

DERMATOLOJİDE GELİŞMELER

Editor: Prof. Dr. Aydın İççimen

DERMATOLOJİDE GELİŞMELER

Editör: Prof. Dr. Aydın İşçimen

5. Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumu
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Oditoryumu
14-17 Mayıs 2003, İstanbul

Baskı Tarihi: 2005

Basıldığı Yer: Mega Basım-İstanbul
0212 551 1119

ISBN 975-00007-0-6

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

YAZARLAR

Prof. Dr. Şükran Tunalı, Uz. Dr. Emel Bülbül Başkan

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Bursa

Prof. Dr. Fezal Özdemir

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, İzmir

Doç. Dr. Ahmet Melin

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Esen Özkaya Bayazıt

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Serap Öztürkcan

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Emel Feil, Yrd. Doç. Dr. Turna İknur

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. M. Cem Mal

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Güzin Özarmağan

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Neslihan Şendur

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Şebnem Özkan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mustafa Şenocak

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Bilim Dalı

Prof. Dr. Yalçın Tüzün, Dr. Burhan Engin, Dr. Penbe Çağatay*

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı ve
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Biyoistatistik Bilim Dalı*

YAZARLAR

Prof. Dr. Varol Lütfü Aksungur, Dr. Selma Sönmezoğlu Maralci
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Fatma Sibel Alper*, Yrd. Doç. Dr. Füsün Ergün, Asist. Dr. Figen Yazgan***

* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

** İzmir Atatürk Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu

Prof. Dr. Nilgün Atakan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Binnur Tüzün

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Y. Gül Denli, Aydın Yücel, Selma Sönmezoğlu, Murat Durdu
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ayşen Karaduman

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Aydın İşçimen

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Agop Kotoğyan, Dr. Nurcan Arzuhal

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Erkan Alpsoy

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Cengizhan Erdem, Uzm. Dr. Esin Özdemir

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Oya Oğuz

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Server Serdaroğlu

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

YAZARLAR

Doç. Dr. Murat Topalan

İstanbul Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Meltem Önder

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Nilgün Bilen

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Dr. Zafer Kurumlu, Dr. Ahmet Akar

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. A. Burhan Aksakal

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Vahide Baysal, Dr. Hümeysra Özlürk Tenekeci

Isparta Üniversitesi Süleyman Demirel Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Akın Aktaş, Arş. Gör. Dr. Ebru Z. Çakır

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Serap Utaş

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Metin Özpoyraz, Y. Doç. Dr. Aydın Yücel

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Deniz Seçkin

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ayşe Boyral

İbn-i Sina Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Güliz İkizoğlu

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

EL EKZEMALARI

Prof. Dr. Şökran Tunali, Uz. Dr. Emel BÜlbül Başkan ————— 1

PLANTAR VERRUKALARDA TEDAVİ

Prof. Dr. Fezal Özdemir ————— 8

YAŞLININ KAŞINTILARI

Doç. Dr. Ahmet Metin ————— 18

ORAL LİKEN PLANUS'TA TANI VE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Doç. Dr. Esen Özkaya Bayazıt ————— 40

MORFEA

Prof. Dr. Serap Öztürkcan ————— 51

PEMPHIGUS SAĞALTIMI

Doç. Dr. Emel Fefil, Yrd. Doç. Dr. Tuma İlknur ————— 65

REKÜRRAN AFTÖZ STOMATİT

Prof. Dr. M. Cem Mat ————— 73

YÜZÜN KRONİK ERİTEMLİ HASTALIKLARI

Prof. Dr. Güzin Özarmağan ————— 80

STRİALAR: NEDENLERİ VE ÇÖZÜMLER

Doç. Dr. Neslihan Şendur ————— 89

KRONİK FOLİKÜLİTLER VE ÇÖZÜMLERİ

Prof. Dr. Binnur Tözün ————— 101

MİKOZİS FUNGOİDESDE FOTOTERAPİ

Y. Gül Deniz, Aydın Yücel, Selma Sönmezoğlu, Murat Dürdü ————— 105

ATOPIK EKZEMADA FOTOTERAPİ

Prof. Dr. Ayşen Karaduman ————— 111

LOKAL FOTOKEMOTERAPİ

Prof. Dr. Şebnem Özkan ————— 116

META-ANALİZ; ANLAM, KAVRAM ve TEMEL ÖZELLİKLER

Prof. Dr. Mustafa Şenocak ————— 124

PSORİASİS VULGARİS TEDAVİSİNDE SİKLOSPORİN VE ASİTRETİN KULLANIMI**FARKLI 4'ER ÇALIŞMANIN META ANALİZ SONUÇLARI**

Prof. Dr. Yalçın Tüzün, Dr. Burhan Engin, Dr. Penbe Çağatay ————— 129

**ATOPIK DERMATİT TEDAVİSİ:
KANITA DAYALI TIP VE ÇELİŞKİLER**

Prof. Dr. Varol Lütfü Aksungur, Dr. Selma Sönmezoğlu Maraklı ————— 133

VİTİLİGO TEDAVİSİ: META-ANALİTİK YAKLAŞIM

Prof. Dr. Fatma Şibel Alper, Yrd. Doç., Yrd. Doç., Dr. Füsün Ergün, Asst., Dr. Figen Yazgan ————— 136

GEBELİKTE İMMÜNİTE

Prof. Dr. Nilgün Atakan ————— 143

GEBELİK VE HPV İNFEKSİYONLARI

Doç. Dr. Aydın İşçimen ————— 147

GEBELİKTE HERPES VİRÜS İNFEKSİYONLARI

Prof. Dr. Agop Kotoğyanı, Dr. Nurcan Arzuhal ————— 159

NÖTROPİLİK İLAÇ REAKSİYONLARI

Doç. Dr. Erkan Alpsay ————— 165

LENFOMA BENZERİ İLAÇ REAKSİYONLARI

Prof. Dr. Cengizhan Erdem, Uzm. Dr. Esin Özdemir ————— 171

ALOPESİ AREATA'DA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Prof. Dr. Oya Oğuz ————— 176

ANDROGENETİK ALOPESİ TEDAVİSİ

Prof. Dr. Server Serdaroğlu ————— 183

SKALP CERRAHİSİ

Doç. Dr. Murat Topalan ————— 189

GEÇ AKNE VE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Prof. Dr. Meltem Önder ————— 200

KOZMETİK AKNE VE ÇÖZÜMLERİ

Doç. Dr. Nilgün Bilen ————— 205

AKNE SİKATRİSLERİNDE MEDİKAL YAKLAŞIM

Dr. Zafer Kurumlu, Dr. Ahmet Akar 210

AKNE SİKATRİSLERİNDE CERRAHİ YAKLAŞIM

Doç. Dr. A. Burhan Aksakal 215

TIRNAK KIRILMALARI VE TEDAVİSİ

Doç. Dr. Vahide Baysal, Dr. Hürmevra Öztürk Tenekeci 228

TİNEA UNGUIUM TEDAVİSİ

Prof. Dr. Akın Aktaş, Arş. Gör. Dr. Ebru Z. Çakır 235

TIRNAK PSORİASİSİ VE TEDAVİSİ

Prof. Dr. Serap Ufaş 238

**İLAÇ KULLANIMINDA PROBLEM VE ÇÖZÜMLER:
SİSTEMİK RETİNOİDLER**

Prof. Dr. Metin Özpoyraz, Y. Doç. Dr. Aydın Yücel 247

SİKLOSPORİN KULLANIMINDA SORUNLAR VE ÇÖZÜMLER

Doç. Dr. Deniz Seçkin 252

İNTERFERON

Prof. Dr. Ayşe Boyraf 258

YEREL STEROİDLER

Doç. Dr. Güfiz İkizoğlu 268

EL EKZEMALARI

Prof. Dr. Şökran Tunalı, Uz. Dr. Emel Bülbül Başkan

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Bursa

El ekzemaları dermatoloji pratiğinde sıklıkla karşılaşılan ve hasta yaşam kalitesini düşürebilen bir klinik tablodur. Etyolojik tanıda sıklıkla allerjik kontakt dermatit, iritan kontakt dermatit ve atopik diyatez düşünülse de her zaman kesin tanıyı koymak mümkün değildir.¹

El ekzeması çoğunlukla birçok endojen ve eksojen faktörün birlikte etkilemesi ile kronik bir hal aldığından etken olan ajanın bulunması zordur. Endojen kaynaklı olarak atopik hastalıklarda ve pomfolikte gelişebilirken eksojen kaynaklı olarak iritan ve allerjik kontakt dermatit tabloları ortaya çıkmaktadır.³

El ekzemaları toplum genelinin %2-10'unda görülebilmektedir. Tüm ekzemaların içinde yaklaşık %20-35'i ellerde yerleşmektedir. Tüm meslek hastalıkları arasında %9-35'ini, mesleki ekzemalar içinde de %80'nini el ekzeması kapsamaktadır.² Bazı çalışmalarda el ekzemalarının erkeklerde daha fazla görüldüğü bildirilirken, birçok çalışmada kadınların suyla daha çok temas etmeleri ve kimyasal maddelere maruz kalmalarından dolayı bunlarda daha sık rastlandığı gösterilmektedir.⁴⁻⁹

Genellikle bir meslek hastalığı olduğundan hastane çalışanları (hemşireler), şimik madde yapımında çalışanlar, elektrik ve metal işçileri, suyla çok temas edenler, inşaatçılar, boyacılar ve kuaförlerde sıklıkla görülmektedir.

El ekzemaları içinde yer alan iritan kontakt dermatit (IKD) eritem, hafif ödem ve deskuamasyonla karakterize bir inflamasyondur. Deriye temas eden şimik madde ile lipid bariyerin hasarlanması sonrası keratinositlerin bağları kopar ve transepidermal su kaybı ile birlikte deskuamasyon gelişir. Sitokinlerin salgılanması sonucunda T hücre aktivasyonu olur. Korozif bir ajanla ortaya çıktığında epidermal hücrelerde gelişen ani ölüm sonucunda kimyasal yanık ve hatta kutanöz ülserler gelişmektedir.¹⁰ Iritan kontakt dermatit oluşumunda birçok mekanizma rol oynamaktadır. Bunlar arasında bilinenler tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. İritan kontakt dermatit oluşumunda rol oynayan faktörler

Eksojen	Endojen
■ Deriye temas eden molekülün cinsi	■ Yaş
■ Temas süresi	■ İrk
■ Diğer iritanlarla birlikte olması	■ Seks
■ Çevresel faktörler	■ Yerleşim yeri
	■ Önceden var olan dermatit

İritan kontakt dermatit için tanısız bir test yoktur ve tanı çoğunlukla diğer deri hastalıklarının (özellikle allerjik kontakt dermatitin) dışlanması ve tutulan deri bölgesine bilinen bir iritanın temas anamnezine dayanmaktadır. El ekzemasına sebep olan ve meslekle ilgili olan ve olmayan iritanlar tablo 2'de sunulmaktadır.¹¹

Tablo 2. El ekzemalarında sorumlu iritanlar

Meslekle ilgili olanlar	Meslekle ilgili olmayanlar
<ul style="list-style-type: none"> ■ Sabun ■ Deterjan ■ Temizleyiciler ■ Solventler ■ Yağ çözücüler ■ Motor yağları ■ Yağlar ■ Katran ■ Saptanamayan şimik maddeler ■ Gemiisitler 	<ul style="list-style-type: none"> ■ İlaçlar ■ Gözlük camı tozu ■ Metaller ■ Plastikler ■ Reçineler ■ Mekanik travma ■ Kauçuk ekleri ■ Plastik reçineler ■ Bitkiler ■ Organik boyalar ■ Metal tuzları

IKD'nin birçok çeşitleri bulunmaktadır.¹²

1. Akut: Primer iritanla temas sonrası yapısal faktörlerden bağımsız olarak ortaya çıkan eritem, ödem, bazen vezikülasyon ve bülle karakterize bir tablodur. Temas kesilir kesilmez tam iyileşme görülür.

2. Akut gecikmiş: Şimik maddelerin (özellikle antralin) ilk temasından 12-24 saat sonra ortaya çıkar. Temasın 8-24 saat sonra ortaya çıktığından allerjik kontakt dermatitten ayrılması gerekir

3. Birikici: En sık görülen formudur. Derinin allerjen vasıflı maddeyle çok fazla teması ile gelişir. Bireysel faktörlere bağlıdır. Eritem ve artan kuruluğu hiperkeratoz, fissürleşme ve likenifikasyon takip eder. Bu form daha çok bayanlarda görüldüğünden "ev kadını dermatiti" olarak adlandırılır.

4. Travmatik: Termal hasar ve laserasyon gibi akut ve sık tekrarlayan travmalar sonrasında numuler ekzemaya benzer bir tablo gelişir ve genellikle uzun sürede iyileşir.

5. Püstüler ve akneiform: Metaller, katran, katı ve sıvı yağlar ile temas sonrası gelişen ve hem yapısal faktörlere hem de kimyasal maddenin yapısına dayanarak gelişen bir tablodur.

6. Eritemsiz: Şimik madde ile temas sonrası sadece stratum korneumda değişikliklere neden olarak gelişir.

7. Subjektif : Laktik asit gibi şimik maddelerin teması sonrası gelişen eritem olmaksızın sadece kaşıntı ve yanma ile karakterize tablodur. Patofizyolojisi tam bilinmemektedir ve en sık laktik asit teması ile ortaya çıkar.

Rietschel tarafından geliştirilen IKD kriterleri; başlıca tanısal kriterler, minör objektif kriterler ve diğer kriterler olmak üzere bölümlere ayrılır.¹³

Başlıca tanısal kriterler:

- Maküler eritem, hiperkeratoz veya vezikülsiyon üzerinde yerleşik fissürasyon
- Epidermiste donuk, yanık veya soyulmuş görünüm
- Sorumlu ajanı uzaklaşma ile hızlı iyileşme
- Tüm olası ajanlarla yama testi negatifliği

Minör objektif kriterler:

- Keskin sınır
- Çayır dermatitine benzer klinik görünüm
- Düşük yayılma olasılığı
- Konsantrasyonda veya temas süresindeki küçük farklılıkların deride büyük hasara sebep olduğunu düşündüren morfolojik değişiklikler

Diğer kriterler:

- İKD özellikle ellerde veziküllerle kendini gösterir
- Dishidrotik ekzematadaki morfoloji kontakt allerjenlerle de ortaya çıkabilir. İKD'in vezikül oluşturma olasılığı daha düşüktür
- İKD gelişen bölgeleri devamlı kaşıma alışkanlığı edinilenlerde ikincil olarak nörodermatit veya liken simpleks kronikus gelişebilir
- İyileştikten sonra yerinde skarlar ve hipopigmentasyon gelişir

El ekzemaları içinde yer alan diğer bir klinik tablo allerjik kontakt dermatittir (AKD). Duyarlı kişilerde allerjenin temas ettiği bölgelerde ortaya çıkan inflamatuvar bir reaksiyondur. Akut evresinde şiddetli kaşıntı ve eritemli zeminde palpe edilebilen vezikül ve büller görülür. Şubakut evrede kaşıntı azalırken eritem ve veziküller sebat eder. Son evrede ise kaşıntı minimuma iner, deskuamasyon, postinflamatuvar hiperpigmentasyon ve değişken derecelerde likenifikasyon tabloya hakim olur.¹⁴ AKD oluşumunu kolaylaştıran faktörler Tablo-3'de belirtilmiştir.

Tablo 3. Allerjik kontakt dermatitin oluşumunu kolaylaştıran faktörler

■ Derinin Durumu
■ Derinin inceliği
göz kapakları
kulaklar
boyun
genital bölge
■ Islaklık allerjen penetrasyonu kolaylaştırır (maserasyon, oklüzyon)
■ Kuru ve dermatitli deri tabloyu kolaylaştırır
■ Temas süresi:
Antijenik temastan 10 dakika sonra deri yıkanarsa, kontakt immün yanıt azalabilir. 30 dakika sonraki yıkama işlemi yanıtı etkilemez. Latent Dönem antijenik temas ile dermatit oluşumun ortaya çıkması arasında geçen süredir. İlk kontakt reaksiyonu temastan 24-48 saat sonra deri belirtisi gelişir. Tekrarlayan temaslardan 12-24 saat sonra deri belirtisi gelişir.

AKD patofizyolojik olarak 4 evreye ayrılmaktadır^{14,15}:

1. Afferent evre: Bu evrede deriye dıştan temas eden bir madde derideki makro-moleküllere bağlanarak hapten taşıyan bir kompleks oluşturur ve immunojen (antijen) gibi etki gösterir. Bu immün kompleks Langerhans hücreleri ile lenf nodlarına yönelir. Allerjen

sunan Langerhans hücreleri T lenfositleri tarafından tanınır. Aktive olmuş T lenfositleri ve keratinositler sitokin salgılar ve bunun sonucunda T hücre blast oluşumu ve proliferasyonu gelişir. Ardından T hücreleri perifere yayılmaya başlar.

2. Efferent evre: Bu evreye eksitasyon veya challenge evresi de denmektedir. Bu dönemde kontakt allerjenle ikinci kez karşılaşıldığında 24 saat içinde gelişen geç hücrenel hipersensitivite yanıtı ortaya çıkar. Antijen taşıyan Langerhans hücreleri ve makrofajlar epidermis, dermis ve bölgesel lenf nodlarındaki efektör T hücreleri tarafından tanınırlar. Bunu takiben blast transformasyonu ve sitokinlerin salgılanması ile klonal proliferasyon gelişir. Mast hücrelerinden salgılanan mediatörler de deri inflamasyonunda önemli rol oynar.

3. Rezolüsyon evresi: Bu dönem iyileşme fazıdır. Deri deskuame olur. Antijen parçalanır ve antijen sunan hücreler yıkılır. Baskılayıcı T hücreleri uyarılır. Makrofaj ürünleri ortaya çıkar.

Mesleklere göre el ekzeması sıklığı ve sebep olan allerjenler değişiklik göstermektedir. Bu özellikler tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Mesleklere göre el ekzeması sıklığı ve başlıca sorumlu allerjenler

Meslek	El Ekzeması Sıklığı (%)
■ Peynir imalatçısı	1
■ Fırıncı	60
■ Konfeksiyoncu	
■ Ahçı	
■ Kuaför	
■ İnşaatçı	1.1
■ Mermer ustası	51 (%13.9 Kobalt)
■ Öğretmen	Diluent hassasiyeti
■ Uçak imalatçısı	19 (Nikel, formaldehit, kolofoni, izotiazolinon)
■ Ev boyacıları	65
■ Ev temizlikçisi	25 (Nikel, formaldehit, kolofoni, izotiazolinon)
■ Balık çiftliği çalışanı	6.7 (p-terbutilfenol, formaldehit)
■ Eldiven kullananlar	65 (inek kılı)
■ Eldiven imalatçıları	25 (%6 lateks)
■ Bahçıvanlar	90 (formaldehit)
■ Metal işçileri	95 (krompati)
■ Kağıt kullananlar	86 (IKD), 71 (AKD), (%19 Nikel)
■ Laboratuvar teknisyenleri	6 değişik kağıda hassasiyet
■ Diğer teknisyenleri	Benzoil peroksit
	Kadmin klorid
	Metilmetakril
■ Tekstil sanayi	63 (mavi, portakal rengi boyalar)

AKD'in tanısında ve sorumlu allerjenin belirlenmesinde, iyileşmeyen ekzemalarda yama testi kullanılmaktadır. Yama testinin esas sınırlı bir deri alanında deneysel bir kontakt dermatit oluşturmaya dayanır.¹³⁻¹⁵ Akut ve yaygın dermatit tablosunda, antiinflamatuvar ilaç anamnezi varlığında ve bir önceki testen sonra en az 15 gün geçmeden yapılmamalıdır. Yama testi uygulamasında rutin olarak Avrupa Standart Serisi kullanılmakla beraber hastanın anamnezi

doğrultusunda kortikosteroidler, plastik serî, koruyucular, peru balsamı, vazelin, propilen glkol ve meslekî alerjenlerle de uygulanabilir. Hastanın kullandığı maddelerle yama testi yapılırken uyulması gereken kurallar vardır.¹² Örneğin kozmetiklerden uçucu ve iritan solventler içerenler (tımak cilası, maskara) ve aerosollerle yama testi yapılacağı zaman sulandırılmalıdır. Glysilerle yapıldığında deriye tatbik edilip iritasyon yapmayan bir flasterle kapatılmalıdır. Sabun ve deterjanlar sulandırılarak uygulanmalı ve sert cisimler ile test yapmanın zor olduğu ve sürtünmeye bağlı olarak artefaktlar gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

Yama testi değerlendirilmesi Avrupa ve Kuzey Amerika Kontakt Dermatit Çalışma Grubunun önerisiyle aşağıdaki kriterlere göre yapılmaktadır:¹⁶

48-72. saatlerde

- (-) Reaksiyon yok
- (?) Şüpheli reaksiyon: Test bölgesinde zayıf leke şeklinde hafif eritem.
- (+) Test alanında homojen eritem ve infiltrasyon/ birkaç papül.
- (++) Eritem, infiltrasyon, tek tek seçilebilen papül, vezikül.
- (+++) Eritem, infiltrasyon, birleşen veziküller.
- (IR) İritan reaksiyon

El Ekzemalarında Korunma

El ekzemalarında yaklaşımın en önemli bölümünü korunma kapsamaktadır. Hastanın hastalığını tetikleyici faktörleri ve bunlardan korunma yöntemlerini bilmesinin el ekzemasının atak sayısını ve şiddetini azaltmada etkisi büyüktür. El ekzeması olanlara şu önerilerde bulunulmalıdır:

- Ellerin ılık suda yıkanması. Yıkamadan sonra eller iyice durulanıp kurutulmalı. Eller kirlî ise parfüm, süfûr ya da katran içermeyen sabunlar kullanılmalı. Parmak araları özellikle temiz bir havlu ile iyice kurulanmalı. Eğer sabun kullanıldı ise takiben parfüm içermeyen bir nemlendirici sürülmeli
- Elleri yıkamak için düşük ısıda akan su tercih edilmeli. Suyun sertlik derecesi iritan kontakt dermatiti artırabilir
- Kuru derisi olanlar gereksinim karşılanıncaya kadar parfüm içermeyen nemlendiriciler kullanılmalı (Likit parafin/beyaz yumuşak parafin, nemlendirici merhemler). Deri düzeldikten sonra sıklığı azaltılabilir.
- Şampuanlara temas etmemeli gerekiyorsa plastik eldiven kullanılmalı
- Cilalar (metal, yer, ayakkabı, araba, mobilya) ile temas kesilmeli
- Çözücülerle (petrol, incelticiler, trikloretilen) temas kesilmeli
- Sitrîk asit içeren limon, portakal gibi meyvalar çıplak elle sıkılmamalı
- Saç losyonları, saç krem ve boyaları çıplak elle sürülmemeli
- Islak işlerde çalışmadan önce koruyucu eldivenler kullanılmalı
- Eldivenler sadece çok gerekli olduğunda ve mümkün olan en kısa süre kullanılmalı. Kullanım süresi 20 dk.yı geçmemeli. Daha çok PVC veya etilen vinil alkol kopolimer eldivenler tercih edilmeli ve sürtünme ve terlemeyi azaltmak için keten astarı olmalı. Bu eldivenler organik maddelerden korur

- Eldivenler haftada birkaç kez ters çevrilerek içi sıcak su altında yıkanmalı ve birkaç haftada bir yenilenmeli
- Koruyucu eldivenler sağlam, temiz ve içleri kuru olmalı
- İş yaparken ve elleri sabunla yıkarken yüzük çıkarılmalı. Yüzüklerin içleri iyice temizlenmeli
- İşyerinin önerileri doğrultusundaki dezenfektanlar kullanılmalı
- İş saatlerinde veya sonrasında nemlendirici sürün. Lipidden zengin, parfüm içermeyen ve allerjik potansiyeli düşük koruyucular içeren nemlendiriciler kullanılmalı
- Ev işi yaparken de dikkatli olunmalı, bulaşık yıkarken koruyucu eldiven giyilmeli, kışın soğukta eldivenle eller sıcak tutulmalı
- Bulaşık ve çamaşır makineleri yeni atakian önlemede yararlıdır. Deterjan tozunu kullanırken aracı kullanılmalı
- Derinin dirençli dermalit iyileştikten sonraki 4 veya 5 ay daha düşük seyrettiğinden bu önerilerin uygulanmasına devam edilmelidir

Örtücü Yağlar

El ekzemalarından korunmada örtücü yağların kullanımı önerilmektedir.¹⁸ Bu örtücüler tam koruma sağlamamaktadır. Bariyer kremler, el ekzeması oluşmasını önleyebilmek için günde 3 kez sürülmelidir. Son zamanlarda yağsız topikal silikon derivelere kullanılmaktadır ve bunların içinde en önemli madde dimetikan'dır. Bu madde deride koruyucu bir tabaka oluşturmaktadır. Kullanımda eldivenden önce bariyer krem sürülmesi önerilir. Bu örtücü yağlara iki örnek TheraSeal ve Marly skin'dir. TheraSeal silika içeren yağdır ve koruyucu özellik taşır. Marly skin ise kremli köpük şeklindedir. Stearik asit, propilen glikol, gliserol, dimetilpolisiloksan ve deodorant içerir. Görünmez bir stearin tabaka oluşturarak korumaktadır.^{12,13}

El Ekzemalarında Tedavi

El ekzemalarında tedavi topikal steroidli kremler, nikelden fakir diyet, düşük dozda sistemik immün baskılayıcılar, fototerapi ve Grenz ışın tedavisini kapsamaktadır.^{2,12,13} Akut ve kronik evrede kullanılan topikal kortikosteroidler iyileşme ile yerli nemlendiricilere bırakılır. Akut dönemde potent steroidler kullanılırken rebound fenomenini engellemek ve uzun süreli yan etkilerden kaçınmak için bir süre sonra düşük etkili steroidlere geçilir.¹⁹ Çok sayıda vezikül ve disseminasyon gelişirse ıslak pansumanlar, prednizon tedavisi 40-60 mg/gün 1 hafta süre ile ve topikal kortikosteroidler günde iki kez kullanılmalıdır. Topikal steroidler sitokin salgılanmasını ve Langerhans hücre sayısını azaltarak etki etmektedir. Bu tedaviye yanıt yoksa kullanılan topikal kortikosteroidlere hassasiyet %1-4 (en az bir maddeye karşı) gelişebileceği unutulmamalıdır.²⁰ Sekonder enfeksiyon varsa sistemik antibiyoterapi tedaviye eklenir. Sedasyon yapan antihistaminikler ve Doksepin (Sinequan 10 mg, 3x1) bu etkilerinden yararlanmak amacıyla kullanılabilir.

Kronik olgularda nemlendiriciler devamlı kullanılmalı ve vazelin özellikle el nemli iken sürülmelidir. Topikal kortikosteroidler günde iki kez uygulanırken gerekirse okluzyon şeklinde kullanılmalıdır. Dirençli olgularda PUVA veya UVB tedavisi ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir.²¹⁻²³ UVB ve banyo PUVA benzer etkili olmakla birlikte Langerhans hücre sayısının azalmasında ve dermatitin düzelmesinde PUVA daha etkili bulunmuştur.²¹ UVA1 tek başına 40 J/cm2 dozlarında

etkili olabilir.²² Fototoksiste kullanılan solusyon ve ışık dozuna bağlı olarak değişmektedir. 0,25 J/cm² dozla başlanıp, haftada bir 0,25 J/cm² artırarak yapılan tedavide daha az fototoksiste sağlanabilir (23). Her iki tedavi yöntemi ile çok az sayıda bilgi birikimi bulunmaktadır.

Grenz ışın tedavisi hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Langerhans hücre sayısını azaltarak etki eder. Haftalık 200-cG (centigrey) dozlarda toplam 800-1000cG verilir ve tedavi 6 ay sonra tekrarlanabilir. Bazı araştırmacılar yaşam boyunca 5000cG geçilmemesini önermektedir. Tedavi sonrası hafif eritem ve hiperpigmentasyon gelişebilir. Bu tedavi ile kanser gelişme riski düşüktür ve kullanılan doz ve kombine tedavilerle ilişkilidir.²⁴

Dirençli olgularda denenen diğer tedavi yöntemleri düşük doz metotreksat, azatiyopurin, siklosporin gibi immun baskılayıcıların kullanımı, düşük nikel içeren diyet uygulanması ve özellikle nikel duyarlılığı saptananlarda Disulfiram (Antabuse) önerilmesidir.^{2,12}

Topikal olarak uygulanabilecek ve gelecek vaat eden yeni immun baskılayıcı ajanların geliştirilmesi ile el ekzemalarında tedavinin kolaylaşacağını umut ediyoruz.

Kaynaklar

1. Cronin E. Hand Eczema. In Rycroft RJG, Menne I, Froch PJ, Baneza C, eds. Textbook of Contact Dermatitis. Berlin:Springer-Verlag; 1992:207-218
2. Elston CDM, Ahmed DDF, Watsky KL, Schwarzenberger K. Hand dermatitis. J AM Acad Dermatol 2002; 47:291-299
3. U LF, Wang J. Contact hypersensitivity in hand dermatitis. Contact Dermatitis 2002;47:206-209
4. Meding B, Swanbeck G. Occupational hand eczema in an industrial city. Contact Dermatitis 1990; 22:13-23
5. Nelthercott JR, Holness DL, Adams Bebito DV, DeLeo VA, Emmett EA ve ark. Patch testing with a routine screening tray in North America 1985 through 1989: I-III. Am J Contact Dermatol 1991;2:122-9. 130-4,198-201
6. Nelthercott JR, Holness DL, Adams Bebito DV, DeLeo VA, Emmett EA ve ark. Patch testing with a routine screening tray in North America 1987 through 1989: IV. Occupation and response. Am J Contact Dermatol 1991;2:247-54
7. Smith HA, Burdorf A, Coentjans PJ. Prevalence of hand dermatitis in different occupations. Int J Epidemiol 1993;22:288-93
8. Smith HR, Armstrong DK, Wakelin SH, Rycroft RJ, White IR, MacFadden JP. Descriptive epidemiology of hand dermatitis at the St. Johns contact dermatitis clinic 1983-97. Br J Dermatol 2000; 142:284-7
9. Şingeni L, Lapomarda V, Lisi P. Occupational hand dermatitis in hospital environments. Contact Dermatitis 1995; 33:172-6
10. Hogan D. Contact Dermatitis. infant. eMedicine Journal
11. Antezona M, aiker F. Occupational contact dermatitis. Immunol Allergy Clin N Am 2003;23:269-90
12. Krasheva M, Kehren J, Ducluzeau MT, Sayag M., Dupuis M, Karitakis J, Nicolas JF. Contact Dermatitis II. Clinical aspects and diagnosis. Eur J Dermatol 1999;2:144-60
13. Rietschel RL, Fowler JF Jr: Fisher's Contact Dermatitis, 4. baskı Lippincott Williams & Wilkins; 1995.
14. Krasheva M, Kehren J, Ducluze MT, Sayag M, Cacciapuoti M, Akiba H, Descotes J, Nicolas JF. Contact Dermatitis I. Pathophysiology of contact sensitivity. Eur J Dermatol 1999;9:65-77
15. Kimber I, Dearman RJ. Allergic contact dermatitis: the cellular effectors. Contact Dermatitis 2002; 46:1-5
16. Bruynzeel DP, Andersen KE, Camarasa JG, Lachapelle JM, Menne I, White IR. The European standard series. European Environmental and Contact Dermatitis Research Group (EEDDRG). Contact Dermatitis 1995;33(3):145-8
17. Agner T, Held E. Skin protection programmes. Contact Dermatitis 2002;46: 253-256
18. Grunewald AM, Glaar M, Gehring W, Kleesz P. Efficacy of barrier creams. Curr Probl Dermatol 1995; 23:187-97
19. Drake LA, Damer W, Goltz RW, Graham GF, Lewis CW, Pariser DM ve ark. Guidelines of care of contact dermatitis. J AM Acad Dermatol 1995; 32:109-13
20. Balisita DV. Allergic contact dermatitis to topical glucocorticoids. Cutis 1993; 52: 291-4
21. Rosen K, Jonell M, Moberger H, Rosdahl. Epidermal Langerhans cells in chronic eczematous dermatitis of the palms treated with PUVA and UVB. Acta Derm Venereol 1989; 69:200-5
22. Schmidt T, Aback D, Boeck K, Mempel M, Ring J. UVA1 irradiation is effective in the treatment of chronic vesicular dyshidrotic hand eczema. Acta Derm Venereol 1998; 78:318-9
23. Zemstov A. Treatment of palmo-plantar eczema with bath PUVA therapy. J Am Acad Dermatol 1998; 38:505-6
24. Edwards EK Jr, Edwards EK Sr. Grenz ray therapy. Int J Dermatol 1990; 29:17-8

PLANTAR VERRUKALARDA TEDAVİ

Prof. Dr. Fezal Özdemir

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, İzmir

Verrukalar kalın, hiperkeratozik lezyonların oluşumuyla karakterize benign, epitelial tümörlerdir. Verrukalardan sorumlu ajan, human papilloma virus (HPV), çift sarmallı bir DNA virüsüdür. Virus partikülleri epitelin bazal tabakasında bulunur, ancak sadece iyi-diferansiyel, süperfisyel tabakada çoğalırlar. Bunu izleyen hücreyel proliferasyon, verrukaların karakteristik morfolojisini oluşturur.¹

Çeşitli veruka tipleri içinde yer alan plantar verrukalar HPV-1, 2, 4 veya nadiren diğer tipler (HPV-57, 63) ile oluşurlar.^{1,2,3} Çoğunlukla topuk veya metatars başı gibi bası noktalarında gelişirler ve çeşitli klinik şekillerde görülürler.² Soliter veya yaygındırlar.⁴ Tipik görünümüleri kaba, keratozik yüzeyle, keskin sınırlı, yuvarlak bir lezyon şeklindedir.² Multipl lezyonlar bir araya gelip birleştiğinde "mozaik veruka" olarak isimlendirilirler. Bunlar çoğunlukla yüzeyle, yassı, asemptomatik plaklardır.^{1,3,4}

Verrukaların "mymecia" olarak isimlendirilen şekli plantar bölgede de görülebilmektedir.³ Bunlar derin, endofitik ve ağrılı olup, epidermiste sınırlı görünümlelerinden çok daha derinlere uzanırlar.^{1,3}

Tedavileri oldukça problem yaratan verrukalarda değişik alternatifler olsa da hiçbiri tam çözüm getirmemiştir. Ayrıca küçük, izole plantar verrukalarda, hatta büyük mozaik tipte bile spontan regresyon bildirilmiştir.¹ Bu nedenle sadece bası noktalarında lokalize olan ve ağrılı olan plantar verrukalar tedavi edilmelidirler.^{1,3} Hangi tedavi metodu kullanılırsa kullanılsın, verrukalarda %5-10 nöks görülür. Bu nöksler bazen lezyonun tam olarak çıkarılamamasına, bazen de tedavi alanının yakınında bulunarı, normal görünümüli skuamöz epitelde mevcut gizli HPV infeksiyonuna bağlanmıştır.⁵ Sonuçta hiçbir tedavi şekli tam başarılı olmadığına göre, tedavi seçimi lezyon sayısına ve tipine, önceden denenmiş tedavi şekillerinin bilinmesine, hasta motivasyonuna ve hekimin deneyimine göre değişecektir.¹ Ayrıca tedavi sonucunda oluşabilecek plantar sikatrissin sabit bir ağrı yaratacağı da şartlara göre dikkate alınmalıdır.^{3,5}

En sık kullanılan tedavi şekilleri virus ile infekte epidermisin topikal preparatlar veya cerrahlı yaklaşımlarla yıkımdır. Epidermis gelişimini modifiye etmeyi veya immün cevabı stimüle etmeyi hedef alan diğer tedavi şekilleri de ya topikal ya da sistemik yaklaşımı gerektirir.³ Bu alternatifler şöyle sıralanabilir:

I. Destrüktif metodlar

A. Kimyasal

1. Salisilik asit
2. Formalin veya glütaldehit
3. Kantaridin
4. Kostikler

B. Cerrahi yöntemler

1. Elektrodesikasyon-küretaj, eksizyon, künt diseksiyon
2. Kriyocerrahi
3. Lazer cerrahisi
 - a) Karbondioksit lazer
 - b) "Pulsed dye" lazer
 - c) Diğer lazer tipleri

C. Fotodinamik tedavi

II. Immunolojik yaklaşımlar

- A. Kontakt immunoterapi
- B. İmiquimod
- C. İnterferon

III. Kemoterapötik yaklaşımlar

- A. Podofilin
- B. Bleomisin
- C. 5-Fluorourasil

IV. Diğer tedavi yöntemleri

- A. Antiviral tedavi (cidofovir)
- B. Radyoterapi
- C. Psikolojik metodlar
- D. Homeopati

I. Destruktif Metodlar

A. Kimyasal

1. Salisilik Asit

Salisilik asit ile uygulanan keratolitik tedavi, plantar verrukalarda konservatif, inisiyal tedavidir. Oldukça etkilidir ve sikatrıs oluşturmaz. ancak 2-3 ay gibi ısrarlı uygulama gerektirir.^{5,7} Tedavi başarı oranları basit plantar verrukalarda % 70-80,¹ %84,^{2,8} mozaik tipte ise %45,^{2,8} %66¹ olarak bildirilmiştir.

Tedavi edilecek alan önce debride edilir ve ardından keratin tabakasının yumuşatılması için sıcak suda bekletilir.¹ Sonra %10-40^{1,6,7} gibi değişen oranlarda salisilik asit, genellikle fleksibl kollodion bazında ya da flaster şeklinde uygulanır. Her ikisinde de gevşeyen keratin, pembe deri ortaya çıkana kadar femizlenmelidir.⁵

Mozaik verrukalarda daha çok flaster uygulaması tercih edilir.^{5,6} Verruka çapında kesilen salisilik asitli flaster (%40) yapıştırılarak uygulanır² ve 24-48 saat sonra çıkarılıp, yumuşayan doku debride edilerek, yenisiyle değiştirilir.^{1,5} Bu tedavi birkaç hafta sürer, ama hem etkindir hem de salisilik asit ve laktik asit kombinasyonu olan tentürlerden daha az iritandır. Ağrı varsa çabuk geçer, çünkü ilk birkaç günde keratin tabakasının çoğu giderilmiş olur.⁵

Fleksibl kollodion bazındaki uygulamalarda ise bir damla solusyonun damlatılıp kuruması beklendikten sonra, verrukanın tüm yüzeyi kaplanıncaya kadar solusyon ilave edilir.⁵ Salisilik asidin bu tarz tentür uygulamalarına, laktik asit ilave edilebilir.^{2,4}

Salisilik asit gibi keratolitik ajanlar kriyoterapi ile birlikte kullanılabilir.⁴ Van Brederode ve ark, hasta tarafından günlük %70 salisilik asit uygulamasını, kriyoterapi ile kombine ederek hastaların %86'sında verruka eradikasyonu sağlamışlardır.⁹

2. Formalin veya Gluteraldehit

Formaldehit türevi olan formalin ve gluteraldehit özellikle plantar ve mozaik verrukaların tedavisinde değer taşır.¹ Bilhassa çocuklarda kullanılmıştır.¹⁰ Etkilenen bölge %4 formalinin sudaki solusyonunda, 30 dakika süreyle banyo şeklinde tutulur veya %10'luk formaldehit yada %10'luk gluteraldehit direkt verruka üzerine uygulanır. Bu süreç dehidratasyon ile sertleşip fikse olan doku giderildikten sonra her gün tekrarlanır.¹ Formalin ve gluteraldehitin virüsidal özellikleri de bu tedaviye katkıda bulunur. Uygulama sonrasında verrukanın yüzeyindeki sertleşme gluteraldehitin deri içinde kurummasına bağlıdır.²⁻¹⁰ Sonuçta bu debris verruka dokusundan yavaş yavaş düşmeye başlar. Nihayi şifa 3 ayda tamamlanır.¹⁰ %72,^{2,10} %80¹ oranlarında başarılı bulunan bu tedavi şeklinde kuruluk, fissür oluşumu, kontakt hassasiyet ve gluteraldehite bağlı deride geçici olan kahverengi boyanma gibi yan etkiler bildirilmiştir.¹ Ancak 1996 yılında Prigent ve arkadaşlarının bir olguda bildirdikleri gluteraldehite sekonder gelişen kutanöz nekroz, olguya önceden uygulanan sıvı azot tedavisini predispozan faktör olduğu bildirilmişse de¹¹ dikkat çekicidir. Ayrıca kaza ile yutma sonucunda santral sinir sistemi depresyonu, metabolik asidoz ve gastrointestinal sistemde koroziv hasar olabileceğinden, özellikle çocuk hastalar için uygulamanın, hekim denetiminde yapılması önerilmektedir.¹

3. Kantaridin

Kınkantaflılardan (coleopteres heteromeres) türetilmiş bir ajan olup, mitokondri hasarı ile akantoz ve bül farmasyonuna neden olur.¹ Kullanımı kolay ve özellikle perıngual ve plantar verrukalarda sıklıkla etkindir.⁶

Plantar verruka bistüri ile debride edildikten sonra %0.7'lik konsantrasyonda kolloidal bazında, birkaç gün-1 hafta, oklüzyon şeklinde uygulanır.¹ Eğer şiddetli yanma, ağrı olursa yapıştırıcı örtü kaldırılmalı ve uygulama alanı yıkanmalıdır. Genellikle oluşan bül 10 günde regresyon ile deskuame olur ve sikatrıs bırakmaz. Ancak geride kısmi bir verruköz alan kalırsa, yine debride edilip 1-4 haftalık aralarla kantaridin uygulaması yinelenir.⁶

4. Kostikler

Monoklor asetik asit, triklorasetik asit gibi³ çeşitli asit uygulamaları plantar verrukaların tedavisinde, yıllarca başarıyla kullanılmıştır. Bazen İnisiyal tedavi şeklinde, arasıra da diğer tedavileri takiben nüks eden olgularda denenmiştir.⁵ Keratolitik tedavilerde olduğu gibi tekrarlayan uygulamalar gerektirir. Aşırı kallöz doku soyulup, çevre doku vazelin ile korunduktan sonra, lezyonun tamamı asit ile kaplanarak sivri bir kürdan ile leze dokuya penetre olması sağlanır. Bu işlem 7-10 günde bir tekrarlanır, ancak evde uygulanması tehlikeli olduğundan hekim yardımı gereklidir.⁵

B. Cerrahi

1. Elektrodesikasyon-Küretaj, Eksizyon, Künt Diseksiyon

Katerizasyon veya künt diseksiyon ile uygulanan cerrahi destrüksiyon, nonsikatrısyel teknikler başarısız olduğu zaman uygulanmalıdır, çünkü plantar sikatrıs kalıcı bir ağrı yaratır.^{3,7} Künt diseksiyon tekniği, örneğin ince bir komedon çıkarıcı ile uygulanabilir,² ancak bu işlem az

sayıdaki plantar verrukalar için seçilebilir.⁴ Leze doku lokal anestezi ile küret yada bistüri yardımıyla çıkarıldığında ise rekürrens ve ağrılı sikatris olasılığı yüksektir.^{4,4} Ayrıca yara kapanma problemi de mevcuttur.¹ Bunlar içerisinde künt dizeksiyon, elektrodesekasyon-küretaj veya eksizyona göre daha üstündür.⁵ Çünkü normal doku yıkımı minimal olduğundan, daha hızlı ve etkili olabilir.^{5,12}

2. Kriyocerrahi

Topikal ajanlara cevap vermeyen plantar verrukalar için, kriyoterapi mükemmel bir ikinci basamak tedavi şeklidir.¹³ Kriyojenler içinde en sık kullanılan sıvı azottur.^{2,4} Kriyoterapinin etki mekanizması infekte hücreleri dondurarak hücre membranını ve organellerini irreversibl şekilde hasarlamaktır,¹ Ancak HPV'nin kendisi soğuktan etkilenmez,^{1,4} hücre dışına çıkarak immunoolojik bir cevap oluşturur.¹³

Sıvı azot genellikle mozaik tipte açık sprej ile, izole plantar verrukalarda ise leze bölgeyi kapsayacak şekilde özel biçimlendirilmiş probalar ile uygulanabilir. Öncelikle kalın keratin giderildikten sonra, lezyon çevresinde 1-2 mm'lik buz halkası oluşuncaya kadar dondurma işlemine devam edilir. Bu süreç geniş plantar verrukalarda 30-60 sn sürebilir.¹ Buz topu eridikten sonra uygulanacak ikinci bir donma siklusu (donma-erime-donma tekniği) tedavi başarısını artırır.^{1,2,14} Lezyon 2-3 haftalık intervallerle kontrol edilmeli^{4,5} ve tamamen yok edilinceye kadar işlem tekrarlanmalıdır.⁵

Buckley 505 plantar verrukada sıvı azot-açık sprej tekniğiyle uyguladığı kriyocerrahi ile 467 verukada (%92.5) tam şifa elde etmiştir. Bunların %83.5'i tek uygulama, %6'sı 2 uygulama, %3'ü ise 3 kez uygulama gerektirmiştir.¹⁵

Plantar verrukalarda kriyoterapi ağrılı, hemorajik bül formasyonuna neden olabilir^{1,7} ve hareketleri kısıtlayabilir.⁵ Dikkat edilmesi gerekli bir husus da bül sıvısıyla temas etmemektir. Çünkü bu virus yayılımına neden olabilir.¹ Sonuçta kriyoterapi plantar verrukalarda lokal anestezi gerektirmemesi,^{6,7} hemen hiç sikatris bırakmaması,^{2,6,7,15} hızlı ve basit uygulanımı ile güvenli ve etkili bir tedavi şeklidir.^{15,16}

3. Lazer cerrahisi

Birinci basamak tedavi seçeneği değildir. Ancak diğer tedavi yaklaşımlarının başarısız olduğu olgularda alternatif olabilir.⁶

a) Karbondioksit lazer

Onbin altıyüz nm dalga boyunda infrared ışınımı sağlar. Infrared ışını su tarafından kuvvetle emilir ve böylece hızla ısınma ile intraselüler suyun buharlaşması nihayî doku yıkımına neden olur. Verrukaların tedavisinde geleneksel kontinü-akım veya süperpulse karbondioksit lazer kullanılabilir. Bir kere dermoepidermal ayrışmaya ulaşıldıktan sonra, geri kalan lezyonlu doku ıslak gaz bezi ile veya dermal küret ile giderilmektedir.¹⁷

HPV, klinik olarak görülebilen verrüköz dokunun 1cm uzağında bulunabildiği için, CO₂ lazer ile elde edilen buharlaşma sadece viral yükü azaltır. Geri kalanları, hastanın immun sistemi kontrol eder. Bu yüzden klinik olarak görünür verrüköz dokunun çevresinde 3-5mm'lik normal görünümü epidermis alanının da buharlaştırılması tavsiye edilmektedir.¹⁷

Plantar verrukalarda kalın stratum korneum ve verrüköz doku üzerinde sıklıkla gelişen ilave kallus, CO₂ lazer ile etkin bir şekilde buharlaştırılırken, yıkım derinliği de kontrol edilebilmektedir. Multipl plantar verrukalarda ideal olan, anestezinin sinir bloğu ile yapılması, bir seansta tüm verrukaların tedavi edilmesidir. Her iki ayakta lezyonu olan hastalar için pratik yaklaşım, hasta mobilitesini engellemek için öncelikle bir ayağın ele alınmasıdır.¹⁷ Belirgin postoperatif ağrı^{1,17} ve sikatris^{2,3,17} oluşumu söz konusudur. Ayrıca HPV partikülleri hasta ve cerrahi ekip için potansiyel olarak infeksiyöz olduğundan, bir egzost sistemine ve çift-maskeye gereksinim vardır.⁴

Tedavi başarı oranları inatçı plantar verrukalar için %56-81 olarak bildirilmiştir.^{3,17} S. Takac ise 4 yıllık hasta materyelinde, CO₂ lazer ile buharlaşma ve verru tabanının rezeksiyonu kombinasyonu ile iyi sonuçlar elde etmiş ve bu tedavi şeklinin avantajlı olduğunu bildirmiştir.¹⁸ Ancak verrukalar tedaviden 1 yıl veya daha sonra nüks edebildiklerinden ve takip süreleri de genellikle 1 yıldan az olduğu için, CO₂ lazer tedavisinin verrukalardaki etkinliği kesin değildir.¹⁷

b) "Pulsed dye" Lazer

Beşyüz seksenbeş nm dalga boyundaki pulse ışınım veren bu tip lazerler, verrukalarda mevcut süperfisyel dilate kapillerleri hedef alır. Damar yapısının lazer enerjisinden seçici olarak etkilenmesi ve ardından gelen termal enerji birikimi ile lezyonda yıkım meydana gelir. Lazer ışık penetrasyonunu artırmak için küretaj tavsiye edilmektedir. Sonrasında çift veya üçlü pulseler 7-mm'lik spot çapında ve 8-10 J/cm²'lik bir enerji ile uygulanır. Görünür verrukanın 2 mm ötesine uzanacak şekilde tedavi genişletilir.¹⁷ 2-3 hafta aralarla birkaç tedavi kürü gerekebilir.^{3,17} Plantar verrukalar için lokal veya sinir-bloğu anestezisi gerekir. Tedavi sonrasındaki birkaç saatte buz uygulaması tavsiye edilir.¹⁷ Sonuçta 2-3 hafta içinde düşecek olan krut oluşur.^{3,17} Rezidüel sikatris olsa bile minimaldir.¹⁷

Pulsé dye lazer ile bildirilen tedavi sonuçları başarısız,¹⁹ %72,²⁰ %70,1,²¹ %76,1²² başarılı olmak üzere değişmektedir. Plantar verrukalarda Kauvar ve ark. %84 oranında temizlenme elde etmişler.¹⁷ Ross ve ark. ise %48 oranında tam cevap gözlemişlerdir, ancak plantar verrukalardaki cevabın diğer lokalizasyonlara göre en kötüsü olduğunu bildirmişlerdir.²³ Sonuç olarak bu konuda ileri çalışmalara gereksinim vardır.²³

c) Diğer Lazer Tipleri

Diğer lazer tipleri ile yapılan literatür çalışmaları erbium:yitrium-aluminum-garnet (Er:YAG) lazer ile plantar verrukalarda önemli relapslar olduğu ve ek tedavi gerektiği,²⁴ Nd:YAG lazer hipertermi tedavisiyle ise 25 adet plantar verrukada tedavi sonrası alınan biopsilerin hiçbirinde in situ hibridizasyon tekniği ile HPV DNA'sına rastlanılmadığı²⁵ şeklinde çelişkilidir.

C. Fotodinamik Tedavi (PDT)

Bir fotokemoterapi şekli olan PDT'nin etki mekanizması, fotosensitizörün (PS) ışık ile aktivasyonu sonucu oluşan reaktif oksijen radikallerinin, esansiyel hücre komponentlerini irreversibl biçimde okside ederek, doku hasarı ve nekrozu oluşturması esasına dayanır.²⁶

Verrukalarda PDT'nin etkinliği, yukarıda açıklandığı üzere infekte keratinositlerin destrüksiyonuyla doku hasarı yanı sıra, PDT'nin antiviral etkisiyle de olabilir. Çünkü PS'lerin virus yüzey glikoproteinlerine

bağlanarak infeksiyöz siklusu sınırlandırdığı bildirilmiştir.²⁷ Ancak bu konuda plantar verrukalar ile yapılan çalışmalar sınırlıdır. Stender ve ark. içlerinde plantar verrukaların da yer aldığı inatçı, el-ayak lokalizasyonlu 250 verrukada, uyguladıkları topikal ALA-PDT yöntemini ümit verici bulmuşlardır.²⁸ Yine Fabbracini ve ark. 64 adet plantar verrukada küretaj sonrası %20 ALA ile uyguladıkları PDT' de %75 şifa gözeleşmişler ve bu yöntemin plantar verrukalarda alternatif bir tedavi olduğunu belirtmişlerdir.²⁹

II. Immunolojik Yaklaşımlar

A. Kontakt immunoterapi

Kontakt sensitize edici ajanlar verrukalarda spontan iyileşmeye neden olan anti-HPV immunitesini kuvvetlendirir. Bu ajanların etki mekanizması, verrüköz dokuda T4 lenfositlere antijen sunumunu gerektiren geç tip hipersensitivite reaksiyonu başlatması ve sitotoksik T lenfositlerin indüksiyonuyla HPV infekte hücrelerin öldürülmesi esasına dayanır.³⁰ Bu immunoterapi mekanizmalarıyla ilgili çeşitli teoriler vardır: Bu ajanlar viral antijenlerle kompleks oluşturan bir hapten vazifesi görerek HPV-spesifik antijen prezentasyonunu ve immun cevabı indükler. Başka bir alternatif de bu güçlü allerjenler nedeniyle üretilen sitokinlerin nonspesifik, antiviral etkisi vardır. Verrukaların yok olmasındaki muhtemel bir mekanizma da antikor-bağımlı hücresel-ayarlı sitotoksitenin ortaya çıkmasıdır.³⁰

Kontakt immunoterapi, ilk kez güçlü bir topikal sensitize edici ajan olan dinitroklorobenzen (DNCB)' in kullanımı ile başlamıştır.^{2,3,7,30} Birçok çalışmada veruka tedavisinde başarılı bulunmasına rağmen, mutajenik olduğunun belirlenmesi klinik kullanımını sınırlandırmıştır.^{5,7,30} Difenil-siklopropanon da veruka immunoterapisinde başarılı bulunan başka bir sensitizan ajandır.^{2,5,7,30} Inatçı verrukalarda %45-62 oranında başarı bildirilmiştir.² Ancak minimal bir ışıkta bile hızla fotoinaktif olması ve ciddi lokal yan etkilere (ağrı, bül, jeneralize ekzema, lenfadenopati) sahip olması söz konusudur.^{2,30}

Skuarik asit dibüflesler (SADBE) aynı şekilde etkin, ancak çok daha iyi tolere edilen güçlü bir sensitize edici ajandır.^{2,30,31,32} Silverberg ve ark. SADBE ile çocuklarda uyguladıkları verruka tedavisinde % 58'lik bir başarı elde etmişlerdir.³⁰ Ancak bu çalışmada dikkat çekici olan 10 plantar verrukanın 9'unda şifa sağlanmış olmasıdır. Böylece plantar yerleşimde %90'a varan bir başarı söz konusudur. Ön kolda %2'lik SADBE ile sensitizasyon oluşturduktan sonra, %0.2 konsantrasyondaki SADBE' yi verrukalar üzerine, haftada 3 kereden başlayarak, haftada birer gün artırarak her gece uygulamaya geçecek şekilde, 3 ay süreyle uygulamışlar ve bu tedavi şeklinin güvenilir, oldukça hızlı, ağrısız ve etkin olduğunu bildirmişlerdir.³⁰ Sonuç olarak kontakt immunoterapi için bugün seçilmesi gereken en uygun ajan SADBE'dir.

B. İmiquimod

İmidazokinolin' lerden olan imiquimod immun cevabı modifiye edici bir ajan olup, lokal bir interferon-alfa (INF- α) indüleyicisidir.⁴ Genital verrukaların tedavisinde güvenilir ve etkin olduğu gösterilmiştir.³³ Bu endikasyonu FDA tarafından da onaylanmıştır.³⁴ İmiquimod'un %5'lik kremi genellikle haftada 3 kez lezyonlu bölgeye uygulanır ve 6-10 saat sonra yıkanır. Uygulama 2-3 ay sürebilir.⁴ Son zamanlarda genital bölge dışındaki verrukalarda da uygulanmaktadır. Plantar

verrukada etkinliği 15 yıldır süregelen inatçı bir olguda başarılı oluşuyla dikkat çekicidir.³⁵ Yine Stone ve Bikowski %5 İmiquimod kremli plantar verukalarda okluzyon ile kullanmışlardır.³¹ İmiquimodun IFN- α nedeniyle oluşturduğu antiviral, antiproliferatif etkisi yanısıra, HPV spesifik immün hafızaya neden oluşu, verruka nüksünün önlenmesi yönünden büyük önem taşır. Ancak plantar verukalardaki etkinliğinin ispatlanması için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

C. İnterferon (IFN)

IFN' ların verruka tedavisinde kullanımları hala deneysel safhadadır.² Antiviral, antiproliferatif ve immünmodulator etkileri olan interferon ailesinin verukalardaki etkisinin, bunlardan hangisiyle olduğu tam anlaşılamamıştır.³⁴ Ancak bu tedavinin sadece supresif olduğu düşünülmektedir.³ Çünkü bu konuda yapılan çalışmaların çoğu yüz güldürücü değildir.² Olumlu bildiriler genellikle doğal INF- α ile olmuştur. İnatçı verruka vulgaris ve plantariste, intralezyonal doğal INF- α enjekte edilen 12 hastanın 11'inde şifa gözlenmiştir.³⁶ Yine palmo-plantar yerleşimli verukalarda iğnesiz enjektörle uygulanan doğal INF- α . 22 hastanın 16'sında (%73) başarılı olmuştur. Haftada 2 kez, minimum 8 hafta sürdürülen tedavide, 10 aylık takipte %81 olguda nüks görülmemiştir.³⁷

Sonuç olarak yan etkileri (grip benzeri semptomlar, kemik iliği supresyonu),¹ pahalı oluşu ve hala deneysel safhada oluşu kullanımını sınırlandırmıştır.

III. Kemoterapötik Yaklaşımlar

A. Podofilin

Bitkisel türevli bir resin olup çeşitli sitotoksik bileşikler içerir. Mitoz sırasında kromozom dizilimini bozarak sitostatik etkisini gösterir.² Ayrıca mikrosirkülasyonu da bozarak verukalarda etkili olur.¹ Mukozal yüzeyler kolayca etkilendiği için sıklıkla anogenital verukaların tedavisinde kullanılmasına rağmen,^{1,2,4} plantar verukalarda da başarılı bulunmuştur.^{1,2} Keratin tabakası temizlendikten sonra likid parafin bazında, %25 oranında hazırlanan podofilin verruka yüzeyine tatbik edildikten sonra, 1 hafta süreyle okluzyon uygulanır.² Aynı şekilde, podofilinin pürifiye şekli olan podofilotoksin de %0.5'lik alkolik solusyon şeklinde uygulanabilir.¹ Bu süreç gerekirse haftalık kürler şeklinde tekrarlanabilir. Bu yöntemle % 80-90 başarı oranı bildirilmiştir.^{1,2} Yan etkileri ağrı, bül yada apse oluşumu ve olası sistemik emilime bağlı kusma, diare, karaciğer hasarı, böbrek yetmezliği, koma, periferik nöropati, kemik iliği supresyonu ve ölüm şeklinde sıralanabilir. Gebelikte de kontrendikedir.^{1,2}

B. Bleomisin

Intralezyonal bleomisin uygulaması, diğer tedaviler başarısız olursa düşünülmelidir.^{12,38} Etkin bir yöntem olmasına rağmen hala araştırılan bir tedavi şeklidir.⁷ Bleomisin antineoplastik etkisini hücreli DNA'ya bağlanarak, timidin birleşmesine engel oluşuyla gösterir.

Bleomisinin ünite yada miligram şeklindeki dozları, direkt verruka içine enjekte edilir. 1 mg, 1.5 ünite içerir. Genellikle 5 mm'den küçük çaplı verukalarda 1 mg/ml konsantrasyonundaki bleomisin sülfat 0.1 ml, daha büyüklere 0.2 ml kullanılır.^{2,3,7} Bir seansta 3 ml aşılmamalıdır.⁸ Enjeksiyonlar çok ağırlı olup, öncesinde ya da enjeksiyonla birlikte anestezi yapılmalıdır.² Bazen ağrı 24-72 saat sürebilir.³ Gelişen hemorajik krut 2-3 hafta sonra düşer.^{2,3,7} Çoğunlukla 1 yada

2 enjeksiyonda cevap alınır.⁷ Sistemik ilaç emilimi olabileceği için hamilelikte kullanılmamalıdır.⁹

Palmer ve plantar rezistan verrukalarda yeni bir bleomisin enjeksiyon tekniği kullanılmıştır. Topikal anestetik bir krem uygulanmasından sonra, veruka üzerine 1 mg/ml bleomisin solusyonu damlatılarak çatallı vaksinasyon iğnesiyle multipl iğne delikleri açılıp, ilacın emilmesi sağlanmıştır. Ortalama 4 kez tedavi sonucunda %92 oranında başarı elde edilmiştir.³⁹ Ayrıca tedavi edilen sahaların dışında da rezolusyon oluşması sistemik emilime, tetiklenen immün cevaba yada plasebo etkiye bağlanabilir. Plantar verrukalarda bleomisin ile cevap oranları %50-70,¹ %47-99,⁷ %48⁵ ve özellikle mozaik tipte %65.4¹⁰ olarak bildirilmiştir.

