yine kronik ürtikerli erişkinler üzerinde yapılan benzer bir çalışmada ise kanıtlanabilen besin allerjisi % 2'dir.<sup>15</sup>

Besinlerin atopik dermatitli olguların önemli bir kısmında patojenik rolü DBPCFC ile kanıtlanmıştır. En sık suçlanan gıdalar sırasıyla yumurta, süt, deniz ürünleri, fıstık ve soya olup, atopik dermatitli çocukların % 20 – 40'ında besinlerin patojenik rolü olduğuna inanılmaktadır.

Oral Alerji Sendromu : Temas ürketirenin değişik bir formudur. Özellikle orofarinks tutmakta olup sıklıkla polen ve besinlerle çapraz reaksiyon veren mevsimsel allerjik rinitli hastalarda taze sebze ve meyvaların çiğ yenmesi ile oluşmaktadır. Ani başlayan ağız içi kaşıntısı, dil, dudaklar ve damağın angioödemini ile karakterizedir.

### **Besin Reaksiyonları ile İlgili Tartışmalı Semptom ve Sendromlar**

1. Migren
2. Davranış bozuklukları
3. Kronik yorgunluk
4. Tik
5. Yatak ıslatma

### Ayrırcı Tanı

1. Besinlerle bulaşan major bakteriyel hastalıklar (Salmonella, Stafilococcus, Clostridium, Campilobacter)
2. Hiperventilasyon sendromu (Parestezi, adale spazmı, anksiyete, palpitasyon, göğüs ağrısı)
3. Fabrikasyon alerji (Nörotik semptomlar)

### Tanı

Besin, alerjilerinin tanısında;

1. Ayrıntılı anamnez
2. Klinik muayene
3. Diagnostik testler gerekmektedir.

Ayrıntılı anamnezde şu konulara açıklık getirilmeye çalışılmalı gerekirse hastaya "Diyet Günlüğü" tutturulmalıdır.

- Şüpheli besin veya besinler nelerdir?
- Şüpheli besinin miktarı nedir?
- Besinin alınması ile semptomların oluşması arasında geçen zaman nedir?
- En son reaksiyon ne zaman görülmüştür?
- Reaksiyonun tekrarlanma sıklığı nedir?
- Diğer ek faktörler var mıdır? (Eksersiz vs.)?

- Bu ayrıntılı anamnez verileri ve klinik bulguların ışığı altında; hasta için mümkünse en ucuz, en kolay fakat en spesifik test seçilerek alerjiden sorumlu besin saptanmalıdır.

- Buna göre eğer IgE ye bağlı bir reaksiyon düşünülüyorsa selektif deri testleri, bunun mümkün olmadığı durumlarda ise (dermografizm, yaygın ekzema) serumda besin spesifik IgE araştırılmalıdır. Pozitif sonuçlar eliminasyon diyeti ile kanıtlanmalıdır.

- Eğer bunlardan sonuç alınamıyor ya da non-IgE reaksiyonu veya intolerans düşünülüyorsa selektif besinlerle provokasyon testi uygulanmalı ve pozitif sonuçlar eliminasyon diyeti ile kanıtlanmalıdır. Eğer provokasyon negatif sonuç verirse çapraz reaksiyonlar, eliminasyon kaçağı ve test hataları olabileceği düşünölmelidir.

## DİAGNOSTİK TESTLER

### A. Deri Testleri

1. **Prik Test** : uygulaması kolay, ucuz ve 15 dak. içerisinde sonuç veren testlerdir. IgE ye bağlı reaksiyonların tanısında kullanılmakta olup negatif (-) sonuçlar tam güvenli olmakla birlikte pozitif (+) sonuçlar yeterince güvenilir değildir. Ayrıca ticari preparatlardaki alerjenlerin labil olması nede-

niyle de bu preparatların güvenilirliği tartışılmaktadır. Bu nedenle anamnez ve kliniğin test sonuçlarıyla uyuşmadığı durumlarda "taze besinlerle prick test" yapılması gerekmektedir.

2. **SAFT** : (Skin Application Food Test). Son günlerde besin allerjileri tanısında gündeme gelen bir testtir. Besinlerin yenildiği halinden küçük bir parçanın sırt derisine yama testi şeklinde uygulanıp 20-30 dakika sonra okunmasıyla test tamamlanmaktadır ve taze besin prik testi ile çok iyi korelasyon göstermektedir. Uygulanmasında delme/acıtma bulunmadığından çocuk dostu bir test olarak tanımlanmakta ve özellikle 4 yaşından küçük çocuklar için primer olarak kullanılması önerilmektedir.

### **B. Spesifik IgE Testleri (RAST, ÇAPRAST, ELİSA) :**

Dolaşımdaki besin spesifik IgE antikorlarını saptamak için kullanılan invitro testlerdir. Diagnostik değeri deri testlerinin üzerinde değildir, deri testleriyle beraber uygulanmasının bir avantajı yoktur. Üstelik de pahalıdır. Bu nedenlerle sadece deri testlerinin uygulanmadığı durumlarda kullanılır.

### **C. Çift Kör Plasebo Kontrollü Besin Provokasyon Testi**

Bu test besin allerjilerinin tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak anamnezinde ciddi anaflaktik reaksiyonlarla birlikte ilgili besin ile deri testi pozitifliği bulunan hastalara uygulanmamalıdır.

Uygulama : Testten önce iki hafta süreyle şüpheli besinler diyetten çıkarılır. Şüpheli besin ve plasebo kurutulmuş toz halinde, aç karnına, opak bir kapsül içerisinde 125- 500 mg başlangıç dozu ile verilir.

Beklenen reaksiyonun tipine göre her 15-60 dakikada bir doz iki katına çıkarılır. Plasebo ve test kapsülleri eşit sayıda olmalı uygulama sırası randomize edilmelidir. Hasta / hasta yakını ve testi uygulayan hekim kapsüllerin içeriğini bilmemelidir. Hasta yaklaşık 10 gram test materyelini tolere ettiğinde IgE'ye bağlı reaksiyonlar 40 gram test materyeline tolere ettiğinde ise Non IgE reaksiyonlar genelde elimine edilmiş olmaktadır.

Negatif test sonunda yalancı negatif sonuçları bertaraf etmek için ilgili besin normal miktar ve durumunda ve gözlem altında hastaya verilir. Gözlem süresi IgE'ye bağlı reaksiyonlar için 2 saat, Non IgE reaksiyonlar için 4-8 saattir.

### **Diğer İn Vitro Testler:**

1. Lenfosit proliferasyon Testi : Hücresel (Gecikmiş tip) reaksiyonların tanısında kullanılabilir. Ancak pahalı ve zaman alıcı bir testtir.
2. Bazofil histamin salınım testi : Hümmoral (anı tip) reaksiyonlardaki diagnostik değeri deri testlerinin üzerinde değildir. Üstelik pahalı ve zaman alıcı bir test olup rutin kullanıma uygun değildir.

### **Tedavi**

Tedavinin esası alerjiden sorumlu besin veya besinleri saptayıp kesin eliminasyonunu sağlamaktır. Ancak eliminasyon diyetinin de aynı ilaç tedavisinde olduğu gibi istenmeyen etkileri, yan etkileri olduğu unutulmamalıdır.

Bu etkiler çok sayıda besini kapsar ve/veya uzun süre uygulanırsa, bu istenmeyen etkiler çok daha Şiddetli olmakta ve özellikle çocuklarda malnutrisyon ve gelişme geriliğine kadar gidebilmektedir. Uygun ve yeterli bir eliminasyon sağlamak ve alerjenik besinin kazaen alınmasını önlemek için hastanın kendisi, anne/babası, bakıcısı/hizmetçisi ve öğretmenleri besin ürünlerinin içindeki gizli alerjenler konusunda uyarılmalı ve bilgilendirilmelidir. Ayrıca yüksek risk grubundaki hastalar (atopik aileden gelenler ve/veya daha önce anaflaktik reaksiyon geçirenler) ile bunların yakın çevresinde bulunanlar reaksiyonların baŐlanı semptomları hakkında bilgilendirilmeli ve bir anaflaksi tehdidinde ilk giriŐimi yapabilecek Şekilde eğitilmelidir.

Yine bu gruptaki hastalar kendi kendilerine injekte edilebilecek Şekilde hazırlanmış epinefrin preparatlarından birini (Epipen, Anakit, Anaguard) her zaman yanlarında bulundurmalıdır. Bu arada dengeli beslenmenin sağlanması ve alerjenik besinlerin yerini alabilecek formüllerin saptanabilmesi için bir diyetisyen yardımına ihtiyaç vardır. Örneğin; süt / hidrolize kafein, temel besinler / aminoasit formülleri.

Besin alerjilerine karşı oral kromolin, ketotifen, H1 – H2 blokerleri ve kortizon kullanılmakla birlikte etkileri sınırlı olup özellikle kortizonun yan etkileri gözardı edilmemelidir. Tedavide klasik immünoterapinin yeri tartışmalıdır. Ancak son zamanlarda gündeme gelen "Peptid immünoterapi" inhalan alerjide olduğu gibi besin alerjisinde de mit vaat etmektedir<sup>6</sup>.

Gelecekte yapılacak çalışmalarla oral toleransın oluŐ mekanizmasının tam aydınlığa kavuŐturulması sonucu elde edilecek veriler tedavi giriŐimlerinin önüne yeni ufuklar açabilecektir.

### **Profilaksi**

Profilaksi amacıyla yüksek risk taşıyan ailelerde annenin laktasyon döneminde aşırı alerjik besinlerden mümkünse kaçınması ve çocuğa ek besinlere en az 6 aydan önce geçilmemesi (süt 12 ay, yumurta 24 ay, balık ve fıŐık 36 ay) nlenilmektedir.

### **Doğal Seyir**

Besin alerjili çocuklar yaklaşık üç yaŐlarında ilgili besinlere karşı duyarsız hale gelmektedirler. Daha büyük çocuklar ve erişkinlerde ise 1-2 yıllık kesin eliminasyon ile besin duyarlılığı kaybolabilmektedir.

**Kaynaklar**

1. Bock SA : Respiratory reactions induced by food challenges in children with pulmonary disease. *Pediatr Allergy Immunol* 5: 188 –194, 1992.
2. Burks AW, Mallory SB, Williams LW, Shirell MA. Atopic dermatitis: Clinical relevance of food hypersensitivity reactions. *J. Pediatr.* 1988; 113: 447 –451.
3. Novembre E, de Martino M, Vierruci A: Foods and respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol* 81: 1059-1065, 1988.
4. Fuglsang G, Madsen C, Saval P, Osterballe O. Prevalence of intolerance to food additives among Danish school children. *Pediatr Allergy Immunol.* 1993; 4: 123 – 129.
5. Young E, Stoneham MD, Petruckevitch A, Barton J, Rona R. A Population study of food intolerance. *Lancet* 1994; 343: 1127 – 1130
6. Niestijl Jansen JJ, Kardinaal AFM, Huijbers GH, Vlieg-Boerstra BJ, Martens BPM, Ockhuizen T. Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. *J Allergy Clin Immunol.* 1994; 93: 446 – 456.
7. Young E, Patel S, Stoneham MD, Rona R, Wilkinson JD. The prevalence of reactions to food additives in a survey population. *JR Coll Physicians Lond.* 1987; 21: 241-271.
8. Mowat AM, Strobel S, Drummond HE, et al: Immunological responses to fed protein antigens in mice I: Reversal of oral tolerance to ovalbumin by cyclophosphomide. *Immunology* 45: 105-113, 1982
9. Picker LJ, Martin RJ, Trumble A, et al: Differential expression of lymphocyte homing receptors by human memory/effector T cells in pulmonary versus cutaneous immune effector sites. *Eur J Immunol* 24: 1269-1277, 1994.
10. James JM, Burks AW, Roberson PK, et al: Safe administration of measles vaccines to egg-allergic patient. *N Eng J Med* 332: 1262-1266, 1995.
11. Freigang B, Jadavji TP, Freigang DW: Lack of adverse reactions to measles, mumps, and rubella vaccine in egg-allergic children. *Ann Allergy* 73: 486-488, 1994.
12. Donovan GR, Baldo BA: Crossreactivity of IgE antibodies from sera of subjects allergic to both ryegrass pollen and wheat endosperm proteins: evidence for common allergenic determinants. *Clin Exp Allergy* 20: 501-509, 1990.
13. Hsieh LS, Moos M, Lin Y: The study of apple allergens (abstract). *J Allergy Clin Immunol* 95: 328, 1995.
14. Volonakis M, Katsarou-Katsari A, Stratigos J: Etiologic factors in childhood chronic urticaria. *Ann Allergy* 69: 61-65, 1992.
15. Champion RH, Roberts SOB, Carpenter RG, et al: Urticaria and angioede-

- ma: a review of 554 patients. *Br J Dermatol* 81: 588-597, 1969.
16. Hoyne G, Bourne T, Kristensen N, Hetzel C, Lamb J: From epitopes to peptides to immunotherapy. *Clin Immunol Immunopathol* 80 (3 Pt 2): 23-30, 1996.



## İLAÇ ALLERJİLERİ

Dr. Şükran TUNALI

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı,  
Allerji Bilim Dalı Başkanı

---

**İ**laç, yutulan, enjekte edilen, dokuya yerleştirilebilen, solunan veya topikal olarak uygulanan kimyasal bir madde veya bileşiktir<sup>1</sup>. Bir ilaca veya biyolojik ajana karşı allerjik veya aşırı duyarlılık reaksiyonu, geniş anlamda ilacın kendisine veya metabolitlerine karşı ters bir reaksiyonla sonuçlanan immüno- lojik bir cevap olarak tanımlanabilir. Bu cevap ilacın sadece kendisine ait epi- toplarına karşı olabilir, diğer kimyasal benzer yapılara çapraz reaksiyon şeklin- de ortaya çıkabilir, konak proteinlerine karşı oluşan konjugatlara veya konju- gasyon sırasında konak proteinlerinin temas ettiği neoantijenlere karşı gelişebi- lir. Bunun yanında tedavinin konak immün sistemine modulatuar etkisinin so- nucu da görülebilir<sup>2</sup>.

Ters kutanöz reaksiyon ise deri, deri ekleri ve müköz membranların yapı ve fonksiyonlarında ilaçlarla oluşan ve istenmeyen değişikliklerdir<sup>1</sup>.

Ters ilaç reaksiyonları medikal tedavinin önemli ve sık görülen bir kompli- kasyonudur. Medikal tedavi sırasında hastaların %5 ila %15'inde ters ilaç reak- siyonu gelişmektedir. Acil hasta kabullerinin %3'ü ve tüm hastane kabullerinin %0, 03'ü ters ilaç reaksiyonları sebebi ile dir<sup>3</sup>. Hastanede yatan hastalarda ise en sık görülen komplikasyon %19 oranında ters ilaç reaksiyonlarıdır ve bu insi- dans, dijital, antikoagulan, sitotoksik ajanlar ve kortikosteroid gibi ilaçları kul- lananlarda daha da yükselmektedir<sup>4</sup>. Ayrıca ayaktan izlenen hastaların %0, 2 ila %29, 3'ünde ilaç reaksiyonu nedeniyle hospitalizasyon gerekmektedir. Ters ilaç

reaksiyonlarının %5-10'u allerjik ilaç reaksiyonlarıdır. Hastane genelindeki araştırmalarda allerjik ilaç reaksiyonlarına bağlı ölüm 1/10. 000 oranında olup, cerrahi hastaların %0. 01'inde, medikal tedavi alan hastaların %0. 1'inde görülmektedir<sup>5</sup>.

İlaçlarla ilişkili reaksiyonların çoğu gerçekte allerjik değildir. Ters ilaç reaksiyonları çok sayıda ilaca maruziyet, artmış ilaç etkileşim potansiyeli ve beraberinde bulunan diğer hastalıklar gibi sebeplerden dolayı özellikle geriatrik popülasyonda ve yatan hastalarda önem kazanmaktadır. Rawlins ve Thompson (5'ten naklen) ters ilaç reaksiyonlarını 2 kategoriye ayırmıştır: Tip A ve Tip B. Tip A reaksiyonların çoğunluğu (%70-80) önceden tahmin edilebilen, sık rastlanan ve herhangi bir kişide görülebilecek reaksiyonlardır. Tip B reaksiyonlar ise önceden tahmin edilemeyen, sık görülmemeyen ve sadece yatkın kişilerde görülebilecek reaksiyonlardır<sup>5,6</sup>.

### Tip A Reaksiyonlar:

Tip A reaksiyonlar ters ilaç reaksiyonlarının %80'nini kapsar, doza bağımlıdır ve ilacın bilinen farmakolojik etkileri ile ortaya çıkar. Tip A reaksiyonların en sık görülen varyantı yan etkidir.

- **Yan etki** ilacın terapötik dozda kullanımı sırasında oluşan, istenmeyen ama kaçınılmaz, farmakolojik bir etkisidir. Örneğin antihistaminiklere bağlı sedasyon.
- İkinci sıklıkla görülen **overdozaj** veya **toksisite**, ilacın supratherapötik dozda uygulanması veya bozuk metabolizma veya atılıma sekonder olarak lokal veya sistemik eşik seviyesinin aşılması sonucu görülen farmakolojik etkileridir. Örneğin teofilin kullananlarda sekonder nöbetler.
- **Sekonder etkiler**, ilacın farmakolojik etkilerinin indirekt sonuçlarıdır. Örneğin antibiotiklere bağlı diare.
- **İlaç etkileşimleri**, iki veya daha fazla ilacın aynı anda kullanımı ile, farmakolojik etkilerine bağlı olarak ortaya çıkan etkilerdir. İki ya da daha fazla ilaç birlikte uygulandığında birbirinden bağımsız etki edebilir, beklenen cevabı şiddetlendirebilir veya azaltabilir, istenmeyen bir reaksiyona sebep olabilir. İlaç etkileşimleri özellikle yaşlılarda değişen farmakokinetik nedeniyle dikkat edilmesi gereken bir noktadır. Örneğin simetidin ve warfarinin birlikte kullanılması sonucu gelişen kanama gibi.

### Tip B Reaksiyonlar:

Tip B reaksiyonlar nadir görülen ve beklenmeyen reaksiyonlardır. Bu reaksiyonlar genellikle dozdan bağımsız, ilacın farmakolojik etkileri ile ilişkisiz, sıklıkla yatkın kişilerde görülen reaksiyonlardır.

- **İntolerans**, ilacın subterapötik dozlarında ortaya çıkan, istenmeyen far-

makolojik etkilerdir. İlacın normal farmakolojik etkisine karşı azalmış eşik değeri olabilir. Örneğin aspirine bağlı tinnitus.

- **İdiosinkratik reaksiyon** aberran nitelikte, ilacın bilinen farmakolojik etkileri ile açıklanamayan reaksiyondur. Yatkın bireylerde ilaca maruziyetle açığa çıkan genetik bir eksiklik olabilir. Örneğin eritrositlerinde glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlarda primakuin ve diğer oksidan ilaç kullanımı sonrası gelişen hemolitik anemi gibi. Bazen idiosinkratik reaksiyonunu allerjik ilaç reaksiyonunda ayırmak güç olabilir.
- **Psödoallerjik reaksiyon**, allerjik ilaç reaksiyonları ile benzer klinik tabloları veren ama tetikleyici olayda ilaç ile ilaca özgül antikor veya hassas T lenfositleri arasındaki etkileşimin bulunmadığı reaksiyondur. İlaça önceden temas gerekmez, genellikle ilacın yüksek konsantrasyonunda ortaya çıkar. Psödoallerjik reaksiyonlar histamin saldıran ilaçlarla tetiklenebilir, beta-blokerlerle şiddetlenebilir, kaptopril gibi enzim inhibitörleri ve NSAİ ilaçlar tarafından tablo taklit edilebilir. Aspirinle tetiklenen astım, psödoallerjik ve idiosinkratik bir reaksiyondur<sup>5,6</sup>.

Allerjik ilaç reaksiyonları genellikle Gell ve Coombs'un sınıflandırmasına göre yapılmaktadır<sup>2,7,8,9</sup>.

### İmmunolojik ilaç reaksiyonları:

Tip I-Erken hipersensitivite

- Ig E'ye bağlı
- Kompleman aktivasyonu ile gelişir
- Anafilaksi, ürtiker, anjioödem ve bazı ekzantemlerle seyrederek.

Tip II

- Sitotoksik reaksiyonlar
- Hapten aracılığı ile gelişir
- İmmun kompleks mekanizmasıyla gelişir
- Otoantikörlerin indüksiyonuyla gelişir
- Sitopeniler, vaskülit, bazı organ enflamasyonları ile seyrederek.

Tip III

- İmmun kompleks reaksiyonudur
- Ig G ve Ig M aracılığı ile gelişir
- Serum hastalığı ve vaskülit gelişir.

Tip IV

- Lenfositler aracılığı ile gelişir
- Kontakt dermatit, bazı ekzantemler ve bazı organ tutulumları ile seyrederek.

- **Allerjik Reaksiyonlar** aşağıdaki özellikleri taşıyan immunolojik olaylarla meydana gelen reaksiyonlardır:<sup>10</sup>

1. İlacı kullanan az sayıda bireyde görülür.

2. İlaça veya kimyasal olarak benzerine önceden kullanım ve duyarlanma gerekir.
  3. Reaksiyon terapötik dozun altında, çok az miktarda alımla bile gelişebilir.
  4. Reaksiyon ilacın farmakolojik etkilerine benzemez.
  5. Alımdan 5-30 dk. sonra hızla ortaya çıkar.
  6. Klinik tablo diğer allerjik reaksiyonlara benzer (anafilaksi, ürtiker, anjiödem vs. )
  7. Sıklıkla doku veya periferik eozinofili ile birlikte dir.
  8. İlaça özgü antikor, hassas t lenfositleri gibi bazı biolojik markırlarla tespit edilebilir.
  9. İlaç kesildikten sonra 48-72 saat içinde tablo gerilemeye başlar.
- Örneğin penisilinle anafilaksis.

Allerjik reaksiyonlar daha önceden ilaca temasla oluşan duyarlanma sonrasında tekrar alımını takiben ortaya çıkar. Duyarlanma eğer hastanın bilgisi dışında, örneğin yiyeceklere katılan az miktarda antibiotikler, aşular veya kombine tedaviler veya diğer ilaçlarla çapraz reaksiyon gibi sebeplerle oluşmussa tam olarak değerlendirilmesi zor olan bir durumdur. Bazı bireyler ilaçlar arasındaki benzer antijenik determinantlara karşı gelişebilen immunolojik cevaptan dolayı aynı veya benzer sınıflarda olan ilaçların hepsine allerjik olabilirler.

Yüksek moleküler ağırlıklı ilaçların allerjik reaksiyon oluşturma olasılığı daha fazladır. Antiserum ve insülin gibi yüksek moleküler ağırlıklı ilaçlar tam antijen özelliğindedirler. Penisilin metabolitleri gibi düşük moleküler ağırlıklı ilaçlar haptent özelliğindedirler ve immunolojik cevap oluşturmada önce taşıyıcı proteinlerle birleşmelidir. Bununla beraber, ilaca özgü antikor gibi ölçülebilir immunolojik cevabın varlığı ilaca karşı hipersensitivite reaksiyonunu tahmin etmede yardımcı olmaz<sup>5,10</sup>.

İlaç allerjileri için risk faktörleri hem ilaç hem de hastaya aittir<sup>5,6</sup>.

İlaça ait faktörler:

- İlacın özellikleri (molekül büyüklüğü, saflığı)
- Metabolizmasındaki değişkenlikler
- İlaça temas (süresi, sıklığı, dozu ve kullanım yolu)

Hasta faktörleri:

- Yaş
- Cinsiyet
- Genetik faktörler
- Yapısal faktörler
- İlaç reaksiyonu anamnezi
- Beraberinde varolan hastalık ve diğer tedaviler

İlaç allerjilerinde genetik ve çevresel faktörlerin etkisi olmakla beraber bunların reaksiyonun tetiklenmesindeki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. HLA-DR3 fenotipi, altın veya penilisilamin tedavisi alan romatoid artritli hastalarda ilaca bağlı nefropati oluşumu ile ilişkilidir. Anne ve babasında antibiyotik allerjisi anamnezi olan çocuklarda olmayanlara nazaran 15 kat daha fazla allerjik reaksiyon riski bildirilmiştir<sup>5</sup>. Önceden ilaç allerjisi anamnezi bulunmayanlarda ilaç reaksiyonu gelişme olasılığı %1.2 iken, bulunanlarda bu oranın %14'e yükseldiği bildirilmiştir. Atopi anafaksi ve anafleksiden ölüm için güçlü bir risk faktörü iken, ilaca özgü Ig E-antikorları ile ilaç reaksiyonlarının sıklığı veya yoğunluğu açısından atopik ve nonatopikler arasında fark yoktur<sup>1,6</sup>. Bazı hastaların birçok ilaca karşı allerjik reaksiyon riski vardır (multiple drug allergy syndrome). Başlıca antimikrobiklere karşı oluşan bu sendromda ilaçların özgül sınıflarına karşı bir reaksiyondan çok haptenlere karşı immunolojik cevap eğiliminin varolduğu sanılmaktadır<sup>5</sup>.

Bazı bireylerde genetik olarak metabolizma bozuklukları (sitokrom P-450 mikst fonksiyon oksidaz sisteminin yavaş asetilleyicileri) veya ilaç allerjilerini tetikleyen bazı hastalıklar var olabilir (malign lenfomalı veya enfeksiyöz mononükleozlu hastalarda ampisilin reaksiyonları). İlaç metabolizmasında rolü olan kritik enzimlerdeki seviye değişikliği veya polimorfizm duyarlılık reaksiyonlarının ortaya çıkışını etkileyebilir. İmmun yetmezlik ilaca bağlı allerjik reaksiyonların görülme riskini artırır. AIDS'li hastalarda ilaç reaksiyonları sıklığı artmıştır. AIDS'li olup, TMP-SMX tedavisi alan hastaların %50'sinde kutanöz reaksiyonlar görülmektedir. Bu hastalarda Stevens-Johnson sendromu ve Toksik epidermal nekroliz gibi daha ciddi kutanöz erupsiyonlara da daha sık rastlanılmaktadır. Bunun Ig E yapımında T hücre regülasyonunun bozulmasına bağlı olduğu ileri sürülmektedir. Yine immunosüpresif tedavi alan hastaların ilaca karşı duyarlılık potansiyeli artmıştır. Örneğin, kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda Ig E artışı ile birlikte polimiksin B'ye karşı allerjik reaksiyonların arttığı bildirilmiştir<sup>1</sup>. SLE'lu hastalarda artmış allerjik ilaç reaksiyonu prevalansı varolan immunolojik anormallığe mi yoksa ilaçlara sık temas sonucu mu gelişmektedir tam olarak belli değildir<sup>5,6</sup>.

İlaçlara bağlı olarak gelişen allerjik reaksiyon ister immunolojik ister nonimmunolojik mekanizmalarla gelişsin salgılanan mediatörler birçok organı seçerek değişik klinik belirtilere neden olurlar<sup>2,4,6,11</sup>.

Bu belirtiler:

● **Sistemik reaksiyonlar:**

- Anafaksi
- Vaskülit
- Serum hastalığı

- ilaç ateşi
- İlaca bağlı otoimmün hastalık
- Kompleks multisistem reaksiyonlar

### ● Tek organ tutulumu gösteren reaksiyonlar

- Deri:       \* Ürtiker ve anjioödem  
               \* Maküler ve papüler ekzantem  
               \* Vaskülit  
               \* Fiks ilaç erupsiyonu  
               \* Toksik epidermal nekroliz  
               \* Stenvens-Johnson Sendromu  
               \* Eritema Multiforme  
               \* Eksfoliyatif dermatit  
               \* Eritrodermi  
               \* Kontakt dermatit  
               \* Fotoallerjik reaksiyon
- Hematolojik Reaksiyon:  
               \* Eozinofili  
               \* Sitopeni
- Nefrit:  
               \* Vaskülit  
               \* İntersitisyel
- Karaciğerde enflamasyon:  
               \* Hepatoselüler  
               \* Kolestatik
- Akciğer Tutulumu:       -  
               \* Enflammatuar reaksiyonlar  
               \* Fibrotik reaksiyonlar
- Kardit:  
               \* Perikardit  
               \* Myokardit

şeklinde sıralanabilir.

Bazen ilaç allerjileri ciddi bir tablonun oluşmasına neden olurlar. Deride birleşmiş eritem, fasiyal ödem, ağrılı deri, palpabl purpura, deri nekrozu, büller ve epidermal ayrılma, pozitif Nikolsky fenomeni, mukozalarda erozyonlar, dilde şişme, ürtiker gibi belirtiler görüldüğünde klinik olarak hastanın durumunun ciddi olduğu düşünülmelidir. Ayrıca yüksek ateş, lenfadenopati, artralji, astım, nefes darlığı, wheezing, hipotansiyon gibi bulgular tablonun ağırlaşabileceğini gösterir<sup>4</sup>. -

Herhangi bir ilacın ne gibi belirtilere neden olabileceğini klasik kitaplarda listeler halinde bulmak mümkün olduğundan bu konuya değinmeyeceğim<sup>2,6,11</sup>.

**İlaç allerjilerinde tanı kriterleri:****A. Klinik**

- Dikkatli bir anamnez
- Ailede ilaç allerjisi hikayesi
- Fizik muayene

**B. İn vivo Testler:**

- Yama testi
- Prick test
- İntradermal test
- Provokasyon testi

**C. İn vitro Testler**

- İlaça özgü spesifik Ig E ölçümü
  - İlaça özgü spesifik Ig G ve Ig M ölçümü
  - Kompleman aktivasyonu
  - Bazofillerden histamin salınımı ölçümü
  - Serum ve idrarda mediatör ölçümü
  - Lenfosit transformasyon testi
  - Lokosit toksisite testi
- şeklinde sıralanabilir<sup>3,6,12</sup>.

Klinik belirtilere göre ilaç allerjisi tanısı konan bir hastaya tanıyı desteklemek amacıyla in vivo ve in vitro testler uygulanmaktadır.

İn vivo testler içinde en sık kullanılanları yama, prick ve intradermal testlerdir. İlaç allerjilerinde provokasyon testleri anaflaksi riskinin yüksek olması nedeniyle hastane koşulları altında deneyimli kişilerce yapılmalıdır.

İn vitro testlere gelince pahalı olmaları nedeniyle pek önerilmemektedir.

Ben bu yazıda pratikte uygulanması ve değerlendirilmesi kolay testleri özetlemeye çalışacağım.

**Yama Testi:**

İlaç allerjisi düşünülen hastaya öncelikle şüphelenilen ilaçla yama testi yapılır. Bu test ile özellikle kontakt hassasiyeti olan hastalar saptanır<sup>13</sup>.

Bir araştırmada deride geç tip allerjik ilaç reaksiyonu olan hastaların %31,5'inde pozitif yama testi sonucu saptanmıştır<sup>14</sup>. Buna ilaveten literatür verileri gözden geçirildiğinde özellikle penisiline bağlı allerjik deri belirtileri ile müracaat eden hastalara yapılan yama testi sonuçları %17-35 arasında pozitif olarak saptanmıştır<sup>5,12,17</sup>.

İlaç allerjisi tanısı konan hastalara sırasıyla yama, prick, intradermal testler; özellikle deri belirtileri iyileştikten 6 hafta sonra yapılmalıdır<sup>15</sup>.

İlaçlarla yama testi uygulandığında ilacın toz hali %30 oranında vaselinde ve %30 oranında suda eritilerek klasik yama testi şeklinde uygulanır. Toz halindeki ilaçların kapsülleri de eritilerek bunlarla da yama testi yapılmalıdır.

Sıvı halindeki ilaçlar ise 1:1 oranında suda eritilerek uygulanmalıdır. Ayrıca ilaçların bizzat kendisi dışında, kullanılan sıvağlar, koruyucular ve boyaları ile de yama testi yapılmalıdır. Çünkü ilacın kendisi dışında bu katkı maddelerine karşı da allerjik reaksiyonlar gelişebilir.

### **Katkı maddeleri ile yama testinde kullanılan maddeler ve konsantrasyonları:**

● Jelatin	:	Saf olarak pudra içinde
● Laktoz	:	Saf olarak pudra içinde %50 vazelinde
● Magnezyum stearat	:	saf %10 vazelinde
● Metilparahidroksibenzoat	:	%3 vazelinde
● Esansiyel yağlar	:	%10 vazelinde
● Stearik asit	:	%5 vazelinde
● Talk	:	saf olarak pudra içinde
● Alkol 95o	:	%70 %10
● Benzil alkol	:	%5 vazelinde
● Karboksimetilseluloz	:	%5 suda
● Seluloz	:	Saf olarak pudra içinde
● Eritrozin	:	%2 vazelinde %10 suda
● Polioksetilenglikol	:	Saf olarak pudra içinde
● Propilen glikol	:	%5 vazelin %10 suda
● Sakkarin	:	Saf olarak pudra içinde
● Silikat aerosol	:	Saf olarak pudra içinde
● Starch	:	Saf olarak pudra içinde %10 suda

şeklinde sıralanabilir.

İster ilacın kendisi ile, ister katkı maddeleri ile yapılan yama testleri uygulanmadan 20. dk. da, 2. , 3. , 4. günlerde klasik yama testi gibi değerlendirilir<sup>16</sup>. Ancak yama testi negatif sonuç verdiğinde prick test uygulanmalıdır.

### **Prick Test:**

İlaçlarla prick testte şüpheli ilaçlar 1/10. 000, 1/1000, 1/100, 1/10 ve ilacın



bizzat kendisi ile birlikte, negatif kontrol olarak %0. 9'luk serum fizyolojik, pozitif kontrol olarak da %9'luk kodein fosfat ön kola uygulanır ve sonuçlar 15 dk. sonra ile 24 saat sonra değerlendirilir. Negatif kontrol uygulanan yerdeki eritem çapından daha geniş olanlar pozitif sonuç olarak değerlendirilir<sup>10</sup>.

Prick test negatif sonuç verdiğinde intradermal teste geçilir. Ancak, eritema multiforme, toksik epidermal nekrolizis veya lökositoklastik vaskülitli hastalara hiçbir zaman intradermal test yapılmamalıdır.

### **Intradermal Test:**

İlaçlarla intradermal test yapıldığında aşağıdaki sıra takip edilmelidir<sup>16</sup>;

1. Dilüsyonlar test öncesi hazırlanmalı
2. Acil tedavi amacıyla tüm ilaçlar enjektöre çekilmiş durumda olmalı ve hasta test sonrası 24 saat süre ile gözetim altında tutulmalı

Test uygulanacak hastaya i. v. glukoz solüsyonu takılmalı ve deri testi negatif sonuç verirse 2 saat , pozitif sonuç verirse 6 saat süre ile damar yolu açık tutulmalı

3. Hasta monitörize edilmeli
4. Şüpheli ilaç 1/100. 000, 1/10. 000, 1/1000, 1/100, 1/10 (%0. 5 fenol ve %0. 9 serum fizyolojik içinde) dilüsyonlarda sulandırılmalıdır
5. Hazırlanan ilaçtan 0. 04 ml kadar 4-6 mm. çapında bir sertlik oluşturacak şekilde önkola enjekte edilmelidir
6. Tüm dilüsyonlar negatif sonuç verirse ilacın kendisi yapılmalı ve 30 dk., 6 saat ve 24 saat sonra değerlendirme yapılmalıdır<sup>16</sup>.

Yukarıda belirttiğim intradermal teste bir örnek vermek istiyorum:

### **b-LAKTAM ANTİBİYOTİK DERİ TESTLERİ:**

Deri testi ajanı	Uygulama	Dilüsyon	Doz
Penisilliol polilizin	Prick	Tam	Bir damla
	İntradermal	Tam	0. 02 ml
Penisilin G potasyum (taze, 1 haftalık)	Prick	10. 000 U/ml	Bir damla
	İntradermal	10. 000 U/ml	0. 02 ml
	Seri	10,100,1000 U/ml	0. 02 ml
Penisilin minör determinan karışımı	Prick	10. 2 mol/ml	Bir damla
	İntradermal	10. 2 mol/ml	0. 02 ml
	Seri	10,100,1000 U/ml	0. 02 ml
Diğer penisilin ve Sefalosporinler	Prick	0. 05, 0. 1, 0. 5, 1. 0 mg/ml	Bir damla
	İntradermal	0. 1, 0. 5,1. 0 mg/ml	0. 02 ml

### **Tedavi:**

İlaç allerjilerinde tedavi konusuna gelince, öncelikle reaksiyon oluşturan ilacı saptayıp hastaya bu ilaçtan ve benzerlerinden uzak durması, ömürboyu kullanmaması gerektiği kesin bir şekilde belirtilmelidir.

İlaç allerjisine bağlı olarak gelişen klinik tabloya göre tedavi uygulanmalıdır.

Ancak ilaçlarla deri testi yapmaya karar verildiğinde her zaman anafilaksi riskinin yüksek olması nedeniyle acil tedavi seti hazırda bulundurulmalıdır. Bu set içinde: epinefrin, oksijen tüpü, entübasyon seti, i. v. infüzyon için izotonik, difenhidramin, bronkospazm için nebutalize-b-agonistleri bulundurulmalıdır.

Anafilaksi geliştiğinde aşağıdaki tedavi şeması uygulanmalıdır<sup>5,6</sup>:

- Epinefrin ampul 1:1000'lik 0, 3-0, 5 ml subkutan yapılır ve klinik yanıt göre her 15-20 dk. da bir tekrarlanabilir
- Hipotansiyon sebat ederse 1/10. 000 oranında sulandırılmış epinefrin 10 ml serum fizyolojik içinde, 5-10 dk. süre ile i. v. verilebilir
- Oksijen inhalasyonu sağlanmalı
- Laringeal ödem ve spazm devam ederse trakeostomi yapılmalı
- Difenhidramin 1-2 mg/kg i. v. total 50 mg'a kadar 5-10 dk. içinde verilmelidir

Ancak antihistaminik ve kortikosteroidlerin anafilaksi tedavisindeki etkileri sınırlıdır.

Bronkospazm geliştiğinde ve epinefrine yanıt vermediğinde nebutalize-b-agonistler kullanılmalıdır.

Hipotansiyon sebat eden olgular monitorize edilmelidir.

Sonuç olarak ilaç allerjisi tanısı iyi bir anamnez, iyi bir klinik muayane ile konulabilir. Tanıyı desteklemek amacıyla deri testleri hastane şartları altında yapılabilir<sup>5,15,17,18</sup>.

### **Kaynaklar:**

1. Beltrani VS. Cutaneous manifestations of adverse drug reactions. *Immunol All Clin N Am* 1998; 18 (4):867-895.
2. Gorevic PD. Drug Allergy. In: Kaplan, A. P. ed: Allergy. 2nd ed. Saunders Company. Philadelphia, 1998; p. 620.
3. Weiss ME, Adkinson NF. Diagnostic testing for drug hypersensitivity. *Immunol All Clin N Am* 1998; 18 (4):731-741.
4. Roujeau JC, Sten RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331:1272-1285.
5. Deshazo RD, Kemp SF. Allergic reactions to drugs and biologic agents. *JAMA* 1997;278 (22):1895-1906.
6. Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW: Allergy. Principles and practice 4th ed. Mosby Comp. St. Louis, 1993, p. 1726.

7. Bovish L, Tilles SA: Immune mechanisms of drug allergy. *Immunol All Clin N Am.* 1998; 18 (4):717-911.
8. Dykewicz MS: Drug Allergy Compr. Ther. 1996;22(6):353-359.
9. Gonzales Fj, Leyva L, Posadas S, Lague I, Blanca M, Santa Maria D, Juarez C: Participation of T lymphocytes in cutaneous allergic reactions to drugs, *Clin Exp Allergy*, 1998, 28/Suppl. 4, 3-4.
10. Bordana EJ. Adverse drug reactions: Medical and legal considerations. *Immunol All Clin N Am.* 1998; 18 (4):817-827.
11. Tüzün Y, Kotogyan A, Saylan T: *Dermatoloji.* Anka Ofset İstanbul, 1985, p. 318.
12. Rieder MJ: In vivo and in vitro testing for adverse drug reactions. *Ped Clin N Am* 1997;44(1):93-111.
13. Bruynzeel DP, Van Kettel WG: Skin tests in the diagnosis of maculopapular drug eruptions. *Semin Dermatol* 1987;6 :119-124.
14. Osawa J, Naito Si Aihara M: Evaluation of skin test reactions in patient with non-immediate type drug eruptions. *J Dermatol* 1990;17:235-239.
15. Moore N, Paux G, Begaud B: Adverse drug reaction monitoring in the French way. *Lancet*, 1985;ii:1056-1058.
16. Banbaud A, Reichert-Penetrat S, Trechot P, Jacquin-Pelit MA, Ehlinger A, Noirez V, Faure GC, Schmultz JL, Bene MC: The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol*, 1998; 139:49-58.
17. Pichicher ME, Pichichero DM: Diagnosis of penicillin, amoxicillin and cephalosporin allergy: Reliability of examination assessed by skin testing and oral challenge. *J Pediatr* 1998, 132 (1): 138-143.
18. Mendelson LM. Adverse reactions to b-lactam antibiotics. *Immunol All Clin N Am.* 1998; 18 (4):745-757.

## BİLGİ KAYNAKLARI VE İNTERNET

Doç. Dr. Metin ÖZPOYRAZ, Öğr. Gör. Dr. Aydın YÜCEL  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dermatoloji Anabilim Dalı

---

### İNTERNET NEDİR ?

**D**ünyada önümüzdeki 50 yıl içinde, şu ana kadar üretilen tüm bilgilerin iki katı kadar fazla bilgi üretileceği tahmin edilmektedir. İşte bu bilgilerin saklanacağı ve kullanılabilceği platform İnternet'tir. İnternet kişilerin her konuda fikirlerini özgürce ifade edebildikleri bir ortam oluşturmaktadır. Bu dev kütüphanede bilgi kaynakları bir tuşa basmak kadar yakındır. Kısaca İnternet bilgiye ulaşılabilcek, paylaşılabilcek ve kullanılabilcek bir ortam sunmaktadır. İnternet, 180 ülkeye dağılmış milyonlarca bilgisayarın birbirine bağlayan dünyanın en yaygın bilgisayar ağı olarak da tanımlanabilir. 100 milyona yakın insanın kendilerine ait kurallarla etkileştiği ve dünya üzerinde 20 milyon bilgisayarın bağlandığı bu sistem aracılığı ile milyonlarca kişi bilgi denizlerinde ku laç atmakta ve güncel bilgilere kolayca ulaşabilmektedir. Ülkemizde ise yaklaşık 70.000 civarında bilgisayarın İnternet'e bağlı olduğu tahmin edilmektedir. İnternet'i kullanan insan sayısı ise tahminen yarım milyonu bulmuştur.

İnternet'e bağlantı sayısında her yıl %150 oranında artış olmaktadır. Ticari boyutun da ortaya çıkması ve giderek yaygınlaşması İnternet'in günümüz yaşam tarzı ile çok daha fazla içiçe olacağı ve yaygınlaşacağı düşüncesini desteklemektedir. Bu tip teknolojik yenilikleri biraz geç takip eden ülkemizde bile İnternet'in günlük yaşama etkisini hergeçen gün daha fazla hissetmekteyiz.

### **İnternet Tarihçe**

1970'li yıllarda Amerika'da olası bir nükleer dünya savaşı sonrasında askeri kurumların iletişimini sağlayabilmek öngörüsü ile kurulmuş ARPANET İnternet'in çekirdeğini oluşturmuştur. 1980'li yılların ortalarından itibaren akademik tabanlı kuruluşların bu sistemi benimsemesi ile bugünkü anlamda İnternet'in temelleri atılmıştır. 1990'lı yılların başlarında ise ticari kuruluşlar da İnternet'e dahil olmaya başlamışlar ve yine aynı yıllarda ortaya çıkan kavram olan World Wide Web (WWW), İnternet'in yaygınlığının geometrik düzende artmasını sağlamıştır.

Ülkemizde ise ilk bağlantı Nisan 1993'de ODTÜ'den gerçekleştirilmiştir. Ağ yapısı henüz tamamlanamayan ülkemizde 1996 yılına dek birçok akademik kuruluş ODTÜ üzerinden bağlantı sağlamış ve 1996 Ekiminden itibaren Turnet ve diğer İnternet Servis Sağlayıcı'lar devreye girmeye başlamışlar, aynı yılın haziran ayında Ulusal Akademik Ağ ve Bilgi Merkezi (ULAKBİM) projesi ilan edilmiştir.

### **İnternet Yapısal Özellikler**

İnternet üzerindeki her bilgisayar kendine ait bir adres ile belirlenir. Böylece bu belirli noktalardan bilgi alışverişi olanaklı hale gelir. Bunlar "pamuk.cu.edu.tr" şeklindeki adreslerdir. Bu adreste "pamuk" bilgisayar adı, "cu.edu.tr" ise yerel ağın adıdır (Domain). Uzantılardan "edu" eğitim, "tr" ise ülkemizin işaretidir. Bu uzantılara birkaç değişik örnek vermek gerekirse "com:ticari", "org:sivil toplum örgütü", "gov:hükümet ile ilgili" anlamındadır. Bu adreslerin tümüne maksimum üç rakamdan oluşan 4 gruplu bir numara verilmiştir (IP adresi). Bu şekildeki tanımlı bilgisayarlar arasındaki iletişim özel internet protokolleri ile sağlanır. Bu standart protokol TCP/IP (İletim kontrol protokolü/internet protokolü) olarak anılmaktadır. TCP/IP aracılığı ile bilgisayarlar istemci/sunucu ilişkisi ile çalışırlar.

### **İnternette Bilgi Kaynakları**

İnternet'teki bilgiye ulaşma yolları farklı servisler üzerinden gerçekleştirilir. Bunları şu şekilde gruplandırabiliriz:

1. Elektronik posta transferi (e-mail)
2. Dosya transferi (FTP:File Transfer Protocol)
3. Gopher
4. Başka bilgisayarlara uzaktan erişim (Telnet)
5. Aynı anda tüm multimedya (metin, resim, ses, video, animasyon) özelliklerinin iletilmesini sağlayan bir internet aracı (WWW, Web, W3)
6. Haber grupları (Usenet), ve liste servisleri (Listserv, listproc)
7. Karşılıklı sohbet veya telekonferans yöntemleri (IRC, ICQ, Talk)

### **E-posta**

Bilinen mektup formunun Internet'teki biçimidir. Böylece kişiler hızlı ve güvenli bir şekilde haberleşebilmektedirler. Son 5 yıldaki gelişmelerle e-posta içinde resim, ses, video gibi dökümanların gönderilmesi de mümkün hale gelmiştir. E-postanın kullanım yerlerinden biri de "e-posta tabanlı bilgi alma" servisleridir. Bir mesaj içinde gerekli komutlar verilerek tarama yapmak ve sonuçları yine aynı servis ile almak olanaklıdır. Sadece e-posta erişimi ile FTP, Gopher, WWW imkanlarından yararlanmak veya Whois, Finger gibi servisleri kullanmak mümkün olabilir. Unutulmaması gereken bir önemli nokta ise pekçok bedava e-posta servisi veren sitelerin mevcut olduğudur. Örnekler: (netadress, hotmail, geocities, junos, bigfoot, starmail).

### **FTP**

Bilgisayarlar arasındaki dosya transferleri için kullanılan bir protokoldür. Kullanıcı bir program yardımı ile (örn:CuteFTP), özel komutlar kullanarak karşıdaki bilgisayardan istediği bir dosyayı alabilir. Bazı FTP servisleri özel erişim parolaları isterken, anonim FTP merkezleri herkese açık arşivler sunarlar (anonymous FTP). Son yıllarda tüm Internet servisleri daha kolay ve etkileşimli ortamlardan yararlanmak istemektedirler. Bu yüzden Web üzerinden de FTP yapmak olanaklı hale getirilmiştir.

İsmi bilinen bir dosyanın hangi FTP arşivinde yer aldığını bulmamızı sağlayan sistem ise ARCHIE olarak bilinmektedir. Bu servislere Telnet, e-posta veya Web aracılığı ile ulaşabilmek mümkündür. Günümüzde FTP servisleri Web sistemi ile bütünleşmektedir.

### **Gopher**

Gopher genellikle text tabanlı bilgilere menüler yardımı ile kolayca ulaşılmasını sağlayan bir sistem ve bu sistemin kullandığı protokole verilen genel isimdir. Gopher diğer Internet servislerine (ftp, telnet, Web, archie vb.) giriş kapısı rolünü oynayabilir. Dünyadaki tüm gopher servisleri birbirleri ile linklidir. VERONICA gopher üzerindeki arama servsidir. Burada tüm başlıkların birarada bulunduğu bir indeksleme sistemi mevcuttur.

### **Telnet**

Telnet, uzaktaki bir makineye bağlanmak için geliştirilen protokol ve bu işi yapan programların genel adıdır. Böylece uzaktaki bir makineyi kendi bilgisayarımız gibi kullanabiliriz. Telnet ile genellikle kütüphanelere erişilir. Günümüzde Web arayüzlü kütüphanelerin çoğalması bu erişim protokolünün de önemini yitirmesine yol açmaktadır.

### **WWW, Web, W3 (World Wide Web)**

Bu çoklu hiperortam sisteminde yazı, resim, film, animasyon gibi pek çok farklı yapıdaki verilere birarada ve etkileşimli bir biçimde ulaşma imkanı mevcuttur. İnternet için milat sayılabilecek bu kavram 1989 yılında Tim Berners'in World Wide Web Hypermedia projesini ortaya atması ile gerçekleşmeye başlamıştır. 1991'de bu kavramdan tüm dünya haberdar olmuştu. 1994 yılına gelindiğinde ise Web trafiği % 300000 artış göstermiştir. Web ortamı diğer İnternet servislerini (örn: ftp, gopher, news, mail) gibi içerisinde barındırabildiği için önemi giderek artmaktadır. Teorik olarak Web üzerinde herşeye ulaşmak mümkündür denilebilir.

Web ortamı açık bir sistem oluşturmaktadır. Bilgisayar, işletim sistemi, bilgisayarın bulunduğu platform ile bağımlı olmayan özellikler içeren bu sistem, İnternet'in temel özelliği olan özgürlük içerisinde iletişim için gerekli ortamı sağlamaktadır. Web uygulamalarını geliştirmek ve kullanıma sunmak profesyonel düzeyde bilgi gerektirmemektedir.

Aslında kendisi de bir işletim sistemi olan Web içerisindeki iletişimi anlayabilmek için HTTP (Hyper Text Transfer Protocol) ve HTML (Hyper Text Markup Language) deyimlerini açıklığa kavuşturmak gerekmektedir. HTTP bir protokoldür. Erişim isteminde bulunan listeleyci (örn: İnternet Explorer veya Netscape) ilgili bilginin bulunduğu servise bağlanır. Bu istem, ftp, mail veya http gibi değişik protokolleri içerebilir. "Navigate" olarak adlandırılan bu istemi alan servis, istenilen işlemi niteliğine göre yapar ve cevabı istemciye gönderir. Web listeleycileri yollarını URL (Uniform Resource Locators) ile bulurlar. Bu bir komut formatıdır. Bu komut formatı, Web için "http", gopher için "gopher", haber grupları için "news", telnet için "telnet" ile başlar ve sonunda bilinen adres yazılır. HTML ise Web sayfaların oluşturulmasında kullanılan yazılım dilidir. Hypertext kavramı basit bir örnek ile şu şekilde açıklanabilir: Bir kitap okuduğumuzu düşünelim; burada tanınmış bir kişinin adı geçiyor ve bu kişi hakkında ayrıntılı bilgi almak istiyorsunuz. Eğer HyperText ortamında iseniz, çok uzaktaki başka bir bilgisayarda dahi olsa, bu adın üzerine tıklayarak o kişinin bibliografisini, varsa resimlerini görmek olanaklıdır. Bu aşamada Web üzerinden yol sormak da mümkündür. Konulara göre indeksler tutan bazı sitelerde (örn: Alta Vista, Yahoo) anahtar kelimeler ile arama yapılabilir.

Bu ortam üzerinde kağıtsız yayıncılık yapmak, sanal kütüphaneler oluşturmak, oylama yapılması ve diğer politik aktiviteler, eğlence, haber, uzaktan eğitim ve konferanslar mümkündür ve tüm bu imkanlar giderek artan biçimde gerçekleşmekte ve yaygınlaşmaktadır.

Günümüzde İnternet trafiğinin kalbi sayılabilecek Web için söylenebilecek son söz: "Dikkat edin, bağımlılık yapabilir !"

### **Haber grupları (USENET), liste servisleri (Listproc, listserv)**

Usenet, milyonlarca İnternet kullanıcısının birbirlerine değişik konularda iletiler (elektronik postalar) gönderdikleri bir haberleşme ortamıdır. Hiyerarşik bir düzende konularına göre sıralanan gruplardaki iletiler herkes tarafından okunabilir. Üye olmak zorunluluğu yoktur.

Liste servislerini ise özel amaçlı haber grupları olarak tanımlayabiliriz. Belirli konularda bilgi alışverişinde bulunmak isteyen insanlar bir liste oluştururlar. Bu listelere girmek için üye olmak zorunludur. Gönderilen ileti üye olan tüm kişilere listserv, listproc gibi liste servis programları ile dağıtılır. Bir servis, birden fazla sayıda listeye evsahipliği yapabilir.

Her iki platformda da konular politika, sanattan uzay bilimlerine dek çok geniş bir yelpazededir. Herkes için ilgilendiği, istediği bir konu mutlaka vardır.

### **Diğer Servisler**

IRC (İnternet Relay Chat), sanal bir grubun karşılıklı konuşabileceği "kanallar"dan oluşan bir konferans/sohbet ortamıdır. Bu işlem için bir program (Nest-cape Chat, Mirc, Virc vb.) ve belirli bir servis gerekir. IRC kanallarında bazen çok ciddi tartışmalar yapılabilir. Ancak genel kullanım eğlence ve vakit geçirmek üzerinedir. ICQ (I seek you) ise son yıllarda yaygınlaşan bir platformdur. Rastlantısal veya belli gruplar üzerindeki kişilere mesaj yollama veya kişi online ise chat yapma imkanı sunan bir yapıdadır. Yine son yıllardaki teknolojik ve yazılım gelişmeleri görüntülü ve sesli online iletişimi olanaklı hale getirmiştir.

İnternet her alanda olduğu gibi dermatoloji alanında kullanıcıya büyük olanaklar sağlamaktadır. İşte bu olanakları göstermek amacı ile bir dermatolog olarak internetten nasıl yararlanacağımızı kısa örneklerle açıklamaya çalışacağız.

Sık kullanılan herhangi bir arama makinasında "dermatoloji" anahtar sözcüğü ile tarama yapıldığında binlerce kaynağa ulaşılabilir. Bu sayının büyüklüğü bile tek başına ne kadar büyük bir bilgi kaynağı ile karşı karşıya olduğumuzu gözler önüne sermektedir. Diğer yandan Alta Vista ve Yahoo gibi iki belli başlı arama makinasında "dermatology" ve "skin" gibi genel anlamda birbirine çok yakın iki anahtar sözcük ile yapılan aramada elde edilen çok farklı sonuçlar bu bilgi denizinde gerçek kaynaklara ulaşmanın ne denli zor olduğunun kanıtıdır.

Bu bilgi kaynakları arasında bizce en yararlı olanları; kaynak ve literatür araştırma servisleri, database'ler, hasta danışma merkezleri, eğitim programları (elektronik textbook, slayt arşivleri, quiz sayfaları), elektronik posta, posta ve tartışma listeleridir. Mart 1999 tarihinde ulaşılabilirlikleri test edilen en yararlı bilgi kaynakları aşağıdaki şekilde özetlenebilir:



**Başlangıç Noktaları**

<http://www.telemedicine.org/ids.htm>

İnternet Dermatology Society: İnternette dermatolojinin kapısı

<http://www.asds-net.org/>

"American Dermatologic Surgery Society" Dermatolojik cerrahi için başlangıç noktası

<http://www.derm.ubc.ca>

DermWeb: Dermatolojide bilgi kaynaklarına ulaşmada başlangıç noktası

<http://tray.dermatology.uiowa.edu/>

Dermatolojide herşeye ulaşmaya çalışan çok iyi hazırlanmış bir akademik site

**Atlaslar**

[http://www.derma.med.uni-erlangen.de/index\\_e.htm](http://www.derma.med.uni-erlangen.de/index_e.htm)

DOIA Online dermatoloji atlası

<http://www.dermosurgery.com/dermatologyimagefinder/>

Dermatoloji imaj tarayıcı: Melanoma, bazal hücreli karsinoma, skuamöz hücreli karsinoma, psoriasis v.b.

<http://www.meddean.luc.edu/lumen/MedEd/medicine/dermatology/melton/title.htm>

Loyola Üniversitesi Dermatoloji sayfası: Dermatoloji atlası, deri anatomi ve histolojisi, Mohs mikrocerrahisi, dermatolojik sınavlar

<http://www.medlib.med.utah.edu/kw/derm/>

Dermatoloji imaj bankası

[http://www.aad.org/market\\_teachslid.html](http://www.aad.org/market_teachslid.html)

"The National Library of Dermatoloji" slayt arşivi: çeşitli dermatolojik slaytlar

<http://www.protec.it/atlas/preface.htm>

Dermatoloji ve Romatolojiiyi birlikte içeren bir online atlas

<http://www.uiowa.edu/~oprmm/AtlasWIN/AtlasFrame.html>

Çeşitli lezyon görüntüleri

<http://www.pathology.iupui.edu/drhood.html>

İndiana Üniversitesi sayfaları: Atlas ve çeşitli açıklamalar

<http://matrix.ucdavis.edu/tumors.html>

Deri tümörleri ve diğer deri hastalıkları hakkında bilgiler

<http://www.meddean.luc.edu/lumen/MedEd/medicine/dermatology/content.htm>

Malign ve benign deri tümörleri ile ilgili atlas

**Liste servisleri (Mailing lists)**

mailto: [acaderm-l@ucdavis.edu](mailto:acaderm-l@ucdavis.edu)

"Acaderm-L" Akademik amaçlı bir mektup listesi

mailto: derm-l@yalevm.cis.yale.edu

"Derm-L" Dermatolojide tedaviye yönelik liste servisi

mailto: RxDerm-l@ucdavis.edu

"RxDerm-L" Genelde tedavi ağırlıklı ama, genel anlamda en yoğun bilimsel alışverişin yaşandığı liste servisi

mailto: dermchat@ucdavis.edu

"DermChat" Dermatologlara yönelik, fakat genele de kısmen açık, ağırlıkla paramedikal konuların ağırlıkla tartışıldığı bir liste

### **Usenet**

Ülkemizde internet servis sağlayıcılarının çoğu Usenet desteği vermedikleri için internetin bu bileşeni yeterince kullanılmamakta ve tanınmamaktadır. Genel katılımın serbest olduğu ve bu nedenle katılımın yüksek fakat bilimsel düzeyin düşük olduğu belli başlı haber grupları şunlardır:

alt.support.skin-diseases

Bu haber grubunun psoriasis ve acne ile ilgili iki alt grubu da mevcuttur.

sci.med.diseases.skin

alt.skincare

### **Gopher**

gopher://gopher.dartmouth.edu/11/Research/BioSci/CDRD

Kutanöz ilaç reaksiyonlarına ait oldukça geniş database gopher://minergopher.lib.rochester.edu/11/MedFullText/derm

http://www.urmc.rochester.edu/smd/dermdb/DermaHome.html

Dermatolojide kullanılan laboratuvar testlerini içeren bir gopher menü ve yine bu menüye ait web arayüzü

### **Dermatopatoloji**

http://www.urmc.rochester.edu/smd/derm/Derm\_Page/lectures.html

Dermatopatolojik konular

http://tray.dermatology.uiowa.edu/DPT/Path-Index.htm

Dermatopatolojik imaj indeksi

http://tray.dermatology.uiowa.edu/DPT/DPTutor.htm

Dermatopatolojik tanıya yönelik konular

http://www.meddean.luc.edu/lumen/MedEd/Histo/frames/h\_fram13.html

Oldukça ünlü Lumen histolojik slayt serisi

http://tray.dermatology.uiowa.edu/DPT/DPDict.htm

Dermatopatolojik açıklamalar ve histolojik imajlar

**Sınavlar**

<http://members.tripod.com/~dermpath/index.html>

Dermatopatolojik sınav

**Mikoloji**

<http://fungus.utmb.edu/myco.htm>

"Medikal Mycology Research Center" resmi sayfası

**İlaçlar**

[http://pharminfo.com/drugdb/db\\_mnu.html](http://pharminfo.com/drugdb/db_mnu.html)

Hem jenerik hem de ticari isimler bazında ilaç database

**Çeşitli konular**

<http://www.ama-assn.org/public/journals/derm/dermhome.htm>

Çeşitli dermatolojik konularda makaleler

<http://www.dandermpdv.is.kkh.dk/h7u4-e1.htm>

Dermatoloji ve Veneroloji Avrupa Akademisi sayfası

<http://tray.dermatology.uiowa.edu/DermSoc.htm>

Dünya çapında dermatolojik topluluk ve organizasyonlar

<http://cmu.unige.ch/jid/jid.html>

The Journal of Investigative Dermatology

<http://www.ama-assn.org/public/journals/derm/dermhome.htm>

Archives of Dermatology

<http://www.pacifier.com/~jomonroe/SDPA02.HTML>

"Society of Dermatology Physician Assistants" Öncelikle dermatoloji asistanlarına yönelik çok geniş içerik

**Türkçe'de**

Her alanda olduğu gibi Türkçe'de dermatolojik bilgi kaynakları oldukça sınırlıdır. Ama diğer yandan genel olarak medikal alanda UMEĞA "Ulusal Medikal İletişim Ağı", gibi çok yüksek hedefleri içeren projeler, VADEMECUM (İnternet İlaç rehberi), TEJM (Turkish Electronical Journal of Medicine-Ankara Tabipler Odası Tıp Dergisi-), SABESA (ATO-HÜTF-ULAKBİM Belge Sağlama -Sağlıkta Belge Sağlama-) gibi hiç de küçümsenmeyecek aşamalara ulaşmıştır.

<http://members.tripod.com/hasekiderma/home>

Dr. Özer Arcan tarafından hazırlanan İstanbul Haseki Hastanesine ait oldukça hacimli bir site

<http://www.ato.org.tr/konuk/tdp>

Türk Dermatopatoloji derneği: Uzun zamandır güncellenmeyen bu site ayın olgusu, çeşitli linkler, akademik takvim gibi bölümler içermektedir.

[http://welcome.to/drs\\_dermatology\\_webpage](http://welcome.to/drs_dermatology_webpage)

Biçimsel olarak çok özenli, fakat içerik olarak henüz yeterli olmayan Türkçe dermatoloji sayfası.

<http://abone.superonline.com/~user0310/index.htm>

<http://abone.superonline.com/~cemmat/>

Prof. Dr. Yalçın Tüzün ve Prof. Dr. Cem Mat'a ait ev sayfaları

<http://lokman.cu.edu.tr/dermatology>

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'na ait site Şubat-1997 tarihinden itibaren İnternette yerini almış olup bu sayfalarda ağırlıklı olarak kutanöz leishmaniasis işlenmektedir. Türkiye'deki ilk akademik dermatoloji sayfası olarak yerini alan site giderek daha fazla sayıda hit almaktadır. Yahoo, Alta Vista ve Lycos arama makinalarında "cutaneous leishmaniasis" ve "dermatology" gibi temel anahtar sözcükler ile arama yapıldığında ilk 10 sırada yer almaktadır.

Yurdumuzda yeni yeni yaygınlaşmaya başlayan bu sistemden gereği gibi yararlanmak, bu konuya gereken önemi vermek hiç kuşkusuz dermatolojik gelişmelere daha da ivme kazandıracak, dermatologlar arasındaki iletişimin artmasına büyük katkı sağlayacaktır.

#### **Daha ileri bilgi için başvurulabilecek kaynaklar:**

1. Huntley AC. Dermatology and the Internet. MD Comput 1998;15(4):246-8.
2. Huntley AC .Internet resources for dermatology. J Am Acad Dermatol 1994;31:474-8.
3. Huntley AC. Dermatology Online Journal: an Internet-based journal for dermatologists. Int J Dermatol, 1997; 36:577-8.
4. Korn K. Dermatology on the Internet. J Am Acad Nurse Pract 1997;9(10):487-8.
5. Macey WH. Dermatology and the World Wide Web. Dermatol Nurs 1997;9(3):159-162.
6. Akgül M, Çağlayan U, Özgüt A. A'dan Z'ye İnternet, <http://yardim.bilkent.edu.tr/>, 1997.
7. Türkiye'de İnternet Konferansları.<http://inet-tr.org.tr/1996,1997,1998>.
8. Akgül M, Gökçöl O. İnternet ve ilgili konularda çokça sorulan sorular; İNET-TR.CSS sürüm 2.5 <http://www.bilkent.edu.tr/turkce/css/inet-tr.html>, 30 Ekim 1997.
9. Barron Billy, Ellsworth, Savelz KM. İnternet Unleashed. Sistem Yayıncılık (Çev: N. Bahar, D.Türkmen) İstanbul,772 s. 1998.

## ARAŞTIRMA VE İSTATİSTİK AMAÇLI BİLGİSAYAR KULLANIMI

Dr. Mustafa SÜTLAŞ

İstanbul Lepra Araştırma ve Uygulama Merkezi

---

### NEDEN BİLGİSAYAR

**B**ilgisayarlar bilimsel ve akademik çalışmalarla araştırmaların vazgeçilmez öğesidir. Bugün dünyada hemen hemen tüm bilimsel çalışma ya da araştırmalarda Şu ya da bu ölçüde bilgisayarlardan ya da ona benzer bir teknolojiden yararlanılmaktadır.

1. Bilgisayarlar çok sayıda veriyi düzenli olarak ve kolayca ulaşılabilecek Şekilde toplama gücüne sahiptir. Diğer yandan laboratuarlarda kullandığımız pek çok sayım ve ölçüm aygıtı da bilgisayarların kullandığı teknolojiye benzer teknolojik sistemlerle çalıŐmaktadır. Ayrıca bu cihazlardan elde edilen veriler doğrudan merkezi bir veri tabanında toplanabilmekte ve böylelikle çok amaçlı ve çok yönlü olarak kullanılabilir.
2. Bilgisayarlar hızlı çalışırlar. Sayma, hesaplama, sınıflama, karşılaştırma ve kıyaslama gibi işlevleri mevcuttur. Bu işlevleri bilimsel araştırmalarda çok işe yarar. Bilgisayarların bu tür işlevleri çok hızlı ve çok mükemmel şekilde gerçekleŐtirebilmeleri bu araçları tıbbi araştırmalarda hizmete girmesine yol açmıştır.
3. Bilgisayarlar uygun programlarla çok sayıda veri arasındaki ilişkileri otomatik olarak irdeleyip birçok sonucu otomatik olarak çıkarabilmektedir. Bugün pek çok bilgisayar programı gerek hastalara gerekse tıbbi amaçlı toplanan her türlü veriyi, özel bir çaba göstermeksizin, hatta çok fazla tek-

nik bilgiye bile gereksinim olmadan irdeleyebilmektedir. Veriler arasındaki ilişkileri ve kolay fark edilmeyen bazı sonuçları bilgisayarlar ortaya koyabilmekte ve görünür hale getirmektedir.

4. Bilgisayarlar veri denetimi ve yönlendirmesi yapabilmektedir. Herhangi bir hizmet ya da sürece ilişkin olarak çok sayıda veri girişinde olası eksiklik ve düzensizlikleri ortaya koyarak, bu verilerden yararlanılarak elde edilen sonuçların yanlış olmasının önüne geçebilmektedir.

Tüm bu özellikler nedeniyle bilgisayarlar bugün, bilimsel ve akademik çalışmaların vazgeçilmez öğeleri haline gelmiştir.

### **İstatistiksel çalışmalar bilgisayarlarla daha kolaydır.**

Araştırma çalışmalarında kullanılması zorunlu olan ölçümlerin istatistiksel analizleri ve anlamlılıklarının ortaya konulması, bilgi üretim süreci açısından çok önemlidir. Çünkü gözlemler, ampirik sonuçlar, çeşitli veriler ancak bu yöntemlerle irdelendikten sonra bilgiye dönüşürler. İşte bilgisayarlar bu aşamada eskiden ancak bu alanın uzmanlarınca yapılabilen işlemleri herkesin yapabileceği bir hale getirmiştir.

Sağlık hizmeti ve hastalıklarla ilgili verilerin merkezi olarak değişik veri tabanlarında toplanması konusunda zaman ve emekten sağladığı tasarruf yanında elde edilen bilgilerin derlenmesi ve dökümünde, ilişkilerin kurulup, çeşitli hesaplamalarla birçok değişik irdelemeye tabi tutulması ve sonuçlar çıkarılmasına olanak sağlamaktadır.

### **Bilgisayarlar araştırma sonuçlarını görünür kılar ve daha kolay anlaşılır hale getirir**

Bilgisayarların değişik parametreleri ve verileri görsel hale getirme yani grafik özellikleri vardır. Bilgisayarların bu olanakları bugün çok gelişmiştir. Artık iki boyutlu basit şekillerden hareketli görüntü ve animasyonlara, basit grafiklerden çok boyutlu akış ve değişimleri bir film gibi göstermeye kadar birçok olanak verilerin sunusunda büyük kolaylıklar ve üstünlükler sağlamaktadır.

Salt bu tür kullanımı bile, bilgisayarları araştırmaların vazgeçilmez yardımcıları haline getirmektedir.

## **BİLGİSAYARLA YAPILABİLEN ARAŞTIRMA ÇALIŞMALARINA BAZI ÖRNEKLER**

### **1. Veri dökümü çalışmaları**

Yurdumuzda yapılan pek çok tıbbi (aynı zamanda dermatolojik) araştırma, verilen hizmetlerin dökümü biçiminde yapılmaktadır. Bunlarda belirli bir dönem kesit alınmakta ve bu dönem içinde herhangi bir olay ya da olguya ilişkin olarak kayıtlı bilgiler ve toplanmış veriler retrospektif olarak değerlendirilmek-

tedir. Çoğu zaman uzmanlık tezleri bu şekilde yapılmaktadır. Bu araştırmalar birbirlerine çok benzerler. Örneğin "hastanemize ve/veya polikliniğimize başvuran şu kadar hastadan, ya da şu tanıyı alan hastalardan elde edilen, şu verilerin değerlendirilmesi" şeklindeki araştırmalar bunların arasında sayılabilir.

Bu çalışmalarda hastalar yaş, cins, etken faktörler, tanı durumları ve yolları, klinik laboratuvar bulguları vs. olarak dökülmekte çeşitli gruplarda toplanarak birbirleriyle kıyaslanmakta ve elde edilen sonuçlar benzer çalışmalarla karşılaştırılarak değerlendirilmekte ve sonuçlar yorumlanmaktadır.

Elle yapıldığında uzun uzun tarama sayım ve döküm işlemlerini gerekli kılan bu tür çalışmalar oldukça güç gerçekleştirilen ve yoğun emek isteyen çalışmalardır. Ayrıca verilerin toplanmasında standardizasyon olmaması, birçok konuda farklı tür veriler bulunması, ya araştırma evrenini daraltmakta ya da yetersiz sonuçlar çıkarılmasına yol açmaktadır.

Elde edilen sonuç tümünden yararsız değilse de, genellikle birkaç küçük farkla aynı konuda daha önce yapılan çalışmaların olumlanması biçiminde olmaktadır. Dolayısıyla bu çalışmalara tam anlamıyla yeni bir bilgi üretimi denilemez. Bugün; sağlık alanında verilen hizmete ilişkin bilgiler, eğer bilgisayar ortamında toplanıyorsa, bu tür çalışmalar istenildiği her an bilgisayarın yardımıyla kolaylıkla yapılabilmektedir. Artık polikliniğe gelen ve "A" tanısı konularak "B" tedavi yöntemi uygulanan hastaların bu tedaviye verdikleri yanıtları bütün içinde değerlendirmek için birisinin bunlarla özel olarak ilgilenmesi ve sonuçlarını dökme çalışması gerekmemektedir. Başka bir deyişle bilgisayarın kullanıldığı yerlerde artık böyle özel çabalara gerek duymaksızın, bu tür sonuçlar her istenildiği anda gerçek sonuçları, içinde bulunan verilerden yararlanarak, üstelik de objektif olarak bize görülebilmektedir.

Böylelikle bilgisayar sayesinde "bilimsel araştırma" denilen olayın niteliği değişmiş ve daha yeni konularda mevcut olanaklar ölçüsünde ileriye dönük çalışmalar gerçekleştirilmektedir.

## 2. Ölçüm ve analiz çalışmaları

Bilgisayarlar çok özel konularda hazırlanan programlar yardımıyla artık hem rutin hizmetin hem de o hizmetten çıkacak akademik bilgilerin elde edilmesinde çok önemli bir araçtır. Bugünkü teknolojik olanaklar bilgisayar teknolojisinin yardımıyla birçok klinik tanı ve tedavi aracının birlikte çalışmasına olanak vermektedir.

Bu yolla yapılan analizler ve bu analizlere dayanan modellemeler ile birçok araştırma çalışması gerçekleştirilebilmektedir. Verilerin "dijital" dediğimiz bilgisayarın anlayacağı ve işleyeceği hale getirilmesi olanağı bu tür "solistike" denilebilecek araştırmaları oldukça kolaylaştırmıştır.

Örneğin bilgisayarların laboratuvar aygıtlarıyla eşgüdümlü bir şekilde çalışabil-

meleri, bu araçların kullanılabil­i bilimsel araştırmaların daha kolay yapılmasına olanak sağlamıştır.

Diğer yandan bilgisayarların görüntü analizi yapabilmeleri ve işleyebilmeleri onların bu alandaki araştırmalarda da yoğun olarak kullanılmasına yol açmıştır. Bilgisayarlı Tomografi (BT-CAT), Manyetik Rezonans Görüntülemesi (MRI), Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), Ultrasonografi (US) gibi klasik görüntülü tanı araçlarını anımsatıp dermatoloji alanından birkaç örnek verirse; saçlı deri hastalıklarında alopesik alanların ve alopesinin oranının, saa ait diğer bulguların, yara ve yara iyileşmesinde yapılan izlemelerin, eritemli lezyonlarda eritem derecelendirmesinin, değişik hastalıklardaki renk temelli analizlerin yapıldığı çalışmaları örnek olarak sayabiliriz.

Gerek bilgisayara verilen gerekse bilgisayarın ürettiği görüntülerdeki benzerlik ya da farklılıkları irdelemeye dayanan, "görüntü işleme" ya da "Image Processing" adı verilen bu alışmalar Malin Melanom başta olmak üzere her çeşit dermatolojik lezyonun sınır tayin ve izlemesine ilişkin olarak hem rutin hizmet sırasında hem de araştırma amaçlı olarak kullanılabilmektedir.

Bilgisayarların bilimsel araştırmalarda kullanıldığı çok spesifik çalışmalar da mevcuttur. Yukarıda belirttiğimiz gibi, ölçüm ve analiz edilebilecek ya da verileni kullanarak modellenebilecek her konuda özel programlar hazırlamak suretiyle bilgisayar olanaklarından yararlanmak ve bu tür araştırmaları gerçekleştirmek olanaklıdır. Bunları her dermatolog kendi ilgi alanlarından yola çıkarak tasarlayıp talep edebilir. Örneğin bizim merkezimizde bir niversitemizin bilgisayar bölümü öğrencisinin hazırladığı bir özel program gerçekleştirilmiştir: Bu program yardımıyla bir bilgisayar ve ona bir video kamerayla bağlanmış bir mikroskop lepralı hastalardan alınan deri yaymalarının değerlendirmesini yapabilmektedir.

Görüntü analizi ve işlenmesi tekniğinin kullanıldığı sa kaybı ile giden saçlı hastalıklarında kaybın hastalık türüne hastalığın süresine ve devrelerine göre durumunu inceleyen ve literatürde yer alan bir çalışmadan söz edebiliriz. Görüntü işleme yöntemiyle yapılmış olan deri yüzeyinin durumunu, özelliklerini ve değişimlerini inceleyen bir başka araştırma literatürde yer almaktadır. Bu son çalışma keratolitik ajanların etkisini de bu yöntemle araştırabilmektedir.

### **3) Tanı amaçlı araştırma alışmaları.**

Bilgisayarlar görüntü işleme ve analizi dışında da tanı amaçlı olarak kullanılabilir. Bu konuda yapılan çalışmalar aslında rutin hizmete yönelik olsa da buğn daha çok araştırma ve deneme amaçlı olarak yapılmaktadır.

Bu amaçla oluşturulan bilgisayar programlarında tanı süreçleriyle ilgili olarak ya mantıksal ya da sayısal algoritmalar oluşturulur. Tanı bunlara ilişkin verilerin otomatik ya da manuel olarak bilgisayara girilmesi sonrasında konulur. Özellikle eğitim açısından bu tür programların yararları tartışmasıdır. Bu konuda bir-



çok program örneğinden, Dr. Aksungur'un daha önceki kongrelerde anlattığı programlardan söz edebiliriz.

Bütün bunlar, özellikle tıp alanındaki eğitim kurumlarının bilgi üretme konusunda, bilgisayarların yardımcı olma işlevi yanında, araştırma yapmaya yöneltme ve araştırma yapmayı özendirme işlevinin de önemli olacağını vurgulamaktadır. Belki de bizler aslında en temel fonksiyonumuz olması gereken bilgi üretmek amacıyla araştırma yapma konusundaki çekingenliğimizden bu araçlar yardımıyla daha kolay vazgeçebileceğiz, kendimizi yenileyecek ve değiştirebileceğiz.

### **İSTATİSTİK AMAÇLI BİLGİSAYAR KULLANIMI**

Daha önce de belirtildiği gibi istatistik, bilimsel bilgi üretiminin zorunlu olarak kullandığı en önemli öğelerden birisidir. Bugün istatistiksel yöntemlerle irdelenmeyen hiçbir bilgi, bilgi olma niteliğine erişemez. Daha önceleri her bilimsel araştırmacı iyi bir istatistikçi desteğini gereksinir ya da bu konuda ayrıca kendisini yetiştirirdi. Şimdi ise, istatistik konusunda belirli bir baz birikim ve bilgiye sahip olmak kaydıyla, bilimsel araştırmalar için gerek duyulan istatistiksel irdemeler ve değerlendirmeler standart programlar aracılığıyla oldukça kolay bir şekilde yapılabilmektedir.

İstatistiksel işlemler yapabilen birçok program mevcuttur. Bu programlarda olması gereken temel özelliklerin neler olduğunu belirttikten sonra birkaç program örneği vermekle yetineceğiz.

#### **1. Program yapısı ve genel özellikler :**

- Programlar modüler nitelikte olmalı, kullanıcının hiçbir zaman kullanmayacağı bölümlerle en çok kullanacağı bölümler isteğe uygun olarak ayrı ayrı sağlanabilmelidir.
- Araştırma ve istatistik amaçlı olarak kullanılan başka programlarla ilişki kurabilecek nitelikte olmalıdır.
- Hem bireysel hem de çoklu kullanıma uygun nitelikte olmalıdır.
- Standart ve asgari bilgisayar donanımlarıyla kullanılabilir nitelikte olmalıdır,
- Gerek ilk kurulum sırasında ve gerekse donanıma bağlı ortaya çıkan sorunlar nedeniyle yeniden kurulum gerektiğinde bu işlemlerin sorunsuz ve kolaylıkla yapılabilmesi gereklidir.
- İşlenen verilerin yedeklemelerini kendiliğinden yapabilir bir nitelikte olmalıdır.
- Program kolay ulaşılabilir ve ucuz olmalıdır.
- Gelişmelere açık ve yenilenebilir nitelikte olmalıdır.

## 2. Veri girişi :

- Hizmete ilişkin olarak kullanılabilen herhangi bir veri tabanından ve herhangi bir yolla veri aktarımına uygun bir yapısı olmalıdır.
- Program başka programlardan aktarılan verileri bozmadan kendi içinde kullanılabilir bir hale çevirip işlemleri yapabilme yeteneğinde olmalıdır.
- Program elle doğrudan veri girişine olanak tanıyan bir yapıda olmalıdır.
- Veri girişi sırasındaki hataları giriş işlemi sırasında gösterip ayıklayabilecek ya da sonradan kontrol edilmesine olanak sağlayacak nitelikte olmalıdır.

## 3. Standart istatistikler :

- Program sağlık ve tıp alanında verilen hizmet ve araştırmalarda sık kullanılan ortalama, mod, medyan standart sapma, önemlilik / anlamlılık testleri, varyans analizleri, ki kare testleri, korelasyon, regresyon çözümlenmeleri vb. gibi temel istatistiksel hesaplamaları hızlı bir şekilde yapabilecek nitelikte olmalıdır.
- Yapılan istatistiksel işlemlerin veri girişi ve kontrolü dahil tüm işlemlerin öğrenilmesi ve uygulanması için gerekli uyarı, açıklama ve yardım menüleri bulunmalı, çalışmanın her aşamasında kullanıcının yapacağı işlemler kolaylaştırılmalıdır.
- İstatistiksel sonuçların yorumlanmasına ilişkin değerlendirmeler olanak ölçüsünde kendiliğinden yapılabilmeli, yapılamıyorsa bu konuda da yeterli açıklama ve ipuçları bulunmalıdır.

## 4. Diğer değerlendirmeler :

- Program standart istatistikler dışında hizmete ilişkin olarak toplanan verilerden yararlanarak sağlık hizmetine ilişkin değerlendirici analizleri de yapabilme yeteneğinde olmalıdır.
- Hizmete ilişkin standart veriler dışında isteğe bağlı olarak yapılan araştırma ve hesaplamalara olanak tanıyacak nitelikte esnek bir yapıda olmalıdır.

## 5. Sonuçların görünürlüğü :

- İstatistiksel işlemler sonucunda elde edilen veriler değişik biçim ve yöntemlerle tablolar, grafikler vb. görülebilir sonuçlar haline getirilebilmeli ya da bunları yapabilecek başka grafik tabanlı programlara aktarılabilmelidir.
- Elde edilen sonuçların gerek diğer kelime işlem programlarıyla alışverişte bulunmak suretiyle, gerekse kendi içinde bulunan bir kelime işlem birimiyle birlikte kullanılarak raporlamalara olanak tanıyan bir nitelikte olmalıdır.

Tüm bu nitelikleri gözönünde tutarak belirtirsek, gerek ülkemizde gerekse pek çok dünya ülkesinde daha sık ve yoğun kullanılan programların sayısı fazla değildir. Bunlara örnek olarak SPSS, MikroStat ve Epi-info programlarını sayabiliriz.

## Sonuç

Sonuç olarak bilgisayar teknolojisinin bugün ulaşılmış olduğu düzeyde, mevcut olanakları mesleğimiz ve tıp biliminin araştırma ve istatistik amaçlı uygulamalarına büyük kolaylıklar sağlamaktadır. Bu olanak gelişmiş diğer dünya ülkeleriyle kıyasladığımızda daha zayıf olan araştırma ve bilimsel çalışmalar açısından da özendirici etkide bulunabilir. Yaptığımız işlerin daha kolay değerlendirilir ve görünür hale getirilmesi söz konusu olduğunda bu tür programlar etkin olarak kullanılabilir.

Bilimsel olabilmenin ve sağlık hizmetini gerçekten verebilmenin yolu oluşturulan bilgilerin ve uygulamaların her zaman nesnel ölçütlere göre sınanmasından geçeceği açıktır. İşte bu amaçla araştırmalar yapılmalı, yeni bilgiler üretilmeli, bunları başkalarının da yararlanabileceği bilimsel sonuçlar haline getirerek yayınlamalı ve öğretmelidir. Gerek bir hekim olarak kendimizi, gerekse mesleğimizi ilerletecek ve geliştirecek tek yol budur.

## Kaynaklar

1. Dermatoloji Alanından Örneklerle Tıp ve Sağlık Hizmetlerinde Bilgisayar Dr. Mustafa Süttaş, Cem Yayınevi 1990
2. Computers in Dermatology Ed: Darrell S. Rişel MD and Lawrence E. Rosenthal Ph.D. Dermatologic Clinics Volume 4/Number 4, October 1986
3. Pratik Bioistatistik Dizisi Doç. Dr. Oktay Özdemir, Doç. Dr. Murat Hayran, Dr. Mutlu Hayran
4. SPSS ve Microstat istatistik programlarında veri tabanının hazırlanması Dr. Oktay Özdemir, Türk J. Gastroenterol 1995; 6: 401-410
5. Genital yol enfeksiyonları tanısında sendrom yaklaşımı ve klinik algoritmaların geçerliliği Nuray Yolsal ve Ark. Klinik Gelişim 1995; 8: 3875-2880
6. Computer applications in dermatology Ed: William V. Stoecker, MD. Igaku - Shoin Medical Publishers Inc. 1993
7. Dr. Lütfü: Dermatopatolojik Tanıya Yardımcı Bilgisayar yazılımı Dr. Varol L. Aksungur, Dr. Can Baykal. Türk. J. Dermatopathol. 1996; 1-2: 70-76
8. Genodermatozların Bilgisayar Yardımlı Tanısı Dr. Varol L. Aksungur ve ark. XV. Ulusal Dermatoloji Kongresi, 1994, Bildiri Kitabı, 122-124
9. İlaç Erüpsiyonlarının Bilgisayar Yardımlı Tanısı Dr. Varol L. Aksungur ve ark. XV. Ulusal Dermatoloji Kongresi, 1994, Bildiri Kitabı, 198
10. Lepra Hastalığının Görüntü İşleme ile Tanısı (Ara Proje) Didem Gündoğdu, Proje Yön: Prof. Dr. M. Yahya Karslıgil Yıldız Teknik Üniv. Elektrik ve Elektronik Fak. Bilgisayar Bilimleri ve Mühendisliği Bölümü, 1997.

## VASKÜLER ANOMALİLER

### KLASİFİKASYON

Doç. Dr. Nahide ONSUN  
Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Dermatoloji Kliniği

---

**V**asküler anomalilerin klasifikasyonunda kavram karmaşasına son vermek ve ortak bir dil oluşturmak için ilk adım 1976'da Mulliken ve Young tarafından atılmıştır. 1992 yılında kurulan Uluslararası Vasküler Anomaliler Çalışma Grubu (International Society for the Study of Vascular Anomalies) (ISS-VA) ilk iş olarak nozolojik konsensusu oluşturmayı hedeflemiştir. Bu grubun 1996 yılında Roma'da yaptığı toplantıda Vasküler Anomaliler, Proliferasyonlar (Tümörler) ve Malformasyonlar olarak iki ana başlık altında toplanmıştır<sup>1,2</sup>.

### VASKÜLER ANOMALİLER SINIFLANMASI

- **PROLİFERASYONLAR (TÜMÖRLER)**
- **MALFORMASYONLAR**

#### **Hiperplaziler**

- Eozinofili ile birlikte angiolenfoid hiperplazi
- Pivojenik Granulom
- Verruga peruana

- Intravasküler papiller endotelial hiperplazi (IPEH)
- Psödokaposi Sarkomu
- **Selim Neoplaziler**
- a) Endotelial orjinli
  - Kapiler ve venuler
    - Angioma serpiginosum
    - Infantil hemangiom
    - Senil angiom
    - Akral arteriovenöz hemangiom
    - Targetoid hemosiderotik hemangiom
    - Mikrovenüler hemangiom
    - Tutamsı angiom (Tufted angiom)
    - Glomeruloid hemangiom
    - Kaposiform hemangioendothelioma
  - Venler ve arterler
    - Sinuzoidal hemangiom
    - İgşi hücreli hemangiom (Spindle cell hemangiom)
    - Kongenital dev hücreli angioblastom
- b) Glomus hücre orjinli
  - Soliter glomus tümörü
  - Multipl glomus tümörleri (Glomangiomatosis)
  - Intravenöz glomus tümörü
- c) Perisit orjinli
  - Hemangioperisitoma

**HİPERPLAZİLER:** Regresyon eğilimi gösteren vasküler proliferasyonlardır.

**Eozinofili ile Birlikte Angiolenfoid Hiperplazi:** Bu tablo 1961'de Wells ve Whimster tarafından tanımlanmıştır<sup>7</sup>. Önceleri Kimura hastalığı ile idantik kabul edilmiş ancak daha sonra farklı bir antite olduğu belirlenmiştir.

Angiolenfoid hiperplazi klinik olarak özellikle kulak çevresinde yerleşen angiomatöz görünümde papül ve nodüllerden oluşur. Hiperplazi grubunda yer almasına karşılık spontan regresyon eğilimi göstermez. Angiolenfoid hiperplazide Kimura'da görülen inflamasyon bulgularına ek olarak vasküler komponentler de görülür<sup>8,9</sup>. Eozinofili de çok baskın bir bulgu olarak ortaya çıkar.

**Piyojenik Granulom:** Genellikle travma bölgesinde ortaya çıkan bir hiperplazi olup çocuklarda ve genç erişkinlerde daha sık görülür. Gebelik sırasında diş etlerinde ortaya çıkan "epulis gravidarum" piyojenik granulomun özel bir tipidir. Erüptif tarzda ortaya çıkan piyojenik granulomlar internal malinitelere eşlik edebildiklerinden bazılarınca paraneoplastik manifestasyon olarak kabul edilmektedirler<sup>7,10</sup>.

Oral kontraseptif ve retinoid kullanımı sırasında da piyojenik granulom oluşumlarına rastlanmaktadır<sup>9,10</sup>.

Daha az rastlanan formlar arasında intravenöz ve subkutan piyojenik granulomlar yer alır. Ancak bunlar da Mills, Cooper ve Fechner'in iddialarının aksine hemangiom değil aşırı doku proliferasyonunun bir ekspresyonu olarak ortaya çıkan inflamatuvar ve hiperplastik yanıtlardır<sup>11</sup>.

### **Basiller Angiomatozis**

1983 yılında Stoler ve arkadaşları tarafından AIDS'li bir hastada tanımlanmıştır<sup>12</sup>. İnfeksiyöz orijinli bir hastalık olup etken Bartonella grubundan B. Quintana ve B. Hensela'dır.

Olguların büyük bir çoğunluğunu AIDS'li hastalar oluşturur<sup>13,14</sup>. Ayrıca kedi tırmığı hastalığı ile ilişkiden de söz edilmektedir<sup>14</sup>.

Basiller angiomatozis, deride, iç organlarda veya sistemik olarak hem deride hem de iç organlarda ortaya çıkabilir<sup>15</sup>. Lezyonlar piyojenik granuloma çok benzer. Toplu iğne başı büyüklüğünde başlayan kırmızı renkli papüller genişleyip nodül ve tümörlere dönüşürler. Antibiyotik tedavisine (tetrasiklin, eritromisin) iyi yanıt verir ancak yinelemeler görülebilir.

**Verruga peruana:** Bartonella bazilloformisin etkeni olarak rol oynadığı ender görülen bir tropikal hastalıktır. Peru ve civarında görülür. Oraya ateşi adı da verilir. Basiller angiomatozise çok benzer ancak endemik özelliği nedeni ile ayrı isim almıştır.

### **Intra Papiller Endotelial Hiperplazi (IPEH)**

Klinik olarak spesifik bir antite değildir. Histopatolojik bir tanımlamadır. Histolojik olarak değişik vasküler proliferasyonlar görülür. Masson bu oluşumu hemoroidal venlerde vejetan intravasküler hemangioendotelyoma olarak tanımlamıştır<sup>16</sup>. Bugün bu tablo intravasküler trombus organizasyonuna karşı endotelial hücrelerin oluşturduğu hiperplastik bir yanıt olarak kabul edilmektedir<sup>17,18</sup>.

**Psödo-Kaposi Sarkomu:** Psödo – Kaposi sarkomu adı altında birbirinden tamamen farklı iki tablo bulunmaktadır. Mali'nin akroangiodermatiti kronik venöz yetmezliğe bağlı olarak gelişirken Stewart-Bluefarb sendromu erken yaşlarda ortaya çıkan arterio-venöz bir malformasyonla karakterlidir<sup>19, 20</sup>.

## **● SELİM NEOPLAZİLER**

**Angioma Serpiginosum:** Angioma serpiginosum endotelial hücrelerin proliferasyonu ile yeni kapiler formasyonuna bağlı olarak gelişir.

Telenjektaziler gibi basit kapiler dilatasyonundan ibaret olmadığından selim vasküler neoplaziler içine alınmışlardır<sup>21</sup>. Hutchinson tarafından kullanılmış olan infektif serpiginöz nevoid hastalık tanımı angioma serpiginosumun histo-

genezine uygun bir tanım olarak kabul edilmemektedir.

Klinik olarak lezyon minik, çok sayıda kırmızı – menekşe papüllerden ibarettir. İnflamasyon, hemoraji, pigmantasyon görülmez. Lezyonlar daha çok unilaterale olarak alt ekstremitelerde görülür. Genellikle genç kadınlarda görülür ve hayat boyu stabil kalır. Nadiren spontan regresyon görülebilir.

**İnfantil Hemangiom:** Endotelial hücrelerin hızlı sellüler proliferasyonu sonucu gelişen vasküler neoplazilerdir<sup>5</sup>. % 50'den fazlası doğumdan hemen sonra telenjektatik veya ekimotik bazen de anemik bir makül tarzında fark edilir. Ender olarak kongenital kitle veya derin dermal infiltrasyon şeklinde ortaya çıkabilir. Olguların büyük bir çoğunluğunu kız bebekler oluşturur<sup>22</sup>.

Yaşamın ilk 3-9 ay arasında hızlı bir gelişim gösteren infantil hemangiomların çoğu 2-10 yaş arasında involüsyon fazına yönelir ve vasküler boşluklar arasında fibröz bantlar gelişir. Bu fibröz bantlar klinikte hemangiomların üzerinde beliren beyaz bantlar şeklinde izlenir.

İnfantil hemangiomlar klinikte bazen venöz malformasyonlarla (VM) karışabilir ama iyi bir klinik muayene ile ikisini ayırmak zor değildir. Hemangiomlar genelde doğumdan 3 hafta sonra ortaya çıkarken venöz malformasyonlar doğumda mevcuttur. Hemangiomlar yaşamın ilk yılında süratli bir gelişim gösterirken malformasyonlar çocukların büyümesine paralel olarak gelişirler. Ayrıca hemangiomların parlak kırmızı rengi ilk bir yıl içinde giderek derinleşirken VM'ların rengi sabit kalır<sup>1,25</sup>. Palpasyonla hemangiomlar serttirler ve bası ile değişmezler. Malformasyonlar ise yumuşak kıvamda hissedilirler. Bütün bunlara rağmen tanıda tereddüt varsa gelişmiş görüntüleme tekniklerinden yararlanılabilir.

Mulliken ve Glowacki hemangiomların "kapiler" ve "kavernöz" klasifikasyonuna gerçekleri yansıtmadığından dolayı karşı çıkmakta ve yüzeysel, derin infantil hemangiom şeklinde sınıflamayı uygun bulmaktadır. Klinik olarak yüzeysel hemangiomlar parlak kırmızı renkte izlenirken derin hemangiomlarının üzerini örten deri normal deri renginden farklılık göstermez. İnfantil hemangiomlarının % 30'u 3. yaşa kadar, % 50'si 5. yaşa, % 70'i ise 7. yaşa doğru regrese olur. Bu dönem içinde regresyon belirtisi göstermeyen hemangiomların bundan sonra da kaybolmayacağına inanılmaktadır<sup>26, 27</sup>.

Çok sayıda kütanöz hemangiomlara viseral hemangiomların eşlik ettiği tabloya neonatal hemangiomatozis veya dissemine hemangiomatozis adı verilmektedir. Geniş iç organ tutulumunun bulunduğu olgularda mortalite riski oldukça yüksektir<sup>28, 29</sup>.

### ● Senil Angiomas

En çok görülen edinsel vasküler proliferasyonlardır. "Morgan spotları" olarak da bilinirler. Erişkin yaşların başlarında belirirler ve sayıları giderek artar. Klinikte küçük kırmızı papüller şeklinde görülürler. Seville ve arkadaşlarının 1970 yı-

İnada İngiltere'nin kuzeybatısında 1000'den fazla kişide aynı anda bu angiomların ortaya çıktığını bildirmesi üzerine yapılan çalışmalarda herhangi bir patojenik ajana rastlanmamıştır<sup>30</sup>. Isı artışı ve hormonal faktörlerin Morgan spotlarının gelişmesinde ve sayılarının artışında rol oynadığı düşünülmektedir. Gebelik ve hiperprolaktinemi ile birlikte görülmeleri hormonal faktörlerin etkili olabileceğini düşündürmektedir<sup>31</sup>.

**Akral Arteriovenöz Hemangiom:**<sup>32</sup> 1956 yılında Biberstein ve Jessner tarafından tanımlanmıştır ancak akrall arteriovenöz hemangiom adını son zamanlarda almıştır<sup>33, 34</sup>. 0.5 – 1 cm çapındaki hemangiom genellikle yüzde lokalize olur ve orta yaş grubunda görülür. Lezyon genellikle soliterdir.

**Targetoid Hemosiderotik Hemangiom:** 1988'de Santa Cruz ve Aronberg tarafından tanımlanmıştır<sup>35</sup>, Kahverengi – viyolase renkte bir papül etrafında soluk bir alan ve periferide ekimotik bir halkadan oluşur. Zamanla ekimotik halka kaybolurken santral papül sebat eder. Bugüne kadar az sayıda olgu bildirilmiştir<sup>36, 40</sup>.

Faritia'ya göre targetoid hemosiderotik hemangiom mevcut bir hemangiomda travma sonrası meydana gelen trombüs ve organizasyonuna bağlı olarak gelişen reaksiyonu tanımlamaktadır<sup>40</sup>.

### Mikrovenüler Hemangiom

1991'de tanımlanmış selim bir vasküler neoplazidir. Şimdiye kadar 20 olgu bildirilmiştir<sup>41, 42, 43</sup>. Klinik olarak mikrovenular hemangiom, edinsel, yavaş büyüyen, asemptomatik, angiomatöz bir lezyon olarak izlenir. Genellikle soliter olup üst ekstremitelerde görülür. Bazı otörlere göre POEMS sendromunda görülen hemangiomlarla idantik özelliklere sahiptirler<sup>44</sup>. Bazı otorlerce ileri sürülen hormonal faktörlerle ilişki pek kabul görmemektedir.

**Edinsel tutamsı (tufted) angiom:** Bu tanım 1976'da terminolojiye kazandırılmıştır<sup>45</sup>. Daha önceleri progressif kapiler hemangiom olarak bilinmekteydi<sup>46</sup>. Genellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde görülmekle beraber kongenital olgular da bildirilmiştir<sup>47, 48</sup>. Daha çok boyunda, sırtta ve göğüste yer alır. Spontan regresyon eğilimi göstermeyen angiomatöz lezyon yavaş ve sinsi bir yayılım gösterir. Genellikle eritemli veya kahverengi makül ve plaklar tarzında başlar. Klinik olarak konnektif doku anomalilerine benzerlik gösterebilir. Bazı lezyonların yüzeyinde hiperhidroz bazılarının üzerinde piyojenik granülom benzeri lezyonlar görülebilir<sup>49, 50</sup>. Ayrıca nevus flammeus, gebelik ve abdominal lipodistrofi ile birliktelik bildirilmiştir<sup>51, 52, 53</sup>.

### Glomeruloid Hemangiom

1990 yılında Chan ve arkadaşları POEMS sendromlu hastalarda görülen vasküler proliferasyonları glomeruloid hemangiom olarak tanımlamışlardır<sup>54</sup> PO-



EMS sendromu polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal gam-mopati ve deri lezyonlarının biraraya gelmesinden oluşur. Deri lezyonları arasında hiperpigmentasyon, hipertrikoz, tırnak değişiklikleri, edinsel iktiyoz, sebore-ik keratozlar, livedo reticularis, ülserler ve angiomlar bulunur. Burada görülen hemangiomlar küçük, kırmızı, sert, kubbemsi papüller şeklindedir. Gövdede ve ekstremitelerin proksimal kısımlarında lokalize olurlar<sup>55, 56</sup>.

### **Kaposiform Hemangioendothelioma**

Özellikle çocuklarda görülen özgün bir vasküler neoplazidir. En sık retrope-ritoneal bölgede görülmekle beraber deride de lokalize olabilir<sup>58, 59</sup>.

Deri yumuşak doku, mediasten veya retroperitoneal tutulum durumlarında Kasabach-Meritt sendromunun karakteristik özelliği tüketim koagülopatisi ile birliktelik görülebilir. Literatürde Kasabach – Meritt ve lymphangiomatosis ile assosiyasyon bildirilmiştir<sup>59</sup>.

Şimdiye kadar uzak metastaz bildirilmemiş olduğundan selim neoplaziler içinde kabul edilmektedir. Prognoz lezyonun büyüklüğüne ve lokalizasyonuna bağlıdır.

### **● Sinüzoidal Hemangiom**

Sinüzoidal hemangiom Calonje ve Fletcher tarafından tanımlanmıştır<sup>60</sup>. Daha çok kadınlarda edinsel, soliter subkutan bir nodül olarak tariflenen lezyonun ta-nısını histolojik özellikler belirlemektedir.

### **● Kongenital dev hücreli angioblastom**

Şimdiye kadar tek bir olgu bildirilmiş olup başlı başına yeni bir antite olup olmadığı tartışmalıdır. Angiomatöz özelliklere ilaveten ciddi boyutta sinir tutulu-mu olan 3 aylık olguda tedavi ancak amputasyonla mümkün olabilmıştır<sup>61</sup>.

### **İğsi Hücreli Hemangiom (Spindle cell hemangiom)**

1986 yılında Weiss ve Enzinger tarafından tanımlanmış ve düşük dereceli an-giosarkom özellikte klinikopatolojik antite olarak sunulmuştur<sup>62</sup>. Şimdiye kadar 30 civarında olgu bildirilmiştir. Çocuklarda ve genç erişkinlerde ekstremitelerin distal kısımlarında görülür. Mafuci sendromu, Klippel – Trenaunay sendromu, kongenital lenfödem tablolarıyla birlikte görülebilir<sup>63, 65</sup>. Lezyonun histolojisinde hem hemangioma hem de Kaposi sarkomuna ait özellikler görülür.

### **Selim lenfanjiyoendotelyoma**

1990 yılında Wilson Jones 8 hastada bu antiteyi bildirilmiştir<sup>66</sup>. Oldukça en-der görülen bu neoplazi literatürde 20 olgu ile sınırlı kalmıştır<sup>66</sup>. Selim lenfanji-yoendotelyoma lezyonları kırmızı renkte veya ekimotik görünümde yavaş geli-

şen plaklar tarzında ortaya çıkarlar. Özel bir lokalizasyon eğilimi görülmez. Asemptomatik plaklar yıllar içinde genişleme gösterirler. Bir olguda radyoterapiyi bir olguda da femoral arteriografiyi takiben lezyon gelişimi izlenmiştir<sup>68,69</sup>.

## **GLOMUS HÜCRE DİFERANSİYASYONU**

### **Glomus Tümörleri**

Glomus tümörleri çok sık görülmeyen modifiye düz kas hücrelerinden gelişen ve daha çok, özel anastomozların bulunduğu akral bölgelerde özellikle de parmak uçlarında yerleşen neoplazilerdir. Deri dışında kemik mide, kolon, trakea ve mediastinum lokalizasyonları da bildirilmiştir<sup>70, 71, 72, 73, 74</sup>.

Glomus tümörleri soliter veya multipl olabilirler. Bu iki tip tümörün dağılım özellikleri farklılıklar gösterir<sup>75</sup>. Soliter glomus tümörü multipl formdan daha sık görülür. Bu tümör özellikle akral bölgelerde küçük menekşemsi bir nodül tarzında görülür. Subungual bölgede lokalize olanlar distal falanksta erozyona neden olabilirler. Minor travmalar ve soğukta artan paroksizmal ağrı vardır. Bu ağrının sinir fibrillerinde substans P'nin açığa çıkması ile oluştuğu öne sürülmektedir<sup>76</sup>.

Multipl glomus tümörleri soliter glomus tümörlerinden daha az görülürler ve glomangioma olarak isimlendirilirler. Glomangiomlar soliter tümörlerin aksine çocukluk çağında tüm deri yüzeyine yayılmış derin yerleşimli mavi nodüller tarzında ortaya çıkarlar. Ağrı soliter tipteki kadar belirgin değildir. Otozomal dominant kalıtımın rol oynadığına inanılmaktadır<sup>77</sup>. "Blue rubber bleb nevus" sendromu ile klinik benzerlikten dolayı karıştırılabilir.

## **PERİSİT ORİJİNLİ**

### **Hemangioperisitoma**

Hemangioperisitoma nadir olarak deriden orijin alır; daha çok pelvik fossa, retetroperitoneal bölgede görülür. Ancak kütanöz ve subkutanoz formlar da bildirilmiştir. Deride oluştuğu zaman ekstremitelerde soliter sert bir nodül tarzında görülür. Ancak multipl olgular da bildirilmiştir<sup>78, 80</sup>.

## **VASKÜLER MALFORMASYONLAR**

Malformasyonlar embriyolojik gelişim sürecinde oluşan anormal yapılardır. Anatomik vasküler malformasyonlar basit (kapiler, nevöz, arteriyel, lenfatik) veya kombine olabilir<sup>1, 2</sup>.

### **Kapiler Malformasyonlar**

En sık görülen kapiler malformasyon "nevus flammeus"dur. N. Flammeus en çok yeni doğanda alın, yüz ve boyunda görülür. Çocukluk çağında kaybolma eğilimi gösterir. Şarap lekesi adını alan geniş unilateral n. flammeuslar ise se-

bat ederler. Birlikte görüldüğü sendromlar Sturge-Weber sendromu, Klippel-Trenaunay, Parkes Weber sendromu, Proteus sendromu, Kutis marmorata telenjektatika kongenita olarak sıralanabilir<sup>1, 23</sup>.

### **Venöz Malformasyonlar**

Venöz malformasyonlar önceleri kavernoöz hemangiom olarak tanımlanmaktaydı. Ancak bu oluşumlar neoplazi değil gelişim anomalileridir. Doğumda mavi kitle veya yama tarzında görülürler. Puberteye kadar genişlerler; flebolitler oluşur. Palpasyonla kıvamlarının yumuşak olduğu hissedilir. Bir takım kompleks sendromların bir bileşeni olarak görülebilir. Bu sendromlardan "Blue Rubber Blub" sendromunda venöz malformasyonlar çok belirgin olarak izlenir. Ayrıca "Mafucci sendromu" "Klippel-Trenaunay" sendromunda da venöz malformasyonlara rastlanmaktadır.

### **Lenfatik Malformasyonlar**

Lenf damarlarının malformasyonlarını tanımlamak için kullanılan lenfangioma terimi aslında yerinden bir tanım değildir<sup>2</sup>.

Lenfatik malformasyonların yüzeysel tipi "lenfangioma sirkumskriptum" adı ile anılır ve en sık görülen lenfatik malformasyondur. Klinik olarak küçük veziküllerin oluşturduğu bir plak tarzında görülür.

Makrokistik formda ise ağrısız subkutan nodüller görülür. (Higroma) Bu lezyonlar "Mafucci" sendromunda görülebilir.

### **KOMBİNE MALFORMASYONLAR**

**Arteriovenöz malformasyon (AVM):** Çok sayıda arteriovenöz fistülden oluşur. Doğumda mevcut olup çocuk büyüdükçe belirgin bir hal alırlar. Şarap lekesi ve hemangiomu taklit edebilirler. Ancak palpasyonla vuru hissedilir. Bu da lezyondaki yüksek akımı işaret eder. Hormonal faktörler ve travma lezyonların evolüsyonunu etkiler. Evolutif AVM'ler kırmızı, sıcak kitleler veya yamalar tarzında görülürler ve dokunmayla tril hissedilir. Trilin şiddeti lokal ısının artışı ile birlikte artar. Renkli dopler, manyetik rezonans ve digital arteriografi ile lezyon ayrıntılı olarak incelenebilir<sup>24</sup>.

Vasküler malformasyonlarla karakterli sendromlarda genellikle birden fazla anomali bir arada bulunur. Örneğin Klippel – Trenaunay sendromunda kapiler, venöz ve kapiler-lenfatik venöz malformasyonlar bir arada görülür. Burada venlerin geri pompalama gücü azalmış olduğundan venöz geri dönüş tam olarak sağlanamamaktadır. Bu sendromda görülen kapiler malformasyonların üzerinde lenfatik veziküller görülebilir<sup>1, 2, 23</sup>.

Proteus sendromunda ise kapiler malformasyonlar ve lenfatik venöz malformasyonlar birarada bulunmaktadır. Proteus sendromunda vasküler anomalilere

mezenkimal, anormaller, makrodaktili, hiperpigmentasyon, linear epidermal verrüköz nevus gibi deri lezyonları eşlik edebilmektedir. 19 yüzde "Fil Adam" olarak tanımlanan olgunun proteus sendromu olma ihtimali oldukça yüksektir.

### Kaynaklar

1. Mulliken JB, Diagnosis and natural history of hemangiomas. In: Mulliken JB, Young AE. Editors Vascular birthmarks, hemangiomas and malformations. Philadelphia. WB Saunders. 1988. 41 -61
2. Requena L. Sanqueza OP. Cutaneous vascular proliferations. J Am Acad Dermatol 1997; 37 887 -819
3. Wells GC, Whimster IW Subcutaneous angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia Br J Dermatol 1969; 81: 1-15.
4. Googe PB, Harris NL, Mihm MC Jr. Kimura's disease and angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: two distinct histopathological entities J Cutan Pathol 1987; 14: 63 - 271,
5. Kung ITM, Gibson JM, Bannatyne PM. Kimura's disease: a clinico - pathological study of 21 cases and its distinction from angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. Pathology 1984; 16, 39 -44.
6. Kuo TT, Shin LY, Chan HI Kimura's disease : involvement of lymph nodes and distinction from angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. Am J Surg Pathol 1988; 12: 843 - 854.
7. Pembroke AC, Grio K, Levantine AV, etal. Eruptive angiomas in malignant disease. Clin Exp. Dermatol 1978; 3: 147 - 156.
8. Wilson BB, Greer KE, Cooper PH. Eruptiva disseminated lobular capillary hemangioma (pyogenic granuloma) J Am Acad Dermatol 1989; 21: 391-394.
9. Musalli NG, Hopps RM, Johnson NM. Oral pyogenic granuloma as a complication of pregnancy and the use of hormonal contraceptives. Int J Gynecol Obstet 1976; 14: 187-191.
10. Campbell JB, Grekin RC, Ellis CN etal. Retinoid therapy is associated with excess granulation tissue responses. J Am Acad Dermatol 1983; 9: 708-713.
11. Mills SE. Cooper PH, Fechner RE. Lobular capillary hemangioma: the underlying lesion of pyogenic granuloma. Am J Surg Pathol. 1980; 4: 471-749.
12. Stoler MH, Bonfiglio TA, Stegbigel RT et al An atypical subcutaneous infection associated with acquired immunodeficiency syndrome Am J Clin Pathol. 1983; 90: 714-718.
13. Cockerell CJ. Webster GF, Whitlow MA et al. Epitheloid angiomatosis a distinct vascular disorder in patients with the acquired immunodeficiency

- syndrome or AIDS related complex *Lancet* 1987; 2: 654-656.
14. Le Boit PE, Berger TG, Egbert BM et al. Epithelioid hemangioma-like vascular proliferation in AIDS manifestation of cat-scratch disease bacillus or infections. *Lancet* 1988; 1: 960-963.
  15. Cockerell CJ, Leboit PE. Bacillary angiomatosis a newly characterized pseudoneoplastic, infectious cutaneous vascular disorder. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 501-512.
  16. Masson P. Hemangioendotheliome végétant intravasculaire. *Bull Soc Anat Paris* 1923; 93: 517-532.
  17. Barr RJ, Graham RJ, Sherwin LA. Intravascular papillary endothelial hyperplasia: a benign lesion mimicking angiosarcoma *Arch Dermatol* 1978; 114: 73-76.
  18. Paslin DA. Localized primary cutaneous intra vascular papillary endothelial hyperplasia. *J. Am Acad Dermatol* 1981; 4: 316-318.
  19. Mali JWH, Kuiper JT, Hamers AA. Acroangiokeratitis of the foot. *Arch Dermatol* 1965; 92: 515-518.
  20. Bluefarb SM, Adams LA. Arteriovenous malformation with angiodermatitis: stasis dermatitis simulating Kaposi's disease. *Arch Dermatol* 1967; 56: 176-181.
  21. Neuman E. Some new observations on the genesis of angioma serpiginosum. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1971; 51: 194-198.
  22. Yaftee HS. Angioma serpiginosum. *Arch Dermatol* 1967; 95: 667.
  23. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangioma and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982; 69: 412-40.
  24. Mulliken JB. Diagnosis and natural history of hemangiomas. In: Mulliken JB, Young AE, eds *Vascular birthmarks: hemangiomas and malformations*. Philadelphia, WB Saunders 1988; 41-61.
  25. Takahashi K, Mulliken JB, Kozakewich HP et al. Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood *J Clin Invest* 1994; 93: 357-364.
  26. Bowers RE, Graham EA, Tomlinson KM. The natural history of the strawberry nevus. *Arch Dermatol* 1960; 8: 667-680.
  27. Nakavoma H. Clinical and histological studies of the classification and the natural course of the strawberry mark. *J Dermatol* 1981; 8: 7-91.
  28. Golitz LE, Rudikoff J, Omeara OP. Diffuse neonatal hemangiomatosis. *Pediatr Dermatol* 1986; 3: 145-15.
  29. Burke EC, Winkelmann RK, Stickland MK. Disseminated hemangiomatosis of the newborn with central nervous system involvement *Am J Dis Child* 1964; 104: 408-424.

30. Seville RH, Rao PS, Hutchinson DIV et al. Outbreak of Campbell de Morgan Spots. *Br Med J* 1970; 1: 408-409.
31. Barter RH, Letterman GS, Schurrer M. Hemangiomas in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1963; 87: 625-634.
32. Biberstein HH, Jessner MA. A cirroid aneurysm of the skin. *Dermatologica* 1956; 113: 129-141.
33. Carapeto FJ, Garcia-Perez A, Winkelmann RK. Acral arteriovenous tumor. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1977; 57: 155-158.
34. Connely MG, Winkelmann RK. Acral arteriovenous tumor: a clinicopathologic review. *Am J Surg Pathol* 1985; 9: 15-1.
35. Santa Cruz DJ, Aronberg J. Targetoid hemosiderotic hemangioma *J Am Acad Dermatol* 1988; 1984; 300 – 350.
36. Vion B, Frenk E. Targetoid hemosiderotic hemangioma. *Dermatology* 1992; 184: 300 – 302.
37. Held JL, Malhotra R. Targetoid hemosiderotic hemangioma. *Fitzpatrick's J Clin Dermatol* 1995; 3-70.
38. Margaroth GS, Tigelaar RE, Longley J et al. Targetoid hemangioma associated with pregnancy and the menstrual cycle *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 282-84.
39. Rapidi RP, Golitz LE. Targetoid hemosiderotic hemangioma. *J Cutan Pathol* 1990; 17: 2333-235
40. Farisia MC, Montalna N, Pique E, Escalonilla et al. Hemangioma hemosiderotico en diana: un nuevo caso : Y revision de la literature. *Actas Dermatosifiligr* 1995; 86: 383-382
41. Hunt SJ, Santa Cruz DJ, Barr RJ. Microvenular hemangioma. *J. Cutan Pathol* 1991; 18: 235-40
42. Aloï F, Tomasini C, Pippione M. Microvenular hemangioma. *Am J Dermatopathol* 1993; 15: 534-538
43. Black RJ, McCusker GM, Eedy DJ. Microvenular hemangioma. *Clin Exp Dermatol* 1995; 20: 260-262.
44. Satge D, Grande-Goburdhun J, Grosshans E. Hemangioma microcapillaire. *Ann Dermatol Venereol* 1993; 120: 297-298
45. Wilson Jones E. Malignant vascular tumors. *Clin Exp Dermatol* 1976; 1: 287-312
46. MacMillan A, Champion RH. Progressive capillary hemangioma. *Br J Dermatol* 1971; 85: 492-493
47. Satomi I, Tanaka Y, Murata J et al. A case of angioblastoma (Nakagawa) *Rinsho Dermatol (Tokyo)* 1981; 3: 703-709.
48. Wilson Jones E. Orkin M. Tufted angioma (angioblastoma) : a benign progressive angioma not to be confused with Kapoid's Sarcoma or low-

- grade angiosarcoma. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 214-225.
49. Sumitra S, Yesudian P. Painful tufted angioma precipitated by trauma. *Int J Dermatol* 1994; 33: 675-676.
  50. Bernstein EF, Kantor G, Howe N et al. Tufted angioma of the thigh. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 307-311
  51. Alessi E, Bertani E, Sala F. Acquired tufted angioma associated with pregnancy. *Am J Dermatopathol* 1986; 8: 426-429
  52. Kim YK, Kim HJ, Lee KG. Acquired tufted angioma associated with pregnancy. *Clin Exp Dermatol* 1992; 7: 458-459
  53. Hiraiwa A, Takai K, Fukui Y et al. Nonregrassing lipodystrophia centrifugal abdominalis with angioblastoma (Nakagawa) *ARCH Dermatol* 1990; 16: 206-209
  54. Chan JKC, Fletcher COM, Hicklin GA et al. Glomeruloid hemangioma: a distinctive cutaneous lesion of multicentric Castleman's disease associated with POEMS syndrome. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 1036-1046
  55. Ishikawa O, Nihei Y, Ishikawa H. The skin changes of POEMS syndrome. *Br J Dermatol* 1987; 117: 523-526
  56. Ronglioletti F, Gambina C, Lerza R. Glomeruloid hemangioma: a cutaneous marker of POEMS syndrome. *Am J Dermatopathol* 1994; 16: 175-178
  57. Tsang WYW, Chan JKC. Kaposi-like infantile hemangioendothelioma: a distinctive vascular neoplasm of the retroperitoneum. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 982-989
  58. Neidt GW, Grevo MA, Wierczorek R et al. Hemangioma with Kaposi's sarcoma-like features. *Pediatr Patol* 1989; 9: 567-575
  59. Zukerberg LR, Nickoloff BJ, Weiss SW. Kaposiform hemangioendothelioma of infancy and childhood: an aggressive neoplasm associated with Kasabach-Merritt syndrome and lymphangiomatosis. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 321-38
  60. Calonje E, Fletcher CDM. Sinusoidal hemangioma: a distinctive benign vascular neoplasm within the group of cavernous hemangiomas. *Am J Surg Pathol* 1991; 1: 1130-1135
  61. Gonzales-Crust F, Chou P, Crawford ES. Congenital, infiltrating giant cell angioblastoma: A new entity? *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 175-183
  62. Weiss SW, Enzinger FM. Spindle cell hemangioendothelioma: a low grade angiosarcoma resembling cavernous hemangioma and Kaposi's sarcoma. *Am J Surg Pathol* 1986; 10: 521-530
  63. Scott GA, Rosai J. Spindle cell hemangioendothelioma: report of seven additional cases of a recently described neoplasm. *Am J Dermatopathol* 1988; 10: 281-288

64. Pellegrini AE, Drake RD, Qualmal SJ, Spindle hemangioendothelioma: a neoplasm associated with Maffucci's syndrome. *J Cutan Pathol* 1995; 7: 173-176
65. Fletcher CDM, Beham A, Schmidt C. Spindle cell hemangioendothelioma: a clinicopathological and immunohistochemical study indicative of a non-neoplastic lesion. *Histopathology*. 1991; 18: 91-301
66. Wilson Jones E, Winkelmann RK, Zackary CM et al. Bening lymphangi-oendothelioma. *J AM Acad Dermatol* 1990; 23: 9-35
67. Watanabe M, Kishiyoma K, Okawana A. Acquired progressive lymphangi-oma. *J Am Acad Dermatol* 1988; 14: 699-701
68. Roso R, Gianelli U, Carnevalli L. Acquired lymphangioma of the skin fol-lowing radiotherapy for breast carcinoma. *J Cutan Pathol* 1995; 22: 164-167
69. Kato H, Kadoya A. Acquired progressive lymphangioma occurring follo-wing femoral arteriography. *Clin Exp Dermatol* 1996; 21: 159-162
70. Kobayashi Y, Kawaguchi T, Imoto K et al. Intraosseus glomus tumor in the sacrum: a case report. *Acta Patrol Jpn*. 1990; 40: 856-859
71. Kanvar TS, Manaligod JR. Glomus tumor of the stomach: an ultrastruc-tural study *Arch Patrol* 1975; 99: 392-397
72. Barua R. Glomus tumor of the colon: first reported case. *Dis Colon Rec-tum* 1988; 31: 138 - 140.
73. Kim YI, Kim JH, Suh JS et al Glomus tumor of the trachea: report of a case with ultra structural observations. *Cancer* 1989; 64: 881-886.
74. Brindley GV. Glomus tumor of the mediastinum *J Thorac Surg* 1949; 18: 417-420.
75. Pepper MC, Laubenheiner R, Cripps DJ. Multipl glomus tumos. *J. Cutan Pathol* 1997; 4: 244-257.
76. Kishimoto S, Nagatani H, Miyashita A etal Immunohistochemical de-monstration of substance P-containing nerve fibers in glomus tumors *Br J. Dermatol* 1985; 113: 213-218.
77. Hatchome N, Kado T, Tagami H. Numerous papular glomus tumors loca-lized on the abdomen *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1986; 66: 161-164.
78. Goodman TF, Abele DC. Multiple glomus tumors. *Arch Dermatol* 1971; 103: 11-23.
79. Kuhun C, Rosaj J. Tumors arising from pericytes: ultrastructure and or-gan culture of a case *Arch Pathol* 1969; 88: 653-663.
80. Enzinger FM, Swith BH. Hemangiopericytoma. An analysis of 106 cases *Hun Pathol* 1976; 7: 61-82



## DERİNİN MALİGN VASKÜLER TÜMÖRLERİ

Doç. Dr. Cuyan DEMİRKESEN  
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Patoloji Anabilim Dalı

---

**B** enign vasküler tümörlerin yanısıra gerek histolojik görünümleri gerekse biyolojik davranışları hemangiomlarla angiosarkomlar arasında yer alan intermediate malign vasküler tümörler ile malign vasküler tümörler mevcuttur.

### *Intermediate malign vasküler tümörler:*

Hemangioendotelioma

Epiteloid hemangioendotelioma

İgşi hücreli hemangioendotelioma

Kaposiform hemangioendotelioma

Malign endovasküler papiller angioendotelioma (Dabska tümörü)

Retiform hemangioendotelioma

Hemangioperisitoma

### *Malign vasküler tümörler:*

Kaposi sarkomu

Kutanöz angiosarkom

Yüz ve skalpın kutanöz angiosarkomu

Lenfödemle ilişkili kutanöz angiosarkom

Radyasyona bağlı kutanöz angiosarkom

Epiteloid angiosarkom  
Malıgn glomus tümörü (glomangiosarkom)

### **Epiteloid hemangioendotelioma:**

Epiteloid hemangioendotelioma süperfişyal ve derin yumuşak dokularda, çoğunlukla soliter, ağırlı bir kitle olarak gözlenen vasküler endotel kaynaklı bir tümördür. Yumuşak dokuların yanısıra akciğer, karaciğer, kemik ve lenf düğümlelerinde de pımer lezyonlar bildirilmiştir<sup>1</sup>. Bunların bir kısmı multisentriktrir<sup>2)</sup>. Literatürde hem deri hem de altındaki kemikte epiteloid hemangioendoteliomanın birarada görüldüğü vakalar mevcuttur<sup>3</sup>. Histolojik olarak epiteloid hemangioendotelioma şişkin epiteloid veya oval endotelyal hücrelerin meydana getirdiği kısa kordon ve yuva yapılarından oluşur. Bu tümörlerde hemangioma oranla vasküler diferansiasyon daha primitiftir. Bu nedenle büyük vasküler kanallar nadiren ve daha ziyade tümörün periferik kısımlarında gözlenir. Tümör hücrelerinin çoğunda vakuoller olarak gözlenen küçük intrasitoplazmik lümenler mevcuttur. Vakaların yarısında kaynaklandığı bir damar, çoğu zaman bir ven görülür. Stromada aldehid fuksin PH 1. 0 ile metakromazi gösteren sulfatlanmış asid mukopolisakkarid bulunur ki bu madde damar duvarının temel maddelerinden biridir. Bazen stroma hyalinizedir.

Epiteloid hemangioendoteliomaların yaklaşık dörtte birinde belirgin atipi, mitotik aktivite (10 büyük büyütmede 1'in üzerinde), fokal iğsi hücrelerin varlığı ve nekroz görülür. Bu bulgular tümörün daha agresif gidiş göstereceği yönünde kıymetli ipuçlarıdır. Ancak unutulmamalıdır ki bu bulguları göstermeyen tümörlerde de metastaz görülebilmektedir<sup>1</sup>.

Immunhistokimyasal yöntemlerle tümör hücreleri CD 31, CD 34, Faktör VI-II, Ulex europaeus gibi endotelyal markerlar eksprese ederler<sup>1,4</sup>. Epiteloid hemangioendoteliomaların %15 inde ise pansitokeratin pozitifdir<sup>5</sup>. Retikülin boyasıyla retiküler ağı, hücreleri tek tek veya küçük gruplar halinde çevreler.

Epiteloid hemangioendoteliomanın ayırıcı tanısına; eosinofili ile giden angiolenfoid hiperplazi (epiteloid hemangiom), metastatik karsinomlar, özellikle adenokarsinomlar, metastatik melanomlar, epiteloid hücrelerden oluşan sarkomlar (örneğin epiteloid angiosarkom)ve epiteloid sarkom girer. Eosinofili ile giden angiolenfoid hiperplazi iyi gelişmiş vasküler yapısı ve çok sayıda eosinofil polimorf ve lenfositler içermesiyle epiteloid hemangioendoteliomadan kolayca ayrılır. Karsinom ve melanomlarda nükleer atipi daha belirgin, mitotik aktivite çarpıcıdır. Epiteloid angiosarkomlarda atipik epiteloid hücreler düzensiz sinuzoidal vasküler yapılar ve solid alanlar oluştururlar. Nekroz sıktır. Epiteloid sarkom ise genç erişkinlerde ve distal ekstremitelerde görülür ve histolojik olarak ortalarında nekroz bulunan eosinofilik ve epiteloid hücrelerden oluşur.

Yumuşak doku yerleşimli epiteloid hemangioendoteliomaların yaklaşık üçte

birinde lokal nüks ve metastaz görülür<sup>3</sup>. Bu oran iç organ yerleşimli epitelooid hemangioendoteliomada daha yüksektir<sup>1,4</sup>. Metastazlar çoğunlukla bölgesel lenf düğümlerine, daha az oranda akciğerdir. Epitelooid hemangioendoteliomaların bu biyolojik davranışları gözönüne alındığında önerilen tedavi şekli adjuvan radyoterapi veya kemoterapi uygulamaksızın total ve geniş eksizyondur. Ancak histolojik olarak agresif gidişi düşündürecek bulgular görüldüğü takdirde radikal lokal eksizyon önerilmektedir<sup>1</sup>.

### **İğsi hücreli hemangioendotelioma:**

İlk defa 1986'da kavernöz hemangioma ile Kaposi sarkomu arasında bir morfolojik görüntüye sahip düşük gradeli angiosarkom olarak tanımlanmış<sup>5</sup> ancak şimdilerde tekrarlayan intravasküler tromboz ve rekanalizasyona bağlı reaktif bir süreç veya vasküler malformasyon olduğu yönünde görüşler hakim olmaya başlamıştır<sup>6</sup>. Vakaların yarısında gözlenen intravasküler lokalizasyon ve/veya komşuluğunda geniş damarların bulunması bu teoriyi desteklemektedir<sup>1</sup>. İkinci ve üçüncü dekatta daha sık görülen iğsi hücreli hemangioendotelioma, distal ekstremitelerde, özellikle elde dermis ve subkutis yerleşimli multipl kırmızı-mavi nodüller şeklinde gözlenir. Yüzde 10 vaka Mafucci sendromu, Klippel-Trenaunay sendromu, kongenital lenfödem, variköz venlerle ilişkilidir<sup>1</sup>.

Histolojik olarak bu lezyonların periferinde ince duvarlı, geniş lümenli, bir kısmının içerisinde trombüs bulunan kavernöz hemangioma anımsatan alanlar bulunur. Bu alanların arasında Kaposi sarkomundaki gibi fasikül oluşturan iğsi hücreler gözlenir. Kaposi sarkomundan farklı olarak iğsi hücrelerin arasında bazıları sitoplazmik vakuol içeren epitelooid hücreler de mevcuttur. İmmunohistokimyasal yöntemlerle tümörün periferinde bulunan dilate vasküler yapıları döşeyen endotel hücreleri ve iğsi hücreler arasında yeralan epitelooid hücreler endotel hücre markerleriyle pozitif boyanırken iğsi hücreler bu markerlarla negatiftir<sup>6</sup>. İğsi hücreler fokal olarak aktin, nadiren de desmin ile pozitifdir<sup>4</sup>. Ultrastüktürel olarak iğsi hücrelerin fibroblastları anımsatan mezenkimal hücreler olduğu öne sürülmüştür<sup>7</sup>.

İğsi hücreli hemangioendoteliomada lokal nüks oranı 78 vakalık bir seride % 60 olarak bildirilmiştir<sup>8</sup>. Bölgesel lenf düğümü veya uzak metastaza rastlanmamıştır<sup>1</sup>. Bu nedenle konservatif cerrahi girişim yeterlidir.

### **Kaposiform hemangioendotelioma:**

Yeni tanımlanmış, nadir rastlanan bu damar tümörü hemen daima çocukluk veya adolesan dönemde görülür. Süperfisyal ve derin yumuşak dokularda yer alan kaposiform hemangioendotelioma özellikle mediasten veya retroperitoneal lokalizasyonlu olduğunda tüketim koagülopatisi ile birlikte olabilir (Kasabach-Merritt sendromu). Nadiren lenfangiomatozis ile de birlikteliği bildirilmektedir<sup>1</sup>.

Histolojik olarak düzensiz sınırlı multipl nodüllerden oluşan kaposiform hemangioendotelioma, kapiller hemangiomlarda olduğu gibi küçük yuvarlak damar yapıları ve Kaposi sarkomunu anımsatan demetler halinde içsi hücreli proliferasyon alanları içerir. İçsi hücreli alanların arasında geniş eosinofilik sitoplazmalı epitelooid hücre yumakları gözlenir. Bu hücrelerin sitoplazmalarında hemosiderin, hyalen globüller ve intrasitoplazmik vakuoller bulunur<sup>1,6</sup>.

Immunohistokimyasal yöntemle tümör hücreleri büyük oranda CD 34 ve CD 31 eksprese ederken faktör VIII ve Ulex europaeus gibi endotelial markerlar ile negatif olabilir<sup>5</sup>.

Kaposiform hemangioendoteliomaların ayırıcı tanısına kapiller hemangiom ve Kaposi sarkomu girer. Kapiller hemangiomlarda kaposiform hemangioendoteliomaların aksine içsi hücreler ve intrasitoplazmik hemosiderin ve hyalen globüller gözlenmez. Kaposi sarkomunda ise uniform içsi hücreli bir üreyiş ve periferinde iltihabi hücre infiltrasyonu mevcuttur. Kaposiform hemangioendoteliomada bir alandan diğerine değişen morfolojik görünüm söz konusudur.

Kaposiform hemangioendoteliomaların biyolojik davranışları lokalizasyona ve tüketim koagülopatisi ile birarada bulunup bulunmamasına bağlıdır. Süperfişial yerleşimli tümörlerde bugüne kadar uzak metastaz bildirilmemiş, sadece tek bir vakada yaygın lokal invazyon ve bölgesel lenf düğümüne metastaz saptanmıştır<sup>1</sup>. Bu tümörlerde önerilen tedavi yöntemi lokal eksizyondur<sup>6</sup>.

### **Malign endovasküler papiller angioendotelioma (Dabska tümörü):**

İlk defa 1969 da tanımlanan ve çok nadir olarak rastlanan malign endovasküler papiller angioendotelioma infantil dönem ve çocukluk çağında ve sıklıkla baş-boyun bölgesinde gözlenir<sup>4</sup>. Klinikte subkutan yağlı dokuda difüz bir kalınlaşma veya intradermal bir nodül olarak ortaya çıkar<sup>9</sup>. Altı vakadan oluşan bir seride derin yumuşak dokulara ve kemiğe invazyon, bölgesel lenf düğümlerine metastaz bildirilmektedir<sup>10</sup>. Yine bu seride yer alan vakalardan birinde daha sonra akciğer metastazı gelişmiş ve hasta kaybedilmiştir<sup>11</sup>. Histolojik olarak dermis ve/veya subkutiste yassı veya kolumnar endotel hücreleriyle döşeli düzensiz vasküler kanallar gözlenir. Vasküler kanalların lümenlerinde endotel hücrelerinin oluşturduğu, avasküler bazende hyalinize kor içeren papiller yapılar mevcuttur. Hem vasküler boşluklar hem de stroma içinde lenfositler bulunur<sup>1</sup>. Endotel hücreleriyle lenfositlerin içiçe olması bu tümörün "high" endotelial hücreler (lenfositlerin seçici "homing"inden sorumlu endotel hücreleri) yönünde diferansiye olduğu görüşünü gündeme getirmektedir<sup>4,12</sup>. Immunohistokimyasal yöntemle tümör hücreleri Faktör VIII, Ulex europaeus ve CD 34 eksprese ederler<sup>1,13</sup>.

### **Retiform hemangioendotelioma:**

İlk defa Calonje ve arkadaşları tarafından 1994'de tanımlanmış retiform he-

mangioendotelioma malign endovasküler papiller angioendotelioma ile ortak özelliklere sahip bir vasküler tümördür<sup>14</sup>. Daha ziyade gençlerde, alt ekstremitede yavaş büyüyen egzofitik kitle veya plak şeklinde gözlenir<sup>2</sup>. Histolojik olarak dermiste dallanan damar yapıları ve bunların yüzeyini döşeyen "kabara çivisi" tarzında kabarık endotel hücrelerinden oluşur. Malign endovasküler papiller angioendoteliomada olduğu gibi intravasküler ve stroma içinde lenfositler izlenir. Arada epitelooid veya iğsi hücrelerden oluşan solid alanların yanısıra malign endovasküler papiller angioendotelioma benzeri alanlar da gözlenir. İmmunohistokimyasal yöntemle neoplastik vasküler boşlukları döşeyen endotel hücreleri faktör VIII, Ulex europaeus, CD 31 ve CD 34 eksprese ederler. Oysa iğsi hücreli solid alanlar faktör VIII ve CD 34 negatiftir<sup>9</sup>.

Literatürde retiform hemangioendoteliomalarda lokal nükslerin görüldüğü bildirilmekle birlikte sadece bir vakanın bölgesel lenf düğümlerine metastaz yaptığı saptanmıştır<sup>14</sup>. Bu nedenle bu tümörlerde cerrahi eksizyonun yeterli olduğu belirtilmektedir<sup>9</sup>.

### **Hemangioperisitoma:**

İlk defa 1942'de Stout ve Murray tarafından tanımlanan hemangioperisitoma damarların etrafındaki modifiye düz kas hücresi olan perisitlerden kaynaklanır<sup>1</sup>. Perisitler kapiller ve venüllerin etrafını kuşatarak damarın kalibresini, kan akımını ve permeabiliteyi regüle ederler. Hemangioperisitoma çoğunlukla erişkin dönemde bazende konjenital veya infantil çağda (infantil hemangioperisitoma) görülür. Erişkin tipi sıklıkla alt ekstremitede derin yumuşak dokularda yerleşir. Dermal ve subkutan hemangioperisitomalara daha az oranda rastlanır. Oysa infantil hemangioperisitoma doğumda veya doğumu takip eden ilk yıllarda multipl dermal ve subkutan nodüller şeklinde gözlenir<sup>4</sup>. Bunların dışında hemangioperisitoma meninks, nazal boşluklar, paranazal sinüsler ve orbitada da bulunabilir. Klinikte yavaş büyüyen, ağrısız bir kitle olarak gözlenir. Özellikle pelvik ve retroperitoneal bölgede lokalize büyük boyutlara ulaşmış tümörlerde hipoglisemi eşlik edebilir.

Histolojik olarak oval nüveli, dar sitoplamalı hücreler ve aralarında ince duvarlı, dallanma özelliği gösteren "geyik boynuzu" konfigürasyonunda damarlar oluşur. Arada iğsi nüveli hücreler bulunmakla birlikte bunlar uzun demet veya fasikül yapıları oluşturmazlar. Nöral tümörleri anımsatan fokal palizadlanma alanları gözlenebilir. Damarları döşeyen endotel hücreleri hemangioendotelioma ve angiosarkomun aksine yassıdır. Tümörün periferinde dilate damarlar mevcuttur. Tümör içinde yer yer miksoid alanlara rastlanabilir. Hemangioperisitomaların biolojik davranışlarını belirlemede çap, mitotik aktivite, sellülarite, tümör hücrelerinde pleomorfizm, nekroz ve hemorajinin varlığı gibi parametreler yardımcıdır. Beş cm. in üzerinde çapı olan, 10 büyük büyütmede 4 ve üzerin-

de mitoz saptanan tümörler çoğunlukla hızlı büyür, nüks ve metastaz oranı yüksektir (yüksek gradeli hemangioperisitoma). Bu tümörlerde sellülarite de daha çarpıcıdır. İnfantil hemangioperisitomada ise artmış mitotik aktivite, vasküler invazyon ve fokal nekroz alanları erişkin tipte olduğu gibi kötü prognozun işareti değildir<sup>1</sup>. İmmunohistokimyasal yöntemlerle hemangioperisitomada tümör hücreleri vimentin, faktör XIIIa, HLA-DR ve CD 34 ile immunoreaktivite gösterirler<sup>1</sup>. Ancak faktör VIII, Ulex europaeus gibi endotel markerlarıyla ve alfa düz kas aktini, desmin ve myogloblin gibi kas markerlarıyla boyanmazlar. İnfantil hemangioperisitomada ise alfa düz kas aktini ile fokal boyanma görülebilir. Retikülün boyasıyla retikülün liflerinin tümör hücrelerini tek tek kuşattığı gözlenir.