C. 5-Florourasil (5-FU)

Floru bir pirimidin türevi olan 5-FU hızla proliferen alan dokularda nekroz oluşturur.⁷ DNA ve RNA sentezini inhibe ederek hücre yıkımı yapar. Plantar verrukaları %92 oranında elimine ettiği gösterilmiştir. Ayrıca lazer eksizyonuna ek tedavi olarak da önerilmektedir.¹ Ancak plantar verrukalarda kullanımı ile ilgili yeterli çalışma yoktur.

IV. Diğer Tedavi Yöntemleri

Antiviral tedavi (sidofovir)

Antiviral etkisi olan sidofovir, bir purin nükleotid analogudur. %1 jel formunda veya intralezyonel enjeksiyonu (2.5 mg/ml), plantar verrukalarda etkili bulunmuştur.² Yine HIV pozitif bir hastada, ayak tabanındaki geniş bir veruka plağına yapılan topikal sidofovir uygulamasına hızla cevap alınmıştır.⁴¹ Ancak çok pahalıdır (31) ve plantar verrukalar için yeterli deneyim henüz yoktur.

Radyoterapi

İnatçı plantar verrukalarda radyoterapinin etkili olduğu belirtilmektedir.⁵ Literatürde yalnız 1 adet çalışmaya rastlanılmıştır.⁴⁰ Ayrıca güvenilir dozlar belirsizdir. Hiçbir şekilde ilk seçenek olmamalı, özel vakalar için saklanmalıdır.²

Psikolojik Metodlar

Doğal immün sistemi güçlendirmeye yönelik olan psikolojik tedavi yöntemi pek çok kaynakta önerilmektedir.^{2,3,4,6,31} Telkin^{2,3} ve plasebo yaklaşımları (uçucu boyalar,^{4,31} verrukanın şeklinin kağıda çizilip kağıdın yakılması,³¹ kurbağanın verukya değiştirilmesi⁴ bu yöntemler arasındadır özellikle çocuk hastalarda daha başarılı olmaktadır.^{2,6}

Homeopati

Alternatif tıp yaklaşımlarına yardımcı metodlar arasında yer alan homeopatinin, plantar veruka tedavisinde plaseboda daha etkili olmadığı bildirilmiştir.⁴²

Sonuç

İngiliz Dermatologlar Derneğinin kutanöz verrukaların tedavisi için 2001 yılında hazırladığı rehber çalışmada, yukarıda sayılan çeşitli tedavi alternatifleri incelenmiş,⁴³ en kuvvetle tavsiye edilen ve kullanım kalitesine ait delillerin en yüksek olduğu tedaviler sırasıyla kriyoterapi, PDT ve salisik

asit uygulaması şeklinde bildirilmiştir. Buna karşılık yine İngiltere' de kutanöz verrukaların tedavisi için 1966-2000 yıllarını kapsayan bir med-line araştırmasını bildiren bir derleme yayınlanmıştır.⁴⁴ 2002 yılında yayınlanan bu derlemede, topikal salisilik asit uygulamasının hem etkin hem güvenli olduğu, kriyoterapi etkinliğinin sanıldığından daha sınırlı olup en fazla topikal salisilik asit etkinliğine eşit olabileceği, yine intralezyonal bleomisin etkinliğinin sınırlı olduğu, DNCB gibi ajanlarla uygulanan topikal immünoterapinin yan etkileri nedeniyle özel merkezlerde kullanımının sınırlandırılması gerekliliği ve PDT ve "pulsed dye" lazer kullanımının gelecek için ümit vaad ettiği bildirilmiştir.⁴⁴

Sonuç olarak bugün plantar verrukalarda tek, kesin bir çözüm henüz bulunamamıştır. Destruktif metodların immünoterapi ile tamamlanması konusunda yapılacak ileri çalışmalar sonuç verebilir. Ayrıca profilaktik ve terapötik aşılarda geliştirilmesi de bu sık görülen probleme yaklaşım tarzını elbette değiştirecektir.

Kaynaklar

1. Plasencia JM. Cutaneous Warts: Diagnosis and Treatment. Prim Care 2000;27: 423-434.
2. Sterling JC, Kurtz JB. Viral Infections. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds. Textbook of Dermatology, 6th edition, Oxford, Blackwell Science Ltd 1998, pp 1036-1045.
3. Odom RB, James WD, Berger TG. Andrews' Diseases of the Skin Clinical Dermatology, 9th ed. Philadelphia, W.B.Saunders, 2000, pp 511-514.
4. Braun-Falco O, Plewig G, Burgdorf WHC. Dermatology, 2nd ed. Berlin, Springer-Verlag, 2000, pp 54-63.
5. Hafif TP. Clinical Dermatology (A color Guide to Diagnosis and Therapy), 3rd ed., Mosby-Year Book, Inc, 1996, pp 330-333.
6. Hurwitz S. Clinical Pediatric Dermatology (A Textbook of Skin Disorders of Childhood and Adolescence), 2nd edition, Philadelphia, W.B.Saunders, 1993;pp 334-338.
7. Kirby PK. Human Papillomavirus Infection. In: Moschele SL, Hurley HJ, eds. Dermatology, 3rd edition, Philadelphia, W.B. Saunders, 1992, pp 823-829.
8. Bedinghaus JM, Niedfeldt MW. Over-the-counter foot remedies. Am Fam Physician 2001; 64:791-796.
9. Van Brederode RL, Engels ED. Combined cryotherapy/70% salicylic acid treatment for plantar verrucae. J Foot Ankle Surg 2001; 40: 36-41.
10. Hirose R, Harai M, Shikukuwa T et al. Topical treatment of resistant warts with glutaraldehyde. J Dermatol 1994; 21: 248-253.
11. Prigent F, Iborra C, Meslay C. Cutaneous necrosis secondary to topical treatment of wart with 20, 100 glutaraldehyde solution. Ann Dermatol Venereol 1996;123: 644-646.
12. Ferri FF. Ferri's Clinical Advisor: Instant Diagnosis and Treatment, Mosby, Inc, 2003, pp 880-881.
13. Benton EC. Therapy of cutaneous warts. Clin Dermatol 1997; 13: 449-455.
14. Berth-Jones J, Bourke J, Eglitis H et al. Value of a second freeze-thaw cycle in cryotherapy of common warts. Br J Dermatol 1994; 131: 883-886.
15. Buckley D. Cryosurgery treatment of plantar warts. Ir Med J 2000; 93: 140-143.
16. Hewitt WR Jr. Liquid nitrogen treatment of hand and plantar warts. J Am Coll Health 1992; 40: 288-289.
17. Hruza GJ. Laser treatment of epidermal and dermal lesions. Dermatol Clin 2002; 20: 147-164.
18. Takoc S. The CO2 laser and verruca vulgaris. Med Pregl 2000; 53: 389-393.
19. Hullgal SC, Barlow RJ, Markey AC. Failure of pulsed dye laser therapy for resistant verrucae. Clin Exp Dermatol 1996; 21: 93-95.
20. Tan QT, Hurwitz RM, Stafford TJ. Pulsed dye laser treatment of recalcitrant verrucae: a preliminary report. Lasers Surg Med 1993; 13: 127-137.
21. Jain A, Storwick GS. Effectiveness of the 585nm flashlamp-pulsed tunable dye laser (PDL) for treatment of plantar verrucae. Lasers Surg Med 1997; 21: 500-505.
22. Boravoy MA, Boravoy M, Elton LM et al. Flashlamp pulsed dye laser (585 nm). Treatment of resistant verrucae. J Am Podiatr Med Assoc 1996; 86: 547-550.
23. Ross BS, Levine VJ, Nehal K et al. Pulsed dye laser treatment of warts: an update. Dermatol Surg 1999; 25: 377-380.
24. Wollina U, Konrad H, Karamfilov T. Treatment of common warts and actinic keratoses by Er: YAG laser. J Cutan Laser Ther 2001; 3: 63-66.
25. El-Tonsy MH, Anbar TE, El-Domyati M et al. Density of viral particles in pre and post Nd: YAG laser hyperthermia therapy and cryotherapy in plantar warts. Int J Dermatol 1999; 38: 393-398.

26. Frifsch C, Goerz G, Ruzika T. Photodynamic therapy in dermatology. *Arch Dermatol* 1998; 134: 207-214.
27. North J, Neyndarff H, King D et al. Viral inactivation in blood and red cell concentrates with benzoporphyrin derivative. *Blood Cells* 1992; 18: 129-140.
28. Slender JM, Lock-Anderson J, Wulf HC. Recalcitrant hand and foot warts successfully treated with photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid: a pilot study. *Clin and Exp Dermatol* 1999; 24: 154-159.
29. Fabbracini G, Di Costanzo MP, Riccardo AM et al. Photodynamic therapy with topical delta-aminolevulinic acid for the treatment of plantar warts. *J Photochem Photobiol B* 2001; 61: 30-34.
30. Silverberg NB, Lim JK, Paller AS et al. Squaric acid immunotherapy for warts in children. *JAAD* 2000; 42: 803-808.
31. Stone SP. Unusual, innovative, and long-forgotten remedies. *Dermatol Clin* 2000; 18: 323-338.
32. Iijima S, Otsuka F. Contact immunotherapy with squaric acid dibutylester for warts. *Dermatology* 1993; 187: 115-118.
33. Beutner KR, Spruance SL, Hougham AJ et al. Treatment of genital warts with an immune-response modifier (imiquimod). *JAAD* 1998;38; 230- 239.
34. Conant MA. Immunomodulatory therapy in the management of viral infections in patients with HIV infection. *JAAD* 2000; 1: S27-30.
35. Yesudian PD, Parlev RA. Treatment of recalcitrant plantar warts with imiquimod. *J Dermatolog Treat* 2002; 13: 31-33.
36. Gibson JR, Harvey SC, Kemmel D et al. Treatment of common and plantar viral warts with human lymphoblastoid interferon-alpha-pilot studies with intralesional, intramuscular and dermojet injections. *Br J Dermatol* 1986; 115: 76-79.
37. Brodeur RT, Bredie DL. The treatment of palmar and plantar warts using natural alpha interferon and a needleless injector. *Dematol Surg* 1995; 21: 213-218.
38. Salitto RJ, Pizzano DM. Bleomycin sulfate in the treatment of mosaic plantar verrucae: a follow-up study. *J Foot Ankle Surg* 1996; 35: 169-172.
39. Munri SE, Higgins E, Marshall M et al. A new method of intralesional bleomycin therapy in the treatment of recalcitrant warts. *Br J Dermatol* 1996; 135: 969-971.
40. Perez CA, Lockett MA, Young G. Radiation therapy for keloids and plantar warts. *Front Radiat Ther Oncol* 2001; 35: 135-146.
41. Davis MD, Gastout BS, McGovern RM et al. Large plantar wart caused by human papillomavirus-66 and resolution by topical cidofovir therapy. *JAAD* 2000; 43: 340-343.
42. Labrecque M, Audet D, Latulippe LG et al. Homeopathic treatment of plantar warts. *Can Med Assoc J* 1992; 146: 1749.
43. Sterling JC, Handfield-Jones S, Hudson PM. Guidelines for the management of cutaneous warts. *Br J Dermatol* 2001; 144: 4-11.
44. Gibbs S, Harvey I, Sterling J, Stark R. Local treatments for cutaneous warts: systemic review. *Br Med J* 2002; 325:461-464.

YAŞLININ KAŞINTILARI

Doç. Dr. Ahmet Metin

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

Sosyoekonomik ve teknolojik gelişmelere paralel olarak yaşam kalitesinin yükselmesi ve sağlık hizmetlerinin artması bireylerde beklenen ortalama ömür süresini uzatmakta, toplumda yaşlı popülasyonun oranı giderek çoğalmaktadır. Örneğin Amerika Birleşik Devletlerinde yaşlı sınıfta yer alan 55 ve üzeri yaş kesiminin genel nüfus içindeki oranı %21 iken 2040 yılında %31'ini oluşturacağı beklenmektedir.¹ Ülkemizde ise bugünkü DİE verilerine göre yaş 55 ve üzerindeki bireylerin oranı %14.22 dir (www.die.gov.tr).

Yaşın ilerlemesiyle birlikte tipki diğer organ ve sistemler gibi derinin sorunları ve hastalıkları da çoğalmaktadır. Kaşınıtı yaşlıların önemli deri sorunlarından birisi olup sıklığı %29'dur.² Kimi hastada can sıkıcı bir küçük problem olarak algılanırken diğerlerinde günlük aktiviteleri kesintiye uğratan, fonksiyonları, çalışma verimini, uykuları ve yaşam kalitesini bozacak şiddette seyreden önemli bir sorundur.²⁻⁷ Bazen hasta için uğraştıncı hekim için tanı ve tedavisi zor bir durum olarak ortaya çıkabilir.⁸

Kaşınıtı Hissi

Deri hastalıklarının en sık rastlanan subjektif semptomlarında biri olan kaşınıtı basitçe deriyi çizme, yırtma ve ovalama arzusunu kamçılayan his olarak tanımlanabilir.^{2,8,9} Bir hastalık olmayıp semptomdur ve ağrı gibi kaşınıtının varlığı ile şiddetini hastaların ifadeleri belirler. Hastaların subjektif şikayetlerini destekleyen bulgular kurut, ekzoriyasyon, likenifikasyon ve parlak tınaklar ile bir deri hastalığının varlığıdır.^{2,5,7} Kaşınıtı dağılımına göre lokalize yada jeneralize olarak başlıca iki sınıfta incelenir.^{4,5,7,9,12}

Kaşınıtının şiddetinin ölçümünde de genellikle ağrı gibi hastaların subjektif değerlendirmeleriyle yapılan anket ve görsel analog skalaları kullanılır. Termal kameralar ya da parmaklara takılan piezzo elektrotlar sayesinde uykuda ekstremiteler hareketlerinin takibine dayanan teknikler objektif ölçüm yöntemleridir.^{2,10,13}

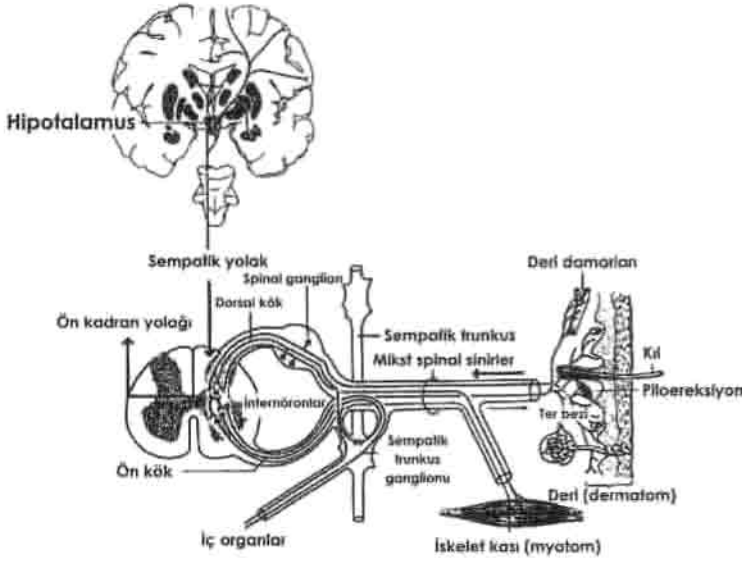
Kaşınıtının Mekanizması

Kaşınıtı ayrı ve kompleks bir his olup; deri, muköz membran, solunum yolları ve konjonktivaların yüzeyel tabakalarından algılanan primer duyu modalitelerinden birisidir.^{7,10-12} Termal, mekanik ve kimyasal olarak uyanabilir.¹² Reseptörleri nosiseptör denem ve dermoepidermal bileşkeye kadar uzanan miyelinli, ince, serbest C sinir uçları olup gerçekte ağrıyı algılayan sinir uçlarından farklıdır. Benzer sinir lifleri ile taşınması ve ağrı ortaya çıkınca kaybolması nedeniyle yıllarca zayıf ve düşük eşikli ağrı olduğu sanılmıştır.⁷ Onlara göre yüzeye daha yakın, ince, terminal dalaşmayan fazla ve iletim hızı yavaştır.^{7,9-14}

Sinir lifleri aynı taraf dorsal spinal kök ganglionlarından geçerek dorsal kökten spinal korda gelir. Substantia gelatinosada sekonder nöronla sinaps yapıp, karşı tarafa geçerek anterolateral

spinotalamik yola katılır, talamus ve subtalomustan sonra internal kapsülden geçerek postsentral gyrusun somatosensuar korteksinde sonlanır (Şekil 1).^{7,2,10-14}

Şekil 1. Kaşıntının Sinir Yolağı



Deriye histamin verilerek yapılan çalışmalarda birden fazla alanda aktivasyonun görülmesi nedeniyle kaşıntı duyumundan sorumlu tek bir merkez olmadığı sonucuna varılmıştır.¹⁵

Kaşıntı duyusu ayrıca spinal refleks mekanizmalarla deriyi ovalama, tırmalama ve çizmeye yönelik motor yanıtı oluşturan bağlantılar yapar.^{7,10,11,15} Bu refleks derideki bir pruritojeni kayyarak yok etmeye ya da derinin yüzeysel katlarını kaldırmayla oluşacak ağrıyla kaşıntının birkaç dakika rahatlatılmasına yönelmiş olup kortikal merkezler tarafından inhibe edilebilir.^{7,10,15}

Serebrovasküler travmalar, inmeler, beyin apseleri yada tümörlerinde görülenler ile fantom ekstremitte kaşıntısında olduğu gibi kaşıntı santral sinir sisteminin kendisinde de kaynaklanabilir.^{2,10} Ayrıca sistemik opioidler de nalokson gibi antagonistlerce baskılanacak şekilde santral ve periferik olarak kaşıntıyı İndüktler.¹⁴ Psikolojik stres, nöropsikiyatrik hastalıklar yine santral mekanizmalar üzerinden kaşıntıyla belirti verebilirler. Bu nedenle yaşlılarda ortaya çıkan kaşıntıda yaşlanmayla birlikte deri sinirleri ve santral sinir sisteminde meydana gelen değişikliklerinin de katkısı olacağı hesaba katılmalıdır.

Kaşıntının Medyatörleri

Kaşıntının oluşumunda yada iletiminde etkili olduğu bilinen birçok medyatör bulunmaktadır (Tablo 1).¹¹⁻¹⁴

Tablo 1. Kaşıntının Medyöterleri

Aminler	Ekozanoidler
Histamin	PGE1, PGE2, PGH2
Serotonin	Lökotrienler
Dopamin	B4
Adrenalin	C4
Noradrenalin	D4
Melatonin	Sitokinler
Nöropeptitler	IL-2, TNF- α ve TNF- β
Substans-P	Eozinofil ürünleri
Nörotensin	Opioidler
VIP	Met-enkefalin
Somatostatın	İö-enkefalin
α - ve β -MSH	β -endorfin
Kalsitonin Gen-İlişkili peptid (CGRP)	Morfine
Bradikinin	Proteolitik enzimler
Endotelin	Triptazlar (PAR-2 ile)
Nörokinin A ve B	Kimazlar
Kolesistokinin (CCK)	Kallikrein
Bombesin	Papain
Büyüme faktörleri	Karboksipeptidaz

Histamin: Histamin pruritoseptif kaşıntının ana medyatorü olup diğer kaşıntı tiplerinde tek sorumlu medyator histamin değildir.^{7,11,14,15} Histaminin H₁, H₂ ve H₃ olmak üzere 3 farklı reseptörü bulunur ve kaşıntıdan sorumlu reseptörleri H₁ dir. H₃ ler ise merkezi sinir sisteminde bulunan, histamin sentez ve salımını düzenleyen yeni tanımlanmış reseptörlerdir.¹⁰ Deneysel olarak yüzeyle hasarlı deriye veya deri içersine uygulanan histamin ürtiker plağı oluşturup kaşıntı ve ağrıyı İndükler ancak yaşlılarda subjektif şikayetler azalmıştır.^{2,10} Histaminin bu etkileri antihistamin alımıyla baskılanır.

Histamin salımının objektif bulgularının kaşıntılı hastaların birçoğunda görülmeyişi kaşıntı oluşumunda bazı diğer araçların da rolünün olduğunu göstermektedir. Atopik dermatit kaşıntısında sedasyon yapmayan antihistaminlerin etkisiz kalması bunu desteklemektedir.²

Serotonin: Trombositlerde bulunur ve agrege olduklarında salınır.¹¹ Deriye enjekte edildiğinde periferik C İlleri üzerine 5-HT3 reseptörleri üzerinden etkiyerek histaminden daha zayıf kaşıntı ve ağrı oluşturabilir.¹¹ Güçlü ve seçici bir serotonin 5-HT3 antagonisti olan topisteran bu kaşıntıyı etkili bir şekilde kesebilir.¹⁰ Polisitemia verada (PV) kaşıntı serotonin salımını İle birlikte prostoglandin üretimine bağılı olup aspirinle durdurulabilir.^{2,11} Diyaliz hastalarında serum düzeyi arttığı için Kronik böbrek yetmezliğinde (KBY) görülen kaşıntıda rol alan önemli medyatorlerden birinin de serotonin olduğu İleri sürülmüştür.² Serotoninin ayrıca lenfoma ve kolestazda gelişen kaşıntılarda da önemli rolü olduğu sanılmaktadır.

Bradikinin: Hafif kaşıntı oluşturucu etkisi vardır. Bradikinin ardından deriye histamin enjeksiyonu ağrı oluşumuna yol açar.

Nörotransmitterler: Endojen opioidler hem MSS hem de periferde nalokson İle engellenen kaşıntı yapabilir. Substans P'nin yüksek konsantrasyonu mast hücrelerini degranüle ederken

düşük konsantrasyonu özellikle mast hücreleri üzerindeki NK1 reseptörlerini uyararak TNF- α yapımına, bu da nosiseptörlerde histamine duyarlanmaya sebep olur.¹⁵ Topikal kapsaisin ise vanilloid reseptör VR1 ile C liflerinin terminal uçlarında uyarılmayı baskılar ve kaşıntıyı yatıştırır.¹⁶ Kapsaisin ek olarak sinir uçlarında Substans P nin boşaltılarak tükefilmesine dolayısıyla kaşıntının yatışmasına ek katkı sağlar.¹⁵ Norepinefrinin deriye enjeksiyonuyla oluşan kaşıntı mast hücrelerinden histamin salınımının ve histamine duyarlılığın artmasıyla gerçekleşip, antihistaminlerle bloke edilebilir.^{7,11}

Prostaglandin (PG) ve eikozanoidler: Deriye verildiklerinde kendileri kaşıntı yapmaz ancak histamine duyarlılığı artırıp kaşıntı oluşturabilirler.^{7,11} Salisilik asit topikal uygulandığında PG ler üzerinden deneysel kaşıntıyı kesebilir.

Sitokinler: Sitokinlerin kaşıntı üzerindeki etkileri karışık olup tam ortaya konmamıştır.^{7,11} IL-2 histamin salımı yapmada zayıftır ancak belirgin kaşıntı oluşturur. TNF- α histamin salımı yapmadan duyarlılığı artırarak kaşıntıya sebep olur.¹⁵

Proteolitik enzimler: Deriye enjekte edilince kaşıntı yaparlar. Triptaz miyelinsiz C sinir liflerinde bulunan PAR-2 reseptörlerini uyararak kaşıntı oluşumuna yol açar.¹⁵ Bu kaşıntı antihistaminlerle bloke edilebilir.^{7,11}

Lökotrienler (LT): B4, C4, D4, E4. kaşıntı oluşumuna katkıda bulunur. 5-lipoksijenaz inhibitörü zileuton ile LT yapımı ve etkileri azalır.¹² Hem LT-B4 sentez inhibitörü hem de H1 antagonisti olan azelastin çeşitli kaşıntılarda başan ile kullanılabilir.

Yaşla İlişkili Kaşıntının Fizyopatolojisi

Deride yaşlanmayla ilişkili değişiklikler 30- 40 yaşlardan itibaren başlar²⁴ ve iç ve dış olmak üzere iki tipte gerçekleşir.^{4,21} Yaşlıda hidrasyon ve lipit azalmasına bağlı olarak korneodezmoz bozulur, intrakorneal adezyon artar ve deskuamasyon olayı kesintiye uğrar^{2,16} deri kaba ve kuru görünüm kazanır.^{17,18}

Yaşla birlikte rete keseleri düzleşir, deri ile altındaki konnektif doku arasında sıvı ve nutrisyonel değişim için kullanılan yüzeyin azalmasına sebep olur.^{17,19,21} Yüzeysel dermal kapillerler de azaldığından, ısı düzenlenmesi bozulur, transepidermal sıvı kaybı azalır, transepidermal iritan ve allerjenlerin absorbe edilerek temizlenmesinde yavaşlamaya yol açar.^{2,17,19,21} Ancak langerhans hücre sayısı düştüğü için duyarlanma azalmıştır.²¹ Turnover hızı %30-50 oranında yavaşladığından bariyer tamiri, yara iyileşmesi gecikir, deri incelenerek daha kolay hasarlanır.²¹⁻²³ Melanositler her 10 yılda bir %20 oranında sayıca ve fonksiyonca azaldığı için deri UV'ye duyarlı hale gelir.¹⁷

Yaşlanma sürecinden deri sinirleri anatomik olarak az etkilenir. Meissner ve Pacinian cisimcikleri yaşlılarda yaklaşık 2/3 oranında azalmış dokunma ile ağrının duyumsaması ve lokalizasyonu zayıflamıştır.^{2,17,21} Lewis'in akson yanıtında belirgin azalma olur. Alternatif bir mekanizma da deri yada nöral kortekste endojen pruritöjenik medyatörlerin artmasıdır.¹³ Detaylı çalışmalar yapılmadığı için yaşlıların derisinde medyatörlerin yapımı, salınımı yada klirensi üzerinde meydana gelen değişikliklerin pruritusu ne kadar etkilediği spekülatif kalmaktadır.

Genel bir bakış açısıyla ele alındığında adrenal ve cinsel organ androjen üretiminin azalması neticesinde sebasöz bezlerin aktivitesi düşer ve kaşıntıyı potansiye eden kuruluk oluşur.^{2,16,22,20} Deride kuruluğa katkıda bulunan diğer bir faktör de ektrin ve apokrin ter bezlerinin üretiminin azalmasıdır.^{2,16,17,20-22} Bu nedenle yaşlılarda kazanılmış ek bir anhidroz şiddetli kaşıntıyla seyredebilir. Kuruluk önce bacak, kol ve ellerde başlar yaş ilerledikçe diğer vücut bölgelerinde de belirginleşir. Sabun ve şampyana duyarlanma gelişir, çevre neminden etkilenirler.²⁴ Halihazırda yaşlıların kaşıntısının patofizyolojisine yönelik tüm çalışmalar yaygınca kabul edildiği üzere kaşıntıya eşlik eden yada kolaylaştıran bir faktör olarak hem kozmetik hem de tıbbi bakımdan önem taşıyan kuruluk üzerinde yoğunlaşmıştır.^{2,10,11,13,24,25} Ayrıca kaşıntıyla ilişkili birçok sistemik hastalığın yaşlılarda görülme sıklığı artar.¹³

Senil Kaşıntı

Senil pruritus ayrı bir klinik tanı olup sebebi tam bilinmemektedir.² Yaşlılarda kaşıntı, aralıklı ve hafif formdan devamlı, uyku ve dinlenmeyi bozacak şiddete ulaşacak derecede olabilir. Bu nedenle prevalansı değişken olup tahmin etmek güçtür. Hastaların çoğu sistemik hastalıklardaki derin ve şiddetli kaşıntının aksine hafif ve yüzeysel bir kaşıntı tarif ederler. Genelde yaşlıların hemen hepsinin daha çok saçlı deri, sırt ve bacaklarda en azından ara sıra ortaya çıkan hafif bir kaşıntıya sahip olacağı ve bunların % 30-50'sinde sürekli, jeneralize ve rahatsız edici şiddette seyredeceği kabul edilmektedir.^{3,10,26,23}

Jeneralize kaşıntı yaşlı hastaların %38'inde yine ileri yaşlarda sık rastlanan dermatolojik sorunlarından biri olan deri kuruluğu ile ilişkilidir.^{5,7,13,24,26} Yaşlanmayla birlikte derinin su içeriğinin azalması kolaylaştırıcı bir faktör olabilir. Kuruluktan başlıca hidrasyon ve sebumun azalması sorumlu olsa da bazı faktörler (Tablo 2) ve sistemik hastalıklar ile çeşitli tedaviler oluşumunu kolaylaştırmaktadır.

Tablo 2. Yaşlıda Kaşıntıyı Kolaylaştıran Faktörler

- Erkin, apokrin ve yağ bezleri aktivitesinin azalması
- Korneodezmaliz bozukluğu ve intrakorneal adhezyon artışı
- Bariyer tamiri ve yara iyileşmesinde gecikme
- Rete keseleri düzleşip nutrisyonel yüzeyin azalması
- Nöropeptitlerin dermal kirensinde azalma
- Sensitan ve iritan maddelerin absorpsiyonu azalması
- Deri atrofisi
- Isı düzenlenmesi bozulması
- Sinirlerde dermal duyu eşliği değişikliği
- Kaşıntıyla ilişkili sistemik hastalıkların sıklığı

Kış aylarında çevre neminin azalması, temizlik maddeleri, banyo alışkanlığı gibi diğer birçok faktör de kuruluğu artırır.^{24,26} Enfestasyon veya diğer bir primer deri hastalığı yoksa (pruritus sine materia) subjektif şikayetler çok şiddetli olsa bile sıklıkla ekskaryasyon bulunmaz.⁷

Stratum korneum ve deri yüzey parametrelerindeki değişiklik bazılar tarafından senil kaşıntının bir keratinizasyon bozukluğu olarak yorumlanmasına neden olmuştur.¹³ Sağlıklı yaşlılarda da bulunan ve yaşlanmayla yapımı artan anti-bazal membran antikorlarının varlığı bunların özellikle

eritem veya ürtika lezyonuna sahip hastalarda rastlanan senil kaşıntıdan sorumlu olabileceğini düşündürmektedir.²⁷ Bazen kadınlarda olduğu gibi sıklıkla postmenapozal sendromun bir parçası olarak bulunabilir.

Senil kaşıntının oluşumunda diğer varsayılan mekanizmalar arasında kutanöz sinir dejenerasyonu, depresyonun somatik semptomları, azalmış yara iyileşmesi ve kronik malnutrasyonlar yer alır.^{10,13} Yaşlılarda sıkça rastlanan beslenme bozukluğu ve E vitamini eksikliği periferik ve santral sinir dejenerasyonu yapıyor olabilir.²⁸ Ayrıca yaşla ilişkili serebral atrofiler ve belirti vermeyen serebral infarktılar ile nöral yolda meydana gelen bozukluklar herhangi bir uyarı olmaksızın kaşıntı yapıyor olabilir.¹³

Çatlak porselen görünümli derideki epidermal açıklıklar sinir uçlarından kaşıntıyı uyarır, su kaybını artırır, allerjenlere ve bakterilere açık kapı oluşturur, bazen de dermal kapillerlere kadar ulaşarak kanamaya neden olur.^{21,23,24,26}

Kaşıntılı deriden alınan biyopsilerde fazla bilgi vermeyen hafif bir hiperkeratoz ve/veya minimal perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu dışında başka bulguya rastlanmaz.³ Kaşıma ve ovalamalar bazı hastalarda ekzorasyon, liken simpleks kronikus ve ödemli plaklar gibi sekonder lezyonların oluşumuna yol açar.²⁴

Senil kaşıntı tedavisinde hastalara öncelikle bazı önemli önerilerin verilmesi gerekir (Tablo 3).^{2,19,14,16,18,20,24}

Tablo 3. Senil Kaşıntıda Öneri ve Tedaviler

- Sıkıntı, anksiyete, kuru deri, sıdını koruma
- BcI su içme (günde en az 2 lt)
- Kaşıntı yapan ilaçlar varsa kesilmesi (mümkünse)
- Genel deri allerjenlerinden uzaklaşma (parfüm, sabun, neomisin ürünleri, antihistamin kremler, alkali içeren ürünler, lanolin, tıstik, v.b.)
- Soğuk ve serin uygulamalar (buz, serin kompres)
- İlaçlı ve tıbbi banyolar (yulaf, katran, bikarbonat soda)
- Mental (%1/8-2), fenol (%1/8-2), ve kamflar (%0,1-3) içeren losyon uygulamaları
- Katran (Karbonik deterjan likörü %1-20, çam katranı %1-20, ihtiyomal %1-20)
- Emolyentler (Amanyaun laktat %3-12)
- Topikal anestetikler (benzokain, lidokain, pramaksin)
- Antihistamin veya doksepin içeren kremler
- Kapsaisin krem 0.025-0.5%— (lokalize kaşıntılarda)

Kuru derinin tedavisi eksik olan suyun yerine konmasıyla yapılır. Hastalar ayrıca altta bulunması mümkün bir sistemik hastalık yönünden taranmalıdır. Sedasyon yapıcı antihistaminler kişimi rahatlama sağlar ancak yaşlılarda dikkatli kullanımı gerekir.¹⁴ Dihidroergotamin gibi santral etkili ilaçlar sedasyon yaparak etkili olabilirler. Trisiklik antidepresanlar ve talidomid faydalı bulunan ilaçlar arasındadır.¹³ Postmenapozal kaşıntılarda eksik hormonu yerine koyma tedavisi yeterlidir.¹⁰

İdiopatik Kaşıntı

Yaşlı hastaların %30 kadarı belirgin bir sistemik hastalık yada deri bulgusuna sahip olmaksızın idiyopatik yaygın kaşıntıya sahiptir. Yaşlıdaki kaşıntılar arasında hasta ve hekimde kaygı uyandıran idiyopatik pruritusun aynı bir yeri ve önemi bulunur. Karşılaştırmalı çalışmalarda idiyopatik prurituslu sağlıklı yaşlıların derilerinin daha kuru ve az iletken yüze sahip olduğu saptanmıştır.² Bu hastaların bir kısmı sonradan bulgu verecek lenfoma, alerjik dermatit veya diğer spesifik bir hastalığa sahiptir. Bu nedenle öykünün detaylı alınması gerekir.² Geleneksel tedavilere sıklıkla dirençli olduğu için idiyopatik kaşıntı hekimler için her zaman çözümünü güç bir problem olmuştur. Özellikle hidrasyonun ardından uygulanan emolyentler önerilen tedavilerin çoğunluğunu teşkil eder. Amonyum laktat içerenler hem kurulukta hem de kaşınıta azalma yaparken bariyer fonksiyonun kazanılmasına da katkı sağlar.³ Kimyasal ve mekanik iritanlardan uzaklaşma çoğu hastada ek fayda oluşturur. Bununla birlikte santral etkili antihistamin ve antidepresan gibi ajanlar ile topikal kortikosteroidler taşıdıkları riskleri yanında hastalarda bazen faydalı olabilirler ancak ucuz tedavi seçeneklerinden hidrasyon ve emolyentlere üstünlükleri yoktur.

Dermatolojik Hastalıklar ve Kaşıntı

Deri hastalıklarının görülme insidansı yaşam boyu artış göstererek yaşlılarda en üst düzeye ulaşır. Yaşı altmış beş yaş ve üzerinde olanların çoğunda bir yada iki deri hastalığı bulunur.²² Yaşlılarda kaşıntının en sık sebebi deri kuruluğu olup kaşıntı birçok inflamatuvar deri hastalığının da sık rastlanan bulgusudur.^{10,11,14,25} Atopik dermatit, alerjik ve iritan kontak dermatitler, liken simpleks kronikus, büllöz pemfigoid, miliyarya, uyuz, bitlenme ve ürtiker gibi diğer birçok deri hastalığı kaşıntıyla seyredebilir (Tablo 4).

Tablo 4. Yaşlıda Kaşıntıyla Seyreden Bazı Deri Hastalıkları

İnflamatuvar durumlar	İnfestasyon ve enfeksiyonlar
Atopik ekzema	Uyuz ve bitlenme
Allerjik - iritan kontakt dermatit	Böcek ısırıkları
Ürtiker	Parazitik infestasyonlar
Dermatitis herpetiformis	Su çiçeği
Büllöz pemfigoid	Derinin mantar enfeksiyonları
Liken planus	İmpetigo
Fotosensitif reaksiyonlar	Neoplastik
Psoriasis	Mikozis fungoides
İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları	Ürtikerya pigmentaza

Dermatolojinin ilgi alanındaki bu hastalıkların birçoğu dikkatli bir muayene ile kolaylıkla tanınır ve dermatolojik prensiplere göre tedavi edilirler. Geriyatrik dermatolojinin ilgi alanı oldukça geniş hastalık türlerini ve tedavi protokollerini içermesi nedeniyle bu yazıda mümkün olduğunca dermatolojik hastalıklara değinilmeyecektir.

Kaşıntıyla Seyreden Sistemik Hastalıklar ve Tedavisi

Lokalize yada jeneralize kaşıntı birçok sistemik hastalığın önemli ve zor kontrol edilen genel belirtileri arasında yer almaktadır (Tablo 5).

Tablo 5. Pruritus Eşlik Eden Sistemik Hastalıklar

Renal hastalık: Kronik böbrek yetmezliği	Endokrin Hastalıklar
Karaciğer safra hastalıkları	Diabetes Mellitus
Intrahepatik kolestaz	Hiperparatiroidizm
Primer biliyer siroz	Hipertiroidi
Sklerozan kolanjit	Hipotiroidi
İnfeksiyöz hepatit	Karsinoid sendrom
İlaça bağlı kolestaz	Nörolojik hastalıklar
Ekstrahepatik biliyer tıkanma	Multiple skleroz
Pankreas kanseri	Serebral tümör
Kronik pankreatit	Serebral apseler
Hematopoetik hastalıklar	İnmeleler
Palsitemiya vera	Malignansi
Demir eksikliği anemisi	Diğer durumlar
Hodgkin hastalığı	AIDS
Lösemi ve lenfomalar	Parazitöz (Uyuz, bit, trişinöz, v.b)
Plazma hücreli diskraziler	İleri yaş
Mikozis fungoides	Psikojenik hastalıklar (depresyon, ajitasyon, nörotik ekskrizasyon, parazit delüzyonu,
Mastositöz	
Paraproteinemi	
Waldenström makroglobulinemisi	

Bunlarda ilaç erüpsiyonları yada primer deri hastalıklarında gözlenen döküntüye genellikle rastlanmaz.^{5,13} Çoğunlukla pruritoseptif (kuruluk gibi) ve nörojenik tipte ortaya çıkar ve birden fazla faktöre ilişkilidir.¹⁵ Herhangi bir deri lezyonu bulunmadan yaygın kaşıntıdan şikayet eden yaşlı hastaların %10-50'sinin altında internal bir hastalığın olması beklenir.^{2,8-11,13,29} Kaşıntı ayrıca birçok sistemik hastalığın başlangıcını haber veren bir bulgu olarak da ortaya çıkabilir. Bu nedenle bir deri hastalığı olmadan kaşınan yaşlılarda detaylı öykü ve muayene ile sistemik hastalık ve malignansileri araştırmaya yönelik laboratuvar yöntemlerinin büyük önemi vardır.^{2,13,15,29}

Tedavi pruritusun sebeplerine göre değişiklik gösterir ancak birçok hastada ayrıca eşlik eden bir bulgu olarak kuruluk bulunduğu ve diğer tedavilerin etkisiz olduğu durumlarda hidrasyonla kaşıntının belirgin şekilde azaldığı için kuruluğa yönelik genel tedavi yaklaşımlarının da uygulanması gerekir.^{3,13} Hastaların bir kısmında inatçı ve tekrarlayıcı kaşıntılara sekonder gelişen papül yada nodüller ile likenifikasyon gibi inflamatuvar değişikliklerin tedavisi amacıyla kısa süreli topikal kortikosteroid önerilebilir.¹³ İnflamatuvar bulguların tedavisinde atrofi riski taşımayan topikal takrolimus gibi yeni ilaçların kullanılması daha faydalı bir girişim olabilir.¹³ Kortikosteroidlerin oklüzyonla uygulaması ilaç dağılımı ve deri nemini artırarak etkinliği yükseltmesi yanında kaşıntıya bağlı travmadan korumayı da sağlar.¹³ Çinko oksit emdirilmiş yada nemlendirilmiş tıbbi bandajlar deriyi hem serinletip hem de yumuşatarak ek yarar sağlayabilir.¹³ Bu amaçla topikal mentol, fenol, crotamiton, doksepin ile Caladryl jel veya losyon da verilebilir.^{5,13,14,17,25}

Kronik Böbrek Yetmezliği ve Üremi

Sistemik hastalıklarda rastlanan pruritus içerisinde böbrek hastalığına bağlı gelişenler en sık görülenidir. Akut üremide bulunmayan kaşıntılar kronik KBY'ne bağlıdır ve genellikle son dönem böbrek hastalarında ortaya çıkar. Fizyopatolojisi az anlaşılan bu kaşıntılar çok sayıda faktör

ile ilişkilidir (Tablo 6).^{7,9,11,13,30}

Tablo 6. KBY'de Muhtemel Kaşıntı Nedenleri ve Tedavi Yöntemleri

Muhtemel kaşını nedenleri	Tedavi seçenekleri
Deri kuruluğu	UVB haftada 2-3 kez
Demir eksikliği anemisi	Oral-aktif kömür 6 g/gün
Sinir uçları proliferasyonu	Kolestiramin 5 g/gün 2x1 veya DEAE-Dekstran
Mast hücre proliferasyonu	Naltrekson 50 mg/gün
Endojen opioidler	Ondansetron 4-8 mg/gün 3x1 p.o.
Diğer nörotransmitterler	Yerel kapsaisin %0.025-0.075 (sınırlı ise)
Plazma histamin artışı x 5	Topikal doksepin %5
Periferik nöropati	Azelastin 2mg/gün
Nöron spesifik enolaz	Talidomid 100 mg gece
Hipervitaminöz A	Simetidin 4x200 mg/gün
Hipermagnezemi	Lidokain iv, Nörotropin
Hiperfosfatemli	Ferrik sülfat ve Eritropoetin
Alüminyum artışı	İyi diyaliz
Serotonin artışı	Subtotal paratiroidektomi
Sekonder hiperparatiroidi	Akupunktur
Lökotrien B4 artışı	Kuruluk genel tedavi yaklaşımları
Terleme bozukluğu	Renal transplantasyon
Diyaliz ürünlerine reaksiyon	Balık, deve dikenli, çuhaçiçeği yağı

Genelde yaygın karakterde olsa da bazen sınırlı alanlarda hissedilir. Diyalize girmeyen hastaların %25-33'ünde varken hemodiyaliz yapılan hastaların %58-90'ında görülür ve diyaliz esnasında ya da sonrasında şiddetlenir.^{7,10,11,13,15,30} Son yıllarda permeabilite ve vücut yapılarına uygunluğu artırılmış membran kullanımıyla azalma göstermektedir.¹⁵ Tedavi seçeneklerinin çokluğu ve çeşitliliği de kaşıntının multifaktöryel olmasıyla ilişkili olup hiç biri tam düzelmeye sağlayamaz.

KBY hastalarının %66-93'ünde klinik bulgulara kaşıntıya ek katkı sağlayan deri kuruluğu da eşlik eder.^{7,10,30} KBY'deki kaşıntı ve kuruluk sadece yaşlıların değil diğer yaş gruplarının da sık rastlanan sorunudur.³⁰ Bu nedenle çeşitli emolyentler ve nemlendiriciler hastaların çoğunda kaşıntının rahatlamasını sağlayıp bazen tamamen kesebilir.^{7,10,16} Demir eksikliği KBY hastalarında kaşıntıyı kolaylaştıran ek bir faktör olarak bulunabilir.⁷

KBY'de diğer dokular gibi deride de mast hücre proliferasyonu oluşur ve hastalarda kan histamin seviyesi yükselmiştir.^{2,10,13} Ancak histamin yüksekliği ile kaşıntının şiddeti arasında ilişki yoktur ve hastalarda antihistamin tedavilere yeterli yanıt alınmaz.¹⁰ Böbrekten atılmayan sedatif antihistaminler en azından bozulan uyku düzenlemesi amacıyla denenebilirler.¹³ Lökotrien B4 yüksek hastalarda sentez inhibitörü ve H1 reseptör blokleri azelastin tercih edilmelidir.¹⁰ Demir eksikliği anemisinin düzeltilmesinde kullanılan eritropoetin plazma histamin seviyesini düşürür.¹⁰ İlk bildirimlerde kaşıntıyı yatıştırmada etkin bulunmuş ancak sonraki çalışmalarda bu etkinlik desteklenmemiştir.

Haftada 2-3 kez yapılan 3-10 ay arasında süren UVB fototerapi protokolleri uzun zamandan beri üremik pruritusta kullanılan başarılı bir tedavi yöntemidir.¹³ %70-90 oranlarında etkilidir.

Karaciğer Hastalıkları

Sistemik bir hastalığa bağlı olarak ortaya çıkan kaşıntıların önemli bir kısmında kolestaz yapan intrahepatik yada ekstrahepatik hastalıklar yer alır^{7,10,11,31} (Tablo 7).

Tablo 7. Intrahepatik Kolestaz Kaşıntısının Tedavisi

UVB fototerapi haftada 2 kez	Propofol i.v.
Kolestiramin 4 g 1-3 kez	Ondansetron 8 mg 2x1/gün
DEAE-Dextran 3-6 g/gün Aktif kömür	Sedatif antihistaminler
S-adenosilmetiyonin	Plazmaferez, plazma perfüzyonu
Ürsodeoksikolik asit	Rifampin 300-450mg/gün
Naltrekson 50 mg/gün, Nalmefena, Naloxon	Lidokain i.v.
Buprenorfine	Androjenler, Fenobarbital, Flumetazol
Kodein 60 mg/gün	Cerrahi tedavi, sten konması
	KC transplantasyonu

Bu hastaların %20-25'inde genelde jeneralize karakter sergileyen ancak el içi ve ayak tabanında daha belirgin olan kaşıntı bulunur,^{7,10,11,13} Primer biliyer sirozlu hastaların hemen hepsinde kaşıntı varken ancak yarısı semptom iletilir.^{10,11,13} Bunlarda kaşıntılar hastalığın başlangıç semptomlarını oluşturur ve karakteristik olarak sırtın orta kısmını tutmayan, kelebek görünümülü post-inflamatuvar hiperpigmentasyon ile beraberdir.^{10,11,13}

Hepatik hastalıklarda ortaya çıkan kaşıntıdan yıllarca safra asitlerinin derideki birikimi suçlanmış olsa da deri veya serum safra asitlerinin yüksekliği ile kaşıntının şiddeti arasında bir ilişki bulunamamıştır.^{2,7,8,10,11,13} Safra asitlerinin deriye verilmesiyle yapılan çalışmalarda ise bunların kaşıntıda sanıldığı kadar etkili olmadığı, bunları farmakolojik olarak düşüren ursodeoksikolik asit, s-adenosilmetiyonin veya kolestiramin ve kolestipol gibi sekestran ajanların bazen etkili bulunsalar da⁷ her zaman başan sağlayamadıkları görülmüştür. Parsiyel eksternal diversiyon, hemoperfüzyon ve plazmaferez gibi yöntemlerle varsayılan diğer endojen pruritojenlere yönelik düzeltmelerde de çoğu zaman etkili olamaz.¹³

Santral ve periferik etkiyle κ (kapa) μ (mü) reseptörleri üzerinden kaşıntıyı düzenleyebilen genel opioid antagonistlerinin hastalardaki etkinliği son yıllarda dikkatleri bu ajanlara yönlendirmiş ve kontrollü çalışmalarda nalokson, naltrekson ve nalmefena'nın kolestatik kaşıntıyı rahatlatıcı olarak ortaya konmuştur.^{7,10,11,14} Bu nedenle kolestazlı hastalarda hepatosil hasarı ve sekretuar yeteneğin azalmasıyla ilişkili şekilde endojen opioidlerin yıkımı azalarak serum düzeyi arttığı sonuçta santral mekanizmayla kaşıntının oluşumuna yol açtıkları düşünülmüştür.¹¹ μ antagonist ve κ reseptör agonistleri üremik pruritusla etkili görülmekte¹³ olup opioid reseptörlerine kısmi agonist etkinliği olan buprenorfin ve kodein 60 mg/gün dozda hastalarda opioid çekilme belirtileri olmadan kullanılan ilaçlardır. Kaşıntıyı tamamen düzeltebilirler ancak bir süre sonra tolerans gelişeceğinden etkinlikleri sürekli değildir.¹¹

Karaciğer enzim indükleyicilerden fenobarbital (fenobarbitone), flumetazol ve rifampisin hepatik kaşıntıyı düzeltebilir.⁷ Fenobarbital aynı zamanda içerdiği sedatif etkiyle hastaların rahat uyumaları için ek bir avantaj taşır. Etki mekanizmalarının endojen opioid metabolizmasının artmasıyla oluştuğu sanılıyor.¹³

Hastalarda serum histamin düzeyinin yüksek olması kolestazda mast hücrelerinden bilinmeyen bir ajan nedeniyle histamin salımının artışı düşündürmektedir.^{10,11} Bu nedenle antihistaminlerin ek ajan olarak kullanılabilirliği kabul edilmektedir.⁷ Oysa kolestaz kaşıntısında antihistaminlerin etkinliği çok azdır ve genellikle sedasyona bağlıdır. Karaciğer bozukluğu ve metabolizmanın yavaşlamasına bağlı kolayca toksik dozlara ulaşması mümkün olduğundan yaşlı hastalara verilirken düşük dozda böbrekten atılanların tercih edilmesi gerekir.¹³

Son yıllarda elde edilen delillere göre kolestatik kaşınıtıda serotoninin de rolü vardır.¹⁰ Bir 5-HT₃ reseptör blokeri olan ondansetronun serotonin veya opioid mekanizmaları üzerinden olduğu varsayılan mekanizma ile kolestatik kaşınıtı rahatlatığı kabul edilmiş^{7,8} ancak sonraki çalışmalarda yeterince etki sağlamadığı ortaya konmuştur.^{10,11,13} Propofolun i.v. hipnotik olmayan dozda kullanımı da sedasyona kaşınıtı rahatlatır.^{11,13}

Kolestatik kaşınıtıda i.v. verilen lokal anestetik lidokain, UVB ve androjenler muhtemelen sırasıyla sinirlerde sodyum kanalları inhibisyonu, fotolabil pruritojen inaktivasyonu ve hepatosit fonksiyonlarında artış mekanizmasıyla başarılı olabilmektedir.^{10,14} Ancak bu tedavi seçeneklerinin her birinin kendine özgü yan etkileri bulunup diğer birçok yöntem gibi henüz kolestatik kaşınıtıda kullanım iznileri yoktur.

Eksternal biliyer obstrüksiyonlarda sten konması yada diğer cerrahi müdahaleler tıkanmayla birlikte kaşınıtının da hızla düzelmesini sağlar.^{10,11,13}

Endokrin Hastalıklar

Hipotiroidizmde hastaların %80-90'ında derideki kuru ve kabalağa bağlı geliştiği konusunda görüş birliği bulunan jeneralize kaşınıtı vardır.^{2,9,10,11,13} Bu nedenle eksik hormonu yerine koyma tedavisi yanında uygun emolyentlerden hastalar yeterince fayda görürler.^{10,11,13}

Hipertiroidizmle birlikte görülen kaşınıtının nedeni daha gizemli olup kaşınıtı tirotoksik hastaların %4-11'inde vardır.^{10,11,13} Hastalardan uzun süre tedavilsiz kalanların kaşınıtmaya daha yatkın olduğu dikkat çeker. Kaşınıtıda mekanizmanın periferik vazodilatasyon ve kan akımı artışıyla deri ısısının yükselmesine, metabolizmada artışla bradikinin yapımına bunun da kaşınıtı eşliğini düşürmesine bağlı olduğu varsayılmaktadır.^{7,9,10,11,13} Otoimmün tiroidit hastalarında tiroid bezinin çeşitli komponentlerine karşı yapılmış otoantikolarla ilişkili olarak kaşınıtı yanında anjiyoödem ve kronik ürtikere sık rastlanır.⁷ Kronik ürtiker hastalarında ise otoimmün tiroidit sıklığı %12 oranına kadar ulaşabilir.¹⁰

Sekonder hiperparatiroidizm kronik böbrek yetmezliği hastalarında sık rastlanan bir endokrin bozukluktur. Paratiroid hormonunun serum düzeyi ile kaşınıtı arasında bir paralellik bulunmamasına ve deriye enjekte edilen PTH ile kaşınıtı oluşmamasına karşın hastalarda subtotal paratiroidektomi ile dramatik bir kaşınıtı iyileşmesi görülebilir.^{7,10,13} Bununla birlikte cerrahi tedavi her hastada düzelmeye sağlamadığı gibi yarar gören hastalardaki iyilik hali de uzun süre devam etmemektedir.¹³

Diabetes mellitus (DM) önceleri yaygın kaşıntının görüldüğü hastalıklar arasında kabul edilmesine karşın son yıllarda elde edilen bulgular bunun böyle olmadığını ortaya koymuştur.^{2,8,10,11,13} DM'da hastalının %30'unda deri bulguları varken kaşıntı bunların sadece %3-7'sini oluşturur ve daha çok lokaldır.^{7,11} Ayrıca jeneralize kaşıntıyla sahip birçok şeker hastasında diyabet kaşıntısından sorumlu tek faktör olmayıp bunların bir kısmını kronik üremi gelişen son dönem böbrek hastaları, insülin allerjisi ve oral antidiyabetik ilaç erüpsiyonları oluşturmaktadır.^{2,7,8,10,13,32-34} Şeker hastalarında gözlenen birçok kaşıntı lokalize karakterde olup genellikle diyabette sık rastlanan otonomik fonksiyon bozukluğu, anhidroz, diyabet nöropatisi, perforan kollojenozlar, granüloma anulare, liken planus ve kandida enfeksiyonlarına bağlıdır.^{2,7,10,11,32,33,34}

Karsinoid sendromda görülen kaşıntı enterokromafin tümör hücrelerinden serotonin, histamin veya kallikrein salınımı ile ilişkili olup tümörden salınan bradikinin de rolü bulunacağı düşünülmektedir.^{7,11} Postmenapozal dönemde kadınlarda ortaya çıkan vulva kaşıntısının hormon eksikliği ile ilişkisi vardır.⁷

Hematolojik Hastalıklar

Polisitemia vereda (PV) hastaların %25-70'inde özellikle sıcak suyla temastan sonra gövdede ortaya çıkan, 15-60 dakika süren, yüz, el ve ayaklarda görülmeyen, akuajenik karakterde bir kaşıntı oluşur.^{7,8,10,11} Bu kaşıntılar bazen hastalıktan aylar ve yıllar öncesinde başlayabilir.^{10,11,13} Kaşıntının bazofillerden salınan histamin veya diğer bazı maddelerle ilişki olduğu sanılmaktadır.⁷ İnterferonlar hastalardaki aşırı hematopoezi baskılayarak kaşıntının bir dereceye kadar yatışmasını sağlayabilir.^{7,11} ancak hem pahalı olması hem de grip benzeri yan etkileri nedeniyle özellikle yaşlı hastalarda kullanımı sınırlıdır. Tedavide uygulanan düzenli venoseksiyonlar ve kemoterapiler, kaşıntıyı her zaman düzeltemediği gibi venoseksiyonlar nedeniyle sık görülen demir eksikliğine bağlı olarak daha da kötüleşebilir.^{7,10,11}

PV' da ortaya çıkan kaşıntı tedavisinde en etkin ilaç aspirin olup trombositlerin agregasyonunu dolayısıyla serotonin ve prostoglandin salınımı engelleyerek etki eder.^{10,11,14} Hastaların serum histamin seviyeleri yükselmesine karşın H₁ antihistaminler genellikle başarısızdır, H₂ histamin reseptör antagonisti şimetidin bazen etkili olabilir.¹⁰ Pizotifen ve siproheptadin antihistamin etkinliğe ek olarak antiserotonerjik etkinliğe sahip oldukları için kaşıntıyı önleyebilir.¹⁰ PUVA ve kolestramin de muhtemelen safra asitleri dışındaki diğer pruritojenlerin inaktif hale getirip ya da enterik emilimini engelleyerek kaşıntıyı yatıştırabilir.^{7,11}

Myeloproliferatif hastalıklarda rastlanan kaşıntı genellikle kötü prognozu gösteren bir bulgudur.^{7,11,13} Lokal yada jeneralize tipte kaşıntı hepsinde görülmekle beraber daha çok lenfoproliferatif hastalıklarda rastlanır.^{7,9,11,35} Lenfoproliferatif hastalıklardaki kaşıntının medyatörü histamin olup hisfidin dekarboksilaz aktivitesi ve kan histamini yükselmiştir.¹⁰ Bununla birlikte kaşıntıyla geleneksel antihistaminler etkili değildir; danazol,¹⁶ siproheptadin ve pizotifen etkili olabilir.¹¹

Lenfomalarda kaşıntıya genellikle Hodgkin tipte, hastalarının %30-35 inde bulunacak oranda rastlanır.⁷ Çok şiddetli olup yanıcı tarzdadır, daha çok geceleri ortaya çıkar ve genellikle bacadan başlayıp tüm vücuda yayılır.^{10,11} Bazen hastalıktan yıllar önce kaşıntı başlar ve idiyopatik tipte pruritus gurubunda değerlendirilir.^{7,10,11} Lenfoid hücrelere yönelik otoimmün yanıt sonucu lökopeptidaz ve bradikinin gibi medyatör salınımı ve hastalarda sık rastlanan eozinofili ile IgE artışının da kaşıntıda rolü olacağı düşünülmektedir.¹⁰ Bu nedenle kaşıntı tedavisinde H₁ ve H₂ antihistaminler etkili olabilir.⁵

Mikozis fungoideste yaygın olup kaşıntıya genelde deri bulgularıyla birlikte rastlansa da bazı hastalarda hastalık bulgularından on yıla kadar öncesinde çıkabilir.¹¹ Kaşıntıdan dermal sinir yakınındaki inflamasyonda ortaya çıkan medyatörler sorumludur.¹⁰ Kaşıntı oluşumunda öne sürülen mekanizmalar arasında Hodgkin lenfomada olduğu gibi lökopeptidaz ve diğer ürünlerin yapımı bulunur. Sezary sendromundaki yaygın ve şiddetli kaşıntıdan ise T hücrelerinde yapılan IL-2 ve benzeri lenfokinler sorumludur.¹⁰

Diğer lenfoma ve lösemilerde kaşıntının önemli ve sıklığı bilinmiyor ancak lenfositik olanlarda granülositik olanlara oranla daha fazla görüleceği ve yaklaşık %3 oranında olacağı tahmin edilmektedir.^{10,11} Myeloproliferatif hastalıkların tedavisi kaşıntının da kontrolünü sağlayacağından tedavi altına yatan malignansiye yönelik olmalıdır. Bazı hastalarda simetidin kaşıntıya etkili olabilir.