Hemangioperisitomanın ayırıcı tanısına benign ve malign fibröz histiositom, sinoviyal sarkom, mezenkimal kondrosarkom girer. Benign veya malign fibröz histiositomlarda hemangioperisitomayı anımsatan alanlar bulunabilmekle birlikte girdapvari yapılar oluşturan içsi hücreler hakimdir. Sinovyal sarkomlar bifazik olup glandular komponent içerdiğinde ayırım zor değildir. Ayrıca keratine karşı antikorlarla immunoreaktivite gösteren sinovyal sarkom hücreleri hemangioperisitomanın aksine faktör XIIIa ile negatiftir. Mezenkimal kondrosarkomda ise imatür kartilaj adacıklarının varlığı ayırıcı tanıda yol göstericidir. İnfantil hemangioperisitomaların ayırıcı tanısına ise infantil myofibromatozis ve infantil fibrosarkom girer. Bazı yazarlar infantil hemangioperisitoma ile infantil myofibromatozisin aynı spekturumda yeralan tümörler olduğunu ileri sürmektedirler<sup>4</sup>.

Hemangioperisitomaların biyolojik davranışları değişkendir. Yüksek gradeli hemangioperisitomalarda nüks oranı yüksek olup sıklıkla akciğer ve kemiğe metastaz yaparlar. Bu nedenle yüksek gradeli hemangioperisitomalarda radikal cerrahi girişim ve adjuvan radyoterapi önerilmektedir. Histolojik olarak uniform görüntüye sahip, minimal veya hiç mitoz içermeyen, sellüler pleomorfizmi, nekroz ve hemorajisi bulunmayan tümörlerde total eksizyon yeterlidir. Ancak unutulmamalıdır ki, histolojik özellikler her zaman biyolojik davranışla paralellik göstermeyebilir. İnfantil hemangioperisitomalarda lokal nüks sık olmakla birlikte uzak metastaz nadirdir<sup>4</sup>. İnfantil hemangioperisitomalarda ayrıca spontan regresyon da tanımlanmıştır<sup>1</sup>.

### **Kaposi sarkomu:**

İlk defa 1872 de Kaposi tarafından tanımlanan bu tümör birçok yönüyle açıklığa kavuşturulamamış olup günümüzde de çok sayıda araştırmanın konusu olmaktadır<sup>1</sup>. Kaposi sarkomunun büyüme ve küçülmelerle giden bir seyir göstermesi, bazende tamamen regrese olması ve diğer sarkomlar gibi primer bir odaktan yayılarak metastaz oluşturmaması bu lezyonun bir neoplazi mi yoksa bir hiperplazi mi olduğu konusunda tartışmalara yol açmıştır<sup>1,18</sup>. Tartışılan konulardan biri de Kaposi sarkomunun virüslerle ilişkisidir. Kaposi sarkomunun

hastanın immunitesine bağlı seyir göstermesi, multifokal olması ve coğrafik dağılım göstermesi etyolojide virüslerin rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Epstein-Barr virüsü, sitomegalovirüs, HPV-16 ve HIV-1 gibi virüslerin etyolojideki rolü araştırılmış ve son yıllarda Kaposi sarkomunun human herpesvirüs-8 ile ilişkisi ortaya konmuştur<sup>16,17,18</sup>. Yine son yıllarda yapılmış bir çalışmada da AIDS li olmayan dissemine Kaposi sarkomluların periferik kanında mononükleer hücrelerde viral DNA'nın saptanması bu görüşü kuvvetlendirmiştir<sup>19</sup>. Ne var ki, Kaposi sarkomunun patogeneğinde human herpesvirus 8'in oynadığı rol konusunda şüpheler de mevcuttur, çünkü Kaposi sarkomu dışında AIDS'e bağlı vücut boşluğu lenfoması, multisentrik Castleman hastalığı, transplant hastalarında görülen Kaposi sarkomu dışındaki deri lezyonları ve skalpın klasik angiosarkomunda da bu virüsün saptandığı bildirilmektedir<sup>9</sup>.

Kaposi sarkomunun 4 farklı klinik formu tanımlanmıştır<sup>1</sup>:

- Kronik (klasik) Kaposi sarkomu
- Lenfadenopatik Kaposi sarkomu
- Transplantasyonla ilişkili Kaposi sarkomu
- AIDS'e bağlı Kaposi sarkomu

Kronik (klasik) Kaposi sarkomu, çok büyük oranda erkeklerde (% 90) ve 6 ila 7. dekatta görülür ve özellikle Akdeniz, Doğu Avrupa ve Yahudi ırkında sıktır. Hastaların üçte birinde, çoğu lenforetiküler sistem kaynaklı (lenfoma, lösemi, multipl myelom) ikinci bir malignite bulunur<sup>20</sup>. Ayrıca saf kırmızı hücre aplazisi, otoimmün hemolitik anemi ve immün durumda değişiklikler ile birlikte gösteren vakalar da literatürde bildirilmiştir<sup>1</sup>. Kronik formda hastalık alt ekstremitelerde multipl mavi-kırmızı nodüller şeklinde gözlenir. Zaman içinde bu nodüller genişler, birbirleriyle birleşerek plaklar hatta bazılarının yüzeyi ülsere hiperkeratotik veya verrüköz yapılar oluştururlar. Bazen de lezyonlar regrese olur. Bu hastalarda sürvi 10-20 yıl bazen daha da uzun olabilir. Uzun zamandır var olan kronik (klasik) Kaposi sarkomunda mukoza ve viseral tutulum görülebilir ancak bunlar çoğunlukla asemptomatiktir. Ayrıca kronik (klasik) Kaposi sarkomu benzeri seyir gösteren klinik formlar genç Afrikalılarda da tanımlanmıştır<sup>21</sup>.

Lenfadenopatik Kaposi sarkomu ise Afrikalı çocuklarda lokalize veya generalize lenfadenopati ile birlikte görülür. Bu formda deri lezyonlarına daha az rastlanır. Hastalığın seyri fulminant olup iç organ tutulumları sıktır.

Transplantasyon ile ilişkili Kaposi sarkomu genetik yatkınlığı olan renal transplant hastalarında görülür. Literatürde renal transplantlı hastaların % 1-4 ünde Kaposi sarkomunun ortaya çıktığı bildirilmektedir<sup>1</sup>. Hastalık transplantasyonu takıp eden birkaç ay ila birkaç yıl içinde görülmektedir. Bu formda klinik seyir immunsupresiflerin dozajının başarılı bir şekilde manipüle edilip edilememesi ile ilişkilidir. Dozaj % 50 oranında düşürüldüğünde hasta bunu tolere edebiliyor ise sürvi % 100 dür.

AIDS'e bağlı Kaposi sarkomu ise AIDS'li hastaların % 30'unda görölür. Özellikle CD4+ T-hücre sayısı 500 hücre/mm<sup>3</sup>'ün altına düştüğünde daha sık oranda rastlandığı bildirilmektedir<sup>9</sup>. Ancak Kaposi sarkomu risk gruplarında eşit oranlarda görülmez. Örneğin homoseksüel AIDS'lilerin % 21-40 ında Kaposi sarkomuna rastlanırken transfüzyona bağlı AIDS hastalarında çok nadirdir<sup>1,9</sup>. Bu nedenle bazı yazarlar oral-anal kontakt ile Kaposi sarkomu ajanının bulaşabileceğini iddia etmektedirler<sup>1</sup>. AIDS'e bağlı Kaposi sarkomu genç erişkinde gövde, burun ucu ve mukozalarda önceleri pembe düz lezyonlar sonraları ise mavi-mor papüler lezyonlar şeklinde gözlenir. Oküler konjonktiva, lenf düğümü ve iç organ tutulumlarına da sıkça rastlanır<sup>1,9</sup>.

Histolojik olarak ise Kaposi sarkomu 4 gruba ayrılır<sup>4</sup>:

- Erken (maküler, patch) dönem
- Plak dönemi
- Tümöral (nodüler) dönem
- Agresif geç dönem

Tüm klinik formlarında morfolojik özellikler aynıdır. Kaposi sarkomunun tümöral dönemindeki histolojik özellikler tipik olup patoloğlar arasında nadiren tanı açısından sorun yaratır. Oysa erken dönem Kaposi sarkomların tanısı zordur ve banal, damardan zengin inflamatuvar yanıtla kolayca karışır. Erken dönem Kaposi sarkomu çoğunlukla üst dermiste daha geniş ektatik damarlarla çevrili minyatür damarların proliferasyonu şeklinde izlenir. Bu damarlar da dallanıp çatalla-narak kollajeni yarar, adneksiyal yapıların arasına girer. Eskiden varolan damarlar ve adneksiyal yapılar yeni oluşan damarlarca kuşatılır ve yeni oluşan bu damarlara doğru çıkıntılar oluştururlar. Buna promontuar belirti denir. Damarları döşeyen endotel normal kapiller veya lenfatik endoteline benzer. Bu lezyonların çevresinde lenfosit ve plazmositlerden oluşan hafif bir infiltrasyon mevcuttur. Erken döneme ait histopatolojik bulgular Kaposi sarkomlu hastaların klinik olarak normal görünen derilerinde de saptanmıştır<sup>9</sup>. Bu da hastalığın başlangıçtan itibaren difüz olduğunun bir göstergesi şeklinde yorumlanmaktadır.

Plak döneminde ise deride hafif bir elevasyon gözlenir. Vasküler proliferasyon dermisin derinliklerine hatta subkutise yayılır. Bu dönemde proliferen vasküler kanalları etrafında İğsi hücreler belirlemeye başlar. İğsi hücrelerin oluşturduğu odaklar zaman içinde birbirleriyle birleşir ve Kaposi sarkomunun tümöral döneminde gözlenen nodüler lezyonlar oluşur. İğsi hücrelerin arasında içlerinde eritrositler bulunan yanklar mevcuttur. Lezyonların periferik kısımlarında dilate damarlar, lenfosit, plazmositten oluşan iltihap hücreleri ve hemosiderin bulunur. Hem intrasellüler hem de ekstrasellüler PAS pozitif, diastaza rezistan hyalen globüllerin varlığı saptandığı zaman Kaposi sarkomu tanısında kıymetlidir ancak bunlar Kaposi sarkomu için spesifik değildir ve piyojenik granülom, granülasyon dokusu, angiosarkomda da rastlanabilir. Hyalen globüllerin fagosite edilmiş de-



genere eritrositler olduğu düşünülmektedir<sup>9</sup>. Hyalen globüller en sık AIDS'li hastalarda görülür. Kaposi sarkomunun tipik lezyonlarında pleomorfizm ve çarpıcı mitozla rastlanmaz. Ancak bazen tümör dediferansiye olarak belirgin pleomorfizm ve yüksek mitotik aktivite gösterir, hatta angiosarkom benzeri alanlar içerir. Agresif geç dönem olarak adlandırılan bu dönemde damar komponentini kısmen yitirir ve diğer sarkomlardaki gibi infiltratif büyüme paterni gösterir.

Bazen Kaposi sarkomu ektatik damarlar ve içlerinde endotelle döşeli papiller çıkıntılar şeklinde gözlenir. Özellikle lenfangiomlarla ayırıcı tanıda problem yaratan bu forma "lenfangiom benzeri Kaposi sarkomu" adı verilir. Klinik olarak kronik (klasik) Kaposi sarkomuna ait lezyonlarla bir arada görülür ve prognozları da bu forma benzer<sup>1,21</sup>. Nadiren daha agresif seyir gösteren lenfangiom benzeri Kaposi sarkomları da bildirilmiştir<sup>1</sup>. Lezyonların büyük bir kısmı bül benzeri klinik presentasyon göstermektedirler<sup>21</sup>.

İmmunohistokimyasal yöntemlerden faydalanmak suretiyle Kaposi sarkomunun patogenezi aydınlatılmaya çalışılmıştır. Özellikle CD 31 ve CD 34 gibi yeni endotel markerlarının iğsi hücrelerde pozitifliği, bu hücrelerin transforme endotel hücreleri olduğu görüşünü kuvvetlendirmektedir<sup>1,22</sup>. Bir diğer endotel markerı olan Ulex europaeus I lektin de iğsi hücrelerde çoğunlukla pozitifdir. Ancak Faktör VIII, Kaposi sarkomunda iyi gelişmiş damarlarda pozitifken iğsi hücrelerde negatifdir. Bir çalışmada normal kapiller endotel ile reaksiyona giren ancak lenfatik endotel boyamayan OKM5, anti-E92, HCl, B721 gibi monoklonal antikorların iğsi hücrelerde ekspresyonunun saptanması Kaposi sarkomunun vasküler endotelden kaynaklandığı görüşünü kuvvetlendirmiştir<sup>23,24</sup>. İğsi hücrelerin etrafında bol laminin ve kollagen tip IV ün saptanması da vasküler endotel orijini desteklemektedir<sup>25</sup>. Russell-Jones ve ark.<sup>9</sup> iğsi hücrelerin Kaposi sarkomunun değişik dönemlerinde farklı immunoreaktivite gösterdiğini öne sürmüşler ve erken dönemde iğsi hücreler lenfatik lezyon benzeri profil (tüm endoteller ile pozitif boyanan EN-4 antikor (+), vasküler endotele spesifik marker PAL-E (-)) gösterdiğini, tümoral dönemde ise iğsi hücrelerde EN-4'ün pozitif, PAL-E nin ise değişik oranlarda pozitif olduğunu iddia etmişlerdir. Buna karşın, bazı yazarlar ise iğsi hücrelerde HLA-DR/la ve alkalın fosfatazın boyanmaması, bunun yanısıra 5' nükleotidazın kuvvetli boyanması nedeniyle Kaposi sarkomunda lenfatik endotel orijini savunmaktadır<sup>25</sup>. Lenfangiom benzeri Kaposi sarkomlarının lenfatik endotelden kaynaklandığını öne sürerler de mevcuttur<sup>1</sup>. Weich ve ark.<sup>20</sup> Kaposi sarkomu hücrelerinin alfa-düz kas aktini eksprese ettiğini ve vasküler düz kas hücreleriyle ilişkili olabileceğini iddia etmişlerdir. Faktör XIIIa (mononükleer fagositik sistemin bir üyesi olan dermal dendrosit marker) nin birçok iğsi hücrede eksprese olması Kaposi sarkomunda dermal dendrosit orijini gündeme getirmiş ancak bazı yazarlar Faktör XIIIa ekspresyonunun neoplastik hücrelerden ziyade reaktif hiperplazi gösteren dermal dendrositlerden kaynaklandığını ileri

sürmüşlerdir<sup>9</sup>. Ultrastrüktürel çalışmalarda iğsi hücrelerin çoğunun endotel hücre karakteri, bir kısmının da perisit ve fibroblastlara ait bulgular gösterdiği bildirilmiştir<sup>9</sup>. Ultrastrüktürel çalışmaların hemen tamamı lenfatik endotel orijinini destekleyen bulguların daha ön planda olduğunu vurgulamaktadır<sup>9</sup>. Kaposi sarkomunun hem vasküler hem de lenfatik endotelden kaynaklanan hibrid tümörler olabileceğini de öne sürenler mevcuttur<sup>27</sup>.

Erken dönem Kaposi sarkomunun ayırıcı tanısına inflamasyona veya staza bağlı (akroangiodermatit) vasküler proliferasyon, iyi diferansiye angiosarkom, targetoid hemosiderik hemangiom ve mikrovenüler hemangiom girer<sup>1</sup>. Akroangiodermatitte küçük kapiller damarların proliferasyonu söz konusudur. Bu damarlar Kaposi sarkomundaki gibi sırsıta vermez. İğsi hücreler, yank tarzında lümenler gözlenmez ve hemen daima lezyona fibroblastik aktivite artışı eşlik eder. Angiosarkomda endotel hücrelerinde belirgin atipi mevcuttur ve bu hücreler vasküler boşluklar içine dökülürler. Targetoid hemosiderik hemangiomlarda ise histopatolojik olarak periferik alanlarda hemosiderik halonun, merkezde ise intralüminal papiller projeksiyonlar içeren dilate damarların varlığı ayırıcı tanıda yardımcıdır. Mikrovenüler hemangiomda ise lümenlerinde eritrositler, çevrelerinde perisit ve düz kas hücreleri bulunan damarlar mevcuttur. Lenfangiom benzeri Kaposi sarkomların histolojik olarak progresif lenfangiomlardan ayrılması zordur. Progresif lenfangiomlarda plazmositlerin pek görülmemesi ayırıcı tanıda ipucu olabilir. Ayrıca klinik olarak lezyonun soliter olması da progresif lenfangiomu destekleyen bir bulgudur.

Tümoral dönem Kaposi sarkomlarının nodüler lezyonlarında ise ayırıcı tanıya iğsi hücreli hemangioendotelioma ve kaposiform hemangioendotelioma girer. İğsi hücreli hemangioendoteliomada kavernöz hemangiom benzeri alanların ve arada epiteloid hücrelerin varlığı ayırıcı tanıda önemlidir. Kaposiform hemangioendotelioma klinik olarak çocukluk çağında görülen soliter bir tümördür. Histopatolojik olarak ise kapiller hemangiom benzeri alanlar ve lobüler büyüme paterni tanıda yardımcıdır. Ayırıcı tanıya giren bir diğer tümör de anevrizmal benign fibröz histiositomdur. Ancak immunohistokimyasal özellikler ve anevrizmal boşluk etrafında konvansiyonel fibröz histiositom alanları kolayca ayırımı sağlar.

Agresif geç dönemde ise fibrosarkom, leiomyosarkom, monofazik snovial sarkom, desmoplastik melanom ve malign mavi nevüs ile karışabilir. CD 31 ve CD 34 pozitifliği endotel orijini destekleyerek tanıyı kolaylaştırır.

Kaposi sarkomunun biyolojik davranışı konağın immun durumuna, hastalığın evresine (Tablo 1) ve opportunist infeksiyonların eşlik edip etmemesine bağlıdır. Klasik formda, deriye sınırlı hastalıkta mortalite oranı % 10-20 dir. Hastaların % 25 inde ise sekonder malignite gelişir<sup>28</sup>. AIDS'e bağlı formda ise hastalık daha agresif seyreder ve mortalite oranı % 41 olarak bildirilmiştir<sup>29</sup>.

**Tablo 1. Kaposi sarkomunun evrelemesi:**

Evre I:	Deride lokalize
Evre II:	Deride lokalize, lokal agresif Lenf düğümü tutulumu var/yok
Evre III:	Generalize mukokutanöz tutulum ve/veya lenf düğümü tutulumu
Evre IV:	Viseral tutulum
Subtıpler	A: Sistemik bulgu veya semptom yok B: Sistemik bulgular: % 10 kilo kaybı, infeksiyona bağlı olmaksızın 2 haftadan fazla süren 38 derecenin üzerinde oral ateş

Kaposi sarkomunda tedavi şeması klinik tipe, lezyon sayısına ve hastanın immunolojik durumuna göre değişmekte olup lokal ve/veya sistemik tedaviler önerilmektedir<sup>9</sup>.

**Kutanöz angiosarkom:**

Endotel hücreleri yönünde diferansiasyon gösteren malign tümörlere angiosarkom adı verilir. Kan damarı yönünde diferansiasyon gösteren (hemangiosarkom) ve lenfatik yönünde diferansiasyon gösteren (lenfangiosarkom) malign tümörler arasında güvenilir ayırımın yapılamaması nedeniyle bu tümörler aynı başlık altında incelenir<sup>30</sup>. Dolayısıyla angiosarkom tek bir antite değil, birbirine yakın tümörlere topluca verilen addır.

Kutanöz angiosarkomlar klinik bulgularına göre 3 gruba ayrılırlar:

- Yüz ve skalpın kutanöz angiosarkomu
- Lenfödemle ilişkili kutanöz angiosarkom
- Radyasyona bağlı kutanöz angiosarkom

Yüz ve skalpın kutanöz angiosarkomu yaşlılarda alnın üst kısmı ve skalpta görülür<sup>9</sup>. Erkeklerde rastlanma oranının daha yüksek olduğu literatürde bildirilmektedir<sup>9</sup>. Klinikte sınırları belirsiz çürük benzeri alanlar, endüre plak veya nodüller olarak karşımıza çıkar. Bazende ana lezyona komşu küçük satelit lezyonlar mevcuttur. Yüz ve skalpın kutanöz angiosarkomunda histopatolojik olarak saptanan tümör klinikte görülen sınırların çok ötesindedir. Lezyondan lezyona veya aynı lezyonda farklı alanlarda değişik diferansiasyon dereceleri saptamak mümkündür. İyi diferansiye angiosarkomlar yassı endotel hücreleriyle döşeli düzensiz dilate vasküler kanallar şeklinde gözlenir ve bu özellikleriyle bir hemangiomu veya lenfangiomu anımsatırlar. Ancak bu vasküler kanallar anastomozlar oluşturarak dermal kollajeni yararlar. Boşlukları döşeyen endotel hücreleri iri, hiperkromatik nüveli, pleomorfik hücreler olup intralüminal küçük papiller çıkıntılar oluştururlar. Daha az diferansiye angiosarkomlarda ise poligonal

veya iğsi, pleomorfik endotel hücrelerinin oluşturduğu solid alanlar gözlenir. Bazı neoplastik hücrelerde sitoplazmik vakuol mevcuttur. Mitotik aktivite belirgindir. Diferansiyasyon derecesi azaldıkça angiosarkomları karsinom, melanom, fibrosarkomlardan ayırmak güçleşir. İmmunohistokimyasal yöntemlerle tümör hücreleri faktör VIII, Ulex europaeus I lectin, CD 34 ve çoğunlukla CD 31 ekspres ederler. Yüz ve skalpın kutanöz angiosarkomunda prognoz kötüdür. Bir seride hastaların sadece % 12'si 5 yıl ve üzerinde yaşarken, yarısı 15 ay içinde kaybedilmiştir<sup>9</sup>. Tümör çapı 5 cm.'in altında olduğunda ve tümörde lenfositik infiltrasyon görüldüğünde prognoz daha iyi olduğu bildirilmektedir<sup>9</sup>. Angiosarkomlu hastalarda sıklıkla sevikal lenf düğümü metastazı, bunu takiben yaygın viseral ve kemik metastazı görülür. Önerilen tedavi cerrahi tedavidir. Tümör klinikte gözlenen sınırların çok ötesine ulaştığından tamamının çıkarılması zordur. Bu hastalarda geniş alanlı elektron-beam tedavisinin iyi sonuç verdiği de bildirilmektedir.

Lenfödemle ilişkili kutanöz angiosarkom ilk defa 1948'de Stewart ve Treves tarafından postmastektomi lenfangiosarkomu olarak tanımlanmış ve sonraları Stewart-Treves sendromu olarak da adlandırılmıştır<sup>9</sup>. Lenfödemle ilişkili kutanöz angiosarkom, % 90 oranında mastektomi ve aksiller lenf düğümü diseksiyonuna bağlı gelişmekte ancak nadiren diğer bölgelerde yapılan lenf düğümü diseksiyonuna bağlı sekonder lenfödem, konjenital lenfödem, filarial infeksiyonlara bağlı lenfödem ve kronik idiopatik lenfödem zemininden de gelişebilmektedir. 5 yıl ve üzerinde yaşayan postmastektomi hastalarında angiosarkom gelişme riski % 0.45'dir<sup>1</sup>. Mastektomi ve angiosarkom gelişimi arasında geçen süre 1 ila 30 yıldır<sup>9</sup>. Klinik olarak lenfödem zemininde çürük benzeri bir alan veya mor renkli nodüller şeklinde gözlenir, bazen ülserasyon da görülebilir. En sık lokalizasyonu kolun iç kısmı, dirsek ve önkoldür. Histopatolojik özellikleri yüz ve skalpın kutanöz angiosarkomundaki gibidir.

Stewart ve Treves lenfödemle ilişkili kutanöz angiosarkomun patogenezinde lenfatik sıvı içinde bazı bilinmeyen karsinogenlerin rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdi ancak sonraları kronik lenfödeme bağlı değişen biyokimyasal ve immunolojik durumun patogeneizde etkin olduğu görüşü yaygınlaştı<sup>9</sup>. Lenfödemle ilişkili kutanöz angiosarkomun prognozu diğer angiosarkomlar gibi hatta daha da kötüdür. Literatürde ortalama survi 19 ila 31 ay olarak bildirilmektedir<sup>9</sup>. Ancak yine literatürde dezartikülasyon veya amputasyon gibi radikal cerrahi girişimlerden sonra sürvinin daha uzun olduğu vakalar da yer almaktadır<sup>9</sup>.

Radyasyona bağlı kutanöz angiosarkom kutanöz hemangiom, akne, egzema, serviks, endometriyum, over ve meme karsinomları, Hodgkin hastalığı gibi nedenlerle radyoterapi görmüş hastalarda ortaya çıkar. Benign nedenlere bağlı radyoterapi sonrasında 4 ila 40 yıl (ortalama 23. 3 yıl), malign nedenlere bağlı radyoterapi sonrasında ise 4 ila 25 yıl (ortalama 12. 3 yıl) sonra angiosarkom

gelişimi görülmektedir<sup>4</sup>. Gelişim süresindeki bu farkın nedeni maligniteye bağlı radyoterapinin daha yüksek dozlarda verilmesi olarak açıklanmaktadır. Klinik olarak irradiasyon bölgesinde veya ona hemen komşu alanda difüz, infiltrate plak, papülonodül veya ülsere lezyon şeklinde ortaya çıkar. Önceleri serviks, over ve uterus karsinomlarının radyoterapisine bağlı sıklıkla intraabdominal bölge ve abdominal duvarda görülürken şimdilerde giderek artan sayıda meme kanseri nedeniyle koruyucu cerrahi ve radyoterapi uygulanan hastalarda meme derisi veya meme parankiminde angiosarkom gelişimi bildirilmektedir<sup>5</sup>. Radyasyona bağlı kutanöz angiosarkomlarda histolojik özellikler ve prognoz diğer klinik formlara benzer niteliktedir.

### **Epiteloid angiosarkom:**

Nadir rastlanan bir angiosarkom varyantı olan epiteloid angiosarkom çoğunlukla derin yumuşak dokularda, daha az oranda da deri ve iç organlarda görülmektedir. Klinik olarak diğer angiosarkomlardan farkı sıklıkla alt ekstremitelerde rastlanmasıdır<sup>6</sup>. Literatürde radyasyon, yabancı cisim reaksiyonu ve arteriovenöz fistül ile ilişkili vakalar bildirilmiştir<sup>31</sup>.

Histolojik olarak tümör hücreleri epitelial tümörleri anımsatır tarzda geniş sitoplazma, veziküler nüve ve belirgin nükleolusa sahiptir. Atipik epiteloid hücreler solid proliferasyon alanları oluşturur. Atipik endotel hücreleriyle döşeli vasküler kanallara pek rastlanmaz, rastlandığı takdirde tanıyı kolaylaştırır. Bazı tümör hücrelerinin sitoplazmalarında bir kısmı eritrosit içeren vakuoller bulunur. Bunlar abortif lümen yapılarıdır. Epiteloid angiosarkomlarda mitoz, nekroz ve hemorajilere sıkça rastlanır<sup>31</sup>. İmmunohistokimyasal yöntemlerle tümör hücreleri Faktör VIII, Ulex europaeus I lektin, CD 31 ve CD 34 ile boyanırlar. Yüzde 50 oranında sitokeratin ekspresyon ederler<sup>4</sup>. Nadiren fokal EMA pozitifliği de gözlenebilir.

Epiteloid angiosarkomların ayırıcı tanısı içine karsinomlar, melanom, epiteloid sarkom ve epiteloid malign periferik sinir kılıfı tümörü girer<sup>31</sup>. Ancak immunohistokimya kolayca ayırımı sağlar.

Önceleri diğer angiosarkomlara oranla daha iyi prognoz gösterdikleri öne sürülen epiteloid angiosarkomların daha sonraları agresif seyir göstererek yaygın metastazlara yol açanları literatürde bildirilmiştir<sup>31</sup>.

### **Malign glomus tümörü (glomangiosarkom):**

Malign glomus tümörü nadir rastlanan ve bazı yazarlar tarafından varlıkları sorgulanan tümörlerdir. Literatürde çok az sayıda vaka bildirilmektedir<sup>31</sup>.

Konvensiyonel glomus tümörüne göre daha büyük boyutta ve daha derin yerleşimlidir. En sık ekstremitelerde görülmektedir. Histolojik olarak benign glomus tümörünün yanısıra fasikül yapıları oluşturan içi hücreler veya glomus hücrelerine benzer yuvarlak hücrelerin oluşturduğu agregatlar olarak gözlenir.

Mitotik figürler siktir, arada nekroz alanları görülebilir. İmmunohistokimyasal yöntemlerle tümör hücreleri vimentin, kasa spesifik aktin ile yaygın, nöron spesifik enolaz, desmin, Leu-7 ve S-100 ile fokal boyanma özelliği gösterirler<sup>9</sup>.

Malign glomus tümörü tanısı koymak güçtür. Özellikle uzun süredir varolan glomus tümörlerinde eskimeye bağlı glomus hücrelerinde iri, hiperkromatik nüveye rastlanabilir. Bunu malign transformasyonla karıştırmamak gereklidir<sup>10</sup>.

Malign glomus tümörü sayısı az olduğu için prognozu tam olarak bilinmemekle birlikte literatürde metastaz oluşturan vakalar nadir de olsa bildirilmektedir<sup>1</sup>.

### Kaynaklar:

1. Enzinger FM, Weiss SW. Malignant Vascular Tumors. In Soft Tissue Tumors, 3rd ed. The C. V. Mosby Company 1995; 641-677.
2. Kleer J, Unni KK, McLeod RA. Epitheloid hemangioendotelioma of the bone. Am J Surg Pathol 1996; 20: 1301-1311.
3. Trying S, Guest P, Lee P et al. Epiteloid hemangioendotelioma of the skin and femur. J Am Acad Dermatol 1989; 20: 362-366.
4. Calonje E, Wilson-Jones. Vascular Tumors. Tumors and Tumor-Like Conditions of Blood Vessels and Lymphatics. In Lever's Histopathology of the Skin, 8th. ed. by Elder D, Elenitsas R, Jaworsky J, Johnson B, Jr. Lippincott-Raven Publishers 1997; 889-932.
5. Weiss SW, Enzinger FM. Spindle cell hemangioendothelioma: a low grade angiosarcoma resembling cavernous hemangioma and Kaposi's sarcoma. Am J Surg Pathol 1986; 10: 521-530.
6. Requena L, Sanguenza OM. Cutaneous vascular proliferations. Part II. Hyperplasia and benign neoplasms. J Am Acad Dermatol 1997; 37: 887-919.
7. Imayama S, Murakamai Y, Hashimoto H et al. Spindle cell hemangioendothelioma exhibits the ultrastructural features of a reactive vascular proliferation rather than of angiosarcoma. Am J Clin Pathol 1992; 97: 279-287.
8. Perkins P, Weiss SW. Spindle cell hemangioendothelioma: an analysis of 78 cases with reassessment of its pathogenesis and biological behavior. Am J Surg Pathol 1996; 20: 1196-1204.
9. Requena L, Sanguenza OP. Cutaneous Vascular Proliferations. Part III. Malignant neoplasms, other cutaneous neoplasms with significant vascular component, and disorders erroneously considered as vascular neoplasms. J Am Acad Dermatol 1998; 38: 143-175.
10. Dabska M. Malignant endovascular papillary angioendothelioma. Clinicopathologic study of 6 cases. Cancer 1969; 24: 503-510.

11. Dabski C. Malignant endovascular papillary angioendothelioma of childhood (Dabska tumor). *Clin Dermatol* 1993; 2: 83.
12. Katz JA, Mahoney DH, Shukla LW et al. Endovascular papillary angioendothelioma in the spleen. *Pediatr Pathol* 1988; 8: 185-193.
13. Quecedo E, Martinez-Escribano JA, Febrer I et al. Dabska Tumor Developing Within a Preexisting Vascular Malformation. *Am J Dermatopathol* 1996; 18: 302-307.
14. Calonje E, Fletcher CDM, Wilson Jones E, Rosai J. Retiform hemangioendothelioma: a distinctive form of low-grade angiosarcoma delineated in a series of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 115-125
15. Wolff K, Jurecka W. Is Kaposi's Sarcoma a Sarcoma? *Am J Dermatopathol* 1997; 19: 424.
16. Levy JA. A new human herpesvirus KSHV or HHV 8? *Lancet* 1995; 346: 786
17. Kind P, Sander CA. Identification of Herpesvirus-like DNA in HIV-associated and classical Kaposi's sarcoma. *Am J Dermatopathol* 1997; 19: 495.
18. Herman PS, Shogreen MT, White WL. The Evaluation of Human Herpesvirus 8 (Kaposi's Sarcoma-associated Herpesvirus) in Cutaneous Lesions of Kaposi's Sarcoma. *Am J Dermatopathol* 1998; 20: 7-11.
19. Lebbe C, Agbalika F, Cremoux P et al. Detection of human herpesvirus 8 and human T-cell lymphotropic virus type 1 sequence in Kaposi's sarcoma. *Arch Dermatol* 1997; 133: 25-30.
20. Safai B, Johnson KG, Myskowski PL et al. The natural history of Kaposi's sarcoma in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1985; 103: 744-750.
21. Cossu S, Satta R, Cottoni F, Massarelli G. Lymphangioma-like Variant of Kaposi's Sarcoma: Clinicopathologic Study of Seven Cases with Review of the Literature. *Am J Dermatopathol* 1997; 19: 16-22.
22. Russell Jones R, Orchard G. The Histogenesis of Kaposi's Sarcoma. *Am J Dermatopathol* 1996; 18: 442.
23. Rutgers JL, Wiczorek R, Bonetti F et al. The expression of cell surface antigens by AIDS-associated Kaposi's sarcoma: evidence for vascular endothelial cell origin. *Am J Pathol* 1986; 122: 493-499
24. Scully PA, Steinman HK, Kennedy C et al. AIDS-related Kaposi's sarcoma displays differential expression of endothelial surface antigens. *Am J Pathol* 1988; 130: 244-251.
25. Beckstead JH, Wood GS, Fletcher V. Evidence for the origin of Kaposi's sarcoma from lymphatic endothelium. *Am J Pathol* 1985; 119: 294-300
26. Weich HA, Salahuddin SZ, Gill P et al. AIDS-associated Kaposi's sarcoma-

derived cells in long-term culture express and synthesize smooth muscle alpha-actin. *Am J Pathol* 1991; 139: 1251-1258.

27. Dictor M, Andersson C. Lymphoendothelial differentiation in Kaposi's sarcoma: Cellular phenotypes by stage. *Am J Pathol* 1988; 130: 411.
28. O'Brein PH, Brasfield RD. Kaposi's sarcoma. *Cancer* 1966; 19: 1497-1502.
29. Mitsuyasu RT. Clinical variants and staging of Kaposi's sarcoma. *Semin Oncol* 1987; 14 (2 suppl 3): 13-18.
30. Strutton G. Vascular tumours. In the Skin ed. by Weedon D. *Systemic Pathology Volume 9*, 3rd, ed. Churchill Livingstone 1992: 943-980.
31. McKee PH. Tumours of the Dermis and Subcutaneous Fat. In the *Pathology of the Skin with Clinical Correlations*, 2nd, ed. Mosby-Wolfe 1996: 16. 1-16. 92.



## VASKÜLER ANOMALİLERİN NONİNVAZİV TEDAVİSİ

Doç. Dr. Tülin ERGUN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

---

**Y**eni doğan ve süt çocukluğu döneminde sık görülen damarsal oluşumlar iki ana grupta incelenebilir:

1. Vasküler neoplazmlar : Yeni damar oluşumuyla giden neoplazmların en sık görüleni olan hemanjiomlar tüm yeni doğanların % 2,5 ve 1 yaşındaki çocukların % 10-12'inde görülürler. % 60'ı baş – boyun bölgesine yerleşen bu oluşumlar yaşamın ilk 6 ayında hızla büyüme, 6-12 ay yavaşça büyümeye devam etme ve sonra da gerileme sürecini geçirirler.

2. Vasküler anomaliler: Gerçek yeni damar oluşumu olmaksızın var olan damarların genişlemesiyle karakterize oluşumlardır. Bunlar arasında en sık görülen "salmon patch" tüm yeni doğanların % 40'ında vardır ve ilk 1-2 yıl içerisinde genellikle solar. Buna karşın nevus flammeus (port wine stain) ise doğumda açık pembe bir makül şeklinde olmasına karşın çocuk büyüdükçe rengi koyulaşır, üzerinde nodüler yapılar oluşur ve yumuşak doku hipertrofisi gelişebilir. Bu nedenle erken çocukluk döneminde lazerle (flash-lamp pulsed dye laser) tedavi gerektirir<sup>1</sup>.

Bu bölümde çocukluk çağının en sık görülen tümörü olan hemangioma yaklaşım ve invaziv olmayan tedavi seçenekleri tartışılacaktır.

Hemangiomlar spontan gerileyen tümörler olduğu için tedavide amaçların iyi belirlenmesi ve tedavi endikasyonu konusunda son derece dikkatli olunması gerekmektedir. Hemanjiomlu hastaya yaklaşımda:

1. Hemanjiomun yaşamı tehdit edici komplikasyonlarını engellemek ve te-

davi etmek

2. Hemanjiomun spontan involüsyonu sonrasında ardakalan kötü, kalıcı skar ve şekil bozukluğunu engellemek..
3. Hasta ve ailenin hemanjiomun varlığından dolayı duyduğu psikososyal sıkıntıyı azaltabilmek,
4. Tedavi edilmediğinde prognozu son derece iyi olan bu durumda agresif, toksik, skar oluşturabilecek yöntemlerden kaçınmak,
5. Ülsere hemanjiomların oluşturabileceği skar, enfeksiyon, ağrı gibi sorunları azaltabilmek amaçlanmalıdır<sup>2</sup>.

Bazı çalışmacılar tüm hemanjiomların yalnız % 2'sinde mutlak tedavi endikasyonu olduğunu, tedavi edilmeyen hastalarda % 10-20 arasında kozmetik sorunlar oluştuğunu buna karşın tedavi yöntemlerinin % 56'ya varabilen komplikasyon riski olduğunu ileri sürmektedirler<sup>1,3</sup>.

Hemanjiom nedeniyle başvuran bir çocukta öykünün yanısıra ayrıntılı dermatolojik ve pediatrik fizik muayene gereklidir. Büyük servikofasial ve orbital lezyonlarda, lumbosakral hemanjiomlarda MR veya MRA (Mranjiografi) mutlaka yapılmalıdır. Ayrıca multiple hemanjiom olduğunda abdominal ultrasonografi, ve fontanel üzeri lezyonlarda da kranial ultrasonografik tetkik önerilmelidir. Bu veriler ışığında tedavi seçeneğine karar verirken göz önünde bulundurulması gereken ilkeler şunlardır:

1. Görme, solunum, beslenme, boşaltım fonksiyonunu bozan, kalp yetmezliği, trombositopeni, gastrointestinal kanama veya yaygın deri ülserasyonuna neden olanlar mutlaka tedavi edilmelidir.
2. Burun, dudak, kulaktaki hemanjiomlar ve tümör benzeri büyük hemanjiomlar belirgin yüzeysel komponentleri olduğunda kötü skarlar bırakabilirler. Ayrıca göz kapağı hemanjiomları korneaya bası nedeniyle astigmatik ambliyopiye, burun ucundakiler gerileyince Cyrano deformitesine (hipertrofik fibroadipöz doku), kulaktakiler kıkırdak erozyonu nedeniyle kepçe kulağı neden olabilmektedirler. Bu tür hemanjiomların da tedavisi gereklidir.
3. Açığıtaki bölgelere yerleşen hemanjiomlar küçük bile olsalar sıkıntı nedeni olabilirler. Çocuğun özgüvenin zedelenmesine ve özellikle okul çağından önce kaybolmayanlar stigmatizasyona neden olurlar. Bu tür hemanjiomlarda da invaziv olmayan basit bir yöntem (lazer) kullanılabilir.
4. Ülsere lezyonlarda topikal bakım ve yara örtücüleriyle 2 haftada belirgin düzelme elde edilemediyse tedavi endikasyonu (tercihan lazer) vardır<sup>2</sup>.

### **Hemanjiomda Tedavi Seçenekleri :**

1. İzlem
2. Kortikosteroidler
3. İnterferon
4. Lazer

5. Krioterapi !
6. Bleomisin !
7. Radyoterapi !!
8. Cerrahi eksizyon, debulking
9. Sklerozan tedavi
10. Komplikasyonların (kanama, infeksiyon, ülserasyon vb) tedavisi<sup>3,4,5</sup>.

## I. İZLEM

Hemanjiomların % 50-60'ı 6, % 70'i 7, % 90'ı 9 yaşına kadar spontan gerilerler. Bu, lezyonun tamamen kaybolması şeklinde olabileceği gibi % 20 olguda atrofi, telenjektazi, skar, hipopigmentasyon ile gerileme şeklinde de olabilir. Bu nedenle özellikle örtülü bölgelere yerleşen küçük, komplike olmamış, fonksiyonel ve ciddi kozmetik sorun oluşturmayan lezyonlarda tedavisiz spontan gerileme beklenebilir. Bu sırada kompresyon ve bir nemlendirici yardımıyla yumuşak masaj (günde 100 kez) yardımcı olabilmektedir. Ancak aile kaygılıdır ve çocuğun vücut imajı kavramı gelişmekte olduğu için ciddi psikolojik travma gelişebilir. Her aileye tüm tedavi seçeneklerinin ve tedavisiz izlemin avantaj ve dezavantajları ayrıntılı olarak anlatılmalıdır. Başka hastalara ait aynı lokalizasyonda olup kaybolan hemanjiomların fotoğrafları gösterilmelidir. Aile sıklıkla yakınları, akrabaları, medya, internet aracılığıyla bilgi ve öneri bombardımanına maruz kalmaktadır. Bu nedenle hastanın 3 ay aralarla tekrar tekrar görülmesi, fotoğraflarının çekilmesi ve bir öncekilerle karşılaştırılması, ailenin kaygılarının giderilmesi gereklidir. Kısaca aktif izlem yapılması aksi takdirde medikal turizmin kaçınılmaz olduğu bilinmelidir. Geriledikten sonra yerinde istenmeyen kozmetik görüntü bırakan lezyonlarda gerekli tedavi uygulanabilir<sup>2,3</sup>.

## II. KORTİKOSTEROİDLER

Intralezyonel ya da sistemik yolla kullanılabilirler. Prolifere olan endotel hücrelerinin sitoplazmasındaki estradiol-17 beta'yı bloke ederek ve proliferasyon fazındaki hücreler için büyüme faktörü olan ve mast hücrelerince salınan faktörlerin açığa çıkışını engelleyerek etkili oldukları varsayılmaktadır<sup>6</sup>.

**a. Sistemik Kortikosteroidler :** Proliferatif evredeki hızla büyüyen ve doku destrüksiyonu oluşturan, vital fonksiyon bozukluğu oluşturan, ya da önemli organlara bası yapan lokalizasyonu kritik hemanjiomlarda iyi bir seçenektir. Ayrıca bu kriterlere uymasa dahi ailenin tedavi beklentisi yoğunsa hızlı ya da yavaş büyüme evrelerinde kullanılabilir<sup>5</sup>.

Doz ve süre konusunda farklı uygulamalar olmakla birlikte 2-3 mg/kg/gün dozda 7-10 gün veya 3-6 hafta kullanımı ardından da doz azaltımı yapılarak 3-8 hafta daha kullanım sonrasında tedavinin kesilmesi önerilmektedir (management). Ancak bazı araştırmacılar derin ya da miks tipteki hemanjiomlarda 3-5

mg/kg/gün kullanımının yararlı olabileceğini ileri sürmektedirler. Bu tedavinin olguların % 87-93'ünde etkili olduğu bilinmektedir. Ancak derin hemanjiomlarda çok iyi yanıtın % 30, orta derecede yanıtın % 40 olguda elde edilebileceği ve olguların % 30'unda bu tedaviye yanıt alınamayacağı bildirilmektedir<sup>1,2,7</sup>.

Sistemik steroid kullanımıyla ilgili olarak osteopeni, büyüme geriliği, gastrointestinal kanama bildirilmiştir. Büyüme gelişme geriliği ve osteopeninin tedavinin kesiminden sonraki kısa sürede gerilediği bilinmektedir<sup>2</sup>.

**b. Intralezyonel Kortikosteroidler :** Özellikle göz çevresini tutan minik hemanjiomlarda kullanılmaktadır. Bazı hekimler sistemik steroid yan etkilerinden uzak kalabilmek için bu yöntemi tercih etmektedirler. Bir araştırmada 74 hemanjiomlu olguda altışar hafta aralarla 1-7 kez İL uygulanım sonrasında olguların % 80'inde, % 50'den fazla küçülme olduğu ve 14 aylık gözlemede nüksün olmadığı bildirilmiştir<sup>8</sup>. Ancak hematom, göz kapağı nekrozu, göz perforasyonu, lokal infeksiyon, retinal arter embolisi ve kontrilateral körlük gibi çok ciddi komplikasyonlarının yanısıra etkinliğinin sistemik kullanım kadar iyi olmaması nedeniyle günümüzde tercih edilmemektedirler<sup>1</sup>.

Son yıllarda hemanjiomların medikal tedavisinde yeni bir seçenek olarak ortaya çıkan ancak etkinliği konusunda tartışmaların süregeldiği bir yöntemdir. İnterferonların etki mekanizmaları şunlardır :

- Tümör hücrelerinin (endotel) bölünme siklus süresini uzatarak, esansiyel metabolitleri tüketerek hücre lizisi yaparak antiproliferatif etki gösterir.
- Tümör yüzeyinde antijen ekspresyonunu arttırarak sitotoksik hücrelerce tanınarak yok edilmelerini kolaylaştırır.
- Anjiogenezizi stimüle eden çok önemli bir faktör olan "basic fibroblast growth factor" transkripsiyonunu inhibe eder<sup>9</sup>.

İnterferonun endikasyonları sistemik steroidler ile aynıdır. Literatürde sistemik steroide dirençli olgularda tek başına ya da steroidlerle kombine kullanıldıkları görülmektedir. Etkinliğinin steroidlerle karşılaştırıldığı randomize çalışmalar yoktur. Ayrıca optimal doz ve kullanım süresi de henüz bilinmemektedir. Literatürde, haftada 5 gün ve günde  $3 \times 10^6$  Ü dozda en az 3 ay ve yanıt alınan olgularda 12-18 ay kullanıldığı görülmektedir<sup>6,8,13</sup>. Sistemik steroid kullanımında olabildiği gibi bu tedavi sonunda da ilaç kesilince nüks olabilmektedir. Bu durumda tedaviye tekrar başlanması gerekmektedir.

Nötropeni, karaciğer fonksiyon testi anomalileri, nefropati, soğuk algınlığı benzeri tabloya neden olabilmektedir. Bunun yanısıra çok az sayıda olguda bildirilen spastik diparezi ve paraplejiye neden olabileceği ileri sürülmüş ancak bir çok çalışmada bu yan etki doğrulanmamıştır<sup>1</sup>. Ayrıca yüksek tedavi maliyeti de kullanımını kısıtlayan bir faktördür. Hemanjiomların interferonla tedavisine ilişkin çalışmalarda % 50'den daha fazla küçülme gösteren olguların oranı Tablo 1'de görülmektedir.

**Tablo I. İnterferon Tedavisi Sonuçları**<sup>6-13</sup>

Olgu Sayısı	Yanıt Veren Olgular (%)
9	66
19	58
15	53
7	30
1	100
4	0
7	100

Bu tablodan da anlaşılacağı gibi % 0-100 arasında değişen ve küçük serilerden alınan veriler söz konusudur. Bu nedenle etkinliğinin prospektif ve randomize çalışmalarla sistemik steroidlerle karşılaştırılması gerekmektedir. Güncel kullanımı steroide yanıtız olgularla sınırlıdır.

#### IV. LAZER

Lazer ışınının hedef kromofor olan oksihemoglobin tarafından absorpsiyonu sonrasında damar endotelinde fototermal hasar olması hedeflenmektedir. Seçici damar hasarı için belirli faktörler önemlidir. Lazer ışınının dalga boyu (577, 585 nm), perivasküler bölgenin nonspesifik termal hasarlanmasını engellemek için pulse süresi (1-4 ms), spot büyüklüğü (3-10 mm) ve enerji (5.5 – 9 J cm<sup>2</sup>) tedavinin etkinliğini belirleyecek faktörlerdir<sup>14</sup>. Bu parametrelere uyulursa skar oluşumu, atrofi, fibrozis, hipopigmentasyon gibi istenmeyen yan etkilerin görülme sıklığı minimaldir<sup>15</sup>. Şu ana değin en etkili ve emniyetli lazer "flash-lamp pulsed dye lazer" dir. Ayrıca hemanjiomların tedavisinde FDA onayı olan tek lazerdir<sup>16</sup>. Copper vapor, Nd : Yag ve Q switched Nd: Yag lazer, argon, kripton ve CO<sub>2</sub> lazer hemanjiomların tedavisinde kullanılabilen lazer tipleridir. Ancak hiçbirinin flash-lamp pulsed dye lazerden daha etkin ve emniyetli olduğunu gösteren araştırma yoktur<sup>14, 16, 17, 18</sup>.

Lazer tedavisi için endikasyonlar şunlardır :

- Fonksiyonel bozukluk
- Ülserasyon (2 haftadan daha uzun süre yara bakımına yanıt vermeyen veya sık nükseden)
- Hızla büyüyen, rekürren traumaya açık veya nemli bölgelere yerleşen lezyonlar (perineal, perianal)
- Kozmetik bozukluk (göze çarpan bölgelere yerleşen ve geniş yüzeyi tutanlar)
- Gerileyen lezyonlardan artakalan telenjektazi (flash-lamp pulsed dye lazer) ve skarın (CO<sub>2</sub> lazer) düzeltilmesi<sup>14</sup>.

Lazer hemanjiom tedavisinde kullanılan en emniyetli yöntem olduğu için bu endikasyonlar giderek genişletilmekte ve komplike olmayan küçük lezyonlarda bile ailenin güçlü tedavi talebi varsa erken dönemde kullanılabilir. Bir araştırmada lazerle tedavi sonuçlarının tedavisiz izleme ulaşılabilecek sonuçlara üstün olduğu gösterilmiştir<sup>1</sup>. Lazer tedavisinden yararlanabilecek hasta erken evrede, yüzeysel (papiller dermisten veya 1.2 mm'den derin olmayan) yerleşimli hemanjiomları olan hastadır (Tablo II). Özellikle yeni doğan döneminde lezyon henüz telenjektatik bir yama iken tedavi sonuçları mükemmel olmaktadır. Bu döneme "window of opportunity" – fırsat penceresi) denmekte ve bu dönem kapanmadan hastaların deneyimli hekimlerce değerlendirilmesi önerilmektedir. Ayrıca 20 cm<sup>2</sup>'den küçük ve kemik çıkıntılar üzerine yerleşmiş lezyonlar daha iyi yanıt vermektedir (BJDermatol).

Proliferatif evrede 2-3 hafta aralarla 7.5 –9 J/cm<sup>2</sup> enerji ile tedaviye yanıtın çok iyi olduğu ve küçük lezyonlarda 2-4 seansın yeterli olduğu bildirilmektedir.

**Tablo II. Hemanjiomlarda pulsed dye lazer tedavisi<sup>16</sup>**

Lezyon	Büyüme Evresi	Yanıt
Yüzeysel hemanjiomlar	Proliferasyon	Çok iyi
Yüzeysel hemanjiomlar	Gerileme	Mükemmel
Yüzeysel ve derin hemanjiomlar	Proliferasyon	Yüzeysel komponenti iyi Derin komponenti kötü
Yüzeysel ve derin hemanjiomlar	Gerileme	Yüzeysel komponenti iyi Derin komponenti kötü
Derin hemanjiomlar	Proliferasyon	Kötü
Derin hemanjiomlar	Gerileme	Kötü

Ayrıca derin lezyonlar için interstisyel Nd: YAG (lazer ucunun anjiokateter aracılığıyla hemanjioma ilerletilmesi ve koagülasyonun yapılması) ya da kripton lazer kullanılabilir<sup>17</sup>.

## V. KRİOTERAPİ

Küçük ve komplikasyonsuz lezyonların tedavisinde kullanılabilir. Ancak atrofi ve hipopigmentasyon gibi yan etkileri sık görülmektedir. Günümüzde kozmetik sonuçları ve etkinliği daha iyi olan lazere yerini terketmiştir. Lazer olanağı olmayan merkezlerde sınırlı bir hasta grubunda uygulanabilmektedir<sup>1</sup>.

## VI. İNTROLEZYONEL BLEOMİSİN

Kullanımıyla ilgili tek bir araştırma mevcuttur. Bu çalışmada altışar hafta aralarla 1-3 kez İL kullanıldığı 14 olguda % 60 – 100 regresyon bildirilmiştir<sup>5</sup>. Diğer tedavi modaliteleriyle kıyaslandığı geniş randomize çalışmalarla etkinliğinin araştırılması gereklidir.

## VII. RADYOTERAPİ

193 – 60 yılları arasında hemanjiomların tedavisinde sıkça kullanılan bir yöntem olmasına karşın özellikle artan kanser oluşumu riski nedeniyle büyük oranda terk edilmiştir<sup>3- 30</sup>. Günümüzde sistemik steroid, interferon, sklerozan tedavi ve cerrahi yöntemlerle kontrol edilemeyen lezyonlarda seyrek olarak kullanılabilir<sup>31</sup>.

## Kaynakça

1. Rabinowitz LG, Esterly NB, Vascular birthmarks and other abnormalities of blood vessels and lymphatics. In: Schachner LA, Hansen RC . Pediatric Dermatology. New York, Churchill Livingstone, 1996: 953-989.
2. Editorial. Which hemangiomas to treat – and how? Arch Dermatol 1997; 133: 1593-95.
3. Special Symposium. Management of hemangiomas. Pediat Dermatol 1997; 14 (Pt 1) : 57-83.
4. Achauer BM, Chang CJ, Kam VM. Management of hemangioma of infancy: review of 245 patients. Plast Reconst Surg 1997; 99 :1301-1308
5. Sarihan H, Mocan H, Yıldız K et al. A new treatment with bleomycin for complicated cutaneous hemangioma in children. Eur J Pediatr Surg 1997; 7(3): 158-62.
6. Soumekh B, Adams GL, Shapiro RS. Treatment of neck hemangiomas with recombinant interferon alpha 2B. Ann Otol Rhinol Laaryngol 1996; 105: 201-6
7. Enjolras O, Riche MC, Morland JJ et al. Management of alarming hemangiomas in infancy: a review of25 cases. Pediatrics 1990; 85: 491-98.
8. Chowdri NA, Darzi MA, Fazili Z, İqbal S. Intralesional corticosteroid therapy for childhood cutaneous hemangiomas. Ann Plast Surg 1994; 33(1): 46-51.

## HEMANGİOMLAR VE VASKÜLER MALFORMASYONLARDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Dr. Deniz İşcen ÇEK\*

Kocaeli Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Anabilim Dalı

---

**V**asküler anomalilerde sınıflamanın ve tanıyı doğru koymanın önemi tedavi aşamasında önem kazanır. Mevcut lezyonun gerçek bir hemanjiom olup olmaması, lezyonun yeri ve fonksiyonel önemi tedavinin zamanı ve şeklini değiştirecektir. Vasküler malformasyon tanısı koyulduğunda akım hızı ve arteryel komponentin oranı, buna bağlı gelişebilecek komplikasyonlar önceden düşünülerek tedavi seçenekleri sıralanmalıdır. Mulliken sınıflaması bu açıdan tedavide büyük önem taşır<sup>1,2,3</sup>.

Hekimler arasında ve hatta halk arasındaki yaygın kaniyi değiştirmek, hastalığın seyri ve oluşabilecek sekellerin ağırlığını azaltmak, olayın mümkün olduğunca hasarsız atlatılmasını sağlamak açısından önem taşır. Bu konudaki klasik öğreti bu lezyonlara dokunulmaması, 5-7 yaşına dek izlenmesi gerekliliğidir. Oysa günümüzde bu lezyonlara gerekirse proliferatif fazda dahi girişim önerilmektedir. Bu öğretinin tıp eğitimi sırasında vurgulanması, hastayı ilk gören hekimin hastanın konunun uzmanı tarafından izlenmesi gerektiğini belirtmesi gerekir. Aksi takdirde bazı erken tedavi olanaklarını da kaybedebilir. Uzun süreli takibin herhangi bir aşamasında herhangi bir tedavi endikasyonu doğabilir. Örneğin harap olmuş bir göz kapağı veya burun ucunu doğal görünümde onarmak hemen mümkün değildir. Bazen de gereksiz bir ameliyat kalıcı bir sakatlığa yol



açabilir. Bunun en güzel örneği parotis bölgesindeki hemanjiomlarda oluşabilecek kalıcı fasiyal paralizilerdir.

Vasküler anomalili bir bebekle karşılaşıldığında birinci aşama iyi bir anamnez, fotoğraf ile dökümantasyon ve hastayı periyodik izlemedir. Hastayı stratejik bölgeler olarak adlandırdığımız göz kapağı, dudak ve özellikle komissürler, larenks ve perianal bölge gibi alanlardaki lezyonlarda birer aylık aralarla, stratejik önemi olmayan alanlarda daha seyrek olarak görmekteyiz.

İzleme ve tedavi aşamasında genel kural "önce zarar verme" olmalıdır. Aileye uzun bir yola birlikte çıkar gibi uzun süre beraber olunacağını, dönüm noktalarında birlikte karar alınacağını iyi açıklamak gerekir. Ailelerin çoğu deformiteden bir an önce kurtulmak amacıyla hekimi ameliyata zorlarlar. Ameliyat bazen en kısa çözümdür. Bazen de geride bıraktığı hasar ilk lezyondan fazla olur. İşte bu karışık durumu örneklerle sunmadan önce bu "sabır" olayında stratejik önemi olan veya geniş vasküler anomalilerde erken ağırsız tedavi gündeme getiren şartları sıralamalıyız:

- Hemanjiomlarda involusyonun görülmemesi
- Hızlı proliferasyon
- Kanama
- Doku tahribi
- Hayatı tehdit eden komplikasyonlar (koagülopati, solunum bozukluğu, konjestif kalp yetmezliği)
- Psikososyal sorunlar
- Normal dokularda distorsiyon

İnvazif tedavi seçenekleri arasında sklerozanların periyodik uygulamaları, bunların cerrahi tedavi ile kombine edilmesi, hemanjiom veya AVM'a eksizyon, rezidüel dokulara kozmetik düzeltme işlemleri sayılabilir<sup>1,2,4</sup>.

Stratejik bölgelerde oluşan kanama, destrüksiyon, kompresif optik nöropati, astigmatizm, ambliyopi, ptoz, koagülopati gibi nedenlerle müdahale kararı alındığında lezyonun yerine göre en zararsız tedavi şekli seçilmelidir.

Sklerozan tedaviye başladığımız yıllarda Na-morrhuat % 5 benzil alkol solusyonu (Varicosid) kullanıyorduk. Morrhuua balığı karaciğerinden elde edilen bir yağ asidi olan bu madde damar duvarında intima hasarı yaparak intravasküler koagülasyonu başlatır. Oluşan fibrozis kitlede küçülmeyi sağlar veya büyük lezyonlarda oluşturduğu fibrotik kapsül ameliyat sırasında kanamanın azalmasına neden olur. Enjeksiyon 3-4 haftalık aralarla 0,5 – 1 cc olarak yapılır. Uygulama ağrılıdır ve bu ağrı birkaç saat devam eder. İlaç damar dışına çıkarsa komplikasyonlar oluşur. Deri nekrozu ve buna bağlı alopesiler ortaya çıkar.

Sklerozan olarak kullanılan

- Na-morhuattan başka, Na psillat, Na tetradesilsulfat
- Kinin hidroklorid

- Ethanolamin, sortadesol, hipertonic salin ve glikoz, etil alkol de kullanılabilir. Bunlar da intima hasarı yolu ile etki ederler<sup>5,6</sup>.

Varicosid'in daha sonraları ülkemizde bulunmaması nedeniyle aynı gruptaki diğer maddeler (özellikle alkol ihtiva eden ve damar duvarında intima hasarı yapan) yerine bir doku yapıştırıcısı olan Tisseel (Tissucol) kullanmaya başlandı.

Doku yapıştırıcıları damar ve kalp cerrahisinde, kanama bozukluklarındaki yara problemlerinde sık kullanılan bir maddedir. Yara iyileşmesinde fibrosisi artırıcı etkisi vardır, hemostatik olarak kullanılır. İnsan fibrini (aprotinin ile karıştırılır) ve sığır trombininin (Ca-klorür ile karıştırılır) aynı anda karışarak enjekte edilmesi ile katlaşan bir yapıştırıcı haline gelir. 3-4 hafta içinde parçalanır, bulunduğu yerde fibroblastik aktiviteyi hızlandırır<sup>7</sup>.

Fibrin daha 1909'larda hemostatik amaçlarla kullanılmıştır. Avrupa'da yaklaşık 25 yıldan beri kullanılan bu madde Amerika Birleşik Devletlerinde henüz yaygın kullanılmamaktadır. Buna karşılık bu ülkede deneysel bazda çok sayıda yayında olumlu sonuçlarını görmekteyiz<sup>8</sup>. İnsan fibrinojeninin hazırlanması sırasında amonyum sülfatla muamele ve kriyopresipitasyon viral deaktivasyonu sağlar. İlacın uygulaması ile geçen bir viral hastalık bildirilmemiştir<sup>7,9</sup>.

Bu maddenin hemanjiomlarda kullanımı ile intravasküler koagülasyon başlar, tromboz ve fibrozis oluşur. Böylece involüsyon başlatılmış olur. Eğer hasta ameliyat edilecekse bu fibroz kapsül içinden daha az kanamalı olarak çalışılır. Bu maddeyi yaşları 6 ay - 38 arasında 26 hastada kullandık. Lezyon 25 hastada baş ve boyunda yerleşmişti. Baş ve boyun lezyonları ve diğer hayati organ yakınındaki lezyonlar başlangıçta BT ve MRI ile değerlendirildi. Komşuluk ve yaygınlıklar belirlendi. Hastalar fotoğraflandıktan sonra aylık kontroller sırasında hızlı büyüme, lokal destrüksiyon, kanama ve sosyal problem teşkil eden ve ilerde involüsyondan sonra da ağır kozmetik deformite bırakacak olanlar erken dönemde tedaviye alındı.

Enjeksiyon 3 hafta - bir aylık aralarla yapıldı. Total involüsyonun beklenmediği hastalar uygun aralıklarla ameliyata alındı. Yalnızca yüksek debili AVM'ü alan bir hastada doku yapıştırıcısı radyologlar tarafından yapılan selektif embolizasyondan sonra yapılan düzeltici eksizyonlarda hemostaz amacıyla kullanıldı.

Geniş ve ilerleyici AVM'da ilerlemeyi durdurmak ve ameliyat sonrası nüksleri önlemek için hastaya arteriografi sonrası selektif embolizasyon ve 24-48 saat ya da 3. haftaya dek ameliyat önerilmektedir. Konjenital lezyonlar travmatik lezyonlara göre daha sık nüks ederler<sup>9,10</sup>. Biz de bir hastamızda embolizasyona rağmen yavaş bir büyümeyi müşahade ettik.

Hemanjiom ve venöz malformasyonlarda kullandığımız fibrin yapıştırıcılar ile ilgili hiçbir komplikasyonla karşılaşmadık. Arteriyel komponenti olan AVM'da enjeksiyon şeklinde uygulamadığımız için emboli veya trombozla da karşılaşmadı. Literatürde mevcut tek yayın olan fibrin yapıştırıcıya bağlı akciğer embo-

lisi olgusunun endikasyon hatasına bağlı olduğunu tahmin etmekteyiz<sup>11</sup>.

Ameliyatın mutlak endikasyonları :

- Periorbital hemangiomlarda kapağa baskı ve invazyon
- Subglottik hemangiomlarda solunum problemleri
- Nasal yapılarda distorsiyona neden olan hemangiomlar ve oral komissürün yer değiştirmesi
- Kornea ekspozisyonu

Bu durumlarda involüsyon beklenmeden cerrahi tedavi uygulanmalıdır. Dokular ve organlar kaybedildikten sonra geri dönüş imkansızdır. Total involüsyondan sonra yapılan eksizyonlar daha çok başarılı ve daha az morbidite taşıdığı halde ameliyat daha önce sayılan nedenlerle proliferatif fazda da yapılabilir. Ameliyatta onarım mutlaka lokal dokularla yapılmalıdır. Uzaktan taşınacak dokuların tedavide yeri yoktur. Seri eksizyonlar, lokal veya genişletilmiş flaplar tercih edilmelidir. İyi bir planlama ile bazen birkaç seansta total eksizyon mümkün olur.

Sklerozanlarla ameliyata hazırlanan hastalarda doku yapıştırıcılar diğer alkol veya asit yapılı ve hipertonic maddelere oranla tendon, kıkırdak, sinir gibi dokulara zarar vermez, özellikle burun ucuna yerleşmiş (Pinokyo nose) lezyonlarda burun kıkırdaklarına cerrahi veya kimyasal bir zarar vermez.

Proliferatif fazda involüsyona başlatmak, AVM da hastayı ameliyata hazırlamak veya hemostaz yapmak amacıyla kullandığımız doku yapıştırıcılarının maliyetinin oldukça yüksek olması önemli bir sakınca oluşturmaktadır.

Görüldüğü gibi vasküler anomalilerin takibi sabır ve deneyim işidir. Gerektiğinde alınacak invazif tedavi kararı hastayı sakatlıktan kurtaracak, toplum içinde yer edinmesini sağlayacaktır.

Tedavide gerçek başarının başlangıçtaki doğru tanıya ve doğru endikasyon koyulmasına bağlı olduğunu bir kez daha vurgulamak isterim.

Bu konuda dermatoloji –plastik cerrahi işbirliğinin son derece yararlı olduğu kanısındayım.

### Kaynaklar:

1. Zide BM, Glat PM, Stile FL, Longaker MT: Vascular lip enlargement: Part I. Hemangiomas-Tenets of therapy Plast Reconstr Surg 100: 1664-1673, 1997
2. Zide BM, Alat PM, Stile FL, Longaker MT; Vascular lip enlargement : Part II. Port – Wine Macrochelia – Tenets of therapy based on normative values. Plast. Reconstr. Sur. 100 : 1674-1681, 1997.
3. Mulliken JB, Young AE. Vascular Birthmarks, Hemangiomas and Malformations., W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1988.
4. Vascular Anomalies, Lasers and Lymphedema. Kenkel, JM., Burns AJ.,

Selected Readings in Plastic Surgery Vol. 8, No. 8, Baylor University Medical Center, 1995.

5. Çek, D.İ.: Sclerosing agent therapy for venous malformations of the lip and perioral region. *Eur J Plast Surg* 15: 276-278, 1992
6. De Lorimier AA: Sclerotherapy for venous malformations. *J Pediatr Surg* 30 (2): 188-194, 1995
7. Krüger A. : New aspects of hemangioma treatment Fibrin sealant in Operative Medicine Plastic Surgery, Maxillofacial and Dental Surgery vol 4. Ed: G Schlag H; Redl, p: 127-132, Springer – Verlag, 1986
8. Bold E.L., Wanamaker JR, Zins JE, Lavertu P: The use of fibrin glue in the healing of skin flap. *Am J Otolaryngol* 7(1): 27-30, 1996.
9. Garcia-Monaco R, Lasjaunas P., Alvarez H, Rodesh G.; Embolization of vascular lesions of head and neck. In *Interventional Neuroradiology*. Ed. Valavanis A. s. 1-22, Springer Verlag, Berlin, 1993.
10. Bradley JP, Zide BM, Berenstein A, Longaker MT.; Large arteriovenous malformations of the face: Aesthetic results with recurrence control. *Plast. Reconstr. Surg* 103: 351-361, 1999
11. Mögliche Lungenembolie nach Embolisation eines Haemangiomas mit Fibrinkleber. *Anesthetist*. 43 (9): 614-617, 1994.

## MALIGN MELANOMDA SENTİNEL LENF NODU BİYOPSİSİ

Prof.Dr. Sıdika KURUL  
İstanbul Tıp Fakültesi Onkoloji Enstitüsü

---

**E**rken evre melanomda tümör kalınlığı, primer lezyonun ve bölgesel lenf bezlerinin tedavisini planlamada tayin edici faktördür. Melanomun cerrahi tedavisi lokal nüks ve lokorejyonel metastaz açısından risk oluşturan faktörler ve ameliyatın potansiyel morbiditesi göz önüne alınarak planlanır. Erken evre melanomda, tümör kalınlığı, primer lezyonun ve bölgesel lenf bezlerinin tedavisi için tayin edici faktördür. Klinik olarak bölgesel lenf bezlerinde büyüme saptanmayan 0.76 mm'den kalın melanom olgularında preoperatif lenfosintigrafi hem lenfatik drenaj istikameti ve lenf bezlerinin durumu hakkında bilgi verecek hem de sentinel lenf nodu biyopsisini kolaylaştıracaktır.

Cerrahların çoğu 0.75 mm'den ince melanomlarda elektif lenf nodu disseksiyonunun (ELND) gerekli olmadığı konusunda hemfikirdirler. Buna karşın 0.75 mm'den kalın ve klinik olarak lenf bölgelerinde büyümüş lenf gangliyonu saptanmayan olgularda ( American Joint Committee on Cancer evrelemesine göre, Evre IB, IIA,IIB) başlangıçtaki cerrahi tedavinin ne olacağı tartışmalıdır.Konu birçok prospektif ve retrospektif çalışmada incelenmiş ve tüm lenf gangliyonlarının elektif olarak çıkarılmasının faydası araştırılmıştır. ELND ile amaç; nonpalpabl metastatik nodal hastalığın % 50-60'lık 5 yıllık sağ kalım oranlarını yakalamaktır.

Primer tümörün geniş lokal eksizyonu sırasında (immediate) ELND yapılmasını öneren yazarlar fikirlerini desteklemek için; hastalığın seyri sırasında, mümkün olduğu kadar erken dönemde, potansiyel lenf bezi metastazlarının tümü-

nün çıkarılmasının önemli olduğunu ileri sürmektedirler. ELND ile sadece hastanın tümör yükü azalmaz ya da ortadan kalkmaz, gelecekteki metastazların potansiyel kaynağı da ortadan kaldırılabılır. Ayrıca bölgesel lenf bezlerinin durumu, hastalığın progresyonu tahmin edebilmede en önemli faktördür. Lenf nodu metastazi kanıtlanmış hastalar, hastalığın erken döneminde erken olarak klinik çalışmalara girecektir.

Bölgesel lenf bezlerinde mikroskopik metastaz saptanmayan hastalar için yapılan ELND'na yönelik eleştiri, bu cerrahi girişim ile ilgili yüksek morbiditedir. ELND'nun yüksek morbiditesinden çekinen yazarlar; ELND yapmak yerine hastayı yakın klinik takibe almanın, klinik olarak adenopati gelişen hastalara mevcut bölgesel metastatik hastalığın tedavisini için gecikmiş terapötik lenf nodu disseksiyonu yapmanın daha yerinde olacağını; böylece ELND uygulamasının sınırlandırılacağını savunmaktadırlar. Bu görüşteki yazarlar, ekstremité melanomları ile ilgili olarak yapılmış iki prospektif randomize çalışmada, ELND'nun herhangi bir sağkalım avantajı sağlamadığı noktasına da dikkati çekmektedirler.

İnce ve orta kalınlıktaki melanomlarda ELND veya hastanın takipte tutulmasına bir alternatif olarak, vital boya ve/veya intraoperatif gama probe kullanılarak yapılan intraoperatif lenfatik haritalama (İLH) ile sentinel lenf nodunun (SLN) tesbiti ve SLN'da mikrometastaz saptanması halinde selektif olarak lenfadenektomi yapılması Morton ve ark.larının vital boya çalışması ile başlamıştır. Bu cerrahi yaklaşımla minimal cerrahi ile lenf bezlerinin metastaz durumu öğrenilebilmekte ve sadece metastatik nodal hastalığı olan olgulara lenf disseksiyonu yapılmaktadır.

Sadece malign melanom ile ilgilenen medikal ekip açısından değil hasta ve yakınları tarafından da hastalığın evresinin bilinmesi son derece önemlidir. Primer lezyonun prognostik parametreleri ile birlikte, bölgesel lenf nodlarında mikrometastaz olup olmadığını bilmek, tedavi modelini belirleyecek ve hastalığın seyri konusunda bilgi verecektir. Lenf nodlarının durumunu öğrenbilmede tek seçenek bu bölgelerde lenf bezlerinin cerrahi olarak çıkarılması ile mümkündür. Lenf bölgelerine yönelik cerrahinin özellikle baş-boyun ve inguinal bölgelerde morbiditesi yüksektir. Geniş bir cerrahi işlem yapılmadan bölgesel lenf nodlarının durumunu öğrenmek intiaoperatif lenfatik haritalama yöntemi ile mümkündür. İLH ve sentinel lenf nodu biyopsisi, ciddi bir cerrahi risk taşımadan uygulanabilen ve lenf nodları hakkında bilgi edinmemize olanak tanıyan bir yaklaşımdır. Kısa ameliyat süresi, minimal invaziv cerrahi, minimal morbidite, kısa hastahanedeki kalma süresi ve hızlı iyileşme ile SLN biyopsisi tekniği melanom cerrahisinde bir çığır açmıştır. SLN biyopsisi 4 yolla yapılabilmektedir.

1. Vital boya enjeksiyonu
2. Radyokolloid enjeksiyonu, eksternal gama probe ile imaj alınması, SLN

izdüşümünün deri üzerinde işaretlenmesi ve vital boya

3. Preoperatif radyokolloid enjeksiyonu, eksternal gamma kamera ile imaj alınması ve vital boya +gamma probe

4. Radyokolloid enjeksiyonu ve gamma probe

Morton ve ark, primer tümörün etrafına vital boya enjeksiyonunun ardından afferent lenfatiklerin izole edildiği ve bu lenfatik kanalları takip ederek SLN'nun bulunduğu enjeksiyon tekniğini tarif etmiştir. Bu yöntemle lezyon bölgesini drene eden ilk lenf nodunu saptamışlar ve bu lenf noduna SLN adını vermişlerdir. 223 olguluk serilerinde SLN'nun histojisi lenf bölgesindeki diğer lenf nodlarının patolojisini tam olarak yansıtmaktadır. Bu çalışmada sadece 2 olguda (< % 1) sentinel lenf nodu negatif olmasına rağmen nonsentinel lenf nodu pozitif bulunmuştur. Bu yöntemin başarı oranı ortalama % 81, kasıkta % 98, aksillada % 78 ve boyunda % 81 olarak bulunmuştur. SLN olarak adlandırılan, primer tümörün ilk drene olduğu lenf nodunun yerinin bu şekilde tesbit edilebilme olasılığı, sınırlı bir cerrahi girişim ile bölgesel lenf bezlerinin metastaz ile ilgili durumunu daha doğru belirleme konusunda cerraha imkan verecektir. Bu yöntem ile yani sadece vital boya ile yapılan İLN ile ilgili teknik zorluklar bildirilmiştir. Tek başına vital boya kullanıldığı zaman cerrah lenf bölgesindeki flepleri kaldırırken sentinel lenf nodu bulmada çok önemli bir işlevi olan maviye boyanmış afferent lenf kanallarını kesmemeye dikkat etmelidir, aksi takdirde SLN'un bulunması zorlaşacaktır. Kansız bir ortamda titiz çalışma ile afferent lenf kanalları korunabilir. Maviye boyanan lenfatik kanalları ve boyalı SLN bulmak için geniş disseksiyon gerekir. Bu yöntemle nonsentinel lenf nodlarını bulabilmek, diğer yöntemlere kıyasla çok daha zordur ve geniş disseksiyon gerektirir. SLN'nun bulabilme yeteneği doğrudan cerrahın bu teknik ile ilgili önceki deneyimi ile ilgilidir.

Hastaya ameliyat öncesi lenfosintigrafi yapılması, SLN'nun deri üzerindeki izdüşümünün işaretlenmesi ve intraoperatif vital boya kullanılması halinde SLN'nun bulunması daha kolaylaşır. Radyokolloid, melanomun ya da biyopsi nedbesinin 4 yanına intradermal olarak enjekte edilir. Sentinel lenf noduna drene olan afferent lenfatik kanallar görünür hale gelir. Drenajın olduğu tüm lenfatik istasyonlar belirlenir, SLN'lar ayırt edilir ve deri üzerindeki izdüşümü boya ile işaretlenir. 2-4 saat sonra geç görüntüler alınır. Lenfosintigrafi SLN'nun lokalizasyonunu göstermesi yanında SLN sayısını, lenf bölgesinde görünür lenf bezi sayısını, orta hat lokalizasyonlarında drenaj istikametini ve drenaj yolunda tutulmaları (intransit metastaz) da gösterir.

Sadece mavi boya kullanılarak SLN biyopsisi yaptığımız 16 hastada yöntemin yukarda sözü edilen zorlukları ile karşılaşmış, afferent lenfatikler önce bulunmuş ve bu kanallar izlenerek SLN tesbit edilmiştir. Preoperatif lenfosintigrafi ya-

pılan ve SLN'nun deri üzerindeki izdüşümü renkli kalem ile işaretlenen hastalarda, lenf bölgesinde insizyon önceki işaret üzerinden yapılmış, daha kısa insizyon kullanılmış ve SLN daha kolay bulunmuştur. 37 olguluk seride yöntemin başarı oranı % 89.19'dur.

Daha yenilerde primer tümör çevresine technetium -99m-labeled sulfur kolloid enjeksiyonu ve el gamma probu kullanarak SLN'nun lokalize edildiği yöntem tanımlanmıştır

Intraoperatif lenfosintigrafi kullanımının daha az disseksiyon ile SLN'nun lokalize edilmesine olanak sağladığını ifade edilmektedir. Radyokolloid enjeksiyonu ameliyat masasında da yapılabilir, ancak tercih edilen preoperatif dönemde yapılması ve eksternal kamera ile imaj alınmasıdır, bu uygulama özellikle orta hat tümörlerinde, ameliyat planlamasına yardımcı olacaktır.

Radyokolloidin introperatif kullanılması halinde; Technetium -99m-labelled sulfur colloid'in yaklaşık 400 mCi'si % 1 sulu solusyondaki 0.5-1.0 ml isosulphan blue kombine edilir ve primer lezyon veya biyopsi nedbesinin 4 tarafına enjekte edilir. Enjeksiyon bölgesine masaj yapılır ve lezyonun olduğu bölge mümkün ise yukarı kaldırılır. Preoperatif sintigrafi verilerine göre lenfatik drenaj bölgesine ya da bölgelerine yönelinir. El gamma probu ile deri üzerinde saniyede en çok aktivite sayılan bölge belirlenir ve bu değerlerin ameliyat öncesi lenfosintigrafi sırasında deri üzerinde mavi boya ile çizilen SLN işaretine uyup uymadığına bakılır. Aktivitenin en fazla olduğu bölgeye 2-4 cm bir insizyon yapılır. Mavi boya ile boyanan afferent lenfatik ve soluk mavi boyanan SLN bulunur. Vital boya kullanılmasında vaz geçilmemelidir. Boya ameliyat masraflarına minimal etki yapar, disseksiyona görsel bir zemin yaratarak SLN'nun bulunmasına yardımcı olur. İn vivo olarak saniyedeki radyoaktivite sayılır. Maviye boyanan bütün lenf ganglionları çıkarılır ve SLN olarak adlandırılır. Ayrıca ilave olarak boyanmayan fakat radyoaktivite tesbit edilen sıcak nodlar çıkarılır ve SLN olarak dahil edilir. Kolayca ulaşılıyorsa, boyanmayan, radyoaktivite vermeyen diğer nodlar da çıkarılır, arka alanın radyoaktivitesi tekrar araştırılır. Sıcak nokta aktivitesi saptanırsa (arka alanın % 150'sinden fazla) SLN'nun lokalizasyonu ve çıkarılması için disseksiyona devam edilir. Bilahare yara kapatılır, Primer lezyonun geniş lokal eksizyonu yapılır. SLN ve komşu nodlar çıkarıldıktan sonra tekrar radyoaktivitesi ölçülür ve kaydedilir. Tüm bu işlemler eğer mümkünse lokal anestezi ile yapılabilir ve hastaların çoğu aynı gün evine gönderilebilir.

Bazı hastalara geç yani radyoaktif madde enjeksiyonundan yaklaşık 4 saat sonra intraoperatif lenfatik haritalama yapılabilir. Bu hastaların lenfosintigrafileleri ameliyat sabahı yapılır. Radyoaktif madde enjeksiyonu ameliyat sırasında tekrarlanmaz. Bu yöntemi vital boya ile birlikte uyguladığımız ve çalışmaya dahil edilmeyen 5 olguda ( 2 baş-boyun, 1 inguinal bölge, 1 kol ve 1 gövde lokalizasyonu), SLN'ları ve nonsentinel lenf nodları daha sınırlı bir disseksiyon ile ve da-



ha çok sayıda NSLN ekstirpe edilmiştir. Yöntem 5 hastanın tamamında başarılı olmuştur.

Albertini ve ark, 106 hastanın 129 lenf bezi bölgesinde vital boya ve gamma probe kullanarak sentinel lenf nodu biyopsisi yapmışlardır. 129 lenf bezi bölgesinden 200 SLN ve 142 nonsentinel lenf bezi ekstirpe etmişler, 106 hastanın 16 sında SLN'unda metastaz saptanmış ve bu hastalara lenf nodu disseksiyonu yapılmıştır. SLN'nu bulma oranı % 96'dır.

Morton ve ark, Ross ve ark, Reintgen ve ark, malign melanomlu hastalarda SLN biyopsisinin, lenf bezleri bölgesindeki metastaz konusunda yüksek tahmin değeri olduğunu, histolojik olarak negatif SLN'lu hastalarda, aynı lenf bölgesinde % 2'den daha az oranda lenf bezi metastazı geliştiğini bildirmişlerdir.

Bu çalışmaya dahil ettiğimiz ve SLN'nda mikrometastaz saptanmayan olgularımızda takip sürecinde lenf bölgesinde metastaz saptanmamıştır.

Sentinel lenf nodu biyopsisi, ELND'nuna kıyasla çok daha az invazivdir, morbiditesi çok daha az olan bir cerrahi işlemdir. Hekim ve hasta tanı zamanında lenf bezlerinin durumundan haberdar olacaktır. Bölgesel lenfatiklerin durumunu belirlemeye yönelik SLN biyopsisi tekniği ile, primer lezyonun geniş eksizyonu ve lenf ganglionlarını klinik izlenmesi konusunda karşılaştırmalı çok merkezli çalışmalar devam etmektedir (multicenter selective lymphadenectomy Trial. National Cancer Institute Grant No.PO1 CA29605-12.) Bu çok merkezli prospektif randomize çalışma, selektif lenfadenektomi ve SLN biyopsisinin sağkalım avantajını gösterirse melanomlu hastaların cerrahi tedavisi uniform ve rasyonel hale gelecektir.

## MALİGN MELANOMLARDA LENF NODLARININ SİNTİGRAFİK TETKİKİ

Doç. Dr. Ayşe MUDUN

İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı

---

**S**on yıllarda görülme sıklığı giderek artan habis deri tümörü Melanomda, bölgesel lenf bezi tutulumları hastalığın seyrini aydınlatmada önemli bir prognostik faktördür. Lenf bezi tutulumu son yıllarda yararı tartışmalı olarak gündemde olan elektif lenf bezi diseksiyonu yapılarak anlaşılmaktadır.

Deri melanomları vücudun her yerinde olabilir. Alt ve üst ekstremitelerde melanomlarının beklenen lenfatik drenaj bölgeleri genellikle aksillar ve inguinal lenfatik yataklar olmakla beraber, baş-boyun ve gövde melanomlarında lenfatik drenajlar beklenmedik bölgelere olabilmektedir. Lenfatik drenaj bölgelerindeki çeşitlilik ve beklenen klasik lenfatik yönler akış olmaması nedeniyle ameliyat öncesi yapılacak bir lenfosintigrafi cerraha adeta bir yol haritası gibi yardımcı olmaktadır. Yapılan çalışmalara göre lenfosintigrafi yöntemiyle bilinen klasik bölgesel drenaj yönlerine göre, çok daha fazla beklenmedik drenaj yönleri saptanmıştır ki bu da ciltteki lenfatik akımın bireyden bireye değiştiğine işaret etmektedir<sup>1</sup>. Örn. baş-boyun tümörlerinde melanomun lenfatik drenajı beklenene göre % 63-84 değişiklik gösterirken, gövde melanomlarında lenfatik drenaj genellikle beklenen klasik yönlerden % 32-35 oranında farklılık göstermektedir<sup>2-4</sup>. Bu da cerrahın bu hastalarda yaklaşımını % 30-62 oranında değiştirmektedir<sup>2-6</sup>. Özellikle gövde lezyonları tek bir bölgesel lenfatik yerine hem sağ, hem sol vücut yarısına drenaj olabilirken, yine hem alt hem de üst vücut bölgesine drenaj ola-

bilir. Bizim yaptığımız bir çalışmada da alt ekstremitte ayak lezyonunda inguinalden önce popliteal bölgeye ve yine el sırtındaki lezyondan dirseğe lenfatik drenaj ve lenf bezi tutulumu görülmüştür<sup>7</sup>. Ayakta lezyonu olan hastada popliteadaki lenf bezini cerrah çıkarmış ve burada mikro metastaz saptanmıştır.

### Lenfosintigrafi Nedir? Nasıl Yapılır?

Lenfosintigrafi lenf bezlerinin görüntülenmesini sağlayan bir nükleer tıp yöntemidir. Nükleer Tıpta görüntülemeye radyoaktif maddelerin gama ışınlarından yararlanır. Lenfosintigrafide kullanılan radyoaktif madde Teknesyum 99m'dir. Bu radyoaktif madde, lenf bezleri tarafından yakalanabilecek büyüklükte kolloidal maddelerle (sülfür kolloid gibi) işaretlenerek primer lezyon veya eksizyonel biyopsi çevresinden 4 kadrandan intradermal veya subdermal yoldan enjekte edilir. Enjekte edilen kolloidin ideal partikül çapı 20- 200 nm olmalıdır.

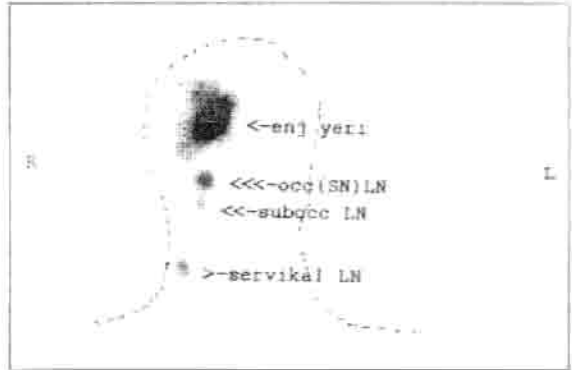
### Çekim Tekniği

Subdermal veya intradermal enjeksiyon gama ışınlarını görüntüleyen gama kamera adı verilen büyük bir cihaz altında yapılır. Bu sayede yüksek akım hızı olan cilt lenfatik kanalları görüntülenebilir hale gelir. On dakikalık dinamik görüntülerden sonra radiokolloidin lenf bezlerinde birikimi için 2 saat beklenir. Enjeksiyondan sonraki 2. saatte beklenen lenfatik drenaj bölgelerinden 10 dakika süren statik görüntüler alınır.

Alınan görüntülerde ilgili aksiller, inguinal veya diğer bölgelerde lenf bezlerinin görünüp görünmediği incelenir.

### Sintigrafik Yorum

Normalde lenf bezleri radyokolloidi tutarak görünür hale gelirler. Eğer lenf bezinin büyük bir kısmı tümör ile işgal edilmişse lenfoid doku normal fagositoz fonksiyonu yitireceği için radyoaktif olarak görülemez. Ancak, sadece mikrome-



*Resim 1: Kranyumda oksipitoparietal saçlı deride melanomu olan bir hastanın lenfosintigrafisi. Görüntüler posterjordardan alınmıştır. Enjeksiyon yerinin hemen altında sentinel lenf bezi yoğun ve fokal olarak aktivite tutuğu göstermektedir (3'lü ok işareti). Hemen altında non-sentinel bir lenf bezi daha az yoğun olarak aktivite tutuğu göstermektedir. Daha aşağıda ise sol servikal 1 adet sentinel lenf bezi görülmektedir.*

tastaz varsa halen bezin büyük bir kısmında normal fonksiyon olacağından lenf bezi sintigrafik olarak görülecektir (Resim 1 ve 2).

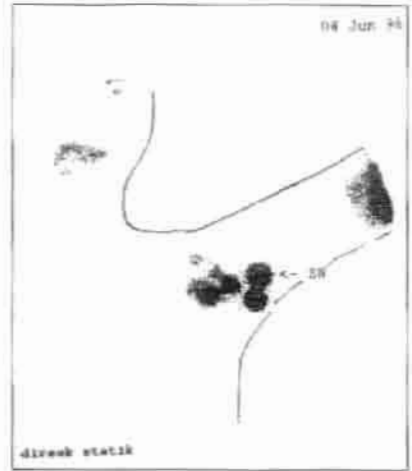
### Sentinel Lenf Bezi Kavramı

Varsayılan hipoteze göre melanom, bölgesel lenf bezlerine belli bir sıra ile yayılır. İlk ulaştığı lenf bezinin lezyona en yakında olan lenf bezi olduğu kabul edilmektedir. Bu lenf bezine "haberci-gözcü" anlamına gelen "sentinel" lenf bezi denilmektedir. Buna göre eğer sentinel lenf bezinde tümör yoksa bezin bulunduğu yataktaki diğer lenf bezlerinin de tümörsüz olduğu düşünülmektedir. Eğer melanomun ilk ulaştığı lenf bezinde metastaz araştırması yapılabilirse hastalığın gidiği ve riski hakkında bir fikir sahibi olunabilir.

Melanomda son yıllara kadar olan tedavi lezyonun geniş ekzizyonu ve elektif olarak bölgesel lenf diseksiyonu uygulaması idi. Ancak özellikle klinik evre I- II hastalarda bölgesel lenf bezi tutulumu % 20 den azdır<sup>8-9</sup>.

Buna göre klasik cerrahi tedavi yaklaşımında % 80'den fazla hastaya gereksiz olarak bölgesel lenf bezi diseksiyonu yapılmaktadır. Bölgesel lenf diseksiyonunun lenf ödem, enfeksiyon, geç yara iyileşmesi gibi morbiditesi vardır.

Sentinel lenf nodu biopsisi bölgesel-lenf diseksiyonu yapılmaksızın metastazları saptamada ve dolayısı ile tedavi yaklaşımını belirlemede çok yardımcı olmaktadır. Evre I-2 hastalarda bölgesel tutulumun % 20 den az olması nedeniyle bu gereksiz lenf bezi diseksiyonuna bağlı morbiditeden kurtulunmuş olacaktır. Bu amaçla ilk kez Morton ve ark. melanom çevresine intradermal enjeksiyon ile sentinel lenf bezini gösteren mavi boya yöntemini geliştirmişlerdir<sup>10</sup>. Buna göre geniş ekzizyon seansında lezyon bölgesinden intradermal olarak enjekte edilen izosulfan mavisi bölgesel lenfatik kanallardan geçerek ilk lenf bezine (sentinel lenf bezi) varır. Ve lenf bezini maviye boyar. Mavi boyanan lenf bezi cerrah tarafından görünür hale gelmiş olur ve çıkarılır. Biopsi- patoloji sonucuna göre cerrahi yaklaşım belirlenir. Bu yöntem kolay gibi görünmekle beraber belli bir öğrenme süresini gerektirir. Bir cerrahın mavi boya ile sentinel lenf bezini çıkaramadaki başarısı vaka sayısı arttıkça artar. İşlem esnasında da mavi boya kanallardan çok hızlı geçebilir. Ayrıca canlı bir doku ortamında mavi-mor boyanmış



Resim 2: Sol dirsek arkasında melanomu olan bir hastanın lenfosintigrafisi. Sağda dirsekteki enjeksiyon yeri görülüyor. Hastanın aksilla bölgesinde enjeksiyon yerine en yakın olan fokal aktivite tutuğu sentinel lenf bezi olarak işaretlenmiştir. Diğer fokal aktivite tutuşları aksilladaki non-sentinel lenf bezleridir.

bezi görmek de tecrübe istemektedir. İşte bu noktada lenfosintigrafi sentinel lenf bezini bulmada yardımcı olabilir. Radyokolloidin mavi boyaya göre lenf bezinde daha uzun kalması ve cerrahi olarak kullanılabilen bir gama ışını detektörünün (gama prob) kullanılması lenfosintigrafi ile lenf bezinin daha kesin olarak bulunmasına olanak kılmaktadır. Bu yöntemi melanomlarda ilk kez Alex ve ark.<sup>11</sup> hayvanlar üzerinde denemiş ve mavi boyaya alınan sonuçlara benzer sonuçlar almışlardır. Daha sonra bu konuda pek çok çalışma yapılmıştır. çeşitli çalışmalarda gama detektörü probun sentinel lenf bezini bulma hassasiyeti % 92-96 olarak bulunmuştur<sup>12,14</sup>. Gama probe ile yapılan bir çalışmada probun sentinel bezi göstermedeki geçerliliği araştırılmıştır. Buna göre sentinel bezdeki sayımlar ve sentinel olmayan lenf bezlerindeki sayımlar ve ayrıca çevre dokudaki gama sayımları ölçülmüş ve sentinel bezlerdeki ortalama sayımın sentinel olmayan lenf bezlerindeki sayımlardan anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu görülmüştür<sup>15</sup>.

Eğer sentinel bez metastaz içeriyorsa ne olur? Lenfosintigrafi ile gösterilen sentinel lenf bezinde ileri derecede metastaz varsa ve bez tümör tarafından yoğun bir şekilde işgal edilmişse ve radyokolloidi fagosite edecek normal lenf dokusu kalmamışsa sintigrafide sentinel lenf bezi görülmeyebilir yani atlanabilir (yalancı negatif sentinel bez görüntülenmesi). Ancak bu şekilde metastaz içeren lenf bezleri genellikle klinik olarak veya cerrahi sırasında palpe edilirler. Burada sintigrafi ile sentinel bezin gösterilip bulunmasındaki amaç varsa mikrometastazları yakalamaktır. Mikrometastaz içeren lenf bezinde hala normal doku ve fonksiyon olacağından enjekte edilen radyofarmasötüğü yakalar ve sintigrafik olarak görülür. Bundan sonraki aşamada patoloğa önemli görevler düşmektedir. Ayaktan poliklinikte biyopsi şeklinde eksize edilebilen sentinel lenf bezlerinin patolojik incelemesi hastaya yaklaşımı belirleyecektir. Burada lenf bezinden çok sayıda kesit alınması halen elde bulunan rutin ve immünohistokimyasal tekniklerle çok dikkatli bir şekilde incelenmesi gerekmektedir. İmmünohistokimyasal teknikler rutin boyamalara göre daha hassastır. Son yıllarda bundan daha da hassas olan PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) adı verilen yöntemle 1 milyonda 1 tane anormal hücre gösterilebilmektedir. Ancak bu, kesin sonuçları henüz belli olmayan, araştırma inceleme safhasında bir tekniktir. Bu konuda halen ileri araştırmalar yapılmaktadır.

Lenfosintigrafinin bir problemi de daha önce operasyon geçirmiş hastalarda ciltteki lenfatik akımın yön değiştirmesine bağlı beklenmedik sonuçlardır. Örneğin ameliyat sonrası yapılan lenfosintigrafilerde değişen akıma bağlı olarak sentinel lenf bezi sayısı, lenfatik drenaj bölge sayısı artar. Bu da testin doğruluğunu azaltabilir. Skip (sıçrayan) metastaz artabilir, yalancı negatif sentinel lenf bezleri (metastaza uğradığı için görülemeyen) olabilir<sup>16</sup>. Melanomda sentinel lenf bezi haritalamasında en yüksek başarı oranı konservatif ekzisyonel biyopsi yapılan hastalardır.

Bu konuda ilk ileriye dönük yayınlar literatürde görülmeye başlanmıştır. Geogel ve ark. intermediate kalınlıkta melanomlu 68 hastayı lenf bezi diseksiyonu yapmadan gama prob ile sentinel bez biyopsisi sonuçlarına göre 22 ay izlemiştir. Tüm hastalarda sentinel lenf bezini bulmuşlardır. Sentinel bezi tümör pozitif olan hastalarda lenf diseksiyonu yapılmış, sentinel bezi negatif olan % 3 hastada lenf bezinde nüks, % 3 hastada ise sistemik hastalık gelişmiştir<sup>17</sup>. Çalışmacılar gama probe sentinel lenf biyopsisinin yüksek teknik başarı ile uygulanabileceğini, hata oranının düşük, yüksek doğrulukta bir test olduğunu ifade etmişlerdir.

Sonuç olarak özetleyecek olursak;

Malign melanomlarda lenfosintigrafi çok değerli bir yöntemdir. Birincisi özellikle baş boyun ve gövde melanomu gibi beklenmedik lenfatik drenaj yönleri gösterilebilen lezyonlarda o hasta için doğru bölgesel lenfatik bezleri saptayarak cerraha hangi bölgeden lenfatik ekzisyon yapacağı konusunda harita görevi görür.

İkincisi son yıllardaki yeni yaklaşım olan küçük evreli ve klinik olarak palpable lenf bezi olmayan hastalarda gereksiz bölgesel lenf bezi diseksiyonunu elimine etmek için yapılan sentinel lenf bezi biopsisinin alt yapısını oluşturmaktadır ki lenfosintigrafi ve gama cerrahi probe sayesinde sentinel lenf bezi direkt ve kolay bir şekilde bulunabilmektedir.

Bu yeni teknolojiler daha etkili ve güvenilir bir şekilde bu hastalara yaklaşımı kolaylaştıracaktır. Cerrahların büyük bir çoğunluğu evre I hastalık ve gizli lenf metastazı olan hastaların elektif lenf bezi diseksiyonundan en çok yararlanacak grup olduğunu düşünmektedir. Bu nedenle minimal invazif evre I-2 hastalarda cerrahi öncesi lenfosintigrafi ve cerrahi gama prob ile sentinel lenf biyopsisi hasta adına yararlı olacaktır.

### Kaynaklar:

- 1- Norman J, Cruse CW, Espinosa C, et al. Redefinition of cutaneous lymphatic drainage with the use of lymphoscintigraphy for malignant melanoma. *Am J Surg* 1991;162:432-437.
- 2- Fisher AB, Lewis VL, Griffith BH, Spies W. The role of cutaneous lymphoscintigraphy in determining regional lymph node drainage of truncal melanomas. *Ann Plast Surg* 1992;28:506-510.
- 3- Berman C, Norman J, Cruse CW, Reintgen DS, Clark RA. Lymphoscintigraphy in malignant melanoma. *Ann Plast Surg* 1992;28:29-32.
- 4- Norman J, Wells K, Kearney R, Cruse CW, Berman C, Reintgen D. Identification of lymphatic drainage basins in patients with cutaneous melanoma. *Semin Surg Oncol* 1993; 9:224-227.
- 5- Wells K, Cruse CW, Daniels S, Berman C, Norman J, Reintgen D. The use of lymphoscintigraphy in melanoma of the head and neck. *Plast Re-*

- constr Surg 1994;93:757-761.
- 6- Uren RF, Hofman-Giles RB, Shaw HM, Thompson JF, McCarthy WH. Lymphoscintigraphy in high risk melanoma of the trunk: predicting draining node groups, defining lymphatic channels and locating the sentinel node. *J Nucl Med* 1993; 34:1435-1440.
  - 7- Aygen M, Kurul S, Mudun A, Çamlıca H, Aydınler A, Cantez S. Malign Melanomalı hastalarda intraoperatif mavi boya ve Lenfosintigrafinin sentinel lenf nodu tayininde yeri. *Turkish Journal of Nuclear Medicine* 1999, 8; 17.
  - 8- Day CL, Lew RA. Malignant melanoma prognostic factors: elective lymph node dissection. *J Dermatol Surg. Onc.* 1985; 11; 233-239
  - 9- Lingham MK, Mackie RM, McKay AJ. Intraoperative Identification of Sentinel Lymph node in Patients with Malignant Melanoma. *British Journal of Cancer* 1997; 75: 1505-1508.
  - 10- Morton DL, Wen DR, Cochran AJ. Management of early stage melanoma by intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy. *Surg Oncol Clin North Am* 1992; 1: 247-259
  - 11- Alex JC, Krag DN. Gamma probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol* 1993; 2:137-143.
  - 12- Bostick P., Essner R., Sarantou T. et al. Intraoperative Lymphatic Mapping for Early-Stage Melanoma of the Head and Neck. *The American Journal of Surgery* volume 174 November 1997, 536-539.
  - 13- Bongers V, Borel Rinkes IHM, Barneveld PC, et al. Towards quality assurance of the sentinel node procedure in malignant melanoma patients: a single institution evaluation and european survey. *Eur J Nucl Med* 1999; 26:84-50
  - 14- Mudun A., Murray D. R., Herda S.C. et al. Early Stage Melanoma: Lymphoscintigraphy, Reproducibility of Sentinel Node Detection, and Effectiveness of the Intraoperative Gamma Probe. *Radiology* 1996; 199: 171-175.
  - 15- Kapteijin B.A.E, Nieweg O.E., Muller S.H. et al. Validation of Gamma Probe Detection of the Sentinel Node in Melanoma. *J Nucl Med* 1997; 38:362-366.
  - 16- Reintgen D. The role of Lymphoscintigraphy in Lymphatic Mapping for Melanoma and Breast Cancer.
  - 17- Gogel BM, Kuhn JA, Ferry KM et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma. *AM J Surg* 1998; 176:544-7

## FOTOTERAPİ ALTERNATİFLERİ

Prof. Dr. A. Şebnem ÖZKAN, Uzm. Dr. Cüneyt SOYAL  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dermatoloji Anabilim Dalı

**Y**eryüzündeki yaşamın devamı ve gelişimi için gerekli olan güneş ışınları spektrumu çok çeşitli bölgelerden oluşmaktadır. Elektromanyetik spektrum; küçük bir bölümünü kapsayan ultraviyoleet radyasyonunun yanı sıra radyodalgaları, mikrodalgalar, infrared radyasyon (ısı), görünür ışık, X ışınları ve gamma ışınlarını da içermektedir. Dalga boyları ile karakterize olan bu bölümlerden ultraviyoleet (UV); 400 ile 100 nanometre arasındadır (Tablo 1). Bu bölümde bile radyasyonun biyolojik etkileri dalga boylarına göre değişiklik gösterdiğinden ultraviyoleet kendi içinde de 3 bölüme ayrılmaktadır: UVA: 400-315 nm (UVA I; 400-340 nm; UVA II; (340-315 nm), UVB: 315 – 280 nm, UVC: 280-200 nm.

**Tablo 1 : UV Spektrumu**

ULTRAVİYOLET (100 – 400 nm)			
Vakum UV	UVC 200-280 nm	UVB 280-315 nm	UVA 315-400 nm.
			UVA II 315-340 nm.      UVA I 340-400 nm



Yüzyılımızın başlangıcından bir süre öncesine dek bu radyasyonun tek kaynağı güneşken zamanla çok çeşitli yapay radyasyon kaynakları geliştirilerek değişik amaçlara yönelik kullanım alanları bulmuştur. Deri sıyrıklarının sağaltımında yapay radyasyon kaynakları ilk olarak lupus vulgariste kullanılmaya başlanmıştır. Ardından psoriasis olgularında yapılan gözlemler güneş ışınlarının faydalarını ortaya koymuş ve yaklaşık altmış yıldır bu olgularda fototerapi ve fotokemoterapi en büyük indikasyon alanını bulmuştur.<sup>2,5,8</sup>

Deri sıyrıklarında ultraviyoleet radyasyonunun eksogen bir ışığa duyarlandırıcı kullanılmadan tek başına terapötik amaçla kullanımı anlamına gelen "fototerapi" terimi son yıllarda floresan lambalardan sağlanan yapay UVB, tek başına geniş bant UVA, UVA I, UVA ile UVB kombinasyonlarının uygulamalarını da içermektedir.<sup>3</sup>

Fototerapinin etkileri endogen kromoforların radyasyonu absorbe etmesiyle gelişir. UVB için en iyi bilinen kromofor nükleer DNA'dır. Nükleotidleri tarafından UV'nin absorpsiyonu ile DNA fotoürünleri gelişir (Prymidine dimer). UV radyasyonunun birçok biyolojik etkileri bu özgün DNA fotoürünleriyle ilişkilidir. Hücre siklusu üzerine etkilerinin yanısıra prostoglandin salınımına etkilidirler ve sitokin ekspresyonu ile sekresyonunu değiştirebilirler. IV'nin immunsupresyon ve fototoksik sistemik simptomlarının oluşumunda interlökin 6 ve 10 önemli role sahiptir. Bu etkiler de terapötik etkiler ve yan etkiler için önemlidir. Son yıllarda UV'nin hücrede nükleer DNA hasarından bağımsız olarak moleküler düzeyde başka etkiler oluşturduğu, ayrıca her hastalıkta farklı bir birincil sellüler hedefin varlığı ortaya atılmaktadır.

Örneğin, psoriasisde hastalığın akitivitesinin supresyonunda sitokin ekspresyonundaki değişiklikler ve hücre siklusundaki duraklamaların yanı sıra, epidermal keratinositler ve kutan limfositlerin her ikisinin birden UVB'nin hedefleri olabileceği öne sürülmektedir.<sup>3</sup>

Fototerapide dalga boyunun fonksiyonu ile ilişkili olarak psoriasis üzerinde etkinlik "Psoriasis için etki spektrumu" terimi ile belirlenmektedir. Lezyonsuz alanlardaki eritem fototerapi için sınırlayıcı bir faktör olduğundan minimal eritem oluşturarak maksimal terapötik etki ortaya çıkarmak esastır.<sup>3</sup>

### **Fototerapide Çeşitlilik**

Geniş Bant UVB kaynakları olarak değişik lambalar (Philips TL 12; 280-350 nm, 305 nm.de pik, Sylvania; 290- 310 nm vs. gibi) kullanılmaktadır. Başta psoriasis olmak üzere çok çeşitli dermatozlarda (Tablo 2) kullanım alanı bulan bu tarz fototerapide uygulamalar genellikle minimal eritem dozunun (MED) % 70 veya % 80'i ile başlatılmakta, eritem gelişimine göre doz düzenlenerek (Eritem yoksa % 40'lık, hafif eritem varsa % 20'lik artışlarla) haftada 2-5 uygulama ile total remisyon dek sürdürülmektedir.<sup>3,5,6</sup>

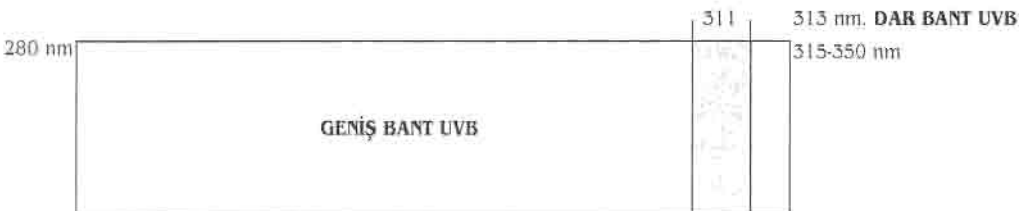
**Tablo 2: Geniş Bant UVB kullanımı**

Psoriasis
Fotodermatozlar
Polimorf ışık erupsiyonu
Aktinik prurigo
Hydroa vaksiniforme
Kronik aktinik dermatit
Solar urtikarya
Atopik dermatit
Generalize ekzema
Pruritus (Diyabet, üremi, primer biliyer siroz)
Parapsoriasis
Eozinofilik pustular follikulit
HIV ile birlikte pruritik papular erupsionlar
Pitiriazis rozea
Subkorneal pustular dermatoz

Karsinogenetik etkisi iyi bilinmesine rağmen bu konudaki potansiyeli net olarak çizilebilmiş değildir.<sup>3</sup>

### **Dar bant UVB Fototerapisi (311 + 2nm)**

1976 yılında FISHER psoriasis fototerapisinde tek başına UVB'nin kullanılabilirliğini ve en etkin dalga boyunun 313 nm. olduğunu ortaya koymuş, bundan sonraki araştırmacılar 296 nm. den daha kısa dalga boylarının (280 nm. altı; UVC) ve 313 nm. den daha uzun dalga boylarının pratik olarak etkisizliğini bildirmişlerdir.<sup>2-7,8</sup> Bu bulgular etkin birkaç dalga boyuna sınırlı ışık yayan floresan lambalarının geliştirilmesine neden olmuştur (Tablo 3).

**Tablo 3. Fototerapide UVB formları**

1984 yılında Van Weelden ve Van Der Leun daha sonraları Philips TL01 olarak dizayn edilen 311-312 nm. de pik yapan dar bant floresan lambalarını geliştirmişlerdir.<sup>9</sup> 1986'da AMLONG ve ark. nin psoriasis fototerapisinde en uygun bölgenin 304 ile 314 nm arası olduğunu bildirmelerinden sonra yeni lambalar daha hızlı bir gelişme sürecine girmiştir. İskoçya'dan 52 olguluk bir seride yeni UVB kaynağı ile daha az yanma hissi ve uzun remisyon süresi bildirilmiştir. Ancak tüplerin düşük yoğunlukta olmaları (40 W2) tedavi süresinin daha da uzamasına neden olmuş ve dolayısıyla daha pahalıya mal olmuştur.<sup>2</sup>

İzleyen yıllarda GREEN ve ark. 311 nm.lik UVB lambalarıyla uzun remisyon süresi bildirirken 1989 yılında LARKÖ, geniş bant (Philips TL 12; 280-350 nm) ve dar bant (Philips TL01) lambaları karşılaştırmış, TL01 ile biraz daha iyi sonuçlar bildirmiş ancak tedavi süresi iki misli olmuştur.<sup>10, 11</sup> Aynı yıl KARVONEN ve ark. Ingram rejimi ile birlikte bu iki lambayı karşılaştırmış, dar bant UV'nin de geniş bant kadar etkin olduğunu bildirmişlerdir.<sup>12</sup> 1990 yılında VAN WEELDEN ve ark. dar bant ile PUVA'nın (Philips TL09) karşılaştırmasını yapmışlardır ve en az PUVA kadar etkin olduğunu ve muhtemelen daha az karsinogenik olduğunu öne sürmüşlerdir. Dar bant UVB tedavisinin gövdedeki lezyonlarda, PUVA'nın ise ekstremitelerdeki lezyonlarda daha üstün olduğu vurgulanmıştır.<sup>8</sup> PICOT 1992 yılında yine iki lambanın karşılaştırmasını yaptığı çalışmada yeni dar bant UV'nin daha efektif ve daha emniyetli olduğunu bildirmiştir.<sup>13</sup>

Dar bant ultraviyoleğin kullanımıyla tedavi süresinin iki misline çıkıyor olması yeni arayışları getirmiş, Philips TL01 lambalarının yüksek yoğunluklu 100 W.lık yeni versiyonları geliştirilmiş böylece tedavi süresi kısaltılmıştır.<sup>2</sup>

Bu arada kombine tedavilerle ilgili çalışmalar da sürdürülmüştür. STORBECK ve ark. bu lambaların geniş bantlara terapötik üstünlüğünü ortaya koydukları çalışmalarında ultraviyoletden sonra antralin ilave edilen olgularda etkinin arttığını gözlemlemişlerdir.<sup>2</sup> KERSCHER ve ark. kalsipotriol ile dar bant UVB tedavisinin tek başına kalsipotriolden daha etkin olduğunu,<sup>14</sup> BOURKE ve ark. kombine tedavinin hem tek başına kalsipotriolden hem de tek başına dar bant UVB'den daha etkin olduğunu belirtmişlerdir.<sup>15</sup> DUTZ ve ark. kombinasyonda kalsipotriolun antraline kıyasla daha az iritasyon yaptığını ve biraz daha etkin olduğunu bildirmişlerdir.<sup>16</sup>

ORTEL ve ark., SAKUNTABHAI ve ark. dar bant UVB, oral psoralen ile birlikte uygulandığında eritematogenik, pigmentogenik ve terapötik etkinliğinin arttığını bildirmişlerdir.<sup>17, 18</sup> BERKER ve ark. da benzer şekilde psoralen + UVB'nin PUVA kadar etkin olduğunu belirlemişler, iyileşme için gerekli kümülatif doz UVB ile tedavi edilen olgularda belirgin şekilde az bulunmuştur.<sup>19</sup> CALVAZARA PINTON banyo ile psoralen sensitizasyonundan sonra dar bant UVB ile UVA kombine tedavisi uygulamışlar ve bu kombinasyonun hem fototoksik hem terapötik etkilerde sinerjistik olduğunu saptamışlardır.<sup>20</sup>

HOFER ve ark. vücudun bir yarısına MED'nun % 70'i ile diğer yarısına % 35'i ile tedaviye başlamışlar, dar bant UVB eritemogenik dozuna yakın dozla başlanılarda diğer gruptan daha hızlı bir iyileşme saptanmış ancak daha fazla kümülatif doz gerektirmiştir. Dolayısıyla uzak eritemogenik 311 nm UVB tedavisinin de psoriasisde etkin olduğu, daha az kümülatif doz gerektirdiği ve daha az karsinogenik risk taşıyabileceği vurgulanmış ve sonuçlar GEORGE ve ark.nın çalışmalarını desteklemiştir.<sup>21, 22</sup>

Tüm bu çalışmaların sonunda dar bant UVB'nin geniş bantlara kıyasla daha etkin ve muhtemelen de daha emniyetli olduğu görüşü güç kazanırken karsinogenezde etkileri konuyla ilgili çalışmaların ayrı bir boyutunu oluşturmuştur. 1991'de FLINDT HANSEN ve ark. bu yeni lambaların farelerde geniş bant UV'den daha erken dönemde tumor gelişimine neden olduğunu bildirmişler ve güçlü karsinogenik potansiyel üzerinde durmuşlardır.<sup>23</sup> 1995'de GIBBS ve ark. deri tümörü oluşturmaya gerekli kümülatif geniş bant UVB'nin dar banttan belirgin şekilde daha düşük olduğunu bildirirken, 1994'de WULF ve ark. 311 nm UVB kaynaklarından alınan eritemogenik dozların geniş bantlardan daha karsinogenik olduğunu belirlemişler, benzer şekilde LEENUTAPHONG ve ark. eşit eritemogenik dozlar verildiğinde TL01 lambalarının daha karsinogenik olabileceği bildirmişlerdir.<sup>24, 25, 26</sup> Ayrıca hayvanlardan elde edilen verilerin analizleri dar bant UVB'nin geniş bant UVB'den daha karsinogenik olduğunu göstermektedir.<sup>27</sup> UVB tedavisinin oluşturduğu immunosupresyon ve deri kanserlerinin induksiyonu ile ilgili olarak cis-urocanic asit (cisUCA), TNF alfa, IL 10 çalışılmış, UVB'den sonra cisUCA ve TNF alfa konsantrasyonlarında belirgin artış, IL10 konsantrasyonunda hafif bir artışın olduğu belirlenmiştir. Bu çalışma ile UVA1 ve UVB'nin farklı immun cevapları oluşturduğu vurgulanmıştır.<sup>28</sup>

Genel olarak konvansiyonel, geniş bant UVB ile yapılan tedavilerde haftada 2 ile 5 günlük uygulamalar yapılmakta ve hangisinin en iyi olduğu konusu hala cevapsız kalmaktadır. Geniş bant UVB uygulamaları için yapılan bir retrospektif çalışmada haftada 3 ile 5 uygulama arasında önemli bir fark bulunmadığı, haftalık 3 uygulamanın daha iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Dar bant UVB tedavisinin optimum sıklığını belirlemeye yönelik çalışmalardan DAWE ve ark. nın çalışmasında kronik plak tipli psoriasis olgularında haftada 3 kez uygulama tercih edilmiştir.<sup>29</sup>

Dar bant UVB lambaları efektif şekilde eritem oluşturan dalga boylarını (270-300 nm) yaymadıklarından daha az yanma hissi uyandırmakta, psoriasis tedavisinde kümülatif tedavi sayısı daha az olmakta ve daha uzun remisyon süresi sağlamaktadır.<sup>21</sup>

Selektif UV Fototerapisi (SUP): Genellikle Almanya'da kullanılan, 295-330 nm arasında ışık yayan aletlerle yapılan SUP rejimi geniş bant UVB'den daha etkin bulunmuş giderek SUP ile dar bant UVB TL01 lambaları özdeşleşmiştir.<sup>30, 31</sup>

Dar bant UVB de geniş bant gibi esas olarak psoriasis olmak üzere birçok dermatozda kullanılmaktadır. <sup>52, 53, 34, 35, 36, 57, 36, 59</sup> (Tablo 4)

**Tablo 4. Dar Bant UVB kullanımı**

Psoriasis
Fotodermatozlar
Polimorf ışık erupsiyonu
Aktinik prurigo
Hidroa vaksiniforme
İdyopatik solar urtikarya
Kutan porfiriya
Atopik dermatit
Subkorneal pustular dermatoz

Dar bant UVB uygulamaları da geniş bant uygulamalarına benzer şekilde yapılmaktadır. <sup>2, 29</sup> (Tablo 5).

**Tablo 5 : Dar bant UVB Uygulaması**



### UVAB Fototerapisi

UVA ile UVB'nin kombinasyonu (UVAB) atopik ekzemada kullanılmış ve tek başına UVB'den daha etkin bulunmuştur. <sup>40</sup> Ayrıca tek başına UVA'dan da daha iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir. <sup>41</sup> PUVB'nin atopik dermatitte çok sayıda tedavi gerekliliği, sık Rebound gelişimi ve karsinogenik oluşu gibi dezavantajlarının

olduğu, UVAB/UVB tedavisinin ise yan etkisinin daha az ancak etkisinin sınırlı olduğu, haftalarca tedavi gerektirdiği ve genellikle kortikoidlerle kombine uygulandığı bildirilmektedir.<sup>34</sup>

### UVA1 Fototerapisi

UVA1; 340 ile 400 nm. arasında dalga boylarını içermektedir. Atopik dermatide 290 nm.nin altındaki dalga boyları (UVC) psoriasisde olduğu gibi etkisiz bulunurken<sup>42</sup> UVB ile UVA kombinasyonlarının (UVAB) tek başına UVB'den daha etkin olduğunun bildirilmesi<sup>40</sup> bu hastalıkta UVA'nın etkin rolü olduğunu düşündürmüştür ve UVA tek başına uygulanmaya başlanmıştır. KRUTMAN ve ark. atopik dermatitin akut ekzaserbasyon döneminde yüksek doz UVA1 (15 gün, günlük 130 J/cm<sup>2</sup>) ile konvansiyonel UVAB tedavisini karşılaştırmışlar ve UVA1 tedavisini daha etkin bulmuşlardır<sup>43</sup>. 1995 yılında KOWALZICK ve ark. 10 J/cm<sup>2</sup>'nin etkisiz, 50 J/cm<sup>2</sup>'nin iyi sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir.<sup>44</sup> 1998 yılında KRUTMAN ve ark.nın yaptıkları çok merkezli ve randomize çalışmada şiddetli ataklarda yüksek doz UVA1'in etkinliği bir kez daha vurgulanmıştır.<sup>45</sup>

Atopik dermatit dışında UVA 1 tedavisi lokalize sklerodermada da kullanılmaktadır (Tablo 6).

### Tablo 6. UVA1 Fototerapisi kullanımı

Atopik dermatit
Lokalize skleroderma
Dizhidrotik ekzema
Lupus eritematozus
Urtikarya pigmentoza

Lokalize sklerodermada kollagenaz aktivitesinin azalması ile deri fibrozisi geliştiği, UVA1 ile tedavinin dermal fibroblastlarda kollagenaz aktivitesini arttırabileceği düşünülerek bu grup dermatozda kullanılmaya başlanmıştır.<sup>46</sup> STEGE ve ark. UVA 1 etkinliğinin doza bağımlı olduğunu, yüksek dozların etkinliğini bildirirken, KERSCHER ve ark. düşük doz UVA 1'in de oldukça etkin olduğunu vurgulamışlardır.<sup>46,47</sup> Ayrıca çocukluk çağında pansklerotik morfeali bir olguda da düşük doz UVA 1 ile çok iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir.<sup>48</sup> Kronik veziküler dizhidrotik el ekzeması,<sup>49</sup> urtikarya pigmentoza<sup>50</sup> ve lupus eritematozusda<sup>51</sup> da uygulanmış ve etkili sonuçlar bildirilmiştir.

Karsinogenik etkileri az, terapötik etkisi yüksek olan dalga boyu arayışları sürerken ultravioletin kullanım alanı giderek daha geniş bir dermatoz yelpazesine ulaşmaktadır.

### Kaynaklar

1. Diffey BL. Human exposure to ultraviolet radiatin. "Photodermatology" içinde. Editör; Hawk JLM. ARNOLD; A member of the Hodder Headline Group., Oxford University Press Inc., New York Birinci Baskı, 1999, sayfa : 5.
2. Storbeck K, Hölzle E, Schürer N, Lehmann P, Plewig G. Narrow-band UVB (311 nm) versus conventional broad-bant UVB with and without dithranol in phototherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 227-31.
3. Ortel B, Hönigsmann H. Phototherapy and photochemotherapy. "Photodermatology" içinde. Editör; Hawk JLM. ARNOLD; A member of the Hodder Headline Group, Oxford University Press Inc., New York Birinci baskı, 1999 sayfa 223.
4. Paul BS, Larkö O, Swanbeck G, Parrish JA. Therapeutic photomedicine: Phototherapy. "Dermatology in General Medicine" içinde. Editörler; Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. Fourth edition. MacGraw-Hill, Inc. New York St. Louis, London, 1993; sayfa: 1717.
5. Park YK, Park HY, Bang DS, Cho CK. Subcorneal pustular dermatosis treated with phototherapy. *Int. J Dermatol* 1986; 25: 124-6.
6. Jekler J, Diffey B, Larkö O. Ultraviolet radiation dosimetry in phototherapy for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 49-51.
7. Parish JA, Jaenicke KF. Action spectrum for phototherapy of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1981; 76: 359-62.
8. Van Weelden H, Baart de la Faille H, Young E, Van der Leun JC. Comparison of narrow-band UV-B phototherapy and PUVA photochemotherapy in the treatment of psoriasis. *Acta Dermatol Venereol* 1990; 70: 212-215.
9. Van Weelden H, Van der Leun JC. Improving the effectiveness of phototherapy for psoriasis. *Dr J Dermatol* 1984; 11; 484.
10. Green C, Ferguson J, Lakshmi pathi T, Johnson BE. 311 nm. UVB phototherapy; an effective treatment for psoriasis. *Br J Dermatol* 1988; 119: 691-6.
11. Larkö O. Treatment of psoriasis with a new UVB-Lamp. *Acta Dermatol Venereol* 1989; 69; 357-9.
12. Karvanen J, Kokkonen EL, Ruotsalainen E. 311 nm. UVB lamps in the treatment of psoriasis with the Ingram regimen. *Acta Dermatol Venereol* 1989; 69: 82-85.

13. Picot E, Meunier L, Picot-Debeze MC, Peyron JL, Meynadier J. Treatment of psoriasis with a 311 nm UVB lamp. *Br J Dermatol* 1992; 127: 509-12.
14. Kerscher M, Volkenandt M, Plewig G, Lehmann P. Combination phototherapy of psoriasis with calcipotriol and narrow-band UVB (letter). *Lancet* 1993; 342(8876): 923.
15. Bourke JF, Iqbal SJ, Hutchinson PE. The effects of UVB plus calcipotriol on systemic calcium homeostasis in patients with chronic plaque psoriasis. *Clin and Experimental Dermatol* 1997; 22: 259-6.
16. Dutz JP, Lui H. A comparative study of calcipotriol and anthralin for chronic plaque psoriasis in a day care treatment center. *Int J Dermatol* 1998; 37: 51-53.
17. Ortel B, Perl S, Kinacıyan T, Calvazara-Pinton PG, Hönigsmann H. Comparison of narrow-band (311 nm) UVB and broad-band UVA after oral and bath-water 8-methoxypsoralen in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 736-40.
18. Sakuntabhai A, Diffey BL, Farr PM. Response of psoriasis to psoralen-UVB photochemotherapy. *Br J Dermatol* 1993; 128: 296-300.
19. De Berker DAR, Sakuntabhai A, Diffey BL, Matthews JNS, Farr PM. Comparison of psoralen-UVB and psoralen-UVA photochemotherapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 577-81.
20. Calvazara-Pinton P. Narrow band UVB (311 nm) phototherapy and PUVA photochemotherapy: A combination. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 687-90.
21. Hofer A, Fink-Puches R, Kerl H, Wolf P. Comparison of phototherapy with near vs far erythemogenic doses of narrow band ultraviolet B in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1998; 138: 96 - 100.
22. George SA, Collins P, Wainwright N ve ark. Narrow band UVB psoriasis phototherapy: normal vs low (half) dose irradiation regimens. *Br J Dermatol* 1993; 129: 66.
23. Flindt - Hansen H, McFadden N, Eeg-Larsen T, Thune P. Effect of a new Narrow-band UVB lamp on photocarcinogenesis in mice. *Acta Dermatol Venereol* 1991; 71: 245-248.
24. Gibbs NK, Traynor NJ, MacKie RM, et al. The phototumorigenic potential of broad band (270-350 nm) and narrow band (311 - 313 nm) phototherapy sources cannot be predicted by their edematogenic potential in hairless mouse skin. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 359-63.
25. Wulf HC, Hansen AB, Bech Thomsen N. Differences in narrow band ultraviolet B and broad band spectrum ultraviolet photocarcinogenesis in lightly pigmented hairless mice. *Photoderm Photoimmunol Photomed*. 1994; 10: 192-7.



26. Leenutaphong V, Sudtim S. A comparison of erythema efficacy of ultraviolet B irradiation from Philips TL 12 and TL01 lamps. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1998; 14: 112-115.
27. Young AR. Carcinogenicity of UVB phototherapy assessed. *Lancet* 1995; 345: 1431-2.
28. Skov L, Hansen H, Allen M, Villadsen L, Norval M, Barker JNWN, Simon J, Baadsgaard O. Contrasting effects of ultraviolet A1 and ultraviolet B exposure on the induction of tumour necrosis factor - alpha in human skin. *Br J Dermatol* 1998; 138 : 216-220.
29. Dawe RS, Wainwright NJ, Cameron H, Ferguson J. Narrow-band (TL-01) ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis : three or five times weekly treatment? *Br J Dermatol* 1998; 138: 833-39.
30. Tronnier H, Heidbchel H. Zur therapie der psoriasis vulgaris mit ultravioletten strahlen. *Z Hautkr* 1976; 51: 405.
31. Hönigsmann H, Fritsch P, Jaschke E. UV-Therapie der psoriasis. Halbseiten - Vergleich Zwischen oraler photochemotherapie (PUVA) und selektiver UV phototherapie (SUP) *Z Hautkr* 1977; 52: 1078-82.
32. Bisland D, George SA, Gibbs NK, Aitchison T, Jonson BE, Ferguson J. A comparison of narrow band phototherapy (TL01) and photochemotherapy (PUVA) in the management of polymorphic light eruption. *Br J Dermatol* 1993; 129: 708-712.
33. Collins P, Ferguson J. Narrowband UVB (TL-01) phototherapy: an effective preventative treatment of the photodermatoses. *Br J Dermatol* 1995; 132: 956-63.
34. Krutman J, Schopf E. Neurere aspekte der UV-Therapie der atopischen dermatitis. *Hautarzt* 1991; 42 (5): 284-8 C.
35. Collins P, Ferguson J. Narrowband (TL01) UVB air-conditioned phototherapy for atopic eczema in children *Br J Dermatol* 1995; 133: 653-54.
36. Hudson Peacock MJ, Diffey BL, Farr PM Narrowband UVB phototherapy for severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1996; 135: 332.
37. Orton DI, George SA. Subcorneal pustular dermatosis responsive to narrowband (TL 01) UVB phototherapy. *Br J Dermatol* 1997; 137: 149-50.
38. Cameron H, Dawe RS. Subcorneal pustular dermatosis (Sneddon - Wilkinson disease) treated with narrowband (TL 01) UVB phototherapy. *Br J Dermatol* 1997; 137: 150-51.
39. George SA, Bisland DJ, Johnson BE, Ferguson J. Narrow-band (TL-01) UVB air conditioned phototherapy for chronic severe adult atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1993; 128: 49-56
40. Jekler J, Larkö O. Combined UVA-UVB versus UVB phototherapy for atopic dermatitis: a paired comparison study. *J Am Acad Dermatol.* 1990;

- 22: 49-53.
41. Jekler J, Larkö O, Phototherapy for atopic dermatitis with ultraviolet A (UVA) low dose UVB and combined UVA and UVB: two paired-comparison studies. *Photodermatol photoimmunol Photomed*. 1991; 8: 151-6
  42. Jekler J, Diffey B, Larkö O, Ultraviolet radiation dosimetry in phototherapy for atopic dermatitis *J. Am Acad Dermatol* 1990; 23: 49-51.
  43. Krutmann J, Czech W, Diepgen T, Niedner R, Kapp A, Schöpf E. High-dose UVA 1 therapy in the treatment of patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 225-30.
  44. Kowalczick L, Kleinheinz A, Weichenthal M, Low dose versus medium dose UVA 1 treatment in severe atopic eczema, *Acta Dermatol Venereol* 1995; 75: 43-45.
  45. Krutmann J, Diepgen TL, Luger TA, Grabbe S, Meffert H, Sönnichsen N. ve ark. High-dose UVA 1 therapy for atopic dermatitis: Results of a multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 589-93.
  46. Stege H, Berneburg M, Humke S, Klammer M, Grewe M, Grether-Beck S ve ark. High-dose UVA 1 radiation therapy for localized scleroderma. *U Am Dermatol* 1997; 36: 938-44.
  47. Kerscher M, Volkenandt M, Gruss C, Reuther T, Kobyletzki G, Freitag M ve ark. Low-dose UVA 1 phototherapy for treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 21-6.
  48. Gruss C, Stücker M, Kobyletzki G, Schreiber D, Altmeyer P, Kerscher M. Low dose UVA 1 phototherapy in disabling pansclerotic morphea of childhood. *Br. J Dermatol* 1997; 136: 293-94.
  49. Schmidt T, Abeck D, Boeck K, Mempel M, Ring J UVA 1 irradiation is effective in treatment of choronic vesicular dyshidrotic hand eczema. *Acta Dermatol Venereol* 1998; 5: 318-9.
  50. Stege H, Schopf E, Ruzicka T, Krutman J. High dose UVA 1 for urticaria pigmentosa (letter) *Lancet* 1996; 347 (8993): 64.
  51. McGrath H. Ultraviolet A1 irradiation decreases clinical disease activity and autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12 (2): 129-35.

## PSORALEN ALTERNATİFLERİ

Doç.Dr. Nilnel İLTER

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

---

**O**rta ve Uzakdoğu'da eski zamanlarda psoraleen içeren bitkilerin lökoderma tedavisi için kullanıldığı bilinmektedir. Vitiligoda psoralenlerle modern fotokemoterapi ise 1948'de Mısırlı El Mofty tarafından geliştirilmiştir<sup>1</sup>. Daha sonra bu tedavi yönteminin getirdiği sınırlamalar değişik psoralenlerle çeşitli tedavi alternatifleri aranmasına neden olmuştur.

### **Khellin**

1982'de Abdel-Fattah ve arkadaşları yeni bir fotokemoterapi rejimiyle ümit verici sonuçlar bildirmişlerdir<sup>2</sup>. Mısırlı hastalarda oral Khellin alımını takiben güneş ile vitiligolu deride repigmentasyon olduğunu gözlemişlerdir.

Khellin "Ammi visnaga" (Arapça Khella) tohumlarından elde edilen bir furanokromondur. Bu bitki Akdeniz kıyılarında bulunur. 1946'da Anrep ve arkadaşları bu bileşiğin farmakolojik özelliklerini araştırırken düşük dozlarda çeşitli organların düz kaslarında gevşetici etkisi olduğunu bulmuşlar ve bu etkiden ganglionik blokajın sorumlu olduğunu düşünmüşlerdir<sup>3</sup>.

1940 ve 50'lerde Khellin angina pectoris ve astım tedavisinde koroner vazodilatör olarak kullanılmış ve o dönemlerde uzun süreli kullanımdan herhangi bir yan etki bildirilmemiştir<sup>1</sup>.

Daha sonraları başka tedavilerin daha etkili olduğunun anlaşılması nedeniyle

Khellin'in kardiyak hastalıklardaki kullanımına son verilmiştir. Bugün kardiyak hastalıklar ve astımda kullanılan birkaç homeopatik preparatta Khellin bulunmaktadır.

Khellin psoralen ailesine benzer fotobiyolojik, fotokimyasal ve fototerapötik özelliklere sahiptir. Fakat daha az fototoksiktir.

Khellin'in topikal ve oral kullanımını takiben UVA uygulamasıyla ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Oral Khellin + UVA ile yapılan çalışmalarda 1-2 yıllık aralıksız tedavi ile % 70 hastada repigmentasyon sağladığı bildirilmiştir<sup>1</sup>. Ancak PUVA ile olduğu gibi bazı bölgelerde komplet repigmentasyon sağlanamamıştır. El ve ayakların distal ve dorsal yüzeyleri, el ve ayak parmak uçları, kemik çıkıntılarının üzeri, el içi –ayak tabanı ve meme uçlarının hiç cevap vermediği gözlenmiştir<sup>5</sup>.

Eğer tedaviye yeterli süre devam edilirse beyazlarda Khellin'in en az psoralenler kadar etkili olduğu bulunmuştur.

% 70'lik repigmentasyon için en az 100 seans gerektiği bildirilmiştir<sup>1</sup>.

Sistemik olarak 100 mg. Khellin'in oral alımını takiben 2.5 sat. sonra UVA uygulanmış. Topik olarak ise çeşitli alternatifler denenmiş. Aseton – propilen glikol içindeki % 2'lik topikal solüsyondan 1 sa. sonra<sup>1</sup> ve su / 2-propanol / propilen glikol ile hazırlanmış jelden 1 sa. sonra UVA uygulanmış<sup>1</sup>.

Kısa dönem yan etkilerine bakıldığında hafif bulantı, hipotansiyon ve iştah azalması dışında yan etki görülmemiştir. Özellikle 100 joule / cm<sup>2</sup> ile bile fototoksik olmadığı görülmüştür<sup>1</sup>.

Uzun dönem yan etki angina pectoris tedavisinde günde 300 mg'a kadar kullanıldığı dönemlerde bildirilmemiştir. Ancak daha sonra çalışmalarda hastaların yaklaşık 1/3'ünde transaminazlarda artış saptanmıştır. Tedavi başladıktan bir hafta sonra transaminazlarında yükselme olmayan hastaların enzimleri tedavi sonuna kadar yaklaşık iki yıl süreyle normal seyretmiş. KUVA ile tedavi edilen 47 yaşındaki bir kadın hastada ise porfiriya kutanea tardanın provoke olduğu bildirilmiştir<sup>7</sup>.

Khellin'in fotokimyasal özelliklerinin 8-MOP'e benzemesi nedeniyle DNA etkileşiminden kaynaklanan yan etkiler beklenebilir. Ancak Khellin 8-MOP'e göre çok az reaktif oksijen üretir. Khellin'in fototoksik ve genotoksik özellikleri araştırıldığında 8-MOP'e göre 100-1000 kez daha az aktif olduğu görülmüştür<sup>5</sup>.

Khellin'in invitro olarak çok düşük mutajenik aktivite göstermesi deri kanserine gibi uzun dönem yan etkilerinin psoralene göre daha düşük olacağını göstermektedir. Psoralenler UVA'nın normal deride bronzlaşma etkisini artırmaktadır. Ancak Khellin + UVA tek başına UVA'dan daha fazla melanojenik değildir.

Sonuç olarak Khellin ile fotokemoterapi karaciğer enzimlerinde artış olmayan vitiligo hastalar için iyi bir alternatif gibi görünmektedir.

Hem oral hem de topikal Khellin ile fotokemoterapi uzun dönem yan etkiler yönünden daha az zararlıdır.

### **PHENYLALANİNE (Phe) + UVA**

Cormane ve arkadaşları 1985'te vitiligo tedavisinde alternatif olarak esansiyel bir aminoasit olan L-phenylalanine (Phe) + UVA'yı denemiş ve sonuçlarının ümit verici olduğunu söylemişlerdir<sup>8,9</sup>.

% 5'lik sudaki solüsyonundan 100 mg/kg. oral alımdan 30 dk – 1 sa. sonra 2-12 joule / cm<sup>2</sup> UVA uygulanmış. Topikal olarak da % 10 L-Phe krem uygulandıktan 20 dk. sonra UVA 1 joule ile başlanarak haftada 2 kez 6 ay devam edilmiş<sup>10</sup>.