Sistemik mastositoz da çoğu zaman yaygın kaşıntıyla seyreden bir hastalıktır⁷ ve hastalar H₁+H₂ antagonistleri ya da Siproheptadinden fayda görebilirler.¹¹

Yaşlılarda kaşıntının az rastlanan hematolojik nedenlerinden biri de demir eksikliği olup bazen aneminin diğer bulguları olmaksızın kaşıntı ortaya çıkar.^{10,11} Mekanizması bilinmiyor ancak Fe⁺⁺⁺ vücuttaki birçok enzimin aktivasyonu için gerekmektedir.¹⁰ Daha çok beslenme bozukluğu olan yaşlı erkek hastalarda özellikle alkoliklerde sık rastlanır. Bu olgular demir eksikliğine sebep olabilecek malign hastalık kanamaları bakımından iyi araştırılmalıdır.^{10,13} Tedavisinde verilen ferroz tuzlar hastalar tarafından iyi tolere edilir ve kaşıntı hızla düzelir. Kaşıntıda 1-14 gün içinde rahatlama olsa da tedaviye hemoglobün düzeyleri normale döndükten sonra 3 ay daha devam edilmelidir.¹³

Nörolojik Hastalıklar ve Kaşıntı

Yaşlıların sistemik hastalıklara ilişkin kaşıntıları içinde nörolojik hastalıklara bağlı olanı (Tablo 5) çok azdır.¹³ Multible sklerozda ani başlangıçlı saniyeler yada dakikalar süren paroksizmal kaşıntılar olur.¹⁵ Ataklar hastayı uykudan uyandırabilecek şiddettedir. Sinaptik ilefinin bozulması ya da demiyelinite alanlarda ortaya çıkan yapay sinapsların aktivasyonuyla oluştuğu sanılmaktadır.^{2,10,11,15}

Tümör, apse, inme gibi tek taraflı beyin lezyonlarında ortaya çıkan kaşıntılarda olaydan günler ve haftalar sonra lezyonun karşı tarafındaki vücut bölgelerinde görülür.^{10,11,13} Kaşıntılar muhtemelen modüle eden inisiyatlardaki bozulmayla meydana gelmektedir. Antiepileptikler (karbamezepin) ve antidepresanlar (amitriptilin, doksepin) kaşıntının yatışmasında faydalı olabilir.^{2,10,11}

Toraksik 2-6. dermatomlarda sırtın orta kısmına sınırlı "notalgia parestetica" adı verilen kaşıntılı durum periferel sinirlerin nöropatisine bağlıdır. Herpes zoster bazı sistemik hastalıklara eşlik eden, bazen de kaşıntı hissi ile belirti veren bir periferel nöropatidir. Kapsaisin her iki hastalıkta da kaşıntıyı yatıştırmada oldukça etkilidir.^{10,15,25,36} Gabapentin ağrıda olduğu gibi periferel sinir kaşıntılarında da etki sağlayabilir.¹⁰

Psikojenik Kaşıntı

Psikiyatrik hastalıklardaki kaşıntı basitçe yüksek psikolojik stresin bir kişide kaşıntı algı yeteneği ve şiddetinin artması olarak kabul edilebilir.^{3,13} Dermatoloji klinik hastalarının %2'sini, jeneralize kaşıntıya sahip hastaların %10'dan fazlasını sıklıkla kadınlarda rastlanacak şekilde psikolojik kökenli kaşıntılar oluşturur (7,37).^{7,37} Bilinen bir fiziksel sorunu bulunmadığı için kaşıntılar bir emosyonel problemin deri bulgusu olarak ortaya çıkarlar.³⁸

Yaşlı kişiler fonksiyonel ve emosyonel durumları üzerinde olumsuz etkileri olan bir dizi yaşamsal olaylara daha fazla açıktırlar. Eşlerden birinin ölmesi, görmenin bozulması, osteoartrik ağrı, cansızlık gibi diğer faktörlerin varlığı psikiyatrik hastalıkları hızlandırabilir. Psikojenik kaşıntı yaşlılarda en çok depresif hastalıkların eşlik eden bulgusu olup medyatörü dopamin ve serotoninidir.¹³ Kolay erişilen vücut bölgelerinde daha çok ekstremitelerin ekstansörlerinde, sırtta ve yüzde yerleşen, aynı büyüklük ve şekillerdeki üzeri kurutlu lineer erozyonlar, likenifiye hiper yada hipopigmente lezyonlar göze çarpar.³⁸

Boş zamanı çok olan hastalar kutanöz hastalıkları üzerine odaklanabilirler. Bu konu idiopatik pruritusu olan hastalarda özellikle önemli olup davranış ve zihinsel meşguliyet programlarına gönderilmelerini gerektirebilir.² Kaşıntı ara sıra monosemptomatik bir hipokondriyak hastalık olan ve dopamin bozukluğuna bağlı gelişebilen parazit delüsyonu (Ebkom sendromu) gibi daha ciddi psikiyatrik hastalıkla ilişkilidir.^{7,13}

Yaşlılardaki tüberküloz, sifiliz, KLL, PV, malign lenfoma, konjestif kalp yetmezlikleri, DM, ateroskleroz, kronik böbrek yetmezliği, hiperfroidizm ve nörolojik bazı hastalıklar delüsyonların sebebi olabilir veya kolaylaştırabilir.³⁷ Zor vakalarda psikiyatri uzmanına danışılması gereklidir ve psikotik ilaçlardan pimozid, trifluoperazin, risperidon ve olanzapine iyi yanıt verir.^{7,13}

İlaçlarla İndüklenmiş Pruritus

Diğer yaş gruplarına göre nispeten yüksek insidansa sahip birçok kronik hastalıklar nedeniyle yaşlıların kullandığı çok sayıda ilaç kaşıntının veya kaşıntılı bazı deri reaksiyonlarının esas sebebi olabilir.⁶ Türkiye'den bildirilen bir araştırma kronik hastalıklar nedeniyle yaşlıların %80'inin en az bir, %50 sinin ise en az iki ilaç kullandığını ve ilaçların %30'unun 60 ve üzeri yaşta hastalar tarafından tüketildiğini ortaya koymuştur.³⁹ Kalp hastalıkları nedeniyle çok sayıda yaşlı loop diüretikleri kullanırlar. Bu diüretikler ekstrasvasküler sıvı alanlarını daraltır ve böylece kserosisi artırır.²

Kaşıntı uyaran ilaçlar çoğu kserosise yol açmadan kaşıntıya neden olabilir. Yaşlılarda ekzema ya da ekzemasız olan ürtikeryal, likenoid yada morbiliform kaşıntılı erupsiyonlar ortaya çıkmışsa

tanıda öncelikle sistemik ilaçlara karşı gelişmiş olan bir reaksiyon düşünülmalıdır. Oral alınan ilaca duyarlanma topikal ilaçtan daha az olup genelde ilaca özgü Ab'lar ile ortaya çıkar.⁴⁰ Yaşlılarda aspirin gibi bazı ilaçlar diğer mekanizmalardan farklı şekilde kaşıntılı bir allerjik reaksiyon ve deri erupsiyonu yapabilir.²

Testosteron, klorpromazin, eritromisin, allopurinol, ve rifampisin gibi bazı ilaçlar kolestaz oluşumuyla kaşıntı yapabilir.⁷ Hidroksiüre PV'daki gibi akuajenik bir kaşıntının sebebi olabilir. Dermatolojide sık kullanılan PUVA yöntemi de hastaların %20-25'inde fotoallerjik ya da fototoksik bir mekanizmayla ağrı hissi ile bir arada bulunan rahatsız edici bir kaşıntıya sebep olabilir ve tedavisinde kapsaisin kullanılır.¹⁰ Kaşıntı oluşumundan sorumlu diğer mekanizmalar arasında farmakolojik etkinliğin birikimi, hipersensitif immün mekanizmalar, nöropeptitler ve diğer toksik etkinliğe bağlı mekanizmalar bulunur.¹⁰

Opioid ve benzeri ajanlar mast hücrelerinden histamin salımını artırır ancak kaşıntı yapıcı etkileri merkezi sinir sisteminde serotonin reseptörleri aracılığı ile olur.¹⁰ Spinal anestezide yüz, boyun ve göğüs üst kısımlarında daha fazla olmak üzere %20-90 oranında opioid kaşıntısı gelişir. Damar içi morfin verilenterde göz kaşıntıları ortaya çıkabilir.¹⁰ Epidural morfinle ortaya çıkan kaşıntıda propofol etkilidir.¹⁴ Opioid kaşıntılarının tedavisinde kullanılan $\mu 1$ ve $\mu 2$ antagonistleri nalokson, nalbupnine, butorphanol ile östrojen veya ketokonazol gibi diğer ilaçlar kolestazi artırarak pruritus yapabilirler. İlaçla indüklenen kaşıntılar ayrı bir dermatolojik tanı olup plasebo etkili ajanlar da yaklaşık %5 oranında kaşıntıya neden olabilmektedir. Primer erupsiyon olmaksızın ortaya çıkan pruritustan sorumlu 100'den fazla ilaç listelenmiştir.² Suçlanan ilaçlardan bazıları altın, kaptopril ve klonidindir.⁷ Sistemik allerjik reaksiyondan sorumlu ilacın araştırılması amacıyla yama, prik ve provokasyon testleri yapılabilir. Geniş imkana sahip merkezlerde daha teknik ve spesifik invitro tanı yöntemlerinden RAST, sitotoksik ve lenfosit transformasyon ölçüm testleri kullanılabilir.⁴⁰ İlaç reaksiyonu tanısı düşünülen bir yaşlı hastada tedaviye reaksiyonun şiddetine göre davranmak üzere ilacın kesilmesiyle başlanır. Eğer şiddetli bir reaksiyon varsa hepsi birden kesilmeli ve farklı moleküler yapıda alternatif ilaçlar başlanmalıdır.

İnfeksiyon ve Enfestasyonlar

HIV enfeksiyonunda kaşıntı mantar hastalıkları ve infestasyonlardan sistemik hastalıklara kadar değişen yelpazede birçok sebeple ilişkili olabilir.¹¹ Kaşıntı bazen AIDS'in başlangıç bulgusu olup HIV-1 in pruritoseptif ve nörojenik faktör olarak sinirler üzerinde yaptığı hasarla ilişkilidir.¹⁵ HIV enfeksiyonunda çoğu kendi özellikleri gereği kaşıntı yapan deri hastalıklarının insidansı oldukça yüksek olup (%92) kaşıntıdan sorumlu diğer bir hastalık grubunu meydana getirir. Genel olarak AIDS'de gece dozları halinde verilen Doksepin ile birlikte veya tek başına kullanılan indometazin, pentoksifilin ve hidrokortizon topikal steroidlerden daha etkili bulunmuştur.¹⁶

Santral sinir sisteminin enfeksiyonları da yaygın kaşıntı yapabilir. Jakob-Creutzfeldt hastalığında jeneralize pruritus semptomu bulunan 3 hasta bildirilmiştir.¹⁴

Yaşlılarda immün yanıtın azalması, kuruluk, uyuz ve benzeri diğer kaşıntılı durumlar sekonder olarak deri enfeksiyonlarına yatkınlık oluştururlar.^{14,17,24,41-43} İmmün zayıflama, fonksiyon kısıtlılıkları

ve mental bozukluklar uyuzun yaşlılarda yaygın ve atipik seyretmesine neden olur. Yaşlılarda uyuzun tedavisi daha güçtür.^{44,45} Tedavide permetrin ve 20 µg/kg 2 hafta oral ivermektin, %10 Krotamiton ve %10 kükürtlü ürünler verilir.^{45,46} Ivermektin yaşlılarda tehlikelidir. Tanısı parazitin kendisinin yada yumurtalarının görülmesiyle konan bitlenme de özellikle bakımsız yaşlılarda görülen diğer bir ektoparazit enfestasyonudur. Tedavisi antibit losyon ve şampuanlar elbise dezenfestasyonu ve bazen sekonder bakteri enfeksiyonu için sistemik yada lokal antibiyotik ile yapılır. Kullanılan diğer ajanlar %0.5 malation, %5 permetrin, %0.5 karbasil, lindan, pyterum, piperazil butoksida 'dir. Kirpikler için vazelin verilir.⁴⁶

Paraneoplastik Kaşıntı

Paraneoplastik beirti olarak kaşıntıya nadiren rastlanır.^{11,35} Dağılımı garip şekiller oluşturan lokalize alanlarda yada jeneralizedir.^{7,8} Diğer yaş gruplarına kıyasla yaşlılarda kaşıntının belirgin bir birliktelik gösterdiği kemik iliği, prostat, meme, uterus, solunum sistemi ve gastrointestinal sisteme ait solid malignansilerin sıklığı artmıştır.^{7,10} 2020 yılında tüm neoplazilerin %20'sinin yaşlılarda olacağı tahmin edilmektedir (47). Kansere hastası yaşlılarda kaşıntı her zaman malignansi ile ilişkili olmamakla beraber kaşıntıyla seyreden iç hastalıkları içerisinde internal malignansiler en endişe verici ve erken tanısı en önemli alanlardır.^{2,10}

Paraneoplastik kaşıntılar genelde yaygın karakterde sıklıkla bacakların ön, baldırların iç yüzünde, göğüsün üst kısmında ve kolların dış tarafında bulunacak şekilde sınırlı bir yerleşim gösterir.^{10,11} Beyin tümörlerinde kaşıntı %17 oranında bulunur, hastaların yaklaşık yarısında tipik olarak burun deliklerinde. Sıklıkla kötü koku gibi bazı duyuşsal bozukluklar kaşıntıya eşlik eder ve ancak tümörün tedavisiyle yatıştır.^{7,10,11} Lokal kaşıntıların bazıları kansere yakın bölgelerdir.¹¹ Örneğin serviks kanserinde dış genitalde, kolon kanserlerinde anüste, prostat kanserlerinde ise genital bölge ve anüstedir.¹⁰ MEN- Tip 2A'da tek taraflı skapuler bölgede ortaya çıkan kaşıntı amiloid birikimine bağlıdır.⁷

Kanser hastalarında kaşıntının sebebi birçok faktöre bağlı olup fizyopatolojisi tam bilinmemektedir.⁷ Mikroskobik tümör implantlarına yönelik allerjik bir yanıt yada kanserli dokudan pruritajen salınımı ile ilgili olacağı kabul edilmektedir.^{7,10,11} Genellikle altta yatan hastalığın tedavisiyle kaşıntılar da düzelir.^{7,13} Tedavide kullanılan alkileyici ajan, alkaloid, antimetabolit ve radyoterapinin kendisinde kaşıntı oluşturabilir.⁷

Paraneoplastik kaşıntıda antihistaminler genelde etkisiz olup deri kuruluğu ve demir eksikliği gibi durumların tedavisi hastalara yarar sağlayabilir.⁷ Mentol, doksepin, kapsaisin, gibi lokal tedavilere iyi yanıt alınabilir.^{13,14,25,17} Kaşıntıyı artıran sebeplerden kaçınma ve benzeri genel semptomatik tedavi yaklaşımları bazen yararlı olabilir.¹¹ SSRI'lerden paroksetin etkili bulunmuştur.^{11,13,25}

Kaşıntıyla Seyreden Romatolojik Hastalıklar

Sjogren sendromunda (SS) nadiren genel kuruluğa bağlı kaşıntı gelişir. SS' undaki kaşıntının diğer bir sebebi primer bilyer siroz ve hiper gammaglobulinemi oluşumudur. Yaşlı kaşıntısına romatolojik hastalıklardan dermatomyozitin bir bulgusu olarak da rastlanabilir ve bunların malignansiler yönünden detaylı araştırılmaları gerekir.¹³

Hijyen, Alışkanlıklar ve Kaşıntı

Yaşlıların az yada aşırı yıkanma alışkanlıkları kaşıntıyı artırır. Aşırı sıcak su yada sabunlamayla yapılan yıkama alışkanlığı, yinelenen hidrasyon ve dehidrasyonlar epidermal bariyer fonksiyonunu bozar.^{2,11} Uzun dönemler boyunca yıkanmadan ve ütülenmeden kullanan elbiselerde leke, kepek ve ektoparazitler birliktelikte kontak dermatit ve paraziter kaşıntı yapabilir.² Yünlü giysiler sıcak tutmalarına karşın yaşlı deriyi tahriş edip kaşıntıyı uyarırken ipek, pamuklu ve sentetik maddeler genellikle daha iyi tolere edilir.¹¹

Prurituslu Hastanın Araştırılması

Yaşlı ve kaşıntılı hastaları araştırmada her hastaya uygulanması mümkün olan ne spesifik bir test ne de bir kılavuz sistem yoktur. Semptomlara yönelik detaylı anamnez ve iyi bir fiziksel muayene hekimi kolayca klinik tanı yada tanılara ulaştırabilir.^{2,5,7,10,25} Öykü detaylı olmalı ve kaşıntının etiyojisine yönelik ipucu verecek bir çok soruya cevap aranmalıdır (Tablo 8).^{10,11,13,14}

Tablo 8. Kaşıntılı Hastada Laboratuvar Araştırma

Rutin tarama testleri

- Tam kan sayımı, ayrıntılı
- Karaciğer fonksiyonları
- Tiroid fonksiyon paneli
- Tam idrar, mikroskopik inceleme ve idrar üre, kreatinin
- Kan şekeri
- Akciğer grafisi

Öykü, fizik muayene veya yukarıdaki test sonuçlarına göre gerekiyorsa

- Dışkıda gizli kanı, parazit ve yumurtası
- Smear Papanicolaou boyaması
- Serum protein elektroforezi
- Eritrosit sedimentasyon hızı
- Serum demir ve ferritini
- Histopatolojik inceleme (normal veya immunofloresan)
- Ek radyolojik veya serolojik incelemeler

Ayrıca ailede aynı problemlere sahip kişilerin varlığı yada nöropsikiyatrik hastalıklara ait semptomların olup olmadığı araştırılmalıdır.^{10,25} Dikkatli bir muayene ile kaşıntılı birçok deri

hastalığı dışlanabilir.

Bir deri hastalığı bulunmaksızın uzun süren yaygın kaşıntıda önce basit laboratuvar araştırma ve oral veya topikal antihistamin ilaçlarla 2-4 hafta süren empirik tedavi önerilir ardından tedaviye dirençli olanların daha yoğun bir şekilde araştırılmaları gerekir (Tablo 8).^{2,10,11,25,8,16,29} Bazen daha ileri araştırmalar ile nadir rastlanıran sorumlu spesifik nedenleri saptamak gerekebilir.^{2,7} Primer kutanöz hastalık tanılarının olmadığı ortaya konduktan sonra gerekirse daha detaylı bir muayene ve inceleme için iç hastalıkları konsültasyonu yapılmalıdır.

Topikal Tedavi

Asteatotik deride basit ancak çoğu kez etkili olan bir tedavi yaklaşımı yumuşatıcı emolyent kullanımıdır.^{2,8,11,24} Bazen hafif kuruluk zaten varolan bir kaşıntıyı artırır ve deri kuru olmasa bile emolyent ve nemlendiriciler hastalarda rahatlama sağlar.¹¹ Epidermal hidrasyonun oluşumunda yeterince uzun kalamadıkları için derinin suyla neme doyurulduktan sonra uygulaması uzun süreli hidrasyon sağlar. Lokal anestezi etkililiğe sahip kamfor, fenol, pramoksin ile serinletici etkililiği bulunan mentol içeren emolyentler güvenilir şekilde kaşıntının yatışmasını sağlayabilir.^{2,8,11,14,25}

Vazelinin ucuz, oklüzif ve kalıcı olma avantajı vardır. Üstelik deride bozuk bariyerin yeniden oluşumunu sağlamakta oldukça yararlıdır. Artraljisi olan yaşlılarda kalın yapılı merhem uygulamaları güç olacağı için sıvı formu seçilmelidir. Son zamanlarda su içerisinde yağ emülsiyonlarının vazelininden daha iyi olduğu görülmüştür. Bu nedenle hasta uyumunu sağlayacak fiyatı uygun iyi tolere edilebilir bir emolyent seçimi kritik öneme sahiptir.

Topikal antidepressan %5 doksepin de kaşıntıyı güvenle bloke edebilir. Hidroksizinden 56 kat daha güçlü antihistamin etkililiği vardır.¹⁴ Difenhidramin ve prilamin maleat iritan ve sensitan oldukları için genelde tercih edilmezler.¹⁴ Bazı hastalarda katran içerikler (coal tar ve karbonik deterjanlar) ek yarar sağlayabilir.^{16,48}

Topikal kortikosteroidler kaşıntı kontrolünde yararlı ek ajan olarak kullanılabilir.^{8,11,14} 1950'lerde keşfedilmiş olup hidrokortizon ve sentetik analoglarının halojenasyon, metilasyon ve çift bağ oluşumuyla etkililikleri artırılmıştır.⁴⁹ Hastalarda her hangi bir yerel kortikosteroidin etkili olacağı kabul edilmekle beraber sadece yaygın kaşıntıyla sahip inflamasyonlu durumlarda verilmelidir.¹⁵ Yaşlı hastalarda epidermis ve dermisin ince olması nedeniyle halojenli kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımlarından özellikle kaçınılmalıdır. Hidrokortizon ve triamsinolon etkili, ucuz ve güvenilir bir seçenektir.

Şiddetli kaşıntıyla seyreden birçok hastalıkta kapsaisin kremin (Zostrix®) %0.025 - %0.075 konsantrasyonda kullanımı hastalarda oldukça belirgin rahatlama sağlayabilir. Uygulamalarının çok iritan olması nedeniyle iyi tarif edilmelidir. İlaç başlangıçta çoğu hastada 1-2 hafta süren yanma veya batışma hissi yapacağından tahammül edemeyenlerde EMLA krem uygulandıktan sonra kullanılabilir.^{14,15} İritan etkisi ve yüksek fiyatı nedeniyle yaygın kaşıntılı hastalarda uygun bir ilaç değildir. Son yıllarda kapsaisinin güçlü sistemik formu resenferfoksini ile testler yapılmaya başlanmıştır.¹⁴

EMLA'nın deneysel kaşıntıda etkili olduğu ortaya konmuş olup 30-60 dk oklüzyonu şiddetli ve

İnatçı kaşıntılarda yarar sağlayabilir.^{2,11,14,25} Kapsaisin gibi pahalı ilaçların uygulamalarında daha az ilaçla daha fazla etkinlik elde etmek amacıyla oklüzyon yöntemleri kullanılabilir.²

Oral Tedaviler

Oral Antihistaminler

Kaşıntının tedavisinde oldukça önemli bir yere sahip tedavi ajanları grubunu teşkil ederler. Yaklaşık 50 yıl önce keşfedilen ve halen en çok yazılan ilk 4 ilaç kategorisinde bulunan antihistaminler özellikle histamin salımının rol oynadığı ürtiker ve alerjik kontakt dermatit gibi kaşıntılarda çok etkilidir.^{8,50} Yaşlı hastalara reçete edildiğinde diğer sistemik ilaçlar gibi dikkatli seçimi gerekir çünkü metabolizmaları gereği yaşlılar antihistaminlere daha duyarlı olabilirler.^{2,10,50} Sedatif yapıda yada dozda sebebi bilinmeyen kaşıntıların dinmesine yardım eder, uykuları bozulduğu kaşıntılarda ve belirgin nöropsikiyatrik komponentleri bulunan hastalarda önemli ölçüde bir rahatlama sağlarlar.^{2,10} Yaşlı kaşıntılarında sedasyon oluşturmeyen 2 ve 3. kuşak antihistaminler ürtiker ve kaşıntılı alerjik hastalıklar dışında genellikle tercih edilmezler.^{5,8,50} Hidroksizin, setrizin, siproheptadin ve difenhidramin gibi antihistamin ilaçlar sadece kaşıntı önleyici olmayıp merkezi sinir sisteminde önemli yan etkilere sahiptir.^{2,11} Bellek yada psikomotor fonksiyonlar etkilenebilir, epilepsi odağı aktivasyonu, taşikardi, anksiyete, sedasyon, görme bulanıklığı, dizines, diskinezi ve dikkat azalması yaparlar.⁵⁰ H₁ seçiciliği az olanlar dopaminerjik serotonerjik ve muskarinik reseptörleri de bloke ederek ilave yan etkiler oluştururlar.^{2,50} Muskarinik yan etkileri kabızlık, idrar retansiyonu ve hafıza bozukluğu yaparken alfa-adrenerjik blokaj supraventriküler aritmi, periferik vazodilatasyon, postural hipotansiyon, refleks taşikardi ve dizines oluşturabilir.⁵⁰ Diğer psikatrop ilaç ve MAO inhibitörleri alanlarda yan etki profil sıklığı daha da artar.²

Antidepresanlar

Depresyon veya anksiyete bozukluğu bulunan yaşlılarda kaşıntının geleneksel tedavilerine yeterince yanıt yoksa antidepresanlar verilir. Bunların bir kısmında aynı zamanda antihistamin etkinlikte bulunur. Doksepin genellikle yaşlılarda iyi tolere edilen antihistamin etkili bir trisiklik antidepresan olup inatçı ve dirençli kaşıntının tedavisinde 10-50 mg/gün dozlarında oldukça az yan etkinliğe sahip etkili bir farmakolojik ajandır. Antihistaminler gibi uyku artışı, postural hipotansiyon ve kardiyak bozukluklara neden olabilirler.²

Yakın zamanlarda bir SSGI olan paroksetinin de çeşitli kaşıntılı durumlarda 5-HT₃ reseptörleri üzerinden antipruritik etkinlik sergilediği bu ve benzeri ilaçların kolestat, üremi, spinal opioid kullanımı sonrasında ortaya çıkan kaşıntılarda başarılı şekilde kullanılabileceği görülmüştür.¹⁰ Sistemik kortikosteroidler yaşlılardaki çeşitli inflamatuvar hastalıkların kaşıntısına genellikle yüksek oranlarda etkili ilaçlardır. Özellikle alerjik ve iritan kontak dermatitte kısa dönemler halinde kullanıldığında çok etkilidirler. Bununla birlikte yaşlılarda kullanımın problemidir. Yaşlı hastalarda sık rastlanan hipertansiyon, diyabet, sıvı retansiyonu ve osteoporoz gibi patolojik durumları artırır.

Doksepin, aspirin, ondansetron, Interferon- α , aktif kömür, nalokson ve rifampin gibi diğer birçok sistemik ajan bazı spesifik hastalıklarda kısmen etkili oldukları için yaşlılarda da kullanılmaktadır (Tablo).^{2,11} Bir kısmının fiyat yüksekliği, tolerans sorunu ve kullanım izni olmayışı yaşlılarda kullanımını sınırlamaktadır.

Diğer yandan %50'ye ulaşan plasebo etkinliğe bağlı olarak kaşıntılı bir hastaya verilen herhangi bir ilacın bir hastada fayda sağlaması o ilacın tedavi edici etkinliğinin göstergesi olamamaktadır.²

Fiziksel Tedavi Yöntemleri

Fototerapi

UVA, UVB, darbandı UVB ve PUVA birçok kaşıntılı primer dermatolojik hastalık dışında kolestazdan renal yetmezliğe kadar geniş bir hastalık yelpazesinde başarıyla kullanılmaktadır.^{11,14,25} KBY'deki kaşıntıya yüksek etkinliği nedeniyle UVB birçok merkezde ilk tedavi seçeneğidir.² Ultrastrüktürel değişikliklerle sinir uyan eşliğini yükseltir ve mast hücrelerini stabilize edebilir.¹⁰ Genellikle relaps oluştuğu için idame tedaviler gerekir. Uzun süren tedavilerde melanom dışı deri kanseri riskini artırdığı göz önüne alınarak yaşlılarda sınırlı endikasyonlarda ve dikkatli kullanılmalıdır.

UVA dozları genellikle haftada 2 kez uygulanır. Dozlar eritem görülene kadar devamlı artırılır sonra hastanın fotosensitif durumuna göre ayarlanır. Günlük maksimum doz 200 mJ/cm² UVB ve 20 J/cm² UVA'yı nadiren aşar.² Semptomatik rahatlama için hastaların 10-30 arasında seansa katılmalı gerekir. Bazen haftalık uygulamalar şeklinde idame tedavilere ihtiyaç duyulur.

Vibrasyon ve Transkutanöz Elektrik Uyarısı

Spinal kord üzerine lateral inhibisyon yaparak etkilediği sanılıyor.^{10,14} Jeneralize kaşıntılarda başlangıçta etkili olurken uzun süreli dönemde etkinliği kaybolmaktadır. "Cutaneous Field Stimulation" ile deride hasar oluşturmadan benzer şekilde kaşıntı baskılanabilir.¹¹

Yazılı Talimatlarla Tedavi Desteği

Özellikle yaşlı hastalarda oldukça yararlıdır. Yaşlıların hekim tarafından verilen sözlü talimatların %50'sinden daha azını hatırlamaları nedeniyle yazılı bilgilendirme yaşlı hastanın hem tedaviyi anlamasını, hem uygulanmasını hem de uyumunu artırır (A3).

Sonuç

Yaşlıların en çok rastlanan deri şikayetlerinden olan kaşıntı aynı zamanda hekimler için tanı ve tedavisinde güçlükler yaşanan dermatolojik problemlerden biridir. Yaşlı hastalardaki kaşıntıyı deri kuruluğuna bağlamak sıklıkla doğru olsa da idiyopatik, psikojenik ve sistemik hastalıklarla birlikte olan olgular bu yaklaşımı geçersiz kılar. Hastalarda etiyolojik araştırma ayrıntılı öykü ve iyi bir fiziksel muayene ile sınırlı kalabileceği gibi oldukça detaylı inceleme gereken sistemik hastalıklara doğru da kayabilir.

Tedavi her hasta için ayrı ayrıdır. Sistemik ilaçlar sıklıkla faydalı olmakla beraber çoğu kaşıntıyı tamamen yok etmeyip sadece azalırılır ve üstelik yaşlılarda daha fazla görülen yan etkilere sahiptir. Tedavinin değerlendirilmesi %50'lere kadar ulaşan plasebo etkinlik nedeniyle oldukça güçtür. Sistemik hastalıklardaki kaşıntı mekanizmalarının daha iyi anlaşılması daha belirgin hedeflere yönlendirilmiş etkili ajan ve yöntemlerin bulunmasını sağlayacaktır. Literatürde kaşıntı ile ilgili bilgi çok olmasına karşın az sayıda klinik çalışma bulunmaktadır. Henüz izin alınmamış yeni tedavilerin ağrı gibi pruritoloji merkezleri kurularak uzman gözetiminde verilmesi bunların etki oranlarının ve mekanizmalarının ortaya konmasını hızlandıracaktır.

Kaynaklar

1. Smith ES, Fleischer AB, Jr., Feldman SR. Demographics of aging and skin disease. *Clin Geriatr Med* 2001;17:631-41
2. Fleischer AB, Jr. Pruritus in the elderly. *Adv Dermatol* 1995;10:41-59.
3. Gilchrist BA. Pruritus in the elderly. *Semin Dermatol* 1995;14:317-9.
4. Danahy JF, Gilcrest BA. Care of the elderly. Clinical aspects of aging. In: *Geriatric Dermatology*. Ed. Reichel W. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995. CHAPTER 38:
5. Gupta A. Pruritus in the elderly. *Practitioner* 1999;243:203-7.
6. Danahy JF, Gilcrest BA. Care of the elderly. Clinical aspects of aging. In: *Geriatric Dermatology*. Ed. Reichel W. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995. CHAPTER 38:
7. Peharda V, Gruber F, Brajac K, Éabrićan L. Pruritus an important symptom of internal diseases. *Dermatovenerologica alpina* 2000; 9(3): <http://www.mf.uni-lj.si/acta-apa/acta-apa-00-3/Peharda.html>
8. Kates SG, Bernhard JD. Pruritus. *Best Practice of Medicine*, March 2000. <http://merck.praxis.md/bpm/de/pruritus>.
9. Sial SH, Catalano MF. Gastrointestinal tract cancer in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am* 2001;30:565-90.
10. Krojnik M, Zyllic Z. Understanding pruritus in systemic disease. *J Pain Symptom Manage* 2001;21:151-68.
11. Effer L, Myers SA. Pruritus in systemic disease: mechanisms and management. *Dermatol Clin* 2002;20:459-71.
12. Charlesworth EN, Beltrani VS. Pruritic dermatoses: overview of etiology and therapy. *Am J Med* 2002;113 Suppl 9A:255-335.
13. Yosipovitch G, Greaves MW, Schmelz M. Itch. *Lancet* 2003; 361: 690-694.
14. Yosipovitch G, David M. The diagnostic and therapeutic approach to idiopathic generalized pruritus. *Int J Dermatol* 1999;38:881-7.
15. Lansdale-Eccles A, Carmichael AJ. Treatment of pruritus associated with systemic disorders in the elderly: a review of the role of new therapies. *Drugs Aging* 2003;20:197-208.
16. Norman RA. Causes and Management of Xerosis And Pruritis in the Elderly. *Annals of Long-Term Care: Clinical Care and Aging* 2001;9(12):35-40.
17. Evans JG. *Oxford textbook of geriatric medicine*. Oxford: Oxford University Press, 2000 Arthur K, Ballin, Skin disease
18. Collette P, Norman RA: *Geriatric Dermatology in Chronic Care and Rehabilitation* *Dermatol Nurs*, 2000;12(2):116-123.
19. Jenkins G. Molecular mechanisms of skin ageing. *Mech Ageing Dev* 2002;123:801-10.
20. Resnick B. Dermatologic problems in the elderly. *Lippincott's Prim Care Pract* 1997;1:14-30.
21. Gilchrist BA, Chiu N. Aging and the skin. In: *The Merck Manual of Geriatrics*. Sec. 15. Ch. 122
22. Kilgman AM, Koblenzer C. Analysis and Treatment of the Aging Face. *Dermatologic Clinics* 1997; 15(4): 549-53.
23. Tagami H, Kobayashi H, Zhen XS, Kikuchi K. Environmental effects on the functions of the stratum corneum. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2001;6:87-94.
24. Murray S. Dry Skin in the Elderly Patient Easy and Inexpensive Management. *Geriatrics and Aging* 2002;5 (5):20-22.
25. Bueller HA, Bernhard JD. Review of pruritus therapy. *Dermatol Nurs* 1998;10:101-7.
26. Norman RA. Causes and Management of Xerosis And Pruritis in the Elderly. *Annals of Long-Term Care: Clinical Care and Aging* 2001;9(12):35-40.
27. Jeffrey BD. Do Anti-Basement Membrane Zone Antibodies Cause Some Cases of 'Senile Pruritus'? *Arch Dermatol*, 1997; 133(8): 1049-1050.
28. Johnson KA, Bernard MA, Funderburg K. Vitamin nutrition in older adults. *Clin Geriatr Med* 2002;18:773-99.
29. Nowak MA, Tsoukas MM, Deimus FA, Falanga V, Bradell RT. Generalized pruritus without primary lesions. Differential diagnosis and approach to treatment. *Postgrad Med* 2000;107:41-6.
30. Headley CM, Wolf B. ESRD-Associated Cutaneous Manifestations in a Hemodialysis Population. *NEPHROL NURSING J* 2002; 29(6):525-539
31. Janes AM, Warkon K, Tyring SK. The cutaneous manifestations of viral hepatitis. *Dermatol Clin* 2002;20:233-47.
32. Sibbald RG, Landolt SJ, Toth D. Skin and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25:463-72.
33. Paron NG, Lambert PW. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *Prim Care* 2000;27:371-83.
34. Ferringer T, Miller F, III. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *Dermatol Clin* 2002;20:483-92.
35. Braverman IM. Skin manifestations of internal malignancy. *Clin Geriatr Med* 2002;18:1-19, v.
36. Yavrucuoğlu E, Saral Y, Sağlam S, Yılmaz Ş. Generalize prurituslu hastalarda etyolojik faktörler. *Fraç Tıp Dergisi* 1996; 1(2): 82-85.
37. Arnold LM, Starck LO, McBrody SL. Treatment of Psychogenic Excoriation in the Elderly Patient. *Clinical Geriatrics* 2002; 10(12): 36-46.
38. Cyr PR, Dreher GK. Neurotic excoriations. *Am Fam Physician* 2001;64:1981-4.
39. Arian S, Atalay A, Gokce-Kutsal Y. Drug use in older people. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1163-4.
40. Nedorost ST, Stevens SR. Diagnosis and treatment of allergic skin disorders in the elderly. *Drugs Aging* 2001;18:827-35.
41. Elgart ML. Skin infections and infestations in geriatric patients. *Clin Geriatr Med* 2002;18:89-101, vL
42. Laube S, Farrell AM. Bacterial skin infections in the elderly: diagnosis and treatment. *Drugs Aging* 2002;19:331-42.
43. Cheng-An Mao, MD, MPH, and Vijay Dhooapaty Case Report: A Puzzling Generalized Pruritus. *Annals of Long-Term Care* 1999;7(7):287-288.

44. Wilson MM, Philipoff CD, Jreer WA. Atypical presentation of scabies among nursing home residents. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M424-M427.
45. Wergowske GL. Treatment-resistant atopic dermatitis. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1008.
46. Tan HH, Goh CL. Parasitic skin infections in the elderly: recognition and drug treatment. *Drugs Aging* 2001;18:165-76.
47. Nevin A. The Clinical Challenge of Non-Hodgkin's Lymphoma in the Elderly. 2000; 3(3): 10-31.
48. Webster GF. Common Skin Disorders in the Elderly. *Clinical Cornerstone* 2001;4(1):39-44.
49. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER et al. Guidelines of care for the use of topical glucocorticosteroids. American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:615-9.
50. Kaliner MA. H1-antihistamines in the elderly. *Clin Allergy Immunol* 2002;17:465-81.

ORAL LİKEN PLANUS'TA TANI VE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Doç. Dr. Esen Özkaya Bayazıt

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Oral liken planus (OLP), ağız mukozasının sık görülen kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Toplumda görüme sıklığı %2 civarındadır.¹ Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür ve 30-60 yaş arası pik yapar.¹ Çocuklarda nadir görülür.² Olguların yaklaşık üçte birinde izole OLP görülürken, bazı olgularda bir süre sonra başka mukozalar da tutulabilir (en sık vulvovajinal) veya klasik kutane liken planus lezyonları tabloya eklenebilir.² OLP, kutane liken planus'tan yaklaşık 8 kat daha sık görülür.³ OLP kutane liken planus'tan farklı olarak spontan remisyonu nadir olan, tedavilere iyi yanıt vermeyen ve malignite potansiyeli taşıyan kronik bir hastalıktır. OLP ile en sık karşılaşan doktor grubu diş hekimleri ve dermatologlardır.

Liken planus, etyolojisinde T-lenfositlerin rol oynadığı ve henüz tam açıklanamayan bir sebeple antijenik özellik kazanan bazal keratinositlere yönelik hücresel tipte bir immün reaksiyonun söz konusu olduğu bir tablodur.² Immunohistokimyasal çalışmalarda retiküler tip OLP ön planda CD8+ T-lenfositlerle, eroziv tip OLP ise CD4+ T-lenfositlerle ilişkili bulunmuştur.⁴

Tanı

Altı değişik klinik formu (retiküler, papüler, plak tipi, atrofik, eroziv ve büllöz) tanımlanmış olmasına karşın⁵ günümüzde başlıca 3 klinik tip şeklinde incelenmektedir:²

1. Retiküler OLP (retiküler, papüler ve plak tipi beyaz hiperkeratotik lezyonlar)
2. Eroziv OLP (eroziv, ülseratif ve büllöz lezyonlar)
3. Eritemli / atrofik OLP

Retiküler OLP genellikle asemptomatik, eroziv ve eritemli / atrofik OLP ise semptomatiktir.

Retiküler OLP: OLP nin en sık görülen tipidir. Klasik OLP lezyonları, sıklıkla erişkin kadın hastaların yanak mukozasında klinik olarak kolaylıkla tanı konabilen, genellikle bilateral yerleşimli beyaz retiküler lezyonlar şeklinde görülür. Yanak mukozasını sıklıkla sırasına göre dil, gingiva, dudak mukozası ve alt dudak izler.² Damak, ağız tabanı ve üst dudak lezyonları ise daha nadir görülür.²

Lezyonlar genellikle asemptomatiktir, bu nedenle diş hekimleri veya dermatologlar tarafından rutin ağız mukozası muayenesi sırasında tesadüfen saptanırlar. Tanı karakteristik klinik özellikler ve histopatolojik bulgulara göre konur. Klinik olarak Wickham çizgileri olarak adlandırılan lineer, ağimsı desende kabarcık, beyaz hiperkeratotik lezyonlar görülür. Lezyonların etrafında eritemli bir sınır bulunabilir.³ Beyaz noktasal hiperkeratotik lezyonlar şeklinde görülen papüler tip daha nadirdir. Plak tipi homojen beyaz lezyonlar ise özellikle dil sırtı veya yanakta yerleşir. Histopatolojik olarak kutane liken planus'takine benzer değişiklikler görülür. Fokal parakeratoz, hipergranülöz, akantoz, bazal hücrelerde vakuoler dejenerasyon belirgindir. Kutane liken planustan farklı olarak retelerde testere dışı görünümü saptanmayabilir. Ayrıca üst dermiste bant tarzında lenfosit infiltrasyonu, bazal membran boyunca eozinofilik boyanan ince amorf bant oluşumu ve keratinosit dejenerasyonuna bağlı olarak epidermis ile üst dermiste dağınık yerleşimli eozinofilik boyanan diskretotik hücreler (kolloid cisim, hyalin cisimcik veya Civatte

cisimciği) de beklenen diğer bulgulardır.² Bu cisimcikler liken için spesifik olmayıp lupus eritematozus veya eritema multiforme'de de görülebilir.

Retiküler lezyonların ayıncı tanısında başta likenoid kontakt stomatit olmak üzere likenoid ilaç reaksiyonu, lökoplazi, kandidiazis, diskoid lupus eritematozus, graft versus host hastalığı, diskeratozis konjenita, Darier hastalığı ve likenoid displazi de düşünülmalıdır.^{2,5-8} Ön planda dil sırtı ve yanakta yerleşen plak tipi homojen beyaz lezyonlar ise başlıca lökoplazi ile karışır. Ayrıca yanak ısımaya bağlı morsicatio buccarum, tütün veya psikoaktif etkili betel gibi maddeleri çiğnemeye bağlı fokal hiperkeratoz, white sponge nevus, dil lezyonlarında ise coğrafi dil veya nadiren oral kıllı lökoplazi de ayıncı tanıda akla gelmelidir.^{6,9}

Likenoid kontakt stomatit başlıca diş metalleri (amalgam, altın, palladyum, bakır gibi), diş protez maddeleri (metakrilat) ve mentol, nane esansları gibi koku maddeleri ile duyarlanma sonucu meydana gelmektedir.^{10,11} Amalgamla direkt temas eden mukoza bölgesine sınırlı likenoid lezyonların amalgam dolgu çıkarılınca iyileştiği, yaygın lezyonlarda ise fazla değişiklik olmadığı gözlenmiştir.^{11,12} Likenoid ilaç reaksiyonu yapan ilaçlar başlıca non-steroid antiinflamatuar ilaçlar, metildopa, altın tuzları, allopurinol, klorpropamid, ACE inhibitörleri gibidir.¹³

Retiküler lezyonlar şiddetlendirici faktörlerin etkisiyle akut alevlenmeler gösterebilir ve seyrinde daha şiddetli ve semptomatik bir tip olan eroziv forma dönebilir.² Bu faktörlerden sakınmayla da tablo daha az şiddetli forma geri dönebilir.

Eroziv OLP: Retiküler tipten sonra 2. sıklıkta görülür. En sık dil sırtı, yanak veya bilateral yanak mukozasını tutar, gingivada da yerleşebilir.¹⁴ Erozyonlar çeşitli büyüklük ve şekilde, yüzeyden hafif çökük veya kabarık, üzerleri sarımsı fibrin veya psödomembranla kaplı ve düzensiz kenarlıdır. Çevre mukoza genellikle eritemli ve parlak yüzeyle görünür. Dilde yerleştiğinde o bölgedeki filiform papillalar silinir. Genellikle eroziv lezyonların periferinde beyaz retiküler veya lineer tipte OLP lezyonları bulunabilir; bu durum tanı için yol göstericidir.¹⁴ Eroziv OLP semptomatiktir. Başlıca semptomlar ağrı, yanma, şişme, iritasyon ve diş fırçalamaya bağlı kanama gibidir.² Eroziv OLP lezyonlarının histopatolojisi çoğu zaman tanı koydurucu olmayıp nonspesifik mukozit olarak değerlendirilebilir. Bu nedenle tabloya retiküler lezyonlar eşlik ediyorsa biyopsinin buradan alınması önerilmektedir.² Eskiden büllöz OLP adı altında incelenen, kısa sürede açılarak ağrı erode ve ülser lezyonlara dönüşen vezikülobüllöz lezyonlar da artık eroziv OLP başlığı altında toplanmaktadır. Oldukça nadir görülen bu vezikülobüllöz lezyonlar en sık yanak mukozasında ve dil yan kenarlarında görülmektedir.¹⁵

Eroziv OLP'nin ayıncı tanısında pemfigus, skatrisyel pemfigoid, lineer İgA hastalığı, paraneoplastik pemfigus, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, kandidiazis, sistemik lupus eritematozus, oral skuamöz hücreli karsinom gibi hastalıkların yanı sıra travmatik ülser veya kimyasal yanıklar da akla gelmelidir.^{6,16} Eroziv OLP lezyonlarına retiküler lezyonların eşlik etmesi klinik olarak diğer tablolardan ayırıcıda kolaylık sağlar.²

İzole gingival tutulum varlığında tablo deskuamatif gingivit görünümü alabilir. Bu durumda diğer veziküloeroziv hastalıklardan klinik ve hatta histopatolojik olarak ayırmak çok güçtür. Bu durumda perilezyonel mukozadan direkt immunfloresan tetkik yapılmalıdır.¹⁷ Bazal membran

boyunca lineer tarzda fibrin ve fibrinojen birikimi görülmesi ve sitoid cisimciklerin varlığı OLP tanısını destekler.²

Eritemli / atrofik OLP: En nadir görülen, sıklıkla retiküler ve / veya eroziv tip OLP'ye eşlik eden bir formdur. Klinik olarak diffüz eritemle karakterizeair; atrofik alanların çevresinde beyaz retiküler lezyonlar bulunabilir. Başlıca yerleşim yeri gingivalardır ve bu olgular genellikle 'kronik deskumatif gingiviti' tanısı alırlar.⁶ Histopatoloji de genellikle tanı koydurucu değildir. Bu durumda tanı için perlezyonel mukozadan direkt immunfloresan tetkik yapılmalıdır.¹⁷ Semptomatik bir tablo olup hastalar özellikle bazı gıdaların temasına bağlı yanma hissinden yakınır.¹⁵

Sonuç olarak, OLP'nin kesin tanısı için eritemli / atrofik ve eroziv lezyonlardan her zaman biyopsi alınmalıdır. Retiküler lezyonların ayıncı tanısına giren çok sayıda hastalık olabileceği için de klasik bilateral yerleşimli alanlar dışında tanıda en ufak bir kuşku varsa biyopsi yapılmalıdır.

Şiddetlendirici faktörler: OLP lezyonlarını şiddetlendirebilen faktörler arasında stres, çeşitli yiyecekler (domates, turunçgil, baharatlı yiyecekler gibi), dental girişimler, alkol ve tütün kullanımı, bozuk ağız hijyeni ve sistemik hastalıklar sayılabilir.² Dental girişimlerde kullanılan aletler veya protez materyalinin mekanik travmatik etkisi, sigara dumanının yol açtığı sıcak ve içerdiği iritan maddelerin teması veya dudak çigneme gibi alışkanlıklar Koebner fenomenine yol açarak OLP lezyonlarını arttırabilir.² Benzer şekilde bozuk ağız hijyenine bağlı olarak oluşan diş plakları da gingival liken planusun şiddetlenmesine ve kanama ve ağrının eşlik ettiği eritemli, eroziv lezyonların oluşmasına sebep olabilir.²

OLP-sistemik hastalık ilişkisi: OLP ile ilişkili olan sistemik hastalıkların başında kronik karaciğer hastalıkları ve/veya Hepatit C (HCV) enfeksiyonu gelmektedir.² Bu ilişki coğrafi faktörlere bağımlı olup İspanya, İtalya, Japonya, Brezilya gibi ülkelerde OLP hastalarında HCV enfeksiyonu prevalansı %20-60 arasında bildirilmiştir.^{2,18} Buna karşılık batı Avrupa ülkeleri ve Amerika'da yapılan çalışmalarda böyle bir ilişki saptanamamıştır.² Ülkemizde yapılan bazı çalışmalar da liken planus ile HCV ilişkisini destekler nitelikte bulunmuştur.^{19,20} Sonuç olarak, özellikle gingival tutulumu olan ve ağız içinde yaygın lezyonları olan olguların HCV yönünden tetkik edilmesi önerilmektedir.²¹ Bazı hastalarda diyabet, anemi, hipertansiyon gibi sistemik hastalıkların da OLP'ye eşlik ettiği saptanmış, ancak bu hastalıkların insidensinin genel popülasyondakinden daha yüksek olmadığı görülmüştür.² Öte yandan diabetes mellitus, hipertansiyon ve OLP'nin birlikte görüldüğü bir sendrom tanımlanmıştır (Grinspan sendromu).²²

Malignite riski: OLP'nin en korkulan komplikasyonu lezyon zemininde oral skuamöz hücreli karsinom (SCC) gelişimidir. Atrofik, eroziv, ülseratif ve deskumatif lezyonlar malignite riski taşımaktadır.²³ Bu risk eritemli/atrofik ve eroziv OLP lezyonlarında daha fazla olup malign transformasyon sıklığı % 0.4-5.6 arasında bildirilmiştir.^{2,24,25} OLP'nin malignite potansiyeli ile ilgili çelişkili görüşler olmakla birlikte OLP, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından prekanseröz hastalıklar arasında sınıflandırılmaktadır.²⁶ Oral SCC gelişimi için en riskli OLP tipinin unilateral yerleşimli atrofik veya eroziv tip, en az riskli tipin ise klasik bilateral retiküler tip olduğu bildirilmiştir.²⁷ Dil sırtında yerleşen plak tarzı lezyonlardan da oral SCC gelişim riski yüksektir.²⁵ Tütün ve alkol kullanımı gibi risk faktörlerinin oral karsinom gelişen OLP hastalarında genel popülasyondakinden daha fazla olmadığı görülmüştür.²

OLP lezyonlarının malign transformasyonundan *Kandida albicans*'in karsinojenik bir metabolizma ürünü olan N-nitrozobenzimidazolamin'in sorumlu olabileceği öne sürülmüştür.²⁸ OLP tedavisinde kullanılan topikal ve sistemik immünsüpresif ajanların etkisiyle bu hastalarda *kandida taşıyıcılığı* veya infeksiyonunun prevalansı da gerçekten artmıştır.² Herpes simpleks virusu, human papilloma virusu ve Epstein-Barr virusu da karsinojenik etkiden sorumlu olabileceği düşünülen diğer enfeksiyöz ajanlardır.^{2,29} Öte yandan, OLP lezyonlarındaki yoğun inflamasyonun yarattığı sitokinden zengin ortam da tümör gelişimi için zemin oluşturmaktadır. İnflamatuar hücrelerden salgılanan interlekin 1 (IL-1) siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimini aktive ederek çeşitli prostaglandinlerin sentezini uyarmakta, prostaglandinler de lokal immün cevabın düzenlenmesinin yanı sıra karsinogenez ve tümör oluşumunda rol oynamaktadırlar.² Bu nedenle, retinoidler gibi OLP'nin inflamatuvar reaksiyonunu güçlü bir şekilde baskılayan ajanların karsinom gelişimini önlemede etkili olabileceği iddia edilmektedir.²

OLP'li hastalarda oral SCC gelişim süresi OLP tanısından sonra ortalama 3 yıl olarak (6 ay-7 yıl arasında değişen sürelerde) saptanmıştır.^{2,27,30} Kronik eroziv ve atrofik OLP tanısı konduktan sonraki 5 sene içinde oral SCC gelişim riskini %1'den az olarak bildiren yazarlar da vardır.³¹ Oral ülser malignite başlangıcının en önemli göstergesidir.²⁷ Oral SCC gelişen olguların yaklaşık dörtte birinde kısa süre içinde ikinci oral SCC ve lenf düğümü metastazı gelişebilmektedir.³⁰ Oral SCC'li olguların prognozu kötü olup olguların yaklaşık üçte biri 1-2 yıl içinde metastaz nedeniyle kaybedilmektedirler.^{2,27} OLP hastalarının yılda en az bir kez olmak üzere ömür boyu takibi önerilmektedir.²⁵ Lezyonların klinik olarak değerlendirilmesinin yanı sıra kantitatif sitoloji (sürüntü alınıp hücre sitoplazma: nükleus oranına bakılması) veya %1'lik toluidin mavisi ile boyama yönteminin oral SCC'nin erken dönemde tanınabilmesine olanak sağlayan yardımcı tanı yöntemleri olduğu ileri sürülmüştür.^{32,33}

Tedavi

OLP'nin bugün için bilinen küratif bir tedavisi yoktur. Hastalar öncelikle şiddetlendirici faktörlerin neler olduğu, OLP lezyonlarının zaman içinde farklı klinik görünüm alabileceği ve düşük de olsa var olan malignite riski nedeniyle düzenli takip edilmeleri gerektiği konusunda bilgilendirilmelidirler. Ağız hijyeni düzeltilmeli, gerekirse antibakteriyel etkili ağız gargaraları (örn. klorheksidinli) veya antifungal ajanlarla kombine tedavi yapılmalıdır.²³

Asemptomatik retiküler OLP lezyonları için genellikle tedavi gerekmez; olgular düzenli takibe almak ve hastalığın bulaşıcı olmadığına ikna etmek yeterli olur.^{2,6} Eritemli / atrofik ve eroziv OLP ise her zaman semptomatiktir. Ağrı ve yanma hissi nedeniyle hastalar tedaviye gereksinim duyar, ancak bilinen çeşitli tedavi yöntemleri ile sadece palyatif etki sağlanabilir. Öte yandan OLP tedavisinde kullanılan ilaçların uzun süreli etki ve yan etkilerini inceleyen çalışmalar yok denecek kadar azdır ve tedavinin OLP lezyonlarından malignite gelişimini önleyip önlemediği de belirsizdir.³⁴

Oral mukozaya sürülecek olan topikal ajanların pomad veya jel formunda olması gerekmektedir.⁶ Mukoza ıslak olduğu için krem bazı preparatlar uygun değildir.⁶ Topikal ilaçların oral mukozada hidrojel, gingivada ise lipozomlar içinde daha etkili taşıdığı saptanmıştır.³⁵ Bioadheziv preparatlar içinde de polimetil metakrilatin Karbopol 934p ve Orabaz'dan daha iyi adhezyon sağladığı bildirilmiştir.³⁵

Literatürde OLP ile ilgili plasebo kontrollü tedavi çalışmaları sınırlı sayıda olup, bunlar başlıca kortikosteroidler, retinoidler, siklosporin ve fototerapi çalışmaları şeklinde sınıflandırılabilir.³⁶ Kortikosteroid dışındaki tedavilerin plaseboya göre fazla üstünlükleri bulunamamıştır.^{36,37}

Kortikosteroidler

OLP tedavisinde bilinen en etkili ilaç kortikosteroidlerdir. Topikal, intralezyonel veya sistemik olarak kullanılabilirler.

Topikal Kortikosteroidler

Çok yaygın olmayan lezyonlar için ilk seçilecek ajan günde 4-5 kez uygulanan topikal kortikosteroidlerdir. Genellikle adheziv bazlı pomad, ağız gargarası veya sprey tarzında uygulanırlar. Uzun süreli kullanımda sistemik emilimle adrenal süpresyona yol açabilirler. Topikal betametazon disodyum fosfat ve betametazon valerat içeren aerosol sprey kullanımına bağlı olarak ciddi adrenal süpresyon gelişen olgular bildirilmiştir.^{38,39} Ayrıca topikal kortikosteroid uygulanırken orofarengeal kandidiazis profilaksisi için tedaviye topikal antifungal ajanlar ve klorheksidinil gargara ların da eklenmesi önerilmektedir.⁴⁰

Dış hekimlerinin başlıca tercihi olan %0,1'lik triamsinolon asetonid pomadın (Kenacort-A[®] orabaz) yanı sıra günümüzde topikal halojenli kortikosteroidler ilk tedavi seçeneği olarak önerilmektedir.²³ Özellikle florlu topikal kortikosteroidlerin oral mukoza hücrelerine geçişi daha hızlı olmaktadır.⁶ Fluosinonid, flusinolon asetonid⁴¹ ve klobetazol propionat⁴² pomad OLP tedavisinde oldukça etkili bulunmuştur. Şiddetli eroziv OLP tedavisinde klobetazol ağız gargarası (%0,05'lik sudaki çözeltisi ile) ile de başarılı sonuçlar bildirilmiştir.⁴³ Bu tedavi ile bazı hastalarda aydede yüzü ve hirsutismus gibi yan etkiler görülmüş, ancak uygulama sıklığının azaltılması ile bu yan etkiler de gerilemiştir.⁴⁴ Bir çalışmada %0,05'lik klobetazol propionat merhem, %0,05'lik fluosinonid merhemine ve plasebo olarak kullanılan adheziv baza [%4'lük hidroksietil sellüloz jeli] kıyasla eroziv ve atrofik OLP lezyonlarının tedavisinde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha etkili bulunmuştur.⁴⁰ Flutikazon propionat sprey (50 µg 4 x 2/gün) ve betametazon sodyum fosfat ağız gargarasının (500 µg 4 x 1/gün) karşılaştırıldığı randomize, kontrollü, cross-over bir çalışmada her iki ilaç da bütün OLP tiplerine etkili bulunmuş, sprey formunun hastalar tarafından daha çok tercih edildiği bildirilmiştir.⁴⁴ Öte yandan betametazon valerat (%0,1) ve betametazon dipropionat %0,5'lik pomad da oldukça etkili bulunmuştur.^{6,45} Deksametazon eliksir 0,5 mg/mL ile de günde 4 kez ikişer dakika süreyle 1 çay kaşığı ağız gargarası önerilmektedir.⁶

Topikal kortikosteroidler ile şiddetli ve ağırlı eroziv-ülseratif OLP lezyonları her zaman kontrol altına alınamayabilir. Optimal etki için ilacın gün içinde sık uygulanmasının gerekmesi, ağız içi yaygın lezyonlarda uygulama zorluğu ve bazı preparatların ıslak mukozaya yeterince yapışmaması gibi nedenlerle topikal kortikosteroidler yetersiz kalabilmektedir.

Intralezyonel Kortikosteroid

Topikal kortikosteroidlerin yetersiz kaldığı, özellikle ülseratif lezyonların tedavisinde denenebilir. Topikal kortikosteroidlerle kombine de edilebilirler.⁴⁶ Ağrılı injeksiyon, doku atrofisi, sekonder kandidiazis gelişimi ve gingival lezyonlara uygulama zorluğu başlıca dezavantajlardır.⁴⁶ Ağrıyı azaltmak için lokal anestezikle karıştırılarak injeksiyon yapılması önerilmektedir.²³ Eroziv OLP tedavisi için haftada 2-4 kez intralezyonel triamsinolon asetonid (1 mg/ml'lik süspansiyondan 0,5-1 ml'lik dozlar şeklinde) uygulaması önerilmektedir.²³

Sistemik Kortikosteroid

Sistemik kortikosteroid kullanımı hastalığın seyirini etkilememektedir, o nedenle sadece akut alevlenmeler ve topikal tedavilere cevap vermeyen yaygın eroziv veya ülseratif lezyonların varlığında kısa süreli kullanılmaları ve daha sonra topikal preparatlarla idame tedavisine geçilmesi önerilmektedir.^{15,23} Genellikle oral metilprednizolon 30-60 mg/gün başlanarak 2-3 haftada azaltılarak kesilmesi ve daha sonra yukarıda belirtilen lokal preparatlara geçilmesi önerilmektedir.⁶ Uzun süreli kortikosteroid kullanımında olgular mutlaka sistemik yan etkiler ve atrofi, kandidiazis gibi lokal yan etkiler yönünden izlenmelidir.