Bir başka çalışmada ise oral 50 mg ile 100 mg alımdan sonra UVA ile herhangi bir fark gözlenmemiş. Oral + topikal tedavi ile daha iyi sonuçlar elde edilmiş<sup>10</sup>.

Cormane ve arkadaşlarına göre Phe-UVA tedavisi sırasında repigmentasyon tyrosin ve dopa artışına değil Phe veya bir metabolitinin UVA ile stimülasyonuna bağlıdır<sup>8</sup>.

Naughton ve arkadaşları ise vitiligolu hastalarda melanositlere karşı antikor olduğunu, Phe'nin ise antikor oluşumunu inhibe ettiğini ve UVA'nın melanositlerin çevreden migrasyonunu ve vitiligolu bölgedeki rudimenter melanositleri stimüle ettiğini söylemektedir<sup>11</sup>.

Yan etki olmaması nedeniyle çocuklarda ümit verici bir tedavidir. Ayrıca vitiligolu deri güneşe karşı daha az hassas hale gelirken, normal deri UVA ile bronzlaşmaktadır<sup>10</sup>.

Kontrendikasyonları : Fenilketonüri, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozuklukları, malign deri hastalıkları, hamilelik, emzirenlerde, radyoterapiden önce ve arsenik alımında<sup>9</sup>.

### **TOPIKAL FLUOROURACİL (FU)**

Topikal FU derideki premalign ve malign tümörlerin tedavisinde yıllardır kullanılmaktadır. FU ile sistemik ve topikal tedavi sırasında bazı bölgelerde hiperpigmentasyon gözlenmiş<sup>12</sup>. Bu yan etkiden yola çıkarak vitiligo tedavisinde denenmiş.

Vitiligolu lezyonlara elektrikli alet veya zımpara kağıdı ile abrazyon yapılarak yüzeysel erozyon oluşturulmuş. % 5 FU krem lezyonlara hergün uygulanarak 24 sa. süreyle polietilen kapama ile kapatılmış ve tedaviye 7-10 gün devam edilmiş. Daha sonra % 5 sülfadiazin sodyum polietilen glikol içinde günde bir kez sekonder enfeksiyonu önlemek için epitelizasyon tamamlanıncaya kadar uygulanmış.

Repigmentasyon, epitelizasyondan 1-2 hf. sonra perifoliküler maküller olarak başlamış. İlk başta normalden koyu renkli olan pigmentasyon sonra normal deri ile aynı rengi almış.

Sonuç olarak segmental vitiligo dışında bütün hastalarda PUVA ve topikal kortikosteroidlere göre daha kısa sürede repigmentasyon olmuş<sup>13</sup>.

FU'in pigmentasyon oluşturma mekanizması bilinmemektedir. Bir görüşe gö-

re FU vitiligolu epidermiste epidermal melanositlerin epitelize olan epidermise migrasyonunu artırmaktadır<sup>13</sup>. Bir diğer görüşe göre FU epidermis veya dermiste melanositleri inhibe eden bir ajanı hasara uğratmaktadır<sup>13</sup>.

<sup>1</sup> Komplikasyon: enfeksiyon, skar oluşumu, Koebner fenomeni<sup>3</sup>.

Sonuç olarak FU vitiligo tedavisinde kullanılabilen bir ajan olamaz.

### **MELAGENİNA**

Melagenina insan plasentasından elde edilen 1500 – 4000 Da. ağırlıkta bir lipoprotein ekstresidir.

Küba’da yapılan bir çalışmada vitiligolu deride topikal uygulananını takiben UVA ve infrared uygulanmış. 200 hastanın % 84’ünde 4-11 ay sonra repigmentasyon gelişmiş<sup>3</sup>.

Venezuela, Mexico ve Hindistan’da yapılan çalışmalarda ise etkisiz bulunmuş<sup>14</sup>.

Melagenina hakkında bir şeyler söyleyebilmek için daha fazla hastayla detaylı çalışmalar yapılmalıdır.

### **RATOKDERM**

Ratokderm vitiligo tedavisi için İtalya’da geliştirilmiş yeni bir sistemdir. Vitiligolu deri üzerine su ve gliserin karışımı uygulandıktan sonra üzerine 2 mm delikleri olan koyu renkli bir örtü kapatılır. Bu alana UVB (218 – 315 nm) 20 mJ / cm<sup>2</sup> uygulanarak hafif – orta derecede yanık oluşturulur. Tedavi bir hafta her gün, daha sonra haftada birkaç gün ve sonra da ayda 2 kez devam edilir. Hastaların 1/4’ünde % 90 civarında 1/2 ‘sinde ise oldukça iyi repigmentasyon oluştuğu bildirilmiş.

Ratokderm ağrsız bir uygulamadır ve sadece depigmente deri tedavi edildiği için kontrast oluşmaması önemli bir avantajdır<sup>15</sup>. Ancak kullanımı henüz yeterince yaygınlaşmamıştır.

### **Kaynaklar**

1. Ortel B, Tanew A, Hönigsmann H. Treatment of Vitiligo with Khellin and ultraviolet A. J Am Acad Dermatol 1988; 18: 693-701
2. Abdel -Fattah A, Aboul-Enein MN, Wassel GM, El-Menshawi BS. An Approach to the treatment of vitiligo with Khellin. Dermatologica 1982; 165: 136-40.
3. Antoniou C, Katsambas A. Guidelines for the treatment of vitiligo Drugs, 1992 Apr, 43: 4, 490-8.
4. Orrechia G, Sangalli ME, Gazzanigo A, Giordano F. Topical photochemotherapy, with a new Khellin formula: preliminary results. J Dermatol Treat. 1999; 6: 1-2
5. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitz-

- patrick TB: *Dermatology in General Medicine*. Krutmann Jean: *Therapeutic Photomedicine: Phototherapy*. McGraw-Hill. Inc International Edition. New York. 1999, pp. 2870-2900.
6. Abeysekera BF, Abramowski Z, Towers GHN. Genotoxicity of the natural furochromones, khellin and visnagin and the identification of a khellin-thymine photoadduct. *Photochem Photobiol* 1983; 38, 3: 311-5.
  7. Jansen T, Megahed M, Hozle E, Plewig G. Provocation of porphyria cutanea tarda by KUVA-therapy of vitiligo. *Acta Derm Venereol*, 1995 May, 75: 3, 232-3.
  8. Cormane RH, Siddiqui AH, Westerhot W, et al. Phenylalanine and UVA light for the treatment of vitiligo. *Arch Dermatol Res*. 1985; 277: 126-30.
  9. Cormane RH, Siddiqui AH, Westerhof W, et al. Treatment of vitiligo with L-Phenylalanine and light. *Br J Dermatol*. 1986; 115: 587.
  10. Antoniou C, Schulpis H, Michas T, Katsambas A, Frajis BS, et al. Vitiligo therapy with oral and topikal phenylalanine with UVA exposure. *Int. J Dermatol* 1989; 28: 545-47
  11. Naughton GK, Eisinger M, Bystryn JC. Antibodies to normal human melanocytes in vitiligo. *J Exp Med*. 1983; 158: 246-251.
  12. Hrushesky WJ: Unusual pigmentary changes associated with 5-fluorouracil therapy. *Cutis* 1980; 26: 181-82.
  13. Tsuji T, Hamada T. Topically administered fluorouracil in vitiligo. *Arch. Dermatol* 1983; 119: 722-27.
  14. Nordlund JJ, Halder R. Melagenina: an analysis of published and other available data. *Dermatologica* 1990; 181: 1-4.
  15. Nordlund J, Ortonne JB, Kebron A, Lotti T. Vitiligo News. In press.

## DERMATOLOJİDE FOTODİNAMİK TEDAVİ

Dr. Sezer ERBOZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

---

**F**otodinamik tedavi (FDT), serbest oksijen radikalleri ve diğer serbest radikallerin oluşumu yoluyla hücre ölümü meydana getiren bir tedavi şeklidir. Bu amaçla ışıkla aktive edilen ekzojen olarak verilen ya da endojen olarak oluşturulan fotosensitizanlar (FS) kullanılır. Tedavinin etkinliği FS'nin yapısına, uygulama şekline, ışık kaynağına ve tedavi işlemine bağlıdır. FDT konusunda günümüzde en yoğun olarak araştırılan madde 5-aminolevülinik asit (5-ALA) tir. En iyi cevap oranları solar keratozlarda alınmıştır. ALA-FDT yüzeysel olmak koşulu ile bazal hücreli karsinoma ve skuamöz hücreli karsinomada da etkin bulunmuştur. Wood ışığı altında ALA'ya bağlı porfirinlerin floresansı neoplastik kutanöz dokuda oldukça selektiftir ve kötü sınırlı deri tümörlerinin tanımlanmasında ve saptanmasında yararlı bir tekniktir.

FDT'de reaktif oksijen ara maddeleri oluşturmak için FS'nin ışıkla aktive edilmesi esastır. Bu ara maddeler irreversibl olarak sellüler komponentleri oksitlemek suretiyle doku hasarı ve nekroz yaratır. Gastrointestinal traktüs, serebral veya bronkopulmoner tümörlerin tedavisi için FS'lar intravenöz ya da oral olarak verilirler.<sup>1,2</sup> Deri tümörleri, endometrial tümörler ve mesane karsinomları için fotosensitizan ilaçlar genellikle topikal olarak uygulanırlar.<sup>1,3,4</sup>

Deri hastalıkları için uygulama sözkonusu olduğunda ilacın oklüziv uygulama ile verilmesi hem doku penetrasyonunu artıracak hem de istenmeyen ilaç tü-



ketimini engelleyecektir. Işınlama FS düzeyi, tümör ya da normal dokuda optimum seviyeye ulaştığı zaman yapılmalıdır. Bu süre ALA için 4-6 saattir. Işık kaynağının tipi (laser ya da inkoherent) ve gerekli akım, lezyon tipi ve yerleşimine ek olarak kullanılan FS'a bağlıdır. Porphirinle sensitize deri bölgelerinin ışınlanması, azalan şiddette olmak üzere eritem, yanma ve ağrıya sebep olabilir (özellikle yüzde) ve ışınlamadan sonra birkaç saat devam edebilir. Kabuklanma yaygın olup birkaç gün sonra kaybolur. İyileşme 10-14 gün kadar sürer ve kriyocerahi, eksizyonel cerrahi gibi yöntemlere göre daha üstün ya da eşit kozmetik sonuçla olur. Hiperpigmentasyon yaygındır fakat birkaç ay içinde geriler. Sonuç olarak gözlenen yan etkiler geçici özelliğe sahiptir.<sup>3,5,6</sup>

### Fotosensitizanlar

Çok sayıda FS invitro ve invivo olarak denenmiştir, fakat halen ideal özelliklere sahip FS yoktur. FS' ların klasifikasyonu 4 grupta yapılabilir.

- Porphirin ürünleri
- Klorinler (Chlorin)
- Fitalosiyaninler ( Phthalocyanines)
- Porfisinler (Porphycenes)

Dermatolojide kullanılmış olanlar hematoporphirin derivesi (HPD), porfimer sodyum (photofrin), 5-aminolevülnik asid (ALA), benzoporphirin derivesi (BPD), monoaspartil klorin e6 (Npe6) ve tin etiyopurpurin (SnET2) olarak sıralanabilir.

Porfimer sodyum ( Photofrin 2), HPD'nin purifikasyonu ile elde edilir. Klinik kullanım için uygun olmakla birlikte parenteral kullanımı 4-6 hafta kadar uzamış kutanöz fotosensitivite oluşturur. İntravenöz olarak 0.5-2 mg/kg dozunda uygulanır ve enjeksiyondan 24-72 saat sonra kırmızı ışık ile ışınlama gerçekleştirilir.

Protoporphirin 9'un (PP9), ekzojen ALA kullanımında ortaya çıkan predominant porfirin metaboliti olduğuna inanılır. Bununla birlikte koproporphirinlerde ek porfirin metaboliti olarak ortaya çıkabilmektedir.<sup>7,8</sup> Tetra sodium meso tetra phenyl porphyrin sulfonate'ın yüzeysel bazal hücreli karsinom (BCC) topikal tedavisinde etkin olduğu ortaya konulmuş olmakla birlikte uzamış kutanöz fotosensitivite problemi vardır.

Mono asit A zinciri taşıyan benzoporphirin derivelere deri tümörü ve psoriasis tedavisinde ve lupus eritematosus tedavisinde etkin bulunmakla birlikte şimdiye kadar sadece farelerde denenmiştir.<sup>9</sup>

Porfisinler, porfimer sodyuma göre daha üstün tümör remisyonu sağlarlar.<sup>10</sup> Fitalosiyaninlerin bir metal iyonu ile kombine kullanımı FS'nin verimini ve etkinlik süresini artırarak yine porfimer sodyuma üstün bir tümör regresyonu sağladığı saptanmıştır.

**Klorinler (Chlorines):** Klorofil ya da porfirinin pirol zincirinden elde edilir.

Deri ve orofarinks karsinomlarında; monoaspartil klorin ve FDT %50 tam cevap sunmuştur.<sup>1</sup> Hidroksi fenil klorin diffüz interstisyel tümörlerde denenmiştir.<sup>2</sup>

### **Ala'nın Metabolizma ve Farmakokinetiği:**

Hücre düzeyinde mitokondride "hem" biyosentezi sırasında glisin ve süksinil KoA, ALA sentetaz yardımı ile ALA'ya dönüşür. ALA, porfobilinojen, üro-koprotoporfirinogen basamaklarından sonra protoporfirin 9 (PP9)'a dönüşür. PP9, ferrokatalaz yardımıyla 2 değerli demir ile birleşince "hem" oluşur. Hem, ALA sentetazı inhibe ederek negatif bir feedback ile endojen ALA üretimini kontrol eder. ALA'nın topikal uygulamasında bu sınırlama olmadığından hücrelerde PP9 birikimi olur. Fotoaktif bir ajan olan PP9, ışık aktivasyonu ile serbest oksijen radikallerinin oluşumuna ve hücre hasarına sebep olur. Bu hasar direk olarak plazma membranlarında, lizozomal membranlarda ve mitokondride oluşur. Güneş hasarlı deri, aktinik keratozlar, psoriasis, bazal hücreli karsinom (BCC) ve skuamöz hücreli karsinom (SCC) da olduğu gibi anormal keratin tabakaları normal deriye göre artmış ALA penetrasyonu gösterir.

Klinik kullanımında yararlı olduğu ifade edilecek bir ajanın öncelikle doku dağılımının ve farmakokinetiğinin ortaya konulması gereklidir.

0.05-0.2 g/cm<sup>2</sup> ALA'nın topikal uygulaması insanda ölçülebilir sistemik porfirin düzeyine yol açmaz. Buna karşılık sistemik ALA-FDT tedavisinde serum aspartat aminotransferaz düzeyinde geçici yükselme, bulantı, kusma, baş ağrısı, dolaşım yetmezliği ya da uzamış fotosensitivite bildirilmiştir.<sup>11-12</sup> Prekürsörlerin ve FS'in uptake'lerinin tercihan intratümöral olmasının mekanizması halen tam olarak anlaşılammıştır. ALA için aktif transport en olası mekanizmadır, ancak pasif difüzyon da etkili olabilmektedir.

Tümör selektivitesi FS'in lipozom ya da tümör spesifik monoklonal antikolarla verilmesiyle artırılabilir.<sup>1</sup>

### **Işık Kaynakları**

Genel olarak, maksimum absorpsiyon çıkışı ve uygun spektrum özelliği taşıyan her görülebilir ışık kaynağı FDT'de kullanılabilir.

Dermatolojik uygulamalarda en yaygın olarak kullanılan ışık sistemleri:

- Sürekli dalgalı-Argon pumped dye laser-630 nm
- Pulsed laser sistemleri-Gold vapor laser-628 nm
- İnkoherent ışık kaynakları-porfirin için 505, 540, 580, 630 nm .(FS'nin absorpsiyon pikine yakın ışık çıkaran kaynaklar)dir.

Sürekli dalgalı ve pulsed laser sistemlerinin tümörisidal etkinlikleri eşit bulunmuştur. 780-850 nm gibi uzun dalga boylu diode lazerler FDT-laser kombinasyonu için ümit vaatmektedir.

Geniş deri lezyonlarının tedavisinde inkoherent ışık kaynakları lazer sistem-

lerine üstündür. Yakın klinik çalışmalarda elektrik lambaları (Incandescent lamps) ve slide projektörlerde kullanılmıştır. Son olarak profesyonel inkohherent ışık kaynakları da imal edilmiştir. Kliniğimiz çalışmalarında da kullanılan cihaz inkohherent ışık kaynağına sahip bilgisayar sistemli cihazdır (Versalight). ALA-FDT için en efektif dalga boyu 635 nm olarak bulunmuştur.<sup>13</sup> Düşük ışık dozlarında subletal hasarın onarılması sözkonusu olabilir. Yine yüksek ışık dozlarında da oksijen tüketimi terapötik etkiyi olumsuz olarak etkileyebilir. Bu yüzden akım oranının azaltılması ( yedek kapiller bölgelerindeki artmış serbest oksijen düzeyleri) ya da fraksiyone ışınlama (daha önce tedavi edilmiş ve FS tükenmiş dokuda porfirinlerin yeniden birikimi) FDT etkinliğini artırabilir. %20 ALA ile tedavi gören olgularda etkin ışınlama aralıkları solar keratoz için 50-120 mW/cm<sup>2</sup>, epitelyal tümörler için 150 mW/cm<sup>2</sup>'dir (Total enerji:60-180 j/cm<sup>2</sup>).

### Adjuvan Terapötik Ajanlar

FDT etkinliği çeşitli adjuvanlar yoluyla artırılabilir.

1,10-Phenanthroline hücre kültüründe porfirin akümülyasyonunu artırabilir.<sup>14</sup>

Deferoxamine mesylate (Desferal), ALA'ya bağlı porfirin akümülyasyonunu artırır. (Sıçan skuamöz hücreli karsinom hücrelerinde)<sup>15</sup>

Hipertermi, kemoterapötikler, vazoaktif bileşikler, mitomisin, biyoredüktif maddeler, tümör nekrosis faktör a (TNF $\alpha$ ) ve glucose FDT etkinliğini artıran uygulamalardır. Multipl FS'in uygulanması ve multipl dalga boyları ile ışınlama terapötik sonucu düzeltir.<sup>1</sup>

## Dermatolojide FDT Uygulama Alanları

### 1) Tümöral Uygulamalar

**Kutanöz ve Subkutanöz Tümörler:** Genel olarak cerrahi eksizyon epitelyal deri tümörlerinin en efektif ve tercih edilen tedavi şeklidir. Bununla birlikte yüzeysel BCC ve solar keratoz gibi yaygın ya da multipl dissemine lezyonlar için fonksiyonel ve kozmetik sonuçları düzeltmek açısından alternatif yöntemler gereklidir. Deri tümörlerinde FDT ile ilgili klinik çalışmaların sonuçlarını karşılaştırmak zordur, çünkü FDT için çok farklı değişkenler kullanılmaktadır.

Uygulamalarda lezyonlara oklüzyon uygulamak hem ALA'nın doku emilimini arttırmak hem de ekzojen ışığın tüketimini önlemek için uygun bir yaklaşım olmaktadır. 4-6 saatlik uygulama sonrası optimum protoporfirin oluşumu wood ışığı ile kırmızı floresansın değerlendirilmesi ile kontrol edilir (370-405 nm).

**Bazal Hücreli Karsinoma:** Sistemik porfirinler kullanıldığında tam cevap oranı 31-100% arası değişmektedir.<sup>16,17</sup> Kennedy ve arkadaşları, topikal ALA ile epitelyal tümörler için lokalize porfirin akümülyasyonunun efektif olduğunu göstermişlerdir. 80 yüzeysel BCC olgusunda 90% tam cevap oranına ulaşılmıştır. Diğer araştırmacılar yüzeysel BCC de 50-100% tam cevap elde etmişlerdir.<sup>4,6,14,18,19</sup>

Nodüloülseratif lezyonlarda deferoksamin (%3) eklenmesi terapötik etkinliği artırmaktadır.<sup>15</sup> Lezyonlardaki başarı oranı genel olarak lezyon hacmi ile kullanılan ışık şiddetine bağlı olmaktadır. 4 cm'den daha büyük tümörler 3 tedavi seansından sonra bile genel olarak kötü bir cevap oranı oluşturmuştur. Çünkü bu lezyonlarda ALA ve ışık penetrasyonu açısından homojenizasyon sağlanamamaktadır.<sup>18,20</sup> Nodüloülseran lezyonlar genel olarak ALA-PDT tedavisi için uygun özellik taşımazlar ve bu nedenle alternatif tedavi düşünülmelidir. Kliniğimizde yapmış olduğumuz çalışmada 16 nodüler bazoselüler karsinom olgusunun 4'ünde (%25) klinik olarak tam cevap elde edilirken, 14 yüzeysel bazoselüler karsinomun 13'ünde (%92.8) klinik ve histopatolojik olarak tam cevap elde edilmiştir. Lezyonlar tedavi sonrası 6 ay klinik takibe alınmış olup yüzeysel lezyonlarda FDT'nin daha etkin olduğu kanısına varılmıştır. Takiplerimiz halen devam etmektedir.

**Bowen Hastalığı:** Porfimer sodium ve argon-pumped dye laser ile başarılı tedaviler tanımlanmıştır.<sup>21,22</sup> Topikal ALA-FDT tedavisi ile de iyi sonuçlar alınmış olmakla birlikte uzun dönem takip sonuçları oldukça değişkendir. 10 seansa kadar tekrarlayan tedaviler bile sadece 50-70% tam cevap oranları ile sonuçlanmıştır.<sup>15</sup> İnkoherent ışık kaynaklarının yerine laser kullanımı ile daha iyi sonuçlar bildirilmiştir.<sup>18,23</sup> 1-2 seans tedaviye cevap vermeyen lezyonlarda cerrahi tedavi tercih edilmelidir. Ya da FDT ile tümör büyüklüğünün azaltılması, sonraki cerrahiye ve kozmetik sonucu kolaylaştıracaktır. Kliniğimizde yapmış olduğumuz 2 hastayı içine alan pilot çalışmada 2 lezyonda lezyon genişliğinin azalması ile klinik olarak kısmi cevap vermiş, lezyonların kalın olduğu bölgelerde FDT efektif bulunmamıştır. Ancak kesin kararlara varmak için geniş olgu serilerine ihtiyaç olduğu açıktır.

**Solar Keratoz:** FDT için en iyi endikasyonlardan biridir. Bir çok çalışmada 20% ALA ile 80-100% tam başarı elde edilmiştir.<sup>4,6,15,16</sup> Genel olarak iyi kozmetik sonuçla tam bir cevap almak için 2 seans FDT yeterli olmaktadır. Kliniğimizde toplam 34 solar keratoz FDT ile tedavi edilmiş olup tedavi sonrası klinik değerlendirmede 29 lezyonda tam cevap (%85), 5 lezyonda kısmi cevap gözlenirken histopatolojik olarak 22 lezyonda tam düzelme (%65), 10 lezyonda kısmi düzelme saptanmıştır.

**Skuamöz Hücreli Karsinoma (SCC):** Monoaspartyl chlorin e6 ya da sistemik porfirin kullanımı ve argon-pumped dye laser ile 40-100% remisyon bildirilmiştir.<sup>20</sup> Topikal ALA-FDT ile yüzeysel SCC de 67-92% ve nodüler SCC de 0-67% tam cevap oranları bildirilmiştir.<sup>4,6,18</sup> Kliniğimizde yaptığımız çalışmada tedaviye alınan 5 skuamöz hücreli karsinomun 2'sinde (%40) klinik olarak tam cevap alınırken, 1 lezyonda kısmi cevap alınmış ve 2 lezyonda da cevap alınamamıştır. Histopatolojik olarak ise 5 lezyonun 2'sinde (%40) tam düzelme saptanırken, 2 lezyonda kısmi düzelme gözlenmiştir. Cevap alınan lezyonların yüzeysel lezyonlar olması dikkati çekmiştir.

FDT aktinik keilit<sup>24</sup>, Queyrat eritroplazisi<sup>25</sup> ve kseroderma pigmentosumdaki tümörler<sup>26</sup> ve oral mukoza SCC<sup>27</sup> için ümit verici bir tedavi seçeneğidir. Epitelial deri tümörlerinde yayınlanan sonuçların çoğunluğunda kısa süreli takip yapılmış olması, klinik olarak regresyon olarak değerlendirilen lezyonların çoğunda tümörün pozitif olarak saptanması, uzun süreli takipte yaygın tümör rekürrensi FDT'yi sınırlandırmaktadır.<sup>10</sup> Çalışmaların çoğunun kısa süreli takiplerden oluşması ve sadece klinik değerlendirmelerin yapılmış olması bu çalışmaların değerini azaltmaktadır. Yüzeysel BCC ve SCC lezyonlarında 1-3 seans tedavi yeterli olurken, rekürren ya da geniş BCC tekrarlayan seanslara rağmen kötü cevap vermektedir. Nodüler tip epitelial deri tümörleri 8 seansa kadar tedavi gerektirebilmektedir. Herbir tedavi seansında ışınlamanın 2 ila 4 sıklusa bölünmesi tedavi etkinliğini artırabilir.

**Malın Melanom:** Bu konuda çok az bilgi vardır. Sonuçlar çelişkilidir.<sup>4,10</sup> Ancak melanomların yüksek oranda pigmentasyon göstermesine bağlı ışık penetrasyonunun sınırlı olması nedeniyle tercih edilmemesi gerekir.

**Kutanöz ve Subkutanöz Metastazlar:** Meme karsinomu ve diğer organların deri metastazları için yapılan çalışmalarda: sistemik FDT ile 4-75%<sup>28,29</sup> topikal ALA-FDT ile 0-83%<sup>4,5,6</sup> tam cevap oranları elde edilmiştir. Ancak güvenilir ve yeterli sayıda çalışma yoktur.

**Mikozis Fungoides (MF):** Topikal ALA ve laser kombinasyonu plak tipi MF'de başarı ile kullanılmıştır.<sup>30</sup> Diğer bir çalışmada 4 lezyondan 2'sinde etkin tedavi sağlanmıştır.<sup>31</sup> Ancak bu çalışmalarda histolojik doğrulama yapılmamıştır.<sup>32</sup> Bu nedenle ileri ve geniş seri çalışmalar gerekmektedir.

**Kaposi Sarkomu:** Klasik kaposi sarkomu başarı ile tedavi edilmiştir.<sup>16</sup> Multipl oral lezyon gösteren HIV+ 5 hastada porfimer sodium+ argon-pumped dye laser ışınlama sonucu tümörlerin 60%'inde regresyon sağlandı.<sup>33</sup>

**Diğer:** Kliniğimizde topikal aminolevülinik asit ve inkoherent red+infrared ışınlama ile yapmış olduğumuz çalışmada 7 aktinik keilit olgusunun 4'ünde (%57) klinik olarak tam cevap alınırken, kalan 3 lezyonda kısmi cevap elde edilmiştir. Histopatolojik olarak ise 5 lezyonda (%71) kısmi düzelme elde edilirken, 2 lezyon biyopsi alınmadığı için değerlendirilememiştir.

Diğer bir endikasyon alanı olan intraepidermik epiteliyomalar yüzeysel lezyonlar olmaları itibarı ile FDT'ye oldukça iyi yanıt verirler. Kliniğimizde yapmış olduğumuz çalışmada 10 intraepidermik epiteliyoma lezyonunun 8'inde (%80) klinik olarak tam cevap elde edilmiş, histopatolojik olarak ise 6 lezyon (%60) tam düzelme göstermiştir.

## 2) Nontümöral Uygulamalar

**Psoriasis:** Hematoporfirin ve ışık kullanımı ile ilk çalışma 1957'de yapıldı. Hematoporfirinle topikal ya da sistemik sensitizasyon ve ardından ışınlama psoriasis

riyatik plak ve palmoplanter psoriasisde klinik düzelme ile sonuçlandı.<sup>34,35</sup> Topikal ALA-FDT psoriasisde antralinle karşılaştırılmıştır. Bu yaklaşımın avantajları: Psoralene göre ALA'nın daha yüksek lezyon selektivitesi göstermesi, UVA'ya göre kırmızı ışığın daha derin doku penetrasyonu ve yaygın deri duyarlanmasının olmaması olarak özetlenebilir.<sup>35</sup> FDT'de fotosensitizan DNA'ya kovalent bağlanmadığı için, malignite riski psoralen+UVA'dan daha düşüktür. Diğer taraftan ALA'ya bağlı porfirinlerin doku dağılımı psoriatik plaklarda gerektiği kadar homojen değildir ve emilim oklüzyonla artmaz.<sup>36,37</sup> Bu nedenle psoriasisde porfirin akümülyasyonunu artıracak yeni çalışmalar gerekmektedir.

Geniş ve yaygın psoriatik lezyonlarda substrat uygulama zorluğu ve ışık kaynaklarının yetersizliği FDT'nin uygulanabilirliğini sınırlandırmaktadır. Fotosensitizan içeren solusyonla banyo ilginç bir yaklaşımdır. ALA'nın sistemik olarak uygulanması daha homojen ve daha selektif porfirin akümülyasyonu sağlayabilir. Ancak farmokokinetik ve toksisite konuları henüz karara bağlanmamıştır. Kırmızı ışık veren özel kabinler ya da yüksek doz UVA1 (340-400 nm) tüm vücut FDT'si için denenebilir.

FDT'nin psoriasisdeki etki mekanizması tam olarak belirlenebilmiş değildir. 630 nm ışık kaynağı ve hematoporfirin enjeksiyonu ile yapılan FDT'de direk keratinosit ve endotel hücre toksisitesine ek olarak periferik kan mononükleer hücrelerinden sitokin üretiminin baskılanması muhtemel mekanizmalar arasında vurgulanmıştır.<sup>38</sup>

**Human Papilloma Virus Enfeksiyonları:** Laringeal papillomatoziste porfirin sodyumla FDT başarı ile kullanılmıştır.<sup>39</sup> Topikal ALA genital kondilomlarda selektif floresansı artırarak alternatif bir tedavi şekli olarak kullanılabilir.<sup>40</sup> Kennedy ve arkadaşları, verruka vulgariste topikal ALA ile FDT'yi optimum fotosensitizasyon oluşmadığından etkin bulmamışlardır.<sup>8</sup> Buna karşılık 6 hastalık küçük bir pilot çalışmada slayt projektör kullanılmış ve hastaların biri dışında tamamında iyileşme sağlanmıştır.<sup>41</sup>

**Alopesiler:** Porfiry kutanea tarda'da klasik bulgulardan birinin hipertrikoz olması araştırmacıları FDT'nin alopesilerde etkin olabileceği konusunda teşvik etmiştir. Alopesi areatalı iki olgu hematoporfirin ve filtre edilmiş metal lamba kullanılarak (360-365 nm) haftada 3 kez 8-10 hafta tedavi edilmiş ve olumlu cevaplar alınmıştır.<sup>42</sup>

**Diğer Endikasyonlar:** Akne, port-wine anjiomlar, hirsutismus konusunda çalışmalar henüz araştırılmakta olup, bizim de nontümöral lezyonlar konusundaki deneyimlerimiz sınırlıdır.

### FDT'nin Etkinlik Kontrolü ve Optimizasyonu

FDT'nin temel dezavantajı histopatolojik kontrolün olmamasıdır. Bununla birlikte alternatif yöntemler FDT etkinlik kontrolüne izin verir. Doku içinde ışık şidd-

detinin, tümör dokusu oksijen tüketiminin ve fotosensitizan konsantrasyonunun ölçülmesi FDT tedavisine yardım etmek için geliştirilmeye çalışılmaktadır.

BCC ve SCC'nin klinik olarak sınırlarının çizilmesi özellikle yüz gibi anatomik olarak zor bölgelerde bir problem olabilir. Belli vücut bölgelerinde radikal cerrahi anatomik yapılar nedeniyle sınırlı kalabilir ve sağlam dokunun kaybı düşük tutulmak zorunda kalınabilir. Histopatolojik muayene sadece tümörün eksizyonundan sonra tümör sınırlarını tanımlayabilir. Böylece tam tümör eksizyonu için multipl cerrahi işlemler gerekli olabilmektedir.

ALA ile fotodinamik tanıda porfirin floresansı wood ışığı ile saptanır. (370-405 nm). Bu sayede tedavi öncesi klinik olarak kötü sınırlı tümörlerin sınırları tam olarak belirlenebilir.<sup>43</sup>

### **Dermatolojide Fotodinamik Terapinin Yeri**

ALA ile FDT solar keratoz, küçük çaplı yüzeysel BCC ve SCC tedavisinde etkindir. Geniş yüzeysel BCC ile nodüler ve pigmente deri tümörlerinde FDT minimal fayda sağlar. Gelecekte daha penetran ışık kaynaklarının kullanılması, esterifiye ALA veya porphycene gibi ikinci jenerasyon fotosensitizanların kullanılması ile FDT etkinliği daha da artabilecektir. Karşılaştırmalı kontrollü çalışmaların yapılması, uzun süreli klinik takiplerin yapılması ile FDT'nin diğer yöntemlerle karşılaştırılması (kriyoterapi, küretaj+elektrodesikkasyon) daha objektif sonuçlar verecek ve ileri çalışmalarla özellikle nontümöral endikasyonlarda kullanım alanı daha da genişleyecektir.

### **Kaynaklar**

1. Pass HI: Photodynamic therapy in oncology:mechanism and clinical use. J Cancer Inst. 1993; 85:443-456.
2. Fisher AMR, Murphree AL, Gomer CJ: Clinical and preclinical photodynamic therapy. Lasers Surg Med. 1995;17:2-31.
3. Fritsch C, Becker-Wegerich PM, Schulte KW: Treatment of a large superficial basal cell carcinoma of the breast:combination of photodynamic therapy and surgery controlled by photodynamic diagnosis. Hautarzt 1996;47:438-442.
4. Lui H, Hruza L, McLean D: Photodynamic therapy of malignant skin tumors with BPD verteporfin (benzoporphyrin derivative). Lasers Surg Med 1995;7:44
5. Cairnduff F, Stringer MR, Hudson EJ, Ash DV: Superficial Photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid for superficial primary and secondary skin cancer. Br J Cancer 1994;69:605-608.
6. Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC: Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin 9:Basic principles and present clinical experience.

J Photochem Photobiol 1990;6:143-148.

7. Fritsch C, Abels C, Goetz AE: Porphyrins preferentially accumulate in a melanoma following intravenous injection of 5-aminolevulinic acid. *Biol Chem* 1997;378:51-57.
8. Fritsch C, Batz J, Bolsen K: Ex vivo-application of 5-aminolevulinic acid induces high and specific porphyrin levels in human skin tumors: possible basis for selective photodynamic therapy. *Photochem Photobiol* 1997;66:114-118.
9. Richter AM, Chowdary R, Ratkay L: Non-oncologic potentials for photodynamic therapy. *SPIE Proc* 1993;2078: 293-304.
10. Dellian M, Richert C, Gamarra F, Goetz AE: Photodynamic eradication of amelanotic melanoma of the hamster with fast acting photosensitizers. *Int J Cancer* 1996;65: 246-248.
11. Fritsch C, Verwohlt B, Bolsen K, Ruzicka T: Influence of topical photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid on porphyrin metabolism. *Arch Dermatol Res* 1996;288:517-521.
12. Peng Q, Warloe T, Moan J: Distribution of 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins in noduloulcerative basal cell carcinoma. *Photochem Photobiol* 1995; 62:906-913.
13. Szeimles RM, Abels C, Fritsch C: Wavelength dependency of photodynamic effects after sensitization with 5-aminolevulinic acid in vitro and in vivo. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 672-677.
14. Rebeiz N, Arkins S, Rebeiz CA: Induction of tumor necrosis by delta-aminolevulinic acid and 1,10-phenanthroline photodynamic therapy. *Cancer Res* 1996; 56:339-344.
15. Fijan S, Hönigsmann H, Ortel B: Photodynamic therapy of epithelial skin tumours using delta aminolevulinic acid and desferrioxamine. *Br J Dermatol* 1995; 133:282-288.
16. Dougherty TJ: Photoradiation therapy for cutaneous and subcutaneous malignancies. *J Invest Dermatol* 1981; 77:122-124.
17. Wilson BD, Mang T, Stoll H, Jones C, Cooper M: Photodynamic therapy of the treatment of basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1597-1601.
18. Calzavara-Pinton PG: Repetitive photodynamic therapy with topical delta aminolevulinic acid as an appropriate approach to the routine treatment of superficial non-melanoma skin tumours. *J Photochem Photobiol B* 1995; 29:53-57.
19. Lui H, Salasche S, Kollias N, Wimberly J, Flotte T, McLean D: Photodynamic therapy of nonmelanoma skin cancer with topical aminolevulinic acid: a clinical and histologic study. *Arch Dermatol* 1995; 131: 737-738.



20. Pennington DG, Waner M, Knox A: Photodynamic therapy for multiple skin cancers, *Plast Reconstr Surg* 1988; 82: 1067-1071.
21. Jones CM, Mang T, Cooper M, Wilson BD, Stoll HL: Photodynamic therapy in the treatment of Bowen's disease. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 979-982.
22. Buchanan RB, Carruth JAS, McKenzie AL, Williams SR: Photodynamic therapy in the treatment of malignant tumours of the skin and head and neck. *Eur J Surg Oncol* 1989;15: 400-406.
23. Svanberg K, Anderson T, Killander D: Photodynamic therapy of non-melanoma malignant tumours of the skin using topical delta-aminolevulinic acid sensitization and laser irradiation. *Br J Dermatol* 1994;130: 743-751.
24. Stender IM, Wulf HC: Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid in the treatment of actinic cheilitis. *Br J Dermatol* 1996; 135:454-456.
25. Stables GI, Stringer MR, Ash DV: The treatment of erythroplasia of Queyrat by topical aminolevulinic acid photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 1995;133: 30.
26. Wolf P, Kerl H: Photodynamic therapy on a patient with xeroderma pigmentosum. *Lancet* 1991; 337: 1613-1614.
27. Nauta JM, Van Leengoed HL, Star WM: Photodynamic therapy of oral cancer: a review of basic mechanisms and clinical applications. *Eur J Oral Sci* 1996; 104: 69-81.
28. Lowdell CP, Ash DV, Driver I, Brown SB: Interstitial photodynamic therapy:clinical experience with diffusing fibres in the treatment of cutaneous and subcutaneous tumors. *Br J Cancer* 1993;67: 1398-1403.
29. Khan SA, Dougherty TJ, Mang TS: An evaluation of photodynamic therapy in the management of cutaneous metastases of breast cancer. *Eur J Cancer* 1993; 29:1686-1690.
30. Robinson PJ, Carruth JAS, Fairris GM: Photodynamic therapy: a better treatment for widespread Bowen's disease. *Br J Dermatol* 1988; 119:59-61.
31. 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.
32. Ammann R, Hunziker T: Photodynamic therapy for mycosis fungoides after topical photosensitization with 5-aminolevulinic acid *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:541.
33. Schweitzer VG, Visscher D: Photodynamic therapy for treatment of AIDS related oral Kaposi's sarcoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 102:639-649.

34. Berns MW, Rettenmaier M, McCullough J: Response of psoriasis to red laser light (630 nm) following systemic injection of hematoporphyrin derivative. *Lasers Surg Med* 1984;4:73-77.
35. Boehncke WH, Sterry W, Kaufmann R: Treatment of psoriasis by topical photodynamic therapy with polychromatic light. *Lancet* 1994;343:801.
36. Stringer MR, Collins P, Robinson DJ, Stables GI, Sheehan-Dare RA: The accumulation of protoporphyrin 9 in plaque psoriasis after topical application of 5-aminolevulinic acid indicates a potential for photodynamic therapy. *J Invest Dermatol* 1996;107: 76-81.
37. Fritsch C, Kalka K, Lehmann P: Fluorescence detection of 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins in dermatology. *Z Hautkr H G* 1997;72:570-576.
38. Boehncke WH, König K, Kaufmann R: Photodynamic therapy in psoriasis: Suppression of cytokine production in vitro and recording of fluorescence modification during treatment in vivo. *Arch Dermatol Res* 1994; 286: 300-303.
39. Abramson AL, Shikowitz MJ, Mullooly VM: Clinical effects of photodynamic therapy on recurrent laryngeal papillomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;118:25-29.
40. Fehr MK, Chapman CF, Krasieva T: Selective photosensitizer distribution in vulvar condyloma acuminatum after topical application of 5-aminolevulinic acid. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:951-957.
41. Ammann R, Hunziker T, Braathen LR: Topical photodynamic therapy in verrucae. *Dermatogy* 1995;191:346-347.
42. Monfrecola G, D'Anna F, Delfino M: Topical hematoporphyrin plus UVA for treatment of alopecia areata. *Photodermatology* 1987;4:305-306.
43. Fritsch C, Goerz G, Ruzicka T: Photodynamic Therapy in dermatology. *Arch Dermatol* 1998;134:207-213.

## RONNI WOLF, MD

---

**W**hile antimalarial drugs were developed primarily to treat malaria, they can be beneficial for many dermatological, immunological and rheumatological diseases for which they are mostly used today. CQ and HCQ, two of the most fascinating drugs developed in the last 50 years, have been tried in a wide variety of disorders with varying results.

The story of antimalarial drugs started in Peru at the beginning of the 17th century, two and a half centuries before the causative agent of malaria was known. Cinchona (the name of the tree) or quinine bark was used by the Jesuits in Peru for treatment of malarial-type fever, which was later brought to Spain and England and soon spread all over Europe.

In 1820, two scientists isolated a quinoline alkaloid in the bark, which provided the highest anti-malarial effect and named it "quinine". This was followed by the development of methods to extract the quinine from the natural bark for sale as an antimalarial drug. The South American countries benefited from the income of selling these trees until the 19th century, when the British and the Dutch smuggled out seeds of the tree and established extensive plantations in Java in Indonesia. When Java was occupied by the Japanese during the Second World War, a severe shortage of quinine ensued, and the South American sources of cinchona trees were once again in demand.

In 1994, scientists were able to synthesize the quinine alkaloid in the laboratory and a number of elegant syntheses were later developed, most notably at Hoffmann – La Roche.

The cardiac effects of cinchona bark were soon noted and it became a stan-

standard component of cardiac therapy. Another chemical called "quinidine" was discovered to be responsible for these effects and it was produced by semi-synthesis from quinine. This alkaloid cannot be synthesized without utilizing the natural quinine from the cinchona tree, and this led to the market demand for the tree today.

Nearly half of the cinchona harvest is channeled to the food industry for the production of quinine water, tonic water, and as a bitter additive. From 30-50% is converted to quinidine. The use of the natural bark is still employed in herbal medicine around the world.

In 1934, chloroquine was first synthesized, and today, more than 50 years later, it is still one of the best and effective antimalarial drugs. Until recently, the motivation for development of antimalarial drugs had almost always been military and economic rather than humanitarian or social. It was, therefore, not surprising that we witnessed the greatest achievements in the synthesis and testing of these drugs during World War II.

A turning point in the fortunes of antimalarials came about in the late 19th century, when JP Payne, a physician in St. Thomas' Hospital in London, described the successful use of quinine to treat discoid lupus erythematosus. Although several interesting studies reported on the successful treatment of DLE with antimalarials, they were not accepted as standard therapy for lupus until 1951, after a report by Page.

Apparently unaware of the previous studies, he reported the beneficial effects of quinacrine for 18 patients with LE. Published in the *Lancet*, this report stimulated considerable interest in the anti-inflammatory properties of antimalarials and actually established the first nonmalarial use for these drugs.

Since then, other antimalarials were also shown to be effective in the treatment of LE, and, more importantly, that they are useful in a variety of other non-infective dermatologic, immunologic and rheumatologic diseases.

### **Pharmacology the antimalarials**

The general structure of antimalarials consists of a quinoline ring that is substituted in position 4 (CQ, HCQ), 8 (primaquine, pamaquine), or 6 (quinine).

CQ and HCQ are water soluble and well absorbed from the gastrointestinal tract. They reach peak plasma concentration at 4 to 8 hours after an individual dose, however, an equilibrium plasma level is reached after 4 to 6 weeks of constant daily dosing. The drugs have prolonged half-lives, between 40 and 50 days, and low blood clearance.

During the administration of daily doses, the plasma concentration increases to a steady state after some weeks, but remains relatively low compared to that in some organs.

The affinity of antimalarials to different organs varies considerably. A rough order of affinities can be seen in the following slide: pigmented eye, spleen, lung, liver, kidney, heart, unpigmented eye, and muscle. As for the skin, the drugs have a high affinity for melanin and accumulate in tissues with a high melanin content such as in the eye and the skin.

Data obtained from humans are limited for ethical reasons and are based mainly on autopsy material. Tissue levels determined in 8 soldiers who were on prophylactic medication but who had died from unrelated causes showed concentrations similar to those obtained from animal experiments.

## **CLINICAL USES IN VARIOUS CUTANEOUS DISEASES**

### **Lupus erythematosus**

LE is one of the approved indications of antimalarials. Antimalarial drugs are accepted treatment for SLE and DLE. Their effect on the cutaneous lesions is almost specific. Sufferers of arthritis are also greatly benefited. These drugs have been shown to suppress disease activity and to significantly reduce the frequency of disease flares. They also have an important role as steroid-sparing agents.

### **Chronic actinic dermatitis, actinic reticuloid**

The usefulness of antimalarials in some photosensitive disorders, such as SLE and PLE led to their use in chronic actinic dermatitis. There are only few descriptions of good clinical response with this treatment, none of them having been based on a controlled study.

### **Atopic dermatitis**

While there are many reports on the effectiveness of antimalarials in severe asthma and allergic conditions, there are only very few and unconvincing ones on the treatment of atopic dermatitis with these drugs, and the available data do not justify their use in this condition.

### **Chronic ulcerative stomatitis**

In 1990, two groups of authors independently described a particular form of lichenoid stomatitis termed "chronic ulcerative stomatitis". It is immunologically characterized, in both direct and indirect immunofluorescence, by antinuclear antibodies which react exclusively with squamous epithelia.

The disease occurs almost exclusively in older females, and is characterised by an erosive stomatitis that both clinically and histologically resembles erosive lichen planus. The disease is refractory to local and systemic steroids, but responds dramatically to antimalarial drugs.

### **Dermatomyositis**

Oral steroids are the cornerstone and primary agent for the treatment of this serious and life-threatening disease.

Data on treatment of dermatomyositis with antimalarial drugs are insufficient to draw definite conclusions. We recommend the use of antimalarials as monotherapy in patients with skin rash but without muscle involvement, and in conjunction with steroids in patients with muscle weakness.

### **Epidermolysis bullosa**

Three patients with a dystrophic type of epidermolysis bullosa responsive to antimalarial drugs were reported between 1959 and 1961. Although there seems to be no rationale for the treatment of this hereditary disease with antimalarials, the few reported cases justify further trials, especially in light of there being no known alternative treatment.

### **Erythema nodosum**

Antimalarials were first mentioned in the late 60s as a treatment for chronic erythema nodosum. The limited number of anecdotal reports published since then does not warrant recommending the use of antimalarials for this condition.

### **Graft – versus – host disease (GVH)**

Antimalarials inhibit MHC class II antigen presentation without affecting T-cell function. They act synergistically with the T cell-specific agent, cyclosporin. We have great hope that they will be used to control GVH disease in the future.

### **Granuloma annulare**

One open trial of 6 children and several case reports have shown the efficacy of antimalarials in generalized granuloma annulare.

### **Lichen planus**

There are only few reports in support of the use of antimalarials for erosive oral lichen planus, thus it is too early to recommend it as an effective means of therapy.

### **Actinic lichen planus**

This condition is much more common in the Middle East, where it accounts for 30-40% of all lichen planus cases. Despite the scarcity of reports on this form of therapy, we believe that antimalarials are highly effective for actinic lichen planus and should be considered in every case that is unresponsive to topical therapy.

### **Polymorphous light eruption**

While antimalarials have been reported as being effective in over 80% of the patients with PLE, the only 2 controlled therapeutic trials yielded less promising results and conclusions.

We do not advocate antimalarials as the treatment of choice in PLE. We recommend informing the patients about the benign nature of the disease and recommending sun-protective measures. The main indications are a severe disabling form of the disease, failure of sunscreens, failure of topical steroids and failure or unsuitability of prophylactic UVB phototherapy or PUVA.

### **Porphyria cutanea tarda**

Antimalarials have long been considered as being drugs that may induce porphyria cutanea tarda. As occurs all too often in medicine, the initial observation that these drugs might also be helpful in the treatment of the disease was made by chance. In 1965, Sweeney et al noted that antimalarial drug induced exacerbations of porphyria were followed by prolonged remission. Shortly thereafter, trials antimalarials as therapy for porphyria began.

Antimalarials act by releasing tissue-bound hepatic porphyrinogens and facilitating their excretion in urine, in addition to inhibiting porphyrin synthesis.

Either antimalarials or phlebotomy or both are the current treatments of choice for porphyria cutanea tarda. Antimalarials can be used in children for whom phlebotomy is physically and emotionally traumatizing.

### **Sarcoidosis**

Although the skin is not the major manifestation of sarcoidosis, dermatologists were the first to introduce antimalarials in the treatment of the disease. Since then, many reports have confirmed their therapeutic effectiveness in sarcoidosis, and these drugs now successfully compete with oral steroids, which have long been considered the drug of choice for the disease.

### **Sjogren's disease**

Although Sjogren's disease is common, large controlled studies assessing the long-term effect of antimalarials on disease progression are lacking. The largest investigation to date included 40 patients who completed the study which was an open one. Although the results of this study and other smaller ones are encouraging, they require further verification. Since, however, no other therapy is effective in controlling the disease, this approach is worth a trial.

### **Solar urticaria**

Most of the review articles and textbooks on solar urticaria mention antima-

larials as a useful alternative therapy.

It is quite surprising that the scientific basis for this so well-recommended and accepted option is, in fact, only two anecdotal reports.

### **Mechanisms of action of antimalarial drugs in dermatological diseases**

Despite over a century of use in the treatment of SLE, our knowledge of the precise mechanism of action of antimalarials is at best incomplete. Although it is aesthetically pleasing and convincing to ascribe all therapeutic activity to a single site of action, this is not the case with the action of these drugs. There is certainly more than one mechanism involved, and I will discuss a few of them.

The principal mechanism of antimalarials is related to their elevation of intracytoplasmic pH. By elevation of the pH, they interfere with cellular function in compartments with acid micro-environments, such as lysosomes.

The antimalarials are weak bases. At a neutral pH, they exist in a nonprotonated form which is soluble in lipid and thus capable of passing into a cell membrane. The uncharged (nonprotonated) drug can readily through the membrane into the more acid cytoplasmic vesicle with subsequent acquisition of two protons to produce a positively charged molecule, insoluble in lipid and incapable back across the vesicle membrane. As more hydrogen ions are pumped into the vesicle by ATP-dependent pumps that line it, more of the antimalarial drugs will diffuse from serum into the vesicle according to the expected pH gradient. This can lead to an over 100-fold excess concentration of antimalarial drugs in the acidic vesicles. An elevation of pH occurs as a result of this trapping of hydrogen ions by antimalarial drugs.

This elevation of the pH in cytoplasmic vesicles interferes with various physiological functions which depend on an acidic Ph.

Although this process occurs throughout all the body's tissues, it is most pronounced on cells of the macrophage line since they possess a very active hydrogen pump.

Antigen processing is an acidic, pH-dependent process. The antimalarials decrease this process by raising the intracytoplasmic pH. Since autoantigenic (or self) peptides that escape thymic tolerance have a low affinity for self major histocompatibility complex, elevation of the pH will selectively decrease the loading of autoantigen self peptides, while leaving intact the response to exogenous peptides with a high affinity. This decreased self peptide-MHC complex on antigen-presenting macrophages and other target organs will result in decreased stimulation of CD4+ T cells, and thus decrease the production of a series of cytokines by both T cells and antigen-presenting cells. Macrophage-mediated cytokines, such as IL-1, IL-2, and tumor necrosis factor, and T lymphocyte-mediated cytokines, such as IL-2, IL-4 and IL-5, will all be reduced as a result of



antimalarial action.

The earlier mentioned elevation of intracytoplasmic pH affects many other immunologic and inflammatory processes: for example, it interferes with endocytosis and lysosomal function and consequently reduces the normal recycling of vesicle membranes and depletes the cell of its surface receptors, which alters the cell's responsiveness to mitogenic stimuli.

It inhibits phospholipases activation and consequently arachidonic acid release from membranes and eicosanoid formation. Time does not permit my going into details about these and other processes.

In conclusion of this part, I would like to briefly relate to the UV light absorption of antimalarials.

It has been suggested that one of the mechanisms responsible for the effectiveness of antimalarials in SLE and other light-sensitive disorders might be its ability for light filtration. There is enough data indicating that antimalarials decrease UV-induced reactions both in light-sensitive and normal individuals, and that down-regulate several photo-induced cutaneous disorders, including SLE. However, the mechanism of action for this protective effect against UV does not seem to be related to only absorption and screening, but rather to inhibition of the UV-induced inflammatory reaction as well.

### **Antimalarials drugs and psoriasis**

Since the successful use of antimalarials for SLE and other light-sensitive dermatoses, it has been speculated that the beneficial effects of these drugs on skin diseases were due to their capacity to screen out UV light. This led several dermatologists to investigate the effect of these drugs on diseases that benefit from exposure to UV light, and, not surprisingly, the first disease to be investigated was psoriasis.

In 1953, it was reported that pustular lesions of the palms and soles of 3 psoriatic patients disappeared and that psoriatic plaques elsewhere on their bodies improved after the administration of 100 to 300 mg quinacrine daily for one to three weeks.

One year later, Ziprkowski and co-workers reported that quinacrine given for psoriatic arthritis led to exfoliative dermatitis in six of nine patients, which cleared up with the discontinuation of the drug, with remission lasting up to 7 months in some of the cases.

These and other early reports led to the understanding that psoriasis can be exacerbated and/or induced by a drug, and paved the way for further publications on this subject and for the introduction of the concept of drug-induced psoriasis. Later, other medications capable of inducing this disease were added to the antimalarials, and the number of reports on induced psoriasis has mul-

tiplied over the last 10 years, probably as a result of increased awareness and a high index of suspicion.

Even today, antimalarial drugs hold a position of prime importance among the drugs that may induce psoriasis. Indeed, about 25% of all the reported cases of drug-induced psoriasis were caused by the antimalarials in psoriatic patients, but also a relatively high propensity of these drugs to induce psoriasis, since the antimalarials are certainly not used more frequently than are analgesic drugs or antibiotics.

On the basis of a review of 18 publications in English, it was estimated that up to 18% of patients with psoriasis will develop an exacerbation of their disease following antimalarial therapy. However, there are conflicting views in the literature regarding this subject, with the reported incidence varying as widely as 0% to 100%.

In an attempt to clarify the discrepancies and differences in the literature concerning this topic, the effect of prophylactic antimalarial medication was studied in 48 military patients with psoriasis who were stationed in Vietnam in 1969. Mild to moderate exacerbation of psoriasis occurred in 20 patients (42%), and the psoriasis became resistant to topical treatment in three patients (6%). There were no cases of erythroderma or exfoliative dermatitis. Due to the absence of severe exacerbation in this study, the author concluded that "the use of antimalarial drugs is not strongly contraindicated in those with psoriasis". I feel that expressions like "is not strongly contraindicated", or as other authors put it, that "antimalarials should be given with caution", do not really help the practitioner who has only 2 simple alternatives, e.g., either to give or not to give a drug.

In contrast to other drugs (such as  $\beta$ -blockers and lithium), antimalarials do not induce psoriasis *de novo*, but only trigger already existing psoriasis. There are only three reported cases of psoriasis induced by antimalarials in patients who did not have the disease previously. Of these patients, one had a seronegative arthritis and a family history of psoriasis, and, as stated by the author, "there is evidence that the patient had pre-existing psoriasis". I believe that the other cases may also have had latent psoriasis.

That antimalarials only trigger latent psoriasis and do not induce psoriasis *de novo* is probably the reason why the psoriasis cleared up completely after withdrawal of these drugs in only 30% of the patients, as compared with more than 60% of those receiving lithium and nearly 50% of those receiving  $\beta$ -blockers. This is probably also why the incubation period of the antimalarials is much shorter than that of other drugs. Possibly, in true drug-induced psoriasis, the drug would cause more profound changes and therefore more time is needed than in psoriasis triggered by antimalarials in which a previously existing

process has only to be triggered off.

Now, to the mechanism by which antimalarials may trigger psoriasis. My colleagues and I have recently suggested a possible mechanism which I would like to present here.

Williams and Elias recently proposed a unifying concept for pathogenesis of disorders of cornification. Although they concentrated mainly on the ichthyoses, we can expand this concept to other diseases, in particular psoriasis.

According to this concept, the integrity of the epidermal barrier function is an important factor in the regulation of epidermal DNA synthesis. Interference with the barrier integrity or function will result in epidermal hyperplasia, and may be the primary event leading to hyperproliferative skin diseases, such as psoriasis, certain ichthyoses, atopic dermatitis and others.

According to these authors, a stratum corneum barrier deficiency generates signals to the nucleated layers of the epidermis to "Make more lamellar bodies! Make more cells!" to restore the barrier, which is impossible without the lamellar body lipids.

The permeability barrier of the epidermis is located mainly in the stratum corneum. It includes the cornified cell envelope which is a complex layer of cross-linked proteins. This cornified cell envelope is coated with an outer layer of covalently attached ceramide lipids. Furthermore, the intercorneocyte spaces of the stratum corneum are occupied by well-organized lipid bilayers.

Any alteration in the cornified cell envelope structure or function or any abnormality in lipid composition or organisation will ultimately lead to an impairment of barrier function, and consequently to hyperproliferation of the epidermis in an attempt to repair the barrier.

We believe that the same mechanism underlies the induction or the exacerbation of psoriasis by a number of drugs, among them the antimalarials.

Experiments in mice have shown that when the cutaneous permeability barrier is disrupted by topical treatment with either lipid solvents or detergents, or when it is perturbed by essential fatty acid deficiency, this leads to increased epidermal lipid and sterol synthesis and increased DNA synthesis. That the epidermal hyperplasia indeed represents an attempt to repair the barrier and not just a secondary phenomenon was further demonstrated by occlusion with a vapor-impermeable latex membrane. This completely restored barrier function and prevented the expected increase in DNA synthesis. A vapor-permeable membrane did not show the same effect.

It has also been shown that occlusive dressing or bland ointment bases may have beneficial effects on hyperproliferative skin diseases including psoriasis. Although the mechanism by which occlusion improves these diseases is only incompletely understood, some studies suggest that occlusion leads to barrier restoration

and, consequently, to a reduction of signals which amplify proliferation.

This all raises the following questions:

How exactly do antimalarial drugs affect the epidermal barrier function? And upon what target molecule do these drugs act?

I would like to suggest that the antimalarials exert their effect by the alteration of transglutaminase activity.

Keratinocyte transglutaminase covalently cross-links precursor proteins, such as involucrin and loricrin, and contributes to the formation of the highly insoluble cornified cell envelope of the stratum corneum cells. This envelope is a hallmark of keratinocyte differentiation and, together with epidermal lipids, plays an important role in epidermal barrier function. Any alteration of the cornified cell envelope structure or function will ultimately lead to an abnormal permeability barrier function. This may result from altered activity of transglutaminase or other enzymes involved in cornified cell envelope formation, or from biochemical defects of its precursor proteins.

In view of the structural similarity between antimalarials and transglutaminase inhibitors, we recently suggested that antimalarials may exacerbate psoriasis by interfering with epidermal transglutaminase activity. To verify this hypothesis, we examined the effect of hydroxychloroquine sulfate (Plaquenil) on cultured human skin and on transglutaminase activity.

#### **Measurement of transglutaminase activity in the presence of Plaquenil.**

Transglutaminase activity was assayed by measuring the incorporation of labeled spermidine into dimethylated casein. Without going into more details about the methods, let's look at the results: Plaquenil showed a concentration-dependent inhibitory effect of transglutaminase activity. Specifically a reduction of 54% of transglutaminase activity was observed at a Plaquenil concentration of 0.1 mM (activity measured on the slide 46%).

#### **The effect of Plaquenil on epidermal morphology in tissue culture**

Again, without going into the details about material and methods, let's look at the microscopic examination of the tissues:

20. Normal skin cultured without addition of Plaquenil (magnification of 200 and 400).

21. Keratinocyte crowding and disarray in the lower epidermis. Subcorneal split. At higher magnification : keratinocyte vacuolization, crowding, loss of cell polarity in the lower epidermis. There was also an increased number of mitosis which in not shown in the slide.

22. Enhanced irregular keratinization of the orthokeratotic type, loss of cell polarity.

**23. Higher magnification.**

In conclusion, although we lack definite proof for it, we suggest that the observed morphological changes are the primary events which initiate the process that will ultimately lead to the development of psoriasis. We suggest that Plaquenil causes a disruption in the barrier function of the epidermis by inhibiting transglutaminase activity. This is followed by physiologic hyperplasia of the epidermis aimed at barrier restoration. This rather non-specific stimulus to epidermal proliferation is probably sufficient to trigger psoriasis in predisposed individuals.

## GENİTAL HERPES / HSV-2 İNFEKSİYONLARI

Doç. Dr. Aydın İŞÇİMEN

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

---

### Giriş

**H**er ne kadar hemen tüm dünyada AIDS ve diğer cinsel temasla bulaşan hastalık tablolarının bulaşma ve yayılmasına karşı yoğun bir kampanya sürdürülmekteyse de herpes simplex virüs (HSV) seroprevalansı yükselme göstermektedir. Son on yıl içinde heriki cinste %30 oranında bir artış bildirilmiştir<sup>1,2,11</sup>. 1965 ile 1984 yılları arasında karşılaşılan olgu sayısı 15 kat artmıştır<sup>1</sup>.

Cinsel yolla bulaşan ve yaşam boyu devam eden bu tabloda hastaların yaklaşık %70 kadarı infeksiyonun farkında değildir. Genital herpes infeksiyonunun insidensindeki bu hızlı artış büyük ölçüde sessiz bir pandemi oluşundan kaynaklanmaktadır. Yinelemeler genellikle asemptomatik olduğundan çoğu zaman hekim tarafından da farkedilememekte ve kontrolün sağlanması oldukça güç olmaktadır.

Olgu sayısının özellikle son on yıl içinde patlama niteliğindeki bu artışına paralel olarak epidemiyolojik ve klinik bazı değişiklikler de gündeme gelmiş, tanı ve tedavide de bazı gelişmeler sağlanmıştır.

Sistemik antiviral tedavi klinik hastalığın büyük ölçüde düzelmesini sağlamaktadır. Asiklovir son on yıl içinde genital herpesin standard tedavisi olmuştur. Ancak yakın zamanlarda geliştirilen yeni antiviral ajanlar daha yüksek bir bio yararlanıma sahip olup güvenli görünmekte ve daha uygun doz rejimi olanağına sahiptirler.

Optimal bir tedavi antiviral tedavinin yanısıra hastanın reküran infeksiyon hikayesi yönünden iyi değerlendirilmesini, HSV'nin seksüel ve perinatal bulaşımı ve infeksiyonun daha da yayılmasının önlemeye yönelik tedbirleri de kapsamalıdır<sup>11,13,14</sup>.

### **Etyoloji - Epidemiyoloji**

Gerek HSV-2 gerekse de HSV-1 genital herpes infeksiyonuna neden olabilmektedir. Özellikle her yıl altıyüz binden fazla yeni olgunun görüldüğü ABD'de yeni olguların %30 kadarında HSV-1 etken olarak görülmektedir. Genelde bulaşım direkt deri teması ile gerçekleşir. Ancak birçok olguda bulaşım, asemptomatik HSV saçılması sırasında yani herhangi bir aktif lezyon olmaksızın oluşmaktadır.

Eşlerden birinin infekte diğeri ise olmadığı durumlarda bir yıldaki bulaşma oranı yaklaşık %10 kadar olup kadınlarda bulaşma oranı %25 erkeklerde ise %4-6 arasındadır<sup>3</sup>. Öncel HSV-1 infeksiyonu koruyucu görünmektedir ve anti HSV-1 antikoru bulunan kadınlarda HSV-2 ile infekte olma oranı %15 iken HSV-1 antikoru bulunmayan kadınlarda bu oran %30'dur. Ancak yine de herhangi bir tip ile öncel infeksiyonun varlığı reinfeksiyona kesin olarak engel teşkil etmez<sup>1,5</sup>.

HSV-2'ye karşı antikor varlığı bireyin cinsel yaşamı ile de haliyle doğrudan ilişkilidir: rahibelerde %3, CİBH kliniklerine başvuran heteroseksüellerde %26, homoseksüellerde %46, yaşam standartları kötü alt sınıflarda %46-60, fahişelerde %70-80 sıklığında görülmektedir<sup>5</sup>.

HSV-1 ve HSV-2 HIV infekte kişilerde yüksek prevalans gösteren infeksiyonlardır. ABD ve Avrupa'da homoseksüel erkeklerin %95'i HSV-1, HSV-2 veya her ikisine birden seropozitivite gösterirler. IV uyuşturucu kullananların ise %40-60 kadarında HSV-2 seropozitifdir.

Ayrıca HSV İnfeksiyonu HIV bulaşımı için ciddi bir risk faktörüdür. HIV infeksiyonu için riskli olan 123 erkek hastayı kapsayan bir çalışmada öncel HSV-2 antikoru olan 47 hastadan 32'sinde HIV serokonversiyonu gözlenirken (%68), HSV-2 antikoru saptanamayan 52 hastadan 21'inde HIV serokonversiyonu gözlenmiştir (%46)<sup>9</sup>.

Genellikle gençlerde kondom kullanıldığı sürece çok sayıda kişiyle birlikte olunabileceği gibi yanlış bir düşünce de sıklıktaki artışta rol oynamıştır. Ancak penis kökü veya skrotal yerleşimli lezyonlarda kadınlarda labia majör, perine ve perianal bölge kondom ile korunamamaktadır. Bunun dışında oral genital ilişkinin risksiz gibi değerlendirilmesi de insidens artışında rol oynamış ve HSV-1 infeksiyonlarının sıklığında da artışa neden olmuştur. Bu durumda HSV-2 seronegatif bir eş ile tek eşli bir ilişki bile gerçek korunma sağlamayacaktır<sup>11,13</sup>.

### **Klinik Özellikler**

Virüs konak hücreye girdikten sonra replikasyon başlar. Başlangıçta epitelyal

bir infeksiyon oluşur. İnkubasyon sũresi 2-20 gũn arasındadır. Primer infeksiyonu izleyerek virũs çoğalarak komşu hũcelere yayılır ve daha sonra da sakral nũral ganglionlarda bir latent durum gelişir. Primer infeksiyon ile birlikte humoral ve daha ۆnemlisi de hũcreyel immũn yanıt oluşmakta ancak bu immũn yanıt konağı rekũrensler veya reinfeksiyondan korumakta yeterli olmamaktadır. Latentlik oluştuktan sonra ne konağın immũnitesi ne de halen mevcut kemoterapötik ajanlar virũsũ eradike edememekte ve değişen sũrelerle rekũrensler gۆrũlmektedir<sup>2,4,5,11,12,13</sup>.

Heriki tipe karşı da (HSV-1, HSV-2) antikor bulunmayan hastalarda bu primer episodlar çok çeşitli klinik gۆsterebilir. Asemptomatik seyredebileceği gibi şiddetli sistemik semptomlar gۆsterebilir. Ancak birçok hastada zaten etkenlerden biri veya ikisine karşı ۆncel bir seropozitivite sۆz konusudur ve bu ilk episodların ۆnemli bir bۆlũmũ de esasen rekũrensdir<sup>1,12,13</sup>.

Buna gۆre genital herpes infeksiyonlarında esas olarak ۆ klinik tablo g�rũlmektedir; gerçek primer, primer olmayan ilk atak ve rekũran genital herpes<sup>2</sup>.

### **Primer İnfeksiyon / İlk atak**

Gerçek primer infeksiyon herhangi bir HSV tipi ile hiç infekte olmamiş yani HSV seronegatif kişilerde ortaya çıkan klinik tablodur<sup>2,6</sup>. Sıklıkla ateş, baş ağrı, miyalji gibi genel belirtilerle ortaya çıkar<sup>1,2,3,3,6,8</sup>.

En sık g�rũlen başlangıç belirtisi kısa sũrede ۆlserleřen eritemli zemindeki grupe vezikũllerdir. Bu vezikũller ve izleyen ۆlserasyon primer infeksiyonda oldukça geniş bir alanı tutabilir. Bunlara ek olarak sıklıkla ağrı, kaşıntı; kimi zaman dizũri, vaginal ve ۆretral akıntı ile ağrılı inguinal adenopati g�rũlebilir<sup>1,2,3,5,7,8</sup>. Herpetik infeksiyona bağlı penis ۆlserasyonu CİBH kliniklerinde en sık rastlanan genital ۆlserasyonlar olarak vurgulanmaktadır.