Siklosporin

Siklosporin OLP immunpatogenezinde rol oynayan aktive T-lenfositlerin proliferasyonunu ve fonksiyonunu baskılayan immunsupresif etkili bir ilaçtır. Kortikosteroidlere cevap vermeyen şiddetli büllöz veya eroziv OLP'de topikal siklosporin tedavisi denenmiştir. Siklosporin (100 mg/ml) ağız gargarası ile elde edilen tedavi sonuçları çelişkilidir.⁴⁷⁻⁵⁰ Topikal siklosporinin moleküler büyüklüğü nedeniyle emilimi yetersiz olup, başarılı sonuç alınan olgularda ağız gargarasını yutmaya bağlı olarak sistemik etki söz konusudur.⁵⁰ Etkisini sistemik yolla gösterdiği için önemli yan etkileri olabileceğini ve oldukça pahalı bir ilaç olduğunu da göz ardı etmemek gerekir.^{34,49}

Takrolimus

Son yıllarda topikal ve sistemik tedavilere yanıt vermeyen kronik eroziv OLP tedavisinde topikal takrolimus ile (%0.1'lik ağız gargarası ya da pomad şeklinde) başarılı sonuçlar bildirilmektedir.⁵⁰⁻⁵³ Takrolimus (FK506) immunsüpresif etkili bir makrolid olup T-lenfosit aktivasyonunu ve İnterlökin-2 üretimini baskılayarak etki eder.^{53,54} İn vitro etkisi siklosporinden 10-100 kat daha güçlüdür.⁵³ Maliyetinin de siklosporin gargara tedavisinin yedide biri kadar olduğu bildirilmiştir.⁵³ Topikal uygulanan takrolimus epidermal bariyeri aşarak mukoza veya deriden emilebilmektedir, ancak uygulanan olgularda herhangi bir sistemik yan etki saptanmamıştır.^{51,53} Topikal takrolimusun başlıca yan etkisi olguların yaklaşık üçte birinde görülebilen kuruluk hissi, batma, yanma gibi lokal irritasyondur.⁵³ Topikal takrolimusla hızlı (1 hafta-1 ay arası değişen sürelerde) ve etkin palyatif etki sağlanmakla birlikte olguların büyük bir kısmında tedaviyi kestikten sonra birkaç hafta-birkaç ay içinde relaps meydana gelmektedir.^{51,53,54} Topikal takrolimusun uzun vadede sistemik veya lokal immunsüpresif etki ile deri kanseri riskini artırıp artırmadığı bilinmediğinden daha yüksek dozlarda ve uzun süreli kullanımdan kaçınılması ve ilk seçenek olarak tercih edilmemesi önerilmektedir.⁵¹

Retinoidler

Retinoik asitlerin tek başına kullanımı ile OLP'de tam remisyon sağlanması zordur, ancak topikal kortikosteroidlerle kombine edilen topikal veya sistemik retinoik asit tedavileri daha etkili olabilir.²³ Topikal tretinoin ve isotretinoin ile özellikle refiküter ve plak tipi beyaz hiperkeratotik lezyonlarda geçici bir düzelme sağlanmış, eroziv lezyonlarda genellikle pek etkili bulunmamıştır.^{55,56} Sistemik etretinat ve isotretinoin kullanımı ile eroziv OLP lezyonlarında başarılı sonuçlar bildirilmiştir.^{57,58} Öte yandan, topikal fluosinolon asetonid tedavisi topikal retinoik asit tedavisinden daha üstün bulunmuştur.⁵⁹ Plasebo kontrollü bir çalışmada, topikal tazarotenin hiperkeratotik OLP lezyonlarının tedavisinde oldukça başarılı bulunduğu bildirilmiştir.⁶⁰

Griseofulvin

Sistemik kortikosteroidle alternatif olarak önerilen griseofulvinin etkinliği tartışmalıdır. Özellikle eroziv-ülseratif OLP lezyonlarında sistemik griseofulvin kullanımı önerilmiş (2 X 250 mg/gün 8-10 hafta süreyle),⁶¹ ancak daha sonra çok etkili bulunmamıştır.⁶²

Griseofulvin epidermisin bazal hücrelerinde birikip hücrelerle birlikte epidermisin üst tabakalarına ulaşmaktadır. Griseofulvinin stratüm korneum tabakasında deskuamasyonu engelleyerek erozyon ve ülserasyonu önleyebileceği düşünülmektedir.²³

Dapson

Şiddetli ve diğer tedavilere cevap vermeyen eroziv OLP lezyonlarının tedavisi için alternatif bir tedavi seçeneğidir.^{63,64}

Alternatif Tedaviler

- **Intraoral PUVA:** Sistemik veya lokal psoralen uygulamasını takiben intraoral PUVA tedavisi ile iyi sonuç alınmış olgular bildirilmiştir, ancak henüz deneysel bir tedavi şeklidir.^{65,66} Psoralensiz direkt UVA uygulaması da etkili bulunmuştur.⁶⁷ Ancak malignite potansiyeli taşıyan bir hastalıkta bu tedavi yönteminin uygulanması tartışmalıdır.
- **Cerrahi teknikler:** Eroziv ve atrofik tipler için uygun olmayıp plak tipi hiperkeratotik lezyonların tedavisi için alternatif bir tedavi şeklidir.¹⁵ CO₂ laser ile erken semptomatik düzelme sağlandığı, yanma hissini kısa sürede geçtiği, olguların sıcak ve baharatlı yemekleri tolere edebildikleri bildirilmiştir.⁶⁸ Nd: YAG laser, kryoterapi veya ekzilyon da denenen tedaviler arasındadır.⁶⁹
- **Azatioprin:** Şiddetli eroziv OLP tedavisinde denenmiştir.⁷⁰ Sistemik kortikosteroidle kombinasyonu çok etkili bulunmamıştır.⁷¹ Immünsüpresif etkisi nedeniyle kullanım alanı sınırlıdır.
- **Levamisol:** Sistemik kortikosteroid tedavisine levamisol eklenmesiyle eroziv OLP tedavisinde daha başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir.⁷²
- **Diğer immunomodülatör ilaçlar:** Pentoksifilin ve talidomid OLP tedavisindeki etkileri araştırılması gereken diğer immunomodülatör etkili ilaçlardır.^{73,74} Metronidazol ve tetrasiklin de immunomodülatör etkilerinden dolayı OLP tedavisinde kullanılmış ve etkili bulunmuştur.⁷⁵⁻⁷⁸ Interferon, sistemik olarak özellikle Hepatit C infeksiyonu tedavisinde kullanıldığında OLP lezyonlarına yol açmasına veya mevcut lezyonları şiddetlendirmesine karşın⁷⁹ topikal olarak (interferon-alfa krem) OLP tedavisinde de denenmiştir.⁸⁰ Antisitokin antikorları ve TNF-alfa reseptörleri ile ilgili klinik çalışmalar henüz başlangıç aşamasındadır.⁸¹
- **Çin bitkisel tedavisi:** Composite Taixian tedavisi ile ve bitkisel tedavi-levamisol kombinasyonları ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir.^{82,83} Bu tedavilerle serum interleükin-6 (IL-6) düzeyinin arttığı, serum skuamöz hücreli karsinoma ilişkili antijenin (SCCA) ise azaldığı saptanmış ve IL-6 ile SCCA'nın OLP tedavisini izleme amacıyla kullanılabilmesi öne sürülmüştür.^{82,83}
- **Diğer:** Sistemik hidrosiklorokin (200-400 mg/gün 6 ay),⁸⁴ topikal nikotinamid,⁸⁵ dietilditokarbamat ve triklosan ile de özellikle eroziv OLP'de başarılı sonuçlar bildirilmiştir.⁶

Sonuç olarak, kronik bir hastalık olan OLP'nin semptomatik olduğu durumlarda ilk seçenek olarak kortikosteroidlerle, bunun uygun olmadığı durumlarda diğer alternatif ilaçlarla tedavi

önerilebilir.⁶ Özellikle eritemli / atrofik ve eroziv tip OLP ile aşırı alkol ve tütün kullanımı olan olguların malignite gelişimi açısından düzenli takibe alınmaları en uygun yaklaşım olacaktır.

Tablo I. Oral liken planus tedavî protokolü²²

I. Aseptomatik OLP

Tedavî gerekmez / 2 yıl süreyle 6 ayda bir takip / Yılda bir kez diş hekimi kontrolü

II. Semptomatik OLP

Topikal antifungal tedavî / lokal iritan faktörleri azaltıcı tedbirler / ağız hijyeni

II.A. Az sayıda lezyon

Aktif tedavî: Klobetazol propionat gibi Tip IV veya betametazon vaterat gibi Tip III topikal kortikosteroid (ilk 2 hafta boyunca günde 2 kez; sonraki 2 hafta boyunca günde 1 kez)

İdame tedavîsi: Triamsinolon asetonid gibi Tip II topikal kortikosteroid (ilk 2 hafta boyunca günde 2 kez; sonraki 2 hafta boyunca günde 1 kez)

II.B. Çok sayıda yaygın lezyon

Kortikosteroidli ağız gargarası (tercihen tip III kortikosteroid, örn. 10 ml sıcak suda çözüldürülmüş 0.5 mg disodyum betametazon fosfatla günde 4 kez 5'er dakika süreyle gargara)

II.C. Gingival lezyonlar

Ağız hijyeni için diş hekimi konsültasyonu / geriye kalan semptomatik lezyonlar için yukarıda önerilen topikal kortikosteroidlerle günde 2 kez 10'ar dakikalık uygulama

II.D. Steroid tedavisinden sonra küçülen ama tam kaybolmayan az sayıda dirençli eroziv lezyon

Intralezyonel kortikosteroid (triamsinolon asetonid 10 mg/ml gibi tip II kortikosteroidlerle gerekirse 1-2 kez tekrarlanmak üzere)

II.E. Tedaviye dirençli yaygın lezyonlar

Sistemik kortikosteroid ve yukarıda önerilen topikal kortikosteroid kombinasyonu / sistemik yan etki açısından tetkik

Takip: Remisyon sağlandıktan sonra 3. ve 9 aylarda kontrol / nüks yoksa yıllık diş hekimi kontrolü/persistan olgular için 3-6 ayda bir takip

Likenoid kontakt reaksiyonlar: Oral liken lezyonları ile temas eden dental materyalin değişimi için diş hekimi konsültasyonu

Kaynaklar

1. Axell T, Rundquist L. Oral lichen planus: a demographic study. *Community Dent Oral Epidemiol* 1987; 15: 52-56.
2. Eisen D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 207-214.
3. Scully C, el-Kom M. Lichen planus: review and update on pathogenesis. *J Oral Pathol Med* 1985; 14: 431-458.
4. Rodríguez-Núñez I, Blanco-Camán A, García AG, Rey JG. Peripheral T-cell subsets in patients with reticular and atrophic-erosive oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91: 180-188.
5. Andreasen JO. Oral lichen planus. I. A clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1968; 25: 31-42.
6. Miles DA, Howard MM. Diagnosis and management of oral lichen planus. *Dermatol Clin* 1996; 14: 281-290.
7. Lipsker D, Chosidow O. White lesions of the oral mucosa. *Rev Prat* 2002; 52: 389-393.
8. McCartan BE, McCreary CE. Oral lichenoid drug eruptions. *Oral Dis* 1997; 3: 58-63.
9. Yoganathan P. Betel chewing creeps into the New World. *N Z Dent J* 2002; 98: 40-45.
10. Yiannias JA, el-Azhary RA, Hand JH, Pakzad SY, Rogers RS 3rd. Relevant contact sensitivities in patients with the diagnosis of oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42 [2 Pt 1]: 177-182.
11. Camisa C, Taylor JS, Bernal JR Jr, Heim TN. Contact hypersensitivity to mercury in amalgam restorations may mimic oral lichen planus. *Cutis* 1999; 63: 189-192.
12. Bratei J, Hakeberg M, Jontell M. Effect of replacement of dental amalgam on oral lichenoid reactions. *Journal of Dentistry* 1996; 24: 41-45.
13. Firth NA, Reade PC. Angiotensin-converting enzyme inhibitors implicated in oral mucosal lichenoid reactions. *Oral Surg* 1989; 67: 41..
14. Scully C. The oral cavity. *Textbook of Dermatology*, Ed. Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, 6. baskı. Oxford, Blackwell Science Ltd, 3081-3083.
15. Mollaoglu N. Oral lichen planus: a review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000; 38: 370-377.
16. Vaillant L, Fontes V. Bullous diseases of the oral mucosa. *Rev Prat* 2002; 52: 385-388.
17. Firth NA, Rich AM, Radden BG, Reade PC. Assessment of the value of immunofluorescence microscopy in the diagnosis of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 295-297.
18. Figueredo LC, Carrilho FJ, de Andrade HF, Miglioni DA. Oral lichen planus and hepatitis C virus infection. *Oral Dis* 2002; 8: 42-46.
19. Özkan S, Fetil E, Kundak S, Abacıoğlu H, Güneş AT. Lichen ruber planus-HBV ve HCV. *TÜRKDERM* 1998; 32: 44-48.
20. Kirtak N, Inalöz HS, Özgöztaşı G, Erbağcı Z. The prevalence of hepatitis C-virus infection in patients with lichen planus in Gaziantep region of Turkey. *Eur J Epidemiol* 2000; 16: 1159-61.
21. Romero MA, Seoane J, Varela-Centelles P, Diz-Dios P, Otero XL. Clinical and pathological characteristics of oral lichen planus in hepatitis C-positive and -negative patients. *Clin Otolaryngol* 2002; 27: 22-26.
22. Grinspan D, Diaz J, Villalpalo LO et al. Lichen ruber planus of the buccal mucosa. Its association with diabetes. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1966; 73: 898-899.
23. McCreary CE, McCartan BE. Clinical management of oral lichen planus. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1999; 37: 338-343.
24. Rajenthiran R, McLean NR, Kelly CG, Reed MF, Nolan A. Malignant transformation of oral lichen planus. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 520-523.
25. LoMuzio L, Mignogna MD, Favio G, Procaccini M, Testa NF. Buccal E. The possible association between oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma: a clinical evaluation on 14 cases and a review of the literature. *Oral Oncol* 1998; 34: 239-246.
26. D'Fiatharta C, Leader M, Kay E, Flint SR, Toner M, et al. Telomerase activity detected in oral lichen planus by RNA in situ hybridisation: not a marker for malignant transformation. *J Clin Pathol* 2002; 55: 602-607.
27. Hietanen J, Peasonen M-R, Kuhlfehl M, Malmstrom M. A retrospective study of oral lichen planus patients with concurrent or subsequent development of malignancy. *Oral Oncol* 1999; 35: 278-282.
28. Krogh P, Hald B, Holmstrup P. Possible mycological etiology of oral mucosal cancer: catalytic potential of infecting *Candida albicans* and other yeasts in production of N-nitrosobenzyl-methylamine. *Carcinogenesis* 1987; 8: 1543-1548.
29. Sand LP, Jalouil J, Larsson PA, Hirsch JM. Prevalence of Epstein-Barr virus in oral squamous cell carcinoma, oral lichen planus, and normal oral mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 93: 586-592.
30. Mignogna MD, Lo Muzio L, La Russo L, Fedele S, Ruoppo E, Bucci E. Clinical guidelines in early detection of oral squamous cell carcinoma arising in oral lichen planus: a 5-year experience. *Oral Oncol* 2001; 37: 262-267.
31. Marder MZ, Deesen KC. Transformation of oral lichen planus to squamous cell carcinoma. *J Am Dent Assoc* 1982; 105: 55-60.
32. Onofre MA, Spósito MR, Navarro CM, Paula S. Reliability of toluidine blue application in the detection of oral epithelial dysplasia and in situ and invasive squamous cell carcinomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91: 535-540.
33. Sugerman PB, Savage NW, Williams SL, Joyntson OB, Dailey TJ, Cowpe JG. A quantitative cytological study of lesional and non-lesional mucosa in oral lichen planus. *Arch Oral Biol* 1996; 41: 117-120.

34. Carozzo M, Gandolfo S. The management of oral lichen planus. *Oral Dis* 1999; 5: 196-205.
35. Petelin M, Matjeta S, Zorka S, Uros S. EPR study of mucoadhesive ointments for delivery of liposomes into the oral mucosa. *Int J Pharm* 1998; 173: 193-202.
36. Chari ES, Thornhill M, Zakrzewska J. Interventions for treating oral lichen planus. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD001168.
37. Edwards PC, Kelsch R. Oral lichen planus: clinical presentation and management. *J Can Dent Assoc* 2002; 68: 494-499.
38. Lehner T, Lyne C. Adrenal function during topical oral corticosteroid treatment. *BMJ* 1969; 4: 138-141.
39. Beckman H. Valisone aerosol spray contraindicated in mucous membranes. *J Am Acad Dermatol* 1981; 4: 233.
40. Carbone M, Conrotto D, Carozzo M, Brocchietti R, Gandolfo S, Scully C. Topical corticosteroids in association with miconazole and chlorhexidine in the long-term management of atrophic-erosive oral lichen planus: a placebo-controlled and comparative study between clobetasol and fluocinonide. *Oral Dis* 1999; 5: 44-49.
41. Thongprasom K, Luangjamekam L, Sererai T, Taweewap W. Relative efficacy of flucicnolone acetonide compared with triamcinolone acetonide in treatment of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 456-458.
42. Lazada-Nur F, Huang MZ. Open preliminary clinical trial of clobetasol propionate ointment in adhesive paste for treatment of chronic oral vesiculobullous diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71: 283-287.
43. Gonzales-Moles MA, Morales MA, Rodriguez-Archilla A, Isabel IR, Gonzales-Moles S. Treatment of severe chronic oral erosive lesions with clobetasole propionate in aqueous solution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 93: 264-270.
44. Hegarty AM, Hodgson TA, Lewsey JD, Porter SR. Flucicnolone propionate spray and betamethasone sodium phosphate mouthrinse: a randomized crossover study for the treatment of symptomatic oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 271-279.
45. Cecchi R, Giomi A. Isolated lichen planus of the lip. *Australas J Dermatol* 2002; 43: 309-310.
46. Zeporelli DJ. Multimodality steroid therapy of erosive and ulcerative oral lichen planus. *J Oral Med* 1983; 38: 127-30.
47. Torok L. Successful treatment of erosive bullous oral lichen planus with cyclosporin-A. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1995; 5: 84.
48. Sieg P, von Demarus H, von Zitzewitz V, Iven H, Faber L. Topical cyclosporin in oral lichen planus: a controlled, randomized, prospective trial. *Br J Dermatol* 1995; 132: 790-794.
49. Eisen D, Ellis CN, Duell EA, Griffiths CEM, Voorhees JJ. Effect of topical cyclosporine rinse on oral lichen planus: a double-blind analysis. *N Eng J Med* 1990; 323: 290-294.
50. Verste C, Reich K, Rupperecht R, Neumann C. Erosive mucosal lichen planus: response to topical treatment with tacrolimus. *Br J Dermatol* 1999; 140: 338-342.
51. Olivier V, Lacour J-P, Mounier A, Garaffo R, Marfisi RA, Orlanne J-P. Treatment of chronic erosive oral lichen planus with low concentrations of topical tacrolimus. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1335-1338.
52. Morrison L, Kratochvil FJ 3rd, Gorman A. An open trial of topical tacrolimus for erosive oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 617-620.
53. Kallaktsou F, Hodgson TA, Lewsey JD, Hegarty AM, Murphy AG, Porter SR. Management of recalcitrant ulcerative oral lichen planus with topical tacrolimus. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 35-41.
54. Rozycki TW, Rogers RS III, Pillelow MR, McEvoy MT, el-Azhary RA, et al. Topical tacrolimus in the treatment of symptomatic oral lichen planus: a series of 13 patients. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 27-34.
55. Stoberg K, Herzig K, Mobergen H, Thlander H. Topical tretinoin therapy and oral lichen planus. *Arch Dermatol* 1979; 115: 716-718.
56. Giustina TA, Stewart JC, Ellis CN et al. Topical application of isotretinoin gel improves oral lichen planus. A double-blind study. *Arch Dermatol* 1986; 122: 534-536.
57. Garsky M, Raviv M. Efficacy of etretinate (Tigason) in symptomatic oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1992; 73: 52-55.
58. Carnia C, Allen CM. Treatment of oral erosive lichen planus with systemic isotretinoin. *Oral Surg* 1986; 62: 393-396.
59. Buqjeeb W, Kralivaphan P, Pobruska C. Efficacy of topical retinoic acid compared with topical fluocinonide in the treatment of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 83: 21-25.
60. Petrucci M, De Benedittis M, Grassi R, Cassano N, Vena G, Serpico R. Oral lichen planus: a preliminary clinical study on treatment with tazarotene. *Oral Diseases* 2002; 8: 291-295.
61. Aufdemorte TB, De Viloz RL, Gieseke DR, Griseofulvin in the treatment of three cases of oral erosive lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1983; 55: 459-462.
62. Bogan JV, Silvestre FJ, Mestre S, Gilbert C, Bermejo A, Agramunt J. Treatment of lichen planus with griseofulvin. Report of seven cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1985; 60: 608-610.
63. Oliver GF, Winkelmann RK. Treatment of lichen planus. *Drugs* 1993; 45: 56-65.
64. Kumar S, Kaur I, Bhattacharya M. Dapsone in lichen planus [letter]. *Acta Derm Venereol* 1994; 74: 534.
65. Jansen CT, Lehtinen R, Hoppinen RR, Lehtinen A, Soderlund K, Moutu PUVA: new treatment for recalcitrant oral lichen planus. *Photodermatol* 1987; 4: 165-166.
66. Lundquist G, Forsgren H, Gajdecki M, Erntestam L. Photochemotherapy of oral lichen planus. A controlled study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 79: 554-558.

67. Chen HR. A newly developed method for treatment of oral lichen planus with ultraviolet irradiation. *Taiwan I Hsueh Hui Tsa Chih J Formosan Med Assoc* 1989; 88: 248-252.
68. Loh HS. A clinical investigation of the management of oral lichen planus with CO2 laser surgery. *J Clin Laser Med Surg* 1992; 10: 445-449.
69. Satterfield JF, Black MM, Chalacombe SJ. The management of oral lichen planus. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 176-182.
70. Verma KK, Mittal R, Manchanda Y. Azathioprine for the treatment of severe erosive oral and generalized lichen planus. *Acta Derm Venereol* 2001; 81: 378-379.
71. Lozado F. Prednisone and azathioprine in the treatment of patients with vesiculoerosive oral diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981; 52: 257-260.
72. Lu ST, Chen WJ, Eng HL. Dramatic response to levamisole and low-dose prednisolone in 23 patients with oral lichen planus: a 6-year prospective follow-up study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 80: 705-709.
73. Camisa C, Papovsky JL. Effective treatment of oral erosive lichen planus with taldamide. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1442-1443.
74. Scully C, Beyli M, Ferrero MC, Ficarra G, Gill Y, et al. Update on oral lichen planus: etiology, pathogenesis and management. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998; 9: 86-122.
75. Büyük AY, Kavala M. Oral melnidazole treatment of lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43(2 Pt 1): 260-262.
76. Antonova TN, Kulik SA. Metronidazole treatment of the erosive ulcerative form of lichen ruber planus of the oral mucosa. *Stomatologiya (Mosk)* 1981; 60: 61-62.
77. Ranbeck BA, Lind PO, Thrane PS. Desquamative gingivitis: preliminary observations with tetracycline treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69: 694-697.
78. Walchner M, Messer G, Salamon N, Plewig G, Rocken M. Topical tetracycline treatment of erosive oral lichen planus. *Arch Dermatol* 1999; 135: 92-93.
79. Nagao Y, Sata M, Ide T, Suzuki H, Tanikawa K, Itoh K, Kameyama T. Development and exacerbation of oral lichen planus during and after interferon therapy for hepatitis C. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 1171-1174.
80. Pedersen A. IFN-alpha cream in the treatment of oral lichen planus. *Oral Dis* 1998; 4: 155-156.
81. Sugerman PB, Savage NW, Seymour GJ, Walsh LJ. Is there a role for tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in oral lichen planus? *J Oral Pathol Med* 1996; 25: 219-224.
82. Sun A, Chia JS, Chang YF, Chiang CP. Serum interleukin-6 level is a useful marker in evaluating therapeutic effects of levamisole and Chinese medicinal herbs on patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2002; 31: 196-203.
83. Sun A, Chiang CP. Levamisole and/or Chinese medicinal herbs can modulate the serum level of squamous cell carcinoma associated antigen in patients with erosive oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2001; 30: 542-548.
84. Eisen D. Hydroxychloroquine sulfate (Plaquenil) improves oral lichen planus: An open trial. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 609-612.
85. Tischerdorf L. Local nicotinic acid therapy in erosive lichen of the oral mucosa. *Stomatol DDR* 1978; 28: 911-914

MORFEA

Prof. Dr. Serap Öztürkcan

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Derinin nedeni bilinmeyen lokalize sklerozudur. Lokalize skleroderma, sirkumskript skleroderma gibi sinonimleri olan tablonun klinik olarak üç tipi vardır;¹

1. Sirkumskript plak veya bandlar
2. Lineer morfea
3. Frontoparietal lezyonlar (en coup de sabre)

Etyoloji

Hereditör, infeksiyöz, otoimmün, kimyasal ve travmatik faktörler üzerinde durulmakla birlikte etyoloji halen tam olarak bilinmemektedir. Normal greftlerin morfeaya hızlı transformasyonu ve transplantasyon deneylerinde tam tersi durumun gözlenmesi, izole edilmemesine rağmen atrofik bir faktörün rolünü düşündürmektedir.^{1,2}

Morfealı hastalarda kızamık,³ varisella^{1,3} ve borrelia burgdorferi⁴⁻¹¹ enfeksiyonları bildirilmiştir. Hem plak hem lineer morfeada yüksek titrede antikorlar bildiren çalışmaların yanısıra,^{1,8,9,11} pozitif antikor düzeyi saptamayan çalışmalar da^{6,10,12} vardır.

Özellikle frontal tipteki bazı olgularda genetik bir zeminin bulunduğu işaret edilip, ailesel sıklık rapor edilmiş, ancak belirli bir HLA ilişkisi gösterilememiştir.^{1,2,13} Gebelik sırasında gözlenen alevlenmeler hastalığın hormonal faktörlerle etkilenebileceği izlenimini vermektedir.^{13,14}

Morfeanın çeşitli travmalar ve immobilizasyon,^{1,2,13,15} BCG aşısı,¹⁶ K vitamini injeksiyonu,¹⁷ radyoterapi,¹⁸ penisilamin,¹⁹ bromokriptin²⁰ ve slikon protez²¹ uygulamalarının ardından gelişebileceği bildirilmiştir.

Fenilketonüri ile birlikte morfea olguları da bildirilmiştir. Bu hastalarda düşük fenilalanin diyeti ile bir düzelme gözlenmiş, ancak fenilalanin ve o-hidroksifenil asetik asit atılımı normal bulunmuştur.^{1,13}

Triptofanla oral yüklemeye sonra serum triptofan düzeyleri kontrollere oranla daha düşük bulunmuş, ancak malabsorbsiyon gözlenmemiştir.^{1,13}

Hastalarda ve akrabalarında organ spesifik antikor sıklığında bir artış söz konusudur.^{1,2,13} Lokalize sklerodermalı hastalarda otoimmün hastalıkların insidansında artış vardır ancak bu hastalığın başlangıç yaşı, süresi, lezyonların yeri ve sayısı ile ilişkili değildir. Hastalarda doku antikorlarında artış olup bunlar birden fazla lezyon olduğunda daha çok gözlenirler. Hastaların akrabalarında da otoimmün hastalıklarda artış vardır. Bu bulgular hastalığın immünolojik bir kökeni olduğunu ve diğer otoimmün hastalıklar açısından sorgulanması gerektiğini göstermektedir.²

Otoimmün etyolojisi gösteren diğer bir durum kronik graft versus host hastalığında lokalize skleroderma benzeri lezyonların oluşması ve idiyopatik trombositopenik purpura ile birlikteliğidir.^{1,2,22}

Sistemik sklerozlu hastaların derisinde ve kanında aktive T lenfositlerin sayısında artış olduğu saptanmıştır. Buna bağlı olarak lenfosit aktivasyonunu gösteren interlökin -1 (IL-1), IL-2, IL-4, IL-6 ve çözülür IL-2 reseptör düzeylerinin arttığı gözlenmiştir.^{23,24} Bu değişikliklerin sistemik ve lokalize sklerodermada dokuda fazla miktarda kollajen depolanmasına neden olduğu düşünülmektedir. Kollajen depolanmasının fibroblastlarda kollajenaz yapımının azalmasına bağlı olduğu ileri sürülürken, bu durumun esas olarak tip I ve tip III kollajen sentezinin artması sonucu ortaya çıktığı gösterilmiştir. Sklerodermadaki fibroblastların invitro olarak normalden daha fazla kollajen sentezlediği saptanmış²³ ve bu olaydan aktive T hücrelerinden salınan sitokinler sorumlu tutulmuştur. IL-1 ve IL-4 fibroblast aktivitesini artırarak kollajen sentezini stimüle ederken, IL-6 matriks metalloproteinaz enzimini indükleyerek bu senteze katkıda bulunur.^{23,24} Klinik olarak birbirinden farklı iki hastalık olan lokalize skleroderma ve sistemik sklerozun histolojik, histokimyasal, x-ışını difraksiyonu, historadyografi ve EM ile incelemeleri farklılık göstermektedir.^{1,2,13}

Etyoloji

Lokalize skleroderma/morfea'nın histopatolojik özellikleri hastalığın evresine ve biyopsi yerine göre değişir. Periferdeki viyole sınır alt dermiste lokalize, kollajen banlar arasına dağılmış olan başlıca lenfosit ve histoyositler içeren inflamatuvar hücrelerden oluşur. Kollajendeki ilk değişiklikler dermisin alt kısmında ve subkutan dokuda gözlenir, fakat daha sonra tüm dermisi etkiler.^{2,24}

Epidemisi normal veya atrofik olabilir. Başlangıçta dermis ödemlidir. Kollajen liflerin şiş ve ödemli oldukları görülür. Bu fibriller sonra homojen ve eozinofilik bir duruma geçerler. Hafif bir perivasküler lenfositik infiltrat bulunur. Perivasküler veya diffüz olan hücresel infiltratta lenfosit, plazma hücresi ve makrofajlar bulunur. Bunu fibrozis izler. Daha sonra dermis yoğun kollajen ve nispeten az sayıda fibroblast ile bellirgin olarak kalınlaşır. Elastik doku azalır. Deri ekleri ile birlikte dermal ve subkutan yağ progressif bir şekilde kaybolur.^{1,13,24,25}

İmmünohistoloji ile dermisin retiküler tabakasındaki konnektif doku antijenleri interkollagenöz boyanma odakları gösterir. Başlıca daha yoğun ve derin lezyonlarda olmak üzere dermal deri damarlarında ve bazal membranda IgM ve C3 bulunur, ancak bunların sistemik hastalıkla ilişkisi yoktur. Histolojik olarak jeneralize morfea ve sistemik sklerozun deri bulguları birbirine benzer.¹

Sıklık

Her iki cinstе görülmele birlikte kadınlarda 2-3 kat daha sıktır. En çok 20-40 olmak üzere bütün yaşlarda görülebilir. 10 yaşın altında başlayan grup olguların %15'ini oluşturur ve bunlarda başlıca lineer lezyonlar gelişir. Lokalize plaklar hayatın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir.^{1,2,13} Bütün ırklar etkilenmekle birlikte siyah ırkta sporadiktir.² 58 çocukta yapılan bir çalışmada, 11'inde diffüz kutanöz sistemik skleroz, 16'sında lineer skleroderma, 14'ünde lokalize morfea ve lineer skleroderma birlikteliği ve 17'sinde sadece morfea saptanmış.²⁶

Epidemiyoloji

Lokalize skleroderma/morfea epidemiyolojisi ile ilgili bilgi hemen hemen yok gibidir.² Peterson ve arkadaşlarının²⁷ 33 yılı aşan bir periyotta lokalize sklerodermalı 59 kadın ve 23 erkekten

oluşan çalışmalarında yıllık yaş ve cinsiyete göre insidans 2.7/100.000 olarak bulunmuştur. Çalışma boyunca insidans her yıl ortalama %3.6 artmıştır. Plaklarla seyreden grubun, 2.7 yılda % 50 rezölüsyonla en kısa aktif hastalık süresine sahip olduğu, profunda grubunun ise 5.5 yıl süren en uzun aktif hastalık süresine sahip olduğu gösterilmiştir. Bu hastaların hiç birinde sistemik skleroz gelişmemiştir.²⁷ Sadece kadınlara ilişkin bir başka çalışmada,²⁸ ırksal farklılıklar aydınlatılmış ve sklerodermal siyah kadınlarda, beyaz kadınlara göre hastalığın daha yaygın olduğu, daha genç yaşta tanı konduğu ve inflamatuvar özelliklerin insidansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Sınıflandırma

Peterson ve arkadaşları morfeanın bugüne kadar bildirilen klinik çeşitlerini içeren yeni bir sınıflandırma geliştirdiler.²⁷ Bu sınıflamaya göre morfolojik olarak lokalize skleroderma yüzeyde liken sklerotrofikusdan, derinde morfea profunda kadar diğer klinik çeşitleri de içeren bir spektruma sahiptir.

Tıp	Klinik Çeşitler
A. Plak Morfea	Liken sklerotrofik Morfea en plak Guttat Morfea Passini ve Pierini'nin atrofoderması Keloid/nodüler morfea
B. Jeneralize Morfea	
C. Büllöz Morfea	
D. Lineer Morfea	Lineer skleroderma Progresif hemifasial atrofi ile birlikte En coup de sabre
E. Derin Morfea	Subkutanöz morfea Eozinofilik fasiit Morfea Profunda Çocuklarda Pansklerotik Morfea

Klinik Belirtiler

T travma, radyoterapi, BCG aşılması veya bazı ilaçlarla tedaviler sonrasında lokalize skleroderma lezyonları gelişebilmekle birlikte, vakaların büyük çoğunluğunda lezyonlar tetikleyici bir faktör olmaksızın spontan olarak ortaya çıkarlar.^{1,2,13}

Morfea periferik olarak genişleyen yama tarzı eritem ile başlar. Eritem merkezden solarken sarı-beyaz renge döner ve endurasyonla birlikte deprese olur. Sonuç olarak merkezi fildişi beyazı, etrafı mavi-pembe veya viyole eritem halkası (lila halka) ile sınırlı sklerotik plak görülür. Sklerotik alanlar genellikle kalıcıdır, yıllar sonra kılların ve ter bezlerinin kaybı, hipo-hiperpigmentasyonla birlikte atrofik hale gelebilir.^{1,2,29}

Jeneralize morfea, lokal hastalığın şiddetli formu olup derinin yaygın olarak tutulduğu gözlenir. Başlangıçta lokalize morfeadan ayrılamaz ancak daha sonra çok sayıda plak genişler ve birleşir. Sonuç olarak kas atrofisinin eşlik ettiği indürasyon gösteren hiperpigmente plaklar gözlenir (1.2). Sistemik hastalıkla ilişkili değildir.^{1,24}

Plak Lezyonlar

Özellikle gövdede 1 ile 10 cm. çaplarında bir veya birden çok plakla karakterizedir. Eritematöz bir halo olarak başlar, skleroz gelişir ve hipo-hiperpigmentasyon bırakarak geriler.^{1,2,13,24,29}

Guttat Lezyonlar

Gövdede çok sayıda küçük sklerotik maküllerle karakterizedir. Liken sklerotrofik ile karışabilir veya varyantı olabilir. Histoloji ile ayırtıcı tanı yapılır. 2 hastalık aynı orguda birlikte gözlenebilir.^{1,2,13,24,29}

Pasini ve Pierini'nin Atrofoderması

Gövdede asemptomatik yuvarlak veya oval, bir veya birkaç adet, keskin sınırlı kahverengigrî renkte, keskin-dik kenarlı deprese plaklarla karakterizedir. Morfeanın skleroz gelişmeyen atrofik formu olarak kabul edilir.^{2,24,29}

Nodüler/Keloid Morfea

Nadir görülür. Deri renginde, kahverengimsi keloide benzeyen sert nodüler lezyonlarla karakterizedir. Lokalize morfeanın tipik lezyonlarının birlikte bulunması tanıda yardımcıdır.^{2,24,29,30} İki subtipi vardır.³⁰

1. Sistemik sklerozla asosiyel olmayan, kutanöz sklerozun eşlik ettiği, lokalize ya da jeneralize nodüllerle karakterize tip
2. Sistemik sklerozla asosiyel olan, jeneralize nodüler şeklinde görülen tip.

Liken Sklerotrofikus

Morfeanın bir klinik tipi olarak da kabul edilmektedir.^{2,31} Liken sklerotrofik beyaz plaklar oluşturan üstü düz beyaz papüllerle karakterizedir. Nadiren hafif bir indürasyon gözlenir. Genellikle komedan benzeri tıkaçlar bulunur. Deriye ilaveten glans penis ve vulva da etkilenir.^{2,29}

Büllöz Morfea

Plak morfeaya ilaveten subepidermal büller bulunur.^{2,29} Trattner ve arkadaşları,³² plak morfeadan önce büllöz lezyonların oluştuğunu bildirmişlerdir. Veziküler elemanların histolojik bulgularının liken sklerotrofik için karakteristik olduğu ve büllöz morfeanın, büllöz liken sklerotrofik için sekonder görünümü olduğu sonucuna varmışlardır.³² Bir diğer çalışmada,³³ büllöz lezyonların plak tipi morfea, jeneralize morfea, morfea profunda ve sistemik sklerozda gözleendiği belirtilmiştir. Bül oluşumunun kesin nedeninin bilinmediği, skleroderma sürecine bağlı olarak gelişen lenfatik obstrüksiyon, travma ve eozinofil kökenli majör bazik proteinin bül oluşumundan sorumlu olduğu ileri sürülmüştür.³³

Lineer Skleroderma

Genellikle çocuklarda tek sayıda ve unilateral olurlar. En sık tutulduğu yerler sıra ile alt ekstremiteler, üst ekstremiteler, başta frontal bölge ve gövde ön yüzüdür.^{1,34-37} Frontal/frontoparietal lineer skleroderma "en coup de sabre" olarak adlandırılır ve deride kontraksiyon ve sertleşme ile başlar. Lineer bir oluk saçlı deriye uzanır. Atrofi ve alopesi vardır.^{1,2,36} Depresyon yaygın ise fasial hemiatrofiye neden olabilir.^{1,2,24,29}

Ekstremitelerde deformitelere, kontraktürlere ve atrofiye neden olabilir.² Lineer skleroderma vertebral kolumna anomalleri ile asosiyel olabilir. En sık spina bifida görülür.²⁴ İlerleyici hemifasial atrofi/Parry-Romberg sendromu yüzün hemiatrofiyle sonuçlanır ve en coup de sabre'dan daha derindir.²

Derin Morfea

Derin dermis, subkutan doku, fasya veya kasları içerir.^{2,27,38,39} Lezyonlar genellikle yaygındır. Bir subtipi olan morfea profundada deri kalınlaşmıştır. Derin sklerotik plaklarla karakterizedir. İnflamasyon subkutan yağ dokusu ve fasya olmak üzere derinlerde olduğu için, lokalize morfeada gözlenen tipik deri rengi değişikliği gözlenmez.^{2,24,27,29}

Soliter Morfea Profunda

İlk olarak Whittaker ve arkadaşları⁴⁰ tarafından tanımlanmıştır. Omuzda, sırtta, boyunda soliter fibröz plaklarla karakterize hastalıkta histopatolojik olarak fibrozis, kollajen liflerde hiyalinizasyon, derin dermal ve subkutanöz infiltrasyon mevcuttur.⁴⁰ Morfea profunda da osteoma kutisin geliştiği bildirilmiştir.⁴¹

Çocuklarda Pansklerotik Morfea

Nadir gözlenen şiddetli mutilasyon yapan bir morfea tipidir. Dermis, yağ dokusu, kaslar ve hatta kemikler tutulur. Genellikle 14 yaşın altındaki çocuklarda başlar. Parmak uçları hariç olmak üzere gövde, ekstremiteler, saçlı deri ve yüzde yüzeysel ve derin bir deri sklerozu vardır. Ellerde pençe deformitesi ortaya çıkar. Aşil tendonu kontraktürüne bağlı olarak hastanın parmaklarının ucunda yürüdüğü dikkat çeker. Progressif bir gidişi olan tabloda eklem kontraktürleri gelişir. Sedimentasyon artışı, hipergammaglobulinemi ve eozinofili sık rastlanan bulgulardır.^{1,2,29} Bu alt tip nadir görülmektedir.²

Birlikte Görülen Lezyonlar

Sklerodermalı ekstremitelerde artralji, unilateral Reynaud fenomeni, migren ve intermittan kolik tarzında karn ağrısı bazen bulanabilir. Özellikle lineer sklerodermalılarda olmak üzere hastaların %47'sinde omurgada radyolojik bulgulara rastlanır. Hastaların yaklaşık %33'ünde spina bifida bulunurken, lomber segmentlerin sakralizasyonu, 6. lomber vertebra varlığı, transvers arkları uzaması, skolyoz ve kifoz, bazen bel ağrısı olabilir.¹

Genellikle lineer morfea ile aynı tarafta vasküler veya pigmente nevuslar, cafe au lait, alopesi areata, vitiligo, jeneralize iktiyoz veya pigmentasyon, tınaklarda distrofi ve hirsutizm birlikte gözlenen kutanöz anomallerdir.¹ Lokalize morfea Becker melanosisde pigmente alanlarda gözlenmiştir.⁴² İndürasyon bulunan alanlarda hipertrikoz oluşabilir.⁴³ Uzun süren şiddetli morfeada skuamöz karsinoma bildirilmiştir.¹

Morfea ile birlikte diskoid lupus eritematozus,⁴⁴ mikس konnektif doku hastalığı,⁴⁵ eozinofilik fasiit⁴⁶ bildirilmiştir. Frontoparietal morfea ile sistemik lupus eritematozus birlikteliği gözlenmiştir.⁴⁷

Morfea dermatomyozit, elastozis perforan serpiginosa, karpal tünel sendromu, nefrit, bilier siroz, liken planus ve pemfigusla birlikte görülebilir.¹ Morfea, lokalize büllöz pemfigoid ve subkorneal püstüller dermatoz birlikteliği bildirilmiştir.⁴⁸

Laboratuvar Bulguları

Eritrosit sedimentasyon hızı genellikle normaldir. Eozinofili görülebilir. Anti s-DNA antikor pozitifliği, jeneralize morfeada (%75) ve lineer morfeada (%53.3), lokalize morfeadan (%27.3) daha siktir.^{1,49} Antihiston antikor pozitifliği lineer morfeada %32, lokalize morfeada % 25 oranında olup klinik belirtilerle korele değildir.^{1,50-52} Çocuklarda romatoid faktör kontrollerine göre daha yüksek insidanda gözlenir. Hereditör C₂ eksikliği tespit edilmiştir.⁵³ Organ spesifik antikorlar kontrollerine oranla daha sık gözlenir.⁵⁴ Lineer morfealı hastaların yaklaşık %40'unda ANA'lar pozitifdir.^{1,49} ANA mevcudiyeti, tek sarmallı DNA ya karşı antikorlar ve eozinofili mevcudiyeti hastalık aktivasyonunu ve geç dönemde sistemik komplikasyonların gelişebileceğini gösterir.^{1,50}

Lokalize morfealı hastaların % 30'unda serum prokollajen Tip 1 karboksi-terminal propeptid düzeyi yükselmiştir ve lezyonların sayısı ile koreledir. Düzeyi, jeneralize morfeadakinden daha düşük olup, hastalık aktivitesini göstermede yararlı olabilir.⁵⁵ Tip 3 prokollajen propeptid yüksekliği de gözlenebilir.⁵⁶

Prognoz

Genellikle hafif atrofi, hiper-hipopigmentasyon ile 3-5 yıl içinde spontan remisyon gözlenir. Bazı lezyonlar 25 yıl kadar devam edebilir. Tam klinik düzelme nadir görülürken, rekürrensler oldukça siktir. Hastaların 1/3'ünde rezidüel pigmentasyon uzun süre devam eder. Lineer lezyonlar, plak lezyonlardan daha uzun süre sebat eder. Kontraktürler hareket kısıtlılığına yol açabilir. Bir veya birden fazla ekstremitede unilateral atrofi gözlenebilir. Fasial hemiotrofi genellikle sebat eder fakat frontoparietal skleroderma düzelebilir ve saçlar yeniden büyüyebilir. Çok nadir olarak lokalize morfealı hastalarda klasik sistemik skleroz gelişebilir.^{1,24,27} Anti Ku antikor varlığının böyle bir progresyonda prognostik değeri olabilir.⁵⁷

Ayrıcı Tanı

Tanı genellikle zor değildir. Lila rengi kenar varlığında tanı daha kolaydır. Minimal bir indüryasyonla birlikte retiküle lila rengi lezyonlar kutanöz poliarteritis nodozaya benzeyebilir. Sarkoidozda morfea benzeri lezyonlar görülebilir. Lezyonlar vasküler bir kızamıklıkla başlayabilir ve maküler bir vasküler nevus zannedilebilir. Akut dönemde skleredema (Buschke) dan ayırt edilmelidir. Skleredemada başlangıç daha akut olup, lezyonlar genellikle bir infeksiyondan sonra ortaya çıkar. Ayrıcı tanıda pseudosklerodemaya neden olan durumlar (porfiri, amiloidoz, fenilketonüri, multipl myelom, romatoid artrit, uzun süreli diabetes mellitus, paraproteinemi) gözden geçirilmelidir. Melorheostozis, erişkinlerde iskelet ve ilişkili yumuşak dokularda ağırlı anomallerle karakterize, genellikle tek bir ekstremiteye sınırlı bir tablodur. Çocuklarda ise genellikle ekstremitede asimetrik kontraktürle birlikte aynı ekstremitede, deride ve fasyada kalınlaşma ile ortaya çıkar.¹

Tedavi

Lokalize sklerodermada, belli bir süreden sonra hastalık aktivitesinin kendiliğinden durmasına rağmen, fiziksel yetersizlik ve kozmetik görünümdeki bozukluklar nedeniyle hastalar etkili tedavi arayışları içerisinde girerler.^{1,2} Ancak kabul gören uniform, mükemmel bir tedavi yöntemi yoktur.^{1,2,29}

Düzenli masaj, travma ve soğuktan koruma, sigaradan ve suçlanan ilaçlardan sakınma gibi genel önlemler çok önemlidir.²

Spontan remisyon nedeniyle sınırlı tutulum gösteren çoğu olguda topikal tedavi uygulanır. Ancak progresyon ve destrüksiyon gösteren daha nadir olgularda sistemik tedavi gerekmektedir. Topikal nemlendiriciler rahatlatıcı olup, inflamatuvar dönemde orta güçlü etkili kortikosteroidler etkili olmaktadır.²⁹ İntralezyoner kortikosteroidler etkili olup, özellikle az sayıda lezyon bulunduğu durumlarda kullanımı uygundur. Büyük lezyonlarda önce küçük alanlara uygulanıp, yumuşama oldukça uygulama genişletilir. 5-10 mg/ml Triamcinolon solüsyonundan 0.1-0.3 ml. her 3 veya 4 haftada bir kullanılır. Bazı olgularda bir yıl boyunca uygulama gerekir ancak spontan gerileme nedeniyle tam bir değerlendirme yapmak güçtür.^{1,29} Lokalize atrofi gelişirse uygulama durdurulur. Triamcinolone lokalize fibrozis seyreden durumlarda inflamasyonu ve fibrozisi inhibe ederek yararlı olmaktadır.⁵⁸

Fenitoin lineer formlarda başlangıçta 200-300 mg/gün, daha sonra 100 mg/gün, 1-3 yıl süreyle kullanılabilir. Ancak yan etkileri dikkate alınmalıdır.¹³ Fenitoin özellikle ekstremitelerdeki lineer morfeada önerilmiş ancak beklenen etkinin gözlenmediği belirtilmiştir.²⁹

Klorokin gibi antimalaryaller morfeada inflamatuvar dönemde yararlıdır.¹ Günde bir tablet kullanılan antimalaryallerde (klorokin veya hidroksiklorokin) iyi sonuçlar bildirilmiştir.²⁹ 200-400 mg/gün dozda kullanılan antimalaryallerin etkisi yavaş olup tam etkinin görülebilmesi için 6 ay gibi bir süreye ihtiyaç vardır. Antimalaryallerin antiinflamatuvar etkileri vardır.⁵⁸ En önemli yan etkisi irrevezibl toksik retinopatifdir. Bu nedenle 3-6 ayda bir ayrıntılı oftalmolojik muayene yapılmalıdır.⁵⁹ Literatürde antimalaryallerle 3-6 ay tedavi sonrasında istenen etki görülmemişse veya hastalık progresif ve destrüktif ise sistemik kortikosteroid kullanılması, kortikosteroidin başarısız olduğu durumda ise asitretilin, siklosporin, penisilamin ve siklofosfamid tedavilerinin düşünülmesi gerektiğini bildiren görüşler de vardır.²⁹

Penisilamin (300-600 mg/gün), 20 mg/gün pridoksin ile birlikte kullanılmaktadır (1).¹ Şiddetli ve yaygın lokalize skleroderması olan 11 çocukta 2-5 mg/kg/gün dozunda 15-53 ay (ortalama 21 ay) boyunca kullanılmış ve 7 hastada (%64) düzleme gözlenmiştir. Düzleme 3-6 ay arasında başlamış olup 7 hastada bu sürede aktif lezyonlar kaybolmuş, 5'inde deride yumuşama, 3 hastadan 2'sinde ekstremitelerde büyümenin daha normal olduğu gözlenmiş. Aynı zamanda eklem sertliği ve kontraktürlerde de düzleme gözlenmiş. 1 hastada nefrotik sendrom, 3 hastada reverzibl proteinüri olmakla birlikte renal yetmezlik gelişmemiş.⁶⁰ D-penisilaminin sklerodermadaki etkisi fibroblast proliferasyonu, dolayısıyla kollajen yapımının inhibisyonu ile ilgilidir.⁴¹ Sklerodermada düşük dozların (gün aşırı 125 mg), yüksek dozlar kadar etkili olduğu ve bu dozda çok sayıda toksik yan etkinin görülmediği bildirilmiştir.⁶²

Sistemik kortikosteroidler içerisinde antiinflatuar ve immunosüpresif olarak en çok kullanılan prednizondur. Etki süresi kısa, mineralokortikoid aktivitesi çok az ve yan etkileri de daha seyrek olduğundan sistemik kullanımda en uygun ilaçtır.⁶³ Lokalize fibrozisle seyreden hastalıklarda 5-60 mg/gün peroral başlanıp, klinik cevaba göre gittikçe azaltılır.⁵⁸

Sulfasalazin (Salazopirin) 5-aminosalisilik asit ile sulfapiridin bir azo bağı ile bağlanması sonucu elde edilen sentetik bir ilaçtır. Antiinflatuar etkisi olup, T ve B lenfositlerinin aktivasyonunu da inhibe edebilmektedir. Lokalize fibrozisle seyreden durumlarda 1 g peroral kullanılmakla beraber etki mekanizması bilinmemektedir.^{58,64} Oral salazopirin (tercihen enterik formu; 2-4 g/gün) jeneralize morfea tedavisinde başan ile kullanılmıştır.^{1,65-67}

Metotreksat dihidrofolat redüktaz inhibitörü olup neoplastik ve non-neoplastik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Otoimmün hastalıklarda 7.5-25 mg/hf da tek doz şeklinde kullanılmaktadır.⁵⁸ Yaygın morfeada 9 hastada 24 hafta boyunca 15 mg/hf dozunda verilen oral metotreksat etkili bulunmuş ve yan etki gözlenmemiştir. Ancak spontan düzelmelerle seyreden bir hastalık olması nedeniyle, metotreksatın yararını saptamak için prospektif, çıff kör, plasebo kontrollü çalışmalar gerekliliği belirtilmiştir. Morfeada, romatoid artritteki gibi antiinflatuar etki gösterdiği ileri sürülmüştür.⁶⁸ Yapılan bir çalışmada yaş ortalaması 6.8, ortalama hastalık süresi 4 yıl olan 10 çocuğa, 0.3-0.6 mg/kg/hf dozunda verilen metotreksata ilavefen ayda 3 gün 30 mg/kg pulse iv metilprednizolon 3 ay boyunca verilmiş ve bu tedavi etkili bulunmuştur. Plasebo kontrollü çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.⁶⁹

Siklofosamid nitrojen mustard türevi alkileyici bir ajan olup deri sklerozunda orta derecede etkisi vardır.^{58,62} Lokalize formlarda etkisi henüz tam olarak açıklanamamıştır. Antiinflatuar etkisi vardır.⁷⁰ Diğer tedavi ajanlarına cevap vermeyen şiddetli inflamatuvar lezyonlarda 0.5-2 mg/kg/gün dozda kullanılması önerilmektedir.⁵⁸

Siklosporin güçlü bir immunosüpresif ajan olup T hücre aktivasyonunu inhibe eder, kollajen sentezini azaltır.⁶² 1 yıl boyunca kullanımında deri kalınlığı skorlarında %40 azalma olduğu gösterilmiştir.²⁴ Siklosporinin şiddetli ve tedaviye dirençli olgularda düşük dozlarda (4-5 mg/kg /gün) yararlı olduğu belirtilmektedir.^{1,71-72} Siklosporin A'nın özellikle lokalize sklerodermada etkili olduğu belirtilmektedir.⁷¹

Kolşisin antimitotik, antiinflatuar etkisi yanısıra antifibrotik etkisi ile jeneralize veya lokalize fibrozisle seyreden hastalıklarda 0.6-1.8 mg peroral önerilmektedir.⁵⁸ 5 yıldan daha yeni olgularda uzun süre kullanıldığında başanlı olabilmektedir. Tedaviye yanıt, verilen toplam birikmiş dozla doğrudan ilişkilidir.¹³

Penisilin morfeada etkilidir. 10-20 milyon ünite/gün, 2-4 hafta süre ile injeksiyon şeklinde kullanılır.¹³ 10 gün boyunca uygulanan 5 milyon ünite penisilin G'nin koryum kalınlığını azalttığı ultrasonografik incelemeye gösterilmiştir.⁷³

Retinoidler 0.5 mg/kg dozunda 3-12 ay süreyle lokalize sklerodermada kullanılmış ve orta derecede tedavi edici etkisi olduğu belirtilmiştir.⁷⁴ Asitretin tedavisi ile morfea ve psoriasisli bir olguda lezyonların düzeldiği bildirilmiştir. Lezyonların ilacın immünomodülatör etkisiyle veya retinoik aside bağlı dermal fibroblastlarda kollajen üretiminde azalma nedeniyle düzelmiş olabileceği ileri sürülmüştür.⁷⁵

Potasyum paraaminobenzoat'ın (POTABA) antifibrotik etkisi olup bu etkisinin doku seviyesinde oksijen tutulumunu artırmakla ilgili olduğu ileri sürülmüştür. Doku seviyesinde oksijeni artırarak monoaminooksidaz aktivitesini artırır böylece fibrozis önler ve/veya fibroziste regresyona neden olur.⁷⁶ Morfea tedavisinde uzun süreli oral yoldan verilen potasyum paraaminobenzoatın taraftar bulmasına rağmen yararının belirsiz olduğu belirtilmektedir.^{1,77} İn vitro yapılan bir çalışmada Potaba'nın tedavi edici etkinliğinin glikozaminoglikan sekresyonunun inhibisyonu üzerine olduğu ileri sürülmüştür.⁷⁸ Sklerodermalı 146 hastada plasebo kontrollü yapılan bir çalışmada, 48 hafta boyunca günde 12 gram Potaba verilmiş ancak her iki grup arasında klinik ve istatistiksel olarak önemli bir fark gözlenmemiştir.⁷⁹ İlaça bağlı en çok gözlenen yan etkiler olarak gastrointestinal intolerans ve baş ağrısı tesbit edilmiştir.⁷⁹

Pentoksifilin endotelinin vazokonstriktif etkisinin inhibisyonu, TNF- α yapımının supresyonu ve dermal fibroblast proliferasyonunun inhibisyonu ile erken morfea ve sistemik sklerodermada destekleyici ajan olabilir.⁶²

Tokorefinat tokoferol ve retinoik asit içeren sentetik bir bileşiktir. Kollajen sentezini suprese eder ve dermal vaskülariteyi artırır.⁶²

Sistemik sklerozlu, morfeali ve hipertrofik skarlı toplam 12 hastada 6 ay ile 3 yıl boyunca topikal tokorefinat kullanılmış. Klinik olarak tüm lezyonlar bu tedaviye cevap vermiş. Histopatolojik olarak proliferasyon olmuş kollajen fibrillerin kalınlığında azalma olmuş. Sklerotik deri hastalıklarında etkili bir tedavi olduğu belirtilmiştir.⁸⁰

Madekasol sistemik sklerozisli 30, fokal sklerodermalı 24 hastaya uygulanmış. Günde 30 mg tablet kullanan sistemik sklerodermalı hastaların 12'sinde indürafif lezyonlarda, hiperpigmentasyon ve vasküler trofik bozukluklarda azalma ve genel durumda düzelme gözlenmiş. Progresyon gösteren olgularda ve yaygın deri lezyonlarında ilaç etkisiz bulunmuş. En iyi sonuç sistemik sklerodermalı digital ülserlerde madekasol pomadla (2 kez/gün, 6 ay) sağlanmış. Sonuç olarak madekasolun etkili ve tolere edilebilir olduğu bu nedenle sistemik skleroderma ve fokal sklerodermada oral ve lokal kombinasyon şeklinde kullanımı önerilmektedir.⁸¹

Amonyum laktat (%12) ve tretinoin krem (%0.025) lokalize morfeada kullanılmıştır. Bir yıl sonra lezyonun devam etmesine karşın plakta yumuşama gözlenmiş. Morfeali vakaların spontan düzlelebileceği ancak bazı hastalarda çeşitli tedavi seçeneklerinin denenebileceği belirtilmektedir.⁸²

Kalsitriol: İnsanlarda esas olarak epidermisteki keratinositlerde sentezlenen vitamin D'nin başlıca fonksiyonu kalsiyum homeostazını düzenlemektir. Başlangıçta inaktif halde olan vitamin D, karaciğer ve böbrekte hidrosilasyona uğradıktan sonra aktif metaboliti olan kalsitriole (1,25 (OH)₂D₃) dönüşür.^{23,83} Klasik hedef dokular olan kemik, barsak ve böbrek dışında bir çok dokuda vitamin D reseptörlerinin bulunduğu gösterilmiştir.⁸⁴ Deride keratinositler, fibroblastlar, langerhans hücreleri ve melanositler üzerinde bu reseptörler yer almaktadır.^{83,84} Monositler ve aktive olmuş T ve B lenfositler üzerinde de yüksek affiniteli D vitamini reseptörlerinin saptanması, bu hormonun güçlü bir immün düzenleyici ajan olduğunu düşündürmektedir. Kalsitriolün fizyolojik konsantrasyonları T lenfositlerinin erken G1 fazından geç G1 fazına geçmesini inhibe ederek T hücrelerinin erken aktivasyon evresini bloke eder ve sonuçta IL2 üretimini suprese

eder.^{23,84} Kalsitriol ayrıca fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini inhibe eder.^{23,85} İki ayrı çalışmada jeneralize morfealı hastalarda 3-7 ay süresince 0.50-0.75 µg/gün dozunda kalsitriol ile iyi sonuçlar bildirilmiş olup plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğuna işaret edilmiştir.^{84,86} Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada ise morfealı 27 hastada 6 ay boyunca 0.75 µg/gün, 3 ay boyunca 1-25 µg/gün kalsitriol kullanılmış ancak plasebodan farklı bir üstünlük saptanamadığı bildirilmiştir.⁸⁷

Kalsipotriol lokalize morfea ve lineer skleroderma tedavisinde kullanılmış ve iyi sonuçlar bildirilmiştir.^{23,85} Kalsipotriol, kalsitriolün topikal uygulanan sentetik analogudur. Terminal bir siklopropil halkasına ve 25-hidroksil grubu yerine 24-hidroksil grubuna sahiptir. In vitro olarak aynı reseptörlere bağlanıp benzer etki göstermelerine rağmen, kalsipotriol in vivo olarak kalsiyum emilimi ve mobilizasyonu üzerine kalsitriolden 100-200 kez daha az etki etmektedir. Bu olay kalsipotriolün inaktif metabolitlerine dönüşerek hızla metabolize edilmesine ve topikal kullanımına bağlanmaktadır.⁸⁵

Kalsipotriolenin lokalize sklerodermadaki etki mekanizması bilinmemektedir fakat kalsipotriolenin immün fonksiyonu ve kollajen sentezini etkiler. Kalsitriolün fizyolojik konsantrasyonlarının T hücre aktivasyonu yolu ile IL-2 sekresyonunu inhibe etmesi, kalsipotriolenin aktive T hücre fonksiyonunu suprese ettiği fikrini vermektedir. Ayrıca kalsitriol fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini inhibe eder.⁸⁵ Yapılan çalışmalarda 5 hastaya kalsipotriol ve 12 hastaya kalsipotriolen oklüzyon şeklinde olmak üzere günde 2 kez 3 ay süre ile uygulanmış olup yan etkisi sınırlı, etkili bir seçenek olabileceği ancak bu konuda plasebo kontrollü çift kör çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.^{23,85}

Yaş ortalaması 8.5 olan 3-13 yaş arası 19 morfealı çocukta kalsipotriol pomad ve düşük doz UVA1 tedavisi ile 10 hafta sonra deride anlamlı yumuşama, etkilenen alanda repigmentasyon ve klinik skorda anlamlı düşme saptanmıştır. Kalsipotriol günde 2 kez uygulanırken, UVA1 20 J/cm² dozda haftada 4 kez olmak üzere toplam 40 seans uygulanmış ve 800 J/cm² kümülatif dozda sonlandırılmıştır.⁸⁸

PUVA ve UVA1 fototerapi, lokalize ve sistemik sklerodermada etkili bulunmuştur.^{63,89-96} Fotokemoterapi (PUVA), deriyi infiltre eden T hücrelerinin apoptozuna yol açar ve dermal fibroblastlarda kollojenaz aktivitesini artırır.⁶²⁻⁹³

PUVA ve UVA1 çeşitli şekillerde uygulanabilir. Örneğin banyo PUVA, krem PUVA gibi.⁶² Haftada 4 kez uygulanan düşük, orta, yüksek doz UVA1 ile 5-6 haftada düzelmeye görülmekte ve tam düzelmeye 3 ay içinde gerçekleşmektedir.⁸⁹ 60 J/cm² verilen doz ile 20-30 uygulama sonrası 1-1.5 ayda deri belirgin olarak yumuşar. UVA1 ile PUVA'dan daha kısa sürede istenilen etkiye ulaşılır.⁶²

Yapılan bir çalışmada 2 Jeneralize ve 2 Lineer morfealı hastaya 3/hafta uygulanan PUVA sonrası 10. seansda düzelmeye başlamış ve 44. seansda iyileşme gözlenmiş olup, eritem kaybolmuş, sertlik azalmıştır. Tedavi öncesi var olan atrofi ve skar alanları tedavi sonrası değişmemiş sadece sertlik yok olmuştur.⁹⁰

Oral PUVA morfeanın progresyonunu durdurmada ve inflamatuvar değişiklikleri geri döndürmede etkilidir. Ancak atrofi ve skarların düzelmemesi nedeniyle rezidüel deformiteyi önlemek için tedaviye çabuk başlanmalıdır.⁹⁰

Oral 8-MOP'un sistemik yan etkilerinden korunmak amacıyla ilacın banyo suyuna ilave edilmesi ile topikal uygulama ve bunu takiben uygulanan UVA ile tüm vücut veya belirli bölgeler tedavi edilebilir.⁹¹ Kerscher M ve arkadaşları⁹⁷ lokalize sklerodermalı 17 hastada banyo PUVA tedavisiyle çok iyi sonuçlar bildirmişlerdir, 3 aydan kısa bir sürede 13 hastada sklerotik plakların %80'den fazlası gerilemiş ve 1 yıl boyunca stabil kalmıştır.