İlk episodlarda kadınlarda en sık labiumlar, perineum ve mons pubis yerleşimi g�rũlũr. Erkeklerde ise korpus penis, prepişyum içi ve glans ile sulkus bۆlgesi g�rũlũr. Kasık, kałalar ve uyluk da g�rũlebilen alanlardır. Lezyonlar tedavi edilmediklerinde 2-4 hafta devam edebilirler ve virũs saçılması (shedding) 2 hafta kadar sũrebilir.

Atipik klinik tablolar tanıda gũlũk oluştururlar ve primer infeksiyonlarda sık g�rũlũrler. Bunlar generalize griپ benzeri bir sendromdan, aseptik menenjit gibi nۆrolojik belirtilere, lenfadenopati, deri ۆdemi ve geçici otonom n�ropati gibi çeşitlilikler g�sterebilir. Bunların genital lezyonlar bulunmaksızın olması halinde tanıda yanılmak bũyũk olasılıktır. Aseptik menenjit ateş, ense sertliği, ile karakterize olup genital lezyon olmaksızın da g�rũlebilir. Erkek ya da kadın olsun anal ilişkide bulunanlarda viral transvers miyelit veya otonom bozukluk idrar gũlũęũ veya retansiyonu, impotens veya kalın barsak işlevlerinde bozukluk gibi herpes infeksiyonunu kolay kolay dũřũndũremeyecek belirtiler oluşturabi-



dir<sup>11,12,19</sup>. Rektal mukozayı tutan lezyonlar anorektal ağrı, akıntı, kanama ve konstipasyona yolaçan bir proktit tablosuna neden olabilir. Daha ziyade homoseksüel erkeklerde ve HSV-1'e bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle kesin bir klinik tanı konmadığı durumlarda mutlaka laboratuvar teyidi gerekmektedir. Aşırı ülserasyon, zosteriform dağılım ile ekstragenital lezyon gelişimi şeklinde atipik belirtiler de oluşabilir<sup>1,3,8,11,12,13</sup>.

Gerçek primer infeksiyon olmayan ilk atak genital herpes lezyonları önceden HSV seropozitif kişilerde ortaya çıkar. Hastada öncel bir HSV-1 infeksiyonu bulunması olasılıkla primer lezyonların şiddetini azaltmakta, süresini kısaltmakta ve sistemik semptomların da daha az olmasını sağlamaktadır<sup>1</sup>. Ancak kimi zaman gerçek primer olmayan ilk episodlar çok daha ağır da seyredebilmektedir<sup>2</sup>. Primer ve nonprimer ilk episod lezyonlar klinikte ayırd edilemeyeceğinden bu olguların tamamında primer herpes genitalis tedavi protokolü uygulanmalıdır.

### **Reküran infeksiyon ve Rekürens Sıklığı**

HSV konakta duyuşal ganglionlarda yerleşerek ömür boyu kalıcı özellik gösterir. %60-90 hastada zaman zaman rekürensler ortaya çıkar. Reküran lezyonlar primer infeksiyondan daha kısa sürer ve daha hafif seyretme eğilimindedir. Kadınlarda genellikle daha ağır bir seyir gösterirler.

Kadınlarda en sık labiumlar ve perinede gözlenen reküran lezyonlar erkeklerde ise en sık korpus ve glans peniste lokalizedirler. Olguların yaklaşık %50 kadarında lezyon çıkışından önce (iki saat veya iki gün) kaşınma, karıncalanma, bazen ağrı gibi prodromal semptomlar bulunabilir<sup>1,3,5,7,8</sup>.

HSV-2 infeksiyonunda yıllık ortalama rekürens 4 episod kadar olup bazı hastalarda giderek azalma gösterebilir. HSV-1 infeksiyonu sözkonusu olduğunda hastalarda bir yıl içinde nadiren bir veya iki ataktan fazla görülür.

Genital herpesi bulunan hastaların çoğunluğunda rekürensler yalnızca bir ölçüde rahatsız edici olmaktan öteye gitmez ve bu olgularda episodik antiviral tedavi yeterli olacaktır. Ancak yine de ihmal edilmemesi gereken bir gerçek azınlık olmakla beraber oldukça büyük bir kesim (%40) bir yıl içinde 6 ya da daha fazla rekürens görmekte ve bunların yarısında en az yılda on rekürens gelişmektedir<sup>11,13,20</sup>. Bu tür olgularda gerek psikolojik sorunlar gerekse de bulaşma riski önem taşımaktadır. Bu olgularda episodik tedavi 10 veya 12 ayrı tedavi kürü gerektirecektir. Bu uygulama herbir yinelemede iyileşmeyi hızlandırmakla beraber önleyici değildir ve viral saçılma (shedding) üzerinde de orta derecede bir etki yapmaktadır. Bu tür olgularda episodik tedavi yerine supresif tedavinin kesin olarak tercih edilmesi gereği savunulmaktadır<sup>11,13</sup>.

### **Asemptomatik Saçılma (Shedding)**

HSV infeksiyonlarının yayılmasında önemli bir faktör olup heriki cinste de

sıktır. Genellikle de semptomatik bir episoda yakın zamanlarda görülür. Viral kültür çalışmaları genital herpesli hastaların %1-5'inde asemptomatik günlerde viral saçılma (shedding) olduğunu düşündürmektedir. Ancak reküran herpes genitalisi bulunan kadınlarda PCR tekniği ile yapılan bir çalışmada servikovajinal veya vulvar bölgede asemptomatik günlerde %28'e varan oranlarda viral saçılma (shedding) belirlenmiştir<sup>11,12,14</sup>.

Asemptomatik virüs saçılmasında başlıca rezervuar serviks uteri olup minimum %4 olarak bildirilmiştir. Erkeklerde ise asemptomatik bulaşımın esas kaynağı üretra olup bu yolla bulaşım %1 oranındadır<sup>8</sup>.

HSV-2 antikörleri pozitif bulunmasına karşın herhangi bir klinik hastalık öyküsü bulunmayan olguların birçoğunda periyodik olarak genital traktusa virüs saçılımı (shedding) olduğu bilinmekte ve bu olgular ciddi bulaşım kaynakları olmaktadır. Ancak kültürde negatif sonuç alınmakla beraber PCR tekniği ile pozitif sonuç elde edilen olguların ne oranda bir bulaşım riski taşıdıkları konusu da kesinleşmiş değildir<sup>11,12</sup>.

## ÖZEL DURUMLAR

### HIV İnfeksiyonu ve Genital Herpes

HIV ile infekte kişilerde HSV seroprevalansı oldukça yüksektir ve genellikle de HSV infeksiyonu daha öncedir. HIV infeksiyonu ile asosiyel genital herpes olgularında immün yetersizliğin derecesine göre klinik tabloda da bazı kendine has görüntüler oluşabilmektedir. HSV-2'ye bağlı persistan perirektal ülserasyon AIDS tablosu ile birlikte görülen oportunistik infeksiyonlar arasında sayılır. AIDS'li hastalarda HSV-2 infeksiyonları persistan, eroziv-ülseratif karakterde olup ateş, ağrı, halsizlik, subkutan nekroz ile karakterize olmakla beraber iç organlara yayılım nadirdir<sup>9</sup>.

Primer genital veya rektal infeksiyon genellikle ateş, halsizlik, iştahsızlık ve duyarlı bilateral lenfadenopati ile birlikte seyrederek, veziküler lezyonlar glans veya korpus penis üzerinde, vulva, perine, rektum, serviks veya vajinada görülürler. Primer HSV proktiti ciddi rektal kanama, kabızlık ve rektal akıntı ile kendini gösterir.

Primer anogenital HSV olgularında sakral radikulomyelit gelişebilir. Genellikle etkenin HSV-2 olduğu olgularda görülmektedir. Bunun sonucunda sakral yayılım gösteren duyu yitimi ve paresteziler, idrar retansiyonu, nöralji, konstipasyon ve impotans gelişebilir. Gerek proktit, gerekse de sakral radikulomyelit HIV infeksiyonu bulunmayan kişilere kıyasla daha sıktır<sup>3,9</sup>. Dilde skuamöz hücreli karsinomu andıran psödötümörle lezyon gelişimi bildirilmiştir<sup>10</sup>. Primer infeksiyondan sonra HSV sakral ve trigeminal ganglionlarda latent hale geçer<sup>1,9,17,14</sup>.

HIV pozitif hastaların çoğunluğu reküransları anogenital bölgede gerçekleşir. Çoğu reaktivasyon perirektal gerçekleşmekte ve hasta lezyonların farkına varmamaktadır.

HIV infekte kişilerdeki HSV infeksiyonları ancak yakın zamanlarda çalışılabilmiştir. HIV negatif kişilerle karşılaştırıldıklarında (seksüel yaşam biçimine göre ayrılmış olarak) HIV infekte kişilerde reaktivasyon noninfekte kişilere kıyasla 2-5 kez daha sık gerçekleşmektedir.

İmmün supresyonun derecesi reaktivasyonların oranı ve seyrini etkilemekte ve daha düşük CD4 sayıları olan hastalarda daha uzun süreli ve daha büyük çaplı ülsere lezyonlar görülmektedir. HIV infekte kişilerde de HIV negatif kişilerde olduğu gibi HSV reaktivasyonunun sıklığı ve şiddeti büyük ölçüde değişkenlik göstermektedir<sup>1,3,9</sup>.

Lezyonlar genelde tipik görüntüleriyle belirirler ancak perine ve kalçaları tamamen kaplayacak şekilde genişleyebilirler. Bu zosteriform görünüm CD4 sayıları nispeten yüksek olan hastalarda da görülebilir. Bu tablonun VZV ile ayırıldılması güç olabilir ve heriki tabloda tedavi farklı olacağından kesin bir tanı gereklidir. HSV-1'e bağlı olgularda HIV infekte kişilerde de rekürensler daha az olarak görülür. Yukarıda sözü edilen zosteriform tablo ile perine yerleşimli olan lezyonlarda kanama ve sekonder bakteriyel infeksiyonlar gibi komplikasyonlar da HSV-2'ye bağlı olarak daha sık görülmektedir<sup>3,8</sup>.

HIV infekte kişilerde infeksiyonun iç organlara yayılımına ait bildiriler de mevcuttur. Viserel tutulum olarak ösofajit, ensefalit, retinit, torasik myelit ve trombositopeni gibi tablolar bildirilmiştir. HSV ösofajiti uzun süreli HIV infeksiyonu bulunan kişilerde görülür ve belirtileri disfaji, retrosternal ağrı, odinofaji şeklindedir. Fizik muayene sonuçları normal olabilir ve eşlik eden bir oral kandidiyazis çoğu olguda mevcuttur.

Rekürenslerde HSV-2 meningoensefaliti şeklinde olgu bildirimleri de mevcuttur. Semptom ve belirtiler başağrısı, davranış bozuklukları, konuşma güçlüğü, kasılmalar şeklindedir. İmmunokompetan hastalarda mortalite oranı biopsi ile teyid edilmiş ve tedavi görmemiş olgularda %60-80 kadardır. Yaşayanlarda da %90 oranında ciddi nörolojik sekeller kalmaktadır<sup>9</sup>.

### **Perinatal infeksiyon**

İmmünokompetan bir erişkinde genital herpes infeksiyonu genellikle ciddi bir sağlık problemi oluşturmaz. HSV-2 infeksiyonunun belki de en korkunç sonuçları fetus ve yenidoğan üzerinde gözlenmektedir. Yenidoğanın infeksiyonu %60 olguda fatal sonlanan disemine infeksiyona neden olabilir. Bu olgular içinde yaşamayı başarabilenlerin %50 kadarında ise ciddi nörolojik veya oküler sekeller kalmaktadır. Neonatal infeksiyon genellikle yaşamın ilk iki haftası içerisinde ortaya çıkmaktadır. Termine yakın primer infeksiyon geçiren anneler ile prematürelde neonatal HSV-2 infeksiyonu 4-5 kez daha sıktır<sup>9</sup>.

Neonatal herpes infeksiyonu bulunan bebeklerin annelerinden genellikle klinik bir genital herpes lezyonu anamnezi alınamaz. Doğum zamanına yakın bir

dönemde herpes infeksiyonu alan annede hastalığı bebeğe bulaştırma riski oldukça yüksek olup % 30-50 kadardır. Doğuma yakın reküran herpes atağı olan veya gebeliğin erken dönemlerinde infeksiyonu alan annelerde ise bu risk %3 kadardır. Bu nedenle öncelikle gebeliğin son dönemlerinde korunma önlemlerinin alınması önemlidir. Doğumdan önce dikkatli bir muayene ve sorgulama gerekir. Abdominal doğumun da neonatal herpes infeksiyonunu tam olarak engellemediği hatırd tutulmalıdır. Doğum öncesinde alınacak kültürler ise doğum sırasındaki asemptomatik viral saçılma (shedding) olayını göstermeyecektir ve bu nedenle de rutin bir endikasyonu yoktur<sup>11,13</sup>.

Doğum sırasında HSV ile teması olan bebekler dikkatle izlenmelidirler. Asemptomatik bebeklerde temasa karşın, rutin asiklovir kullanımı önerilmemektedir. Zira çoğu bebekte infeksiyon riski düşüktür. Ancak doğuma yakın zamanlarda yeni bulaşım olan annelerden doğan bebeklerde risk büyüktür ve özellikle de neonatal herpes infeksiyonu belirtileri gösteren bebeklerde hızla sistemik asiklovir tedavisine geçilmelidir<sup>11</sup>.

Neonatal herpes infeksiyonunda tercih edilen tedavi rejimi 10-21 gün süreli asiklovirin 30-60 mg/kg/gün dozunda uygulanması şeklindedir<sup>11,14</sup>.

## Tanı

Serolojik olarak HSV-2 pozitif bulunan hastaların çoğunda klinik olarak farkedilmiş bir genital herpes sözkonusu değildir<sup>15</sup>. Bu kişilerin birçoğu hiçbir zaman semptomatik hale gelmeyeceklerinden bazıları ilk farkedilen reküranste tıbbi yardım alacaklar<sup>16</sup> veya atipik genital yakınmalar ile hekime başvuracaklar<sup>17</sup> ya da infeksiyonu seksüel eşlerine bulaştırdıktan sonra değerlendirileceklerdir<sup>18</sup>. Yakın zamanda gerçekleştirilen bazı çalışmalarda klasik eritemli zeminde grupe veziküller şeklindeki lezyonların semptomatik hastalığı bulunan olguların %60-70 kadarında bulunduğunu ortaya koymaktadır<sup>12,13</sup>.

Herpes infeksiyonunun insidensindeki hızlı artış büyük ölçüde sessiz bir pandemi oluşundan kaynaklanmaktadır. Birçok hastada hafif veya subklinik bir hastalık sözkonusu olup ya hekime başvurmak gereği duymazlar ya da başvurduklarında yanlış teşhis edilirler. Atipik klinik görünümler bir başka sorun oluştururlar bu gibi olgularda mutlaka laboratuvar teyidi gerekmektedir. Özellikle de HIV ile infekte kişilerde HSV infeksiyonundan kuşkulanan lezyonlarda kültür, immün floresan ve/veya polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile tanının doğrulanması gerekmektedir. Test sonuçlarının çabuk alınması gerektiği durumlar için bazı teknikler geliştirilmiştir. Herpesvirüs infeksiyonunu doku kültürü yapmadan tanımak için kullanılan en eski yöntemlerden biri Tzanck yaymasıdır. Giemsa boyası ile çok nüveli dev hücrelerin sitolojik olarak basitçe kanıtlanması esasına dayanır. İlk infeksiyonda % 80, residivlerde ise % 50 olarak pozitif sonuç alınmaktadır. Ancak bu testin duyarlılığı az olup, spesifik değildir<sup>18</sup>.

### Tanısal Teknikler

Standard doğrulama hala infekte bir lezyondan viral kültür yapılmasıdır. Virüs ülserin tabanından veya vezikülden izole edilebilir. Virüs kültürünün en önemli dezavantajı ise oldukça pahalı ve zaman alıcı bir yöntem oluşudur. Oldukça spesifik olmakla beraber sensitivite evreye göre değişkenlik göstermektedir ve vesikülo ülseratif sulantılı lezyonlar olasılıkla en fazla pozitif sonuç vermektedirler. HSV taze vezikülden % 94'e varan oranlarda saptanabilirken, krutlu lezyonlardan ancak % 27 oranında tesbit edilmektedir. Virologun tecrübesi, laboratuvara iletim koşulları, kullanılan kültür teknikleri de sensitiviteyi etkileyecektir. Virüsün kültürde üreyebilmesi için örneğin alınması ve transportu büyük önem taşımaktadır. Örneğin hızla transfer edilmesi, çok miktarda virüs içerecek şekilde alınması ve taşımada bir gecikme olacaksa 4°C'de muhafaza edilmesi izolasyon şansını arttırmada önemlidir. Hafif belirtileri bulunan veya atipik belirtiler gösteren hastalarda kültür sonuçları genellikle negatif kalmaktadır<sup>11,13</sup>. İzole edilen örneğin virolojik tiplemesinin yapılması önerilir zira HSV-2 tip-1e göre çok daha sık rekürrens göstermektedir<sup>12,13,20</sup>. Virüs izolasyonu ve HSV anti-jen incelemesi yararlı testlerdir. Doku kültüründe HSV 5 gün içinde ürer ve özellikle de izolat tiplendirilebilirse daha da büyük önem kazanır<sup>12</sup>.

Virüsü saptamada immunolojik yöntemler de günümüzde oldukça önem kazanmıştır. HSV antijen saptama yöntemi olarak enzim immüno assay (EIA) kiti mevcuttur. Ancak halen kullanılmakta olan tekniğin HSV-2 için kesinliği %70'den az görünmektedir. Daha güvenilir bir teknik geliştirilmiş olup %95 sensitivite ve %96-98 sensitiviteye sahiptir. Yöntem ABD'de kullanıma girmek için beklemektedir<sup>11,12,13,14</sup>.

Western blot şu an için altın yöntem bu olmakla beraber ne yazık ki çok pahalı oluşu ve sadece belirli merkezlerde gerçekleştirilebilmesi bir sorundur ve yalnızca özel durumlarda ya da araştırma amaçlı olarak kullanılabilir. Western blot kadar olmasa da gerçekleştirilmesi zor bir tekniktir. Bugün için PCR tekniği HSV ensefaliti ve diğer olağandışı lezyonların teşhisinde tercih edilen yöntemdir<sup>10</sup>.

### Medikal Tedavi

Bugün için genital herpesin kesin tedavisi olası değildir. Ancak yine de elimizde birkaç antiviral ajan seçeneği mevcuttur (acyclovir, famciclovir ve valacyclovir). Heruç preperat gerek akut gerekse de kronik supresif tedavide güvenli ve etkin olduklarını kanıtlamışlardır.

Asiklovir en eski geçmişe sahiptir. Aynı zamanda diğer iki preperata kıyasla daha ucuzdur. Standard günlük beş dozluk uygulama en önemli eksikliğidir. Va-

laciclovir ve famciclovir daha yeni preparatlar olmakla beraber oldukça geniş araştırılmışlar ve daha fazla biyoyararlanıma sahip ilaçlardır. Bunların yanısıra episodik tedavide yalnızca günde iki doz kullanım avantajları bulunmaktadır. Topikal antiviral ajanlar ise etkin oral ajanlar temin edilebildikleri sürece hiçbir zaman endike değildirler<sup>1,3,11,12,13,14</sup>.

## TEDAVİDE KULLANILAN PREPARATLAR

### Asiklovir :

Asiklovir (9-(2 hidroksietoksimetil) guanin) bir guanozin analogu ve antiviral bir ön ilaçtır. 1982 yılında ilk olarak topikal formu kullanıma sunulmuştur. Asiklovir HSV tip-1 ve tip-2, varisella zoster virüs, Ebstein Barr virüsü ve sitomegalovirüs dahil insan herpes virüslerine karşı in vitro ve in vivo inhibitör etki gösterir. Hücre kültüründe en yüksek antiviral etkinliği HSV-1'e karşı gösterir. Bunu azalan etkinlik sırasıyla HSV-2, VZV, EBV ve CMV izler.

Asiklovir yalnızca virüsle enfekte hücreleri etkileyen, normal hücreleri intakt bırakan ideal bir antiviral ajandır. Herpes virüsle enfekte hücrelerin içerisinde, fosforilize edilene kadar inaktiftir. Viral timidin kinaz ile fosforilizasyon sonucu monofosfat formları açığa çıkar<sup>12,13,23</sup>.

Konağın sellüler kinazları, bu monofosfat formlarını difosfat ve trifosfat formlarına dönüştürür. Asiklovir trifosfat, viral DNA ile kompetisyona girerek DNA zincirini bozar ve viral DNA polimerazı inaktive eder. VZV'e etkisi az olduğu için, viral çoğalmayı inhibe etmek amacıyla 2-4 kat daha fazla ilaç gereklidir<sup>12,13,23,27</sup>. İlaçın çoğu değişime uğramadan böbrekler yoluyla atılır. I.V. uygulandığı zaman plazmadaki yarı ömrü 4 saattir<sup>27</sup>.

Asiklovir in vitro olarak zidovudinin antiretroviral etkisini artırabilir. Probenesid, sistemik olarak uygulanan asiklovirin ortalama yarılanma süresini artırır<sup>28</sup>.

Yan etki olarak böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, asiklovirin plazma yarı ömrü, kan üre azotu ve kreatinin düzeyleri artar. Oral kullanımda bol su ile alınması önerilir. Bulantı, kusma, ishal ve karın ağrısı gibi etkiler deri döküntüleri gözlenebilir. I.V. uygulamada deri irritasyonu, eritem, tromboflebit, bilirubin ve karaciğer enzimlerinde orta derecede ve geçici yükselmeler, baş ağrısı, artralji, ateş, menstrüel bozukluklar, trombositoz, trombositopeni, lenfositoz, lenfopeni, akneiform erupsiyon görülebilir<sup>20,27</sup>.

Deneyimler sınırlı olduğu için, gebelerde ve laktasyon döneminde, tedavi ile elde edilecek yarar muhtemel risklerden fazla olacaksa asiklovir kullanılmalıdır<sup>25,27,28</sup>.

### Valaciclovir :

Valasiklovir; asiklovirin valin ester formu olup hepatik ve intestinal enzimler aracılığı ile hemen tamamen asiklovire dönüşür<sup>20,21</sup> ve böylelikle de asiklovirin biyoyararlanımının yaklaşık %15 düzeyinden %54'e çıkmasını sağlar. Oral alım-

dan sonra asiklovire dönüştürülür. valasiklovir belirgin yan etki oluşturmaksızın İ.V. uygulanan asiklovir dozuna erişir. Örneğin; rekürren genital herpes enfeksiyonu için günde iki defa uygulanan valasiklovirin etkinliği günde beş kez uygulanan asiklovirinkine eşittir. Ayrıca herpes zoster enfeksiyonu tedavisinde, günde üç kez uygulanan valasiklovir oral asiklovirden daha etkilidir<sup>29,30</sup>.

Valasiklovirin güvenilirliği ise bir yıla kadar varan uygulamalarda asiklovir ile kıyaslanabilir düzeylerde bulunmuştur<sup>12,13,31</sup>.

### **Famciclovir :**

Sentetik asiklik guanine türevidir. Ön ilaçtır. Aktif metaboliti olan penciclovir HSV-1, HSV-2 ve VZV'e karşı etkilidir<sup>34</sup>. Terapötik etkinliği oral asiklovire benzer. Plasebo kontrollü çalışmalarda, famciclovirin post herpetik nevralji süresini büyük ölçüde azalttığı saptanmıştır. Bağışıklık sistemi normal olan kişilerde famciclovir herpes zoster veya genital herpesli hastalarda etkili tedavi sağlar<sup>35</sup>.

Famsiklovir HSV-1 ve HSV-2'yi etkin bir şekilde inhibe eden bir nükleosid analogu olup pensiklovirin bir ön ürünüdür –prodrug<sup>36</sup>. Asiklovire benzer olarak pensiklovir de monofosfat formuna fosforilasyon için viral timidin kinaz enzimine gereksinim duyar . Pensiklovir trifosfat ise asiklovire benzer bir in vitro aktivite ile viral DNA sentezini inhibe eder<sup>34,36,37</sup>. Oral famsiklovirin bio yararlanımı %77 düzeyindedir. Famsiklovirin etkinlik ve güvenilirliği çeşitli klinik çalışmalarda araştırılmış olup iyi tolere edildiği gözlenmiştir<sup>38,39</sup>. En sık bildirilen yan etkileri bulantı, baş ağrısı ve diare olup famsiklovir ile plasebo alan hastalarda aynı düzeylerde gözlenmiştir<sup>1,12,58</sup>.

### **Ganciclovir :**

Guanozinin sentetik bir nükleozid analogudur. Etki mekanizması, asiklovir gibi viral DNA sentezini inhibe etmektir. Başta sitomegalovirüs olmak üzere herpes simpleks, Ebstein-Barr ve varisella zoster virüslerine etkilidir. Toksik bir madde olduğundan genital herpes infeksiyonlarında tercih edilmez, sadece hayatı tehdit eden CMV infeksiyonlarında ve AIDS'li hastalarda görülen CMV retinitinde endikedir. Doz 14 gün süreyle, iki defa 5 mg/kg'dır (İ.V.). İdame dozu olarak haftada 5 gün 6 mg/kg/gün uygulanır<sup>23,32</sup>. Hastaların %40'ında granülositopeni, %20'sinde trombositopeni, ekzantem, ateş, anemi, psikoz görülür<sup>33</sup>. Böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda doz ayarlanmalıdır. Erkek hastaların hemen hepsinde testislerde atrofi ve spermatogenezde inhibisyon yapar. Miyelotoksisite ve nörotoksisite de yapabilir<sup>21</sup>.

### **İnterferonlar :**

İnterferonlar (IFN), lenfosit ve fibroblastlar dahil herhangi bir memeli hücre-si tarafından meydana getirilen glikoproteinlerdir. En önemli özellikleri antiviral

etkileri olmakla birlikte, antiproliferatif ve immün cevabı modüle edici etkilerinin de olmasıdır<sup>35</sup>. Rekürren herpes enfeksiyonlarında  $5 \times 10^6$  Ü/kg/gün IFN-alfa'nın 2 hafta süreyle, subkutan uygulanması supresyon ve enfeksiyon süresinin kısalmasına neden olur. Fakat yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda IFN'un asiklovire üstünlüğü saptanamamıştır. Labial ve genital herpeste IFN-alfa'nın jel formunun topikal uygulamasının etkili olduğu görülmüştür<sup>40</sup>.

### **Foscarnet :**

Foscarnet HSV spesifik DNA polimerazı inhibe eden bir ajandır. Özellikle sitomegalovirüs olmak üzere, insanda patojen olan tüm herpes virüslere, bunun yanında HIV'e de etkilidir. Revers transkriptazı inhibe ederek HIV'in replikasyonunu engeller. Makrofajlardaki HIV'i de etkiler (zidovudin bu etkisi yoktur). Fosforilasyon için viral timidin kinaz (TK) gereksinimi olmadığından TK değişikliği veya TK azalması gösteren HSV suşlarında etkindir. Başlıca endikasyonları AIDS'li hastalardaki sitomegalovirüs retiniti ve asiklovir'e dirençli HSV enfeksiyonlarıdır. İnfüzyon şeklinde IV uygulanır. Dozaj genellikle 40 mg/kg IV x 4 (10-21 gün süreli) olarak önerilir<sup>9</sup>. IV uygulamada sistemik toksisite göstermesi direnç nedeniyle asiklovir tedavisine yanıt vermeyen hastalarda kullanımını sınırlandırmaktadır. Ancak yine de bu tür olgularda foscarnet tercih edilen ajan olmuştur. Akut renal yetmezliğe neden olabilir. Azotemi ve ciddi elektrolit bozuklukları gelişebilir. Miyelotoksik etkisi hemen hemen yoktur<sup>12,13,31</sup>. Akut renal yetmezlik, ciddi hipokalsemi, hipofosfatemi ve hipomagnesemi riski nedeniyle hasta en azından tedavinin başlangıcında hospitalize edilmelidir. Foscarnet direnci de bildirilmiş olup bu tür olgularda tedaviye asiklovir ilavesi yararlı olabilmektedir<sup>9,12,42</sup>.

### **Cidofovir :**

Cidofovir bir asiklik nukleosid fosfonat olup asiklovirden farklı olarak yalnızca selüler enzimlerle fosforilasyona uğramaktadır. Bu nedenle de cidofovir TK düzeylerinde düşüklük veya değişiklik bulunan HSV suşlarında etkindir<sup>43</sup>. Topikal ve intravenöz cidofovir AIDS'li hastalar ve kemik iliği transplantasyonu sonrasındaki asiklovire dirençli lezyonların etkin bir şekilde iyileştirilmesinde başarıyla kullanılmıştır<sup>33</sup>.

Cidofovir jel %1, %3 ve %5 dozlarında immünokompetan kişilerde ve asiklovir direnci olmaksızın da tek uygulama şeklinde (nüks lezyonunun başlangıcından sonra 12 st içinde) kullanılmış ve plaseboya kıyasla daha kısa sürede iyileşme sağlandığı gözlenmiştir. %5 cidofovir grubunda daha fazla olmak kaydıyla az sayıda olguda lokal toksisiteye bağlı gecikmiş iyileşme gözlenmiştir. Aynı çalışmada gerçekleştirilen in vitro değerlendirmeler de cidofovir jelin belirgin antiviral etkinlik gösterdiğini ortaya koymuştur<sup>37</sup>.



### Primer Genital Herpes / İlk Atak Tedavisi

Asiklovir etkili bir antiviral ajan olup akut olarak alındığında klinik hastalığın süresini kısalttığı ve kronik olarak alındığında ise birçok rekürrensi kısalttığı gösterilmiştir. İlk episod infeksiyonda asiklovirin klinik etkisi çok iyidir: ateş ve konstitusyonel semptomlar 48 saat içinde azalmakta ve lokal semptomlar da küçülmektedir. Bu şekilde bir antiviral tedavi klinik lezyonları olan tüm ilk episod hastalar için tavsiye edilir. Bununla beraber bilindiği gibi asiklovir hastalığın doğal seyrini ve rekürrensleri hiçbir zaman etkilemez. Dozaj olarak oral (günde 5 kez 200 mg., 5-10 gün) ve özellikle İ.V. (günde 3 kez, 5mg/kg, 5 gün) asiklovir ilk genital herpes atağı için etkili bir tedavi yöntemidir<sup>11,12,13,14</sup>. Şiddetli tutulum gösteren hospitalize hastalarda intravenöz asiklovir (5 mg/kg/8 st) t) kullanılabilir<sup>11,13,14</sup>.

Valasiklovir (1000 mg x 2 10 gün süreli) asiklovir (200 mg x 5 10 gün süreli) primer herpes genitalis tedavisinde karşılaştırılmıştır<sup>15</sup>. Gerek virolojik gerekse de klinik sonuçlar yönünden belirgin farklılıklar gözlenmemiş ve heriki ilaç da iyi tolere edilmişlerdir. Bunu destekleyen başkaca çalışmalar da mevcuttur<sup>12,13,14</sup>.

Famsiklovir (250 mg x 3 oral) ile asiklovirin (200 mg x 5/gün oral) ilk episod genital herpes tedavisinde karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda heriki preparat viral saçılma (shedding) üzerinde etkileri, lezyon iyileşmesi ve semptomların düzelmesi yönünden mukayese edilebilir düzeylerde bulunmuşlardır. Heriki preparat da iyi tolere edilmişlerdir<sup>12</sup>. Şiddetli tutulum gösteren hospitalize hastalarda famciclovir (5 mg/kg/12st) kullanılabilir<sup>11,13,14</sup>.

### Tablo-1 : Primer herpes veya ilk atak olgularında olası tedavi rejimleri

- Asiklovir 400 mg x 3 / gün ; 7-10 gün
- Asiklovir 200 mg x 5 / gün ; 7-10 gün
- Famsiklovir 250 mg x 3 / gün ; 7-10 gün
- Valasiklovir 1000 mg x 2 / gün ; 7-10 gün  
(Gereğinde tedavi süresi uzatılabilir)  
Şiddetli hastalık halinde
- Asiklovir : 5-10 mg / kg IV olarak x 3 / gün ; 5-7 gün

### REKÜRAN GENİTAL HERPES TEDAVİSİ

#### Episodik veya supresif tedavi seçimi:

Tedavi hastanın gereksinimlerine göre ayarlanmalıdır. Semptomatik ataklar çok sık olduğunda ve özellikle de hastayı rahatsız ettiğinde ya da sık olmama-

sına karşın belirgin psikososyal sorunlar oluşturduğunda kronik supresif tedavi tercih edilmelidir. Supresif tedavinin transmisyonu azalttığı henüz gösterilebilmiş değilse de devam eden çalışmalar mevcuttur.

Yukarıda belirtilen her üç ajanla da gerçekleştirilen supresif tedavi episodik tedaviden daha etkin bulunmuş olup genelde de iyi tolere edilmektedir. Ancak genelde toksisite konusunda vidarabine ve aynı sınıftan diğer preparatların oluşturduğu olumsuz etkiler dikkate alınarak bir korku mevcut olup supresif tedaviden kaçınılmaktadır. Ancak asiklovir ile yıllardır olan tecrübeler ve asiklovir sonrası preparatlarla gerçekleştirilen geniş kapsamlı araştırmalar her üç preparatın da selim nitelikli olduklarını ve özellikle şiddetli infeksiyon gösteren olgularda akut kullanım ile sınırlandırılmamaları gerektiğini ortaya koymaktadır<sup>1,12,13</sup>.

### **Episodik Tedavi :**

Asiklovirin episodik tedavi dozu 200 mg x 5 (5 gün süreli) olarak belirlenmiş olmakla beraber klinik pratikte sık olarak kullanılan 400mg x 3 şeklindeki doz rejiminin ya da iki kez 800 mg asiklovir tablet kullanımının<sup>25,26</sup> aynı derecede etkin olduğu belirtilmektedir. Ancak komparatif çalışmalar mevcut değildir ve yapılacak gibi de görünmemektedir. 800 mg x 5 gibi daha yüksek dozların ise ek bir terapötik yarar sağlamadıkları gözlenmiştir<sup>46</sup>.

Valasiklovir genital herpes tedavisinde çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada 987 hasta üzerinde değerlendirilmiş ve tedaviye rekürensın ilk belirti veya semptomu ile birlikte başlanmıştır. Valasiklovir lezyon süresi ve lezyonların verdiği rahatsızlığı belirgin derecede azaltmıştır. Valasiklovir alan hastalarda semptom ve belirtilerin tamamen iyileşme süresi ortalama 2 gün kadar kısalmıştır yani iyileşme valasiklovir alan hastalarda ortalama 4.1 günde gerçekleşirken plasebo grubunda 6 gün şeklinde gözlenmiştir. 500 ve 1000 mg bid valasiklovir alan iki grup arasında ise sonuçlar yönünden bir fark gözlenmemiştir bu nedenle de düşük doz önerilmektedir. Yan etkiler nadir olup plasebo ile aynı düzeylerde gözlenmiştir. Asiklovir çalışmalarında da gözlendiği gibi en sık yan etkiler baş ağrısı ve bulantı şeklindedir<sup>47</sup>.

Reküran genital herpesi bulunan 739 hastayı kapsayan bir başka çalışmada valasiklovir (500 mg bid) asiklovir (200 mg x 5/gün) ile karşılaştırılmış ve beş gün süreli uygulamada her iki tedavi de eşdeğer ölçüde etkin bulunmuşlardır<sup>48</sup>.

Reküran genital herpes olgularında oral famsiklovir tedavisinin araştırıldığı randomize plasebo kontrollü bir çalışmada ise 467 reküran genital herpesli hasta değerlendirmeye alınmıştır. Famsiklovir kullanan hastalarda plaseboya kıyasla iyileşme sürelerinde belirgin kısalma gözlenmiş (famsiklovir hastaları için ortalama 3.8, plasebo grubunda ise 4.8 gün), viral saçılma (shedding) süresi de belirgin derecede azalmıştır (1.7 gün famsiklovir, 3.3 gün plasebo). Ayrıca tüm semptomlar da daha kısa sürelerde gerilemiştir. Famsiklovir (125 mg x 2) do-

zunda etkili bulunmuş ve daha yüksek dozların ek bir terapötik yarar sağladıkları gözlenmiştir<sup>39</sup>.

## Tablo 2 : Reküran infeksiyonlarda atak (episodik) tedavisi

- Asiklovir 400 mg x 3 / gün ; 5 gün
- Asiklovir 200 mg x 5 / gün ; 5 gün
- Asiklovir 800 mg x 2 / gün ; 5 gün
- Famsiklovir 125 mg x 2 / gün ; 5 gün
- Valasiklovir 500 mg x 2 / gün ; 5 gün

### Supresif tedavi :

HSV enfeksiyonlarının tedavisinde iki amaç vardır: atakların süresini kısaltmak ve rekürrensleri önlemek . Ancak asiklovir'e ilişkin ABD'de yapılan bir çalışmada, günde 2-5 kez 200 mg, 4 ay süreyle asiklovir alan hastalarda, genital herpes nükslerinin tamamen önlenemediği ve hastalığın uzun dönem gidişatını etkilemediği tespit edilmiştir<sup>39</sup>. Ancak özellikle yeni preparatlarla gerçekleştirilen komparatif çalışmalarda ise asiklovir etkisinin genelde valasiklovir ve famsiklovir ile kıyaslanabilir düzeylerde olduğu görülmektedir<sup>11,12,13</sup>.

Valasiklovirin genital herpes rekürrenslerinin supresyonunda etkinliği yılda en az sekiz rekürrens tarif eden 382 hastayı kapsayan plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Preparat ilk rekürrense kadar veya 16 hafta süreyle kullanılmıştır. Bu süre içinde valasiklovir alan hastaların %69'u, buna karşın plasebo grubundaki hastaların %9.5'i rekürrens göstermemişlerdir<sup>40</sup>.

Valasiklovir, asiklovir ve plasebonun karşılaştırıldığı bir doz çalışmasında ise rekürrens sıklıklarının azaltılmasında 250mg x 2 valasiklovir, 400 mg x 2 asiklovire eşdeğer bulunmuştur<sup>12</sup>.

Bir yıl süreli supresif valasiklovir tedavisinin etkilerine yönelik bir çalışmanın sonuçları günde tek doz 500 mg valasiklovir uygulamasının yılda 10'dan az rekürrensi olan hastalarda daha iyi olduğunu göstermektedir. Yılda 10 veya daha fazla rekürrens gösteren olgularda ise 250 mg x 2 veya tek doz 1000 mg uygulama daha iyi sonuç vermiştir. Heriki gruptaki hastalarda da rekürrens göstermeyen hastaların oranı standard asiklovir supresif tedavisi ile aynı bulunmuştur<sup>41</sup>.

Çalışmalar famsiklovirin de günlük olarak supresif amaçlı alındığında etkili ve iyi tolere edilen bir preparat olduğunu göstermektedir. Çeşitli doz rejimleri denenmiştir. Ancak görüldüğü kadariyle genital herpes nükslerinin supresyonunda en iyi doz şemasının 250 mg x 2 famsiklovir olduğu yolundadır. Sık sık rekürrens gösteren 375 kadın hastanın değerlendirildiği bir başka çalışmada 4 ay süreli olarak famsiklovir tedavisi alan hastalarda (250 mg x 2 peroral)

%78'inde rekürens gözlenmezken plasebo grubunda bu oran %42'dir. Famsiklovir için bu dozun (250 mg x 2) daha düşük dozlar ve 500 mg x 2 doz kıyas alındığında en iyi doz olduğu gözlenmiştir<sup>52</sup>.

Reküran genital herpesi bulunan 455 hastanın değerlendirildiği bir başka çalışmada yine 250 mg x 2 dozunun famsiklovir için en uygun doz olduğu teyid edilmiştir. Buna karşın episodik tedavide famsiklovir efektif dozunun daha düşük oluşu (125 mg x 2) dikkat çekicidir. Daha yakın zamanda gerçekleştirilen bir çalışmada (randomize çift kör plasebo kontrollü çalışma) 30 değişik merkezde gerçekleştirilen değerlendirmeler verilmiştir. Famsiklovir ile tedavi edilen hastalarda (250 mg x 2) ortalama rekürens zamanı 222 günden 336 güne uzarken plasebo grubunda bu 47 gün olarak kalmıştır. Altı ay sonunda hiç rekürens göstermeyen hasta oranı ise famsiklovir grubunda (%79-86) plasebo grubuna kıyasla (%27) yaklaşık üç kez daha fazladır. İlaç iyi tolere edilmiş olup olumsuz etkiler plasebo ile karşılaştırılabilir düzeylerde bulunmuştur<sup>12</sup>.

Supresif tedavide asemptomatik saçılmada azalmanın yanısıra semptomatik ataklarda ve olanların ise şiddetinde bir azalma gözlenmektedir. Gerek asiklovir gerekse de famsiklovir'in devamlı kullanımının gerek semptomatik gerekse de asemptomatik HSV saçılımını %80-90 oranında suprese ettiği gösterilmiştir. Plasebo kontrollü iki çalışmada famsiklovir (kadınlarda 125 ve 250 mg x 3 ; erkeklerde 250 mg x 2) asemptomatik saçılma (shedding) günlerini kadınlarda %3.09 ile %0.52 erkeklerde ise %1.09 ile %0.08 azaltmıştır<sup>12,13</sup>.

### **Tablo 3 : Reküran infeksiyonlarda supresif tedavi seçenekleri**

- Asiklovir 400 mg x 2 / gün
- Famsiklovir 250 mg x 2 / gün
- Valasiklovir 250 mg x 2 / gün
- Valasiklovir 500 mg x 1 / gün
- Valasiklovir 1000 mg x 1 / gün

#### **Direnç Gelişimi :**

Sağlıklı hastalardan alınan örneklerde asiklovire karşı %3 oranında bir in vitro rezistans gözlenmiştir. Bu oran yıllarca asiklovir supresif tedavisi alan hastalarda artış göstermemiştir (53). HSV kültürü pozitif bulunan lezyonların yeterli asiklovir kan konsantrasyonuna (> 2 Mic gr/mL) karşın sebat etmeleri halinde asiklovir direncine karar verilir<sup>6</sup>. HSV suşlarında immunokompetan kişilerde in vitro asiklovir rezistansının gösterilmesi asiklovir tedavisinin klinik başarısızlığı ile ilintilendirilememiştir. Genital herpesli immunokompetan bir kişide farklılaş-

miş timidin kinaz (TK) düzeyleri gösteren bir HSV-2 suşu tanımlanmıştır<sup>54</sup>. Bu hastadan değişik nüksler sırasında alınan tüm örneklerde TK düzeyinde bir farklılaşma saptanmış ve asiklovir klinik bir yarar sağlamamıştır. Bir başka benzer bayan hastanın bildirildiği bir olguda da (TK eksikliği gösteren persistan genital herpes olgusu) topikal foscarnet tedavisi ile iyileşme görüldüğü bildirilmiştir<sup>55</sup>.

#### Kronik Supresif Tedavinin Süresi :

Kronik supresif tedavinin optimal süresi kesin olarak bilinmemektedir. Her ne kadar çeşitli yazarlar 6 ay ile bir yıl arasında değişen süreler önermekteyseler de bu sürelerin ötesinde etkinliğin azaldığı veya toksisitenin arttığı yolunda herhangi bir veri de bulunmamaktadır. Buna dayanılarak bazı yazarlar da 12 ve 18. aylarda hastanın değerlendirilerek tedavi yararlarının gözden geçirilmesini, gelecekteki olası atakların bireysel sonuçlarının ele alınmasını ve buna göre tedavinin sürdürülmesine karar verilmesini önermektedirler<sup>11,13,69</sup>.

İlacı aldığı süre içinde kısmen semptomatik kalmış veya prodromlar yaşamış (fakat gerçek rekürens değil) bir hastada antiviral tedavinin kesilmesinden sonra semptomatik tablonun gelişmesi büyük olasılıktır. Diğer taraftan tamamen asemptomatik olan bir hastada ise tedavi kesilebilir ve daha güvenli bir cinsel yaşam olasılığı belirebilir. Tedavinin devamında emosyonel faktörler veya sosyal faktörler de önem taşımaktadır. Hasta bir ilişkiyi bitirmiş olabilir ve yeniden cinsel yaşama dönüşüne kadar ilacı kesmek isteyebilir. İnfekte olmayan bir eş uzun süreli yurtdışına gittiğinde episodik tedavi veya dönemsel supresif tedavi denenebilir<sup>11</sup>.

#### Topikal Tedavi :

Piyasada mevcut topikal asiklovir preparatları hiçbir oral preparat kadar etkinlik göstermemektedirler. Ayrıca oral tedavi ile birlikte kullanımda da ek bir terapötik yarar sözkonusu değildir<sup>56</sup>. Bu nedenle de topikal asiklovir gerek ilk episod gerekse de reküran infeksiyon tedavisinde önerilmez.

Genital herpesste topikal tedavi modellerine ilişkin çalışmalar değişken sonuçlar vermiştir. Topikal asiklovir ve topikal foscarnet krem ile gerçekleştirilen çalışmalarda plaseboya kıyasla anlamlı bir klinik yarar gözlenmemiştir<sup>57,58</sup>. Topikal alfa interferon kullanılan bir çalışmada özellikle erkeklerde hem antiviral etki hem de lezyon iyileşmesi yönünden yararlı etkiler sağlamıştır<sup>59</sup>. Topikal edoxudine'in 5 gün süreyle tatbiki sonucunda belirgin antiviral etkiye karşın lezyon iyileşmesinde bir değişiklik gözlenmemiştir<sup>60</sup>. Cidofovir jel tek uygulama ile hem kadın hem de erkeklerde gerek antiviral etki gerekse de lezyon iyileşmesi yönünden başarılı bulunmuştur. Cidofovir'in antiviral etkisinin famsiklovir ve valasiklovir ile gerçekleştirilen bir çalışmada karşılaştırılabilir düzeylerde olduğu belirtilmektedir. Asiklovire dirençli AIDS olgularındaki genital herpes olgularında ise yinelenen dozlarda cidofovir kullanılmıştır<sup>57</sup>.

### **HIV İnfeksiyonu ile Birlikte Genital Herpes Olgularının Tedavisi :**

Bazı yazarların deneyimleri HIV infeksiyonu bulunan hastaların daha sık ve daha uzun nüksler gösterdikleri ve bu nükslerin gerçek bir asiklovir direnci bulunmamasına karşın asiklovire daha yavaş yanıt verdikleri doğrultusundadır. Bununla beraber az sayıda çalışmada HIV'in HSV infeksiyonunun doğal seyrine olan etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmalarda HIV infeksiyonu bulunan hastalarda nüks oranları ve süresinde orta derecede bir artış gözlenirken, subklinik viral saçılmada (shedding) kayda değer bir artış belirlenmiştir<sup>11</sup>.

HIV infeksiyonu bulunan genital herpesli hastaların çoğunluğunda asiklovire yanıt bulunmakla beraber bu immunokompetan kişilere kıyasla sıklıkla daha yavaş olmaktadır. Bu hastalarda asiklovire dirençli HSV infeksiyonlarının olduğu da bilinmektedir. Dirençli ve reküran viral enfeksiyonlarda, günde 4 kez 200-800 mg, 20 gün süre ile İ.V. asiklovir kullanılabilir<sup>12,13</sup>.

HIV infeksiyonu bulunan birçok hasta aynı şekilde kronik supresif tedaviden de yarar görmektedirler. HIV infeksiyonu bulunan hastalarda famsiklovir 500 mg x 2 dozunda genital herpesin supresif tedavisi için kullanılmıştır. 48 hastayı kapsayan plasebo kontrollü çalışmada genital bölgeden günlük olarak kültür örnekleri alınmıştır. Viral saçılma (shedding) riski plasebo grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Çalışmanın heriki aşamasını da tamamlayan 26 kişide plasebo alan grupta günlerin %9.7'sinde, famsiklovir alan grupta ise günlerin %1.3'ünde üreme gözlenmiştir. Famsiklovir alan grupta lezyonların görünür durumda olduğu günlerin oranı da düşük olup %4.4'tür, buna karşın plasebo grubunda bu oran %13.7'dir. Buna dayanılarak famsiklovirin HIV infekte kişilerdeki reküran genital herpes olgularında günlük oral tedaviyle nükslerin sıklığını ve ayrıca klinik ve subklinik viral sheddingi azalttığı söylenebilir<sup>9,62</sup>.

Reküran genital herpes öyküsü bulunan HIV seropozitif kişilerde valasiklovirin genital herpes supresyonundaki etkisi 1 yıl süreyle randomize plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Valasiklovirin 500 mg x 2 kullanıldığı hastalar tek doz 1000 mg kullanılan hastalara göre belirgin derecede daha geç bir rekürens zamanı göstermişlerdir. Buna karşın heriki valasiklovir dozunun kullanıldığı hastalar ile standard asiklovir (400 mg x 2) alan hastalar arasında ilk rekürens zamanı yönünden belirgin bir fark gözlenmemiştir. Yan etkiler gerek valasiklovir gerekse de asiklovir alan hastalarda eşdeğer ölçüde düşük bulunmuştur<sup>12</sup>.

İmmün yetersizliği bulunan hastalarda (HIV infeksiyonu veya kemik iliği transplantlı) valasiklovir yüksek dozlarda (8 gr/gün) sitomegalovirüs infeksiyonunu engellemek amacıyla kullanılmıştır. Uzun süreli kullanılan bu yüksek dozlarda %3 hastada trombotik mikroangiopati tarif edilmiştir. HIV infeksiyonlu hastalarda aynı zamanda kullanılan başka ilaçlar da trombotik mikroangiopati ile ilintili bulunmuşlardır. Ancak immünkompetan hastalar veya günde en fazla

3 gr valasiklovir alan hastalarda trombotik mikroangiopati gözlenmemiştir. Olayın immün yetersizlikten çok kullanılan yüksek doza bağlı olduğu ve bu nedenle de HIV enfeksiyonu olgularında genital herpes supresyonu amacıyla kullanılabileceği ifade edilmektedir<sup>63</sup>.

### **HIV enfeksiyonunda asiklovir direnci :**

Asiklovire direnç HIV enfekte kişilerde herpesin önemli bir komplikasyonu- dur. Genellikle CD4 sayısının 50/mm<sup>3</sup> altında olduğu olgularda görülür<sup>64</sup>. Asiklovir direncinde en sık gözlenen mekanizma bu olgularda da TK eksikliği veya değişikliğidir. Famsiklovir de başlangıçtaki fosforilasyon için TK dependan olduğundan asiklovire dirençli suşların çoğu famsiklovire de direnç gösterirler<sup>64</sup>.

HIV enfekte kişilerde asiklovir direnci sıklığı az görünmektedir. Ayrıca rezistans gelişimine neden olabilecek risk faktörleri de iyi tanımlanmış değildir. Bugün için rutin olarak asiklovire duyarlılığın in vitro incelenmesine gerek olmadığı düşünülmektedir. Ancak ilerlemiş HIV enfeksiyonu olgularında asiklovire yansız persistan HSV enfeksiyonu gösteren hastalarda in vitro direncin bakılması gerekir. Asiklovir direnci saptanan olgularda asiklovir dozu yükseltilebilir (800 mg x 5 peroral), valasiklovir (1000 mg x 3) famsiklovir (500 mg x 3) başlanabilir. Ancak çoğu olgu alternatif ajanlarla tedavi edilmelidir<sup>9</sup>.

Foscarnet fosforilasyon için viral TK gereksinimi olmadığından değişmiş TK veya TK azalması gösteren suşlarda etkindir. Dozaj genelde 10-21 gün süreyle IV olarak 40 mg/kg x 4/gün şeklindedir. Akut renal yetmezlik riski unutulmamalıdır<sup>9</sup>. Asiklovire dirençli HSV enfeksiyonu bulunan 26 hastanın %81'inde foscarnet infuzyonu iyileşme sağlamıştır<sup>41</sup>. Vidarabine (15 mg/kg) ile foscarnetin (40 mg/kg x 4) karşılaştırıldığı bir çalışmada foscarnet ile tüm olgularda iyileşme sağlanırken vidarabine tamamında başarısız kalmıştır<sup>65</sup>.

Cidofovir topikal kullanımına ilişkin orta derecede bir etkinlik bildirilmiştir<sup>9</sup>. Yakın zamanda gerçekleştirilen randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada topikal cidofovir jel (%0,3-%1) asiklovir tedavisine yanıt vermeyen genital herpes lezyonları bulunan 30 AIDS olgusunda kullanılmıştır. Cidofovir alan 20 hastadan 10'unda lezyonların en az %50 oranında düzeldiği gözlenmiş plasebo grubunda ise hiç yanıt alınamamıştır<sup>36</sup>. Cidofovir kullanan gruptaki hastaların %23'ünde hafif veya orta derecede lokal kutanöz yan etkiler gelişmiştir. IV kullanımda yüksek renal toksisite riski nedeniyle topikal cidofovir'in genital herpes tedavisinde tercih edilmesi önerilmektedir. Topikal cidofovir jel özellikle foscarnet tedavisine uygun görünmeyen hastalar için iyi bir alternatif olarak değerlendirilmektedir<sup>11,12</sup>.

Topikal trifluridine oftalmik herpes lezyonlarının tedavisinde sık kullanılan bir preparattır. Asiklovire dirençli mukokutanöz herpes enfeksiyonları bulunan 26 AIDS olgusunda 7 hastada lezyonlarda tam iyileşme, 14 hastada ise kısmi

iyileşme elde edildiği bildirilmiştir. IFN alfa'nın trifluridine ile birlikte kullanımının antiviral etkiyi güçlendirdiği yolunda anekdotal bildirimler de vardır<sup>13</sup>.

#### **Tablo 4 : HIV İnfeksiyonunda Genital Herpes Tedavisi<sup>9</sup>**

##### **Primer**

Asiklovir 200 mg x 5 PO 10 gün  
400 mg x 3 PO 10 gün

##### **Reküran olgularda episodik**

Asiklovir 200 mg x 5 PO 5 gün  
Asiklovir 400 mg x 3 PO 5 gün  
Famsiklovir 250 mg x 2 PO 5 gün  
Valasiklovir 500 mg x 2 PO 5 gün

##### **Supresif tedavi**

Asiklovir 400 mg x 3  
Famsiklovir 500 mg x 2 PO

##### **şiddetli mukokutane tutulum**

Asiklovir 5 mg/kg IV x 4 7 gün

##### **Nörolojik tutulum**

Asiklovir 10 mg/kg IV x 4 10-21 gün

##### **Asiklovire dirençli olgularda**

Foscarnet 40 mg/kg IV x 4 10-24

#### **Gebelikte Genital Herpes Tedavisi :**

Gebelik sırasında rutin asiklovir kullanımı önerilmediğinden bazı uzmanlar semptomatik primer genital herpesi bulunan kadınlarda semptom ve belirtilerin hafifletilmesi amacıyla asiklovir kullanımını önermektedirler. Bu tür bir tedavinin amacı tamamiyle palyatif olduğundan ve hastalığa bağlı olumsuz bir gebelik seyirini kesinlikle etkilemeyeceğinden tedavi için verilecek karar kısmen de hastaya kalmaktadır. Asiklovirin gebeliğın üçüncü trimesterindeki kadınlarla diğer erişkinlerdeki farmakokinetiğinin araştırıldığı bir çalışma benzer sonuçlar vermiştir<sup>67</sup>.

Ciddi bir sorun yenidoğanlarda asiklovir kristallerine bağlı olarak gelişebilecek obstruktif üropatidir. Ancak gerek yukarıda sözü edilen çalışmada, gerekse de neonatal herpes infeksiyonu nedeniyle uzun süreli ve sıklıkla da yüksek doz (10-21 gün süreli 30-60 mg/kg/gün) IV asiklovir tedavisi gören hastalarda henüz bu tür bir komplikasyon bildirilmiş değildir<sup>68</sup>. Yine de postnatal kullanıma ait sonuçların in utero etkiyi tam olarak yansıtmayacağı da bir gerçektir. Gebeliğın birinci trimesterinde asiklovir kullanımı olan 636 kadında yapılan uzun va-



deli bir değerlendirmenin sonuçları %3 olguda doğumsal defekt gelişimi göstermektedir ki bu, anlamlı bir oran değildir. Ayrıca bu defektlerin belirli bir özellik göstermedikleri de bildirilmiştir. Valasiklovir ve famsiklovir için gebelerde henüz bildirilebilecek sonuçlar yoktur<sup>12,13</sup>.

Gebelikte ilk episod (primer) genital herpes varlığı halinde asiklovir tedavisi endikedir. Ayrıca annede yaşamı tehdit eder nitelikte HSV enfeksiyonu bulunması halinde (ör; disemine enfeksiyon, ensefalit, pnömoni, hepatit) IV asiklovir kullanma endikasyonu vardır. Gebe kadınlarda asiklovir kullanımına ait retrospektif araştırmalar sık rekürensleri olan hastalarda vaginal doğum oranında bir artış sağlanabildiğini göstermektedir<sup>11,12,13</sup>.

### Sonuçlar

Genital HSV enfeksiyonlarının tedavisinde asiklovir, valasiklovir ve famsiklovir etkili antiviral ajanlardır. Ancak bu preparatlar rekürenslerin tamamen önlenmesini veya etkenin eradikasyonunu sağlamazlar. Tedavi atak tedavisi veya kronik supresif tedavi şeklinde gerçekleştirilmektedir. Episodik tedavi (atak tedavisi) primer hastalıkta, şiddetli rekürens ataklarda, riskli, gebelikler ve neonatal herpes olgularında endikedir. Basit rekürens herpes olgularında hastanın başlatacağı episodik tedavi hekimin başlatacağı tedaviden daha etkili olmaktadır<sup>58,59</sup>. Dikkat çekici bir nokta biyoyararlanımı daha düşük olan ve genelde günde beş kez kullanım gerektirmesinin bir dezavantaj olarak bildirildiği asiklovir'e ilişkindir. Valasiklovir ve famsiklovir ile gerçekleştirilen komparatif çalışmalarda asiklovir etkinliği birçok çalışmada yeni geliştirilen preparatlar ile eşdeğer bulunmuştur<sup>11,12,13,14,25,26,45,48</sup>. Ayrıca asiklovirin 400mg x 3 ve 800 mg x 2 günlük dozlarda kullanımının da efektif olduğu gösterilmiştir<sup>11,12,25</sup>. Ancak supresif tedavide valasiklovir'e kıyasla daha pahalı olarak görünmektedir.

Rekürens hastalıkta esas olarak supresif tedavi tercih edilmelidir. Özellikle rekürenslerin bir yılda 10'dan fazla olduğu veya şiddetli seyrettiği olgular ile psikososyal problemlere neden olan tablolarda endikedir. Kronik supresif tedavide özellikle asiklovir yönünden uzun dönemde güvenilirlik kanıtlanmıştır<sup>13,53,60</sup>. Valasiklovir ve famsiklovir ile bir yıllık tedavilerde de sorun bildirilmemiştir<sup>11,12</sup>.

Subklinik viral saçılma (shedding) olayı bulaşımında önemli faktör olup bugün için klinik çalışmalarda supresif asiklovir tedavisi ile olumlu sonuçlar alınmıştır. Famsiklovir ve valasiklovir için daha kapsamlı sonuçlar mevcut olmayıp daha çok hayvan deneylerinde elde edilen başarılı sonuçlar bildirilmiştir<sup>12,13</sup>.

Çok sayıda genital herpes olgusunun bulunması, çoğu enfeksiyonun subklinik seyretme eğiliminde olması ve medikal tedavinin virüsü eradike edememesi aşı araştırmalarını yoğunlaştırmıştır. HSV enfeksiyonunun önlenmesi alanında ümit verici araştırmalar yapılmaktadır. Rekombinan DNA kullanılarak iki pürifiye protein üretilmiş ve bunlar potent bir adjuvan ile kombine edilmiştir. Bu aşı,

hayvanlarda immunojenik olup, HSV tip II ile infekte hayvanlarda rekürrensleri önlemiştir ve infekte olmayan hayvanlarda HSV infeksiyonuna karşı profilaksi sağlayabilmiştir. Ancak yakın zamanda rekombinan HSV2 glikoprotein D glikoprotein B aşısı ile gerçekleştirilen insan deneyleri hayal kırıklığı yaratmıştır. Bununla beraber yeni klinik çalışmalar sürmektedir<sup>12</sup>.

### Kaynaklar

- 1- Sterling JC, Kurtz JB : Viral infections. Textbook of Dermatology'de; Ed. Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM. Blackwell Scientific Pub., 1998,6. Baskı, Vol.2 : s 995-1095.
- 2- Reitano MV : Problems associated with genital herpes infections. Infec Dis Clin Prac 1997; 6 (Suppl 1): 1-4.
- 3- Fitzpatrick BT, Johnson RA, Wolff K et al. : Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology; 1997; McGraw Hill, New York. S 792-809.
- 4- Straus SE, Rooney JF, Sever JL et al. : Herpes simplex virus infection: biology treatment and prevention. Ann Intern Med 1985; 103: 404-417.
- 5- Corey L, Spear PG: Infections with herpes simplex viruses. N Eng J Med 1986; 314: 686-691.
- 6- Corey L: First episode, recurrent, and asymptomatic herpes simplex infections. J Am Acad Dermatol 1988; 18: 169-172.
- 7- Corey L, Adams HG, Brown ZA, Holmes KK: Genital herpes simplex virus infections: clinical manifestations, course and complications. Ann Intern Med 1983; 98: 958-972.
- 8- Webster SB, Felman YM : Sexually transmitted diseases. Dermatology'de. Ed. Orkin M, Maibach HI, Dahl MV. Prentice Hall Int. Inc, 1. Baskı; 1991 : S 100-126.
- 9- Schacker T, Corey L : Herpesvirus infections in human immunodeficiency virus-infected persons. AIDS'de 4. Basım, Ed. Vincent T, De Vita JR, Hellman S, Rosenberg SA. Lippincott Raven Publishers 1997: 267-273.
- 10- Husak R, Tebbe B, Goerd S et al. : Pseudotumour of the tongue caused by herpes simplex virus type 2 in an HIV-1 infected immunosuppressed patient. Brit J Dermatol 1998; 139: 118-121.
- 11- Sacks SL : Improving the Management of Genital Herpes. Hospital practice 1999 Feb; 41-49
- 12- Wald A : New Therapies and Prevention Strategies for Genital Herpes. Clinical Infectious Diseases ; 1999 ; 28 (Suppl 1) : S4-13.
- 13- Mertz GJ : Management of genital herpes. Antiviral Chemotherapy 4. Ed. Mills J et al., Plenum Press, New York, 1996; 1-10.
- 14- Genital Herpes Simplex Virus (HSV) Infection : Arch Dermatol ; 1998; 134: 650-652.

- 15- Siegel D, Golden E, Washington AE et al. : Prevalance and correlates of herpes simplex infections: the population based AIDS in Multiethnic Neighborhoods study. JAMA 1992; 268: 1700-1708.
- 16- Bernstein D, Lovett M, Bryson Y : Serologic analysis of first episode nonprimary genital herpes simplex virus infection. Am J Med 1984; 77: 1055-1060.
- 17- Langenberg A, Benedetti J, Jenkins J, Ashley R et al. : Development of clinically recognizable genital lesions among women previously identified as having "asymptomatic" HSV-2 infection. Ann Intern Med 1989; 110: 882-887.
- 18- Mertz GJ, Schmidt O, Jourden JL et al. : Frequency of acquisition of first episode genital infection with herpes simplex virus from symptomatic and asymptomatic source contacts. Sex Transm dis 1985; 12: 33-39.
- 19- Mertz GJ, Benedetti J, Ashley R et al. : Risk factors for the sexual transmission of genital herpes. Ann Intern Med 1992; 116: 197-202.
- 20- Benedetti J, Corey L, Ashley R : Reccurance rates in genital herpes after symptomatic first episode infection. Ann Intern Med 1994; 121: 847-854.
- 21- David T. Kinsbury : Virüslerin üreme, yapı ve sınıflandırılmaları, Kinsbury-Wagner, Mikrobiyoloji. 1992; 213-216.
- 22- Kenneth A Arndt : Antiviral agents,. Manual of dermatologic therapeutics. 1995; 291-294.
- 23- OĞ. Baktır : Antiviral ilaçlar. Ed; Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. Dermatoloji. 1994; 767-770.
- 24- Wagstaff A, Faulds D, Goa K : Aciclovir: A reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. Drugs 1994;47:153-205.
- 25- Reichman RC, Badger GJ, Mertz GJ et al. : Treatment of recurrent genital herpes simplex infections with oral acyclovir. A controlled trial. JAMA 1984; 251: 2103-2107.
- 26- Eken E, Can, Soyuer Ü: Antiviral ilaçlar. Dermatolojide klinik ve laboratuvar takip gerektiren sistemik ilaçlar, 1993; 131-156.
- 27- Whitley RJ, Gnann JW : Acyclovir: A decade later. New Eng J Med 1992; 327(11):782-787.
- 28- Arnt KA: Adverse reactions to acyclovir, locally, oral and intravenous. JAAD 1988; 18: 188-190.
- 29- Jacobson MA. Valaciclovir: The L-valyl ester of acyclovir. J Med Virol, 1993; 1: 150-153.
- 30- Crooks RJ, Murray A. Valaciclovir- a reiew of a promising new antiherpes agent. Antivir Chem Chemother 1994; 5: Sup 1:31-37.

- 31- Crooks RJ : Valaciclovir – a review of its potential in the management of genital herpes. *Antivir Chem Chemother* 1995; Supp 1; 39-44.
- 32- Laskin OL, Cederberg DM, Mills J, et al. Ganciclovir for the treatment and suppression of serious infections caused by cytomegalovirus. *Am J Med* 1987; 83:201-207.
- 33- Leonard S Jacob : Anti-infective agents, *Pharmacology*. 1992: Part 12, 290-295.
- 34- Vere Hodge RA, Cheng YC : The mode of action of penciclovir. *Antiviral Chem Chemother* 1993; 4(Supple-1): 13-24.
- 35- Perry, Wagstaff : Famciclovir. *Drugs* 1995; 50(2): 396-415
- 36- Pue MA, Benet LZ : Pharmacokinetics of famciclovir in man. *Antivir Chem Chemo* 1993; 4(Suppl 1) : 47-55
- 37- Weinberg A, Bate BJ, Masters HB et al. : In vitro activities of penciclovir and acyclovir against herpes simplex virus types 1 and 2. *Antimic Agents Chemother* 1992; 36: 2037-2038.
- 38- Saltzman R, Jurewicz r, Boon R : Safety of famciclovir in patients with herpes zoster and genital herpes. *Antimic Agents Chemother* 1994; 38: 2454-2457.
- 39- Sacks SL, Aoki FY, Diaz Mitoma F et al. : Patient initiated, twice daily oral famciclovir for early recurrent genital herpes. *JAMA* 1996; 276: 44- 49.
- 40- Birch CJ, Tyssen DP, Tachedjian G et al. : Clinical effects and in vitro studies of trifluorothymidine combined with interferon alpha for treatment of drug resistant and sensitive herpes simplex virus infections. *J Infect Dis* 1992; 166:108-112.
- 41- Safrin S, Assaykeen T, Follansbee S, Mills J : Foscarnet therapy for acyclovir-resistant mucocutaneous herpes virus infection in 26 AIDS patients. *J Infect Dis* 1990; 161: 1078-1084.
- 42- Safrin S, Kemmerly S, Plotkin B et al. : Foscarnet resistant herpes simplex virus infection in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1994; 169: 193-196.
- 43- Mendel DB, Barkhimer DB, Chen MS : Biochemical basis for increased susceptibility to cidofovir of herpes simplex viruses with altered or deficient thymidine kinase activity. *Antimic Agents Chemother* 1995; 39: 2120-2122.
- 44- Snoeck R, Andrei G, Gerard M et al. : Successful treatment of progressive mucocutaneous infection due to acyclovir- and foscarnet-resistant herpes simplex virus with (S)-1(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl) cytosine (HPMPC). *Clin Infect Dis* 1994; 18: 570-578.
- 45- Fife KH, Barbarash RA, Rudolph T, Degregorio B, Roth R : Valaciclovir versus acyclovir in the treatment of first episode genital herpes infecti-

- on: results of an international multicenter, double blind, randomized clinical trial. *Sex Transm Dis* 1997; 24: 481-486.
- 46- Wald A, Benedetti J, Davis G et al. : A randomized double blind comparative trial comparing high and standard dose oral acyclovir for first-episode genital herpes infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 174-176.
- 47- Spruance S, Trying S, Degregorio B et al. : A large scale, placebo-controlled, dose ranging trial of peroral valaciclovir for episodic treatment of recurrent herpes genitalis. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1729-1735.
- 48- Bodsworth NJ, Crooks RJ, Borelli S et al. : Valaciclovir versus acyclovir in patient initiated treatment of recurrent genital herpes: a randomized, double blind clinical trial. *Genitourin Med* 1997; 73: 110- 116.
- 49- Douglas A, Critchlow W : A double blind study of oral acyclovir for suppression of recurrences of genital herpes simplex virus infection. *N Eng Jour Med* 1984; 14: 310-324.
- 50- Patel R, Bodsworth NJ, Wooley P et al. : Valaciclovir for the suppression of recurrent genital HSV infection: A placebo controlled study of once-daily therapy. *Genitourin Med* 1997; 73: 105-109.
- 51- Reitano M, Tryling S, Lang W et al. : Valaciclovir for the suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection: a large scale dose ranging study. *J Infect Dis* 1998; 178: 603-610.
- 52- Mertz GJ, Loveless MO, Levin MJ et al. : Oral famciclovir for suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection in women: a multicenter, double-blind, placebo controlled trial. *Arch Intern Med* 1997; 157: 343-349.
- 53- Fife KH, Crumpacker CS, Mertz GJ et al. : Recurrence and resistance patterns of herpes simplex virus following cessation of >6 years of chronic suppression with acyclovir. *J Infect Dis* 1994; 169: 1338-1341.
- 54- Kost RG, Hill EL, Tiges M, Straus SE: recurrent acyclovir resistant genital herpes in an immunocompetent patient. *N Eng J Med* 1993; 329: 1777-1782.
- 55- Swetter SM, Hill EL, Kern ER et al.: Chronic vulvar ulceration in an immunocompetent woman due to acyclovir resistant, thymidine kinase deficient herpes simplex virus. *J Infect Dis* 1998; 177: 543-550.
- 56- Kinghorn GR, Abeywickreme I, Jeavons M et al.: Efficacy of combined treatment with oral and topical acyclovir in first episode genital herpes. *Genitourin Med* 1986; 62: 186-188.
- 57- Sacks SL, Shafran SD, Diaz-Mitoma F et al.: A multicenter phase I/II dose escalation study of single dose Cidofovir gel for treatment of recurrent genital herpes. *Antimic Agents Chemother* 1998; 42: 2996-2999.

- 58- Reichman R, Badger GJ, Guinan ME et al.: Topically administered acyclovir in the treatment of recurrent herpes simplex genitalis: a controlled trial. *J Infect Dis* 1983; 147: 336-340.
- 59- Sacks SL, Varner TL, Davies KS et al.: Randomized, double-blind, placebo-controlled, patient initiated study of topical high and low dose interferon alpha with nonoxynol in the treatment of recurrent genital herpes. *J Infect Dis* 1990; 161: 692-698.
- 60- Sacks SL, Tyrell LD, Lawee D et al.: Randomized, double-blind, placebo-controlled, clinic initiated, Canadian multicenter trial of topical edoxudine 3% cream in the treatment of recurrent genital herpes. *J Infect Dis* 1991; 164: 665-672.
- 61- Pannuti CS, Finck DS, Grmibaun RS et al.: Asymptomatic perianal shedding of herpes simplex virus in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Arch Dermatol* 1997; 133: 180-183.
- 62- Schaker T, Hu H, Koelle DM et al. : A double-blind, placebo-controlled trial of famciclovir for the suppression of clinical and subclinical HSV infection in HIV infected persons. *Ann Intern Med* 1998; 128: 21-28.
- 63- Feinberg JE, Hurwitz S, Cooper D et al.: A randomized, double-blind trial of valaciclovir prophylaxis for cytomegalovirus disease in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1998; 177: 48-56.
- 64- Safrin S, Elbeik T, Phan I et al.: Correlation between response to acyclovir and foscarnet therapy and in vitro susceptibility result for isolates of herpes simplex virus from human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1246-1250.
- 65- Safrin S, Crumpacker C, Chatis P et al. : A controlled trial comparing foscarnet with vidarabine for acyclovir resistant mucocutaneous herpes simplex in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Eng J Med* 1991; 323: 551-555.
- 66- Lalezari J, Schacker T, Feinberg J et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of cidofovir topical gel for the treatment of acyclovir-unresponsive mucocutaneous herpes simplex infection in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1997; 176: 892-898.
- 67- Frenkel Lm, Brown ZA, Bryson YJ et al.: Pharmacokinetics of acyclovir in the term human pregnancy and neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 569-576.
- 68- Whitley R, Arvin A, Prober C et al.: Predictors of morbidity and mortality in neonates with herpes simplex infections. *N Eng J Med* 1991; 324: 450-454.
- 69- Kaplowitz LG, Baker D, Gelb L et al. : Prolonged continuous acyclovir treatment of normal adults with frequently recurring genital herpes simplex virus infection. *JAMA* 1991; 265: 747-751.

## SİFİLİZ SEROLOJİSİNDE YENİLİKLER

Prof. Dr. Server SERDAROĞLU  
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Dermatoloji Anabilim Dalı

---

**S**ifiliz cinsel temasla bulaşan hastalıklar arasında en eski olarak bilinen ve çok fazla sayıda hastalık tablosuyla karışabilmesi ve uzun süreli lezyonsuz dönemler gösterebilmesi nedeniyle tanısı en fazla sorun oluşturan klinik tablodur. Bu nedenle tanı, seyir kontrol ve tedavinin izlenmesi amacıyla çok çeşitli laboratuvar yöntemler geliştirilmiştir.

### 1. MİKROSKOPİK İNCELEME

#### **Karanlık Saha Mikroskopisi :**

Etkenin gösterilmesinde basit ve güvenilir bir yöntem. Primer şankr ve ikinci devrenin papüler lezyonları özellikle de kondilomata lata'da pozitif. Oral kavite lezyonlarında saprofitlik spiroketler nedeniyle güvenilir değil. Ayrıca lokal ya da sistemik olarak antibiyotik tedavisi gören olgularda da negatif bulunur. Topikal antibiyotik kullanımı bulunan olgularda Hoffmann metodu kullanılabilir.

#### **Gümüş impregnasyon yöntemleriyle boyama**

(Levaditi veya Warthin-Starry) :

Bu yöntemle spiroketler dermiste kapillerler etrafında görülürler, ancak bu yöntemle retiküler lifler de boyandığından karıştırılabilir.

## 2. HİSTOLOJİK İNCELEME :

Karanlık saha mikroskopisinin negatif olması halinde tanının doğrulanması için doku kesitlerinin immünfloresan kullanılarak histolojik incelemesi yararlı olabilir.

## 3. KARANLIK SAHA FLORESAN ANTİKOR TESTİ :

Karanlık saha mikroskopisine bir alternatif olarak lezyonlarda treponemlerin gösterilmesi amacıyla Direkt Floresan Antikor Testi kullanılmaktadır (DFA-TP). Floresan antikorlar *T. pallidum*'un lezyondan alınan eksüda, lenf nodülü aspirasyon metaryeli veya dokuda tetkiki amacıyla kullanılır. *T. pallidum*un gösterilmesi halinde kesin tanı konabilir. FITC işaretli monoklonal antikorlar kullanılarak gerçekleştirilen bu teknikte alınan materyelin taze olmaması gerekir. Varolan az sayıda çalışma bu tekniğin karanlık saha mikroskopisine kıyasla sensitivitesinin % 80 – 100 arasında değiştiğini göstermektedir<sup>1, 2, 3, 4</sup>.

## 4. SEROLOJİK TETKİKLER :

Çeşitli antikorların araştırılmasına dayanır ve kullanılan antigen substratına göre nontreponemal (VDRL ve RPR) ile treponemal (FTA – ABS ve MHA-TP) şeklinde iki ana grup mevcuttur. Tanı için tek tip bir test kullanılması yeterli değildir.

Nontreponemal test antikor titreleri genellikle hastalık aktivitesiyle bağlantılıdır; sonuçlar kantitatif olarak bildirilir. İki nontreponemal test sonucu arasında anlamlı bir farktan sözede bilmek için titrelerde dört misli bir fark olması gerekir. Pozitif bir treponemal test ise hastalık aktivitesiyle bağlantılı olmaksızın genellikle yaşam boyu pozitifliğini korur (primer dönemde tedavi edilen hastaların % 15 – 25'i 2-3 yıl kadar sonra serolojik olarak nonreaktif hale geçebilmektedirler). Treponemal testlerdeki antikor titreleri hastalık aktivitesi ile pek ilintili olmadığından tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılmamalıdır.

## Nontreponemal Testler :

Nontreponemal testler purifiye kardiolipin ve lesitin kombinasyonu kullanılarak sifilitik hasta serumunda reagin saptanması esasına dayanır. Kantitatif nontreponemal testler reaktivite için bir değer ortaya koyduklarından kıyaslanabilir olma özellikleri nedeniyle kıymetlidirler.

İki ana grup mevcuttur : Flokulasyon testleri ve kompleman bağlama reaksiyonları. Flokulasyon testleri içerisinde en fazla kullanılanlar VDRL testi ve rapid plasma reagin circle card testtir (RPR-CT).

Nontreponemal testler tedavisiz hastalarda şankrın ortaya çıkışından 4 hafta sonra hemen her olguda pozitifdir. Olguların yaklaşık %25'i şankrın belirmesinden bir hafta sonra seroreaktif hale gelirler. Erken latent sifiliz ile geç latent sifilizin ayrılmasında yararlanıldıkları gibi pasif reaginemi ile kongenital sifilizin ayırılmasında da kullanılırlar.



Özellikle ikinci devrede olmak üzere çok miktarda antikor oluştuğu durumlarda bazen prozon fenomeni gerçekleşebilmektedir. Dilue edilmemiş örnekler nadiren nonreaktif veya zayıf reaktif sonuçlar verebilmektedir. Ancak daha yüksek dilüsyonlarda reaktif test sonuçları alınmaktadır<sup>1,2,4</sup>.

**RPR testi** sensitivite ve spesifitesi yüksek değil. Yegane önemli çabuk sonuç vermesi ve rutin prosedür için uygun oluşudur. İnfeksiyonun başlangıcından 4-6 hafta sonra pozitifleşir.

**VDRL testi** sensitivitesi yüksek bir test olup tanı ve seyir kontrol tetkiki olarak yararlanır. Serumun dilusyonu ile kantitatif sonuçlar elde edilebilir. VDRL bu şekilde titre edilerek kullanılabilir. İnfeksiyonun başlangıcından 4-6 hafta sonra pozitifleşir ve etkin tedavi sonucu 6-12 ay sonra negatifleşir.

VDRL testinin sifilizin farklı evrelerinde sensitivitesi değişiklik gösterir; birinci devirde % 78 (74-87), ikinci devirde % 100, latent sifiliz olgularında % 95 (88-100) ve geç sifilizde ise % 71 (37-94) dir.

VDRL testi ile yanlış sonuçlar da alınabilmektedir. Yalancı pozitiflik % 0.5 – 1 oranında görülürken yalancı negatif sonuçlar çok daha sıktır ve % 30 – 70 oranlarında rastlanır<sup>1</sup>.

### **Treponemal Testler :**

Sifilizin kesin tanısı amacıyla gerçekleştirilen spesifik testlerdir. Canlı ve ölü T. pallidum veya treponemlerin çeşitli fraksiyonlarının antijen kaynağı olarak kullanıldığı testlerdir.

Aşağıdaki durumlarda treponemal testler kesin olarak endikedir :

- Nontreponemal testlerdeki yalancı pozitif sonuçların ayırdedilmesi;
- Nontreponemal antijenlerin nonreaktif olduğu geç sifiliz olgularında klinik tanıyı doğrulamak için,
- Kişinin seksüel eşinde epidemiyolojik olarak sifiliz kuşkusu mevcutken yinelenen nontreponemal testlerin nonreaktif olduğu olgularda,
- Sifiliz belirtisi göstermeyen, nontreponemal testleri negatif bulunan buna karşın sifilitik bir bebek doğmuş annede tanıyı kesinleştirmek için.

Sık kullanılan treponemal serolojik testler ; FTA-ABS, IgM FTA-ABS, TPHA (MHA-TP, microhemagglutination test for treponema pallidum), SPHA, TPI ve ELISA testleridir.

**Flourescent Treponemal Antibody Test (FTA-ABS):** En sık kullanılan treponemal testtir. Bugün için sifiliz serolojik tanısında standart teknik olarak kabul edilmekte olup, yüksek sensitivite gösterir ve VDRL testine kıyasla belirgin şekilde daha yüksek spesifikliğe sahiptir.

FTA-ABS testi VDRL testinden farklı olarak uygun ve yeterli antibiyotik tedavisi-ne karşın reaktif kalmaya devam eder ve bu nedenle de seyir kontrol amacıyla kullanılmaz. Bugün için evrelendirme ve tanı-tarama testi olarak kullanılmaktadır.

Her ne kadar FTA testi primer hastalıkta VDRL testine kıyasla daha spesifikse de aradaki fark FTA testini zorunlu bir protokol haline getirecek derecede yüksek değildir. Bu nedenle birçok yazar tarafından primer lezyonu düşündüren bir klinik lezyonun varlığı ve nontreponemal testlerin reaktif bulunması kesin tanı için yeterli kabul edilmektedir.

FTA-ABS testi infeksiyondan 2-3 hafta sonra reaktif hale geçer ve uygun tedavi sonrasında 1.4 ile 14 yıl negatifleşir.

FTA-ABS testi lupus eritematosus ile birlikteliğinde ve nadiren de yaşlı kişilerde, krosreaksiyon veren bazı antikorların varlığına (ör; Lyme hastalığı) bağlı olarak yalancı pozitiflik gösterebilir. İmmün yetmezlik hallerinde ise yalancı negatif sonuçlar görülebilir<sup>1, 2, 4</sup>. Ancak gerek yalancı pozitiflik, gerekse de yalancı negatiflik % 1'den az olarak belirtilmektedir.

Hastalığın farklı evrelerindeki duyarlılık ise; birinci devirde % 84 (70-100) ; ikinci devirde % 100, latent sifilizde % 100, geç sifilizde % 96'dır<sup>1</sup>.

**TPHA testi** veya onun otomatize edilmiş şekli olan **AMHA-TP testi** hasta serumunun önceden T.pallidum antigeni ile kaplanmış eritrositlerin aglutine olması esasına dayanır. Bu test primer hastalıkta FTA testine göre daha düşük sensitivite gösterir. Ancak aradaki fark treponemal testlerin çok sık gerekmediği primer hastalıkta sorun oluşturacak derecede değildir.

MHA-TP (TPHA) testi infeksiyondan 4-5 hafta sonra pozitif olur ve genelde tedaviye rağmen yaşam boyu reaktif kalır.

Yalancı pozitif veya yalancı negatif sonuçlar FTA testine kıyasla çok daha az görülür (yalancı pozitif: % 0,07, yalancı negatif: % 0.008).

MHA-TP (TPHA) testinin sifiliz farklı evrelerindeki sensitivitesi; birinci devirde % 76 (69-90), ikinci devirde % 100, latent sifilizde % 97 (97-100), geç sifilizde ise % 94 kadardır<sup>1</sup>.

**IgM Testleri** : Belirli durumlarda makromoleküler IgM antikorlarının aranması özel bir önem kazanmaktadır. Bu amaçla yıllardır kullanıla gelen 19S-IgM FTA-ABS testi ile yakın zamanda kullanılmaya başlanan Captia-syphilis-IgM testinden yararlanılmaktadır.

19S-IgM FTA-ABS testi, IgM'ye yönelik antihumanglobulin kullanılarak gerçekleştirilen FTA-ABS testinin geliştirilmiş bir şeklidir.

Captia-syphilis-IgM testinde IgM fraksiyonu m-spesifik antikorlar aracılığı ile mikrotitrasyon plaklarına bağlanmakta daha sonra ELISA testi uygulanmaktadır. Daha kolay olup otomatik olarak da gerçekleştirilebilmektedir.

IgM'ye yönelik testler aşağıdaki koşullarda endikedir;

- Yenidoğan sifilizin tanısı,
- Tedavi etkinliğinin belirlenmesi,
- Tedavi başarısızlığı veya reinfeksiyonun ayırdedilmesi<sup>1, 4</sup>.

Tedavi başarısızlığı veya reinfeksiyonun ayırdedilmesi HIV infeksiyonu ile bir-

likte bulunan sifiliz olgularında önem taşımaktadır. Bu olgularda standard penisilin tedavisi etkisiz kalabilmektedir. Tedavi protokolünün ayarlanabilmesi için IgM tipi antikorların araştırılarak reinfeksiyon olup olmadığının belirlenmesi önemlidir.

Sifilitik olma olasılığı bulunan bir bebekte anneden geçen IgM tipi antikorlar yaklaşık 3-6 sonra düşmeye başlar. Bundan sonra nontreponemal ve treponemal testler bebekte infeksiyon olmaması halinde reaktif olmayacaktır. Makromoleküler 19S-IgM tipi antikorlar plasentadan geçemediklerinden bunların saptanması bebeğin infekte olduğunu gösterir.

Erişkinlerde ise 19S-IgM FTA-ABS testi erken tanı ve tedavinin başarılı olup olmadığını gösterir. Tedavi edilmiş bir sifiliz olgusunda IgM tipi antikorların yüksek titrelerde pozitif bulunması reinfeksiyonu gösterir<sup>1</sup>.

### **Yalancı pozitif reaksiyonlar :**

Nontreponemal testlerde sifiliz infeksiyonu olmaksızın reaktif sonuç alınabilmekte ve bunlara biyolojik yalancı pozitif sonuç adı verilmektedir. İki tür biyolojik yalancı pozitif sonuç görülmektedir.

**Akut reaksiyon :** Kan reagin testinin 3-6 aydan kısa süreli reaktif olduğu olgulardır. Genelde her infeksiyon hastalığı ve bazı vakinsasyonlar buna neden olabilmektedir. Titreler genelde 8 dilüsyondan düşük düzeylerde pozitiflik gösterir.

**Kronik yalancı pozitif reaksiyon :** Kan reagin testinin altı ayda uzun süre reaktif kaldığı olgulardır. Otoimmün (kolagen) hastalıklar sıklıkla buna neden olabilmektedir. Bunun dışında viral hepatit, lepromatöz lepra, metastatik karaciğer hastalığı, sitma, eroin bağımlılığı diğer nedenlerdir.

Treponemal testlerde de lupus eritematosus olgularında ve nadiren de yaşlı kişilerde, krosreaksiyon veren bazı antikorların varlığına (ör, Lyme hastalığı) bağlı olarak yalancı pozitiflik görülebilir. MHA-TP testinde yalancı pozitif sonuçlar FTA testine kıyasla çok daha az görülür.

### **Düşük Titreli Reaksiyonlar :**

Fizik muayene ve anamnezde herhangi bir bulgu olmadığında, nontreponemal sifiliz testlerinde düşük titrede bir pozitiflik bulunması infeksiyonun varlığının yegane göstergesi olabilir. Böyle bir durumda dört olasılık düşünülecektir.

- Reaksiyon sifilize ait olup hasta hiç tedavi edilmemiş veya yetersiz tedavi edilmiştir.

- Hasta geçmişte sifiliz infeksiyonunu almış ve uygun şekilde tedavi edilmiş ancak seroloji pozitif kalmıştır.

- Yalancı pozitiflik söz konusudur.

- Laboratuvar hatası söz konusudur.

Düşük titreli reaktif bir test sonucunun değerlendirilmesinde önerilen plan şu şekildedir;

- Haftalık aralarla nontreponemal test tekrarlanır ve titrenin statik ya da yükselen karakter gösterip göstermediği izlenir.

- İkinci test nonreaktif olduğunda sifiliz tanısı olası değildir

- İkinci test 2 veya daha fazla dilüsyonda pozitiflik gösteriyorsa tanı doğrulanmış olur.

- İkinci test statik bir titre gösteriyorsa tanı yine kuşkuludur.

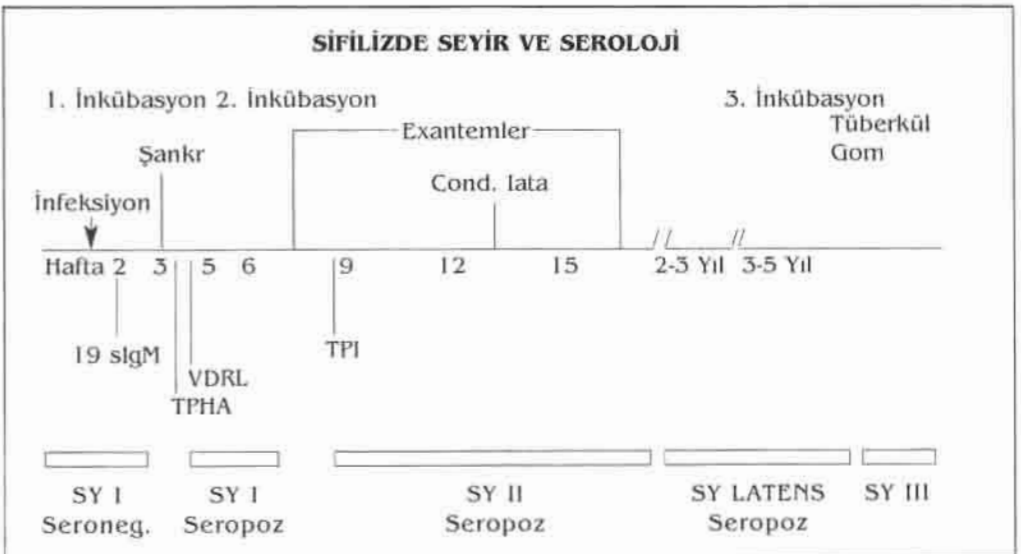
Yinelenen nontreponemal testlerde tanı halen daha kuşkululu ise (titre statik veya sadece bir dilüsyon daha fazla) bu durumda FTA veya MHA testlerine başvurulur.

Erken sifiliz olasılığı bulunmadığında reaktif bir treponemal test tedavisiz, yetersiz tedavi edilmiş veya yeterli tedavi edilmiş bir geç sifilizi gösterir<sup>1, 2, 3, 4</sup>.

### Primer Sifiliz

İnfeksiyondan 3-4 hafta sonra veya şankrın ortaya çıkışından bir hafta sonra veya onunla eş zamanlı olarak ilk pozitif reaksiyonlar belirir. Tedavi edilmemiş primer sifiliz olgularında infeksiyondan 6 hafta sonra FTA-ABS ve TPHA % 91, VDRL ise % 88 pozitifdir. En erken IgM FTA-ABS testi pozitifleşmekte ve infeksiyondan iki hafta sonra şankr belirmeden pozitif sonuç alınabilmektedir.

Kardiolipin testleri uygun tedaviyle bir yıl sonra negatifleşir. Treponemal antijen testleri ise genelde düşük titrelerde pozitif kalırlar.



Primer sifiliz kuşkusunu bulunan olgularda; şankır belirmediği dönemde araştırma gerekiyorsa en erken temastan 2 hafta sonra 19S IgM FTA-ABS araştırılır. Negatif sonuç halinde 14 gün sonra yinelenmesi önerilmektedir. Şankırın ortaya çıkışından sonra ise karanlık saha mikroskopisi en çabuk ve duyarlı yöntemdir. Serolojik olarak çabuk sonuç istendiğinde RPR testi kullanılır, ancak mutlaka doğrulama testi yapılmalıdır. Çabuk sonuç gerekmediğinde VDRL titrasyon testiyle araştırma yapılabilir (infeksiyondan 5-6 hafta sonra, titre giderek yükselecek şekilde). Doğrulama için FTA-ABS testi kullanılır.

### **Sekonder Sifiliz :**

Gerek direkt mikroskopi gerekse de serolojik olarak tanı daha kolaydır. Nontreponemal serolojik testler her zaman pozitifdir (1: 32 dilüsyon üzerinde). FTA-ABS ve TPHA % 99.2 oranında pozitifdir. Aynı zamanda sekonder sifilizi bulunan HIV infekte kişilerde nadiren de olsa seroloji negatif olabilir.

Prozon fenomeninde aşırı derecede antikor mevcudiyeti fulokülasyonun oluşmasını ve böylelikle de yalancı negatif sonuca neden olabilir.

Nontreponemal serolojik testler genellikle uygun tedaviyi izleyerek 24 ay sonra nonreaktif olurlar. Treponemal testler ise reaktif olarak kalırlar.

### **Tersiyer Sifiliz**

Serolojik testler genellikle yüksek pozitiflik gösterirlerse de yalancı negatif nontreponemal testlere rastlanabilmektedir.

### **Nörosifiliz**

Albümin oranı ve (BOS Albumin mg/dl / Serum albumin mg / dl) ile TPHA indeksi (BOS TPHA titresi x 1000 / Albümin oranı) büyük önem taşır.

Serolojik tanı için bazı hususlar dikkate alınmalıdır;

- Nörosifiliz yoktur denebilmesi için; BOS TPHA negatif, BOS FTA-ABS negatif ve TPHA indeksi 70 altında olmalıdır.

- Serum TPHA titresi 320 veya altında olduğunda nörosifiliz olası değildir.

- TPHA indeksi 70 ile 500 arasında olduğunda nörosifiliz varlığı büyük olasılıktır.

- TPHA indeksi 500 veya daha fazla olduğunda ise nörosifiliz tanısı kesindir<sup>1</sup>.

Nontrep.Test VDRL Nonreaktif	Trep. Test TPHA Reaktif	2.Trep.Test FTA-ABS Reaktif	Sifiliz Anamnezi Yok	Yorum  Tedavi gereken eski olgu	Tavır  Araştır ve tedavi et
Nonreaktif	Reaktif	Reaktif	Tedavi edilmiş	Kalıntı seropozitiflik	IgM testleri negatifse tedavi yok
Reaktif	Reaktif	Reaktif	Yok	Tedavi gereken yeni olgu	Araştır ve tedavi et
Reaktif	Reaktif	Reaktif	Tedavi edilmiş	Kalıntı / Kötü tedavi / Reinf	IgM sonucuyla karar
Reaktif	Nonreaktif	Nonreaktif	Yok	Nonsp. Reaktivite	Yinele + ise kolagenoz/ KC hast.
Nonreaktif	Nonreaktif	Reaktif	Yok	Kuşkulu	Yinele, nonsp FTA olası

### Kaynaklar :

1. Gschnait F, Smidt BL : Mikrobielle Serologie. Eds. Korting MC, Starry W: Diagnostische Verfahren in der Dermatologie. Berlin, Blackwell Wissenschafts-Verlag, 1997; 217 – 220.
2. Falco OB, Plewig G, Wolff HH : Dermatologie und Venerologie. Springer Verlag, Berlin 4.Basım. 1995: 150 – 160.
3. Altmeyer P, Bivler MB, Holzmann H: Bildlexikon der Dermatologie. 2. Basım Springer Verlag. Berlin, 1995: 874-878.
4. Gschnait F, Korting MC, Stary A : Sexuell Übertragbare Erkrankungen. Springer Verlag Viyana, 1990; 32-38.

## AIDS

(Acquired Immuno Deficiency Syndrome)

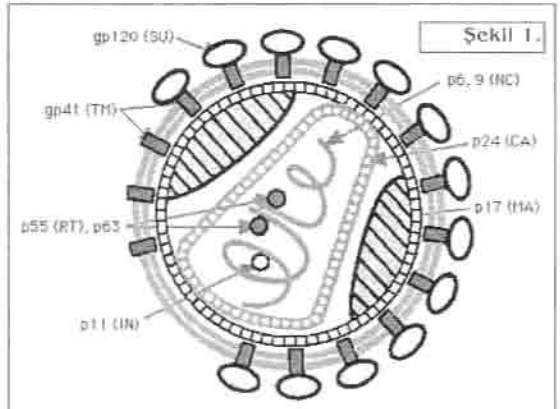
### KAZANILMIŞ BAĞIŞIKLIK YETMEZLİĞİ

Prof. Dr. Ayşe KAYPMAZ

**1** 980'de ilk vakaların ortaya çıkmasından bugüne kadar değişmeyen tek sonuç seropozitif bir taşıyıcının herhangi bir gün vücudunda gelişen, sağlıklılarda kolaylıkla atlatılabilen bir hastalıkla örneğin bir Herpes simplex,

bir Pneumocystis carinii pnömonia'sı, Cytomegalovirus veya bir Ebstein-Barr enfeksiyonu sonucu hastanın immün sistemindeki yetmezlikten ötürü kaybedileceğidir.

Aşısının henüz bulunamadığı ve tedavisinin çok pahalı (1 Aralık 1998 tarihi itibarıyla yaklaşık 2.5-3 milyar TL. ve sonucun mutlak ölüm olduğu bu hastalıktan korunma yöntemlerini uygulayarak yaşamak zorunluluğunun bilinmesi en önemli halk sağlığı sorunlarındanıdır<sup>1</sup>.



AIDS pandemiktir. Bu yüzden dünya çapında bir problemdir.

HIV virüsü taşıyanlar ve AIDS hastaları toplumun birer parçasıdır ve aileleri ile birlikte toplum içinde yaşamaktadırlar.

AIDS etkenleri HIV-1, HIV-2 retrovirus grubundan olup küçük çaplı viruslardır. Çapları 100 nm civarındadır.

### **Tanı**

İlk serolojik gösterge HIV antijenidir. 6-8 hafta devam eder. Bu ELİSA ile ortaya konabilir.

Bazı kişilerde birkaç ay ya da uzun süreli saptanır.

Antikorlar 2-3 ayda gerçekleşir.

P 24 gibi kor antikorlar öncü, sonra zarf proteinlerine karşı antikor saptanır.

Asemptomatik kişilerde antikor titresi yüksektir.

AIDS'in klinik belirtileri ortaya çıkınca titre düşer ve özellikle kılıf antikorlarına rastlanır.

HIV ile enfeksiyonu 3 ayda	% 95 + lik
Takiben 6 ayda	% 99 + dir.

Tanı için

1. Spesifik HIV antikorunu tayini
2. HIV antijeni tayini
3. Virus izolasyonu
4. İnfekte hücrelerde ya da plazma da viral genetik madde gösterilebilir.

ELİSA tarama testidir.

HIV lizatları antijen olarak kullanılmış

(I. jenerasyon ELİSA kitleri hazırlanmıştır)

Rekombinant ve sentetik peptid antijenleri kullanılmış.

(II. jenerasyon ELİSA kitleri hazırlanmıştır)

Duyarlık ve özgüllükler % 99,5-99,8 dir.

Bazen tanıda yalancı negatiflikler ve yalancı pozitiflikler görülür. Bunlar:

### **Yalancı negatiflikler:**

Pencere dönemi

Malignite

Yoğun ve uzun süreli immunosupresif tedavi

Kemik iliği transfüzyonu

B hücre disfonksiyonudur



**Yalancı pozitiflikler :**

Deney sırasında yapılan teknik hatalar

Düz kas, parietal hücre, mitokondriyal çekirdek lökosit, T-hücre antijenlerine karşı antikorların bulunması.

Hq hücrelerinde bulunan sınıf II lökosit antijenlerine karşı (HLA DR4, DQW3) antikor varlığı. Özellikle çok doğum yapmış kadınlarda, sık tranfüzyon yapanlarda.

Primer bilier siroz

Sklerozan kolanjit

Serumun ısı ile inaktivasyonu

RPR pozitifliği

Kronik böbrek yetersizliğidir.

Farklı zamanlarda alınmış kan örneklerinde iki kez yapılan ELİSA testi pozitif sonuç verirse doğrulama testi yapılmalıdır. Bu tüm dünyada genellikle Western-blot'tur (2). Bu yöntemin işleyiş tarzını anlamak için virüs yapısının bilinmesi gerekir.

AIDS virüsünün tanısı, virüsün yapısında bulunan glikoprotein ve proteinlerin 2-3 ünün birden bu yöntemle saptanmasına dayanır. Western Blot'ta glikoprotein 160, glikoprotein 120, protein 65, protein 51, glikoprotein 41, glikoprotein 31, protein 24, protein 18 araştırılır.

PCR (Polymerase chain reaction)

Özel nükleik asit sequensinin çoğaltılmasıdır

1. Seropozitif anneden doğan bebekte
2. 4-16 haftalık "pencere periyodu" araştırması
3. Proviral DNA veya viral RNA araştırması
4. Viremi düzeyinde araştırılması

**Bulaşma**

Bulaşma yollarının bilinmesi AIDS'ten korunmayı sağlayacaktır. Ama önce virüsün nerelerde bulunabildiği göz önüne alınmalıdır.

**AIDS Virüsü Nerelerde Bulunur?**

AIDS virüsünü vücutlarında taşıyan kişiler ya hastalık belirtilerini gösterirler yada bu belirtileri göstermezler, bunlara taşıyıcı veya seropozitif adı verilir.

HASTA VE TAŞIYICIDA: KAN+SPERM+VAGİNA SALGISI AIDS virüsünün bulunduğu maddelerdir.

**Vücut dışında virüsün bulunduğu yerler**

- Hasta veya taşıyıcı kanı
- Kanın alındığı şırınga ve iğneler
- Kanın bulaştığı çamaşırlar, diğer eşyalar
- Kanın döküldüğü yerler

- Hasta ve taşıyıcıya uygulanan  
Cerrahi aletler  
Diş hekimliği aletleri  
Dövme aletleri  
Akupunktur iğneleri  
Jilet  
Diş fırçası
- SPERM'in bulaştığı yerler
- VAGİNA SALGISI'nın bulaştığı yerlerde bulunur.

### Bulaşma Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre

%

1. KAN	Damarıçi ilaç bağımlıları	5-10
	Kan ürünleri-----Hemofililer	
	Ameliyat	3-5
	Kan transfüzyonu	
2. GENİTAL ORGANLARDA (sperm, vagina salgısı)	Cinsel temasla bulaşma	70-80
3. ANNEDEN BEBEĞE sütle		5-10
	(doğumla)	†
	Kazara enjektör ucu batması	0.01'den az
	Vücut sıvıları Ter, idrar	
	Gözyaşı	(Kanit yok)
	Tükrük	
	Aynı evde yaşama	(-)
	Sivrisinek, böcek sokması	(-)
	Akupunktur, manikür, pedikür, traş aletleri, aşı tabancaları, diş fırçası, dişhekimleri, kadın doğum doktorları.	
	İNSAN KANI, açık yaralarla olmaktadır.	

**Bu nedenle yine D.S.Ö Global AIDS Programı (GAP) ile 1994'de bulaşmayı azaltacak öneriler yayınlamıştır.**

### 1. HIV'in cinsel temasla bulaşmasını minimuma indirecek yollar

- Cinsel temassız yaşam
- Karşılıklı sadakatle, infekte olmamış bir eşe bağlılık
- Penetrasyonu kapsamayan seks ilişkilerinde bulunmak
- Penetrasyonun olduğu ilişkilerde kondom kullanımı.

## 2. İlaç bağımlılarında HIV yayılmasını minimuma indirecek yollar

İlaç bağımlılığının hiç olmayışı

Enjeksiyonla olan bağımlılığı diğer formlara çevirme (oral, inhalasyonla olanlara)

Ortak enjektör kullanımından kaçınma

Her doz için steril enjektör kullanılması

Enjektörlerin çamaşır suyunda bekletilip temizlenmesi önerilir.

## 3. Diğer HIV bulaşmasını önleyici stratejiler

Kadınlar için kondom

Erkeklerin kondom kullanmadıkları zaman kullanılır.

Plastik kondom

Lateks'e allerjisi olanlar kullanabilir

Lateks'ten ince ve porları yoktur

Plastik kondom yağ bazlı kayganlaştırıcılarla kullanılır.

Spemidlerin kullanımı

Laboratuvar testlerinde HIV'i infekte etmiş (invitro)

İnvivo deneylerde ise açıklanmamıştır.

Diş hekimliğinde kullanılan aletlerin ısı ile sterilisasyonu : (FDA'ya göre)

Metaller ısı ile sterilize edilir (otoklav)

Plastik malzemeler bir kere kullanılmalıdır

Veya yeni geliştirilecek bu malzemeler ısıya dirençli olmalı

Kimyasal dezenfektanlar önerilmez

## Ev Halkında HIV bulunması

1993 CDC

Aynı evi paylaşan iki çocuktan birine burun kanaması ile bulaştığını

HIV + Hemofilili bir kardeştan diğerine elektrikli saç kesme makinasıyla bulaştığını göstermiştir.

17 çalışmada 1100 HIV +'li kişi kan tamamen korunduğu için bulaşma olmamıştır

## 50 yaş üzerinde HIV'den korunma (CDC)

50 yaş üzerinde HIV bulaşımı % 10 (USA)

Davranışsal riskler ön planda

Çok eşlilik

Riskli davranışları olan bir eşe sahip olma

1979-85 arasında kan transfüzyonu yapılmış olması

### **Korunma**

**Eğitim** çok önemlidir

HIV ısı ve dezenfektanlara duyarlıdır

**DAS (dezenfeksiyon, antisepsi, sterilizasyon) önemli :** Pratik olarak alkol, sodyum hipoklorit (evlerdeki çamaşır suyu 1/10 sulandırılmış), formaldehit, propil alkol, izopropil alkol (düşük konsantrasyonlarda bile etkili), lizol, hidrojen peroksit, cidex, virkon vs.

Kullanılan deterjanların ve ultraviolenin virüsü öldürmeye yeterli olmadığı saptanmıştır.

**Isı:** Birkaç dakika kaynatarak veya 60 °C de 30 dakika da hemen ölür.

Enstitü Pastör'de steril şartlarda deney tüpünde 24 saat virus yaşatılmıştır. Spermin yoğun olduğu kağıt vs. de uzun süre canlı kaldığı tespit edilmiştir.

Cinsel ilişkide prezervatif kullanarak AIDS'den korunmak mümkündür.

### **Güvenli seks**

Riskli kişilerle ilişki yerine riskli davranışların olmaması

Çok eşlilikten kaçınma

Kondom kullanma ve kondomun koruyuculuğu

Bir kere kullanılıp atılan enjektör veya 30 dakika kaynatma

Doku bağışlayanlarda HIV kontrolü

Kan donörlerinde HIV kontrolü

Hasta annenin çocuğuna kan vermemesi

Hasta annenin çocuğuna süt vermemesi

Hasta kanının serum genital salgılarının açık yaralara bulaşmasını önlemek gerekir, diş hekimleri, kadın-doğumcular! meslek açısından riskli çalışma ortamındadır.

Bu konuların bazılarını daha detaylı incelersek :

### **Güvenli seks**

AIDS'den korunma herhangi bir CTBH'den farklı değildir. Toplumda AIDS eğitimi bunu kolaylaştırmıştır.

Amaç : Önce kendini korumak

Güvenli seks programları yaygınlaştırılmalı

Seks davranışında

Risk(siz)

(Düşük) risk

(Yüksek) riskden söz edilir.

Vücut sıvılarında HIV'in bulunması risk oluşturur (mukus membran ile veya kan sıvı ile)

1979'dan beri tek eşlilik yaşıyorsa, HIV'in seks yolu ile bulaşmadığını belirtir.

Öpüşmede "French kissing" veya "deep kissing" öpüşmede dilin kullanılması, ağız sıvısının salgılanması.

Seksüel davranışta dışkının karışması "copralognia"

Ve bazı kabilelerde uygulanan riskli seks davranışlarıdır

KONDOM : CTBH ve HIV'in geçişini önler. USA'da her yıl 12 milyon kişide cinsel temasla bulaşan hastalıklar gelişir.

Avrupa'da bir çalışmaya göre

"Uygunsuz çiftlerde" 124 eş, her iki yılda bir araştırılmış, uygun ve sürekli kondom kullanılırsa HIV(+) = 124 eş = HIV bulaşmamış

"Uygunsuz çiftlerde" uygun ve sürekli olmayan = 121 eş = 12 kişi pozitif kondom kullanıldığında % 10 HIV bulaşmış

İkinci çalışmada

"Uygunsuz çiftlerde" uygun ve sürekli olmayan = 134 eş = 16 kişi pozitif kondom kullanıldığında % 12 HIV bulaşmış

Bunun tersine

Uygunsuz çiftlerde Uygun ve sürekli kondom kullanılırsa = 171 eş = 3 kişi

Pozitif olmuş % 2 HIV bulaşmış

Hastalananların % 75-80'ni HIV'i cinsel temasla alır.

Bu nedenle kondomun özellikleri önemlidir.

KONDOM su bazlı kayganlaştırıcı içermeli (gliserin gibi), yağ bazlı kayganlaştırıcı içermemeli, petrol jeli, soğuk krem, el losyonu, bebek yağı kondomun geçirgenliğini arttırır.

### HIV/AIDS İSTATİSTİĞİ

1998 sonu itibariyle HIV/AIDS'li toplam

Yaklaşık 33.4 milyon tüm dünyada

32.2 milyon yetişkin

1.2 milyon çocuk 15 < küçük

Yaklaşık her 100 kişiden biri (15-49 yaş grubunda) HIV +

32.2 milyon yetişkinin % 43'ü kadın (oran lehine büyüyor)

1998'de 5.8 milyon yeni HIV enfeksiyonu görülmüş, bu günde 16.000 yeni enfeksiyon görülmesi demek. Bunun % 95'i az gelişmiş ülkelerde.

1998'de her dakikada 5 genç 10-24 yaşında, toplam 7.000 genç HIV'le enfekte olmakta

1998'den bugüne kadar kümülatif olarak HIV/AIDS ve eşlik eden hastalıklarla ilgili ölüm...:

13.9 milyon kişi

10.7 milyonu yetişkin

3.2 milyonu çocuk

1998'de HIV/AIDS'le birlikte ölüm getiren hastalıklar tüm dünyada yaklaşık

2.5 milyon

Yaklaşık 510.000 çocuk (15 yaşın altında)

Tüm dünyada HIV (+)'lerin % 75'den fazlası heteroseksüel ilişki iledir

Vertikal geçiş % 90'dan fazla. Çocuklarda görülen HIV (+)'liğin % 90'dan fazlası vertikal geçişlidir.

## **MESLEKİ HIV MARUZİYETİ**

Sağlık Görevlileri için korunma önerileri :

Genel Bilgiler :

### **1- Bulaşma**

Kan yolu ile, kesici ve delici aletlerle

Enfekte kanın göz, burun, ağız (mukus membran) veya deriye bulaşmasıyla olur

Enfeksiyonun gelişmesini belirleyen faktörler

Maruz kalmada fazla miktarda kan söz konusu

Kanda fazla miktarda virusun bulunması

Maruziyetten sonra tedavinin olup olmaması

### **2- Maruziyet nasıl önlenir**

Güvenli teknikler kullanılarak (enjektör iğnelerinin kapağının kapatılması vs.)

Göz, burun, ağız, derinin korunması ise uygun bariyerler kullanılarak (elden, gözlük ve önlük vs.)

### **Sık karşılaşılan sorular :**

Maruziyet olduğunda ne yapmalı

Maruziyetten sonra HIV enfeksiyonu riski nedir

Maruziyet sonrası tedavi

Uygun tedavi ilaçları

Tedavinin güvenliği ve yan etkileri

Maruziyet sonrası takip edilmesi gereken durumlar

HIV maruziyetinden sonra profilaksi

Ne olmalıdır:

### **Maruziyet olduğunda ne yapmalı**

Acilen yapılması gerekenler

İğnenin battığı yer yada kesilen yer su ve sabunla yıkanmalı

İnfekte materyalin sıçradığı ağız, burun veya deri bol su ile yıkanmalı.

Gözler çeşme suyuyla irrite olacağı için fizyolojik su veya uygun sıvılarla yıkanmalı

Herhangi bir enfekte kan maruziyetinde

Enfeksiyon kontrol komitesine, iş sağlığı komitesine veya kişinin bağlı oldu-

ğu sağlık merkezine haber verilmesi

Buna ek olarak Hepatit B ve Hepatit C açısından araştırılmalı

### **Maruziyetten sonra HIV infeksiyon riski nedir**

İğne veya kesicilerde en fazla bulaşma görülür % 3 (yani 1/300) yada % 99.7 bulaşma olmaz.

Göz, burun, ağız yolu ile % 0.1 (1/1000) (yaklaşık)

Deri % 0.1 (az)

### **Meslekleri nedeniyle HIV (+) Olan Sağlık Görevlilerinin Maruziyet Tipleri \***

<b>Maruziyet Tipleri</b>	<b>Sayı</b>
İğne batması veya kesme	45
Göz, burun, ağız veya deri	5
Mukus membran veya yarananma	1
Bilinmeyen	1
Toplam	52

### **Çeşitli vücut sıvıları ile maruziyet**

	<b>Sayı</b>
Kan	47
Laboratuvarda konsantre edilmiş virus	3
Kan bulaşmış vücut sıvısı	1
Orijini bilinmeyen sıvı	1
Toplam	52

\*CDC verilerine göre 1996 yılında Amerika'da Sağlık görevlilerinde görülen 111 vaka

### **Maruziyet sonrası tedavi**

ZDV (Zidovudine) veya veya diğer antiviral ilaçlar kullanılırsa HIV infeksiyon riski % 80 azalır.

Her maruziyetten sonra Zidovudine kullanımı HIV infeksiyonunu tamamen önleyecek değildir

İlacın toksisitesi gibi yan etkilerinden dolayı her kanla olan bulaşma HIV virusu bulaştırmadığı için bu yöntem hemen uygulanmayabilir.

Uygun tedavi ilaçları

ZDV (Zidovudine) en çok önerilir

3TC (Lamivudine) ZDV'ye eklenir virus ZDV'ye dirençli ise ZDV ve 3TC kombinasyonu kullanılmalıdır

IDV (indinavir) maruziyetin çok riskli olması durumunda eklenir (yoğun virus içeren sıvı gibi)

DDI, DDC, 3TC gibi ilaç kombineleri veya

Nucleosid analog Revers Transkriptaz inhibitör  
Nevirapin kullan\_1\_r (3,4,5).  
Yeni ilaçlar araştırılmaktadır.

### **Tedavinin güvenliği ve yan etkileri**

ZDV Mide rahatsızlıkları, bulantı, diare, baş ağrısı, yorgunluk  
3TC Mide rahatsızlıkları, nadiren pankreatid  
IDV Sarılık ve böbrek taşı

### **Hamilelerin ilaç alma durumu**

2'inci ve 3'üncü trimester'de bebeğe ve anneye ciddi yan etkileri olduğuna dair bir bilgi yok, 1'inci trimester için ZDV'nin güvenilirliğinde çok az bilgi var.

### **Maruziyet sonrası takip edilmesi gereken durumlar**

HIV antikorlarını mümkün olduğu kadar çabuk incelemek gerekir  
6 hafta (1.5 ay) 12 hafta (3 ay) 6 ay

Antiviral ilaçlar alınıyor ise ilacın toksisitesi kan tablosu, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri tedaviye başlamadan hemen ve tedaviye başladıktan 2 hafta sonra kontrol edilmeli.

Bu arada gribe benzer hastalıklar oluşursa takip edilmeli

Hasta ile hekimi sürekli temas halinde olmalı

HIV'e maruz kalmış kişi özellikle ilk 6-12 hafta da kendini enfekte olarak kabul edip HIV'in bir başkasına bulaşmasını önleme zorunluluğu vardır (anne ise süt vermeyerek, seks yaşamına dikkat ederek)

### **HIV maruziyetinden sonra profilaksi**

Eğer riskin düşük olduğu düşünülürse ZDV tek başına kullanılabilir

HIV'e maruz kalındıktan ne kadar süre sonra tedaviye başlanmalı

Acilen başlanmalı (1-2 saat içinde)

Hayvan deneylerinde 24-36 saat sonra başlanması halinde etkili olmadığı saptanmış. Bu kuralın insanda işleyip işlemeyeceği bilinmiyor.

1-2 hafta sonra tedaviye başlanırsa HIV enfeksiyonunun semptomları artabilir ve AIDS'in başlaması gecikebilir

### **İlaç ne kadar süre alınmalıdır?**

Optimal tedavi süresi bilinmiyor. 4 hafta gibi öneriliyor. ZDV'nin tolare edilişi ile bağlantılı

FDA bu ilaçların mesleksel HIV bulaşmasında enfeksiyonun gelişmesini önlemeyeceğini söylüyor. Fikir olarak uygun, yapılması gerekir ama bir garantisi yok demektedir.



### **Sağlık Personelinin dikkatine!**

Kan ve vücut sıvıları (Kan, sperm, vaginal salgılar, plevra, perikardiyal, periton, sinovyal, serebrospinal ve amniotik sıvı) ile çalışıldığında

Ter, tükürük, idrar, kusmuk, dışkı gibi katı veya sıvı atıklar fazla miktarda kan içerdiğinde, HIV kontaminasyonu düşünülmelidir

HIV, HIV (+)'li hastalardan sıradan temas ile bulaşmaz.

Bulaşma; materyaldeki virus sayısı ile direkt ilişkilidir.

### **Ne yapmalı?**

Kan ve vücut sıvılarının HIV bulundurabileceği asla akıldan çıkarılmamalıdır

Eldiven kullanım zorunluluğu

Ele kan veya diğer vücut sıvılarının bulaşması olasılığında,

Hasta mukozası veya yaralı deriye temasta,

Kan veya benzer intravasküler manipülasyonun yapılması sırasında,

Her yeni hastada eldiven değiştirilmelidir

Eldivenler porlu olduğundan eldivenli elin yıkanması önerilmez

Dezenfektanlar eldivenin bozulmasına sebep olabilir

Eldivenlerin herhangi bir şekilde yırtılması halinde kullanılmaması ve atılması gerekmektedir.

Eldivenler plastiktir, istenirse de delinip yırtılabilir ancak yapılan çalışmalar bu koşullarda virusun 10-100 kez daha az ele bulaştığını göstermiştir.

El yıkama, akarsuyun altında sıvı sabun ile en az 3 dakika olmak üzere yapılmalı, el kurulandıktan sonra çeşitli antiseptikler uygulanmalıdır.

Tek kullanımlık enjektörler kullanılmalı, skarpel ve keskin infekte malzemeler özel kaplara konup sterilizatöre gönderilmesi gerekmektedir.

Hastalara bakan kişilerin ellerinde açık yara varsa HIV (+) hastaların özel eşyalarına (jilet, diş fırçası, vs.) dokunmaması gerekmektedir.

Kan ve diğer muayene maddeleri laboratuvar görevlileri eldiven ve otomatik pipet (her numune için ayrı uç kullanmak ve kullanımdan sonra atılmak üzere) kullanılmalı, numune cam pipetlerle kesinlikle ağız yolu ile çekilmemelidir.

Tıbbi ve cerrahi malzemeler aşağıdaki işlemlerden sonra kullanılmalıdır.

Yumuşak doku veya kemiğe kullanılan malzemeler her kullanım için sterilize edilmelidir.

Endoskop gibi mukoza yüzeyine temas edecek malzemeler ısı ile bozulacağından dezenfektan madde de bekletilmeli veya etilen oksitle, ısıya dayanıklı malzemeler ise 15 dakika 120 C° de sterilize edilmelidir.

Sağlam deriye uygulanan materyalin infekte etme riskinin düşük olması nedeniyle sulandırılmış dezenfeksiyon maddeleri kullanılabilir.

Dış hekimleri yukarıdaki bilgilere uymalı ayrıca maske, koruyucu gözlük kullanmalıdır.

Hastaya ait yatak çarşafı, yastık kılıfı gibi malzeme ve muayene maddesi bu-  
laşmış önlükler dikkatle toplanıp, yıkamada sıcak su kullanılır ise HIV virüsü  
ölür, 60 C∞ den düşük sıcaklık uygulamalarında uygun kimyasal dezenfektan-  
lar kullanılmalıdır.

Kan ve vücut sıvısı içeren bir kabın (balon, tüp vs) yere düşürülüp kırılması  
durumunda dökülen materyalin üzeri pamuk veya kağıt havluyla örtülüp, üzeri-  
ne dezenfektan madde dökülmesi ve 24 saat bekletilip ertesi gün temizlenme-  
si gerekir. Hasta tabak çanağı için özel bir işlem gerekmez.

## **HIV AŞILARI**

### **İnaktive virus aşıları**

Virusun tümü inaktive edilmeli ve kullanılmalıdır

Provirusun gerçekleşmesi imkansız olup T4 dışında oluşabilir

Hayvan modellerinde başarılı olunmamıştır

Keçilerde artrit ve ensefalit oluşturan iki lentivirus inaktive edilerek keçilere  
aşı olarak uygulandığında sonuçta bu enfeksiyonların daha ağır geçtiği saptan-  
dı, dolayısıyla inaktive aşılardan başarılı olamadığına karar verilmiştir.

### **Atenüe virus aşıları**

Bunda da virus aktif hale geçebilir. Viral genomun DNA kopyalarına reverst-  
ranskripsiyonu hücrenel olabilir.

### **Rekombinant DNA teknolojisi aşıları**

Virusun bir genini gag veya zarf antijeni genini plazmid ile maya hücrelerine  
aktarılması, orada çoğaltılması ve sonra saflaştırılması yöntemidir. Çoğaltma  
Escherichia coli gibi bakterilerde de olabilir. Saflaştırılan antijen kişilere uygu-  
lanarak onda antikor oluşturmaya çalışılır.

Gen teknolojisinin başarılı çalışmalarından biri olan melez aşı üretimi yon-  
temi HIV aşılarının üretimini de yardımcı olmaktadır.

Saprofit bir virüse (örneğin poxvirus officinale) ye yine plazmidler aracılığı ile  
taşınan aşı genomunun bu virüste çoğalması sağlanır, sonra saflaştırılır ve bu  
aşı antijeni bireyde antikor oluşturmaya için verilir<sup>1</sup>.

## **TEDAVİ**

Tedavinin etiği çok önemlidir. Hastalıklar hakkında her bilgi hasta-hekim ara-  
sında kalmalıdır. Mümkünse hekim hastasına ilacını kendisi belli bir yerden te-  
darik ederek vermelidir. Yani eczacının bile sattığı ilacı kime verdiğini bilmeme-  
si önemlidir. Ama bu bizim ülkemizde çeşitli nedenlerle gerçekleşmemektedir.

Tedavi çok pahalıdır (1998 sonu itibarıyla 2.5-3 milyar) ayrıca örneğin hastada  
gelişebilecek bir başka enfeksiyon veya malignitede ek bir masraf çıkacaktır.

İlaç üreticilerinin ilk yıllardan beri RF'e yönelik ürün üretmektedirler. Bu çok mantıklıdır. RF ortadan kaldırılırsa virusun RNA'dan DNA'ya dönüşümü önlenecektir. Virus daha başından etkisiz hale gelmiş olacaktır.

İnterferon diğer virus enfeksiyonlarının tedavisinde olduğu gibi bunda da etkilidir.

Virusun TAT geni de çok hassastır. Bir başka çalışma grubu TAT'ı inaktive edici ilaç üretimini gerçekleştirmektedir.

İlaçların tedavi reçeteleri, hastanın T4 hücrelerine, ek enfeksiyon veya malignite durumuna, ilacın toleransına ve diğer faktörlere bağlı olarak değişmeler göstermektedir.

Virusu ateşleyen mekanizmalar

Tabular

Bilgisizlik

Gönül rahatlığı, umursamazlık

İhmal

Gençlik ve AIDS: Okullarda cinsel eğitim yok. Ankara'da 32 kız lisesinde 13.665 öğrenciye sorular sorulmuş

Erkekler de adet görür % 2.2 evet

AIDS'i biliyor musun % 100 evet

% 15 yeterli

% 85 yetersiz

Ortaokul öğrencisi : sigara, kankardeşlik

Okur-yazar anne :

Reddetme 55 yaş Tokat'lı

Kapıcının hanımı

59 yaşında Zara'lı. Emekli olduk.

Uç yanlışlıklar : TV'den bulaşır. Pencerelelere tel takılması, sokaktan bulaşır çıkmıyorum. Garson, et-sütle bulaşır

YARDIM : Tüm dünyada ve bizde olumlu yaklaşım

Taksi şoförü

Öğrenciler

Aynı evi paylaşanlar

DÜRÜST : Türk halkı dürüst

Nişanlıma söyledim. Evlenmeden AIDS testi yaptırılması

### Kaynaklar

1- Kaypmaz, A : Halk Sağlığı 9-10 s0mestr ders notlarından

2- Kaypmaz, A., Vimr, E., Adeyınca, C.J : Bakteri elektroforetik bir ortamda poliakrilamid jelden nitroselluloz kağıda transferi. Western Blot. Türk Mikrobiol. Cem. Derg. 17 : 18 (1987).

- 3- Piconi, S., Trabattoni, P., Bonfanti, P., Cremoni, L., Fortuna, P., Colombo, L., Milazzo, F : Effect of different combinations of antiretrovirals (AZT + ddi vs AZT + 3TC + indinavir ) on T cell function and apoptosis in early HIV infection. 12 th World AIDS Conferance Geneva (kongre kitapçığı) 1998.
- 4- Raffi, F., Reliquet, V., François, C., Garre, M., Hascoet, C., Allavena, C., Arvieux, C : Stavudine-didanosine-nevirapine : A convenient highly active triple combination for first-line antiretroviral therapy 12 th World AIDS Conferance Geneva (kongre kitapçığı) 1998.
- 5- Update : Provisional Public Health Recommendations For Chemoprophylaxis after occupational exposure to HIV 468, June 1996.

## DERMATOLOJİDE ULTRASONOGRAFİ

Dr. Hülya ÖNAY  
Dr. Zeynep KIRKALI ALBAYRAK  
Neoson Görüntüleme Merkezi

---

**Y**üksek rezolüsyonlu ultrasonografi ile cilt, cilt altı yağ dokusu ve süperfisiyel lenf ganglionlarında yerleşim gösteren lezyonların sonomorfolojileri palpasyona ilave olarak değerlendirilebilmektedir ve süperfisiyel melanoma metastazları görüntülenebilmektedir<sup>1</sup>. Süperfisiyel melanoma metastazları düzgün veya lobüle konturlu, homojen – hipoekoik lezyonlar şeklinde izlenir<sup>2</sup>. Renkli Doppler inceleme ile çoğu metastatik kitle içerisinde yoğun vaskülarizasyon görülür. Ancak hipovaskülarizasyon melanom metastazı varlığını ekarte etmez.

Ultrasonografi ile lenf nodunda, metastatik tutulum ve inflammatuar değişiklikler arasında ayırım yapılabilir<sup>3</sup>.

Regional metastatik lenf ganglionları sıklıkla sferik konfigurasyondadır. Metastatik lenf nodları içerisinde santral ekojenik hilus tamamen silinmiştir. Korteks konsantrik veya eksantrik olarak kalınlaşmıştır<sup>4</sup>. Metastatik lenfadenopatilerde longitudinal / transvers diyetr oranı sıklıkla 2'nin altındadır<sup>5,6</sup>. Renkli Doppler inceleme ile de lenf nodlarının benign – malign ayırımında kullanılan bazı kriterler tarif edilmektedir<sup>7</sup>. Angioarkitektur metastatik lenfadenopatilerde distorsiyone görünümündedir. Lenf nodu içerisinde vasküler deplasman, aberran vaskülarizasyon, fokal vaskülarizasyon kaybı veya subkapsüler vaskülarizasyon varlığı şeklinde dört ayrı form izlenebilir<sup>8</sup>.

Melanoma operasyonu geçirmiş olguların periodik fizik muayenelerine ilave

olarak yapılacak yüzeysel sonografik inceleme nonpalpable subkutanöz metas-tazları da ortaya koyabilir. Ayrıca US rehberliğinde biopsiler ile lezyon alanından doku örnekleri alınabilir. Operasyon sahasında izlenebilecek seroma, postop fibrosis, superfisiyel ven trombozu, subkutan ödem gibi kimi benign değişiklikler ultrasonografik incelemeler ile ayırdedilebilir.

US dermatolojide ilk kez 1979 yılında kullanım alanına girmiştir.

Son yıllarda ultrasonografi teknolojisindeki gelişmeler ile birlikte, fokal veya diffuz deri hastalıklarında kullanımı da artmıştır. Deri ultrasonografisinde 7.5 – 10 MHz ve 20 MHz'lik probe'lar kullanılmaktadır. 7.5 – 10 MHz'lik elektronik li-neer probe'lar ile yüzeysel lezyonlarda görüş açısı daha geniştir. Ayrıca derin planlar da daha net olarak izlenebilmektedir. Su yastıklı 20 MHz'lik sektör me-kanik probe'lar lezyon derinliği tayininde yeterli olmamaktadır<sup>9</sup>. Bu tip probe'lar irregüler yüzeylerin değerlendirilmesinde daha faydalıdır. Günümüzde 7.5 – 10 MHz'lik lineer probe'ların kullanımı daha yaygındır. Bu probe'lara ilave olarak uygulanan renkli doppler inceleme ile lezyon vaskülaritesini değerlendirmek de mümkün olabilmektedir. Yüzeysel dokuların görüntülenmesinde stand off pad 7.5 – 10 MHz'lik probe'larla uygun bir pencere sağlamaktadır.

Ultrasonografik inceleme ile normal ciltte üç ayrı tabaka farklı ekojenitede iz-lenir. Probe yüzüne en yakın epiderm tabakası yoğun ekojenik ince bir çizgi şeklinde takip edilir. Hemen altında dermis epidermis'e göre daha az ekojenik bir tabakadır. Subkutan yağ dokusu ise bunun altında hipoekoik olarak izlenir. Renkli Doppler inceleme ile benign deri lezyonları hipovasküler – avaskülerdir. Malign deri lezyonları ise sıklıkla hipervaskülerdir.

Son çalışmalara göre malign lezyonlarda hipervaskülarizasyon sensitivitesi % 90, spesifitesi % 100, benign lezyonlarda ise hipovaskülarizasyon sensitivitesi % 100, spesifitesi % 90 bulunmuştur<sup>10</sup>. Bu rakamlar renkli Doppler ultrasonog-rafinin sensitif ve spesifik bir yöntem olduğunu vurgulamaktadır.

Diğer bazı yazarlara göre de nodüler deri lezyonlarında renkli doppler sonog-rafi, ultrasonografinin spesifitesini artırmaktadır<sup>2</sup>.

Kutanöz melonama'larda preoperatif uygulanan ultrasonografi ile önemli prognostik faktör olan lezyon derinliğini belirlemek mümkündür. Melanomanın sonografik kalınlık ölçümü ile histopatolojik bulgular sıklıkla uyumluluk göster-mektedir. Bazı çalışmalarda kutanöz neoplazmların derinlik ölçümlerinde histo-loji – US uyumluluk oranı Clark inderksine göre % 88 olarak bildirilmiştir<sup>1</sup>. Ana tümörün komşuluğundaki satellik neoplastik lezyonlar da preoperatif ultraso-nografik inceleme ile ortaya konulur<sup>12</sup>. Renkli ve power mode Doppler sonogra-fi ile malign natürde cilt lezyonlarında intra – ve peritümöral düşük dezistanslı kan akım sinyalleri elde edilmektedir<sup>13</sup>.

20 MHz'lik yüksek rezolüsyonlu probe ile yaygın deri lezyonları da değerlen-dirilebilir. Psoriasis'te, antipsoriatik ilaçların terapötik etkisi hakkında bilgi edi-

nilebilir. Ayrıca skleroderma, alerjik dermatit, nodüler eritema, dermatomyositis gibi benign deri lezyonlarında terapötik etkiyi takip amacı ile de ultrasonografiden yararlanılmaktadır<sup>14</sup>.

Epidermoid – sebase kist, benign – malign deri tümörleri (nevüs, hemangioma, dermatofibroma, melanoma, lipoma, angioma, angiosarkoma), inflammatuar process'ler, travma ve yabancı cisim varlığı deri ultrasonografisi ile görünlenebilir<sup>15</sup>. D. mellitus ve akromegali gibi hastalıklarda subkutan yağ dokusu ölçümü de yapılabilir<sup>16</sup>.

0.7 mm'den ince melonama'larda vaskülarizasyon olağan değildir. Bu büyüklükte melanoma'larda yoğun vaskülarizasyon izlenmesi disseminasyon açısından olumsuz bir prognostik faktör olarak kabul edilebilir<sup>17</sup>.

Yüksek frekanslı, yüksek rezölüsyonlu ultrasonografi preoperatif dönemde cilt tümörünün derinliğini – yayılımını belirlemede kullanılacak non-invaziv inceleme yöntemidir. Ayrıca benign dermal hastalıklarda yayılım belirlemede de 20 MHz'lik probe ile değerlendirmeler yapılmaktadır.

### Kaynaklar

1. Lassau N., Spatz A., Avril MF., Tardivon A., Margulis A., Mamelle G., Vanel D., Leclere J. Value of high-frequency US for preoperative assessment of skin tumors. *Radiographics* 1997 Nov-Dec; 17 (6) : 1559 - 65.
2. Levon N. Nazarian, Archie A. Alexander, Alfred B. Kurtz, David M. Capuzzi, Jr., Nandkumar M. Rawool, Karen R. Gilbert, Michael J. Mastrangelo. Superficial Melanoma Metastases: Appearances on Gray – Scale and Color Doppler Sonography. *AJR* 1998; 170: 459 – 463.
3. Prayer L., Winkelbauer F., Gritzmann N., Weislein H., Helmer M., Pehamberger H. Primary lymph node metastases in malignant melanoma studied via high – resolution real –time sonography – its value and indications. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1989 Sep; 151 (3) : 294-7
4. Abolmaali N., Nitzche H. Ultrasound morphology of peripheral lymph nodes. *Z. Arztl Fortbild Qualitatssich* 1997 Jul; 91 (4) : 355 – 60
5. B.B. Shang, Ang Yuan, Chong – Jen Yu, Kwen-Tay Luh, Sow-Hsong Kuo, pan-Chyr Yang Differentiation of Benign and Malignant Cervical Lymph Nodes with Color Doppler Sonography *AJR* 1994; 162 : 965 – 968.
6. Pierre Vassallo, Karl Wernecke, Nikolaus Roos, Peter E. Peters. Differentiation of Benign from Malignant Superficial Lymphadenopathy : The Role of High-Resolution US. *Radiology* 1992; 183 : 215 – 220.
7. Omlor G., Dill-Muller D., Gross G., Kautz G., Schuder G., Zaun H., Feifel G. Elective lymph node dissection in malignant melanoma-status of color Doppler findings *Zentralbl Chir* 1996; 121 (6) : 469-73.

8. Alexander Tschammler, German Ott, Thomas Schang, Birgit Seelbach – Goebel, Konrad Schwager, Dietbert Hahn. Lymphadenopathy : Differentiation of Benign from Malignant Disease-Color Doppler US Assessment of Intranodal Angioarchitecture Radiligy 1998; 208 : 117-123.
9. Fornage BD, McGavran MH; Duvic M, Waldron CA. Imaging of the skin with 20-MHz US. Radiology 1993 Oct, 189 (1) : 69 – 76.
10. Giovagnorio F., Andreoli C., De Cicco ML. Color Doppler sonography of focal lesions of the skin and subcutaneous tissue (In Process Citation) J Ultrasound Med 1999 Feb; 18 (2) : 89 – 93.
11. Montemezzi S., Peroni A., Nigro M., Saggin P., Tinazzi Martini P., Gortenuiti G. Echographic assessment of cutaneous neoplasms. Radiol Med (Torino) 1993 May; 85 (5 Suppl 1) : 156 – 61.
12. Levon N. Nazarian, Archie A. Alexander, Nandkumar M. Rawool, Alfred B. Kurtz, Henry C. Maguire, Micheal J. Mastrangelo. Malignant Melanoma: Impact of Superficial US on Management. Radiology 1996; 199 : 273 – 277.
13. Binder M., Kittler H., Steiner A., Dorffner R., Wolff K., Pehamberger H. Lymph node sonography versus palpation for detecting recurrent disease in patients with malignant melanoma. Eur J Cancer 1997 Oct., 33 (11): 1805-8
14. Luigi Solbiati, Giorgio Rizzatto. Ultrasound of Superficial Structures : High frequencies, Doppler and Interventional Procedures. Churchill Livingstone Inc. 1995.
15. Bruno D. Fornage. Musculoskeletal Ultrasound. Churchill Livingstone Inc. 1995.
16. Cammarota T., Pinto F., Magliaro A., Sarno A. Current uses of diagnostic high – frequency US in dermatology. Eur J Radiol 1998 May; 27 Suppl 2: s. 215 – 23.
17. Sivastava A., Hughes LE, Woodcock JP, Shedden EJ. The significance of blood flow in cutaneous malignant melanoma demonstrated by Doppler flowmetry Eur J Surg Oncol 1986 Mar; 12 (1) : 13 – 8.



## SUNUM TEKNİKLERİ

Prof.Dr. Ertuğrul H. AYDEMİR  
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Dermatoloji Anabilim Dalı

---

**D**ermatolojik kongrelerde ve simpozyumlarda sözlü sunum, ya kongre, simpozyum ana konuları, konferanslar, paneller şeklinde veya serbest bildiri olarak yapılır.

Yukarıda sıralanan konferans tipi konuşmalar baştan planlanmış, konusu ve konuşmacısı belli, konuşmacının deneyimlerinin de katıldığı, derleme tipinde konuşmalardır.