Krem PUVA fotokemoterapi, lokalize sklerodermalı 4 hastada haftada 4 kez toplam 30 seans uygulanmış olup, tüm hastalarda anlamlı klinik düzelmeye gözlenmiş ve lokalize sklerodermada oldukça etkili olarak değerlendirilmiştir. Bu düzelmeye ultrasonografik ve histopatolojik olarak da gösterilmiştir.⁹¹

PUVA banyo tedavisi gibi PUVA krem tedavisi de UVA'ya karşı homojen deri duyarlılığını artırır. En büyük avantajı istenilen deri alanlarına uygulanabilmesidir. Bu nedenle PUVA krem terapisi soliter veya az sayıda lezyonu bulunan hastalarda alternatif tedavi yöntemi olabilir.⁹¹

Stege ve arkadaşları tarafından 1997'de lokalize skleroderması olan 10 hastaya 130 J/cm² UVA1, 30 seans uygulanmış ve tüm hastalarda sklerotik plaklarda yumuşama gözlenmiş, 4 hastada tam düzelmeye sağlanmıştır. Ultrasonografik incelemede plakların kalınlığında azalma, elastikiyette artma, polimeraz zincir reaksiyonu ile plaklarda kollajenaz 1 ekspresyonunda 20 kat artış olduğu ve tedavi bitiminden 3 ay sonra da 10 hastanın 9'unda klinik cevabın devam ettiği gözlenmiştir.⁹⁴ Aynı çalışmada 20 J/cm² UVA1 alan 7 hastanın 5'inde plaklarda yumuşamanın yetersiz olduğu ve deri lezyonlarının kaybolmadığı gözlenmiş olup yüksek doz UVA1 tedavisinin, düşük doz UVA1 tedavisine göre üstün olduğu belirtilmiştir.⁹⁴

Kerscher ve arkadaşları tarafından 1998'de şiddetli lokalize skleroderması olan 20 hastaya 20 J/cm² UVA1 12 hafta süreyle 30 seans uygulandığı (kümülatif doz: 600 J/cm²) ve 18 hastada 3 aydan kısa sürede (24 tedavi sonrası) belirgin klinik düzelmeye gözlemlendiği belirtilmiştir. Sklerotik lezyonların % 80'inden fazlası kaybolmuş ve iyileşme klinik skor, ultrasonografik, histopatolojik olarak gösterilmiştir. Sonuç olarak, düşük doz UVA1 tedavisi ile sklerozisin gerilediği ve eklem hareketlerinde iyileşme olduğu gözlenmiştir.⁹⁵

Comacho ve arkadaşları tarafından 2001 yılında lokalize skleroderması olan 7 hastaya 30 seans, 30 J/cm² UVA1 uygulanmış (3kez/hafta, 10 hafta) ve tedavi öncesi ve sonrası CD34+ dendritik hücreler sayılmış. Sonuç olarak, orta doz UVA1 tedavisinin lokalize sklerodermada etkili olduğu ve ışınlama sonrası dermal CD34+ dendritik hücreleri belirgin olarak artırdığı bildirilmiştir. Orta doz UVA1 indürasyonda azalma, eklem hareketlerinde iyileşme sağlayarak etkili olmaktadır. Önceden atrofik olan lezyonların iyileşmeden kalması nedeniyle tedaviye erken başlanması gerektiği bildirilmektedir.⁹⁶

Fotodinamik Tedavi: Lokalize sklerodermalı, progresif hastalığı olan ve konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen 5 hastaya topikal fotodinamik tedavi uygulanmış. % 3.5-aminolevulinik asit içeren jel uygulanmasından sonra 40 mW/cm², 10 J/cm² inkoherent lamba ile iridasyon yapılmış. 3-6 ay boyunca haftada 1 veya 2 kez bu tedavi uygulanmış. Tüm hastalarda sklerotik plaklarda oldukça etkili olmuş ve durometer skoru ve klinik deri skoru ile ölçülmüş. Tedaviden sonra 2 yıllık takipte rekürrens olmadı, etkisini kollajenazda artışa neden olarak sağlayan fotodinamik tedavi ile gözlenen tek yan etkinin geçici hiperpigmentasyon olduğu belirtilmiştir.⁹⁸

Lazer Tedavisi: Plak tipi morfealı 1 hastada 585 nm pulse dye lazer tedavisi 5.0 J/cm², 2 aylık intervallerle uygulanmış. 4 tedavi sonrası belirgin düzelme gözlenmiş. Etki mekanizması bilinmemekle birlikte tedavi seçeneği olabileceği bildirilmektedir.⁹⁹

Plazmaferez terapötik etkisini otoantikorları ve diğer istenmeyen maddeleri plazmadan uzaklaştırarak gösterir. Lokalize sklerodermalı, antinükleer antikorları yüksek 3 hastaya plazmaferez tedavisi ile kombine sistemik steroid tedavisi uygulanmış. Tüm hastalarda tedaviden 2 ay sonra deri lezyonları ve eklem hareketliliğinde belirgin iyileşme olmuş. Şiddetli lokalize sklerodermalı olgularda ANA'lar ve ss-DNA antikorları yükselmişse tedaviye ilave olarak plazmaferez önerilmektedir.¹⁰⁰

Kaynaklar

- Rowell NR, Goodfield MJD. The Connective Tissue Diseases. in: Textbook of Dermatology, Eds. Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, 6th edition. Blackwell Science Pub, Oxford. 1998:2437-2575.
- Şehgal YN, Şivastava G, Aggarwal AK, Behl PN, Choudhary M, Bajaj P. Localized scleroderma/morphea. Int J Dermatol 2002;41:467-71.
- Sahl WJ. Koebner's phenomenon, morphea, and viral exanthemas. Lancet 1978;1:832.
- Abete DC, Anders KH. The many faces and phases of borreliosis II. J Am Acad Dermatol 1990;23:401-410.
- Ross SA, Sanchez JL, Taboas JO. Spirochetal forms in the dermal lesions of morphea and lichen sclerosus et atrophicus. Am J Dermatopathol 1990;12:357-362.
- Dillon WJ, Saed GM, Fivenson DP, Borrelia burgdorferi DNA is undetectable by polymerase chain reaction in skin lesions of morphea, scleroderma, or lichen sclerosus et atrophicus of patients from North America. J Am Dermatol 1995;33:617-620.
- Fujiwara H, Fujiwara K, Hashimoto K, et al. Detection of Borrelia burgdorferi DNA (B.garinii or B.afzelii) in morphea and lichen sclerosus et atrophicus lesions of German and Japanese but not of US patients. Arch Dermatol 1997;133:41-44.
- Abete E, Kalleger H, Kristoferitsch W et al. Neuroborreliosis in morphea and lichen sclerosus et atrophicus. J Am Dermatol 1988;19:820-5.
- Özkon Ş, Fethi E, Çağırğan Ş, Sayan M, Yüce A, Güneş AT. Morphea ve Lyme Hastalığı. Türkderm 1998;32:33-38.
- Apaydın R, Bilen N, Dömeçci Ş, Bayramgürler D. Bir grup sklerotik deri hastalığında Borrelia Burgdorferi Serolojisi. TÜRKDERM 1999;33:172-175.
- Buechner SA, Winkelmann RK, Lautenschlager S et al. Localized scleroderma associated with Borrelia burgdorferi infection. Clinical, histologic, and immunohistochemical observations. J Am Acad Dermatol 1993;29:190-195.
- Hoesly JM, Mertz LE, Winkelmann RK. Localised scleroderma (morphea) and antibody to Borrelia burgdorferi. J Am Acad Dermatol 1987;17:455-458.
- Yazıcı H, Tüzün Y. Bağı dokusu hastalıkları. Dermatoloji'de. Ed. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransu O. 2.baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 1994;415-434.
- Ghersefich I, Teofil P, Benci M, Innocenti S, Lotij T. Localized scleroderma. Clinics In Derm 1994;12:237-242.
- Varga J, Jimenez SA. Development of severe limited scleroderma in complicated Raynaud's phenomenon after limb immobilization: report of two cases and study of collagen biosynthesis. Arthritis Rheum 1986;29:1160-1165.
- Mark NS. Clinical and histopathological morphea with immunological evidence of LE. Acta Dermatol Venereol (Stockh) 1981;61:367-368.
- Texier L, Gendre P, Gauthier O, et al. Scleroderma-like hypodermatitis of the buttock due to intramuscular injection of drugs combined with vitamin K1. Ann Dermatol Syphiligr 1972;99:363-371.
- Calver GB, Rodger A, Mortimer PS. Post irradiation morphea. Br J Derm 1989;120:831-835.
- Bernstein RM, Hall MA, Gostelow BE. Morphea-like reaction to D-penicillamine therapy. Ann Rheum Dis 1981;40:42-44.
- Leshin B, Piette WW, Caplan RM. Morphea after bromocriptin therapy. Int J Dermatol 1989;28:177-179.
- Press RI, Peebles CL, Kurnagay Y, Ochs RL, Tan EM. Antinuclear autoantibodies in women with silicone breast implants. Lancet 1992;340:1304-1307.
- Leibovici V, Zlotogorski A, Kanner A, et al. Generalized morphea and idiopathic thrombocytopenia. J Am Acad Dermatol 1988;18:1194-1196.
- Gülec AT, Seçkin D, Tarhan NÇ, Bilezikçi B, Sarfakioğlu E. Morfea tedavisinde yeni bir seçenek: Topikal kasiprotrol. T Kim Dermatoloji 2002;12:24-29.
- Tu JH, Eisen AZ. Scleroderma. In: Dermatology in General Medicine, Eds. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, et al. 5th edition. McGraw-Hill Publ, New York, 1999:2023-2033.

25. Jaworsky C. Connective tissue diseases. In: Lever's histopathology of the skin. Eds. Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B, 8th edition. Lippincott-Raven Pub. Philadelphia. 1997:253-285.
26. Vancheeswaran R, Black CM, David J, et al. Childhood-onset scleroderma; it is different from adult-onset disease. *Arthritis Rheum* 1996;39:1041-1049.
27. Peterson LS, Nelson AM, Su WP. Classification of morphea (localized scleroderma). *Mayo Clin Proc* 1995;70:1068-1076.
28. Laing TJ, Gillespie BW, Toth MB, et al. Racial differences in scleroderma among women in Michigan. *Arthritis Rheum* 1997;40:734-742.
29. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Hurgdorf WHC. Diseases of Connective Tissue. In: *Dermatology*, 2nd edition. Italv. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2000;751-832.
30. Kreil JM, Solomon AR, Glavay CM, Lawley TJ. Nodular scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:343-345.
31. Tremaine R, Adam JE, Origaza M. Morphea coexisting with lichen sclerosus et atrophicus. *Int J Dermatol* 1990;29:486-489.
32. Trattner A, David M, Sandbank M. Bullous morphea: a distinct entity? *Am J Dermatopathol* 1994;16:414-417.
33. Daoud MS, Daniel Su WP, Leiferman KM, Perciano C. Bullous morphea. Clinical, pathologic and immunopathologic evaluation of thirteen cases. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:937-943.
34. McKenna DB, Benton EC. A tri-linear pattern of scleroderma 'en coup de sabre' following Blaschko's lines. *Clin Exp Dermatol* 1999;24:467-468.
35. Rai R, Handa S, Gupta S et al. Bilateral en coup de sabre - a rare entity. *Pediatr Dermatol* 2000;17:222-224.
36. Soma Y, Fujimato M. Frontoparietal scleroderma (en coup de sabre) following Blaschko's lines. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:366-368.
37. Eubanks LE, McBurney EJ, Galen W, et al. Linear scleroderma in children. *Int J Dermatol* 1996;35:330-336.
38. Prendiville JS. Resolution of solitary morphea profunda associated with generalized vitiligo. *Pediatr Dermatol* 1994;11:352-363.
39. Savola P, Zaccagna A, Bemango MG. Guess what? Inflammatory disseminated morphea profunda. *Eur J Dermatol* 1999;9:654-656.
40. Whittaker SJ, Smith NP, Jones RR. Solitary morphea profunda. *Br J Dermatol* 1989;120:431-440.
41. Ahn SK, Won JH, Choi EH, et al. Perforating plate-like osteoma cuts in a man with solitary morphea profunda. *Br J Dermatol* 1996;134:949-952.
42. Ruffi T. Becker's melanosis with localized scleroderma. *Dermatologica* 1972;145:222-229.
43. Mlyach Y, Horio T, Yamada A et al. Linear meloheostotic scleroderma with hypertrichosis. *Arch Dermatol* 1979;115:1233-1234.
44. Umberto P, Winkelmann RK. Concurrent localized scleroderma and discoid lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1978;114:1473-1478.
45. Golding DN. Morphea (localized scleroderma) in a patient with mixed connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* 1986;45:523-525.
46. Piefte WW, Dorsey JL, Faucar E. Clinical and serologic expression of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:342-350.
47. Mackel SE, Kazin F, Ryan LM et al. Concurrent linear scleroderma and systemic lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 1979;73:368-372.
48. Bernstein JE, Medenica M, Soltani K. Coexistence of localized bullous pemphigoid, morphea and subcorneal pustulosis. *Arch Dermatol* 1981;117:725-727.
49. Falanga V, Mediger TA, Reichlin M et al. Antinuclear and anti single stranded DNA antibodies in morphea and generalized morphea. *Arch Dermatol* 1990;126:1368-1369.
50. Falanga V, Mediger TA, Reichlin M et al. Linear scleroderma. Clinical spectrum, prognosis and laboratory abnormalities. *Ann Intern Med* 1986;104:849-857.
51. Sato S, Itoh H, Soma Y et al. Antihistone antibodies in patients with localized scleroderma. *Arthritis Rheum* 1993;36:1137-1141.
52. Parodi A, Drasena M, Barbieri L, Rebola A. Antihistone antibodies in scleroderma. *Dermatology* 1995;191:16-18.
53. Hulsmans RFLJ, Asghar SS, Siddiqui AH et al. Hereditary deficiency of C2 in association with linear scleroderma en coup de sabre. *Arch Dermatol* 1986;122:76-79.
54. Harrington I, Dunsmore LR. An investigation into the incidence of autoimmune disorders in patients with localized morphea. *Br J Dermatol* 1989;120:645-648.
55. Kikuchi K, Sato S, Kadono T et al. Serum concentration of procollagen Type I carboxy-terminal propeptide in localized scleroderma. *Arch Dermatol* 1994;130:1269-1272.
56. Zachariae H, Halkier-Sorensen L, Heickendorff L. Serum aminoterminal propeptide of type II procollagen in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1989; 69:66-70.
57. Bedi N, Laxer RM, Thoner P et al. Localised scleroderma progressing to systemic disease: case report and review of the literature. *Arthritis Rheum* 1993;36:410-415.
58. Kaplan MJ. Localized fibrosing disorders: linear scleroderma, morphea, regional fibrosis. *e Medicine Journal* May II, 2001 vol:2, no:5
59. Inanç M. Antimalaryal ilaçlar. *Klinik Romatoloji'de*. Medico Graphics Ajans ve Matbaası, Ankara. 1996:336-339
60. Falanga V, Mediger TA. D-penicillamine in the treatment of localized scleroderma. *Arch Dermatol* 1990;126:609-612.
61. Aral O. Altın tuzları ve D-penicillamin. *Klinik Romatoloji'de*. Medico Graphics Ajans ve Matbaası, Ankara. 1996:340-343.
62. Jablonska S, Blaszczyk M. New treatments in scleroderma: dermatologic perspective. *J EADV* 2002;16:433-435

63. Koniçe M. Glukokortikoidler. Klinik Romatoloji'de. Medico Graphics Ajans ve Matbaası, Ankara. 1996:329-333.
64. Gül A. Sulfasalazin. Klinik Romatoloji'de. Medico Graphics Ajans ve Matbaası, Ankara. 1996:334-335.
65. Taveira M, Selares M, Costa V, Massa A. Generalized Morphea and lichen sclerosus et atrophicus successfully treated with sulphasalazine. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999;12:283-284.
66. Štava Z, Kobilkova M. Salazopyrin in the treatment of scleroderma. *Br J Dermatol* 1977;96:541-544.
67. Czarnecki DM, Taft EH. Generalized morphea successfully treated with salazopyrine. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1982;62:81-82.
68. Seyger MMB, van den Hoogen FHJ, de Boo T, de Jong EMGJ. Low-dose methotrexate in the treatment of widespread morphea. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:220-225.
69. Uziel Y, Feldman BM, Krafchik BR, Yeung RSM, Laxer RM. Methotrexate and corticosteroid therapy for pediatric localized scleroderma. *J Pediatr* 2000;136:91-95.
70. Koniçe M. Sitotoksik ilaçlar. Medico Graphics Ajans ve Matbaası, Ankara. 1996:347-348.
71. Peter RU, Ruzicka T. Cyclosporin A in the therapy of inflammatory dermatoses. *Hautarzt* 1992;43:687-694.
72. Peter RU, Ruzicka T, Eckert F. Low - Dose Cyclosporine A in the treatment of Disabling Morphea. *Arch Dermatol* 1991;127:1420-1421.
73. Mahrenschlager M, Jung C, Ring J, Abeck D. Effect of penicillin G on corium thickness in linear morphea of childhood: An analysis using ultrasound technique. *Pediatr Dermatol* 1999;16:314-316.
74. Neuhofer J, Fritsch P. Treatment of localized scleroderma and lichen sclerosus with etretinate. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1984;64:171-174.
75. Bilen N, Apaydin R, Erzin C, Harova G, Başdas F, Bayramgürler D. Coexistence of morphea and psoriasis responding to acitretin treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999;13:113-117.
76. Zaratoneis CJ. Treatment of Scleroderma. *Annals of Int Med* 1959;50:343-365.
77. Zaratoneis CJ. Treatment of localized form of scleroderma. *Am J Med Sci* 1962;243:147-158.
78. Griffiths MR, Priestly GC. A comparison of morphea and lichen sclerosus et atrophicus in vitro: the effects of para-aminobenzoate on skin fibroblasts. *Acta Derm Venereol* 1992;72:15-18.
79. Clegg DO, Reading JC, Mayes MD, Seibold JR, Harris C, Wigley FM, Ward JR, Pliska EJ, Weisman MH, Lee P, et al. Comparison of aminobenzoate potassium and placebo in the treatment of scleroderma. *J Rheumatol* 1994;21:105-110.
80. Mizutani H, Yoshida T, Nouchi N, Haranaka H, Shimizu M. Topical tocotrienol improved hypertrophic scar, skin sclerosis in systemic sclerosis and morphea. *J Dermatol* 1999;26:11-17.
81. Guseva NG, Starovaia MN, Mach ES. Madecassol treatment of systemic and localized scleroderma. *Ter Arkh* 1998;70(5):58-61.
82. Weinberg JM, Russo M, Hirsch RJ, Dan PC. Morphea of the breast in a young girl. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26(6):497-498.
83. Bikle DD, Vitamin D. A calcitropic hormone regulating calcium - induced keratinocyte differentiation. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:42-52.
84. Hulshof MM, Pavel S, Breedveld FC, Dijkman BAC, Vermeer BJ. Oral calcitriol as a new therapeutic modality for generalized morphea. *Arch Dermatol* 1994;130:1290-1293.
85. Cunningham BB, Landells IDR, Langman C, Soller DE, Paller AS. Topical calcipotriene for morphea / Linear scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:211-215.
86. Caca-Biljanovska NG, Vlekova - Laskoska MT, Devrendi DV, Pestic NP, Laskoski DS. Treatment of generalized morphea with oral 1,25 dihydroxyvitamin D3. *Adv Exp Med Biol* 1999;455:299-304.
87. Hulshof MM, Šavincik JNB, Bergman W, Masclee AAM, Heickendorff L, Breedveld FC, Dijkman BAC. Double - blind, placebo - controlled study of oral calcitriol for the treatment of localized and systemic scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:1017-1023.
88. Kreuter A, Gambichler T, Aversaete A, Jansen T, Hoffmann M, Hoffmann K, Altmeyer P, von Kobyletzki G, Bacharach - Buhles M. Combined treatment with calcipotriol ointment and low-dose ultraviolet A1 phototherapy in childhood morphea. *Pediatr Dermatol* 2001;18:241-245.
89. de Rie MA, Bos JD. Photochemotherapy for systemic and localized scleroderma. *JAAD* 2000;43:725-726.
90. Morison WL. Psoralen UVA therapy for linear and generalized morphea. *JAAD* 1997;37:657-659.
91. Grundmann-Kollmann M, Ochsendorf F, Zolner TM et al. PUVA-cream photochemotherapy for the treatment of localized scleroderma. *JAAD* 2000;43:675-678.
92. Steper JW, Matthews JH. UVA therapy for scleroderma. *JAAD* 1999;40:787-788.
93. Morita A, Kobayashi K, Isomura I, et al. Ultraviolet A1 (340-400 nm) phototherapy for scleroderma in systemic sclerosis. *JAAD* 2000;43:670-674.
94. Stege H, Berneburg M, Humkes et al. High - dose UVA1 Radiation therapy for localized scleroderma. *JAAD* 1997;36:938-944.
95. Kerscher M, Volkenandt M, Gruss C, et al. Low-dose UVA1 phototherapy for treatment of localized scleroderma. *JAAD* 1998;38:21-26.
96. Camacho NR, Sanchez JE, Martin RF, et al. Medium-dose UVA1 phototherapy in localized scleroderma and its effect in CD34-positive dendritic cells. *JAAD* 2001;45:697-699.
97. Kerscher M, Meurer M, Sandu C et al. PUVA bath photochemotherapy for localized scleroderma. Evaluation of 17 consecutive patients. *Arch Dermatol* 1996;132:1280-1282.
98. Kärer S, Abeis C, Landthaler M, Szelimes RM. Topical photodynamic therapy for localized scleroderma. *Acta Derm Venereol* 2000;80:26-27.
99. Eisen D, Astar TS. Use of a 585 nm pulsed dye laser for the treatment of morphea. *Dermatol Surg* 2002;28(7):615-616.
100. Wach F, Ullrich H, Schmitz G, Landthaler M, Hein R. Treatment of severe localized scleroderma by plasmapheresis - report of three cases. *Br J Dermatol* 1995;133:605-609.

PEMPHIGUS SAĞALTIMI

Doç. Dr. Emel Fefil, Yrd. Doç. Dr. Tuna İkknur

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Pemphigus gelişiminde iç ve dış etmenler önemlidir. İç etmen olan genetik predispozisyon temel oluştursa da klinik bulguların gelişiminde dış etmenlerin uyancı rolleri önem kazanmaktadır. Uyancı dış etmenler arasında ilaçlar (penisilamin, propranolol, praktalol gibi beta adrenerejik blokerler, penisilin, sefalosporin, aseptilsalisilik asit, indometasin, fenilbutazon gibi steroid dışı antiinflamatuvarlar, vd.), diyet (soğan, sarımsak, pırasa), ultraviyolef iyonize ışınlar, cerrahi işlemler, viral infeksiyonlar (herpes), aşılarda (influenza, vd.), periodontal sayırlıklar sayılabilir.¹⁻⁴ Pemphigus mortalite ve morbiditesi erken ve etkin sağaltım ile azaltılabilmektedir. Fakat patogenezdaki çeşitli basamaklara yönelik olan sağaltım belirli sınırlar içinde kalmaktadır. Sağaltımda amaç sayırlık aktif dönem süresini kısaltmak, yatarak yapılan sağaltımı azaltmak, sağaltım süresini kısaltmak ve ölüm oranını azaltmaktır. Sağaltımda dikkat edilmesi gereken noktalar ise pemphigus tipi ve şiddeti, hastanın yaşı ve diğer sayırlıkları ile sağaltıma uyumudur.⁵

Sağaltım 1950'lerde kortikosteroidlerin ortaya çıkmasıyla büyük aşamalar kaydetmiştir ve kortikosteroidler pemphigus'ta başlıca sağaltım yöntemi olarak yıllardır yerini korumaktadır. Kortikosteroidlerle pemphigus mortalitesi büyük oranda azalmıştır. Fakat kortikosteroidlerin pemphigus için gerekli olan yüksek dozda ve uzun süreli kullanımları pek çoğu ciddi olan çok sayıda yan etkiye (diabetes mellitus, elektrolit dengesizliği, hipertansiyon, infeksiyonlar, osteoporoz, akne, vd.) neden olmaktadır. Sağaltım komplikasyonları da mortaliteyi arttırmaktadır.^{6,7} Bu nedenle kortikosteroid ihtiyacını azaltacak alternatif sağaltım yöntemleri aranmıştır. Bu yeni sağaltım yöntemleri kortikosteroidlere yardımcı yöntem olarak kullanılmaktadır. Yıllar içinde steroid öncesi, steroidlerle ve yardımcı ajanlarla yapılan sağaltım sonuçları Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Pemphigus Sağaltımları

Yıllar	Sağaltım	Mortalite (%)	Remisyon (%)
1921-1951	Steroid öncesi	72.4	18.0
1951-1970	Sadece steroid	29.4	20.5
1966-1978	Steroid+yardımcı sağ.	5.9	28.1
1988-1990	Steroid+yardımcı sağ.	6.2	28.9

Zaman içinde mortalitede önemli azalmalar saptanırken remisyon oranlarında aynı derecede artışta saptanmamıştır. Kortikosteroidlerin mortalitede azalmaya neden olduğu bildirilirken, yardımcı ajanların eklenmesinin aynı derecede katkıda bulunduğu konusunda şüpheler vardır. Bunun nedeni de Tablo 2'de gösterildiği gibi sadece kortikosteroid kullanılan çalışmalar da karşılaştırıldığında yıllar içinde yine mortalitede azalma saptanmasıdır.

Tablo 2. Pemphigus Kortikosteroid Sağaltımları

Araştırmacı	Yıllar	Mortalite (%)
Sanders	1949-1959	46
Krain	1955-1966	48
Rosenberg	1960-1970	24
Krain	1966-1973	7
Hirone	1970-1974	8

Bu nedenle de ileri yıllarda mortalite azalması yardımcı sağaltım ajanlarının kullanımı dışında sayınlığın daha hafif formlarının teşhis edilebilmesine, sağaltımın daha erken başlanabilmesine, sağaltım komplikasyonlarının daha etkin takibine, kortikosteroidlerin daha uygun ve esnek kullanılmasına bağlanmıştır. Sağaltım sonuçlarını değerlendirmede de bazı zorluklar vardır. Çünkü, çalışmaların çoğu kontrollü değildir ya da kontrol grubu olarak geçmişte yapılan çalışmalar kullanılmıştır. Ayrıca çalışmaların çoğunda az sayıda hasta vardır ve hastalar arasında pemphigus tipi, şiddeti ve seyri çok farklıdır. Hastaların yaşı ve başka sayınlıklarının olması da önemli farklılıklar yaratmaktadır. Ayrıca pek çok yardımcı sağaltım ajanının etkileri geç dönemde ortaya çıkmaktadır ve hastalar bu ajanları kortikosteroidlerle birlikte kullanmaktadır. Sonuçta da etkinlik tam olarak değerlendirilememektedir.^{6,8}

Pemphigus sağaltımında topikal kortikosteroidler hafif olgularda kullanılabilir. Dumas ve ark.⁷ pemphigus vulgaris ve foliaceus olgusunda topikal klobetasol propionat ile başarı gözlemiş, sadece 3 hastada 2-11 ayda nüks saptamışlardır.^{7,9} Intralezyoner kortikosteroid triamsinolon asetonid de hafif olgularda, tekrarlayan lezyonlarda kortikosteroid dozunu arttırmamak için ve sistemik sağaltım dozu azaltılırken oluşan yeni lezyonlarda kullanılabilir.⁴ Ayrıca oral lezyonlar için tetrasiklin ve siklosporin gargara bulunmaktadır. Gooptu ve ark. çeşitli sistemik uygulamalar ile düzleşme sağlanamamış bir olguda sistemik kortikosteroid sağaltımı almaktayken oral lezyonlara siklosporin gargara ekliyerek 6 ayda başarılı cevap almışlardır.^{7,10} Oral lezyonlara yardımcı olarak topikal anestetik ajanlarla antinörotikler de uygulanabilir. Ayrıca sekonder enfeksiyonlar konusunda dikkatli olunmalıdır. Fırsatçı enfeksiyonlar yaygın lezyonları olan hastalarda en önemli ölüm nedenleridir. Topikal antiseptikler ve antibakteriyel ajanların kullanımı önerilmektedir.^{11,12}

Sistemik sağaltımın başlıca dayanağı olan kortikosteroidlerin kullanımında önemli noktalar, sayınlığı kontrol altına alabilmek için hangi dozun gerektiği ve uzun süreli yan etkilerin nasıl önleneceğidir.¹¹ Sıklıkla kortikosteroidler 1-2 mg/kg/gün prednison dozlarında önerilmektedir. Sayınlığı baskılayacak doz ile oluşturacağı yan etkiler arasında denge oluşturmak gereklidir. Yıllar içinde çeşitli kortikosteroid reçeteleri önerilmiştir. Sayınlık inaktif döneme girdiğinde dozu azaltıp kesmek çok önemlidir. Remisyon sağlandığında (sıklıkla 4-6 haftada) kortikosteroid dozu idame doza indirilmektedir. Özellikle burada dönüşümlü günlük sağaltım modeli önerilmektedir. Bu şekilde gūnaşın sağaltımıyla hipofiz adrenal aksı ilaç verilmeyen gūnde çalışmakta ve yan etkiler azalmaktadır.^{6,11-13}

Kortikosteroid sağaltımı vurucu şekilde yüksek dozda, aralıklı, IV infüzyon şeklinde de uygulanabilmekte ve bu sağaltımla gereken total kortikosteroid dozu azaltılmaktadır. Bu şekilde metilprednison (250-1000mg) veya deksametason (100-200mg) verilmektedir. Amaç hızlı ve

güçlü etki sağlamaktır. Genç ve sağlıklı bireylerde iyi tolere edilebilmektedir. Sıklıkla vurucu sağaltım sistemik kortikosteroid ve immünsüpresif ilaçlarla birlikte verilmektedir.^{6,7,11,13} Hipertansiyon, myokard infarktüsü, mide iritasyonu, elektrolit bozukluğu, pankreatit, kilo artışı, ani ölüm (kardiyak aritmi ile) gibi komplikasyonlar olabilir. Ayrıca kronik ve tekrarıyan infeksiyonlarda, tüberkülozda, düşük serum potasyumu olanlarda, kardiyak disritmi, Cushing ve gebelikte kontrendikedir.⁸ Werth'in pemphigus vulgaris'te vurucu kortikosteroid sağaltımında vurucu sağaltım alan grup karşısında oral prednison sağaltımı alan kontrol grubu bulunmaktadır. Her iki grup yardımcı sağaltım almıştır. Vurucu sağaltım alan 9 hastanın 4'ü 269 günde remisyona girmiş ve uzun süre böyle kalmış, kontrol grubundaki 6 hasta 1467 günde remisyona girmiş fakat bu uzun sürmemiştir.¹⁴

Yardımcı sağaltım yöntemleri arasında immünsüpresifler (azatioprin, siklosporin, vd.), antiinflamatif ajanlar (altın, dapson, vd.) ile immunmodulator ajanlar (plazmaferez, vd.) vardır. Destekleyici kontrollü çalışmalar olmamakla beraber bu ajanların kortikosteroid ihtiyacını ve yan etkilerini azaltacağı bildirilmektedir.^{6,11,13}

Azatioprin en sık kullanılan yardımcı immünsüpresif tir. 50-200mg/gün dozda verilmekte ve etkisinin başlaması 4-6 haftada olmaktadır. Hasta yüksek doz kortikosteroid alırken başlanan azatioprin tek ajan olarak hafif olgularda kullanılabilir.^{7,11,12} Kemik iliği baskılanması, bulantı, kusma, diare, aşırı duyarlılık reaksiyonları, atrial fibrilasyon, teratojenite, malignite ve infeksiyon riski artışı gibi yan etkileri vardır.¹⁵ Pemphigus'ta kortikosteroidlerle birlikte verilen azatioprin sağaltım örnekleri Tablo 3'de görülmektedir.⁶

**Tablo 3. Pemphigus Azatioprin Sağaltımları
(Azatioprin sistemik kortikosteroidle birlikte verilmiştir.)**

Araştırmacı	Yıl	Hasta sayısı	Mortalite (%)	Remisyon (%)
Roenigk	1973	10	0	10
Burton	1974	8	0	12
Wolff	1976	24	0	4
O'Loughlin	1978	8	0	13
Lever	1984	21	0	57

Aberer ve ark.'nın pemphigus vulgaris'te kortikosteroid +azatioprin sağaltımında kortikosteroid 80-200mg/gün (şiddete ve kiloya göre), azatioprin 2-3 mg/kg/gün (en çok 250 mg/gün) verilmiş, %50 remisyonda azatioprin 1-2mg/kg/gün'e, tam remisyonda kortikosteroid dönüşümlü günlük sağaltıma göre azaltılmıştır. Azatioprin, remisyondan sonra en az 4 ay devam etmiş ve kortikosteroid kesildikten en az 2 ay sonra kesilmiştir. Bu şekilde yapılan çalışmada 29 hasta sağaltım almış, hastaların %45'inde klinik iyileşme saptanmış, antikorlar kaybolmuş, sağaltım kesilmiş, %38'inde klinik iyileşme saptanmış fakat antikor titresi düşük pozitif kalmış ve düşük doz sağaltım devam edilmiş, %17'sinde tam klinik iyileşme olmamış ve sağaltım devam etmiştir.¹⁶

Siklofosamid etkili bir immünsüpresif olmakla beraber azatioprin'den daha toksiktir. 50-200 mg/gün dozda verilir. Hemorajik sistit, nötropeni, sterilitte, lentoma, lösemi ve solid neoplazileri içeren malignite riski gibi yan etkileri vardır. Sıklıkla kortikosteroidlerle kombine olarak verilmektedir

ve bu şekilde yapılan pemphigus vulgaris sağaltımlarına örnekler Tablo 4'de görülmektedir.^{6,11}

**Tablo 4. Pemphigus Siklofosamid Sağaltımları
(Siklofosamid sistemik kortikosteroidle birlikte verilmiştir.)**

Araştırmacı	Yıl	Hasta Sayısı	Mortalite (%)	Remisyon (%)
Krain	1972	5	20	0
Parischa	1975	16	0	7
Block	1977	13	8	7
Fellner	1978	5	0	80
Piamphongsant	1979	12	0	25

Vurucu siklofosamid sağaltımının (aylık IV) günlük siklofosamide göre daha az yan etkili olduğu bildirilmektedir. Kumülatif siklofosamid dozu bu sağaltımla azalmaktadır. Vurucu siklofosamid tek olarak veya vurucu kortikosteroidle birlikte verilmiş, siklus aralarında oral siklofosamid ve oral kortikosteroid birlikte kullanılmıştır.^{6,12} Fleschli ve ark.'nın pemphigus'ta vurucu siklofosamid sağaltımında hastalara aylık IV siklofosamid 0.5-1.0g/m² uygulanmış (3-24 arası sayıda), tüm hastalara aynı anda oral siklofosamid ve prednison verilmiştir. Burada 9 hastadan 6'sı klinik cevap vermiş (2-5 ay arası) 2'si cevap vermemiş, 1'i kaybedilmiş. Cevap veren 6 hastanın 5'i prednison dozunu azaltabilmiş, 1'i ise tamamen kesebilmiştir.¹⁷

Metotreksat 15-30mg/gün dozda kullanılabilse de şiddetli yan etkileri nedeni ile önerilmemektedir.^{7,11} Ayrıca mortaliteyi azaltmadığı, remisyon oranını pek değiştirmedığı bildirilmiştir.¹² Klorambusil 4-8mg/gün dozda kullanılabilir.¹¹ Shah ve ark. prednison ile birlikte klorambusil uyguladıkları 9 hastadan 6'sında klinik bulgular açısından başarılı sonuç almışlardır.¹⁸

Siklosporin pemphigus sağaltımında 2.5-5mg/kg/gün dozda kullanılabilir.¹¹ İlk olarak Thivolet ve ark. tarafından (1985) prednison sağaltımına cevap vermeyen 2 pemphigus hastasında sağaltıma 6mg/kg/gün siklosporin eklenerek 10-15 günde cevap alınmış ve 3 ayda prednison kesilmiştir.¹⁹ Kortikosteroidlerle kombinasyon şeklinde etkili olan siklosporinin tek ajan olarak pek etkili olmadığı bildirilmektedir. Nefrotoksisite, hipertansiyon, nörolojik komplikasyon, karaciğer enzim bozukluğu, hipertrikoz ve hipertrofik gingivit gibi yan etkileri vardır.⁶ Barthelemy ve ark.'nın pemphigus vulgaris'te siklosporin sağaltımında kortikosteroidlere cevap vermeyen 9 olgu alınmış, sadece siklosporin alan 4 olgudan 1'i klinik olarak düzelmiş, kortikosteroidde siklosporin eklenen 5 olgunun ise 4'ü klinik olarak düzelmiş, sadece 1'i cevap vermemiştir.²⁰ Lapidath ve ark.'nın çalışmasında siklosporin 5 mg/kg/gün ile prednison 60-80 mg/gün olarak 16 pemphigus vulgaris hastasına uygulanmış, kontrol grubu olarak ise pemphigus'ta 120 mg/gün prednison uygulanan eski bir çalışma alınmıştır. Karşılaştırmada siklosporin alan grupta klinik remisyon daha kısa sürede (25 gün) saptanmış ve total kümülatif prednison dozu daha az bulunmuştur.²¹ Alijotas ve ark. sadece siklosporin sağaltımı ile düzelen (12 aylık sağaltım) 2 pemphigus vulgaris olgusu bildirmiştir.²² Ioannides ve ark. iki grup hastaya prednison (1mg/kg) veya prednison+siklosporin (5mg/kg) uygulamış, iki grup arasında sağaltıma klinik cevap veya kullanılan kortikosteroid dozu açısından fark saptamamışlardır.²³

Mikofenolat mofetil yeni bir immünsüpresif ajandır. 2 g/gün dozda kullanılmaktadır. Azatioprin'den daha az hepatotoksik etkili olarak tercih edilmekle beraber uzun süreli yan etkileri bilinmemektedir.⁷ Enk ve Knop pemphigus vulgaris'te azatioprin+prednisolon sağaltımına cevap alınamayan 12 hastada mikofenolat mofetil +prednisolon kullanarak 11 hastada klinik başarı (2 ayda) gözlemişler ve 9-12 ay sağaltıma devam etmişler, 1 hastada cevap alamamışlardır.²⁴ Bredlich ile Grundmann-Kollmann pemphigus vulgaris hastalarında sadece mikofenolat mofetil sağaltımı ile (2-11 haftada) remisyona saptamışlar ve 6-8 ay sağaltıma devam etmişlerdir.²⁵ Katz ve ark., azatioprin+kortikosteroid sağaltımına cevap vermeyen pemphigus foliaceus'ta azatioprin yerine mikofenolat mofetil başlamış ve klinik iyileşme gözlenmiştir.²⁶ Williams ve ark. prednison+azatioprin+siklosporin sağaltımına cevap vermeyen paraneoplastik pemphigus hastasında siklosporin yerine mikofenolat mofetil başlayarak 10 ay içinde klinik cevap almışlardır.²⁷

Altın, etkisi geç başladığından kortikosteroidlerle birlikte başlanmaktadır. Hafif olgularda tek ajan olarak etkili olabilmektedir. Karaciğer nekrozu, renal ve kemik iliğine toksik etkileri gibi yan etkileri nedeni ile kullanımı sınırlanmaktadır. Pemphigus olgularında kortikosteroidlerle birlikte ya da tek olarak kullanılan altın sağaltım sonuçları Tablo 5'de görülmektedir.^{6,7,28,29}

Tablo 5. Pemphigus Altın Sağaltımları

(Altın bazen tek olarak bazen sistemik kortikoidle beraber verilmiştir.)

Araştırmacı	Yıl	Hosta sayısı	Mortalite (%)	Remisyon (%)
Penneys	1976	18	0	44
Rotstein	1977	6	0	9
Bystryn	1984	26	0	38
Paulin	1984	13	8	54
Pandya	1998	26	0	62

Yüksek doz IV immünglobulin aylık sikluslarla, kortikosteroid ve yardımcı ilaçlara ek olarak verilmektedir. 250-500 mg/kg/gün dozda uygulanmaktadır. Tek sağaltım ajanı olarak önerilmez. Etkisi geçici olup şiddetli olgularda hızlı cevap için kullanılır. Kortikosteroidlerle kombine kullanımına örnek çalışmalar Tablo 6'da gösterilmektedir.^{7,11,30-34}

Tablo 6. Pemphigus IV Ig Sağaltımları

(IVIg sistemik kortikosteroidle birlikte verilmiştir.)

Araştırmacı	Yıl	Hasta	Pemphigus Tipi	Remisyon (%)
Ahmed	2001	21	<i>P.vulgaris</i>	100
Bystryn	2002	6	<i>P.vulgaris</i>	100
Samir	2002	15	<i>P.vulgaris</i>	100
Samir	2002	7	<i>P.vulgaris</i>	100
Ahmed	2002	11	<i>P.vulgaris</i>	100

1985-1999 arası literatür taramasında aldıkları sağaltıma yanıt vermeyen 21 şiddetli olgu incelenmiştir. Bu 21 hasta IVIg dışında yardımcı sağaltım ile birlikte ya da tek olarak sistemik kortikosteroid sağaltımı da almışlar, 3 hastaya ise sadece IVIg verilmiştir. 17 hastada IVIg ile (sıklıkla 3-4 siklus) hızlı klinik iyileşme saptanmış ve kortikosteroid dozu azaltılmış, 4 hastada klinik iyileşme saptanmamış ve bunlardan 3'ü IVIg sağaltımını monoterapi olarak almışlardır.³⁵

Plazmaferez otoantikor seviyesini azaltmada etkilidir. Fakat antikor seviyesindeki azalma yeni antikor yapımını uyarabilir ve birlikte immünsüpresif ajanlar da verilmelidir ki geri tepme fenomeni oluşmasın. Plazma değişimi, sıklıkla 4-8 haftada bir yapılır. Özellikle prednison + immünsüpresif sağaltımına yanıt vermeyen şiddetli olgularda önerilmektedir.¹¹⁻¹³ Ateş, geçici hipertansiyon, kanama diatezi, infeksiyonlar, sıvı dengesizliği, pulmoner ödem, şok gibi yan etkileri olabilir.⁶ Guillaume ve ark. pemphigus olan 22 hastada plazmaferez + prednison ile dolaşan antikor seviyesindeki ve kortikosteroid ihtiyacındaki azalmanın sadece prednison alan 18 hastadan fazla olmadığını saptamıştır. Plazmaferez alan grupta 4 hasta sepsis nedeni ile ölmüşler, nedeninin ise sağaltıma immünsüpresif eklenmemesi olabileceği bildirilmiştir.³⁶ Tan-Lim ve ark. pemphiguslu 11 hastada plazmaferez + prednison + siklofosamid veya azatioprin kullanmışlar, 3 haftada dolaşan pemphigus antikor seviyesi %83 azalmış. 11 kişilik prednison + immünsüpresif kullanan kontrol grubunda ise dolaşan antikor seviyesi %18 azalmıştır.³⁷

Immünoferez daha spesifik bir sağaltım yöntemidir. Sadece patojenik IgG hasta plazmasında azaltılır.⁷ Schoen ve ark. paraneoplastik pemphigus olan bir hastada bu yöntemi kullanmışlar. Neoplazi ekizyonu sonrası kortikosteroide cevap vermeyen hastada bu sağaltımla klinik iyileşme saptanmış ve dolaşan otoantikorlar kaybolmuştur. IgG otoantikorlarının yeniden sentezi postaferez IVIg tarafından önlenmiştir.³⁸

Ekstrakorporeal fotoferez'de periferik kan lökositleri psoralen+UVA ile fotoinaktive edilmektedir. İnatçı pemphigus sağaltımında başarı ile kullanılmıştır. Rook ve ark. fotoferez kortikosteroid + immünsüpresif sağaltım alan pemphigus vulgaris hastalarında kullanmış ve klinik remisyona sağlamış, hastalarda antikor titresi azalmıştır.^{6,7,39} Liang ve ark. sağaltıma cevap vermeyen İnatçı bir olguda kortikosteroid+immünsüpresif sağaltımına fotoferez ekledikten sonra başarılı cevap almışlar, serum antikor titresi azalmıştır.⁴⁰ Gollnick ve ark. da sağaltıma cevap vermeyen bir hastada kortikosteroid+immünsüpresif sağaltımına fotoferez ekledikten sonra başarılı klinik cevap almışlar, serum antikor titresinde azalma saptamışlardır.⁴¹

Dapson'un hafif ve yüzeysel olgularda etkili olduğu bildirilmektedir.^{6,12} Basse ve ark. yüzeysel pemphigus olan 9 hastada dapson sağaltımını vermişler (200-300mg/gün), 5 hasta iyi cevap verirken, 4 hastada cevap alınamamıştır.⁴² Leibowitz ve ark. pemphigus foliaceus'lu bir olguda 100mg/gün dapson sağaltımını ile olumlu cevap almışlardır.⁴³

Antimalarial ajanlar yüzeysel pemphigus olgularında etkilidir.⁶ Hymes ve Jordan, sağaltıma yanıt vermeyen ve UV ile alevlenme gösteren üç pemphigus foliaceus hastasında prednison sağaltımına 400mg/gün hidrosiklorokin eklenmesi ile olumlu klinik cevap almışlar ve kortikosteroid dozunu azaltıp kesebilmişlerdir.⁴⁴

Tetrasiklin ve nikotinamid hafif olgularda kullanılabilir. Tetrasiklin 2000mg/gün, nikotinamid 1500mg/gün güvenli bir sağaltımdır.⁷ Chaffins ve ark. Pemphiguslu 11 olguda tetrasiklin +

nikotinamid kullanmışlar, hastaların bazılarında sistemik kortikosteroid de vermişlerdir. 6 hasta pemphigus vulgaris, 3 hasta pemphigus foliaceus, 2 hasta pemphigus erythematosus olan grupta 5 hastada tam remisyon, 4 hastada kısmi remisyon saptanmış, 2 hastada ise cevap alınmamıştır.⁴⁵

Pemphigus'ta ayrıca isotretinoin, kolşisin, rituksimab ve tranilast kullanılan sağaltımlar arasındadır. 46-49 Sayınlık aktivitesinin izlenmesinde klinik bulgular dışında direkt immünofluoresans, indirekt immünofluoresans ve ELISA yöntemi kullanılmaktadır.^{16,50,51}

Direncin azaldığı pemphigus hastalarında infeksiyon en sık görülen komplikasyondur. Malnütrisyon, sıvı, elektrolit ve protein kaybı sıklıkla görülebilmektedir. Pulmoner emboli, myokard infarktüsü, gastrointestinal kanamalar, diabetes mellitus, tromboembolik pnömoni, solunum sistem infeksiyonları ölüm nedenleri arasında sayılabilir de septisemi en sık görülenidir.⁵² Prognozun hastanın özelliklerine, hastalığın klinik tipine ve uygulanan sağaltıma bağlı olduğu pemphigus'ta ölüm nedenleri açısından da dikkatli olunmalıdır.

Kaynaklar

1. Ruocco E, Aurilio A, Ruocco V. Precautions and suggestions for pemphigus patients. *Dermatology* 2001; 203: 201-7.
2. Fell E, Güneş A I, Özkan Ş, Önoğlu R, Kundak Ş. İlaçta uyatılan pemphigus. *Türkderm* 1998; 32: 228-232.
3. Brenner S, Wolf R. Possible nutritional factors in induced pemphigus. *Dermatology* 1994; 189: 337-9.
4. Mignogna MD, Lo Muzio L, Ruocco E. Pemphigus induction by influenza vaccination. *Int J Dermatol* 2000; 39: 800.
5. Güneş A I, Önoğlu R, Hıçbırmaz Z, Kanberoğlu Y, Avcı O. Pemphigus tedavisinde yenilikler. (X. Prof. Dr. A. LGFÜ Tat Simpozyumu Kitabı Anka'ts. Yarıçaylı matbaası. . 1990:122-39.
6. Bystryn J, Steinman NM. The adjuvant therapy of pemphigus. *Arch Dermatol* 1996; 132: 203-12.
7. Toth GG, Jankman MF. Therapy of pemphigus. *Clin Dermatol* 2001; 19: 761-7.
8. Bystryn J. Adjuvant therapy of pemphigus. *Arch Dermatol* 1984; 120: 941-51.
9. Dumai V, Roujeau JC, Walkenstein P, Revuz J, Cosnes A. The treatment of mild pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus with a topical corticosteroid. *Br J Dermatol* 1999; 142: 1127-9.
10. Goplu C, Staughton RCD. Use of topical cyclosporin in oral pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 860-1.
11. Braun-Falco O, Piewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. Berlin, Springer, 1996: 649-95.
12. Wojnarowska F, Eady RAJ, Burge SM. Bullous eruptions. Ed. Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM. *Textbook of Dermatology*. Oxford, Blackwell science, 1998: 1817-97.
13. Stanley JR. Pemphigus. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB. *Dermatology in General Medicine*. New York, McGraw-Hill, 1999: 654-66.
14. Werth VP. Treatment of pemphigus vulgaris with brief, high-dose intravenous glucocorticoids. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1435-9.
15. Younger RL, Harb DWS, Calver GB. Azathioprine in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 281-6.
16. Abere W, Wolff-Schreiner EC, Stingl G, Wolff K. Azathioprine in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 527-33.
17. Fleischl ME, Vaiek RH, Pandya AG. Pulse intravenous cyclophosphamide therapy in pemphigus. *Arch Dermatol* 1999; 135: 57-61.
18. Shah N, Gren AR, Elgart GW, Kerdel E. The use of chlorambucil with prednisone in the treatment of pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 85-8.
19. Thivolet J, Barthelemy H, Rigot-Muller G, Bendejac A. Effects of cyclosporine on bullous pemphigoid and pemphigus. *Lancet* 1985; 9: 334-5.
20. Barthelemy H, Frappaz A, Cambazard F, Mauduit G, Rouchouse B, Karliakis J, Souteyrand P, Claudy AL, Thivolet J. Treatment of nine cases of pemphigus vulgaris with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 1988; 8: 1262-6.
21. Lapidoth M, David M, Ben-Armitai D, Katzenelson V, Lustig S, Sandbank M. The efficacy of combined treatment with prednisone and cyclosporine in patients with pemphigus: a preliminary study. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 752-7.
22. Aljotas J, Pedrogosa R, Basch J, Vilardell M. Prolonged remission after cyclosporine therapy in pemphigus vulgaris: report of two young siblings. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 701-3.
23. Ioannides D, Chrysomallis F, Bystryn J. Ineffectiveness of cyclosporine as an adjuvant to corticosteroids in the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol* 2000; 136: 668-72.

24. Enk AH, Knop J. Mycophenolate is effective in the treatment of pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1999; 135: 54-6.
25. Bredlich RD, Grundmann-Kalimann M. Mycophenolate mofetil monotherapy for pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 1999; 14: 934.
26. Katz KH, Marks JG, Heim KF. Pemphigus foliaceus successfully treated with mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 514-5.
27. Williams JV, Marks JG, Billingsley EM. Use of mycophenolate mofetil in the treatment of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 2000; 142: 506-8.
28. Poulin Y, Perry HO, Muller SA. Pemphigus vulgaris: Results of treatment with gold as a steroid-sparing agent in a series of thirteen patients. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 851-7.
29. Pandya AG, Dyke C. Treatment of pemphigus with gold. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1104-7.
30. Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of patients with pemphigus vulgaris unresponsive to conventional immunosuppressive treatment. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 679-90.
31. Ahmed AR, Sami N. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with pemphigus foliaceus unresponsive to conventional therapy. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 42-9.
32. Bystryn J, Jiao D, Natow S. Treatment of pemphigus with intravenous immunoglobulin. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 358-63.
33. Sami N, Qureshi A, Ruocco E, Ahmed R. Corticosteroid-sparing effect of intravenous immunoglobulin therapy in patients with pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1158-62.
34. Sami N, Qureshi A, Ahmed AR. Steroid-sparing effect of intravenous immunoglobulin therapy in patients with pemphigus foliaceus. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 174-9.
35. Engineer L, Bhal KC, Ahmed AR. Analysis of current data on the use of intravenous immunoglobulins in management of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 1049-57.
36. Guillaume J, Roujeau J, Marel P, Doutré M, Guillot B, Lambert D, Lauret P, Lorette G, Prigent F, Thiller R, Vallant L. Controlled study of plasma Exchange in pemphigus. *Arch Dermatol* 1988; 124: 1659-63.
37. Tan-Lim R, Bystryn J. Effect of plasmapheresis therapy on circulating levels of pemphigus antibodies. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 35-40.
38. Schoen H, Foedinger D, Derfler K, Aman G, Rappersberger K, Stingl G, Volc-platzer B. Immunoapheresis in paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 1998; 134: 706-10.
39. Rook AH, Heald FW, Nahass GT, Macey W, Wilmer WK, Lazarus GS, Jegasothy BV. Treatment of autoimmune disease with extracorporeal photochemotherapy: pemphigus vulgaris—preliminary report. *Yale J Biol Med* 1989; 62: 647-52.
40. Hwang G, Nahass G, Kerdel FA. Pemphigus vulgaris treated with photopheresis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 779-80.
41. Gollnick HP, Owsianowski M, Taube KM, Orfanos CE. Unresponsive severe generalized pemphigus vulgaris successfully controlled by extracorporeal photopheresis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 122-4.
42. Basset N, Guillot B, Michel B. Dapsone as initial treatment in superficial pemphigus. *Arch Dermatol* 1987; 123: 783-5.
43. Leibowitz MR, Voss SF. Juvenile pemphigus foliaceus: response to dapsone. *Arch Dermatol* 1993; 129: 910.
44. Hymes SR, Jordan RE. Pemphigus foliaceus. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1462-4.
45. Chaffins ML, Collison D, Fiverson DP. Treatment of pemphigus and linear IgA dermatosis with nicotinamide and tetracycline: a review of 13 cases. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 998-1000.
46. Gruss C, Zillkens D, Hashimoto T, Arnagel M, Kroll B, Vogt T, Landthaler M, Stolz W. Rapid response of IgA pemphigus of subcorneal pustular dermatosis type to treatment with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 923-6.
47. Hodak E, Lapidof M, David M. Effect of colchicine in the subcorneal pustular dermatosis type of IgA pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 91-4.
48. Heizmann M, Ilin P, Wernli M, Borradori L, Bargetzi M. Successful treatment of paraneoplastic pemphigus in follicular NHL with rituximab: report of a case and review of treatment for paraneoplastic pemphigus in NHL and CLL. *Am J Hematol* 2001; 66: 142-4.
49. Miyamoto H, Takahashi I. Successful treatment of pemphigus vulgaris with prednisolone and trinitolast. *Acta Derm Venereol* 1997; 77: 87-8.
50. Ratnam KV, Pang BK. Pemphigus in remission: value of negative direct immunofluorescence in management. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 547-50.
51. Lenz P, Amagai M, Volc-Platzer B, Stingl G. Desmoglein 3-ELISA: a pemphigus vulgaris-specific diagnostic tool. *Arch Dermatol* 1999; 135: 143-8.
52. Ahmed AR, Moy R. Death in pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 221-8.

REKÜRAN AFTÖZ STOMATİT

Prof. Dr. M. Cem Mat

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Reküran aftöz stomatit (RAS), ağız mukozasının en sık gözlenen sendromlarıdır. RAS, ırk seçimi göstermez. Hastalık prevalansı coğrafik bölgelere göre değişmekle birlikte %5-25 arasında bildirilmektedir. RAS hastaların %80'inde 30 yaş öncesinde ortaya çıkar, ancak bazı serilerde 40-60 arasında görülebildiği bildirilmiştir.^{1,2,3} Nüfusun yaklaşık 2/3 ünde hayatın bir döneminde aftöz ülserler ortaya çıkabilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde çocukların yaklaşık %1 inde aftöz stomatit bulunur. Çocuklarda aftlar çoğunlukla 5 yaşında başlar ve 10-19 yaşlarında tepe noktasına ulaşır. Çocuklarda, RAS insidensi erkeklere göre kadınlarda yüksektir. Sosyoekonomik seviyesi yüksek çocuklarda, gelir düzeyi düşük olan çocuklara göre daha sık rastlandığı bildirilmiştir.³

Klasifikasyonu, Tanı Kriterleri ve Anamnez

RAS aftların büyüklüğüne, yerleşim yeri, süresi ve skatrisle iyileşme eğilimine göre 3 tipi yayınlanmıştır. Minor aftlar, majör aftlar, herpetiform aftlar. Minör aftlar en sık gözlenen (%80) 1 cm. küçük, tek tek yüzeysel oval ve yuvarlak ülserlerdir. Bu ağırlı ülserler sarı kahverengi fibrinopürülan bir materyel ile kaplıdır ve çevresinde eritematöz bir halo vardır. Minor aftöz ülserler 7-10 gün içinde skatris bırakmadan iyileşir. Majör aftlar ise ilk defa Sutton tarafından tanımlanmış ve peradenitis mukoza nekrotica rekürens adını verdiği tablo RAS hastalarının %10-15 inde görülür. Klinik olarak bu ülserler 1 cm çapından büyüktür, derin ve daha yavaş olarak skatrisle iyileşir (15-30 gün). Herpetiform aftöz ülserler ise RAS hastaların %5 inde bulunur ve kümeler halinde ağız mukozasında gözlenir. Daha geç dönemde ise bu ülserler birleşerek irregüler ülserlere yol açar. Herpetiform terimi ile herpes infeksiyonu arasında ilişki yoktur.^{3,4,5} Aftlar birbirini takip eden 4 evre gösterir. Bunlar prodrom, preülseratif, ülseratif ve iyileşme. Prodrom evresinde ilk 24 saatte ağızda yanma ve batma hissi ortaya çıkar. Bunu preülseratif dönem izler, 18-72 saat devam eder ve etrafı eritemli halka ile çevrili makül ve papül ortaya çıkar, preülseratif evrede ağrı şiddetlidir. Ülserleşme evresinde ise papül yırtılır ve alan fibrinopürülan membran ile kaplanır. Tam iyileşme aft büyüklüğüne göre birkaç gün ila ayda gerçekleşir.