Tek konferanslarda genellikle 40-50 dakika süre kullanılırken, diğerlerinde 15-20 dakika süre verilir. Serbest bildiriler ise genellikle 5-7 dakika süre ile sınırlıdır ve yalnızca yapılan araştırmalar sunulur, olgu sunumları son zamanlarda tamamen bırakılmıştır. Serbest bildiri sınırları içerisinde derleme sunulmaz, eğitim yapılmaz, çünkü bu tip konuşmalar, düzenleme kurulları tarafından belirlenen ana konular içerisinde programlı olarak dağıtılmıştır, verilen sürenin amacına uygun kullanılması gerekir. Bir tanesi en son Ulusal Kongremizde olmak üzere daha önce benzer örneklerini yaşadığımız bir olay olduğu için bu konuyu vurgulamak gereğini duydum. Bu tip yanlışlıkların önlenmesi de başta serbest bildiri özetlerini alıp kabul işlemini yapan düzenleme kurulları ve sonra da oturumu yöneten oturum başkanlarına aittir. Çok ciddi bir sorumluluk olan oturum başkanlığını üstlenen kişi amacına uygun olmayan bir sunumu kesebilme yetkisine sahiptir ve bu yetki de kullanılmalıdır. Hazır başkan sorumluluğundan bah-

setmişken ana konuya girmeden, sık sık yanlışların yapıldığına rastladığım kongre kuralları ile ilgili bir kaç hatırlatma yapmak istiyorum: Burada özellikle tartışma kısmında yapılan yanlışlardan çok kısaca söz edeceğim ve dolayısıyla da oturum başkanlarının sorumluluk ve yetkilerinden. Tartışmalar, bana göre toplantıların en zevkli, güzel kısımlarıdır ve öyle kalmaları da sağlanmalıdır.

- Tartışmalarda sorular ve katkılar yalnızca sunumla ilgili, ayrıca kısa, net ve açık olmalıdır. Uzun katkılar, yersiz konuşmalar gereksiz zaman kaybı olarak aksamalara neden olacaktır. Çok uzun katkılar ise "Korsan Bildiri" olarak adlandırılır ve daha da zararlıdır.

- Tartışmalar, neler bildiğimizi gösterme, konuşmacıyı açık düşürüp, açığını yakalayıp mat etme yerleri değildir.

- Tartışmalar soru soranla yanıtlayan arasında ikili konuşma haline gelmemelidir.

- Yabancı dille sunulup, simültane çeviri yapılan sunumlarda, sorular da mikrofonla ve Türkçe olarak yapılmalıdır.

Girişte, neler sunulabileceğini gördükten sonra nasıl sunulacağı konusuna geliyoruz. Sunumda amacımız söylediklerimizin anlaşılır olması ve akılda kalmasıdır, yoksa kafaların içine birtakım bilgiler ve istatistik veriler tıkiştirilmesi değildir. Sunum sırasında yapılması ve yapılmaması gerekenler de bu esaslara göre belirlenmiştir.

Konuşmanın anlaşılır olması için öncelikle konuşma hızının rahat dinlenip anlanabilir nitelikte olması gerekir, arkasından atlı kovalar gibi çok hızlı veya başka kimse konuşmayacakmış gibi çokooook çok yavaş olmamalıdır. Ses tonu da çok önemlidir, kulakları tırmalayan, hamasi şiir okuma tonu rahatsız edici olacaktır, buna karşılık çok alçak sesle mırıldamak da (cebe konuşma) izleyiciyi işitme çabalarıyla zorlayacak ve her ikisi de amaca uygun olmayacaktır. Ses tonu konuşmanın gidişine göre, izleyicinin tepkilerine göre yükselttilip, alçaltılarak ve kelime vurguları iyi ayarlanarak izleyicinin dikkatinin üst düzeyde tutulması gerekir. Eğer mikrofon kullanılıyorsa, mikrofonun ağıza uzaklığının iyiyarlanması gerekir(5-10 cm), çok yaklaştırılırsa ses çok yükselir, "S" ve "P" harfleri patlamalar yapar, uzaklaştırılırsa ses duyulmaz. Sabit mikrofon kullanılıyorsa başı mikrofondan uzaklaştırmamaya dikkat etmek gerekir, baş yana çevirilip konuşulursa, sesin yönü değişeceği için yine izleyiciye çok zayıf olarak ulaşacaktır (En çok yapılan hatalardandır, saydamlara yönelme sonucu çok görülür). Sürekli öndeki kağıda bakılarak kafanın öne eğilmesi de hem sesi zayıflatacak, hem de izleyicinin ilgisinin dağılmasına neden olacaktır. Aynı durum sürekli slayta bakarak anlatım için de geçerlidir. İzleyiciyle yüz yüze, göz göze gelerek tepkisinin alınması gerekir. Seyyar mikrofon veya yaka mikrofonu, kullanılması ağız-mikrofon uzaklığını ayarlamayı kolaylaştırır fakat, sesin her şekilde gittiği düşüncesi başka hatalara yol açabilir. Özellikle slayttan okuyucularda veya slay-

tına dalanlarda sık görülen bir hata sırtın izleyiciye dönülmesidir. Ses her yana gitmekle birlikte sırtın dönülmesiyle birlikte, doğa kuralları gereği olarak "popo" da seyirciye dönülmüş olur ki bu Can-Can dansının belli figürleri dışında pek makbul bir pozisyon değildir.

Konuşmanın dili de çok önemlidir. Konuşma dili gündelik kullandığımız, herkes tarafından anlaşılabilir bir Türkçe olmalıdır. Ağdalı bir yarı Arapça, yarı farsça bir dil, çevirisi yapılmaya üşenilmiş gibi duran, yarısından fazlası İngilizce ve Fransızca (ne hikmetse Almancadan pek alıntı yapmayız) kelimelerden oluşan bir konuşma veya sözlük aracılığıyla bile zor anlaşılan ve arıtılmıştan çok yalıtılmış gibi duran abartılı bir öztürkçe de olmamalıdır.

Konuşma sırasında ellerin nereye konacağı da önemlidir. Cepte bulunan eller saygısızlık kabul edilir. Cebin dışında da el konacak yer arandığında pek uygun yer yok gibidir. Eğer sunucuyu rahatlatıyorsa bir kalem veya pointer gibi bir aksesuar bulundurulmasında yarar vardır. Yanlız bunları da bazı ünlü politikacılarımız gibi izleyiciyi tehdit eder, ders verir veya gözüne sokar gibi kullanmamak gerekir.

Elde notlar bulunmadan konuşabilmek ideal olsa da çok zor ve risklidir. Tüm metin yerine hatırlatıcı ana başlıkların irice yazıldığı küçük kartlar, bu iş için en uygun olanıdır. Fakat bizim gibi çok ekstrem konularda konuşmak zorunda kalanlar için irice yazılmış tam metinler de gerekli olabilmektedir.

Slaytlar veya diğer deyişle saydamlar, sunumların ayrılmaz bir parçası olmuşlardır. Bunların kullanılma amacı, sözlü olarak anlatılanları desteklemek, akılda daha kalıcı hale getirmek ve aynı zamanda sunumu biraz renklendirmektir. Yazılı slaytlar konuşmacıya hatırlatıcı olması amacını da taşır. Bu nedenle konuların ana başlıkları, sınıflamalar, şemalar şeklinde hazırlanır. Kesinlikle tüm veya tüme yakın metin saydamlara yazılıp buradan okuma kolaylığına kaçılmamalıdır. Konuşma çok tek düze, yavan, esneklikten ve canlılıktan yoksun olur. Okunamayacak kadar kalabalık saydamı okumayla dinleme arasında tereddütte kalan izleyici de yararlanamayacaktır. Slaytların yararlı olabilmesi için muhakkak en uzak izleyici tarafından bile okunabilir olması gerekir. Okunamayan slayt işe yaramadığı gibi dikkati de dağıtır. Okunabilir nitelikte olması için bir slaytta ki satır sayısının 7-8 satırı aşmaması gerekir.

Renkli resimli fotoğraf veya çizimlerden oluşan slaytlar sunumları zenginleştirip, ilgiyi yoğun tutmaya yararlar, fakat bunlar da amacını aşarak konunun önüne çıkmamalıdır. Eğer bu tip saydam kullanılacaksa konuyla bağlantılar kurularak akışı zenginleştirecek şekilde desteklenebilir.

Sunumlarda en çok yapılan ve program akışını aksatan hata süreye uymayıp uzun uzun konuşma hatasıdır.

Dinlenir, anlaşılır ve süreye de uygun bir konuşma yapmanın ön şartı da çok iyi bir hazırlık dönemidir. Bu dönem, yazının hazırlanması ve hazırlanan yazının

sunuma hazırlanması olarak iki aşamalıdır. Yazının hazırlanması ve içeriği konumuz dışında olup, bunu hazırlayıcıların ciddiyet ve vicdanlarına bırakıyoruz. Derleme tipi konuşmalar olabildiğince net, kısa ve anlaşılır olmalıdır.

Konu başlığına uygun ve yeterli bilgi içermeli, çok kısa veya uzun da olmamalıdır. Herkesin bilmesi gereken bilgileri yinelemekten kaçınılmalıdır. Özellikle de "Hepimizin bildiği gibi" veya "Daha önceki arkadaşlarımda da belirttiği gibi" şeklinde başladığınız cümleler tümüyle gereksizdir. Paneller gibi, belli bir konunun birden fazla konuşmacı tarafından paylaşılacağı durumlarda ise en önemli noktalardan biri aynı şeylerin tüm konuşmacılar tarafından yinelenmesinin önlenmesidir. öncelikle konu bölüşümü çok iyi yapılmalı, sonra da konuşmacılar sık sık bir araya gelerek gereksiz tekrarları önlemelidir. Bütün bunlara karşın çakışmalar olabilir, böyle bir durumda ise bir sonraki konuşmacı hemen o bölümleri kendi konuşmasından çıkaracak esnekliği gösterecek şekilde iyi hazırlanmalıdır.

Araştırma veya olgu sunumu hazırlanıyorsa, kesinlikle gereksiz temel bilgi verilmemelidir. öncelikle vurgulanmak istenen mesaj, sunucuya ait olan bilgiler verilmeli, zaman kalırsa çok kısa bilgiler karşılaştırma ve değerlendirmeler için kullanılmalıdır.

Sunumun tipi ne olursa olsun, en önemli hazırlık, hazır haldeki yazının yüksek sesle ve zamana karşı okunarak bir çok kez prova edilmesidir. Bu çalışma öncelikle konuya iyice hakim olmayı, sürükleyici bir sunum yapmayı sağlayacak, aynı zamanda da yazının gereğinden uzun mu kısa mı olduğunu (biri dışında hiç kısa olanını görmedim!) gösterecektir. Eğer yazı zamanında bitmiyorsa fazlalıklar hiç acımadan kesilip atılmalıdır. Acımadan sözcüğünü kullanmamın nedeni, hazırlanan yazıdaki her kelimenin hazırlayıcıya çocuklarıymış gibi geldiğini bilmemendir. Kesmeye kıyamazsanız, yükselme yolundaki en yakın rakibinize verip kısalttırmak en iyi yoldur, emin olun hiç acımadan kuşa çevirecektir.

Bütün bu uzun hazırlıkların en önemli nedeni, sunumun vaktinde bitmesini sağlayarak, diğer konuşmacıların vaktinden çalınmasını önlemektir. Bu kurala uyulmazsa ya diğer konuşmacılar kısa konuşmak zorunda kalacak veya toplantı uzayacaktır ki bu da bir önceki kongremizde olduğu gibi üzücü olaylara neden olabilecektir. Bu gibi durumların sunum sırasında önlenmesi ise tamamen oturum başkanlarının yetkisinde olup, bu yetki ciddiyetle kullanılmalıdır.

Konuşma, uzun uzun konuşma, boş konuşma, hiçbirsey söylemeden, hiçbir mesaj vermeden saatlerce konuşabilme yeteneği ve belki de bu nedenle konuşmayı çok sevmek bana göre ulusal özelliklerimizdendir. Politikacılarımız, bürokratlarımız, sunucularımız, hocalarımız, doktorlarımız bol bol konuşurlar, bilemediğimiz şey ise konuşmayı zamanında ve yerinde kesmektir. Bazı kişiler için mikrofon bir tutkudur, bırakmak istemezler, konuşma sonuna doğru, sürekli olarak "Sayın başkan, lütfen, son olarak, iki cümleyle, özet olarak" şeklinde fer-

yatlar sunarlar. Bu arada benim gibi bazı özel yetenekli konuşmacıların herkes tarafından zevkle izlenen konuşmalarını ayrı tutmak gerekir. Tiyatro sahnelerinde değerlendirmem gereken yeteneğimi, fotoğraf sanatçılığı vb yeteneklerimle birleştirerek sizlerin hizmetine sunmaktayım.... Ne dediniz sayın başkan, süremi mi aştım? Ama sayın başkan.....Lütfen iki dakika da özetleyim sayın başkan! Hatta bu yeteneğimi keşfeden ilkokul öğretmenim....bir dakika sayın başkan daha askerlikteki, doçentlik sına.... Sayın Başkanaaaaan!

## İLAC İTKİLEŐME MEKANİZMALARI

Prof.Dr. Şule OKTAY

Marmara Üniversitesi Tıp Fakóltesi

Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı

---

**B**ir hastada birden fazla ilac kullanıldığında, bir ilacın etkileri diğer bir ilacın etkileri tarafından değiştirilebilir. Bu durum genellikle istenmeyen ilac etkileşmelerine yol acmakla beraber, bazan da yararlı ilac etkileşmeleri olabilir. Hemşire ve hekimlerin önemli ilac etkileşmeleri hakkında bilgi sahibi olmaları ilac etkileşmeleri nedeniyle ortaya cıkabilecek sakıncalı sonuçları önleyecektir. İlac etkileşmeleri, vücuda girmeden önce enjektör veya şişe içinde; vücuda giriş yerinde, emilmeden hemen önce veya emilim aşamasında; emildikten sonra vücutta olaylanabilir. Vücut içindeki ilac etkileşmeleri dağılım sırasında, depolama bölgelerinde, etki yerinde, metabolizma veya itrah sırasında olabilir.

**Önemli ilac etkileşmelerinin görölme sıklığı:** Yüzlerce etkileşme tanımlanmıştır. Böyle reaksiyonların görölme sıklığını tahmin etmek güçtür, çünkü potansiyel olarak etkileşen ilaclardan hangi ikisine bağlı etkileşme ortaya cıktığı ile, bunların hangilerinin klinik önemi bulunduğunu ayırdetmek, spontan olarak ortaya cıkan olaylarla ilacılara bağlı ters olayları ve ilac etkileşmelerine bağlı olan olayları ayırdetmek oldukça güç olmakla birlikte, eldeki verilere göre ilac etkilenmelerine bağlı istenmeyen olaylar, ilacılara karşı gözlenen tüm ters reaksiyonların % 7'sini oluşturmaktadır, ve istenmeyen ilac etkilerine bağlı olarak görülen ölümlerin (tüm ölümlerin yaklaşık % 4'ü) yaklaşık 1/3'ü ilac etkileşme-

lerinden kaynaklanmaktadır. Her ne kadar bildirilen her ilaç etkileşmesinin klinik önemi olup olmadığına karar vermek olası değilse de, hangi tipte ilaçların önemli etkileşmelere girme olasılığının yüksek olduğu ön görülebilir.

#### **Diğer ilaçların etkilerini değiştirme potansiyeli olan ilaçlar:**

1. Proteine yüksek oranda bağlanan, ve dolayısıyla diğer ilaçları proteinden uzaklaştırabilen ilaçlar
2. Diğer ilaçların metabolizmasını değiştiren (stimulasyon veya inhibisyon) ilaçlar
3. Renal fonksiyonları etkileyerek ilaçların renal klirensini değiştiren ilaçlar

#### **Etkisi başka ilaçlar tarafından değiştirilme olasılığı olan ilaçlar:**

İlaç etkileşmelerine uğrama olasılığı yüksek olan ilaçlar, doz-yanıt eğrileri dik olanlar (yani dozdaki ufak bir değişiklik ile terapötik etkide nispeten daha büyük bir değişiklik yaratan ilaçlar; bu ilaçlar için etkileşme ilacın etkinliğini değiştirebilir) ve toksik/terapötik oranı düşük olan (yani toksik etkileri terapötik dozlarda hemen üstünde başlayan ilaçlar; bu ilaçlar için etkileşme toksik etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilir) ilaçlardır.

#### **Farmasötik etkileşmeler**

Farmasötik etkileşmeler intravenöz infüzyon solüsyonu içinde bulunan iki ilaç arasında veya bir ilaç ile solüsyon arasında olan fizikokimyasal etkileşmelerdir. Bazı ilaçlar aynı enjektör veya şişe içinde karıştırılırlarsa birbirleri ile geçimsizlik gösterirler. Örneğin tiyopental ile süksinilkolin aynı sıvı içinde çökerler; gentamisin penisilinler veya sefalosporinler ile karıştırılırsa inaktive olur. Bazı ilaçlar herhangi bir sıvı içinde çözündürüldükten sonra zaman içinde aktivitesini yitirirler (örn. bazı antibiyotikler).

#### **Farmakokinetik etkileşmeler:**

Organizmaya uygulanan ilaçların sistemik etki oluşturabilmeleri için önce kan dolaşımına karışmaları (absorpsiyon), kanla etki yerine ulaşmaları (dağılım), daha sonra da vücuttan uzaklaştırılmaları (eliminasyon, yani metabolizma ve itrah) gerekir. Bu olaylara "farmakokinetik" olaylar adı verilir. Bir ilacın diğer bir ilacın emilimini, dağılımını, metabolizmasını veya itrahını azaltması veya artırması şeklinde ortaya çıkabilir. Sonuçta ilacın etki yerindeki konsantrasyonu diğeri tarafından değiştirilmiş olur.

#### **Emilim düzeyinde etkileşmeler:**

Her ne kadar bir ilacın emiliminin diğeri bir ilaç tarafından değiştirildiği bazı mekanizmalar varsa da (örneğin morfin benzeri ilaçlar ve antikolinergik etkili tri-

siklik antidepresanlar gibi ilaçlar tarafından gastrointestinal motilitenin azaltılması; kalsiyum, alüminyum, magnezyum ve demir tuzlarının tetrasiklinle şelasyonu), bu gibi etkiler nadiren klinik açıdan önemlidir. Bunların istisnaları arasında kolestimaminin varfarin ve digoksinle etkileşmesi sayılabilir: bu ilaçların absorpsiyonu ve safra içinde salgılandıktan sonra reabsorpsiyonu azalır ve dozun artırılması gerekir. Emilim düzeyinde, yararlı etkileşme örnekleri de vardır.

### **Proteine bağlanma düzeyinde etkileşmeler:**

Bir ilacın bir başka ilaç tarafından plazmada proteine bağlanma bölgesinden uzaklaştırılması serbest ilacın dolaşımdaki konsantrasyonunun artmasına neden olur, ve böylece proteinden uzaklaştırılan ilacın etkisi potansiyel olarak artar. Eğer bu ilaç kesilirse tersi gerçekleşir. Ancak böyle etkileşmeler şu iki kriter gerçekleşirse önemlidir: uzaklaştırılan ilaç yüksek derecede proteine bağlanmalıdır (% 90'dan fazla) ve görünür dağılım hacmi düşük (apparent volume of distribution) olmalıdır. Proteinden uzaklaştırılan (genellikle % birkaç derecesindedir) ilacın proteine bağlanma oranı daha düşükse, dolaşımdaki serbest konsantrasyona etkisi daha ufak olacaktır, ve eğer dokulara da yaygın olarak dağılıyorsa, bu serbest miktar dağılım nedeniyle daha da seyrelecektir. Ancak, proteine bağlanma bölgesinden uzaklaştırmaya bağlı etkileşmeler biraz abartılmışlardır, böyle etkileşmelerin sıklıkla klinik bir önemi yoktur. Proteinden uzaklaştırma etkileşmelerinde en sık karşılaşılan uzaklaştıran ilaçlar sulfonamidler, salisilatlar, kloral hidrat ve bazı benzerleri (metabolitleri triklorasetik asit nedeniyle) ve fenilbutazon ile benzeri (oksifenbutazon ve azapropazon) ilaçlardır.

### **Hücresel dağılım düzeyinde etkileşmeler:**

Rifampisin hepatositler tarafından alınmasını inhibe ederek varfarinin etkilerini azaltabilir. Bazı antihipertansif ilaçların (betanidin, guanetidin, debrizokin) terapötik etkilerini gösterdikleri sempatik sinir uçlarına aktif transport ile alınmaları trisiklik antidepresanlar (ve olasılıkla fenotiyazinler) tarafından inhibe edilir ve sonuçta kan basıncının kontrolü bozulur. Bu, trisiklik antidepresanlar ile klonidin ve alfa-metildopa arasındaki benzeri etkileşmelerin de temelini oluşturmaktadır.

### **Metabolizma düzeyinde etkileşmeler:**

Vücutta ilaç metabolizmasının temel amacı, bunların suda çözünür, dolayısıyla böbrekler yoluyla atılmaya uygun hale dönüştürülmesidir. Her ne kadar çoğu durumda, bu reaksiyonlar sonucunda farmakolojik ve toksik etkilerinden arınmış ürünler, yani metabolitler ortaya çıksa da, bazı metabolitler farmakolojik ve/veya toksik etkiye sahip olabilirler. Bir ilacın metabolizması diğeri tarafından inhibe edilir veya artırılırsa, metabolizma düzeyindeki ilaç etkileşmelerinden söz edilir.



### (a) İlaç metabolizmasının indüklenmesi

İlaç metabolizmasını artıran (indükleyen) ilaçlar bu işi hepatositlerdeki endoplazmik retikulum miktarını ve sitokrom P450 ve sitokrom c redüktaz içeriğini artırarak yaparlar. Bu değişikliklerden sorumlu mekanizmalar tam olarak anlaşılammıştır. Bir ilacın metabolizmasının diğer bir ilaç tarafından indüklenmesinin sonucunda plazma konsantrasyonu ve dolayısıyla etkileri azalır (örn. fenitoin tedavisi altında nöbet geçirilmesi, oral kontraseptif kullanırken gebelik). Eğer tedavide böyle bir başarısızlık nedeniyle ilacın dozu artırılmışsa, daha sonra indükleyici ilacın kesilmesi etkiyi daha da artırabilir (örn. varfarin ile kontrol altındaki bir hastada barbitüratın kesilmesi ile kanamaların ortaya çıkması).

### (b) İlaç metabolizmasının inhibisyonu

Karma fonksiyonlu oksidazların inhibisyonu yoluyla ortaya çıkan ilaç metabolizmasının inhibisyonunun önemli örnekleri varfarin metabolizmasının simetidin, metronidazol, kloramfenikol, fenilbutazon ve sülfipirazon tarafından inhibisyonu, fenitoin metabolizmasının izoniazid tarafından inhibisyonu (özellikle yavaş asetilleyicilerde), tolbutamid metabolizmasının fenilbutazon tarafından inhibisyonu ve teofilin metabolizmasının kinolon ve makrolid antibiyotikler tarafından inhibisyonudur.

Terapötik açıdan yararlı ve spesifik bir enzimin inhibisyonuna bağlı bir etkileşme örneği de L-dopa ile dopa dekarboksilaz inhibitörleri benserazid ve karbidopa etkileşmesidir.

### İtrah düzeyinde etkileşmeler:

İtrah düzeyindeki çoğu etkileşme böbreklerde olur. Renal tübüler sekresyon için yarışma itrah düzeyindeki etkileşmeler için önemli bir mekanizmadır. Örneğin probenesid penisilinin tübüler sekresyonunu inhibe eder; böylece penisilinin kan konsantrasyonu artar ve terapötik etki süresi uzar. Bu yararlı bir etkileşmedir. Probenesid alan hastalarda artmış oküler klorokin toksisitesinin altında da benzer bir etkileşme yatabilir. Kinidin digoksinin tübüler sekresyonunu inhibe eder ve sonuçta ortaya çıkan plazma digoksin konsantrasyonundaki artış (ortalama iki misli) artmış toksisite ile ilişkili olabilir. Digoksinin tübüler sekresyonu verapamil tarafından da inhibe edilir.

Farmakodinamik bir etki sonucu ortaya çıkan ilginç bir farmakokinetik etkileşme örneği lityum ile furosemid ve tiyazid diüretikler arasında olur. Diüretikler renal tübüler sodyum transportu üzerindeki etkileri nedeniyle lityum retansiyonuna ve dolayısıyla toksisitesinde artışa yol açarlar. Eğer diüretikler ve lityum birlikte kullanılacaksa lityumun dozu azaltılmalıdır. Bunun için lityum plazma konsantrasyonu ölçümleri kılavuz olarak kullanılabilir.

### **Farmakodinamik etkileşmeler:**

Bir ilacın diğerinin etkisini değiştirmesi ile meydana gelir. Bunun için iki ilaç etki yeri veya çevresinde etkileşebilir; birbirlerine zıt yönde etkiler oluşturabilir; veya kimyasal olarak birleşebilir. Böyle etkileşmeler doğrudan ya da dolaylı olabilir. Sonuçta bir ilacın diğerinin etkisini azaltması veya tamamen ortadan kaldırması (antagonizma), veya artırması (sinerjizma) söz konusu olabilir.

### **Doğrudan farmakodinamik etkileşmeler:**

- (a) **Aynı etki yerinde antagonizma:** Bu tipte etkileşmelerin, bazıları terapötik açıdan yararlı olan pek çok örneği vardır. Bunlar arasında opiyatların etkilerinin nalokson tarafından geri döndürülmesi ve varfarinin etkilerinin vitamin K tarafından geri döndürülmesi sayılabilir.
- (b) **Aynı etki yerinde sinerjizma:** Depolarizan iskelet kası gevşeticilerinin etkileri bazı antibiyotikler (örn. aminoglikozidler, polimiksin B, ve kolistin) ve kinin ile kinidin tarafından potansiyalize edilir. Bu etkileşmeler presipitan ilacın iskelet kası motor son plağında kürarizan etkisine bağlıdır. Verapamil ve beta adrenoseptör antagonistleri birlikte kullanıldıklarında, olasılıkla özelleşmiş kardiyak ileti dokuları üzerinde bir etkileşme nedeniyle, tek başlarına kullanılmalarna göre daha fazla kardiyak aritmilere neden olurlar. Bu kombinasyon aynı zamanda her iki ilacın da kalp kası üzerinde negatif inotropik etkisi bulunmasından dolayı artmış kalp yetmezliği riski ile de ilişkilidir.
- (c) **Farklı etki yerlerinde benzer etkilerin sumasyonu veya sinerjizması:** Santral sinir sistemi üzerinde depresan etkisi olan herhangi bir ilaç, aynı reseptör üzerinde etkili olsun veya olmasın, benzeri diğer bir ilacın etkisini potansiyalize eder. Bunun en sık örneği alkolle santral etkili herhangi bir ilacın etkileşmesidir; santral sinir sistemi depresanı olan herhangi iki ilaç arasında da etkileşme olabilir. Diğer örnekler arasında lösemi ve lenfoma tedavisinde sitotoksik ilaç kombinasyonları ve bazı enfeksiyonların tedavisinde, bazan tek enfeksiyon etkeni olsa bile kullanılan antibiyotik kombinasyonları (örn. enfektif endokardit ve tüberküloz) sayılabilir.
- (d) **Fizyolojik antagonizma:** Farklı mekanizmalarla zıt yönde etki yapan iki ilaç birbirinin fizyolojik antagonistidir (örn. bir vazodilatatör ilaç ve bir vazokonstriktör ilaç).

### **Dolaylı farmakodinamik etkileşmeler:**

Dolaylı bir farmakodinamik etkileşme presipitan ilacın farmakolojik, terapötik veya toksik bir etkisinin bir yolla diğer ilacın terapötik ya da toksik etkisini değiştirmesi şeklinde ortaya çıkar. Örneğin bazı ilaçlar trombositlerin agregasyon kabiliyetini azaltır (örn. salisilatlar, dipiridamol, sülfipirazon, mefenemik

asit, fenilbutazon ve diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar). Bu nedenle, eğer varfarine bağlı kanama ortaya çıkarsa, bu ilaçlar hemostazı bozarlar. Benzer şekilde, eğer bir ilaç (örn. aspirin, fenilbutazon, indometasin ve diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar) gastrointestinal ülserasyona neden olursa, antikoagulan kullanan hastalarda bir kanama odağı yaratılmış olur.

### İlaç etkileşmeleri ile ilgili önemli notlar:

- 1) Bir ilacın etkisi/istenmeyen etkisi, birlikte kullanılan bir diğeri tarafından azaltılabilir, artırılabilir, hatta olmayan bir etki ortaya çıkartılabilir.
- 2) Akılcı ilaç kullanımı için olası ilaç etkileşmeleri dikkate alınmalıdır.
- 3) İlaçlar hakkında yeterli ve doğru bilgi sahibi olunursa, çoğu istenmeyen ilaç etkileşmesi önlenebilir.
- 4) Aynı reseptör veya aynı fizyolojik sistem üzerinde etkili ilaçlar arasında farmakodinamik etkileşmeler olabilir.
- 5) İlaç etkisine ikincil refleks değişiklikler de farmakodinamik ilaç etkileşmelerine yol açabilir.
- 6) Farmakokinetik ilaç etkileşmeleri bir ilacın, birlikte kullanılan diğer bir ilacın emilimini, dağılımını, metabolizmasını ve/veya itrahını değiştirmesi sonucu ortaya çıkabilir.
- 7) İn vitro ortamda veya deney hayvanlarında gözlenen farmakodinamik ve farmakokinetik ilaç etkileşmeleri insanda görülmeyebilir.
- 8) Bir ilaç kombinasyonu için insanda bildirilen potansiyel etkileşmenin, bu kombinasyonu kullanan her hastada ortaya çıkması beklenmez.
- 9) Klinik önemi olan çoğu ilaç etkileşmesi, özellikle farmakokinetik ilaç etkileşmeleri, kullanılan ilaca ek olarak diğer bazı faktörlere de bağlıdır.
- 10) Bir ilaç kombinasyonu ile farmakokinetik ilaç etkileşmesi görülmesi, benzer diğer ilaçların kombinasyonları ile de benzer etkileşmenin mutlaka ortaya çıkacağı anlamına gelmez, ancak bu şekildeki kombinasyonlar kullanılacaksa daha dikkatli olunmalıdır.
- 11) Kullanıma sunulan ilaç sayısındaki hızlı artışa rağmen, neyseki klinik önemi olan ilaç etkileşmeleri oldukça nadirdir.
- 12) Klinikte en sık karşılaşılan farmakodinamik ilaç etkileşmeleri SSS depresyonuna yol açan ilaçların birlikte kullanılmasına bağlıdır.
- 13) Klinikte farmakokinetik ilaç etkileşmeleri en sık olarak aşağıdaki ilaçların kullanımı sırasında görülür. Bu ilaçların terapötik aralığı dardır ve etkileşmeler ciddi sonuçlara yol açabilir: **oral antikoagülanlar, antidiyabetik ilaçlar, kardiyak glikozidler, sedasyona yol açmayan antihistaminikler, benzodiyazepinler, immünosupressif ve sitotoksik ilaçlar**
- 14) Bazı antihipertansifler ve antiepileptik ilaçlarla görülen etkileşmeler de önemli olabilir.

## ANTİMİKROBİKLER VE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Prof. Dr. İnci MEVLİTOĞLU

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

---

### Antimikrobikler ve İlaç Etkileşimleri

**D**ermatolojide antibiyotik kullanımı önemli bir yer tutmaktadır. Dermatolojik hastaların yaklaşık 1/3'ü bakteriyel deri enfeksiyonları ile doktora başvururlar. Tedaviye giren ilaç sayısının artışı ile birlikte ilaç etkileşimleri de önem kazanmaktadır. Antibiyotik seçiminde multipl faktörler düşünülebilir. Birincisi hastaya ait nedenler (hamilelik, yaş, alerji, alta yatan hastalık gibi). İkincisi, patojen mikroorganizma (virulansı, direnç profili gibi) ve üçüncüsü de ilacın kendisi (dozu, toksisitesi, kan ve doku seviyeleri, fiyatı, uygulama yolu ve diğer ilaçlarla etkileşimleri). İlaç etkileşimleri vücutta veya ilaç vücuda girmeden gelişebilir. Yine etkileşim, bazı durumlarda bir diğer ilacın etkisini arttırmak için bilerek oluşturulmaktadır. Ama genellikle ilaç etkileşimleri istemeden gelişmektedir. İki ilacın birlikte zorunlu kullanılma durumu, doktorların birbirinden habersiz tedavi düzenlemeleri, hastanın doktora danışmadan ilaç kullanmaya başlaması gibi nedenlerden kaynaklanabilir. Yani ilaç etkileşimleri sonucu terapötik etkinlik artabilir, azalabilir, yok olabilir veya toksik etki oluşabilir.

Birden çok ilacın alınmasında genellikle 3 durumun ortaya çıkması beklenir.

#### I. Farmakolojik aldırmazlık

#### II. Sinerjizm

- Sumasyon
- Aditif etki

c) Potansiyalizasyon

### III. Antagonizm

- a) Fizyolojik / fonksiyonel antagonizm
- b) Biyokimyasal antagonizm
- c) Kimyasal antagonizm
- d) Farmakolojik antagonizm

İlaç etkileşimleri 3 aşamada ortaya çıkabilir:

#### I. Farmasötik etkileşim

#### II. Farmakokinetik etkileşim

- a) Emilimde etkileşim
- b) Dağılımda etkileşim
- c) Metabolizmada (biyotransformasyon) etkileşim
- d) Atılda etkileşim

#### III. Farmakodinamik etkileşim: Antagonizm veya sinerjizm söz konusudur<sup>1,3</sup>

### Antimikrobial Kemoterapinin Evolüsyonu

1930'larda Sülfonamidler

1940'larda Penisilin

1950'lerde Eritromisin, tetrasiklin, kloramfenikol

1960'larda önce ampisilin, metisilin

sonra aminoglikozidler, sefalosporinler

1970'lerde yeni penisilinler, sefalosporinler

1980'lerde Sefalosporinler; kinolonlar, karbapenemler,  
monobaktamlar,  $\beta$ - laktamaz inhibitörleri

1990'larda başında makrolidler, yeni kinolonlar, yeni

$\beta$ - laktam antibiyotikler /  $\beta$ - laktamaz inhibitör kombinasyonları

Ortalarında 4. Jenerasyon sefalosporinler<sup>2</sup>,

**Penisilinler:** Allopurinol ile özellikler ampisilin grubu penisilin kullanıldığında döküntüler görülebilmekte. Oral antikoagülanların etkisini azaltmakta. Beta-blokerlerin emilimini azaltarak etkinin azalmasına neden olmakta. Oral kontraseptiflerde östrojenin enterohepatik dolaşımında azalmasına bağlı etki azalması görülmekte (özellikle ampisilin ve oksasilin ile) Lityumun özellikle Tikarsilin ile birlikte kullanıldığında hipernatremiye (atılımı azaltarak) yol açabileceği bildirilmiştir. Penisilinler, tetrasiklin grubu ile bir arada verilince, ilacın, klinik etkinliğinde azalma gözlenmiştir. Yine ampisilin, kloramfenikal ve streptomisin kombinasyonunun, tek başına ampisiline göre daha az etkili olduğu bildirilmiştir<sup>1,3</sup>.

**Sefalosporinler:** Özellikle Sefamandal, Sefaperazon, Sefatetan alkol ile alındığında asetaldehit birikmesine bağlı disülfirama benzer reaksiyon gelişir. İlaç kesildikten 5 gün sonraya kadar alkollü içecekler alınmamalıdır. Protrombin za-

manını uzattığı için antikoagölan tedavi kullananlarda dikkat edilmeli<sup>1,4,5</sup>. Sefalosporinler aminoglikozidlerle ve furosemid gibi diüretiklerle birlikte kullanıldığında renal toksisite riskinin artması söz konusu olabilmektedir<sup>2,4,5</sup>.

### **Yeni $\beta$ -laktam antibiyotik / $\beta$ -laktamaz inhibitör kombinasyonları**

1940 yılında, penisilinlerin tanımlanmasından hemen sonra Oxford'da Abraham ve Chain penisilini inaktive edebilen enzimi yani penisilinazı keşfetti. 1950'lerin sonlarında bu çeşitten birkaç enzim bulunduğu ve sefalosporinler gibi diğer  $\beta$ -laktam antibiyotikleri tahrip edebildikleri ortaya çıktı. İsmi  $\beta$ -laktamaz olarak değiştirildi. En son tanımlama  $\beta$ -laktamaz inhibitörlerinin tanımlanması olmuştur. Bunlar mevcut  $\beta$ -laktam antibiyotiklerle kombine edildiklerinde sinerjistik etki ile Enterobakterasea, S. aureus, gram (-) anaeroblardaki  $\beta$ -laktamazları inhibe etmektedirler. Klinikte kullanımı onaylanmış inhibitörler klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktamdır. Bu kombinasyonların çoğu bakterisidaldir<sup>2</sup>.

Oral probenesid,  $\beta$ -laktam /  $\beta$ -laktamaz inhibitörleri ile birlikte veya az önce verilirse amoksisilin, tikarsilin, ampisilin ve piperasilin gibi  $\beta$ -laktamların ve sulbaktam ve tazobaktamın renal tubuler sekresyon hızını yavaşlatarak yüksek ve uzamış serum konsantrasyonlarına sebep olur. Ancak probenesitin birlikte kullanımı klavunolik asidin serum konsantrasyonunu etkilemez<sup>2</sup>.

### **Diğer $\beta$ -laktam antibiyotikler**

Karbapenemler : İmipenem sınıfında FDA tarafından onaylanan ilk ilaçtır. silastatinle kombine kullanılır. İmipeneme silastatin eklenmesi, böbrekleri ilacın nefrotoksik etkisinden korur ve yüksek üriner konsantrasyon sağlar.

İmipenem, diğer 3. kuşak sefalosporinlerle veya geniş spektrumlu penisilinlerle kombine kullanıldığında antagonizma görülebilir. İmipenem, diğer antibiyotiklerin etkinliğini azaltan  $\beta$ -laktamazları indükleyebilir. İmipenem, alkol bağımlılığı ve MSS hastalığı olanlarda fokal veya generalize konvülsiyonlara yol açabilir. Bu etki meropenemde daha seyrek<sup>7, 10</sup>.

Meropenem, son yıllarda kullanıma girmiştir. Silastatin olmaksızın kullanılır<sup>2, 4</sup>.

**Monobaktamlar:** Aztreonam, ilk monobaktamdır. Aktivitesi genellikle aerobik gram (-) bakterilerle sınırlıdır. Penisilin ve sefalosporinlere karşı kanıtlanmış alerjisi olanlarda kullanılmaktadır. Seftazidimle çapraz reaksiyon geliştirme şüphesi vardır<sup>2</sup>. İmmünolojik tanınma oluştuğu takdirde aztreonamın yan zincirine spesifik antikolar oluşur. Bu nedenle seftazidim ile çapraz reaksiyon geliştirebileceği düşünülmektedir.

**Aminoglikozidler:** Esas olarak dar spektrumlu antibiyotiklerdir. Bunlara en duyarlı bakteri gram (-) aerobik basillerdir. Aminoglikozidler terapötik indekslerinin darlığı ve toksik etkileri nedeniyle (nefrotoksik ve ototoksik) daha az toksik diğer antibiyotiklere cevap vermeyen ağır ve / veya komplikasyonlu enfek-

siyonların tedavisi için kullanılırlar<sup>4</sup>. Sefalosporin veya vankomisin ile kombine edildiğinde nefrotoksik etkinin ortaya çıkması kolaylaşır<sup>5</sup>.

Nefrotoksik ve ototoksik olduklarından diğer nefrotoksik ve ototoksik ilaçlarla kullanıldıklarında aminoglikozidlerin bu etkileri potansiyalize edilir. Frosemid, etakrinik asit gibi güçlü diüretiklerle birlikte toksisite artar<sup>5</sup>. Metotraksat, sisplatin, siklosporin gibi ilaçlarla birlikte verilirse toksisitede artış görülebilir. Magnezyum sülfat, nöromusküler blokerler ve NSAİİ'lerle nöromusküler blokaaj ve aminoglikozid toksisitesinde artış gözlenebilir; digoksinin etkisi azalır<sup>1</sup>.

## MAKROLİDLER

**Eritromisin:** Birçok ilaçla etkileşime girer. Hepatik sitokrom P-450 enzim sistemini inhibe ederek karbamazepin, teofilin, fenitoin, digoksin, varfarin, terfenadin, astemizol ve metilprednizolonun metabolik klirenslерinde azalmaya yol açar<sup>6, 8, 9</sup>.

Bazı hastalarda özellikle yüksek doz teofilin ile birlikte alındığında teofilinin kan düzeyini yükseltebilir. Bu etkileşme, teofilini, yıkan hepatik mikrozomal enzimlerin eritromisin tarafından inhibe edilmesine bağlıdır. Teofilinin kan düzeylerinin günlük incelenmesi gerekmektedir.

Glukokortikoidlerin eliminasyonunu yavaşlatıp etkinliklerini artırabilir. Karbamazepin, siklosporin ve azatioprinin hepatik eliminasyonunu da aynı nedenle yavaşlatır<sup>4, 5</sup>.

**Klaritromisin:** Sitokrom P-450 sistemini inhibe eder. Klaritromisin, Karbamazepin ve teofilinin serum konsantrasyonlarını artırabilir. Azitromisin sitokrom P-450 sistemini etkilemez. Klaritromisin non-sedatif antihistaminiklerin metabolizmasını değiştirerek ventriküler taşikardiye sebep olabilir. Klaritromisin ve eritromisin alan hastalarda terfenadin kontrendikedir. Çalışmalarda azitromisin ve terfenadin arasında farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşime dair herhangi bir kanıt gösterilememiştir<sup>6, 7, 9</sup>. HIV enfeksiyonuna sahip zidovudin alan hastalarda klaritromisin ve azitromisin değerlendirilmiştir. Klaritromisin, zidovudin emilimini % 20 oranında azaltırken azitromisin zidovudin farmakokinetik profilini değiştirmemiştir. Ancak son verilere göre klaritromisin ile zidovudin en az 2 saat arayla uygulandığında zidovudin değerlerinde azalma olmamaktadır. Antiasitlerle birlikte kullanımı azitromisin tepe konsantrasyonunu düşürmekte ancak emilim miktarı belirgin düzeyde azalmamaktadır<sup>1, 3, 6, 7</sup>.

**Florokinolonlar:** Bakterisidaldirler. Tüm florokinolonlar; alüminyum, magnezyum, kalsiyum içeren antiasitlerle beraber uygulandığında belirgin biyoyararlanım azalması gösterirler. Antiasitler florokinolon uygulanmasında en az 2 saat sonra alınmalıdır. Benzer şekilde emilim azalması demir ve çinko içeren ürünlerle beraber alınımında da kaydedilmiştir<sup>6</sup>. Karaciğerde belirgin şekilde metabolize edilen florokinolonlar, aynı şekilde metabolize edilen teofilin ve ka-

feinin yıkımını yavaşlatırlar ve toksisitesini artırırlar. Özellikle enoksasin tarafından ve daha az oranda pefloksasin, siprofloksasin ve norfloksasince teofilinin hepatik yıkımı inhibe edilir ve potansiyel teofilin zehirlenmesi ile sonuçlanabilir. Karaciğerde pek metabolize edilmeyen ofloksosin bu tür bir etkileşime göstermez<sup>4, 5, 6, 7</sup>. Florokinolonlar ayrıca santral sinir sisteminde gama – aminobütirik asit (GABA) bağlanmasını da inhibe ederek artmış eksitasyon ve olası nöbetlere yol açabilirler. Bu etkileşim laboratuvar hayvanlarında florokinolon ile (enoxacin ile) nonsteroidal antiinflamatuar ajanların (fenbufen) kombinasyonunda gözlenmiştir<sup>8, 9</sup>. Simetidin, karaciğerde metabolize edilerek elimine edilen florokinolonların metabolizmasını inhibe eder ve onların toksisitesini arttırabilir, ayrıca bazı, florokinolonların da barsaktan emilimlerini azaltabilir. Az sayıda florokinolonun oral antikoagülanların yıkımını yavaşlattıkları bildirilmiştir. Bu hastalarda protrombin zamanı yakından izlenmelidir<sup>4, 9</sup>.

**Rifampisin:** İntestinal ve hepatik mikrozomal enzimlerin ve potent indükleyicilerinden biridir. Bu, birçok bileşiğin oral biyoyararlanımının azalması ve serum yarılanma ömürlerinde düşüklükle sonuçlanır.

**Bazı kaydedilen problemler:** oral kontreseptiflerin azalmış etkinliği, varfarin alan hastalarda antikoagülan etkide azalma, metadone alanlarda başarısızlık, glukokortikoid alanlarda Addison krizleri, oral antidiyabetiklerin yıkımında artıştır<sup>4, 6</sup>. Klaritromisin, zidovudin, kinidin, digoksinin eliminasyonunu artırıp yarı ömürlerini azaltır. Ketakonazol, siklosporin veya kloramfenikolle birlikte verilirse bu ilaçların serum yoğunlukları önemli derecede düşer. Ketakonazol de ilacın serum yoğunluğunun azalmasına neden olur<sup>1, 4, 6, 7, 11</sup>.

**İzoniazid:** Fenitoin metabolizmasını azaltarak kan seviyelerinin yükselmesine ve toksisiteye neden olabilir. Karbamazepin ve antikoagülanların dozları da ayarlanmalıdır<sup>1, 7</sup>.

**Tetrasiklinler:** Birçok patojene karşı aktif geniş spektrumlu ajanlardır. Tetrasiklinler, oral antikoagülanları potansiyalize ederler. Barbitüratlar, fenitoin, karbamazepin ve kronik alkol alımı ilacı metabolize eden karaciğer enzimlerini indükleyerek doksisiklinin klirensini artırıp yarılanma ömrünü % 50 azaltabilirler; oksitetrasiklin ve tetrasiklinin konsantrasyonlarını etkilemezler<sup>1, 4, 6, 7</sup>. Genel anestezi olan metoksifluran ve güçlü diüretikler (etakrinik asit ve furosemid gibi) tetrasiklinin nefrotoksitesini artırırlar. Metoksifluranla etkileşme sonucu fatal böbrek bozukluğu bildirilmiştir<sup>4</sup>. Oral kontraseptiflerin etkinliğini azalttığına dair raporlar vardır<sup>4, 6</sup>. Tetrasiklinin lityum düzeyini arttırdığı bildirilmiştir<sup>1, 6</sup>. Antiasitler, demir bileşikleri, süt ve süt ürünleri, kinolonlar tetrasiklinlerin emilimlerini azaltır<sup>2</sup>.

**Trimetoprim – sulfametoksazol:** Bu ilaçlarla eş zamanlı varfarin kullanan hastalarda varfarinin metabolik klirensi inhibe edilerek protrombin zamanında uzamaya yol açabilir<sup>6</sup>. Metotreksat alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır, folik



asit sentezini engelleyebilir<sup>1,6</sup>.

**Metronidazol:** Disülfiram benzeri etki gösterdiğinden birlikte alkol alınmamalıdır. Bulantı, kusma, konfüzyon yapabilir. Kumarin tipi antikoagülan maddelerin etkisini güçlendirir.

Fenitoin ve fenobarbital metranidazolun atılımını hızlandırabilir. Simetidin, ilacın plazma klirensini azaltır, etkinliğini artırır. Lityum toksisitesi artar<sup>5,7</sup>.

**Klindamisin:** Nöromusküler ajanların (eter, tubokurarin, pankuronium gibi) etkilerini arttırabilir. İn vitro olarak eritromisin ile klindamisin arasında antagözizma gözlenmiştir<sup>8</sup>.

### Kaynaklar

1. Eroğlu L : Antimikrobik drogların diğer droglarla etkileşimi. Antibiyotik kullanımı ve antibiyotiklerin istenmeyen etkileri kitabından. Ed: Yalman A. Logos yayıncılık TAS, 1993, 145-55.
2. Epstein ME, Amodio M, Sadick NS: Antimicrobial agents for the dermatologist.  $\beta$ -laktam antibiotics and related compounds, : J Am Acad Dermatol 1997; 37: 149-65.
3. Kayaalp SO: Tıbbi Farmakoloji 6. Baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara, 1991
4. Kayaalp SO: Tıbbi Farmakoloji 7. Baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara, 1994
5. Altay G: İnfeksiyon Hastalıklarında Antimikrobik Tedavi, Antıp AŞ. 1995
6. Epstein ME, Amodio M, Sadick NS: Antimicrobial agents for the dermatologist. II. Macrolids, flouroquinolones, rifamycins, tetraoyclines, trimethoprim- sulphamethoxazole and clindamycin : J Am Acad Dermatol 1997; 37: 365-81.
7. Başaran G: Günümüzde Antimikrobik Tedavi (Ed: Yücel A, Tabak F) EM Ofset, 1998.
8. Munckhof WJ: Concurrent prescribing, Beware of drug interactions. Aust Fam Physician 1998, 27 (10); 895-901.
9. Nataha M: Drug interactions with azithromycin and the macrolides : an overview J Antimicrob Chemother 1996, 37 suppl C, 133 – 42.
10. Sunagawa M, Nouda H: Neurotoxicity of carbapenem compounds and other beta-lactam antibiotics. Jpn. J. Antibiot. 1996; 49 (1); 1 – 16
11. Napathorn S, Praditpornsilpa K: Granülatous interstitial nephritis in renal transplant recipient. J Med Assoc Thai 1996, 79 (1); 44-8.

## KORTİKOSTEROİDLER, SİTOSTATİKLER VE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Prof. Dr. M. Alpaslan ACAR, Dr. Hümeyra BOĞA  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Dermatoloji Anabilim Dalı

---

### KORTİKOSTEROİDLER

#### Kortikosteroidler (KS) Dermatolojide Kullanıldığı

#### Başlıca Hastalıklar:<sup>1,2</sup>

**P**emfigus, büllöz pemfigoid, büllöz SLE, pemfigoid gestasyones, akkiz epidermolizis büllöza, liken planus, greft versus host hastalığı, ekzemalar (özellikle topikal tedaviye rezistan allerjik kontakt ekzema, yetişkinde inatçı ve yaygın atopik ekzema, yaygın seboreik ekzema) şeklinde sıralanabilir.

#### Anabilim Dalımızda Sistemik KS Kullanan Olguların Tedavi Sürelerince Uyguladığımız Takip Formu Örneği Aşağıda Gösterilmiştir<sup>3</sup>:

##### Tedaviye Başlarken

Anamnez ve laboratuvar

Kalp hastalığı, hipertansiyon, tromboemboli

Diabetes mellitus, enfeksiyon hastalığı

Gebeelik

Peptik ülser

Fizik Muyaene

Kan basıncı, ağırlık

Çocuklarda büyüme yüzdesi

Tam kan ve tam idrar tahlili

Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri

Osteoporoz, osteonekroz	Açlık kan şekeri
Katarakt, glokom	Açlık kan lipitleri
Epilepsi, psikoz	Elektrolitler, albümin
Tümörler, kas hastalığı	Göz konsültasyonu
Böbrek yetmezliği	Akciğer grafisi
Büyüme-gelişme geriliği	Tüberkülin deri testi
İlaçlar (nonsteroidal anti İnflamatuar ilaçlar, rifampin, fenitoin, oral kontrasepif...)	Tüm sistem muayeneleri

### Tedavi sırasında

Hasta her kontrolde enfeksiyon ve malignensi açısından değerlendirilir.

1. ay 3. ay 4. ay 5. ay 7. ay 9. ay 10. ay 11. ay

Kan basıncı

Ağırlık

AKŞ (Açık Kan Şekeri)

Açlık lipit profili

Göz konsültasyonu

Büyüme yüzdesi

Kortizol

### Kortikosteroidlerin Diğer İlaçlarla Etkileşimi<sup>1,3,4,5,6,7</sup> :

- Hipoprotrombinemisi olanlarda; kortikosteroidler (KS) ile birlikte aspirin çok dikkatli kullanılmalıdır. Yüksek doz prednizolon aspirinin klirensini artırabilir, serum salisilat seviyeleri düşebilir.
- KS'ler ve NSAİ ilaçlar peptik ülser gelişme riskini artırabilmektedir. Birlikte kullanıldığı risk daha çok artar. İki ilacın birlikte kullanılması gereken olgularda dikkatli davranmak gerekmektedir.
- KS'ler antikoagülanların etkisini artırabilir veya azaltabilir. Koagülasyon kriterleri dikkatle izlenmelidir.
- Fenobarbital, fenitoin ve rifampin; karaciğer düz endoplazmik retikulum açan ilaçlardır ve prednizolonun klirensini artırır. Birlikte kullanılmaları halinde KS dozunu artırmak gerekeceğinden sakıncalı olabilir. Birlikte kullanılmaları halinde idrarda 6- $\beta$ -hiproksiprednizolon atılımının ölçülmesi önerilmektedir.
- Oral kontraseptiflerdeki östrojenler; prednizolonun total ve bağlı olmayan (serbest) konsantrasyonlarını artırabilir.
- Troleandomycin ve ketokonazol prednizolonun metabolizmasını inhibe eder ve klirensini azaltır. Birlikte kullanımlarda dozu düşük tutmak gerekmektedir.
- Prednizolon ve  $\beta$ -agonist ilaçların birlikte kullanımında, özellikle prednizo-

lon tedavisinden sonra  $\beta$ -agonistler kullanılırsa bu ilaçların hiperglisemik etkileri artmaktadır.

- $\beta$ -agonist ilaçlar, kalpte ektopik aktiviteye etkili olan prednizolon ile birlikte kullanıldığında supraventriküler-ventriküler ektopik atışlar, geçici T-dalgası inversiyonuna neden olabilir. Düzenli EKG kontrolü yapılmalıdır.
- Özellikle astımlılarda  $\beta$ -agonist ilaçlarla kortikosteroidler birlikte kullanıldığında hipokalemi gelişme olasılığı artmaktadır.
- Siklosporin alan olgularda prednizolon klirensi azalmaktadır.
- Oral metotreksat ve KS'ler birlikte kullanılınca intestinal yan etkileri artmaktadır. Enfeksiyonlara karşı direnç daha fazla düşmektedir.
- Canlı viral aşılar KS tedavisi sırasında kontrendikedir.

### **METOTREKSAT**

Folik asit analogudur. Metotreksatın (MTX) sitotoksitesisi farmakokinetik faktörlerden çok etkilenir. En önemlisi verilmesi süresi ve ulaşılan ilaç konsantrasyonudur. Yan etkileri lökovorin uygulanması ile azaltılabilir<sup>1</sup>.

### **Metotreksatın Dermatolojide Kullanıldığı Başlıca Hastalıklar<sup>1</sup> :**

Yaygın püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis, artropatik psoriasis, pemfigus, pemfigoid şeklinde sıralanabilir.

### **Anabilim Dalımızda MTX kullanan olguların tedavi sürelerince uyguladığımız takip formu örneği aşağıda gösterilmiştir<sup>3</sup> :**

Tedaviye başlarken

- 1) Gebelik veya emzirme var mı? Var ise MTX kullanılmaz.
- 2) Obesite var mı? Var ise diyet önerilmelidir.
- 3) Alkol kullanım öyküsü var mı? Var ise alkol kullanımı yasaklanır.
- 4) Diabetes mellitus var mı? Var ise İç Hastalıkları Anabilim Dalı konsültasyonu istenir.
- 5) Başka ilaç kullanımı var mı? Karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını etkiliyor mu? Kanda proteinlere bağlanıyor mu?
- 6) Karaciğer hastalığı öyküsü var mı?  
SGOT:            SGPT:            Alkalem fosfataz:            Bilurubinler:
- 7) Böbrek hastalığı öyküsü var mı?  
BUN:            KREATİNİN:            KREATİNİN KLİRENSİ (yaşlılarda):
- 8) Kan sayımı normal mi?  
WBC: Formül:            Hemogloblin:            Hematokrit:            Platelet:
- 9) Karaciğer biyopsisi, HIV testi, hepatit markırları, batin USG riskli hastalarda yapılır.

**Tedavi sırasında**

Yakınma Muayene WBC Formül HB HTC PLT SGOT SGPT Alk.fos Bilurubin Total doz

1. Hafta

2. Hafta

12. Hafta

6. Ay

9. Ay

12. Ay

**MTX'in Diğer İlaçlarla Etkileşimi<sup>1,4</sup> :**

- MTX potansiyel toksik bulguları genellikle doz ile ilişkilidir.
- Salisilatlar, sülfonamidler, fenitoin, fenibutazon, tetrasiklin, kloramfenikol ve PABA; serum albuminine bağlanan MTX'ı serbest hale getirerek toksisiteyi artıracığından birlikte kullanılmamalıdır.
- MTX hipoglisemik preparatlar ve diüretiklerle birlikte kullanılmamalıdır.
- Folik asit veya derivelerini içeren vitamin preparatları MTX'a yanıtı değiştirebileceğinden birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır.

**AZATİYOPRİN**

Güçlü antiinflamatuvar etkili bir pürin sentezi inhibitörü ve immünosupresif bir ilaçtır.

**Azatiyoprinin Dermatolojide kullanıldığı başlıca hastalıklar<sup>1</sup> :**

Pemfigus, pemfigoid, psoriasis, pemfigoid gestasyonu, ekzema (atopik ekzema, ışık erüpsiyonları), akne fulminans şeklinde sıralanabilir.

**Anabilim Dalımızda Azatiyoprin kullanan olguların tedavi sürelerince uyguladığımız takip formu örneği aşağıda gösterilmiştir<sup>3</sup> :****Başlangıç**

**Klinik değerlendirme:** Risk altında bulunan hastaların (karaciğer-böbrek hastalığı, hematolojik bozukluklar) belirlenmesi için anamnez alınması ve fiziki muayene.

**Laboratuvar:** Tam kan sayımı, karaciğer-böbrek fonksiyon testleri, tam idrar tahlili, serum gebelik testi.

Anamnez Fizik Muayene Tam kan sayımı SGOT-SGPT Alk.fos. BUN-Kreatinin Tam idrar tahlili Serum BHCG

**İzleme**

**Klinik değerlendirme:** Yan etkilerin belirlenmesi için her vizitte ayrıntılı

anamnez ve fizik muayene.

**Laboratuvar:** - İlk 2 ayda haftada bir, daha sonra ayda bir tam kan sayımı.  
- Başlangıçta 2 haftada bir, daha sonra ayda bir karaciğer-böbrek fonksiyon testleri.

	Anamnez	Fizik Muayene	Tam kan sayımı	SGOT	SGPT	Alk.fos.	BUN	Kreatinin
1. Hafta				xxx	xxx	xxx	xxx	xxxx
2. Hafta								
3. Hafta								
4. Hafta								
5. Hafta								
6. Hafta								
7. Hafta				xxx	xxx	xxx	xxx	xxxx
8. Hafta								
12. Hafta								
16. Hafta								
20. Hafta								
9. Ay								
12. Ay								

### **Azatiyoprinin diğer ilaçlarla etkileşimi<sup>1,4</sup> :**

- Mutajenik bir ilaçtır. Skuamöz hücreli kanser, nonhodgkin lenfoma gibi malign hastalıklara eğilimi artırabilir. Daha önce siklofosamid, klorambusil gibi sitostatik ilaçları kullananlarda malignite riski daha yüksektir.
- Uzun süreli KS ve azatiyoprin kullananlarda rezistan verrukalar, herpes simplex ve herpes zoster virus enfeksiyonları, Norveç uyuzu oluşabilmektedir.
- Geç hematolojik süpresyon (kemik iliği süpresyonu sonucu agranülositoz, aplastik anemi...) oluşabilir. Bu etkiler daha çok dozla ilişkilidir. Hematolojik süpresyon yapan diğer ilaçlarla birlikte kullanılırken dikkatli takip gerekmektedir.

### **SİKLOSPORİN**

Esas etkisi hücrel immün yanıt üzerinedir. Yardımcı T hücrelerinin aktivasyonu erken bir basamakta inhibe olmaktadır.

### **Siklosporinin Dermatolojide kullanıldığı başlıca hastalıklar<sup>1</sup> :**

Psoriasis, atopik dermatit, pemfigus, pemfigoid, mikozis fungoides şeklinde sıralanabilir.

### **Anabilim Dalımızda Siklosporin kullanan olguların tedavi sürelerinde uygulanan takip formu örneği aşağıda gösterilmiştir<sup>3</sup> :**

#### *Başlangıç*

#### Klinik değerlendirme:

- 1) Toksikite açısından risk grubunda olan hastaların (geçirilmiş karaciğer veya böbrek hastalığı; hipertansiyon) belirlenmesi için dikkatli anamnez ve fizik muayene
- 2) Siklosporin ile etkileşebilen başka ilaç kullanımı
- 3) Kan basıncı ve ağırlık

#### Laboratuvar:

- 1) BUN, kreatinin, kreatinin klirensi
- 2) Karaciğer fonksiyon testleri (kc. f. test)
- 3) Tam idrar tahlili
- 4) Tam kan sayımı
- 5) Tam kan biyokimyası

Anamnez, fizik muayene	Başka ilaç	Tansiyon, arteriyel, ağırlık
BUN, kreatinin	Kreatinin klirensi	Tam idrar tahlili
Tam kan sayımı	Karaciğer fonksiyon testleri	Kan siklosporin düzeyi

#### *İzleme*

- 1) İlk üç ayda 2 haftada bir, daha sonra aylık BUN, kreatinin
- 2) Başlangıçta aylık, daha sonra 2 ayda bir tam idrar tahlili, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, potasyum, ürik asit, magnezyum
- 3) Üç ayda bir kreatinin klirensi
- 4) Peryodik olarak kan siklosporin düzeyi

BUN, kreatinin Tam idrar Tam kan Kc f. test, Ürik asit, Mg, K Siklosporin düzeyi Kreatinin klirensi

2. Hafta

3. Hafta

4. Hafta

5. Hafta

6. Hafta

7. Hafta

8. Hafta

9. Ay

**Siklosporinin diğer ilaçlarla etkileşimi<sup>1,4,8,9</sup> :**

- Mümkmn olduğu kadar diğer immünosupresif ilaçlarla birlikte kullanılmalıdır, enfeksiyona ve lenfomaya eğilim artmaktadır.
- NSAİ ilaçlar siklosporinin nefrotoksisite riskini artırabilmektedir.
- Antikonvülzan ilaçlar karaciğer sitokrom P450 enzimlerini uyararak siklosporinin metabolizmasını arttırmaktadırlar.
- Nefrotoksik olabilecek ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır (potansiyel sinerjite).
- Rifampin, fenitoin, fenobarbital ve özellikle iv sulfatrimetoprim; siklosporinin karaciğerde metabolizmasını artırıp, plazma seviyelerini azalttıklarından birlikte kullanılmamalıdır.
- Yüksek doz prednizolon, eritromisin, ketokonazol ve amfoterisin siklosporinin metabolizmasını azaltıp, plazma konsantrasyonunu arttırmaktadır.
- Rifampin ve eritromisin sitokrom P450 enzim sistemini uyararak siklosporinin kan konsantrasyonlarını değiştirmektedir.



**SİKLOSPORİNİN ETKİLEŞTİĞİ BİLİLEN İLAÇLAR\***

ETKİ	KESİN ETKİLEŞİM	ŞÜPHELENİLEN ETKİLEŞİM
SERUM SİKLOSPORİN SEVİYESİNİ ARTTIRAN İLAÇLAR	Ketokonazol Eritromisin Kortikosteroidler Noretisteron veya Danazol	H2 antagonistleri Sefalosporinler Tiazid diüretikler Furasemid Androjenik steroidler Asiklovir Warfarin Oral kontraseptifler Doksisiklin Kalsiyum kanal blokerleri (Verapamil, Diltiazem...)
SERUM SİKLOSPORİN SEVİYESİNİ DÜŞÜREN İLAÇLAR	Fenitoin veya Fenobarbital Rifampisin veya İzoniazid Sulfonamid+Trimetoprim (I.V.)	Sulfonpirazon Karbamazepin Antikonvüzanlar
İLAVE NEFROTOKSİSİTEYE NEDEN OLAN İLAÇLAR	Amfoterisin B Aminoglikozidler Melfalan Kotrimaksazol Trimetoprim	Non-steroid antiinflamatuar ilaçlar
SİKLOSPORİNİN ALKOL İÇERİĞİ İLE ETKİLEŞEN İLAÇLAR		Dusülfram Klorpropamid Metronidazol
İMMÜNSUPRESSİF ETKİNİN DEĞİŞİMİ		Propranolol Verapamil Etoposid

**SİKLOFOSFAMİD**

Alkilleiyici ajandır. Hücre siklusunun S fazına etki eder.

**Siklofosfamidin Dermatolojide kullanıldığı başlıca hastalıklar<sup>1</sup> :**

Pemfigus vulgaris, büllöz pemfigoid, sistemik lupus eritematozus, mikozis fungoides şeklinde sıralanabilir.

**Anabilim Dalımızda Siklofosfamid kullanan olguların tedavi sürelerince uyguladığımız takip formu örneği aşağıda gösterilmiştir<sup>2</sup> :***Başlangıç*

- Risk altında bulunan hastaların belirlenmesi için ayrıntılı hikaye ve fizik muayene
- Tam kan sayımı (özellikle beyaz küre ve trombosit)
- Tam idrar tetkiki, böbrek fonksiyon testleri
- Karaciğer fonksiyon testleri
- Gebelik testi

*İzleme*

- Yan etkilerin belirlenmesi için ayrıntılı hikaye ve fizik muayene
- Haftada bir tam kan sayımı ve tam idrar tetkiki
- Ayda bir karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri

	Anamnez	Fizik muayene	Tam kan	Tam idrar	SGOT; SGPT; Alk. fos	BUN, Kreatinin
1. Hafta					XXXXXXXXXX	XXXXXXX
2. Hafta					XXXXXXXXXX	XXXXXXX
3. Hafta					XXXXXXXXXX	XXXXXXX
4. Hafta						
5. Hafta					XXXXXXXXXX	XXXXXXX
•						
•						
18. Hafta					XXXXXXXXXX	XXXXXXX
19. Hafta					XXXXXXXXXX	XXXXXXX
20. Hafta						

**Siklofosfamidin diğer ilaçlarla etkileşimi<sup>1,4</sup> :**

- Kardiyotoksisite (hemorajik myokardit), yüksek dozu alanlarda (120-270 mg/kg) gözlenebilir. Konjestif kalp yetmezliği de oluşabilmektedir.
- Doksorubisin ile oluşan kardiyotoksisiteyi arttırabilmektedir.

- Siklofosfamidin, metabolizması ve lökopenik aktivitesi artacağından barbitüratlar ile birlikte kullanılmamalıdır.
- KS ile birlikte kullanıldığında immünosupresyon potansiyelize olmaktadır.
- Yara iyileşmesi gecikir, enfeksiyonlara eğilim artar.
- Teratojenik olduğundan ve süte geçebildiğinden bebek emziren kadınların kullanmaması gerekmektedir.
- Lökopeni, trombositopeni, anemiye neden olur. Lökopeni tedavide yol göstericidir.
- Maligniteye eğilim oluşabilmektedir (mesane kanseri, myeloproliferatif ve lenfoproliferatif maligniteler).
- Ondansetron ve siklofosfamid karaciğerde mikrozomal süreç ile metabolize olurlar. İki ilaç birlikte kullanıldığında siklofosfamidin etkinliği değişebilmektedir.
- Toremifene (antiöstrojenik preparat) siklofosfamidile birlikte kullanılınca bütün östrojen pozitif hücrelerde, büyümeyi inhibe edici etki artmaktadır.

### Kaynaklar

- 1) Hay RJ, Greaves Mw, Warin AP: Systemic Therapy. Textbook of Dermatology. Champion RH, Burton JL, Burn Da, Breathnach SM. Sixth Edition. Oxford, Blackwell Science, 1998;3311-3348.
- 2) Werth VP, Lazarus GS: Systemic Glucocorticoids. Dermatology In General Medicine. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. Fourth Edition. New York, McGraw-Hill, 1993; 2859-2864.
- 3) Wolverton SE: Monitoring For Adverse Effect From Systemic Drugs Used In Dermatology. J Am Acad Dermatol 1992, May; 26/5:661-679.
- 4) Physicians' Desk Reference. Fourty nine Edition. Montvale, Medical Economics Data Production Company, 1995; 1-2787.
- 5) Siegel SC: corticosteroid Agents Overview Of Corticosteroid Therapy. Journal Allergy Clin Immunol 1985 August; 76/2:312-320.
- 6) Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR: Corticosteroid Use And Peptic Ulcer Disease: Role Of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. Ann Intern Med 1991 May; 114(9):735-740.
- 7) Taylor DR, Wilkins GT, Herbison GP, Flannery EM: Interactions Between Corticosteroid and  $\beta$ -agonist Drugs. Biochemical and Cardiovascular Effects In Normal Subjects. Chest 1992 August; 102(2): 519-522.
- 8) Baciewicz AM, Baciewicz FA: Cyclosporine Pharmacokinetic Drug Interactions. The American Journal of Surgery 1989 Feb; 157: 264-271.
- 9) SANDOZ: Selektif Immünomodülatör Sandimmun.