Etiyoloji

Aftöz ülserler ilaçlara bağlı ortaya çıkabilir veya AIDS, Behçet Sendromu, Çöliak hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı, periodik ateş, aftöz ülser, farenjit, adenit (PFAPA) sendromu gibi sistemik bir hastalığın belirtisi olarak ortaya çıkabilir. Bu hastalıklardan dikkatli anamnez ve klinik değerlendirme ile ayırt etmek mümkündür.³⁻⁵

İlaçlara Bağlı Aft Benzeri Ülserler

Nadir görülen bir durum olmasına rağmen, aft öyküsü olmayan kişilerde yeni bir ilaca başlandıktan sonra ortaya çıkar. **Diclofenac** ve **flurbiprofen** gibi nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar oral ve genital ülserlere yol açarlar.⁶ **ACE inhibitörleri** ve **ACE II antagonisti losartan** genellikle ülserlere yol açar.⁷ **Nicorandil** (antiangina ilacı) büyük oral ülser gelişimine yol açarlar. İlaçların neden olduğu ülserler ilacın kesilmesi ile kendiliğinden iyileşir.⁸

Sistemik Hastalık ve Durumlarda Ortaya Çıkan Ülserler

Aftöz ülserli hastaların çoğunluğu sağlıklı insanlar olmasına rağmen, sistemik hastalıklarda da ortaya çıkabilmektedir.

AİDS

AİDS hastalığının genellikle son evresinde majör aftöz ülserler ve herpetiform aftöz ülserler ortaya çıkmaktadır. Hastaların yaklaşık yarısında CD4 hücre sayısı $50/\text{mm}^3$ altındadır.^{3,4}

Behçet hastalığı: RAS stomatit Behçet hastalığının kardinal belirtisidir ve aftlara eşlik eden, genital ülser, eritema nodosum, papülopüstüler belirtiler, tromboflebit, artrit üveit hastalığının diğer belirtileridir.⁹

Gastrointestinal Hastalıklar

Gastrointestinal hastalıklar ve aftöz ülser ilişkisi yıllardan beri tanınmaktadır. Çöliak hastalığında aft sıklığı %4-17 arasında değişmektedir, bölgesel farklılıklara göre değişim göstermektedir.¹⁰

Aftöz ülserler ile inflamatuvar barsak hastalığı (Crohn hastalığı) ve daha az sıklıkla ülseratif kolitle ilişkisi tanımlanmıştır. Oral Ülseratif lezyonlar Crohn hastalarının %29'unda bildirilmiştir. Bir başka seride Crohn hastalığı olan hastalarının %5.2'sinde, ülseratif kolit hastalarının %5.8'inde aftöz ülser bulunur, aynı yaş ve cins karşılaştırmalı kontrol gruplarından farklılık göstermemektedir.¹⁰

PFAPA

Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenit bu sendromun başlıca belirtileridir. PFAPA sendromu genellikle 5 yaşından küçük çocuklarda gözlenir. Başlıca belirtileri tekrarlayan yüksek ateş, üşüme titreme, halsizlik, baş ağrısı ve multipl aftöz ülserler, farenjit ve ağız servikal adenopatidir. Tipik olarak her epizod 5-7 gün devam eder ve her 4 haftada bir tekrarlar. Çocuklar aksi halde sağlıklıdır ve immün defekt göstermezler. Laboratuvar bulgusu hafif lökositoz ve eritrosit sedimentasyon hızında artıştır. Bu hastalık genellikle 10-15 yaşlarında spontan olarak iyileşir. Hastaların çoğu sistemik glukokortikoidlere akut hecme sırasında iyi yanıt verirler. Düzenli olarak simetidin alınması nöksleri önleyebilir.^{11,12}

Birdenbire Başlayan Akut Ülserler

Travmatik ülserler ve yanık ülserleri aftöz ülserlerden daha az ağındır. Primer herpetik gingivostomatit, herpangina ve el-ayak ağız hastalığında, ateş halsizlik, baş ağrısı, boğaz ağrısı bulunur. Bu lezyonların diffüz karakterine benzer lezyonları aftöz ülserlerden ayırt etmek olanaksızdır. Eritema multiforme(EM) akut başlangıçlı büllöz hastalıktır. EM hastalarda diffüz stomatit gözlenir. Şerh damakta ve dudakların vermillion kenarında hastalık belirtilerine rastlanır. Büyük düzensiz kenarlı ülserler genellikle hemorajiktir. Nekrotizan sialometaplazl minor tükürük bezlerinde nekroza yol açan durumlardır.^{3,4}

Tekrarlama Özelliği Olan Akut Ülserler

Intraoral herpetik ülserasyonlar tekrarlayıcı karakterleri ve klinik görünümleri ile sıklıkla aftöz ülserler ile karışır. Aftöz ülserlerin aksine reküran herpetik ülserler veziküller ile başlar ve gingiva ve sert damak gibi keratinize mukozal yüzeylerde daha sık olarak ortaya çıkar.

Sıklık nötropenili hastalarda her üç haftada tekrarlayan reküran ülserler gözlenir. Ülserler ateş, halsizlik, üst solunum yolu ve gastrointestinal enfeksiyonlar ile birlikte görülür. Bu ülserler çoğunlukla nonkeratinize mukozalarda oluşmasına rağmen, hafif ağrıdır ve minimal rahatsızlık hissi ortaya çıkmasına neden olur.

Kronik Ülserler

Kronik Ülserlerin klinik görünümü ve seyri ile aftöz Ülserlerden ayırt edilebilir. Vezikülobülloz hastalıklar (pemfigus, mukozal pemfigoid) yaşlılarda ortaya çıkar ve bu belirtiler yırtılarak erozyon ve ülserlere yol açar. Bu hastalarda mukozal dokularda künt travma sonucu böl oluşumu gözlenir.

Şankra benzeyen ülserler, derin fungal enfeksiyonlar ve skuamöz hücreli karsinom indüre bordera sahiptir ve derin yerleşimlidir. Bu ülserler çoğunlukla ağrısızdır.

Kronik Ülseratif stomatit (KUS) RAS'e benzer bir tablodur. KUS yaşlılarda gözlenen iyileşmeyen yaralarla karakterizedir. Başlangıç yaşı en önemli farkıdır, KUS topikal ve sistemik steroid tedavisine yanıt vermez. Hidroksiklorokin (200-400 mg/gün) tam ve uzun süren remisyon sağlar.

Predispozan Faktörler

Genetik

RAS'a monozygot ikizlerde rastlanmasına karşın, dizigotik olanlarda rastlanmaz.¹³ RAS hastalarının %40'ında aile öyküsü vardır. Bu hastalarda aftlar erken yaşlarda ortaya çıkar, aile öyküsü olmayanlara göre daha sık seyredir. RAS genetik temelli bazı HLA gen alt grupları taşınır.

Hastalığın patogenezinde mikrobiyal ajanların rolü

Herpesvirus, bazı streptokok türleri ve *H. pylori* RAS patogenezinde ve etiyolojisinde rol aldığı gösterilmiştir. Lezyonlu deride veya mononükleer hücrelerde viral veya bakteriyel genomun bulunması bu hipotezi destekler, spesifik organizmaya karşı IgG ve IgM antikorlarının gösterilmesidir.^{3,4}

Herpesvirüsler

Aftların tipki herpes gibi hecmeler halinde ortaya çıkması, mekanik travma ile ortaya çıkması, bazı aftların asiklovir tedavisine yanıt vermesi bu görüşü desteklemektedir.¹⁴ Virüsler ile RAS ilişkisini göstermedeki en büyük zorluk, serum antikor pozitiflik prevalansının erişkinlerde çok yüksek olmasından kaynaklanır (%70-95), genel nüfusun büyük kısmının bu virüsle temasta olduğunu gösterir.³

Aftöz ülserli hastaların çoğunluğu sağlıklı insanlar olmasına rağmen, sistemik hastalıklarda da ortaya çıkabilmektedir.

Tedavi

RAS için tedavi bulunmamasına rağmen, birçok tedavi yöntemi hastaları remisyona sokmak için denenmiştir. Tedavi genellikle hastalığın şiddetine, hastanın yaşam kalitesine, eşlik eden sistemik ve medikal duruma terapötik ajanın yan etkilerine göre belirlenir. Aftöz ülser tedavisi kategorileri, topikal ağrı kesiciler, topikal ve lezyon içi glukokortikoidler, antimikrobal ajanlar, sistemik glukokortikoidler ve sistemik immünsupresif ilaçlar. Bunlara ek olarak fiziksel cerrahi ve koferizasyon manipülasyonları sayılabilir.^{3,5}

Tedavinin etkinliğini değerlendirmek için, aftöz ülserlerin spontan iyileşmeleri, lezyon süresi ve sıklığının hastalar arasında değişkenlik göstermesine dikkat etmek gerekir. Tedavi değerlendirirken rekürrens sıklığında azalma, ağrı ve iyileşme süresi göz önüne alınmalıdır. Birçok tedavi yönteminde yeterli kontrol olmaması ve geçerliliğine şüphe düşmektedir.

Küçük seyrek tekrarlayan minor aftlar için tedavi önerilmemektedir. Mevcut ilaçların büyük bir kısmı epitel rejenerasyonca kadarağrıyı azaltan yüzeyi örten ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlara benzocain ilave edilerek ek ağrı azalması sağlanmaktadır. Zilactin B iritanların geçişine izin vermeyen yapışkan bir film oluşmasına yol açar, böylece ağrı azalarak hastaların yiyip içmesine olanak sağlar.²⁶

Klorheksidin %0.12 oranında klorheksidin glukonat içeren gargaralar nüks sıklıklarını ve ülserin iyileşme süresini azaltır, ancak bu ilaçlar alkol içerdikleri için ağrı şiddetinde artışa yol açabilir. Düzenli klorheksidin kullanımı dişlerde renk değişikliğine yol açar.²⁹ Tetraskilin içeren ağız gargaralarına ağrı azaltmada etkili ve aftöz ülser iyileşmesini hızlandırmaktadır.³⁰

Etiyolojide herpesvirüslerin rol oynayabileceğine dayanarak bazı araştırmacılar koruma amaçlı olarak **asiklovir** önermişlerdir (14). Asiklovir yüksek dozlarda (800 mg günde iki kez) aftöz ülser oluşumunu önler sekiz hastanın altısında semptomlar azalır. Çift kör çalışmada günde iki kez 400 mg asiklovirin 1 yıl süre ile 25 hastada denenmesi ile etkili bulunmamıştır.³¹

İnsan interferon alfa 1200 IU/gün 1 dakika ağızda bekletilip yutulması çift kör çalışmada değerlendirilmiş, 2 haftalık tedavi sonrasında 19 hastanın 11 inde 6 ay kadar üsersiz kalmışlardır. Daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.³²

Amlexanox antialerji ve antiinflamatuvar bir ilaçtır ve asthma, allerjik rinit ve konjoktivit tedavisinde kullanılır. ABD yapılan çift kör çalışmalarda %5 amlexanox uygulaması ağrıyı azaltır ve iyileşmeyi hızlandırır. Bu ilaç ağrı eşliği düşük hastalarda seyrek aftı olanlarda kullanılabilir.^{33,34}

Topikal steroidler en fazla yazılan ilaçlardır. Ağız mukozasının sürekli hareketli ve salya akımı topikal uygulama ile etkin ilaç salınımını sınırlı kalmasına yol açmaktadır. Bu defekt (fluocinonid ve clobetasol gibi güçlü florlu kortikosteroidlerin kullanımı giderilebilmektedir. Günde 5 kez bu ürünlerin yaralara uygulanması oldukça etkilidir ve sistemik emilimi minimize eder. Topikal glukokortikoidler orabaze gibi sellüloz bileşikleri ile kombine edilebilir ve üzerleri Zilactin-B ile kaplanır.

Büyük majör ülserler orofaringeal bölgede ve dilin arka kısmında ortaya çıktıklarında şiddetli ağrıya yol açar ve gıda alımını olumsuz yönde etkiler. Bu hastalara lezyon içi triamsinolon acetinide enjeksiyonu, faydalı olabilir birkaç günde hızlı iyileşme sağlar. Majör aftlara rutin olarak sistemik glukokortikoidler önerilmektedir. Triamsinolon ve prednisone betametason elixirleri ve dexametason elixirleri kadar etkilidir. Aktif lezyonlara günde 3 kez 5 ml şurup ağız mukozasında 1 dakika bekletilip yutulması hastaya önerilmektedir. Bu hemen tüm hastalarda remisyon sağlar. Düzensiz glukokortikoid kullanımı önlemek için bu ajanların uzun sürede kesilmesi başlangıçta 10 günlük süre sonrasında 2 kez 5ml, 1 ay, daha sonra doz azaltılabilir. Hastalısız remisyon süresini mümkün olduğu kadar uzun tutulması amaçlanmaktadır.³

Glukokortikoidlerin yan etkileri nedeniyle Immunsüpresif ilaçlar bu amaçla kullanılmaktadır. Bu ilaçlar **thalidomid ve pentoksifilindir**. Talidomid immunsüpresif ve sedatif bir ilaçtır en önemli yan etkisi teratojenitesidir. Eritema nodosum leprozum, kronik SLE ve BS etkinliği gösterildikten sonra US piyasaya çıkmıştır (Thalomid, Celgene). AIDS'li hastalarda talidomidin 4 haftada iyileşme %55, plasebo grubunda ise %7 oranında iyileşme bildirilmiştir. Tam ve kısmi yanıt verenler birleştirildiğinde %90 hastada ilaç etkili bulunmuştur. Talidomid immun yetmezliği olmayan hastalarda da etkili bulunmuştur. 100 mg talidomid kullanımı uzun süreli remisyon sağlamıştır.³⁵

Talidomid bir grup hastayı tedavi ederken etkili bulunmasına karşın etki mekanizması tam anlaşılamamıştır. Antiinflamatuvar etkileri nötrofil kemotaksisini inhibe eder ve monosit fagositozunu engeller. Talidomid aynı zamanda TNF ve IFN-gama gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını inhibe eder. Doğum defekti riski nedeniyle talidomid kullanımı doğurganlık dönemindeki erkek ve kadınlarda sistemik glukokortikoid tedavisinden yanıt alınmadığı durumlarda kullanılmaktadır. Doğurganlık çağındaki kadınlara tam bir kontrasepsiyon sağlandıktan sonra talidomid verilmelidir. Diğer yan etkileri sedasyon, periferik nöropati ve deri döküntüleridir. Nöropati hastaların yaklaşık %20-50 sinde ortaya çıkar ve kümülatif ilaç dozu ve tedavi süresi ile ilişkilidir.^{36,37,38}

Pentoksifilin kronik lökositoklastik vaskülit ve BS tedavisinde kullanılmıştır. Bir ay süre ile bu ilacın kullanımı tam remisyon ve hecmelerde azalma şeklinde ortaya çıkar.

Diğer immunsüpresif ajanlar ise azathiopirin, levamizol, kolşisin ve siklosporin. Geniş kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. 54 hastanın katıldığı kolşisin ile yapılan açık çalışmada günlük 1.5 mg dozlarının 3 ay süre ile kullanımı ile çalışmaya katılan hastaların 12 sinde tam remisyon, 22 hastada ise aft süresinde ve sıklığında %50 azalma gözlenmiş, 20 hastada ise etkili bulunmuştur. Bu nedenle kolşisin etkin gibi görünmekle beraber çift kör plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.³⁹

Pratik olarak RAS tedavi seçiminde yardımcı olabilecek 3 tipe ayrılır.⁵

Tip A: RAS hecmeleri sadece yılda birkaç kez oluyor ve birkaç gün devam ediyor. Bu senaryoda ağrı dayanılamayacak şiddette değildir. Bu tip hastalarda tetikleyen faktörler sorgulanmalıdır ve neden bulunduğu ise bunun önemi alınmalıdır. Örn. travma sorumlu ise daha yumuşak diş fırçası kullanılması gibi.

Tip B: Aftlar ağrılı ise ve her ay tekrarlıyorsa ve 3-10 gün devam ediyorsa tip B olarak nitelendirilir. Bu senaryoda hastalar diyetlerini ve ağız hijyeni alışkanlıklarını değiştirir. Eğer presiptan faktörler

(örn. Oral hijyen, stres, travma veya diyet) alternatifler hasta ile tartışılır ve buna yönelik uygulamalar hastaya önerilir. Bu hastalarda klorheksidin gargara, kısa süreli topikal kortikosteroidler ülser ortaya çıkar çıkmaz uygulanmalıdır. Aftlar sık tekrarladığı için idame tedavilerine ihtiyaç vardır. Dekametason 0.05 mg/5ml ağız çalkalanır ve güçlü kortikosteroidler orase ile karıştırılarak uygulanabilir. Kortikosteoid kullanıldığında candida infeksiyonları açısından hastalar izlenmelidir. RAS sık ise sistemik kortikosteroidler 50 mg/gün dozunu aşmayacak şekilde 5 gün süre ile verilebilir.

Tıp C RAS kronik ağnli ise ülserlerin biri iyileştiğinde diğeri nüks ediyorsa topikal kortikosteroidler (betametason, beklometason, clobetasol, vb), sistemik steroidler, azathioprine veya dapson, pentoksifiline ve talidomide gibi immünsüpresanlar kullanılır. Thalidomid de düşünülebilir. Majör aftlarda lezyon içine steroidler enjekte edilebilir.⁵

Çerahi girişim aftöz ülser iyileşmesini hızlandırır. Düşük güçte lazer ablasyonu, iyileşmeyi hızlandırır. Gümüş nitrat kimyasal yanıklara yol açtığı için dikkatle uygulanmalıdır. RAS hastalarının tedavisi hastalık şiddetine göre karar verilmelidir. Talidomid gibi agressif tedaviler glukokortikoid tedavisine yanıt vermeyen hastalarda kullanılmalıdır.

Kaynaklar

1. Embil JA, Stephens RG, Manuel FR. Prevalence of recurrent herpes labialis aphthous ulcers among young adults on six continents. CMAJ 1975; 113: 627-630.
2. Ship JA. Recurrent aphthous stomatitis. An update. Oral surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics 1996; 81: 141-147.
3. Vigneswaran N, Rodu B. Oral Ulcers. Vasculitis Ed., Ball GV, Bridges SL. Oxford University Press. Oxford 2002; p:63-79.
4. Zuni SL. Recurrent aphthous stomatitis Dermatol Clinics 2003; 21: 33-39.
5. Scully C, Gorsky M, Lazada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis. A consensus approach. JADA 2003; 134:200-206.
6. Healy CM, Thornhill MH. An association between recurrent oro-genital ulceration and non-steroidal anti-inflammatory drugs. J Oral Pathol and Medicine 1995; 24:46-48.
7. Goffin E, Pochet JM, Lejoste P ve ark. Aphthous ulcers of the mouth associated with losartan Clinical Nephrology 1998; 50:197.
8. Shotts RH, Scully C, Avery CM, Porter SR. Nicorandil-induced severe oral ulceration: a newly recognized drug reaction. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1999;87:706-707.
9. Rogers RS. Recurrent aphthous stomatitis. Clinical characteristics and associated systemic disorders. Seminar in Cutaneous Medicine and Surgery. 1997; 14:278-283.
10. Lislandrano D, Ranzl T, Carnassi A ve ark. Prevalence of oral lesions in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 1996;91:7-10.
11. Padeh S, Brazniak N, Zemer D ve ark. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syndrome. Clinical characteristics and outcome. J Pediatrics 1999;135: 98-101.
12. Galanakis E, Papadakis CE, Giannouli E, ve ark. ES, PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy Arch Dis Child. 2003;88:92.
13. Miller MF, Gorfunkel AA, Ram L ve ark. Inheritance patterns in recurrent aphthous ulcers: Twin and pedigree data. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology 1977; 43:886-889.
14. Pedersen A. Acyclovir in the prevention of severe aphthous ulcers. Arch Dermatol 1992; 128:119-120.
15. Kaneko F, Takahashi Y, Muramatsu Y ve ark. Immunological studies on aphthous ulcer and erythema nodosum like eruption in Behçet's disease. Br J Dermatol 1985; 113:303-312.
16. Lehner T, Lavery E, Smith R ve ark. Association between the 65 kilodalton heat-shock protein, Streptococcus sanguis and corresponding immunity in Behçet's syndrome. Infection and Immunity 1991;59:1434-1441.
17. Brek C, Grandhi R, Manelli K ve ark. Detection of Helicobacter pylori in oral aphthous ulcers. J Oral Pathol Med 1999;28:197-203.
18. Leimola-Virtanen R, Happonen RP, Syrjänen S. Cytomegalovirus(CMV) and Helicobacter pylori found in oral mucosal ulcers. J Oral Pathol Med 1995;24:14-17.

19. Porter SR, Barker GR, Scully C ve ark. Serum IgG antibodies to *Helicobacter pylori* in patient with recurrent aphthous stomatitis and other oral disorders. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*. 1997; 83: 325-328.
20. Desai HG, Gill HH, Shankaran K ve ark. Dental plaque: a permanent reservoir of *Helicobacter pylori*? 1991; 26:1205-1208.
21. Victoria JM, Kalapothakis E, Silvia Jd F, Gomez RS. *Helicobacter pylori* DNA in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 2003; 32:219-223.
22. Nolan A, Lamey PJ, Allam BF ve ark. Recurrent aphthous ulceration and food sensitivity. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 473-475.
23. Herlitzson BB, Barkvold P. The effect of two toothpaste detergents on the frequency of recurrent aphthous ulcers. *Acta Odontol Scand* 1996 ;54:150-3
24. Boran JA. Beneficial effects of nicotine and cigarette smoking: the real, the possible and spurious. *Br Med Bulletin* 1996; 52: 58-73.
25. Graddy D, Ernster YL, Stillman L ve ark. Smokeless tobacco use prevents aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 1992; 74:463-465.
26. Tüzün B, Wolf R, Tüzün Y, Serdaroğlu S. Recurrent aphthous stomatitis and smoking. *Int J Dermatol* 2000;39:358-60
27. van Dijk AP, Meijssen MA, Brouwer AJ ve ark. Transdermal nicotine inhibits interleukin 2 synthesis by mononuclear cells derived from healthy volunteers. *European J Clin Invest* 1998; 28:664-671.
28. Rodu B, Mattingly G. Clinical and chemical properties of a novel mucosal bioadhesive agent *J Oral Pathol*.1988;17:564-567.
29. Hunter L, Addy M. Chlorhexidine gluconate mouthwash in the management of minor aphthous ulceration. A double blinded, placebo controlled cross-over trial. *Br Dental Journal* 1987;162:106-110.
30. Graykowski EA, Kingman A. Double blind trial of tetracycline in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol* 1978;7:376-382.
31. Wormser GP, Mack L, Lenox T ve ark. Lack of effect of oral acyclovir on prevention of aphthous stomatitis. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 1988;98:14-17.
32. Hutchinson VA, Mok VL, Angenend JL ve ark. Chronic major aphthous stomatitis: oral treatment with low-dose alpha-interferon *Mol Biother* 1990; 2:217-220.
33. Khandwala A, Van Inwegam RG, Alfano MC. 5% amlexanox oral paste, a new treatment for recurrent minor aphthous ulcers. Clinical demonstration of acceleration of healing and resolution of pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;83:222-230.
34. Khandwala A, Van Inwegam RG, Chamey MR ve ark. 5% amlexanox oral paste, a new treatment for recurrent minor aphthous ulcers II. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 83:231-238.
35. Jacobson JM, Greenspan JS, Spritzler J ve ark. Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1997; 336: 1487-1493.
36. Wahba-Yahav AV. Pentoxifylline in intractable recurrent aphthous stomatitis: an open trial. *J Am Acad Dermatol* 1995;33: 680-682.
37. Chandrasekhar J, Uem AA, Cox NH ve ark. Oxypentifylline in the management of recurrent aphthous oral ulcers: an open clinical trial *Oral surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;87:564-567.
38. Pizzaro A, Navarro A, Fonseca F ve ark. Treatment of recurrent aphthous stomatitis with pentoxifylline. *Br J Dermatol* 1995;133:659-660.
39. Fontes V, Machel L, Huttenberger B, Lorette G, Vallant L. Recurrent aphthous stomatitis treatment with calcitriol. An open trial of 54 patients. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:1365-1369.

YÜZÜN KRONİK ERİTEMLİ HASTALIKLARI

Prof. Dr. Güzin Özarmağan

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Bu başlık altına çok sayıda hastalık girer. (Tablo 1).

Tablo 1. Yüzün Kronik Eritemli Hastalıkları

Lupus (SLE, Şubakut, kronik)
Sarkoidoz
Dermatomyozit
Fotosensitivite
Tinea fasiyale (İnkognito)
Kontakt dermatit
Ekzema
Seboreik dermatit
Akne
Erişkin
İlaça bağlı
Akne Rozase
Steroid dermatiti
Demodisidoz
Lupus miliaris disseminatus faciei

Bir kısmı (SLE, dermatomyozit sarkoidoz vb) sistemik bir tablonun parçası, diğertleri bir dermatozun yüzdeki lokalizasyonu (tinea fasiyalis, ekzema, ışık erupsiyonu vb.) veya özellikle yüzde yerleşen bir dermatozdur (akne rozase vb). Hangisi olursa olsun yüzde yerleşen lezyonlar hastalar için vücudun diğer bölgelerinden daha çok önemsenir ve psikososyal morbidite ve stigmatizasyon potansiyeli yüksektir. Özellikle rinofima gibi dismorfizme neden olurlarsa.

"Red face", kırmızı yüz, dermatolojide sıkça karşılaştığımız problemlerdendir. En çok rozase, seboreik dermatit, atopik dermatitte görülür.¹ Ancak bu hastalıkların tedavisinde, daha ufak tefek rahatsızlıklarda veya yanlış ve uzun süreli, yada sık kullanılan kortikosteroidli topikal preparatlar da kırmızı yüze neden olur. Ortaya çıkan klinik tablo akne rozaseyi andırabilir.

Burada akne rozase başta olmak üzere klinik olarak benzeyen tablolar ve adında rozase kelimesi bulunan klinik tablolara yer verilmiştir.

Akne Rozase

İki asrı aşan süredir bilinmesine karşın akne rozasenin etyolojisi ve patogenezini bilinememektedir.² Esas olarak vasküler bir hastalık kabul edilen akne rozase de, *H. pylori* sorumlu tutulmuşsa da konu ile ilgili yayınlar açıklık getirecek nitelikte değildir.^{3,4,5,6,7} Çift kör plasebo kontrollü bir çalışma da istatistiksel olarak iki grup arasında *H. pylori* tedavisi ile alınan sonuçlar arasında fark olmadığı belirlenmiş ve bu bakterinin varlığının klinik tablonun şiddeti ve

yaygınlığında major etmenlerden olmadığı sonucuna varılmıştır.⁶ Böylece *H. pylori*'nin sentezlediği gastrinin "flushing" i stimüle ettiğine⁸ yönelik bilgiler desteklenmemiştir. Akarlar da sorumlu tutulan diğer mikroorganizmalardır.

Hastadan hastaya değişen, çeşitli faktörler rozasede tetikleyici rol oynarlar. Güneş %61 lik oranla ilk sırada yer alır. Bunu emosyonel stres (%60), sıcak hava (%55), alkol (%45), baharatlı yiyecek (%43), egzersiz (%39), sıcak banyo (%37), soğuk hava (%36), sıcak içecekler (%36) ve cilt bakımı ürünleri izler (%24).⁹

Eritem, papül, püstül, telanjiyektazi, hiperplazi gibi değişik elemanların kombinasyonu şeklinde, aynı hastada dahi değişik zamanlarda farklı görünümler de ortaya çıkan a.rozase özellikle yüzün santralini tutar. Benzer hastalıklardan ayırımı sağlamak amacı ile rozaseye standart sınıflama getiren ve tiplerini belirleyen kriterler kabul edilmiştir. Böylece tanı koydurucu histolojik ve serolojik belirteçleri olmayan a. rozase tanısına kolaylık getirilmiştir.¹⁰

Tanı kriterleri: (Tablo 2)

Tablo 2. Rozase Tanı Rehberi

Primer belirtiler
Geçici eritem (Flushing)
Kalıcı eritem
Papül ve püstüller
Telanjiyektazi
Sekonder belirtiler
Yanma ve batma
Plak
Kuru görünüm
Ödem
Oküler belirtiler
Periferik yerleşim
Fimatöz değişiklikler

Primer belirtiler

1. **Flushing (geçici eritem):** O anda olmasa dahi rozaselli hastada kızarma ve ateş basması ataktan hikayesi vardır.
2. **Kalıcı eritem:** En çok görülen belirtidir.
3. **Papül ve püstüller:** İkiisi aynı anda bulunmayabilir. Ataklar halinde çıkışları tipiktir. Nodüller de olabilir. Hastanın aynı anda aknesi varsa komedonu bulunabilir. Bu bulgu rozase tanısını ekarte etmez.
4. **Telanjiyektazi:** Sık olmakla beraber, tanı için varlığı şart değildir.

Sekonder Belirtiler

Primer bulguların bir veya fazlası sekonder bulguların bir veya daha

fazlası ile biraradadır. Bazan primer bulgular olmadan sadece sekonder bulgular bulunabilir.

1. **Yanma ve batma:** Özellikle makor alandadır. Topikal preparatlara tolerans azalmıştır.

2. **Plak:** Çevresinde epidermal değişiklik olmadan, eritemli kabarık plaklar bulunabilir.
3. **Kuru görünüm:** Yüzün santral bölgesi kabalaşmıştır. Deri kuru görünümüyle ekzematöz dermatite benzer ve sıklıkla seboreik dermatitle biraradadır.
4. **Ödem:** Uzun süren flushing veya fasiyal eritemli izler. Geçici yumuşak ödem veya sert ödem şeklindedir.
5. **Göz bulguları:** Deri belirtilerinin varlığı ve şiddeti ile ilintili değildir. Bazan dermatolojik bulgu olmadan oküler tutulum olabilir, %58'e varan oranlarda blefarit, konjonktivit, sulanma, yanma, şalazyon, korneal vaskülarizasyon, sikatrüs, episklerit, iritis gibi bulgular bildirilmektedir (9).⁹
6. **Periferal yerleşim:** Rozasenin yüz dışı lezyonlarıdır. Yüz tutulumu olmadan tek başlarına ortaya çıkabilirler.
7. **Fimatöz yapılar:** Derinin kalınlaşması, foliküllerin genişlemesi, şiş görünümü fimatöz değişikliklerdir. Özellikle burundadır.

Yukarıda sıralanan primer ve sekonder belirtilerin en sık görüldüğü kombinasyonlara dayanılarak rozasenin altı gruba ayrıştırılmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Rozase Tipleri

Eritematotelanjektazik
Papülopüstüller
Fimatöz
Oküler
Granulomatöz

1. **Eritematotelanjektazik rozase:** Flushing ve kalıcı santral eritem ana bulgudur. Telanjektazik her zaman bulunmayabilir.
2. **Papülopüstüller rozase:** Yüz santralinde kalıcı eritemin üzerinde papülö püstüller lezyon atakları olur. Birinci tipi izleyebilir veya aynı anda gelişebilir. Kalıcı eritem, papül, püstül varolan telanjektazinin görülmesini engelleyebilir. Tedavi ile bu belirtilerin kaybolması telanjektaziyi görünür hale getirir.
3. **Fimatöz rozase:** Deri kaba, yüzeyi düzensiz, nodüler yapı gösterir. Yanak ve kulaklarda yerleşse dahi en çok burundadır.
4. **Oküler rozase:** Deri belirtileri varsa kolay tanınır. Ancak %20 oranında deri belirtilerinden önce bulunur.⁹
A, Rozasenin bu klinik tipleri dışında granulomatöz varyant tanımlanmıştır. Bu tipde, diğer tiplerde bulunan belirtilerin bulunması gerekmez. Sert, sarı, kahverengi veya kırmızı papül ve nodüller vardır. Sikatrüsleşme gösterebilirler. Yanaklar, ağız çevresi tutulumu tipiktir. 1917'de Lewandowsky'nin tüberküloid rozaseiformis veya Lupoid rozase diye tanımladığı histolojik olarak epiteloïd granüloma yapısı gösteren tablo granulomatöz rozaseden ayırt edilemez. Tetrasikline aynı şekilde yanıt alınması bu iki tablonun aynı hastalık olduğunu düşündürmektedir.¹¹

Histopatolojik incelemede vasküler genişlemeler dermal ödem ve dermal konnektif dokuda disorganizasyonla soler elastoz ön plandadır. Görünüm biyopsi yapılan lezyonun yapısına göre değişir. Lenfo-histositler infiltrasyon vardır. Uzun süren papül, granulomatöz yapı kazanır.

Büyük histiyositler hatta dev hücreler görülür. Plazma hücrelerine raslanabilir. Püstüllerin histolojisinde, folikül içi ve çevresinde polimerfo nükleer lökosit koleksiyonları izlenir.¹²

Dermatitis Rozaseiformis Steroidika

Topikal kortikosteroidler ilk olarak 1951 de dermatolojide kullanılmaya başlanmıştır. Uzun süreli, sık ve endikasyon dışı kullanma ile 1957'den itibaren problemler ortaya çıkmaya başlamıştır.

İlk tarif edilen, steroid kullanıma bağlanan tablo "light sensitive seborrheid" dir. Bunu "perioral dermatit", "rozaseiform dermatit", "steroid rozase" isimleri ile tarif edilen tablolar izlemiştir. "Dermatitis rozaseiformis steroidika" teriminin daha önce tanımlanan tabloların hepsini kapsadığı belirtilerek, bundan böyle bu ismin kullanılması önerilmiştir.¹¹

Lokalizasyonuna göre steroid dermatitinin üç klinik tipi belirlenir, Perioral, santrofasiyal ve diffüz tip.¹³

Perioral tip alt dudak aşağısında 3-5 mm"lik sağlam bir bölge bırakarak, ağız çevresini tutar.

Santrofasiyal tipde yanaklar, alt göz kapakları, burun, alın ve glabella etkilenir. Ağız çevresi ve boyun normal görünümde dir.

Diffüz tipde, bütün yüz, alın ve boyun tutulur.

Ana lezyon küçük, kırmızı veya deri renginde papül, papülo püstüldür. Kuruyan lezyonların sonrası diffüz kızamık gelişir. Topikal steroid kullanımı kesilmezse giderek artar. Sonunda diffüz enflamasyonla deride ödematöz kalınlaşma gelişir. Foliküller papül, püstül ve nodüller vardır.

Sorgulamada, uzun süreli steroid kullanımının belirlenmesi tanı için yeterlidir. Ortalama 2 aylık kullanımla klinik tablo gelişir, fakat sıklıkla 6 ay veya daha fazla kullanım geliştiği kaydedilmektedir. Vakaların %98 inde "rebound" fenomeni görülür.¹³ Steroidin kesilmesi ile giderek kaybolur.

Klinik tablo kuşkulandırdığında, direkt topikal uygulama olmasa dahi, steroid inhalasyonu yapılan odada bulunma, eşinin steroidli ağız içi preparatını kullanıyor olması veya bizzat kendisinin kullandığı steroidli burun spreyinin akması sonucunda da perioral dermatit geliştiği bildirilmektedir.¹⁴ Topikal steroidler dışında dış dolgu maddeleri, flor içeren dış macunlar, kozmetikler, çikletler, fusiform bakteri, kandido ve demodeks follikulorumda bu tablolardan sorumlu tutulmuştur.¹⁵

Dermatitis rozaseiformis steroidkallı 132 hastanın 78 inde (%59) demodeks saptanmıştır. Histopatolojik inceleme %30 unda epiteloid granülom varlığını göstermiştir. Bunların 4 ünde santral nekroz bulunmuştur.¹¹ Santral nekrozun varlığı demodeks lehine kabul edilmektedir.

Histopatolojik görünüm rozaseye benzer. Biyopsi çene ve nazolabial oluktan alınmalı en az bir papül içermelidir. Klinik şiddete göre histopatolojik görünüm değişir. Epidermis ekzematoid değişiklikler gösterir (akantoz, ödem, parakeratoz, ektazik venüller, lenfositler, hafif ödem ve hafif perivasküler lenfosit infiltrasyonu). Bazan foliküller abse olabilir. Elastik liflerde dejenerasyon

vardır. Demodekse rastlanabilir. Sebace foliküllerde hiperplazi ile diffüz konnektif doku hipertrofisi, bazan epitelioid granüloma yapısı izlenir. Kazeifikasyonsuz çok sayıda multinükleer yabancı cisim dev hücresi bulunabilir. Dermisde bulunabilen tek tük epitelioid hücre granülomu perifoliküler ağırlıklıdır ve seyrek Langhans dev hücreleri vardır.¹³

Demodisidoz

Memelerde kil folikülü ve sebace glandlarda yaşayan akarların, insandaki türü Demodex folliculorum ve Demodex brevis'tir. Sebumla beslenir ancak akne vulgarislerde ve gençlerde rastlanmaz. DF kil folikülünün infundibulumunda DB ise daha derindedir.

Sağlıklı deride, dansitesi düşük olmakla beraber, orta yaş ve üzerindekilerde her zaman bulunabilir. Hastalıklı deride bulunmaları tam çözümlenememiştir ve patojenetik potansiyeli halen tartışılmaktadır.

Demodekslerin insanlarda sorumlu tutulduğu ilk klinik tablo pitiriazis folikulorum ve rozaseiform demodisidozdur. Püstüller folikülit, saçlı derinin papülopüstüller erupsiyonu, perioral dermafit ve yüzün hiperpigmente lekelerinde rolü olduğu yazılmaktadır.

Yüzde lokalize olan üç klinik tablonun sorumlusudur.

1. **Pitiriazis folikulorum:** Öncelikle kadınlarda görülür. Diffüz, soluk eritem, kaşınma ve yanma şikayetine eşlik eden, rinde veya zımpara kağıdı hissi veren foliküler tıkaçlar vardır. Sık yıkamama, ağır krem ve makyaj uygulamaları gibi hikaye alınır. Demodeks folikülitinin kliniği akne vulgaris ve rozaseden çok farklıdır. Hastalar 20-40 yaşlarında kadınlardır. Yüzün yan kısımlarında ve çenede küçük kaba papüller vardır. Deri yağlı olmayıp aksine kuru görünümündedir.¹⁵
2. **Rozaseiform demodisidoz:** Bu tablo eritem, papül ve püstülle rozaseye benzer. Ancak lezyonlar daha yüzeysel, foliküler yerleşimli ve küçük papulovezikül ve vezikopüstülerdir.
3. **Demodisidoz gravis:** Şiddetli granümatöz rozaseye benzer.

Klinik olarak ayırt edilemeyen bu üç kırmızı yüz tablosunun her birinde demodekslerin rolü tartışmalıdır. Demodeks folikülörümü akne rozaseli hastalarda (%86) kontrol grubundan fazla (%19,4) bulunmaktadır. Diğer taraftan topikal steroidle tedavi edilen (%91-9) yüksek oranlarda mevcut olup sıklıkla epitelioid granülom yapısı oluşmaktadır (%32).¹¹

Demodisidoz tanısı için %20-40 KOH II preparatın incelenmesi veya cyanoacrylic yapıştırıcı (loctite) ile sağlanan standardize deri yüzey biyopsisinin incelenmesi gerekir. Küçük büyütme ile KOH preparatının tek bir sahasında 5, standardize deri yüzey biyopsisinde 5 /cm² demodeksin varlığı patolojenite lehine sayılmaktadır.^{11,16,17}

Demodekslerin rolü çeşitli patojenik mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmaktadır.^{16,18}

- a. demodekslerce sebace kanallar ve foliküllerin tıkanması ve reaktif hiperkeratinizasyon ve epitel hiperplazisi
- b. bakteriler için vektör
- c. kiftin yapıya karşı granümatöz reaksiyon
- d. akar ve atıklarına karşı konağın immün yanıtı
- e. bilinmeyen bir foliküler veya akar arjinini antijene karşı hipersensitivite reaksiyonu.

Demodisidozda histopatolojik yapıda göze çarpan ana belirti foliküldür. Klinik olarak subklinik olabilir. Diffüz kronik inflamasyon daima vardır.

Kitin yapıya karşı yabancı cisim granülomları gelişir. Akar artıklarını fagosite eden yabancı cisim dev hücreli santral nekrozu granülom oluşumu karakteristik kabul edilmektedir.

Sonuç olarak akne rozasede demodeksin etken olduğu kanıtlanmamıştır. Ancak papulopüstüller formda demodeksler açıklanmaya çalışılan mekanizmalardan biri aracılığı ile yardımcı faktör rolü oynamaktadır. Tedavide akorasidal ajan etkisizdir.

Lupus Miliaris Disseminatus Faciei, Akne Agminata Aknifis

Yükandaki isimlerle anılan tablo yüzün orta kısmını tutan nadir bir hastalıktır. Alt göz kapaklarına yerleşme eğilimi vardır. Sikatrisle iyileşir. Tüberküld olarak değerlendirilmesinin nedeni santral nekrozlu epiteloïd granülom göstermesidir.

PCR dahil M.tuberculosisı göstermeye yönelik testler, başarısız kalmıştır.¹⁹ Anti tbc ye yanıt vermemesi, PPD hipererjisinin olmaması, Tüberkülozla ilişkisi olmadığını gösterir. Sarkoidozdan diğer klinik bulguların, ışık duyarlılığı ve tetrasikline yanıtın olmaması ise rozase ile ilişkisinin olmadığı lehine verilerdir.

Granüloamatöz deri hastalıkları içinde yeri hala belirlenmemiş bu tablonun ayrı bir anlitte olarak kabul edilmesi gerektiği ve kaşıklığa daha fazla meydan vermemek için lupus adının artık kullanılmaması tavsiye edilmekte ve F.I.GU.RE (Facial Idlopathic, Granüloamas wifh Regressive Evolution) adı önerilmektedir.²⁰

Rozase Fulminans

Rozase kelimesi kullanılmakla beraber akne rozasenin sınıflandırılmasında bu tabloya yer verilmemiştir. Pyoderma fasiyale ile idantik olan bu tablo, akut başlar. Papül, püstöl ve nodüller, birbiriyle bağlantılı sinüsler klinik tabloyu oluşturur. Hastalar 20 il yaşlarda kadındır. Eritem ve ödem belirgindir.

Tedavisinde sistemik kortikosteroid endikedir. DDS denenebilir. Isotretinoin etkilidir.^{21,22}

Tedavi

Akne rozasede topikal steroidlerden kaçınmak esastır. Eritem ataklarına karşı tefikleyici faktörlerden kaçınılır. Şiddetli durumlarda vazokonstrüktör klonidin, beta-bloker ajan nadolol ve antihistamin (sipraheptadin) yararlı olabilir.

Persistan eritem her zaman olmamakla beraber tetrasiklin, doksisisiklin ve minosikline yanıt verebilir. Klindamisin, eritromisin ve metranidozdan topikal uygulamaları yüzdeki kızarıklığa etkili olduğu bildirilmektedir.²

Enflamatuvar lezyonlarda metronidazol etkilidir. Oral ve topikal (%0,75) formülleri eritem, papül ve püstülleri belirttilerde yarar sağlar. Tetrasiklin ve günde iki kez metronidazol %75 jel kombinasyonu ile iyileşme sağlandıktan sonra topikal metronidazolle idame tavsiye edilmektedir. Günde bir kez %1 metronidazol, günde iki kez %0,75 metronidazole eş değerdir.^{11,23,24}

Randomize çift kör çalışma %20 azelik asitin %0,75 metronidazole alternatif olabileceğini göstermiştir.

Topikal metronidazole dirençli vakalar da sistemik tetrasiklin verilir.

Şiddetli enflame rozasede isotretinoin 6-8 aya kadar uzayabilen sürelerde kullanılır.²²

Rinofima ve telenjektazide lazer uygulanabilir.²

Steroid kullanımına bağlı gelişen tablolarda her türlü topikal uygulamanın kesilmesi idealdir. Tolere edemeyenlerde nötr kremler uygulanır. Rebound durumunda azaltılarak kesilme yoluna gidilir veya hidrokortizonlu krem verilir. Serum fizyolojik kompresleri rahatlama sağlar.

Lokal sterolde bağlı olarak P.acnes artışı olabilir. Bu nedenle tetrasiklin, yanıt yoksa isotretinoin verilir.¹¹⁻¹³ Daha hafif durumlarda topikal eritromisin ve metronidazol verilir.¹³

Demodisidozun hafif kliniğinde keratolitik etki için salisilik asit ve foliküler tıkaçlara karşı topikal retinoid kullanılır.

En etkili topikal akarasidal ajan benzil benzoat (%10) ve krotamidon (%10)'dur.¹⁷

Demodisidozda kullanılan sülfür (%10), permetrin (%1) gamabenzen heksaklorür (%1) ve metronidazol (%2) etkisiz bulunmuştur.¹⁷

Metronidazolün yüksek konsantrasyonlarında in vitro canlı kalan demodekse karşı aynı konsantrasyonu in vivo kullanımla sağlamak mümkün değildir. Ancak metronidazolün metabolitleri güçlü biyojik etkiye sahiptir ve adhezyon moleküllerine antiinflamatuvar etkisi vardır. Antioksidan etkisi, nötrofil fonksiyonlarına etkisi papül-püstüller rozasede etkisini açıklamaktadır, fakat demodisidozda etkisi henüz açıklanmamıştır.²⁵

Akne agminatada erken dönemde prednizolon sikatriks formasyonunu azaltır.²⁶ Klofaziminin dört haftada iyileşme, sekiz haftada tüm lezyonlarda silinme sağladığı vaka bildirimi bulunmaktadır.²⁷

Selvi Dost

Çok sayıda folikül astitimunda demodex. Papiller dermiste hafif ödemli görünüm, ektanik damarlar yüzeysel dermiste nekroz içermeyen perifoliküler lokalizasyonlu histiositler, seyrek dev hücreler ve lenfositlerden oluşan granülom oluşumu,

Nonnekrotizan granümatöz dermatit.

Mustafa Yiğit Gülsün

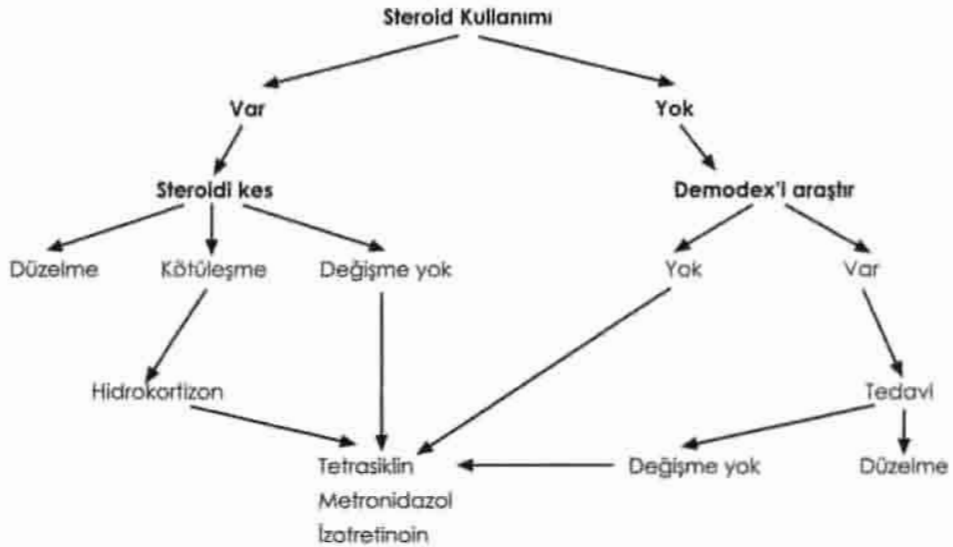
Epidemis N.

Demiste solar elastoz

Bellirgin telenjektazi

Derin dermiste kadar uzanan bölgede lenfositler, histiositler, plazma hücreleri ve eozinofillerden oluşan seyrek dev hücreler içeren kısmen granümatöz karakterli yoğun litiabi infiltrasyon.

Tablo 4. Rozaseiform Kliniği Olan Hastaya Yaklaşım



Kaynaklar

1. Dubertel L. Which steroids for the treatment of skin disorders on the face? JEADV, 2002; 16: 121.
2. Hirsch RJ, Weinberg JM. Rosacea 2000 Cuffis 2000; 66: 125-128.
3. Sztachlic A. The link between Helicobacter pylori infection and rosacea JEADV 2002; 16: 328-333.
4. Kolbasova K, Tothava I, Baumgartner J, Fila V. Eradication of helicobacter pylori as the only successful treatment in rosacea Arch Dermatol 1996; 132: 1393.
5. Jones MP, Knable AL, White MJ, Durning SJ. Helicobacter pylori in rosacea. Lack of an association. Arch Dermatol 1998; 134.
6. Bamford JTM, Tiden RL, Blankush JL, Gangness DE. Effect of treatment of helicobacter pylori on rosacea. Arch Dermatol 1999; 135: 659-663.
7. Utaç S, Özbair Ö, Turan A, Utaç C. Helicobacter pylori in eradication treatment reduces the severity of rosacea J Am Acad Dermatol 1999; 40: 433-435.
8. Millikan L. Recognizing rosacea Post Grad Med 1999; 105: 149-158.
9. Lindow KB, Warren C. Understanding Rosacea. AJN 2001; 101: 44-51.
10. Wilkin J, Dahl M, Detmar M et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. J Am Acad Dermatol 2002; 46: 584-587.
11. Juzbasic AB, Subic JS, Ujbojevic S. Demodex folliculorum in development of dematitis rosaceiformis steroidica and rosacea-related diseases Clin Dermatol 2002; 20: 135-140.
12. Marks R. Rosacea, flushing and perioral dematitis in Textbook of dermatology. Eds. Champion RH, Burton JL, Ebling FJG. V 5 th Ed. 1992 Blackwell Scientific Publication, London p. 1856.
13. Ujbojevic S, Basta-Juzba A, Ujbojenia J. Steroid dematitis resembling rosacea: aetiopathogenesis and treatment JEADV 2002; 16: 121-126.
14. Yung A, Highet AS. Perioral dematitis and inadvertent topical corticosteroid exposure Br J Dermatol 2002; 147: 1279-1280.
15. Jansen T. Perioral dematitis successfully treated with topical adapalene. JEADV 2002; 16: 175-177.
16. Balma B, Sticherling M. Demodicidosis revisited Acta Derm Venereol 2002; 82:3-6.
17. Forton F, Seys B, Marchal JL, Song M. Demodex folliculorum and topical treatment; acaricidal action evaluated by standardized skin surface biopsy. Br J Dermatol 1999; 136-466.
18. Georgala S, Katoubi AC, Kyriafis GD et al. Increased density of Demodex folliculorum and evidence of delayed hypersensitivity reaction in subject with papulopustular rosacea JEADV, 2001; 15: 441-444.
19. Hodak E, Trautner A, Feuerman H, et al. Lupus miliaris disseminatus faciei-the DNA of Mycobacterium tuberculosis is not detectable in active lesions by polymerase chain reaction. Br J Dermatol 1997; 137: 614-619.

20. Skowron F, Causereit AS, Fabian C et al. F.J.GU.R.E.: Facial Idiopathic Granulomas with Regressive Evolution. *Dermatology*, 2000; 201: 287-289.
21. Straus JS. Rosacea fulminans. *JEADV* 2001; 15: 385.
22. Bormann G, Gaber G, Fischer M, Marsch WC. Dapsone in rosacea fulminans. *JEADV* 2001; 15: 463-467.
23. Katsambas AD, Nicoladiou E. Acne, perioral dermatitis, flushing, and rosacea: unapproved treatments or indications. *Clin Dermatol* 2000; 18: 171-176.
24. Ramos-e-Silva M, Maura Castro Jacques C, Pereira ALC. *Clin Dermatol*, 2002; 20: 679-688.
25. Hoekzema R, Hulsebosch HJ, Bos JD. Demodicidosis or rosacea: what did we treat? *Br J Dermatol* 1995; 133: 294-299.
26. Uesugi Y, Aiba S, Usuba M, Tagami H. Oral prednisone in the treatment of acne agminata. *Br J Dermatol* 1996; 134: 1098-1100.
27. Seukeran DC, Stables GJ, Cunliffe WJ, Sheehan-Dare RA. The treatment of acne agminata with clofazimine. *Br J Dermatol* 1999; 141: 573-609.

STRİALAR: NEDENLERİ VE ÇÖZÜMLER

Doç. Dr. Neslihan Şendur

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Gerilme yankları, gerilme izleri, gerilme işaretleri, Stria atrofika, Stria distensea olarak da bilinirler,

Strialar, herhangi bir önemli tıbbi probleme neden olmayan, fakat etkilenen kişilerde ciddi strese neden olabilen bir dermatozdur. Bazı otörler tarafından epidermal atrofinin eşlik ettiği lineer dermal skarlar veya dermal skarların bir formu olduğu, bazı otörler tarafından da bunların skar olmadığı ileri sürülmektedir. İkinci grupta bulunan araştırmacılara göre; striaların fibrotik dokudan oluşmadığı bu nedenle de skar olarak kabul edilmemesi gerektiği ileri sürülmektedir. Burada gerilmiş yada yırtılmış elastin liflerden kalan boşlukların üzerinde düzleşmiş ince epiderminin yer aldığı belirtilmektedir.^{1,2}

Stria'nın klinik olarak ilk tanımlanması yüzyıllar öncesine dayanır. Histolojik olarak ilk tanımlanması ise Tıp literatüründe 1889 yılına rastlamaktadır. Stria distensea, görünümündeki hoş olmayan özellikleri nedeniyle hastalarda belirgin bir paniğe neden olmaktadır. Çoğu kimse bu izleri taşımak istemezken, bazılarında göre ise bunlar "onur işareti" olarak kabul edilmektedir.¹ Deri, elastik özellikte olmasına rağmen, çok gerildiğinde bağ dokusu yırtılmakta ve stria oluşmaktadır.

Etyolojide yer alan faktörlere bakıldığında; Striaların sıklıkla sağlıklı kadınlarda puberte esnasında yada ilk gebelikte ortaya çıktığı görülmektedir. Ayrıca aşırı kilo alımı, kronik hareketsizlik ve topikal steroidlerin yaygın kullanımına bağlı gelişebildiği, erkeklerde adölesan dönemde sırt bölgesinde oluştuğu görülmektedir.¹ Adölesan dönemde striaların oluşması; derinin hem hızlı büyümeye eşlik edememesine hem de bu dönemde artan 17 ketosteroidlere bağlanmaktadır. Genetik faktörlerin de stria oluşumunda rol oynadığı düşünülmekte olup, etkisi tam olarak anlaşılammıştır.

Strialar, herhangi bir nedenle sürekli ve ilerleyen bir şekilde gerilmeye maruz kalan deride oluşmaktadır. Vücudun çeşitli kısımlarının büyüklüğünün artması nedeniyle bağ dokusu üzerindeki basının artması, derinin gerilmesi olarak tanımlanmaktadır. Derinin gerilmesi, çok fazla mast hücre degranülasyonuna ve ardından kollajen ve elastin liflerin hasarına neden olmaktadır.²

Hamile kadınların %90'ını, adölesanların %70'i, çoğu spor yapan erkeklerin %40'nın strialardan şikayetçi oldukları bilinmektedir. Hızla büyüyen adölesan erkeklerin %15'inde, kızların %35'inde strialar oluşmaktadır. Tüm ırklarda görülmekle birlikte Afrikalı Amerikan kadınlarda daha az sıklıkla görüldüğü bildirilmektedir.^{3,4,5} Kadınlarda erkeklere göre 2.5 kat daha fazla görülmekte olup, bu kadınların kozmetik endişelerle hekime daha fazla başvuruyor olmasından kaynaklanabilir.⁶

Klinik Özellikler; birlikte olduğu faktörler göz önüne alınmaksızın tüm strialar erken dönemde düz ve açık pembe renkte, geç dönemde olanlar geniş, uzun ve parlak viyolese renktedirler. Birkaç yıl sonra soluk beyaz renge döner ve deprese bir görünüm alırlar. Bu; deride skarın oluşum formasyonuna benzemektedir. Arem ve Kischer striaların, dermal skarın bir formu olduğunu, bazı vakalarda steroidlerin etkisine bağlı oluşabildiğini, dermal kollajenlerin rüptürü

ve ayrılması sonucu oluştuğunu belirtmişlerdir. Lokal gerilme alanlarına yanıt olarak, oluşan boşlukların yeni kollajen sentezi ile doldurulduğunu göstermişlerdir.⁷ Strialar klinik özelliklerine göre; erken ve olgun strialar olmak üzere ikiye ayrılırlar.

Erken Strialar; nadiren kaşıntılı olabilen, pembe renkli,düz, ince görünümdeedir. Zamanla uzunluk ve genişlikleri artarak, kırmızı – mor bir görünüm alırlar. Bu görünüme stria rubra adı verilmektedir. Üzerlerinde ince kırışıklıklar olabilir.

Olgun Strialar; uzun aksları deri çizgilerine paralel, beyaz, deprese, düzensiz şekilli bandlar haline gelirler. Genellikle birkaç santimetre uzunlukta ve 1-10 mm genişliktedirler. Zamanla bazı strialar solarak göze çarpmayabilir. Bu dönemdeki strialar da stria alba olarak isimlendirilir.

Gerginlik izlerinin doğal seyri skar oluşumu veya yara iyileşmesine benzer şekilde klinik olarak farkedilen bir evrim geçirir,⁸ ilk olarak pembe – menekşe renkte farkedilebilen, yüzey çöküntüsü olmayan aktif striaların zamanla rengi solar, normal yada deri renginden daha açık, ince kırışıklıklar ve yüzey çöküklüklerinin eşlik ettiği bir görünüm alırlar. Bu özellikler kalıcı, atrofik gerginlik işaretlerinin belirtisidir. Bu nedenle striaların dermal kollajen ve elastik liflerin ekstrasellüler matrisine hasarın bir sonucu olduğuna inanılır.^{9,10,11,12}

Hamilelikte strialar genellikle abdomen ve memelerde görülür. Adolesan strialar için en sık rastlanan bölgeler; uylukların dış yüzleri, erkeklerde lumbosakral bölge, kızlarda; uyluklar, gluteal bölge ve memelerdir. Bunun dışında üst kolların dış yüzleri gibi birçok bölge de etkilenebilir. Uzun süreli sistemik steroid kullanımı ile indüklenen strialar genellikle diğer stria tiplerinden daha büyük ve geniş olup, yüz de dahil olmak üzere geniş bölgeleri tutabilir. Topikal steroid kullanımına sekonder stria, genellikle oküzif plastik bandajlar kullanıldığında, steroidlerin artmış potensisi ile ilişkilidir. Genellikle fleksuralan etkiler ve neden olan tedavi erken kesilirse daha az görülür hale gelebilirler.

Nedenler

Stria gelişimine neden olan faktörler çok az anlaşılmıştır. Stria oluşumuna neyin neden olduğu konusunda genel bir fikir birliği yoktur.

Striaları oluşturan gebelik ve adolesans olmak üzere iki fizyolojik faktör vardır. Diğer iyi bilinen durumlar kilo alma ve özellikle ağırlık kaldırma gibi fiziksel aktivitelerdir. Cushing sendromu gibi patolojik endokrin durumlarda, ayrıca sistemik kortizon ve progesteron gibi bazı ilaçların kullanımında da stria oluşumu bilinmektedir. Aynı zamanda pupertede olduğu gibi yüksek oranda rijit çapraz bağı kollajeni olan deride daha kolay gelişmektedir. Bu, hamilelik, laktasyon, ağırlık kaldırma ve stresli aktivitelerden kaynaklanan striaların oluşumunda daha belirgindir.

Striaların patogenetik nedeni hakkında birçok teori ileri sürülmesine rağmen bir sonuca ulaşılamamıştır. Destek bağ dokusunun yırtılması ile sonuçlanan derinin mekanik gerilmesi bir neden olarak ileri sürülmüştür. Yine striaların Cushing sendromu ile iyi bilinen birlikteliği, bazı araştırmacıların en azından bazı striaların nedeni olarak hormonları ileri sürmelerine neden olmuştur. Birkaç çalışmada; strialı hastalarda serum steroid hormon seviyeleri ve onların metabolitleri yüksek bulunmuştur. Diğer araştırmacılar ise böyle bir ilişkiyi gösterememişlerdir,⁴

Artmış adrenal kortikal aktivite, Cushing sendromunda olduğu gibi stria oluşumunda rol oynar. Ayrıca gerginlik çizgilerinin klinik fenotipini düzenleyen hücrel ve hücrelerarası matris değişimleri de çok iyi anlaşılmalıdır.

Bazı araştırmacılara göre; gerginlik izleri; kan dolaşımında artmış glukokortikoid düzeyinin bir sonucudur. Adrenal bezlerden salgılanan bu hormon, hamilelikte, adolesanda, obezite ile ağırlık kaldırmada ve Cushing hastalığında artar. Strialar ayrıca; kutanöz infeksiyonlar, marfan sendromu ve kollagen dokunun diğer kalıtsal bozuklukları gibi bazı patolojik durumlarda da oluşabilirler. Kısaca;

Gerginlik izlerinin nedenleri;

- Hızlı kilo alma
- Puberte
- Hamilelik
- Obezite
- Sistemik veya topikal kortikosteroidlerin uzun süreli ve yaygın kullanımı
- Heredite
- Deri tipi (kuru derinin elastik özelliği daha azdır) olarak sıralanabilir.

Striaların klinik özellikleri incelendiğinde oluşum nedeni hakkında fikir sahibi olunabilir.

Gebelik striaları: abdomende gelişen, abdomenin aşamalı genişlemesinden kaynaklanan beyazımsı çizgiler şeklindedir. Hamilelik sırasında tedavi edilmezlerse kalıcı kozmetik bozukluğa yol açarlar. Ana belirti karın bölgesinde gelişen orta şiddetli kaşıntı, kızamık ve alt abdomende oluşan beyaz kalınlaşmış skarlardır. Şiddetli kaşıntı varsa tırnaklarda da sekonder değişiklikler meydana gelebilir.

Cushing sendromunda strialar: klinik görünüm olarak; aşırı düzensiz, geniş, derin yerleşimli ve yoğun renklidir. Cushing hastalığı olan çocuk ve adolesanlarda hiperkortizoleminin düzelmesinin öncesi ve sonrasında deri bulgularının araştırıldığı bir çalışmada %77.7 olguda stria distensae görüldüğü bildirilmektedir.^{1,3}

Adolesanlarda transvers lineer lomber strialar: İlk kez 1935 yılında Perkes tarafından tanımlanmış ve oluşumunun, adolesandaki hızlı lineer gelişmeye paralel olduğuna inanılmıştır. Lomber strialar gebelik ve obezite striaları gibi büyümenin maksimal doğrultusuna dik açılarda oluşurlar.⁶ Lomber strialar ilk oluştuğlarında pembe, kırmızı veya viole renkte olabilirler. Bazı olgularda kabank ve inflamasyonlu kenara sahiptirler. Zamanla daha az palpabl hale gelirler ve beyaz veya gümüşümsü bir görünüme kavuşurlar. Bu görünüm genç erişkinlerde paniğe neden olur.^{14,15} Adolesan lomber striaların tanısı klinik özelliklere göre konur. Öykü ve fizik muayene ile diğer patojenik stria nedenlerinin ekarte edilmesi gerekir.⁶

Adolesan Lomber striaların genellikle lineer fokal elastozisle ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir. **Lineer fokal elastozis (elastik stria)** de; sırtın alt kısımlarında yatay olarak yerleşmiş, asemptomatik, sarı renkli lineer bantlar izlenir. Bu lezyonlar stria distensae'ye benzeyebilir. Fakat deprese olmaktan çok, palpabl ve sert, mor - beyaz yerine sarı renktedirler. Asemptomatik seyrederler.

Obes kişilerde, aşırı gerginliğe bağlı stria oluşumu sık görülen komplikasyonlardandır. Sıklıkla gluteal bölge, uylukların iç kısmı gibi genişleyen bölgelere dik açılar oluşturacak şekilde gelişirler.¹⁶

Sportif aktiviteleri olan kişilerde performans artırıcıların kullanılması, ağırlık kaldırma deride birtakım değişikliklerin oluşması yanı sıra stria oluşumuna da neden olur.¹⁷ Özellikle ağırlık kaldırımlarda strialar torakal bölgede, kolları iç kısmında yerleşmektedir.

Bilateral meme büyütme operasyonu sonrasında oral kontraseptif kullanımına bağlı olarak stria distensea oluşan olgu sunumlarına rastlanmaktadır.¹⁸

Anoreksia nervozaya bağlı deri değişikliklerinin izlendiği bir grup hastada %12,5 oranında stria distensea tespit edildiği bildirilmiştir.¹⁹

Gupta'nın bildirdiğine göre; Medroksiprogesteron asetat (Depo Provera) enjeksiyonları yapılan genç bir bayan hastada yaygın stria oluşumu izlenmiştir. Hastada tedavi süresince kilo artışı gözlenmiş ve yapılan endokrinolojik incelemeler normal bulunmuştur. Yaygın stria oluşumu kilo artışına bağlanmıştır.²⁰

İlgilinc olan ise; striaların histopatolojik bulgularının nedenden bağımsız olarak hep aynı olmasıdır. Histopatolojik bulgular; Lezyonların süresine göre değişiklik gösterir.

Erken evrede; inflamatuvar değişiklikler belirgin olabilir. Dermis'de perivasküler lenfosit birikimi ve ödem izlenir.

Geç evrelerde; rete köprülerinin kaybı ile birlikte epidermis inceler ve düzleşir. Orta epidermis ve daha derin seviyelerde normal rastgele kollajen dağılımında kayıp vardır. Etiketlenmiş alanlarda, retiküler dermisin üst 1/3'lük kısmındaki kollajen lifler, inceler ve deri yüzeyine paralel dizilim gösterirler. Papiller ve retiküler dermiste; elastin boyası ile seyrek elastin fibrillerine rastlanır veya hiç görülmez. Var olan elastin fibrilleri ise düğüm şeklindedir ve yıpranmamıştır. Bu histolojik görüntü muhtemelen hücre degranülasyonu ile hem kollajen hem de elastin fibrillerinin birlikte hasarı sonucu oluşmaktadır.^{11,12,21,22}

Elektron mikroskop inceleme: çok rastgele bir düzende yoğun, düğüm olmuş, ince kıvrımlı elastik lifleri göstermektedir. Tersine, normal deride düzenli dağılım gösteren kalın elastik lifler bulunmaktadır.⁷ Yapılan histolojik çalışmalar striaların dermal skarların bir formu olduğuna ait teoriyi desteklemektedir. Zheng ve arkadaşları²³ striada rete çıkıntılarının yok olduğunu ve epidermiste inceleme olduğunu göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada kıl folikülleri ve diğer yapıların yok olduğu izlenmiştir.

Tedavi

Genellikle eldeki mevcut tedavi metodları ile striaların görünümünde düzelme sağlamak, tamamen iyileşmesini sağlamaktan daha gerçekçi bir hedef olmalıdır. Striaların tam olarak kaybolmaları seyrek olarak gözlemlense de bu sık olarak elde edilen bir sonuç değildir. Bu nedenle hastalara gerçekçi bir hedef olarak sunulmamalıdır. Yeni tedavi yaklaşımlarını

kullanarak ve özellikle uzun bir süre boyunca tedavilerin kombinasyonlarını kullanmak, hastaların büyük bir kısmında hatta koyu derililerde bile striaların görünümünde düzelmeye neden olacaktır. Daha eski ve hipopigmente strialarda da benzer düzelmeler zamanla izlenebilecektir,

Stria Tedavilerinin Seyri

Striaların iyileştirilmesinde bir çok çeşitlilikte tedavi yöntemleri kullanılmıştır. Elson¹ tarafından bildirilen ilk tedavi metodu; topikal tretinoin kremi kullanımını içermektedir.

Daha sonra **Pulse dye lazerin** hipertrofik skarları tedavi etmedeki başarısına dayanılarak striaların tedavisinde kullanılmıştır. 585 nm.'lik (450 - ms pulse süreli), pulse dye lazeri, stria için popüler bir tedavi metodu haline gelmiştir.^{7,10,24-27} Bu her iki tedavi yöntemi ile klinik düzelmeye mümkün olabilmektedir. Pulse dye lazer ile beklenen sonuçlar iyi de olsa, güneşte yanmış veya koyu cilt tiplerinde kullanım sınırlılığı ve geniş yüzeylere uygulama kısıtlılığı kullanımlarını azaltmıştır.

Kısa pulse CO2 ve Er: YAG lazerlerinin kullanımı da kısa süreli bir popülerite yaratmıştır. Fakat uzamış iyileşme süreleri, kalıcı pigment değişiklikleri, tedavinin pahalı olması gibi sonuçlar bu tedavi yaklaşımlarının stria tedavisinde terk edilmesine neden olmuştur.²⁸

Daha sonraları kızılaltı (infrared) ışın aralığında işlem gören ve epidermal koruma için dinamik soğutma kullanan **non-ablatif lazerlerin** stria tedavisinde kullanıldığına ilişkin çalışmalar izlenmektedir.²⁹ Lazer iridasyonu sırasında epidermisi soğutmak için kriyojen sprey kullanıldığında, bu hastaların yara iyileşmesi safhasından kurtulmasına neden olmaktadır. Güneş yanıklı ve daha koyu deri fototipli kişilerde de kullanılmasına olanak sağlamaktadır.

Yayınlanmış çalışmalar arasında eş zamanlı, kontrollü araştırmalar henüz olmamasına rağmen non-ablatif kınşık ve skar tedavisi için bu araçların kullanımı büyük bir olasılıkla stria tedavisini de içerecek şekilde olacaktır.

1320 nm.'lik neodymium: yttrium – aluminium - garnet (**Nd: YAG**) lazeri başlangıç olarak, çeşitli klinik sonuçlarla daha derin dermisi iridasyonunu hedefleyen non-ablatif bir lazere dir. Bu lazere yapılan yenilikler, pre veya post soğutmanın seçimine ve işlemi uygulayana dermisi daha yüzeyel veya daha derin kısımlarına enerjiyi hedefleme izni vermektedir. Daha yüzeyel parametreleri kullanarak varılan sonuçlar gelişmiş sonuçların bir işaretidir. Günümüzde, bir miktar farklı dalga boylu, tedavi parametrelili ve operasyonel düzenekli, belli çeşitlilikte yeni lazerler tanıtılmaktadır. Bu yeni lazerlerin eğer varsa, olası yararları ve gerçek güçlerini değerlendirmek için zamana gereksinim vardır.

Bunun dışında non-ablatif lazer olmayan, şiddetli pulse- ışık kaynağı olarak kullanılan IPL (Intensive Pulse Laser)- Quantum SR ile iyi sonuçlar alınabileceği düşünülmektedir.¹²

Non-Ablatif Lazer Tedavisi

Lazer iridasyonu sonrası tedavi için kullanılan enerji yoğunluğu ve dalga boylarına dayanarak kollajen üretiminde hem artış, hem de azalma bildirilmiştir. Düşük lazer akımı ile tedavide; fibroblastlar ve endotelial hücreler gibi belli hücreler stimüle edilir. Yüksek enerji yoğunlukları ise genellikle bu hücrelerin üretim, proliferasyon ve fonksiyonunu inhibe etmektedirler.

Düşük enerji yoğunlukları kullanılarak, **585 nm'lik Pulse dye lazer** (585-nm flashlamp-pumped pulsed dye laser) ile yapılan bir çalışmada, striaların anlamlı bir şekilde düzeldiği belirtilmektedir. Sekiz haftalık tedavi sonrasında papiller ve retiküler dermiste, elastin içeriğinde dikkate değer bir artış olduğu saptanmıştır. Elastindeki artışın, klinik olarak gözlenen iyileşmeden sorumlu olduğu düşünülmüştür. Striaların lazerle tedavisinden sonra 6 – 12 ay boyunca devam eden bir iyileşme sağlandığı gösterilmiştir. Tedaviye başlangıçta zayıf yanıt veren olgularda bile 6 ay sonra yapılan değerlendirmelerde % 60 klinik düzelleme görüldüğü bildirilmiştir.²⁷

Çok merkezli bir başka çalışmada, strialar düşük enerji yoğunluklarında pulse dye lazer kullanılarak tedavi edilmişlerdir. Hastalar 6 ay boyunca izlenmiş ve bu süre boyunca strialarda artan bir iyileşme gözlenmiştir. Tedavi edilmeyen striaların elastik içeriği ile karşılaştırıldığında total dermal elastin içeriğinin % 52-65 oranında arttığı gösterilmiştir.²⁵

Düşük akımlı, 585 nm pulsed dye laser (PDL) ile yapılan bir başka çalışmada ise; 1-2 yıl süreyle 2 aylık intervaller şeklinde olgun (matur) strialara tedavi uygulanmıştır. Klinik görünüm olarak ilimli sonuç alınmasına rağmen palpasyon (dokunma) ve histolojik izlemde bir değişiklik saptanmamıştır.³⁰

Nourj ve arkadaşlarının çalışmalarında; deri tipi IV,V ve VI olan kişilerde stria tedavisinde pulsed CO₂ lazer ve pulsed dye lazerin etkileri karşılaştırılmıştır. 585 nm pulse dye lazer tedavisi alan hastalar 20 hafta sonunda değerlendirildiğinde deri tipi IV olanlarda değişiklik olmadığı, deri tipi VI olanlarda hiperpigmentasyon olduğu izlenmiş, deri tipi IV olan ve kısa pulsed CO₂ lazer tedavisi uygulananlarda eritem, deri tipi VI olanlarda postinflamatuar hiperpigmentasyon olduğu bildirilmiştir. Yazarlar; deri tipi IV,V,VI olan kişilerde stria alanlarının lazer ile tedavilerinden kaçınılması gerektiğini ve çok dikkatli kullanılması gerektiğini belirtmişlerdir.³¹

Pulsed dye lazer tedavisi, koyu ten rengi olan hastalar için uygun bir tedavi yöntemi olmayabilir. Bu kişilerde karşılaşılan tedavi komplikasyonları; postinflamatuar hiperpigmentasyon ve purpura oluşumudur.

İnfrared (Kızılaltı) lazerler; deriyi soğutucu araçlarla donatılmış olan infrared lazerlerin strialarda kullanımı denenmiştir. Bu lazerlerin koyu deri tipine sahip hastalardaki kullanımının güvenli olduğu bildirilmektedir.¹² Bu lazerler ile ilgili kontrollü klinik çalışmalar bulunmamaktadır.

Birkaç şiddetli pulse infrared lazer dışında, lazer olmayan ışık kaynakları da stria tedavisi için etkili bulunmuştur. Stria için uygulanan optimum tedavi protokolleri, akne skarları ve ince kırışıklıklar için de kullanılmaktadır. Strialarda, multipl tedaviler veya diğer tedavi yöntemlerinin kombinasyonu ile oldukça iyi sonuç almak mümkün olabilmektedir.

Ablatif lazerler; dermal skar, akne, güneş hasarı, kırışıklıklar ve benzerleri için Pulse CO₂ ve Erbium – yttrium aluminum-garnet (Er: YAG) lazerleri kullanılmıştır. Genellikle bu ablatif lazer tedavileri striaların tedavi etmekte kullanılmamaktadır. Çünkü uzamış yara iyileşmesi, infeksiyon, hipo veya hiperpigmentasyona neden olurlar. Soğuk ablatif radio-frekanslı non-lazer tedaviler için bildirilen bir çalışma bulunmamakla birlikte benzer yan etkiler bu lazerler içinde beklenmektedir.

Ayrıca stria tedavisinde, non-ablatif, lazer olmayan, şiddetli pulse ışık kaynağı olan **Intensive Pulse Light (IPL)** - quantum SR da kullanılmaktadır. IPL , geniş bir spektrum bandında (515-1200 nm) yüksek şiddette görülebilir, polikromatik pulse ışık gönderen, filtrelili flash lambalarla karakterizedir. Telenjektazilerin tedavisinde, fotoepilasyonda, lentigolarda, vasküler malformasyonlarda, dövme eliminasyonunda, Civatte'nin poiklodermasında ve yüzdeki yaşa bağlı kırışıklıklarda kullanılmaktadır.^{22,32-35} IPL ile dermisdeki elastozisin yerini kollajen tabakanın aldığı tespit edilmiştir.

Hernandez-Perez ve arkadaşları,²² atrofik striaları olan 15 bayan hastada IPL (Vasculight Plus of Lumenis) tedavisi ile elde ettikleri sonuçları bildirmişlerdir. Deri tipi Fitzpatrick III ve IV olan hastalara 2 haftada bir, dalga boyu en çok 645 nm olan ışık kullanılmış ve bütün hastalara 30 J/cm² enerji verilmiştir. Deri cevabına göre bu doz her seansda % 10 - % 20 oranında artırılmıştır. Hastaların çoğunda tedavi sonrasında yanma ve eritem oluştuğunu, toplam 5 seansdan sonra hastaların 3 ay boyunca izlendiklerini belirtmektedirler. Çalışma sonucunda tüm hastalarda klinik ve histopatolojik olarak oldukça iyi sonuçlar alındığını bildirmişlerdir. Postinflamatuar hiperpigmentasyonun engellenmesi için daha düşük akımların kullanılması ve pulse'ler arası bekleme süresinin daha uzun tutulması gerektiğini, yaygın striası olan hastalarda iyi bir seçenek olduğunu vurgulamışlardır.

Topikal Tedaviler

Tretinoin

%0.01 ve %0.05'lik konsantrasyonlarda uygulanan topikal tretinoin, erken strialarda (Stria rubra) etkili bulunmuştur. Geç veya olgun strialarda (Stria alba) belli bir iyileşme sağlamadığı bilinmektedir.¹ Tretinoin, bir vitamin A derivativesidir. Son 20 yıldır akne tedavisinde kullanılmaktadır. Weiss ve arkadaşları³⁶ tarafından 1988 yılında foto-yaşlanmanın tedavisinde kullanılmış, hücresel düzeyde kollajen üretimi ve fibroblast aktivitesini etkilediği gösterilmiştir. Topikal tretinoin ile anlamlı deri irritasyonu sık görülen bir sınırlayıcı faktördür.

Topikal tretinoin'nin (%0.1) erken strialarda etkili olduğu ve potansiyel olarak striaların ilerleyişini engellediği gösterilmiştir. Tretinoin, bir çok pleotropik etkisinin yanı sıra foto-yaşlanmış deriye eşlik eden dermal hasarın giderilmesinde yeri belirgin olan bir tedavi yöntemidir. Özellikle foto-yaşlanmış insan derisinde azalmış kollajen oluşumu, topikal tretinoin kullanımı ile kısmen düzelmektedir. Elson ve arkadaşlarının¹ yaptıkları çalışmada farklı etyolojilere bağlı striası olan hastalara, hergün %0.1'lik tretinoin krem uygulanmış ve klinik olarak düzelme izlendiğini bildirmişlerdir.

Bir başka çalışmada erken eritematöz striası olan hastalar çalışmaya alınmış, lezyonların bir kısmına %0.1'lik tretinoin, diğer kısmına da aynı renkte taşıyıcı içeren krem sürdürülmüştür. Strialar 24 hafta boyunca geceleri tedavi edilmiş, herhangi bir yan etki saptanmadığı sürece doz artırılmıştır. Bu çalışmada ilaca bağlı yan etkilerin ilk 2 ay içinde ortaya çıktığı ve nemlendiricilerle kontrol altına alındığı belirtilmektedir. 6 ay boyunca izlenen hastalarda tretinoin ile tedavi edilen strialarda istatistiksel ve klinik olarak anlamlı iyileşmeye yol açtığı bildirilmiştir (9,37). Tretinoinin farklı konsantrasyonlarda da striaların tedavisinde etkili olduğu gösterilmiş ve farklı derecelerde başarı elde edilmiştir.³⁸

Stria rubra'nın %0,05'lik tretinoin ile günlük topikal tedavisinin oldukça başarılı olduğunu gösteren bir çok çalışmaya rastlanmaktadır.^{1,2,9,12,39}

%0,05'lik tretinoin ilk kez hipertrofik skarların tedavisinde kullanılmış ve oldukça etkili bulunmuştur. Daha sonra stria tedavisinde günde 2 veya 4 kez uygulama ile kullanılmış, bazı hastalarda hipersensitivite reaksiyonuna neden olduğu gözlenmiştir. Hamilelikte kullanım güvenilirliği henüz belirlenmemiştir, C kategorisindedir. Güneş ışınlarına duyarlılığı artırır. Tedavi sırasında güneşten korunma gerektirir.

%20'lik glkollik asitin ya %0,05 tretinoin emülsiyon (Renova) veya %10 L- askorbik asit (skinCeuticals) ile birlikte uygulanımı stria alba'nın görünümünü düzeltmektedir. İlk kez Gichrest. (40) Renova'nın %0,05'lik tretinoin emülsiyonunun güneş hasarlı deride papiller dermiste yeni kollajen oluşumuna yol açtığını göstermiştir.

Glikolik asit (alfa hidroksi asit - AHA) bir peeling ajanı olarak etkilidir. %25'lik AHA'ları (glkollik, laktik ve sitrik asit) epidermal ve dermal kalınlığı artırdığı, elastik fibrillerin kalitesini yükselttiği ve kollajen dansitesini artırdığı gösterilmiştir. Tretinoinle kombine edildiğinde güneş hasarını da azalttığı tespit edilmiştir.⁴¹

%25'lik AHA ile yapılan 4 – 8 aylık tedavi sonrası elde edilen klinik ve histolojik iyileşmeler, mast hücre degranülasyonunda artış ile salınan faktör Xİİİa transglutaminazın artışı sonucu olduğu ileri sürülmektedir.⁴²

Ash ve arkadaşları⁴³ stria alba'nın topikal tedavilerini karşılaştırdıkları. %20 glkollik asit (MD forte) / %0,05 tretinoin kreme (Renova) göre, %20 glkollik asit / %10 L- Ascorbic Acid'in etkisini araştırdıkları çalışmaları; değişken deri tipi (Fitzpatrick tip I-V) hastaları sabah %20'lik glkollik asit uygulanımı sonrası ve akşam ya %0,05 tretinoin emuliyent krem veya %10'luk L-Askorbik asit uygulanımı sonrası günlük olarak izlemişlerdir. Eski, atrofik striaların görünümünde %40'dan %70'e varan oranda iyileşme olduğunu tespit etmişlerdir. Birçok hasta sadece minimal deri iritasyonundan yakınmıştır. Fakat hiçbir hastada bül, deskuamasyon veya epidermolizis gözlenmemiştir. %0,05 tretinoin emuliyent krem ile tedavi edilen hastaların histolojik özellikleri tedavi edilmeyen strialarla karşılaştırıldığında dermal elastin miktarında %22'lik bir artış olduğunu belirtenmiştir. %10'luk askorbik asit ile tedavi edilen strialarla, tedavi edilmeyenler karşılaştırıldığında dermal elastinin artmadığı gözlenmiştir. Kombine epidermal ve papiller kalınlığını %20'lik glkollik asit kremi ve %10'luk L askorbik asit serumun birlikte uygulandığı tedavi protokollerini sonrasında, atrofik bölgelerin normal deri kalınlığına yaklaştığının tespit edildiğini bildirmişlerdir.

Glikolik asit, tretinoin ve L- askorbik asidin farklı konsantrasyonlarda klinik ve yan etkileri ile ilgili veri bulunmamaktadır. Glkollik asitin bir çok değişik topikal ajanın etkinliğini artırdığı bilinmekte, ancak etki mekanizması bilinmemektedir. Ash ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada iritasyonun az olması, tretinoinin emülsiyon formunun kullanılmasına bağlanmıştır. Topikal C vitamininin alternatif formları ve konsantrasyonları (Skin Ceuticals ve Cellex-c), dermal penetrasyon, biyolojik aktivasyon açısından %10 askorbik asit ile aynı olmayabilir. Pulsed dye lazer ile glkollik asit/ tretinoin kombinasyonunun başarılı olduğu bildirilmiştir.²⁷

Bir başka çalışmada vitamin C, betaglukan ve hiyaluronik asit içeren aktif bileşik solüsyonları

topikal ve enjeksiyon şeklinde uygulanmış, striaların iyileşmesinde renk görünümündeki değişiklik daha az olmak üzere etkili olduğu gösterilmiştir. Vitamin C, betaglukan ve hiyaluronik asitin bileşke solüsyonunun kollajen demetlerini normalleştirdiği, elastin üretimini artırdığı ve hem hücre hem de fibroblast proliferasyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir. Tedavi periyodu boyunca enjeksiyon esnasında hafif bir yanma dışında yan etki gözlenmediği, stria ve dermal skarların tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılabilceği bildirilmiştir.⁴⁴

Topikal tedaviler lazer tedavisinin kontrendike olduğu durumlarda ve koyu renkli kişilerde alternatif bir tedavi şeklidir. Ayrıca tedavi iyi tolere edilir, ucuzdur, hastalar ve hekimler açısından tatminkar bir tedavi yöntemidir.⁴³

Mikrodermabrazyon

Çeşitli soyma işlemlerinin kullanılması ile striaların görünümünde iyileşme ile ilgili az sayıda bildiriler bulunmaktadır. Genellikle 6 veya 10 uygulama sonrası düşük derecede elde edilen iyileşmeler sunulmuştur. Mikrodermabrazyon özel formüle edilmiş, glikolik asit, retinal ve magnezyum askorbil fosfat içeren topikal ajanla kombine edildiğinde, yalnız mikrodermabrazyona göre daha iyi klinik sonuçlar alınmıştır. Mikrodermabrazyonla derinin bariyer tabakası hasarlandıktan sonra topikal ajanların dermisin içine transportunu artırmak için derinin içine enerji bırakan düşük yoğunluklu ultrasonlar kullanılmaktadır. Bu uygulamaya **sonoforezis** denmektedir.¹²

Deprez,⁴⁵ 1997-2000 yılları arasında takip ettikleri strialı hastalarda uyguladıkları sand (kumlu kağıt) abrazyonu ile onu takip eden modifiye edilmiş TCA (trikloroasetik asit) peelinginin kombine edilerek çeşitli sürelerde oklüzyon altında uygulanması ile ilgili sonuçlarını bildirmişlerdir. Yazılarında peeling amaçlı kullanılan maddeler ve uygulamalar belirtildikten sonra kendi uygulamaları detaylı olarak aktarılmıştır.

Buna göre; peeling amaçlı kullanılan ana madde %20'den %70'e değişen oranlarda kullanılan glikolik asittir. Yüzeysel peeling amaçlı kullanılan Alfa hidroksi asit (AHA) peelingleri stratum korneum hücrelerinin adhezyonunu azaltarak etki etmektedir. %35 - %50'lik standart TCA (trikloroasetik asit) orta derecede peeling etkenidir. Geniş alanlara uygulandığında istenilen sonuçlar elde edilmemekte ve çeşitli komplikasyonlar görülmektedir. Derin peeling amaçlı kullanılan fenol ile yapılan peelingler yüz dışındaki diğer bölgelerde uygulanımı tehlikelidir. Hayatı tehdit edici komplikasyonlar oluşturabilmektedir. Ayrıca skar, hipokromi gibi lokal riskleri bulunmaktadır.

TCA asit solüsyonu strialı bölge, sand abrazyonla soyulduktan sonra uygulanmış ve peeling sonrası krem sürdürülmüştür. Bu çalışmada abrazyonun keratinositleri uzaklaştırmaya yetecek derinlikte uygulanmasının önemli olduğu vurgulanmaktadır. İzledikleri hastalarda bu yöntemin etkili ve başarılı olduğunu belirtmektedirler.

Diğer Tedavi Yöntemleri

Son zamanlarda Moy; yeni bir topikal ajanla tek başına iyileşme olduğunu bildirmiştir. Bu ajan; Regenretol kompleksli Stria Stretch Mark kremidir. Özellikle mikrodermabrazyon ile kullanımı

önerilen bir başka topikal stria formülasyonu bulunmaktadır. Bu formülasyon, eski karın ve bacak striaları olan, farklı etnik yapıdaki 29 kadın hastada 12 haftalık sürede kullanılmış ve sadece mikrodermabrazyon kullanılan hastalarda % 39 iyileşme sağlanırken, topikal ajanla kombine kullanıldığında %44 iyileşme sağladığı gösterilmiştir.¹²

Golden Elegence: Striaların tedavisinde; kollajen, elastin, vitamin A, Aloe vera gibi deri onarımında kullanılan ve penetrasyonunu sağlamak amacıyla Emu Oil'in yüksek konsantrasyondaki kombinasyonu kullanılmıştır. Oleik (Omega 3) ve linoleik (Omega 6) asitler (derinin ihtiyacı olup, vücudun üretemediği doymamış yağ asitleri) ve Palmitik asit içermektedir. Emu Oil; Avustralyada yaşayan Emu kuşundan elde edilir. Zengin bir vitamin E kaynağıdır. Emu Oil bu karışımın epidermisten emilimini kolaylaştırmaktadır. Günde 2 kez kullanıldığında, 2-3 hafta sonra iyileşme başlar, olgun strialarda 12-16 hafta süreyle kullanmak gerekir.

Mederma (soğan suyu ekstresi): tahmini 6-12 ay süreyle, günde 3-4 kez uygulama sonrasında iyi sonuçlar alındığını bildirilmektedir. Özellikle erken strialarda tedavi edici özelliği bulunmaktadır. Etki mekanizması bilinmemektedir.

Cellex – C High Potency Serum; yüksek potensli serum: 6-12 ay boyunca günlük uygulama önerilmektedir. Fibroblastlardan, kollajen ve elastin yapımını stimüle ettiği gösterilmiştir. Stria oluşumunu engelleyen tedavi olduğu kabul edilir. Uygulamada %0.05 tretinoin krem (Renova krem) ile dönüşümlü kullanımı önerilmektedir.⁴⁶

Gebelik strialarının oluşmaması için önerilen bazı yöntemler bulunmaktadır. Gebeliğin belirginleşmeye başladığı dönemde, karın ve meme derisine uygun bir losyonla günde iki kez masaj yapılmasının stria oluşumunu engelleyebileceği belirtilmektedir. Bunun için; Vitamin E, Kakao yağı, lavanta ve/veya diğer aromaterapi yağları içeren yağlar kullanılabilir.

Yapılan bir araştırmada; 24 gebede ve 26 gebe olmayan kontrol grubunda yağ bazlı krem kullanılarak gebelikte strialardan korunma olup olmayacağı araştırılmıştır. Gebe ve kontrol grubunun 1/3'ünde yeni stria oluşumu izlenmiştir. Yağlı masaj tüm gebeler tarafından iyi tolere edilen ve deri elastitesini sağlayan bir uygulama yöntemidir.⁴⁷

Gebelikte stria gelişimini engelleyen kremler ile ilgili yapılan bir başka çalışmada 100 gebede, Centella asiatica ekstresi, alfa tokoferol ve kollajen – elastin hidrolisatez içeren krem ve plasebo karşılaştırılması yapılmıştır. Gebeliğin erken döneminde kullanıldığında stria oluşumunun engellenmesinde yardımcı olduğu gösterilmiştir.⁴⁸

Strianın tedavisi için bir hastanın değerlendirilmesi; Fitzpatrick cilt tipini, strianın süresini ve tedaviye karşı herhangi bir kontrendikasyonun olup olmadığının bilinmesine bağlıdır. Hastalar gerçekçi beklentilerde olmalı ve tedavilerin aşamalı ve giderek artan iyileşmeler yaratacağını bilmelidirler. Yapılan araştırmalara göre Fitzpatrick cilt tipi I, II ve III'e sahip hastalar genellikle pulse dye lazer tedavisi için uygun adaylardır. Güneşte yanmış, cilt tipi III olan hastaların daha dikkatli tedavi edilmeleri gerekir. Genellikle cilt tipi IV ve VI olan hastalar özel cilt soğutmalı non-ablatif lazerler, bir çok topikal ajanlar, mikrodermabrazyon ve sonoferezis ile tedavi edilebilirler.

Strialar için tedavi seçenekleri çeşitlidir. Hiçbir tek başına yapılan tedavi, diğerinden daha üstün değildir ve hiçbir tedavi tek başına striaları tam olarak iyileştirmemektedir. Erken strialar pulse dye lazer tedavisine oldukça iyi yanıt vermektedirler. Genelde daha derin ve eski strialar ise tedaviye daha yavaş ve daha az yanıt vermektedirler. Uygulanan topikal tedaviler ise striaların görünümünü düzeltebilmektedirler. Gebelik sırasında bu tedavilerin birçoğunun güvenilirliğine ait çok az şey bilinmektedir. O nedenle gebelik sırasında bu tedavilerden kaçınmak gerekir.

Anlatılan bu tedavi yaklaşımlarının birçoğu farklı mekanizmalar üzerinden etki ettikleri için herhangi bir tedavi metodunun tek başına kullanımı yerine kombine tedavilerin tercih edilmesi daha iyi klinik sonuçlar verecektir. Striaların tedavisi hasta ile ortak bir şekilde hastanın cilt tipine, hayat tarzına, hedeflerine, beklentilerine ve bütçesine uygun bir tedavi planı yapmayı gerektirir. Hasta ile ortaklık en iyi klinik başarıyı ve en fazla hasta tatminini sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Eison ML. Treatment of Striae Distensae with Topical Tretinoin. *J Dermatol Surg Oncol*. 1990; 16 (3): 267-270.
2. Alafifi S, Obagi ZE. Striae Distensae. *Emedicine*. 2002; Section 1-10.
3. Arnold HL, Odum RB, James WD. Abnormalities of dermal connective tissue. In: *Andrew's Diseases of the Skin Clinical Dermatology*. 2000; 645- 646.
4. Rovell NR, Godfield MJD. The connective tissue Diseases. In: Champion RH, Wilkerson DS, Ebling FJG, et al, eds. *Textbook of Dermatology*. 5th ed, Blackwell Science Inc: 1993; 2163 – 2225.
5. Eison DM. Sports dermatology. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, eds. *Dermatology in General Medicine*. 1999; 1531 – 1538.
6. Mishriki YY. Asymptomatic ' streaks' in healthy young men. *Postgraduate Medicine*. 2000; 107 (4): 237-40
7. Aram AJ, Kischer CW. Analysis of striae. *Plast Reconstr Surg* 1980; 65: 1
8. Eison ML. Topical tretinoin in the treatment of stria distensae and in the promotion of wound healing; a review. *J Dermatol Treat* 1994; 5: 163- 5.
9. Kang S. Topical tretinoin therapy for management of early striae. *J Am Acad Dermatol* 1998;38: 590-2.
10. Alster TS, Handrick C. Laser treatment of hypertrophic scars, keloids, and striae. *Semin Cutan Med Surg*. 2000; 19: 257- 292.
11. Perard GE, Nizel JL, Adant JP, et al. Tensile properties of relaxed excised skin exhibiting striae distensae. *J Med Eng Technol* 1999; 23: 69-72.
12. McDaniel DH. Laser therapy of stretch marks. *Dermatologic Clin* 2002; 20 (1): 497-506.
13. Bergfeld WF. A lifetime of healthy skin: implications for women. *Int J Fertil Womens Med*. 1999; 44(2): 83-95.
14. Heller D. Lumbar physiological striae in adolescence suspected to be non-accidental injury. *BMJ*. 1995; 311 (7007): 738.
15. Cohen HA, Matalon A, Mezger A, et al. Striae in adolescents mistaken for physical abuse. *J Fam Pract*. 1997; 45 (1): 84- 5.
16. Garcia HL. Dermatological complications of obesity. *Am J Clin Dermatol*. 2002; 3 (7): 497-506.
17. Karamfilov T, Eisner P. Sports as a risk factor and therapeutic principle in dermatology. *Hautartz*. 2002; 53 (2): 98-103.
18. Hor-Shai Y, Barak A, Taran A, Weisman A. Striae distensae of augmented breasts after oral contraceptive therapy. *Ann Plast Surg*. 1999; 42(2):193-5.
19. Strumia E, Varotti E, Manzato E, Gualandri M. Skin signs in anorexia nervosa. *Dermatology*. 2001; 203(4): 314-7.
20. Gupta M. Medroxyprogesterone acetate (Depo Provera) injections. Development of striae. *Br Fam Plan*. 2000; 26(2): 104-5.
21. Sheu HM, Yu HS, Chang CH. Mast cell degranulation and elastolysis in the early stage of striae distensae. *J Cutan Pathol*. 1991; 18: 410-16.
22. Hernandez-Perez E, Colombo- Chamier E, Valencia- Ibleff E. Intense pulsed light in the treatment of striae distensae. *Dermatol Surg*. 2002; 28: 1124-1130.
23. Zheng P, Lovker RM, Kligman AM. Anatomy of striae. *Br J Dermatol*. 1985; 112:185 –193.
24. Alster TS. Improvement of erythematous and hypertrophic scars by the 585 nm flashlamp pumped pulsed dye laser. *Ann Plastic Surg*. 1990; 31: 186-190.
25. Alster TS. Laser treatment of hypertrophic scars, keloids, and striae. *Dermatol Clin* 1997; 15:419-429.
26. Ash K, McDaniel DH. Current treatment of striae distensae with the 585-nm pulsed dye laser. In: Alster TS, Apfelberg DB(eds): *Cosmetic Laser Surgery, A Practitioner's Guide*, ed 2. New York, Wiley-Liss. 1999; 245-254.

27. McDaniel DH, Ash K, Zukowski M. Treatment of stretch marks with the 585-nm flashlamp-pumped pulsed dye laser. *Dermatol Surg*. 1996; 22: 332-37.
28. Nouri K, Romagosa R, Chartier T, et al. Comparison of the 585 nm pulse dye laser and the short pulsed CO₂ laser in the treatment of striae distensae in skin types IV and VI. *Dermatol Surg*. 1999; 25: 368-70.
29. Alster TS. Nonablative cutaneous laser resurfacing: A clinical and histologic analysis. *Lasers Surg Med*. 1999; 11:25.
30. Nehal KS, Lichtenstein DA, Kamino H, Levine VJ, Ashinoff R. Treatment of mature striae with the pulsed dye laser. *J Cutan Laser Ther*. 1999; 1(1):41-4.
31. Nouri K, Romagosa R, Chartier T, Bowes L, Spencer JM. Comparison of the 585 nm pulse dye laser and the short pulsed CO₂ laser in the treatment of striae distensae in skin types IV and VI. *Dermatol Surg*. 1999; 25(5): 368-70.
32. Sadick N, Weiss R, et al. Long term photoepilation using a broad-spectrum intense light source. *Arch Dermatol*. 2000; 136: 1336-40.
33. Raulin C, Schroeter C, Weiss R, Keiner M, Werner S. Treatment of port-wine stains with a noncoherent pulsed light source. A retrospective study. *Arch Dermatol*. 1999; 135: 679-83.
34. Weiss R, Goldman M, Weiss M. Treatment of poikiloderma of Civatte with an intense pulsed light source. *Dermatol Surg*. 2000; 26: 823-8.
35. Bitter P. Noninvasive rejuvenation of photodamaged skin using serial, full-face intense pulsed light treatments. *Dermatol Surg*. 2000; 26: 835-43.
36. Weiss JS, Ellis CN, et al. Topical tretinoin improves photoaged skin: A double-blind vehicle controlled study. *JAMA*. 1988; 259: 4.
37. Kang S, Kim KJ, Griffiths CEM, Wang TY, Talwar HS, Fisher GJ, et al. Topical tretinoin (retinoic acid) improves early stretch marks. *Arch Dermatol*. 1996; 132: 519-26.
38. Pribanich S, Simpson F, Held B, et al. Low dose tretinoin does not improve striae distensae: A double blind, placebo controlled study. *Cutis*. 1994; 15: 121-24.
39. Kettler KL, Fenske NA. Uses of vitamins A, C and E and related compounds in dermatology: A review. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 39 (4): 611-625.
40. Gilchrist BA. Treatment of photodamage with topical tretinoin: an overview. *J Am Acad Dermatol*. 1997; 36: 29-36.
41. Ditre CM, Griffin TD, Murphy GF, et al. Effects of alpha-hydroxy acids on photoaged skin: a pilot clinical, histologic and ultrastructural study. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 34: 187-95.
42. Griffin TD, Murphy GF, Sueki H, Telegan B, et al. Increased factor XIIIa transglutaminase expression in dermal dendrocytes after treatment with alpha-hydroxy acids: potential physiologic significance. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 34: 196-203.
43. Ash K, Lord J, Zukowski M, McDaniel DH. Comparison of topical therapy for striae alba (20 % glycolic acid / 0.05% tretinoin versus 20% glycolic acid/ 10% L- ascorbic acid). *Dermatol Surg*. 1999; 24: 849-856.
44. Morganti P, Palombo P, Fabrizi G, Paiorino M, Persechino S. Biweekly In-Office injectable treatment of striae distensae vs a long-term daily use of topical vitamin C. 2001; *J Appl Cosmetol*. 19: 107-112.
45. Deprez P. Easy peel for the treatment of stretch marks. *Int J Cosmetic Surg Aesthetic Derm*. 2000; 2:201-4.
46. Kunin A. Stretch marks. 2002; www.dermadoctor.com
47. Wierant F, Kozak W, Schramm W, Grunberger W. Attempt of preventive treatment of striae gravidarum using preventive massage ointment administration. *Wien Klin Wochenschr*. 1992;104 (2): 42-4.
48. Young GL, Jewell D. Creams for preventing stretch marks in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; 2: CD000066.

KRONİK FOLİKÜLİTLER VE ÇÖZÜMLERİ

Prof. Dr. Binnur Tüzün

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Folikülit, kıl folikülünün inflamasyonudur. İnflamasyon genellikle nötrofillerden oluşur. Nadiren eozinofilik folikülitte olduğu gibi eozinofiller; demodeks foliküliti ve akne nekrotikte olduğu gibi lenfositler görülebilir.^{1,2}

Elementer lezyon olarak papül veya püstül görülür.

İnfeziyöz nedenler bakteri, mantar veya virüs olabilir. İnfeziyon dışı nedenler, hiperhidroz, maserasyon, friksiyon, aşırı kilolu olmak, bazı ilaçlar kortikosteroidler ve halojenli bileşikler, kapalı uygulama, deri bakım bileşikler, yerel hidrokarbonlar (yağlar, katran) dir.

Eğilimi arttıran nedenler azalmış bağışıklığa bağlıdır.¹ Bu durumlar diyabet, AIDS,¹ maliniteler,³ sistemik veya yerel kortikosteroidler,⁴ immünosüpresif tedavi,³ elektron beam tedavisi,⁵ uzun süreli antibiyotik tedavisi, güneş ışığıdır.⁶ Mikozis fungoidesli bir hastada elektron beam tedavisi sonucu tüm gövdede yaygın demodeks foliküliti bildirilmiştir. Demodeks folikülörüm ve brevis aslında kıl diplerinde hastalık yapmaksızın yerleşirler. Bazen yüz bölgesinde akne rozasea ve perioral dermatite neden olabilirler. İmmün yetmezlik sonucu tüm gövdede hastalık yapması nadir bir olaydır.⁵ Uzun süre antibiyotik tedavisi sonucu gram (-) folikülit ve malessezia foliküliti görülebilir. Yaz aylarında güneşlenme sonrası başlayan folikülitler malessezia foliküliti olabilmektedir. Sistemik kortikosteroid tedavisi sonucu gelişen steroid aknesi yapılan çalışmalar sonucu malessezia foliküliti olarak değerlendirilmiş ve bu olgunun İtraknazol tedavisine klasik akne tedavisinden daha iyi yanıt verdikleri belirlenmiştir.⁴ Bir tinea infeksiyonunda yerel steroidlerin kullanılmasıyla gelişen tinea inkognita fungal folikülit olarak değerlendirilebilir. Ayrıca ayağında tinea pedisi olanlarda özellikle bayanlarda bacaklarda moçocchi granülomasi da görülebilir. Bu da nodüler bir fungal folikülittir.¹

Folikülit tipleri:¹

■ İnfeksiyöz

- Bakteriyel (Staflokok, gram negatif)
- Fungal (Dermatofit, Candida albicans, malessezia furfur)
- Viral (Herpes simpleks virüs)
- Parazitik (Demodeks folikülörüm)

■ İnflamatuar

- Folikülitis dekalvans
- Eozinofilik folikülit
- Akne inversa (perifolikülitis et suffoidens)

■ Mekanik

- Kronik irritatif (kamyon şoförleri, blue jeans, akne mekanika)
- Sauna foliküliti
- Psödofolikülitis barba
- Akne keloidalis
- Akne nekrotikans

Bu tipleri birbirinden ayırmak için püstülden yaymalar yapıp, Giemsa, Gram, Potasyum hidroksit preparatları hazırlamak çözüm olabilir. Gram boyası ile gram (+) kokları veya gram (-) çomakları görebiliriz. Bunlar nötrofillerle karışık olarak gözlenirler. Giemsa boyalı bir preparatta bol eozinofil görülmesi eozinofilik folikülit lehinedir. Giemsa preparatında çok nükleuslu dev hücreler gözlenirse herpetik folikülitten şüphelenilir.⁷ Potasyum hidroksitle (KOH) hazırlanan yaymada çift cidarlı spor ve kıvrılan bölmeli hifaların gözlenmesi *Malassezia furfur* lehinedir.⁴ KOH preparatında *Demodex folliculorum* veya *demodex brevis* de gözlenebilir. Bu durumda *demodex folliculiti* düşünülmelidir.⁵ Tanı metodlarından bakteri ve mantar kültürleri ve herpes simpleks antikorları da yardımcı metodlardandır. Direkt yaymada gözlenen bulgular histopatolojik incelemede de benzer şekilde saptanabilmektedir.^{1,2,6}

Tipik yerleşim yerleri:¹

Yüzde: Gram negatif folikülit, kandida foliküliti, herpetik folikülit, *Demodex folliculiti*.

Sakalda: Psödofolikülit barba

Ensedede: Akne keloidalis

Saçlı deride: Akne nekrotikans

Akne inversa

Folikülitis dekalvans

Gluteal bölgede: Kronik irritatif folikülit

Gram negatif folikülit uzun süre antibiyotik tedavisi alan akne vulgarisli kişilerde ağız, burun çevresinde yerleşen püstüller olarak ortaya çıkar. Bu tip I folikülittir. Tip II folikülitte (*proteus*) daha nodüler elemanlar görülür.⁸ Kandida foliküliti ağız çevresinde bir perleş enfeksiyonu ile beraber bulunabilir. Herpetik folikülit ise herpes labialisle beraber yüzde görülür.¹ Sakal bölgesine yayılmış hatta herpetik sikozis olarak isimlendirilen bir vaka bildirilmiştir.⁷ *Demodex folliculiti* yine en çok yüzde yerleşen bir folikülit tipidir. Ancak immüno-suprese hastalarda gövdede yaygın görülebilir.⁵ Sakalda kılların ters dönüp deri içine girmesiyle psödofolikülitis barba oluşur. Ensede papüller ve keloidlerle seyreden akne keloidalis tipik folikülitlerden oldukça farklıdır. Saçlı deride akne nekrotikans, akne inversa ve folikülitis dekalvans olabilir. Gluteal bölgelerde daha çok fazla oturma sonucu mekanik ve aşırı terlemeye bağlı olarak veya blue jean giyenlerde yine mekanik olarak kronik irritatif folikülit oluşmaktadır.¹

Eşlik Eden Hastalıklar:

Gram negatif folikülit: Ürogenital enfeksiyon⁸

Psödomonas folikülitinde: Mastit ve dış kulak enfeksiyonu.⁹

Herpetik folikülit: Herpes simpleks ve herpes zoster enfeksiyonu.⁷

Kandidal folikülit: Perleş.¹

Fungal folikülit: *Tinea pedis*.¹

Stafilokoksik folikülitte inflamme papül veya püstül görülür. Kaşıntılıdır. Ağrılı ve ekzoriye olabilir. Yaygın tutulmada ateş ve lenfadenopati görülebilir. Sistemik tedavide antibiyotikler kullanılır. Fakat hastalık atakları halinde devam edebilir. Burun veya perinede stafilokok taşıyıcılığı için bu bölgelerin temizlenmesi gerekir. Yerel tedavide aknedeki antibiyotik solüsyonları kullanılabilir. Gram (-) folikülit 2 tipte görülebilir. Tip I'de çok sayıda burun ve merkezde kalmak üzere yerleşirler. Tip II'de ise daha az sayıda derin nodüller yine aynı yerleşimdedirler. Gram (+) folikülitte hiçbir farkları yoktur. Sefalosporinler, Siprofloksasin, sistemik izotretinoin kullanılabilir.

Psödomonas folikülit: İnce kırmızı makül, papül, püstüller görülür. Kaşıntı vardır. Zamanla büyük abseler gelişebilir. Kendi kendini sınırlayabilir ve 7-10 günde kaybolabilir. Havuz, jakuzi, fizyoterapi havuzları veya sauna salonlarını klorlamak gerekmektedir.

Herpetik folikülit: Herpes labialisten traşla yaygınlaşabilir. Kaşıntılı foliküler vezikül ve püstüller bulunur. Püstüller zamanla erode olabilirler.

Kandidal folikülit perioral bir folikülitir. Sıklıkla perleşe beraber görülür. Altta yatan bir immün yetmezlik olabilir. Tedavisinde Flukonazole kullanılır.

Fungal folikülit: Kadınların bacaklarında nodüler şekilde görülür. Diğer adı Majocchi granülomudur. Antifungal tedavi gerekir.¹

Malassezia folikülit: Foliküler papül ve püstül görülür. Kaşıntı vardır. Akneden farkı komedon olmayışıdır. Tedavisinde oral ketakonazol ve İtrakonazol, yerel tedavide İmidazol ve Selenyum Sülfid kullanılabilir.¹⁰

Demodex folikülit: Akne rozaseaya benzer, yalnız daha püstülerdir. Tedavisinde Metronidazol kullanılır.

Folikülitis dekalvans, başlangıçta lokalize papül ve nodüller görülür. Eritem, cerahat, skuam ve krut görülür. Zamanla kel alanlar gelişir. Bunlar çevreye doğru püstüllerle yayılır. Kültür sonucuna göre sistemik antibiyotik verilebilir. Fakat sonuçlar geçicidir. Ağır vakalarda sistemik kortikosteroid verilebilir. Günlük 100-150 mg Dapson aylarca kullanılabilir. Burunda stafilokok taşıyıcılığı görülebilir. Yerel antihistaminikli steroidli losyonlar denenebilir.

Eozinofilik püstüler folikülit: Başlangıçta kaşıntılı papüller gözlenir. Bunlar ortadan iyileşen, etrafında püstüller olan polisiklik kenarlı plaklar oluştururlar. Hiperpigmentasyon bırakarak iyileşirler. Sistemik tedavide Dapson en iyi ilaçtır. Günlük 100-150 mg kullanılır. Sistemik kortikosteroid ve eritromisin veya diğer antibiyotikler kombine kullanılabilir. Bazı vakalarda nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar yararlı olabilir.

Akne inversa: Subkutan likenfeksiyon dejenerasyonundan dolayı subkutan sıvı dolu kitleler ele gelir. Deri krut ve skuamla doludur. Bastınca tüm kil foliküllerinden cerahat çıkabilir. Daha sonra güve yemiş görünümde sikatrisyel alopesi gelişir. Kronik tekrarlayıcı bir hastalıktır. Akut ataklarda 4-6 haftalık geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılır. 40-60 mg günlük prednizon tedavisi 3 haftada kesilir. Günde kilogram başına 1 mg izotretinoin 12-20 haftada iyi sonuç verebilir. Sikatrisli alanların cerrahi eksizyonu yapılabilir.

Akne nekrotik (nekrotizan lenfositik folikülit): Saçlı deri sınırında kaşıntılı papüller görülür. Papüller hızla krutlanır ve papülonekrotik olabilir. Varioliform bir sikatris bırakarak iyileşirler. Standart akne dozunda izotretinoin iyi sonuç vermektedir. Kortikosteroidler acil iyileşme sağlarlar. Yerel tedavide yerel kortikosteroidler ve benzoil peroksit bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Bacterial Diseases. Dermatology'de Eds. Braun Falco O, Plewig G, Wolf HH, Burgdorf WHC. Berlin, Springer, 2. Baskı, 1996; 127-244.
2. Vollmer R TMD. Demodex-associated folliculitis. Am J Dermatopathol 1996; 18: 589-591
3. Kapdağlı H, Öztürk G, Dereli T ve ark. Candida folliculitis mimicking tinea barbae. Int. J Dermatol. 1997; 36: 295-297
4. Hee-joon Y, Soon-Kevin L, Sooh Ja S ve ark. Steroid akne vs.. Pityrosporum folliculitis: the incidence of Pityrosporum ovale and the effect of antifungal drugs in steroid acne. Int. J Dermatol 1998; 37: 772-777
5. Nakagawa T, Sasahi M, Fujita K ve ark. Demodex folliculitis on the trunk of a patient with mycosis fungoides. Clin Exp Dermatol 1996; 21: 148-150
6. Archer-Dubon C, Icaza- Chivez ME, Crozco- Tapede R. An epidemic outbreak of malassezia folliculitis in three adult patients in an intensive care unit: a previously unrecognized nosocomial infection. Int J Dermatol 1999; 38: 453-456
7. Al- Dhafiri SAM, Molnari R. Herpetic folliculitis J Cutan med Surg 2002; 6: 19-22
8. Nevbert U, Jansen T, Plewig G. Bacteriologic and immunologic aspects. of gram- negative folliculitis a study of 46 patients. Int J Dermatol 1999; 38: 270-274
9. Silvestre JF, Bettloch M. Cutaneous manifestation due to psödomonas infection Int J Dermatol 1999; 38: 419-431
10. Faergemann J. Treatment of pityrosporum infection; Derm Therapy 1997; 3: 22-25

MİKÖZİS FUNGOİDESDE FOTOTERAPİ

Y. Gül Denli, Aydın Yücel, Selma Şönmezoğlu, Murat Durdu
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Deride patch, plak ve tümöral lezyonlarla seyreden, lenf nodu ve iç organ tutulumu da yapabilen derinin T hücreli lenfoması olan

Mikozis Fungoides Tedavisinde amaç:

- Hastalığı tamamen iyileştirmek,
- Hastalığın gidişini kontrol altına almak,
- Prognozu iyileştirmek,
- Klinik evrelerine göre en uygun tedavilerle uzun süreli remisyonlar sağlamak,
- Hastanın yaşam kalitesini yükseltmek,
- Temel prensip hastaya zarar vermemek olmalıdır.

Mikozis fungoidesde standart bir tedavi protokolü yoktur. Günümüzde hastanın yaşam süresini uzatacak etkili bir tedavi yöntemi henüz bildirilmemiştir. Çeşitli tedaviler değişik sürelerde remisyonlar sağlayabilirlerse de hiçbirisi küratif değildir. Ancak hastalığın erken evrelerinde uygulanan agresif tedaviler belki kür şansı doğurabilir.

Mikozis Fungoides Tedavisi

Erken evre (Evre IA, IB, IIA)

- Topikal steroidler
- Topikal kemoterapötikler (topikal HN2, BCNU)
- UVB Fototerapi, PUVA
- Elektron ışın radyasyonu, interferonlar, retinoidler

Geç evre (Evre IIB, IIB)

- Sistemik kemoterapötikler
- UVA-1 Fototerapi
- Fotoforez
- İyonize radyasyon
- Fotodinamik tedavi
- Kombine tedaviler

Güneş, aydınlık ve hayat vericiliği ile insanın varoluşundan buyana bilinen en büyük yıldızdır. Karanlık çağlarda hatta tarih başlamadan önce insanlar güneş'i tanrı yerine koymuş ve ona tapmışlardır. Olasılıkla, güneş olamadan karanlıklardan aydınlığa çıkılamayacağını düşünmüşlerdir. Bu nedendir ki insan vücudunun koruyucu en dış katmanı olan deri hastalıklarının tedavisinde daha uygarlık gelişmeden bile güneş ışığının yararlı olduğunu keşfetmişlerdir. Uygarlığın gelişimi ile eski insanların güneşin tedavi edici etkisi konusunda çok da yanılmadıkları saptanmış, psoriasis, mikozis fungoides gibi deri hastalıklarının tedavisinde fototerapi uygulanmaya başlamıştır.

Mikozis Fungoides Tedavisi - Erken Evre

Geniş Band UVB Fototerapi

Erken evre MF lezyonlarının tedavisinde 1950'li yıllardan beri uygulanan geniş band UVB fototerapi; patch ve erken plak evreli olgularda etkilidir. UVA'ya oranla azalmış sınırlı penetrasyonu nedeniyle infiltrate kalın plaklarda ve nodüler lezyonlarda etkisizdir. Etkisi, direkt lenfositotoksitesite yoluyla olmaktadır. Akut fototoksik reaksiyon gibi yan etki insidansı yüksektir. Topikal steroidlerle kombinasyonu ile hem semptomlar azaltılabilir hem de etkinlik artırılabilir. Yüksek relaps hızları

uzun süreli idame tedavisi ile azaltılabilir, ancak bilinen fotokarsinogenezis gibi riskleri göz önünde bulundurulmalıdır.^{1,2,3,4,5,6}

Dar Band UVB Fototerapi

Dar band UVB fototerapi patch, erken plak evrelerinde etkilidir. Yaygın ve infiltrate plaklarda kısmi yanıtlar alınabilir. Geniş band UVB fototerapiye göre daha etkili (lenfositotoksiste) ve daha iyi tolere (daha az eritem oluşumu, daha az iritasyon) edilir. Kabul edilebilir yan etki profili nedeniyle PUVA'ya alternatifir.^{1,2,3,6}

PUVA

Psoralen ve UVA'nın 1974'de uygulama alanına girmesi, 1976 yılında Gilchrist ve arkadaşlarının PUVA'nın özellikle mikozis fungoidesin erken dönemlerinde etkinliğini bildirmeleri, mikozis fungoides tedavisine yeni boyutlar kazandırmıştır.

Mikozis fungoideste PUVA, 8-MOP'un UVA ile fotoaktivasyonu sonucu oluşan fotoürünlerin direkt neoplastik hücreler üzerine fototoksik etkileri sonucu onların proliferasyonunu engelleyerek etkir.^{4,5,7,8,9,10,11,12,13}

PUVA tedavisi mikozis fungoidesin erken evrelerinde (IA, IB, IIA) endikedir.^{7,14} Primer tedavi olarak uygulanabilir. Tedavinin küratif olduğuna ilişkin kanıt yok ise de tedavi hastalığı yıllarca kontrol altına alabilir ve düşük UVA dozları ile tam ve uzun süreli remisyonlar sağlayabilir.

Mikozis Fungoides Tedavisi - İleri Evre

UVA'nın %60'ı dermise ulaşır. %1'inden azı subkutise penetre olur. UVA'nın bu sınırlı penetrasyonu nedeniyle derin dermise yerleşmiş neoplastik hücrelerin PUVA'dan etkilenmeleri az olmaktadır.

PUVA tedavisi mikozis fungoidesin ileri evrelerinde (evre IIB, III) tek başına palyatif etkilidir. Daha yüksek UVA dozları ve daha uzun süreli PUVA tedavisi ile kısmi cevaplar alınabilir. Ancak çoğu kez kombine tedavilere gereksinim duyulur.¹⁵ İleri evrelerde PUVA ile tek başına tedavi ile uzun süreli remisyonlar sağlanamaz. Ancak hastanın yaşam kalitesini artırabilir. Diğer tedavilerle kombinasyon yapılırsa belki yaşam süresini uzatabilir.

PUVA tedavisi Mikozis fungoidesin ileri evrelerinde çeşitli yöntemleri ile kombine edilebilir;

PUVA İle Kombine Tedaviler

- Mechlorethamine [Topikal nitrojen mustard (HN2)] + PUVA
- Elektron ışın radyasyonu (TSEBT) + PUVA
- Retinoid + PUVA (RePUVA)
- Ekstrakorporeal fotokemoterapi + PUVA
- PUVA + Radyoterapi
- PUVA + Kemoterapi
- İnterferon + PUVA

PUVA'nın tek başına tam etkileyemediği intertriginöz alanlara **Mechlorethamine [Topikal nitrojen mustard (HN2)] + PUVA** uygulanabilir.^{9,11,12,14,17}

İnfiltrate plak ve tümörlerde **Elektron ışın radyasyonu (TSEBT) + PUVA** uygulanabilir.^{11,12,13}

Antiproliferatif, immünomodülatör ve antineoplastik etkileriyle retinoidler PUVA'ya ilave edilebilir **[Retinoid + PUVA (RePUVA)]**.^{4,11,12,13,18,19}

Eritrodermik MF olgularında **Ekstrakorporeal fotokemoterapi + PUVA** uygulanabilir.²⁰

Bazı dirençli infiltratif plak, nodül ve tümörlerde PUVA ile beraber radyoterapi uygulanabilir **(PUVA + Radyoterapi)**.^{11,12}

İleri tümöral dönemde PUVA'ya topikal ya da sistemik kemoterapötikler ilave edilebilir **(PUVA + Kemoterapi)**.^{4,11,12}

Antiviral, antiproliferatif ve antitümöral etkili interferonlar PUVA ile kombine edilebilir **(Interferon + PUVA)**. Tek başına PUVA'ya yanıtın alınamadığı erken evrelerde uygulanabildiği gibi geç evrelerde de uygulanabilir.^{4,11,12,21,22,23,24,25,26}

Ekstrakorporeal Fotokemoterapi

Neoplastik hücrelerin fototoksik zedelenmesi dolaşımdan eliminasyonlarının sağlanması yoluyla etkiyen ekstrakorporeal fotokemoterapi, eritrodermik mikozis fungoides, Sezary sendromunda uygulanabilir.^{4,5,9}

Fotodinamik Tedavi

Plak evreli MF lezyonlarında etkilidir.²⁷

UVA-1 Fototerapi

Atopik dermatit, morfea gibi T lenfositlerinin rol oynadığı hastalıklarda etkinliği bilinen UVA-1 fototerapi, erken evrelerde (IA, IB) belirgin iyileşme sağlar. Deriyi infiltrate eden malign T hücrelerinin apoptozisine yol açarak etkir. Dalga boyu nedeniyle dokulara derin penetrasyonu nedeniyle infiltrate plaklar, nodüller ve tümöral lezyonlarda da etkilidir. Dermal kan damarlarında dolaşan atipik mononükleer hücreleri de etkiler. Nodüler lezyonlarda PUVA'dan daha etkilidir ve daha iyi tolere edilir.^{28,29}

Bu genel bilgiler ve bildirilen veriler ışığında;

Ç.Ü.T.F. Dermatoloji Anabilim Dalı Fototerapi Biriminde 13 yıllık takip ve tedavileri yapılan Mikozis Fungoides'li hastaların verilerinin analiz sonuçları aşağıdadır. Toplam hasta sayısı 83, erkek hasta sayısı 48(% 58), kadın hasta sayısı: 35 (%42), erkek/kadın hasta oranı 1.37, ortalama yaş: 48.8 (23-74), ortalama hastalık süresi 58.4 ay (0-240) idi.

UVB Uygulanan Olgular

Evre	Olgu Sayısı %	Ortalama Total UVB dozu (J/cm ²)	Ortalama seans sayısı	Tam yanıt (sayı, %)	Kısmi yanıt (sayı, %)	Minimal yanıt (sayı, %)	Cevap yok (sayı, %)
IA	2(50)	4.97	56.50	1(50)	1(50)	0	0
IB	2(50)	14.03	35.50	0	2(100)	0	0
Toplam	4	100.00	34.50	1(25)	3(75)	0	0

4 olguya geniş band UVB fototerapi uygulandı. Erken evreli olgular (IA, IB). IA evresindeki bir olguda tam yanıt alınırken bir olguda kısmi yanıt alındı. Tam yanıtın alındığı olguya idame tedavisi uygulandı. IB evresindeki iki olguda kısmi yanıtlar alındı. Kısmi yanıtların alındığı olguların tedavisine PUVA ile devam edildi.

Sadece PUVA Uygulanan Olgular

Evre	Olgu Sayısı %	Ortalama Total UVB dozu (J/cm ²)	Ortalama seans sayısı	Tam yanıt (sayı, %)	Kısmi yanıt (sayı, %)	Minimal yanıt (sayı, %)	Cevap yok (sayı, %)
IA	26(50)	149.70	48.40	25(96.15)	1(4.55)	0	0
IB	24(46.15)	159.68	49.08	21(87.50)	3(16.67)	0	0
IIA	2(3.85)	84.00	36.50	2(100)	0	0	0
IIB	2(100)	371.50	80	0	1(50)	0	1(50)
III	0	0	0	0	0	0	0
Toplam	54	151.81	48.25	48(92.30)	4(7.70)	0	0

54 olguya sadece PUVA uygulandı.

Özellikle hastalığın erken evresindeki olgularda sadece PUVA ile %96, %100'lere varan tam yanıtlar alındı. Tam yanıtların alındığı olgular ortalama 2 yıl süreli idame protokolünde izlendi.

Tümör evreli (IIB) sadece 1 olguda 371.50 joule, 80 seans sadece PUVA ile kısmi yanıt alındı. Bu da tümör evresinde tek başına PUVA'nın yetersizliğini göstermektedir.

İnterferon + PUVA Uygulanan Olgular

Evre	Olgu Sayısı %	Ortalama Total UVB dozu (J/cm ²)	Ortalama seans sayısı	Tam yanıt (sayı, %)	Kısmi yanıt (sayı, %)	Minimal yanıt (sayı, %)	Cevap yok (sayı, %)
IA	6(24.00)	137.42	47.17	6(100)	0	0	0
IB	13(52.00)	166.07	45.15	12(92.30)	1(7.70)	0	0
IIA	2(8.00)	100.00	34.50	2(100)	0	0	0
IIB	2(8.00)	173.25	44.40	1(50)	1(50)	0	0
III	2(8.00)	285.75	65.00	0	1(50)	0	1(50)
Toplam	25	164.06	46.32	20(80.00)	3(12.00)	1(4.00)	1(4.00)

83 olgudan 25'ine PUVA'ya ilave IFN- α uygulandı.

Haftada 3 kez 3 milyon ünite (9 milyon ünite/hafta) subkutan IFN- α 'nın PUVA'ya ilavesi ile ortalama 12 haftada özellikle erken evrelerde %100'lere varan yanıtlar alındı. Ancak bu kombinasyon daha önceleri tek başına topikal tedavilere ya da PUVA'ya cevabın alınmadığı olgulara uygulandı. İyileşen olguların idame tedavisine PUVA ile devam edildi.

İİB evresindeki 2 olgudan 1'inde tam yanıt, 1'inde kısmi yanıtın tek başına PUVA'ya göre daha düşük UVA dozu ile elde edilmesi, bu kombinasyonun antitümör etkisinin PUVA ile artacağını göstermektedir.

On üç yıllık gözlemlerimize göre;

PUVA tedavisi uygulanan 1 olguda toksik hepatit ve 2 olguda katarakt gelişimi dışında uzun vadede neoplazi gelişimi gibi yan etkiler gözlenmedi. PUVA + İnterferon tedavisi uygulanan olgularda grip benzeri durum, karaciğer fonksiyon testlerinde geçici yükselme dışında ciddi bir yan etki gözlenmedi.

On üç yıllık takip süresince nüks eden olgu sayısı 14 (%16.86), sadece PUVA uygulanan olgularda nüks oranı 9 (%10.84), PUVA + IFN uygulanan olgularda nüks oranı 5 (%6.02), ölen olgu sayısı 5 (%6.02) idi.

Geniş band UVB fototerapinin hastalığın erken evrelerinde tam iyileşmeye yol açtığı gözlenmiştir. Yanıt alınamayan olgularda PUVA'ya geçilebilir. Mikoziş Fungoides'li olguların özellikle erken evreli olanlarının PUVA ile tedavileri sonucu uzun süreli remisyonda kalmaları sağlandı. Düşük doz IFN- α + PUVA kombinasyonunun tek başına topikal tedavilere ya da PUVA'ya cevabın alınmadığı erken evrelerde etkili olduğu gibi geç evrelerde de etkili olabileceği gözlemlendi.

Kliniğimizde RePUVA uygulayamama nedenimiz; RePUVA ile elde edilen yanıtların PUVA ile benzer olması, remisyon sürelerinin her iki tedavi ile aynı oluşu. Çukurova yöresinde hastaların büyük bir grubunda genetik ve beslenme gibi faktörlerden dolayı lipid düzeylerinin yüksekliği idi.

Kliniğimizde topikal HN2 + PUVA uygulayamama nedenimiz; ilaç temininde güçlük, uygulama ve hazırlama zorluğu, kontakt sensifizasyon riski, deri malignitesi riski nedeniyle idi.

PUVA + Radyoterapi, PUVA + Kemoterapiyi fazla uygulayamama nedenimiz; kliniğimize başvuran olguların çoğunun erken evreli olgular olması, geç evreli olguların tedavilerinin Onkoloji Bilim Dalı tarafından düzenlenmesi idi.

Kaynaklar

1. Clark C, Dawe RS, Evans AT, Lowe G, Ferguson J; Narrowband TL-01 Phototherapy for patch-stage mycosis fungoides. Arch Dermatol 2000; 136: 748-752.
2. Hofer A, Carroni L, Kerl H, Wolf P; Narrowband (311-nm) UV-B therapy for small plaque parapsoriasis and early-stage mycosis fungoides. Arch Dermatol 1999; 135: 1377-1380.
3. Diederer PVMM, van Weelden H, Sanders C.J.G, Toonstra J, van Vloten WA; Narrowband UVB and psoralen-UVA in the treatment of early-stage mycosis fungoides: a retrospective study. J Am Acad Dermatol 2003; 48: 215-219.

4. Odom RB, James WD, Berger TG: *Andrews' Diseases of the Skin Clinical Dermatology*. Ninth Edition, Philadelphia, London, WB Saunders Company, 2000: 918-942.
5. Heald PW, Edelson RL: Cutaneous T Cell Lymphomas. *Dermatology In General Medicine*. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB. Fifth ed. USA, St Louis, McGraw-Hill Company, 1999; 1227-1250.
6. Fung MA, Murphy MJ, Hoss DM, Grant-Kels JM: Practical evaluation and management of cutaneous lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 325-357.
7. Derli YG, Baba M, Acar MA, Karakaş M, Uslular C, Memişoğlu HR: Treatment of mycosis fungoides with PUVA. 8th congress of the European Academy of Dermatology and Venereology. Amsterdam. Abstracts. 1999; 313.
8. Danno K: PUVA therapy: current concerns in Japan. *Journal of Dermatological Science* 1999; 19: 89-105.
9. Mackie RM: Cutaneous Lymphomas and Lymphocytic Infiltrates. *Textbook of Dermatology*. Ed: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM. Sixth Edition, USA, Blackwell Science, 1998; 2373-2402.
10. British Photodermatology Group: British photodermatology group guidelines for PUVA. *Br J Dermatol* 1994; 130: 246-255.
11. Zackheim HS: Cutaneous T cell lymphoma: Update of treatment. *Dermatology*. 1999; 199: 102-105.
12. Jörh B, Kerl H, Thiers BH, et al: Therapeutic approaches in cutaneous lymphoma. *Dermatologic clinics*. 1994; 12(2): 433-441.
13. Holloway KB, Flowers FP, Ramos-Caro FA: Therapeutic alternatives in cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 367-378.
14. Molin L, Thomsen K, Volden G, Groth O: Photochemotherapy (PUVA) in the pretumour stage of mycosis fungoides: A report from the Scandinavian mycosis fungoides study group. *Acta Dermatovener (Stockh)* 1980; 61: 47-51.
15. Molin L, Thomsen K, Volden G, Groth O: Photochemotherapy (PUVA) in the tumour stage of mycosis fungoides: A report from the Scandinavian mycosis fungoides study group. *Acta Dermatovener (Stockh)* 1981; 61: 52-54.
16. Demierre MF, Foss FM, Koh HK: Proceedings of the international consensus conference on cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) treatment recommendations. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1997; 36: 460-466.
17. Monk BE, Vollum DI, Du Vivier AWP: Combination topical nitrogen mustard and photochemotherapy for mycosis fungoides. *Clinical and Experimental Dermatology*. 1984; 9: 243-247.
18. Thomsen K, Hammar H, Molin L, Volden G: Retinoids plus PUVA (RePUVA) in mycosis fungoides, plaque stage. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1989; 69: 536-538.
19. Serr F, De Simone C, Venier A, Rusciani L, Marchetti F: Combination of retinoids and PUVA (RePUVA) in the treatment of cutaneous T cell lymphomas. *Curr Probl Dermatol* 1990; 19: 252-257.
20. Oziemski MA, Rockman SP, Marks DI, Green MD, Varigos GA, Fox RM: Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Complexity of objective evaluation. *Int J Dermatol* 1991; 30: 814-817.
21. Sileni VC, Bononi A, Fornasa CV, Soraru M, et al: Phase II trial of interferon- β -2a plus psoralen with ultraviolet light A in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 2002; 95: 569-575.
22. Roenigk HH, Kuzel TM, Skoutelis AP, Springer E, et al: Photochemotherapy alone or combined with interferon alpha-2a in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 1990; 95: 198-205.
23. Delpuget-Berlin N, Bernand P, Bedena C, et al: Combination of local PUVA therapy and interferon alpha-2a in the treatment of tumoral stage mycosis fungoides. *Dermatology* 1996; 193: 74-75.
24. Kuzel TM, Gilyon K, Springer E, Variakojis D, et al: Interferon alpha-2a combined with phototherapy in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 203-207.
25. Olsen EA, Rosen ST, Vollmer RT, Variakojis D, et al: Interferon alpha-2a in the treatment of cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 395-407.
26. Stadler R, Otte H-G, Luger T, Henz BM, et al: Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon alpha-2a plus acitretin versus interferon alpha-2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II. *Blood* 1998; 92: 3578-3581.
27. Özdemir F: Fotodinamik tedavi. *TÜRKDERM* 1999; 33(3): 137-148.
28. Plettnerberg H, Stege H, Megahed M, Ruzicka T, et al: Ultraviolet A1 (340-400 nm) phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41(1): 47-50.
29. Zane C, Leail C, Airo P, Panfilis GD, Pinton PC: "High-dose" UVA1 therapy of widespread plaque-type, nodular, and erythrodermic mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(4): 629-633.

ATOPIK EKZEMADA FOTOTERAPİ

Prof. Dr. Ayşen Karaduman

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Atopik dermatitin tedavisinde tatmin edici bir yaklaşım yoktur. Özellikle geleneksel tedavilere yanıtız veya yanıtın az olduğu şiddetli atopik dermatite tedavi oldukça güçlük oluşturmaktadır. Topikal kortikosteroidlerin uzun süre kullanılmaları aynı zamanda sistemik kortikosteroid, siklosporin, azatioprin gibi immünsüpresif tedaviler şiddetli kutanöz ve sistemik yan etkilere yol açmaktadır. Bu nedenle çocuk hastalarda daha az olmak üzere birçok genç erişkin atopik dermatitli hastada tedavi oldukça güçlük oluşturmaktadır. Bu güçlükler, araştırmacıları tedavide yeni arayışlar içine girilmesine itmiştir. Atopik dermatitin tedavi alternatifi olarak UVA, UVB, kombine UVA/UVB, fotokemoterapi (PUVA) gibi fototerapötik yöntemler mevcuttur. UV ışınlarının AD'li hastalarda yararlı etkilerinin olduğu yıllardan beri bilinmekteydi. 1929'de Alman Dermatolojist Buschke AD'te deniz ikliminin olumlu etkilerini saptamış 1940'da Lomhold ve Norrlind AD'li hastaların yaz mevsiminde iyileştikleri sonucuna varmışlardır. 1948'de Nexman ilk kez AD'li hastalarda fototerapinin etkinliğini sistematik olarak değerlendirerek karbon arklı lambalar kullanarak bir çalışma gerçekleştirmiştir. Atopik dermatitin tedavisinde fototerapi için tayin edilmiş ışın yayan modern floresan lambaları 1970'li yılların sonundan itibaren günümüze kadar kullanılmagelmıştır. Son beş yıl esasında fototerapi alanında birkaç yeni fototerapötik tedavi modeli ortaya çıkmıştır. Bunlar; UVA1 ve 311nm. UVB (dar-band UVB)'dir.

Böylece dermatologlar, hastalarının klinik durumuna göre farklı spektrumlu fototerapötik yöntemlerden birini seçebilir. Bu yöntemler seçilirken patogenetik mekanizmalar göz önünde bulundurulmalıdır.

Atopik Dermatitin Patogenezi

AD İnhalan allerjenelere karşı gelişen T- hücre aracılı immün bir cevaptır. AD'de lezyonel deride bulunan yardımcı T hücrelerinden salınan sitokinler atopik dermatitin oluşumunda ve devamında rol oynarlar. Hastaların derisinden eksprese edilen sitokin profilii hastalığın bulunduğu döneme bağlıdır. AD'in patogenezi iki-faz modeli ile açıklanabilir. Klinik olarak görünür deri lezyonlarının olmadığı başlangıç fazı Th2-benzeri inflamatuvar cevapla karakterizedir. Daha sonra ekzamatöz faz denilen klinik olarak ekzamanın hakim olduğu ikinci fazda interferon-gama denilen Th1-benzeri sitokin lezyonların oluşumundan sorumludur. AD'de terapötik yaklaşımlar bu iki faz modeline dayanır. Hastalığın başlangıç fazındaki yaklaşım daha çok profilaktiktir. Ekzamatöz fazına yönelik fototerapi yöntemleri semptomları azaltmaya yöneliktir. Bu tedaviler lezyonel derideki interferon gama düzeyini azaltmaya yöneliktir.

Akut hastalıkta ve hastalığın alevlendiği şiddetli dönemde kısa süreli tekli potent fototerapi yöntemleri, kronik formda ise daha uzun süreli kombine fototerapi yöntemleri uygulanır.

Atopik Ekzemada Fototerapi

UVA ışınlarının atopik dermatitdeki etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte langerhans hücrelerinin sayısını azalttıkları ve onların bozulmuş fonksiyonlarını düzelteren bir immünoljik etkiye sahip oldukları gösterilmiştir. Ayrıca UV ışınlarının mast-hücre aracılı ödemli azalttıkları gösterilmiştir. Atopik dermatitli hastalarda UV tedavisinden sonra serum interferon düzeylerinin artmış olduğunun gösterilmesi, immünomodülatuar fonksiyonları olduğu bilinen interferonun, geç tip hipersensitiviteyi inhibe ederek etki gösterdiğine işaret etmektedir. Ayrıca UV ışınlarının, atopik dermatitin patogeneğinde rol oynadığı bilinen, stafillokokus aureus ve pityrosporum orbikulare'yi inhibe ederek antimikrobiyal etkileri olduğu öne sürülmektedir. Bir diğer etki ise: UV ışınları, stratum korneumun kalınlaşmasına yol açarak antijenlerin deriye girişinin azalmasına neden olmakta ve böylece ekzematöz reaksiyonların önlenmesini sağlamaktadır. Akut ve şiddetli atopik dermatitte psoralen UVA ve yüksek-doza UVA1 tedavisi kortikosteroid tedavisine alternatif ve tek tedavi yöntemi olarak uygulanabilir. Geniş-band UVB, kombine UVA/UVB, dar-band UVB, geniş-band UVA ve düşük doz UVA1 tedavileri ve orta derecede şiddetteki AD'de etkilidirler. Bu tedaviler topikal kortikosteroid ihtiyacını azaltmak için kombine olarak da kullanılabilirler.

UVA/UVB Fototerapisi

Ultraviyole ışınlarının Atopik dermatitte etkili olduğunun gösterilmesi üzerine ilk kez Falk ve arkadaşları 106 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada kombine tedavinin her iki ışının tek başlarına verilmesinden daha etkili olduğunu ortaya koymuşlardır.

Jekler ve Larko UVB fototerapisinin plasebodan daha etkili olduğunun gösterildiği bir diğer çalışmada ise yüksek doz UVB (0.8MED) ile orta doz UVB'nin (0.4MED) etkinlik bakımından eşit olduğunu ortaya koymuşlardır. Aynı otörler klinik skorlama sistemi ile gerçekleştirdikleri karşılaştırmalı bir çalışmada ise kombine UVA/UVB tedavisinin geniş band UVB'den istatistiksel olarak daha etkili olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada hastaların aynı zamanda topikal kortikosteroid kullanmalarına izin verilmiş. Haftada 3 kez 8 hafta süre ile UVB-MED dozunda ışınlanmışlardır. UVA'nın UVB etkisini arttırıcı özelliği ve UVA/UVB kombine tedavisinin daha az iritasyon özelliğinin olması gibi gözlemlere dayanılarak AD'li hastalarda UVA/UVB tedavisinin UVB tedavisinden üstün olduğu söylenebilir.

DAR-BAND UVB Tedavisi

Dar-band UVB orta-şiddetli psoriasisde oldukça etkili bir fototerapötik yöntemdir. UVA ışınlarının uzun süreli etkileri sonucu artan deri kanseri riski ve tedavi sonuçlarının psoriasisdeki kadar iyi olmaması dikkatlerin UVB tedavisine yoğunlaşmasına neden olmuştur. Yan etkileri daha az ve immünomodülatuar etkisi geniş-band UVB ve PUVA'dan daha güçlüdür. Bir çok açık, kontrolsüz çalışmada dar-band UVB'nin kronik-şiddetli erişkin atopik ekzemasında iyileşme sağladığını göstermiştir. Ancak AD'de fototerapi tedavisi (özellikle UVA) alan hastaların birçoğu kaşıntı ve sıcak nedeni ile terlemeden yakınmaktadırlar. George ve arkadaşları 311nm UVB tedavi ünitesinin içine soğutma sistemi yerleştirerek, 50 TL-01 (100-W) lambaları kullanarak, 5mW/cm² ve tedavi süresi maksimum 10 dakika olacak şekilde bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Kronik orta-derecede şiddetli AD'li hastaların fototerapi öncesi 12 hafta potent kortikosteroid vererek

izlemişler daha sonra 12 hafta fototerapi uygulayıp, fototerapi sonrası 24 hafta izlemişlerdir. 311nm UVB tedavisinin başlaması ile hem total klinik skorda azalma ve hemde kortikosteroid kullanımında azalma gözlenmiştir. Bu olumlu etkiler hastaların çoğunda tedaviden sonraki 6.aydada devam ettiği gözlenmiştir. Bu çalışma AD'li hastaların uzun dönem iyileşme sağlayan bir fototerapi seçeneği olduğunu göstermektedir. Peacock ve arkadaşları AD'de dar-band UVB'nin etkili olduğunu destekler bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Reynolds ve arkadaşları orta ve şiddetli atopik dermatitli erişkin hastalarda dar-band UVB ve geniş-band UVA fototerapisini normal görünür ışıkla karşılaştırmak amacıyla çift kör kontrollü randomize bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışma sonucunda dar-band UVB ve geniş-band UVA fototerapisinin görünür ışıktan üstün olduğunu, dar-band UVB tedavisinin ise hastalığın yaygınlığı ve kaşıntıyı azaltmada UVA'da daha etkin olduğunu ortaya koymuştur. Psoriasisde dar-band UVB'nin karsinogenik etkisinin psoralen fotokemoterapisinden daha az olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak atopik ekzemalı hastalarda dar-band UVB'nin güvenilirliğinin ispatlanması için uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Diğer taraftan 311nm UVB tedavisi UVA1 tedavisini takiben uygulanabilecek iyi bir idame tedavisi yöntemi olduğu söylenebilir. AD'in akut ve şiddetli alevlenmelerinin olduğu başlangıç fazında UVA1 fototerapisini takiben 311nm UVB ile idame tedavisi uygulanır.

PUVA Fototerapisi

Sistemik fotokemoterapi UVA ışınlarının oral psoralenlerle birlikte verilmesi tedavisidir. PUVA 35 yıldan beri atopik dermatit dahil bir çok deri hastalığının tedavisinde kullanılan oldukça etkili bir tedavi yöntemidir. 1988 ve 1993'de Atherton ve Sheehan şiddetli ve diğer tedavilere yanıtız hastalarda PUVA kullanmışlar. Yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen semptomları azaltmak amacıyla bu hastalıktan şiddetli etkilenenlerde önerilebileceğini ortaya koymuşlardır. Ancak PUVA'nın bu hastalıkta kullanılmasının belirgin dezavantajlarının olduğunu bilinmesi gerekir. Psoriasisdeki PUVA tedavisi ile kıyaslandığında AD'de lezyonların temizlenmesi için gerekli gerçek tedavi sayısı daha fazladır. Daha da önemlisi; PUVA tedavisi topikal kortikosteroidlerle kombine edilmezse veya birkaç yıldan fazla uzun aralıklarla idame ettirilmezse rebound oluşabilir. PUVA'nın uzun-süreli kullanımında AD'li hastaların relatif olarak genç yaşta olmaları göz önünde bulundurulması gerekli bir durumdur. Son yıllarda bir çok yayında PUVA'nın uzun-süreli kullanımında başta malign melanom olmak üzere deri kanseri oluşumu riskini arttırdığı bildirilmektedir. Ayrıca katarakt, bulantı gibi sistemik etkilere yol açar. Bu nedenlere bağlı olarak PUVA'nın AD'de kullanımı sınırlıdır. Hastalığın şiddetli alevlenmelerine yaklaşımda topikal glukokortikoidlere veya UVA1'e alternatif gibi görünmemektedir.

UVA-1 Fototerapisi

UVA1'in terapötik etkinliği ilk kez 1992'de Krutmann ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Bu çalışmada AD'in akut, alevlenme dönemlerinde, UVA1 130 J/cm² (yüksek doz UVA-1) günde tek doz, ardışık 15 gün süre ile uygulanmış ve bu tedavi UVA/UVB kombine tedavisi ile karşılaştırılmıştır. Nemlendiriciler dışında ek tedavi önerilmemiştir. Hastalık şiddeti ve topografik skorlamayı içeren bir klinik skorlama sistemi kullanılmış. UVA-1'in etkinliğini değerlendirmek için objektif bir parametre olarak AD'in şiddetini gösteren serum eozinofilik katyonik protein (EKP) düzeyleri bakılmıştır. Konvansiyonel UVA/UVB tedavisi ile kıyaslandığında 6.ve 15. UVA-1 tedavisi

sonrasında klinik skorlarda belirgin bir fark gözlemlenmiştir. Benzer şekilde serum EKP düzeyleri UVA-1 tedavisi sonrası UVAB'a göre belirgin bir şekilde azalmıştır. Bu çalışma UVA-1'in AD'in akut dönemi ve şiddetli alevlenme dönemlerinde monoterapi kullanılabilecek bir tedavi modeli olduğunu gösteren ümit veren bir ön çalışma olduğunu göstermiştir. Daha sonraki yıllarda bu orijinal çalışmayı destekleyen açık ve kontrolsüz pek çok çalışma yapılmıştır. Ancak bu çalışmada AD'in akut dönem tedavisinde altın standart olan kortikosteroidlerle karşılaştırma yapılmamıştır. Daha sonra 53 hastalık, randomize, çok merkezli bir çalışmada UVA-1 (130 J/.günde 1 kez, 10 gün), flukortolon (10gün /günde bir kez),ve UVA/UVB(günde bir kez, MED-bağlı doz, 10 gün) kombine tedavisi ile karşılaştırılmıştır. Tedavi sonunda UVA-1 ve topikal kortikosteroid uygulanan gruptaki hastaların klinik skorlarında ve serum eozinofilik katyonik protein seviyelerinde belirgin bir azalma gözlenirken UVA/UVB kombine tedavisi uygulanan grupta ne klinik skorda ve nede EKP düzeylerinde azalma olmuş. Bu çalışmaya dayanılarak UVA-1'in AD'in akut döneminde kortikosteroidlere alternatif olarak kullanılabilineceği sonucuna varılabilir. UVA-1 tedavisi bu ışına duyarlı ve polimorf ışık erüpsiyonu olan hastalarda uygulanmamalıdır. Bu tür hastalar tedavi başlangıcında provakasyon testi ile tespit edilerek çalışma dışı bırakılmalıdır. UVA'in insanda melanom oluşturma riski henüz bilinmiyor. Bu nedenle UVA-1 hakkında bir çok şey öğrenene kadar kullanımı şu şekilde sınırlandırılmalıdır; 1) kullanımı akut ve alevlenme dönemleri ile sınırlı olmalıdır 2) bir tedavi siklusu 10-15 uygulamayı geçmemelidir 3) senede bir defadan fazla tekrarlanmamalıdır 4) 18 yaşın altındaki AD' de kullanılmamalıdır.

UVA-1'in etkinliğinin doza bağlı olup olmadığı tartışmalıdır. Yüksek doz UVA-1'e benzer olarak orta-doz UVA-1 tedavisinde UVA/UVB kombine tedavisinden üstün olduğu öne sürülmektedir. Simon ve arkadaşları düşük doz UVA-1 ile yüksek doz UVA-1 tedavisini karşılaştırmıştır. Bu açık çalışmada yüksek doz UVA-1 (130J/ cm²) protokolünün, orta doz UVA-1 (50J/ cm²) protokolünden üstün olduğu, buna karşılık orta doz rejiminin düşük doz (20J/ cm²) rejiminden üstün olduğu gösterilmiştir. Kowalick ve arkadaşları yaptıkları çalışmada orta doz rejiminin düşük doz tedavi rejiminden daha etkili olduğunu desteklemişlerdir. Jekler UVA/UVB kombine tedavisinin düşük doz tedavi rejiminden daha etkili olduğunu daha önceki çalışmasında ortaya koymuştur. Düşük doz tedavisi konvansiyonel fototerapi yöntemlerine alternatif olarak önerilemez. Ancak orta doz ve yüksek doz rejimlerinin konvansiyonel tedaviye göre daha avantajlı olduğu söylenebilir. Ancak yine de optimal terapötik cevap için yüksek doz tedavi rejimi gerekli olabilir. AD'de UVA-1'in terapötik etkinliğinden sorumlu fotoimmünolojik mekanizmaların anlaşılması UVA-1'in etki mekanizmalarının aydlatılmasında önemli mesafeler kaydedilmesini sağlamıştır. Çalışmalar UVA-1'in AD'li hastaların lezyonel derilerindeki interferon-gama ekspresyonunu azaltma yeteneğine sahip olduğunu göstermiştir. AE'da interferon-gama ekspresyonunun azalması UVA-1 radyasyonunun dermal infiltrattaki Th1 hücreleri üzerine direk etkisi sonucu olmaktadır. UVA-1 fototerapisi deriyi infiltre eden T hücrelerindeki apoptozisi stimüle eder. Apoptoz ile inflamatuvar infiltratın fedrici olarak azalmasına yol açar ve böylece deri lezyonları düzelir.

Sonuç

Akut ve şiddetli atopik ekzemada;

- PUVA
- Yüksek-doz UVA-1

Bu tedavi yöntemleri monoterapi ve glukokortikoidlere alternatif olarak tercih edilmelidir. PUVA sadece orta şiddetdeki hastalıkta değil aynı zamanda akut eritrodermik formlarında da etkilidir. UVA-1'in AE'daki etki modeli semptomatik ve antieksamatözdür. Ancak daha uzun tedavi süresi gerektirmesi ve bu nedenle uzun dönem yan etkileri ve dezavantajları gözönünde bulundurulmalıdır.

UVA-1 tedavisi ise glukokortikoidlere alternatif ve kısa sürede yüksek semptomatik etkisi bakımından iyi bir yöntem gibi görünüyor ancak özel ekipman gerektirmesi, birçok merkezde hale hazırda bulunmaması ve uzun dönem yan etkilerinin henüz bilinmemesi tedaviyi seçerken temkinli olunmasını gerektirir.

Kronik-orta şiddetli atopik ekzemada:

- 311-nm UVB
- UVA/UVB
- Düşük doz UVA-1
- Geniş-band UVA
- Geniş-band UVB

Ultraviyole radyasyonunun bu formları tek tedavi yöntemleri olarak değil glukokortikoidlerle kombine ve onların yan etkilerini azaltmayı amaçlar. Etkisi semptomlara ve ekzamatöz lezyonların giderilmesine yöneliktir. Ayrıca bu yöntemlerin hepsi idame tedavisinde kullanılabilirler. Dar-band UVB'nin uzun dönemde remisyon sağlayan bir tedavi yöntemidir. Ayrıca akut dönemde UVA-1 tedavisi sonrası idame tedavisinde önerilebilecek bir yöntemdir.

Kaynaklar

1. Abeck D, Schmidt T, Fesg H et al. Long-term efficacy of medium-dose UVA1 phototherapy in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 254-7.
2. Atherton DJ, Carabott F, Glover MT, Hawk JM. The role of psoralen photochemotherapy (PUVA) in the treatment of severe atopic eczema in adolescents. *Br J Dermatol* 1988; 118: 179-5.
3. Collins P, Ferguson J. Narrow-band (TL01) UVB air-conditioned phototherapy for atopic eczema in children. *Br J Dermatol* 1995; 133: 653-4.
4. George SA, Bilsland DJ, Johnson BE, Ferguson J. Narrow-band (TL01) UVB air-conditioned phototherapy for chronic severe adult atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1993; 128: 49-56.
5. Grudman-Kollmann M, Behrens S, Podda M et al. Phototherapy for atopic eczema with narrow-band UVB. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 995-7.
6. Hudson-Peacock MJ, Diffey BL, Farr PM. Narrow-band UVB phototherapy for severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1996; 135: 332.
7. Jekler J, Larkö O. UVB phototherapy of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1988; 119: 697-705.
8. Jekler J, Larkö O. Combined UVA-UVB versus UVB phototherapy for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 49-53.
9. 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.
10. Kobyletzki G, Pieck C, Hoffmann K, Freitag M, Altmeyer P. Medium-dose UVA1 cold-light phototherapy in the treatment of severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 931-7.
11. Kowatzick L, Kleinhenz A, Weichenhal M, Ring J. Low-dose versus medium dose UVA1 treatment in severe atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1995; 75: 43-5.
12. Krutmann J, Czech W, Diepgen TL et al. High-dose UVA1 therapy in the treatment of patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 225-30.
13. Krutmann J, Diepgen TL, Luger TA et al. High-dose UVA1 therapy for atopic dermatitis: Results of a multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 589-93.
14. Krutmann J. Phototherapy for atopic dermatitis. *Clinical and Experimental Dermatology* 2000; 25: 552-58.
15. Reynolds NJ, Franklin V, Gray JC et al. Narrow-band ultraviolet B and broad-band ultraviolet A phototherapy in adult atopic eczema: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 2012-16.
16. Tzaneva S, Seeber A, Schwaiger M et al. High-dose versus medium-dose UVA1 phototherapy for patients with severe generalized atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 503-7.

LOKAL FOTOKEKEMOTERAPİ

Prof. Dr. Şebnem Özkan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Binlerce yıl önce eski Mısır ve Hindistan'da derinin beyaz lekeleri için (vitiligo) güneş ışığı ile birlikte doğal psoralen içeren çeşitli bitkisel ekstraktlar, tohumlar ve bitki parçalarının (örneğin ammi majus, psoralea corylifolia) yerel olarak kullanıldığı bilinmektedir. 1948'de El Mofty ve 1953'de Lerner'in yerel ve oral psoralenlerin kullanımıyla ilgili yüz güldürücü sonuçları ortaya koymasından sonra hızla gelişen fotokemoterapi, günümüzde başta psoriasis olmak üzere çok geniş bir yelpaze içinde çeşitli dermatozlarda kullanım alanı bulmaktadır.

Bilindiği gibi psoralen'ler; çeşitli bitkilerden elde edilen ve sentetik geliştirilmiş linear furokumarinlerdir. Halen üç formu dermatozlarda kullanılmaktadır;

1. 8-Metoksipsoralen (8-MOP); oral ve lokal en yaygın kullanılan psoralendir.
2. 5-Metoksipsoralen (5-MOP); oral kullanımda 8-MOP'dan daha az gastrointestinal yakınmalar oluşturur.
3. 4,5',8-trimetilpsoralen; Trioksisalen (TMP); lokal banyo PUVA'da kullanılmaktadır.

Psoriasisde ilk çalışmalar 8-MOP yerel uygulamalarıyla ilgili olmuştur. Uygulamaların zor ve zaman alıcı olması, şiddetli fototoksik eritem ve vezikülasyonların, hiperpigmentasyonların gelişmesi gibi çeşitli dezavantajlar nedeniyle daha sonra sistemik kullanım gündeme gelmiştir. Ancak bazen oral PUVA tedavisinin; erken dönemde şiddetli yanıklar, masif sitokin salınımına bağlı olabilen ateş, kırıklık, kaşıntı, yanma hissi gibi sistemik şiddetli fototoksikite bulguları, bulantı, kusma gibi gastrointestinal bulgular, uzun dönemde katarakt gelişimi ve ilaç etkileşimleri gibi sistemik yan etkileri nedeniyle kullanımı kısıtlanabilmektedir.¹ Bu bağlamda etkin ve sistemik yan etkileri az yöntem arayışları, aynı derecede ışık duyarlılığı oluşturabilen çeşitli yerel uygulamaları tekrar gündeme getirmiştir.

Psoralenlerin banyo yada krem şeklinde yapılan yerel uygulamaları çeşitli avantajlar getirmektedir;

1. Banyodan sonra kanda psoralen belirlenebilmesine rağmen sistemik etkiler düşüktür.
2. Düşük sistemik etki nedeniyle karaciğer ve renal fonksiyon bozukluğu olan olgularda kullanımı kolay olmaktadır.
3. Diğer ilaçlarla etkileşim riski olmamaktadır.
4. Oluşan fotosensitizasyon, oral kullanımdan daha erken gerilemektedir.
5. İlk izlenimler karsinogenez riskinin daha az olduğu doğrultusundadır.^{2,3}

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası incelemeler ile kontrendikasyonlar oral fotokemoterapi ile aynı olan lokal fotokemoterapi, avantajları göz önüne alındığında özellikle;

1. Hepatik disfonksiyonu olan olgular
2. Absorbsiyonda bozukluk oluşturan gastrointestinal problemleri (ör. ileostomi..) olan olgular
3. Katarakt olan olgular
4. Göz korunmasının tam sağlanamadığı durumlar
5. Kısa tedavi süresi gerektiren durumlar (Kloströfobik hastalar, çocuklar...)
6. İlaç etkileşimlerinin risk oluşturduğu durumlarda (Warfarin vd. kullanımı) önerilmektedir.⁴

Yerel PUVA; banyo tarzında yada krem/ jel/ emulsiyon vd. uygulamalar tarzında yapılmaktadır. Yerel PUVA için en yaygın olarak 8- MOP (banyo losyonu, emulsiyon, jel, solusyon), ardından özellikle İskandinav ülkelerinde tercih edilen TMP (banyo losyonu) ve nadiren 5-MOP kullanılmaktadır.^{3,5}

Banyo PUVA; Oral PUVA'nın, kapsül tada tablet yutmak yerine, psoralen içeren suda banyo yapmak suretiyle uygulanan konforlu bir modifikasyonu sayılabilir. Banyo PUVA'da hasta 15-20 dakika psoralen içeren dilüe olarak hazırlanmış 37 derecedeki suda tutulur ardından konvansiyonel fototerapi ünitesine alınır. Bu amaçla ilk kullanılan psoralen TMP olmuş ancak 8-MOP daha yaygın kullanım alanı bulmuştur.^{3,4,6,7,8,9,10}

Banyo PUVA'da fotosensitivite;

1. Psoralenin tipi ve konsantrasyonuna,
2. Banyo suyu ısısına,
3. Psoralen banyosunun süresine,
4. Banyo ile PUVA uygulaması arasında geçen süreye bağlıdır.^{11,12,13,14,15,16,17,18}

Psoralen konsantrasyonu;

Birçok ülkede 8-MOP konsantrasyonu 0.5-5.0 mg/L arasında uygulanmaktadır. 8 MOP konsantrasyonu arttığında fotosensitivite lineer şekilde artar ve UVA dozu gereksinimi azalır; konsantrasyon 10 kez arttırılınca 3 kez daha fazla fotosensitivite sağlanmaktadır.^{6,18} İskandinav ülkelerinde kullanılan Trimetoksipsoralen (trioksalen) genellikle 0.33 mg/L konsantrasyonunda kullanılmaktadır.

Benzer şekilde trimetoksipsoralen kullanılan banyo PUVA uygulamalarında da konsantrasyona bağlı fotosensitivite araştırılmış, TMP konsantrasyonu azaldıkça minimal fototoksik dozun (MFD) arttığı belirlenmiştir.¹⁹ İngiliz fotodermatoloji grubunun 8-MOP ve TMP banyo PUVA tedavileri için önerdiği kılavuz Tablo 1'de sunulmaktadır.

Tablo 1. 8-MOP ve TMP Banyo PUVA Uygulamaları⁴

	Konsantrasyon	Süre
8-MOP	%1.2 lik 30 ml losyon, 140 L suda eritilir. (2.6 mg/L)	15 dakika banyoda tutulur, hemen UVA verilir.
TMP	100mL etanolde 50 mg TMP eritilir, 150 L suya karıştırılır. (0.33 mg/L)	

Başlangıç dozunun belirlenmesi;

Başlangıç UV dozu MFD bakılarak belirlenir, 8-MOP banyosundan sonra UVA uygulamalarında deri tipi ile MFD arasındaki ilişki araştırılmış; deri tipi II ve III olanlarda, minimal fototoksik doz, dolayısıyla sensitivite, deri tipi ile ilişkisiz bulunarak, PUVA banyo uygulamalarında başlangıç UVA dozunun belirlenmesinde deri tipinin uygun bir belirleyici olmadığı sonucuna varılmıştır.²⁰ Bu nedenle 8 MOP banyo PUVA'ya başlamadan önce bireysel MFD hesaplanarak istenmeyen fototoksik yan etkilerden kaçınılmalıdır.

Fotokemoterapi uygulamaları için oluşturulan kılavuzlarda minimal fototoksik dozun UV uygulamasından 48-72. saatlerde değerlendirilmesi önerilmektedir. Banyo PUVA için de alışlagelmiş uygulama, ışınlamadan sonra 3. günde MFD belirlenmesidir. Ancak yapılan çalışmalarda MFD'un 2. günden 5. güne dek azaldığı, 6. günde artmaya başladığı, maksimal eritematoz reaksiyonun ışınlamadan sonraki 5. günde olduğu belirlenmiştir. Dolayısıyla 3. günde belirlenen MFD ile yapılan uygulamalarda fototoksik yan etki riskinin fazla olacağı öne sürülmektedir. Ayrıca tedavi sürecinde UVA dozunun 5 günden önce arttırılmaması da önerilmektedir.²¹

TMP banyosunda fotosensitivitede bireysel farklılıklar nedeniyle UVA dozunun dikkatle ayarlanması gerekmektedir. MFD tespitinde 8-MOP banyo PUVA'da olduğu gibi 72 saatten sonra eritem artabilmekte, MFD'nin tercihen 96. saatte okunması önerilmektedir. TMP banyo PUVA tedavilerinin yaz aylarında yapılmaması, çok güneşli iklimlerde uygulanmaması da öneriler arasındadır.^{19,22} MFD belirleme kılavuzu Tablo 2'de sunulmaktadır.

Tablo 2. Minimal Fototoksik Doz Belirleme Kılavuzu¹⁰

*MİNİMAL FOTOTOKSİK DOZ BELİRLENMESİ										
		Deri tipi I ve II			Deri tipi III ve IV					
		ORAL ve KREM	8-MOP	0.5	1	2	3	4	5	J/cm ²
	5-MOP	1	2	4	6	8	10	J/cm ²		
BANYO	8-MOP	0.25	0.5	1	1.5	2	2.5	J/cm ²		
					0.5	1	2	3	4	5
										J/cm ²

Muhtemelen psoralen ve Ürünlerinin deride birikmesi nedeniyle en azından ilk 4-5 ışınlamada progresif olarak fotosensitivite artışı ve akut fototoksik epizotlar ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır.³

Banyo ısı ve süresi;

Suyun ısı psoralenlerin absorpsiyon özelliklerini ve MFD'ü değiştirebileceğinden, banyo suyunun sıcaklığı 37 derecede sabit tutulmalıdır.⁴

8-MOP banyo süresi ile fototoksosite ilişkisini belirlemeye yönelik yapılan çalışmalarda 37 derecedeki suda uygulama süresi azaldıkça eritem cevabının belirgin derecede azaldığı (10 dakikalık uygulamada 20 dakikaya göre daha yüksek MFD; 2.25 J/cm² → 1.5 J/cm²) ortaya konmuştur. 10 dakika uygulamada şiddetli fototoksosite ve dolaşım bozukluğu riski azalmakla birlikte PUVA tedavisinin etkinliği azalabilir ve terapötik etkiye ulaşmak için gerekli kümülatif doz artabilir. Bir başka deyişle süre azaldıkça tedavinin emniyeti artmakla birlikte tedavi etkinliği azalmaktadır. Banyo uygulaması sırasında dolaşım bozukluğu riski olan olgularda bazı merkezlerde süre 5 dakikaya indirilmektedir.¹⁸

TMP de banyo süresi yaygın olarak 10 dakikadır. 15 dakika ile 10 dakika arasında fark olup olmadığı ile ilgili kontrollü çalışma yoktur. Haftada 2 veya 3 uygulama yapılmaktadır. Eritem TMP banyosundan sonra 5 güne dek devam etmekte daha sonra azalmaktadır. Bu nedenle UVA uygulamaları erken yapılacak olursa yanıklar oluşabilmektedir.^{19,22}

Banyo ile ışınlama arasında geçen süre, fotosensitivite hızla azaldığından (max. 2 saat), 15 dakikadan daha uzun olmamalıdır.¹⁰

Banyo PUVA'da sık banyo ve UV uygulamaları nedeniyle derinin fizyolojisinde değişiklikler ortaya çıkmaktadır; sık banyo ve yıkama bariyer fonksiyonun azalmasına neden olmaktadır; derinin hidrasyonu azaldıkça transepidermal sıvı kaybı ve deri kan akımı artmaktadır. UV'nin deri fizyolojisine etkisi biraz daha kompleksdir; Transepidermal su kaybında artış bariyer fonksiyonun bozulduğuna işaret etmekle birlikte ultraviyole inflammatif reaksiyonları azaltarak bozulmuş bariyeri düzeltebilir. Ancak bu iyileştirme yeterli düzeyde olmadığından en azından bir nemlendiriciyle bariyerin desteklenmesi uygun olacaktır.²³

Banyo PUVA'nın dezavantajları

Banyo PUVA uygulamalarında fotosensitivitenin hızla azalması, tekrar banyoya alınma zorunluluğu, tedavinin zaman alıcı olması, deneyimli ekip, banyo sırasında yakın gözlem gerekliliği, ortamın sürekli temizlenme zorunluluğu ekonomik, lojistik ve antisepsi yönünden uygulamaları problemliliktedir. Ayrıca psoriasis tedavisi için FDA onaylı topikal psoralen formülasyonunun olmayışı bir diğer dezavantajı oluşturmaktadır.³

Krem vd. PUVA; Lokalize dermatozlarda banyo PUVA'nın uygun olmaması psoralen derivelere doğrudan olarak bölgeye uygulanan formların arayışını getirmiştir. 8-MOP solüsyonlarının direkt vitiligo döküleri üzerine uygulanması uzun yıllardır uygulanmaktadır. Ancak sıklıkla ortaya çıkan büllöz fototoksik reaksiyonlar uzun süre devam eden hiperpigmentasyonlara neden olur. Psoralenlerin biyoyararlanımları çeşitli bazılar içinde çok değişken olduğundan standart formül geliştirebilmek oldukça zor görünmektedir.³ Yerel formlar; emülsiyon, solüsyon, losyon, krem, pomad ve jel gibi değişik formülasyonlarda çeşitli dermatozlarda uygulanmaktadır.^{24,25} 8-MOP %0.001 krem uygulamasında en düşük MFD için uygulamanın 30 dakika devam etmesi ve krem temizlendikten sonra maksimum 30 dakikaya dek UVA uygulamasının yapılması gerektiği bildirilmektedir.²⁵ % 0.0006 "water in oil" emülsiyonlar total vücut için kullanılabilir. 8-MOP içeren krem PUVA, banyo PUVA ile kıyaslandığında ekzematöz deride kuruluk oluşturmaması, daha kolay, daha ucuz ve daha emniyetli bir uygulama olması dolayısıyla uygun olgularda tercih edilmektedir.^{10,26}

Topikal PUVA kronik el ve ayak dermatozlarında (dishidrotik ve hiperkeratotik ekzema; 1-3mg/L 8-MOP immersiyon, palmoplantar pustular psoriasis; 8-MOP: %0.1 pom, %0.15-0.75 emülsiyon) yaygın şekilde kullanılmaktadır. El ve ayak lokal immersiyon şeklindeki uygulamalarda 8-MOP genellikle 3mg/L konsantrasyonunda uygulanmaktadır.⁴ Oral, banyo ve krem PUVA tedavileri için kılavuz Tablo 3 de verilmektedir.

Yerel psoralen uygulanmasıyla beraber güneş ışığı doğal UV kaynağı olarak kullanılarak yapılan tedaviler (PUVA-sol tedavisi) yüksek oranda yan etkilerin oluşması nedeniyle önerilmemektedir.³

"Türban PUVA" olarak tanımlanan tedavi; alopesi areatalı olgularda diüve (% 0.0001; 1mg/L) 8-MOP içeren suda ısıtılarak hafifçe sıkılmış bir havlu, 20 dakika boyunca (5 dakikada bir tekrar ısıtılarak) türban şeklinde saçlı deriye uygulanır, hemen ardından UVA verilir. 8-MOP solüsyonunun (% 0.1- % 1) direk olarak başa uygulanarak yapılan tedavilere göre fototoksik yan etkiler açısından daha kolay kontrol edilebilir olması avantajını getirmektedir.²⁷

Tablo 3. Oral, Banyo ve Krem PUVA Uygulama Kılavuzu¹⁰

BAŞLANGIÇ TEDAVİSİ (Hastalığın bulguları silininceye dek)		ORAL	TOPİKAL BANYO	KREM
I	MFD belirlenir*			
II	Tedaviye başlanır	İlk doz uygulanır	MFD'un %50-70 ile	MFD'un %30 ile MFD'un %50-70 ile
III	Haftada 2- 4 kez uygulama yapılır.	Eritem;Yak Cevap; İyi Eritem;Yak Cevap; Kötü Eritem; Minimal Eritem; Sürekli ve asemptomatik Eritem; Ağrı;Ödem ve bülfer	Doz artışı; Haftada bir %30 Doz artışı; %30 Doz artışı yapılmaz Doz artışı yapılmaz	Semptomlar geçinceye dek tedavi kesilir Son dozun %50'si düşüür.
IV	Tedavinin yeniden değerlendirilmesi	Semptomların iyileşmesi	İyi tolere edildiği takdirde %10 artışlar yapılır.	

İlk hafta doz artışı yapılmamalıdır. Kalıcı eritem doz artışlarında önemli bir belirleyicidir. Son UVA dozu ile birinci ay haftada iki, ikinci ay haftada bir idame tedavileri yapılabilmektedir.¹⁰

Lokal PUVA Uygulanan Dermatozlar

Psoriasis;

Generalize plak tipli psoriasis tedavisinde çok değişik konsantrasyonlarda banyo PUVA uygulamalarının yapıldığı görülmektedir. (Tablo 4) Oral ve banyo PUVA uygulamalarının karşılaştırmasının yapıldığı çalışmalarda; aynı tedavi sayıları ile benzer iyileşme oranları elde edilmiş ancak total UVA dozu banyo PUVA'da 3-6 kez daha az bulunmuştur. Halen plak tipli psoriasisde ilk seçenek yine de oral PUVA olarak önerilmektedir.^{4,10}

Tablo 4. Psoriasisde Banyo PUVA Uygulamaları^{4,10}

	Konsantrasyon	Süre/Sıklık	Sonuç	Total UVA	
BANYO PUVA	8-MOP	0.5- 5.0 mg/L	15-20 dak 2-4 kez/hf	% 60- 90	25-27 J/cm ²
	TMP	0.125-0.5 mg/L (Sıklıkla 0.33)	2-7 kez/hf	% 67- 92	20 J/cm ²
	5-MOP	%0.003	Konuyla ilgili az sayıda yayın mevcuttur. 8-MOP ile karşılaştırmalı çalışmada etkinlik aynı fakat 8-MOP'dan daha fototoksik ve pigmentogenik bulunmuştur		

8-MOP banyosunda MFD un % 30-50'si ile başlandığında fototoksikite riski azalır. TMP; 8-MOP'dan daha fototoksiktir. Daha düşük konsantrasyonlarda uygulanır.¹⁰

Diğer dermatozlar:

Psoriasis dışında bir çok dermatozda kullanımı bildirilmekle beraber kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.

Vitiligo: Topikal 8-MOP (solusyon, losyon, krem) küçük döküler için (total vücut yüzeyinin %5'inden az) veya oral PUVA'nın uygulanmadığı 12 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmaktadır. %1 konsantrasyonlara dek uygulanır. Bu yüksek konsantrasyonlarda fototoksik yan etkiler fazla olmasına karşın %0.1 lik konsantrasyonun altındakilerde iyi sonuçlar alınamamaktadır. Tedaviye %0.05 veya %0.1 konsantrasyonlarla başlanması, 15-30 dakikalık uygulamadan sonra başlangıç dozu olarak 0.25 J/cm² lik UVA uygulanması önerilmektedir. Haftada iki kez uygulamayla, eritem belirgin olmadıkça haftada bir 0.25 J/cm²'lik artışlarla devam edilmesi, 5 J/cm²'ye ulaşıldığında psoralen konsantrasyonu biraz arttırılabilir. UV tedavisinden sonra bölgenin iyice yıkanması ve güneş koruyucu önlemlerin alınması gerekmektedir.^{4,28}

Atopik dermatitte: 8-MOP krem % 0.0006 ışınlamadan 1 saat önce uygulanır.^{4,26}

Ayrıca liken planus (TMP ve 8-MOP banyo), sistemik sklerozus, generalize morfea (8-MOP banyo ve losyon) 4, lokalize skleroderma (8-MOP krem; %0.001)²⁹, mycosis fungoides (TMP banyo), likenoid parapsoriasis, urtikarya pigmentoza (TMP ve 8-MOP banyo), prurigo simpleks subakuta (8-MOP banyo), polimorfik ışık erupsiyonu (TMP banyo), nodular prurigo (TMP banyo), akuagenik ve üremik pruritus (8-MOP banyo ve pom)⁴, eozinofilik fasiitis (8-MOP banyo)³⁰, grover hastalığı (banyo) 31, kongenital palmoplantar keratoderma (8-MOP %0.5 banyo)³², skleodema adutorum (8-MOP %0.001 krem)³³, Pityriasis rubra pilaris (8-MOP %0.5 banyo)³⁴, granuloma annulare (8-MOP 1mg/L banyo, %0.001 krem)^{35,36} ve limfomatoid papulosisde uygulanmıştır.⁴ Necrobiosis lipoidika'da 8-MOP, %0.15 emulsiyon³⁷, %0.005 jel³⁸, %0.05 jel³⁹, 40 formlarında kullanılmış ve etkin sonuçlar bildirilmiştir.

Kombine Tedaviler

Lokal fotokemoterapi psoriasis olgularında oral retinoid, antralin ve takalsitol ile kombine edilebilmektedir ve kronik aktinik dermatitte banyo PUVA'ya siklosporin ilavesi ile yapılan çalışmalar mevcuttur.⁴

Yan Etkiler

Banyo PUVA ile oralden daha uzun süreli eritem oluşmakta, 1 haftaya kadar uzayabilmektedir. Fototoksikite riski nedeniyle tedaviler süresinde ve tedavinin bitiminden bir hafta sonraya kadar koruyucu tedbirlerin alınması (uygun kapalı giysiler, güneş banyolarından kaçınmak) önerilmektedir. Pruritus oral ve banyo PUVA da eşit oranlarda ortaya çıkmaktadır.⁴ Eritem, buloz reaksiyonlar ve lokal pigmentasyonlar dışında %0.1 lik 8-MOP pom. uygulamasında dissemine superfisiyal aktinik porokeratoz⁴¹ ve banyo PUVA uygulamasında bir letal olgu⁴² bildirilmiştir.

8-MOP oral ve topikal (banyo ve krem) uygulamalarından sonra deride psoralen konsantrasyonlarının araştırıldığı çalışmada topikal tedavide deri konsantrasyonunun orale göre daha yüksek iken plazma konsantrasyonunun daha düşük olduğu belirlenmiştir.⁴³ De Rie

ve ark. %0.005'lik 8-MOP jel uygulamasından sonra serum ve idrarda psoralen belirlenmediklerini bildirmişlerdir.²⁴ Hem TMP hem de 8-MOP banyo uygulamalarında serumda psoralen belirlenmiş olduğundan katarakt gelişimi açısından medikolegal nedenle gözün korunması gerekir.^{3,4}

Hayvan deneyleri ve psoriasis hastalarında yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada TMP ile banyo PUVA uygulamalarının belirgin bir karsinogenez riski taşımadığı^{2,44}, başka bir çalışmada 8-MOP banyo PUVA'nın da deri kanserleri ile ilişkisiz olduğu⁴⁵ ortaya atılmış olmakla birlikte, uzun dönemde riskler konusunda dikkatli ve duyarlı olmayı sürdürmek gerekmektedir.

Kaynaklar

- Hönigsmann H, Tanew A, Ruzicka T, Morison WL. Photo(chemo)therapy for psoriasis. Editörler: Krutmann J, Hönigsmann H, Elmets CA, Bergstresser PR. *Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods*. Springer-Verlag, Berlin. 2001. sayfa: 71
- Hannuksela-Svahti A, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Lindelöf B, Berne B, Hannuksela M ve ark. Trioxsalen bath PUVA did not increase the risk of squamous cell skin carcinoma and cutaneous malignant melanoma in a joint analysis of 944 Swedish and Finnish patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1999; 141: 497-501
- Morison WL. Variations of PUVA: Practical and effective?. *Arch Dermatol*. 1998; 134:1286-87.
- Halpern SM, Anstey AV, Dawe RS, Dilleff BL, Fair PM, Ferguson J ve ark. Guidelines for topical PUVA: a report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol*. 2000; 142: 22-31.
- Catavara-Pinton PG, Zane C, Carlino A, DePanfilis G. Bath 5-methoxypsoralen-UVA therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1997; 36: 945-949.
- Tanew A, Kipfelsperger T, Seeber A, Radakovic-Fijan S, Hönigsmann H. Correlation between 8-methoxypsoralen bath-water concentration and photosensitivity in bath-PUVA treatment. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 638-642
- Fischer T, Atsins J. Treatment of psoriasis with trioxsalen baths and dysprosium lamps. *Acta Dermatol Venereol (Stockh)* 1976; 56: 383-90
- Turjanmaa K, Salo H, Reunala T. Comparison of trioxsalen bath and oral methoxsalen PUVA in psoriasis. *Acta Dermatol Venereol (Stockh)* 1985; 85: 86-8.
- Lüftl M, Degitz K, Plewig G, Röcken M. Psoralen bath plus UV-A therapy: possibilities and limitations. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1597-1603
- Hönigsmann H, Krutmann J. Practical guidelines for broadband UVB, narrowband UVB, UVA1 phototherapy, and PUVA photochemotherapy- A proposal. Editörler: Krutmann J, Hönigsmann H, Elmets CA, Bergstresser PR. *Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods*. Springer-Verlag, Berlin. 2001. sayfa: 371
- Jansen CT. Water temperature effect in bath-PUVA treatment. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 142-3.
- Dolezal E, Seeber A, Hönigsmann H, Tanew A. Correlation between bathing time and photosensitivity in 8-methoxypsoralen (8-MOP) bath PUVA. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000; 16: 183-185.
- Neumann NJ, Ruzicka T, Lehmann P. Rapid decrease of phototoxicity after PUVA bath therapy with 8-methoxypsoralen. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1394.
- Gruss C, Behrens S, von Kobyletzki G, Reuther T, Husebo L, Altmayer P ve ark. Effects of water temperature on photosensitization in bath-PUVA therapy with 8-methoxypsoralen. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1998; 14: 145-147.
- Degitz K, Plewig G, Röcken M. Rapid decline in photosensitivity after 8-methoxypsoralen bathwater delivery. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1394-1395
- Man I, Wainwright NJ, Gibbs NK, Ferguson J. Time course of skin photosensitivity following trimethoxypsoralen bath PUVA. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000; 16: 211-215.
- Catavara-Pinton PG, Ortel B, Hönigsmann H, Zane C, DePanfilis G. Safety and effectiveness of an aggressive and individualized bath-PUVA regimen in the treatment of psoriasis. *Dermatology*. 1994; 189: 256-259.
- Schiener R, Behrens-Williams SC, Pillekamp H, Kaskel P, Peter RU, Kerscher M. Can the immersion time of PUVA bath therapy be shortened? *Acta Dermatol Venereol (Stockh)* 2002; 82: 18-20.
- Snellman E, Rantanen T. Concentration-dependent phototoxicity in trimethylpsoralen bath psoralen ultraviolet A. *Br J Dermatol* 2001; 144: 490-494.
- Schiener R, Behrens-Williams SC, Pillekamp H, Peter RU, Kerscher M. Does the minimal phototoxic dose after 8-methoxypsoralen baths correlate with the individual's skin phenotype? *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2001;17(4): 156
- Behrens-Williams S, Grus C, Grundmann-Kollmann M, Peter RU, Kerscher M. Assessment of minimal phototoxic dose following 8-methoxypsoralen bath: maximal reaction on average after 5 days. *Br J Dermatol* 2000; 142: 112-115

22. Snellman E, Rantanen T. Kinetics of phototoxicity in triaxalen bath psoralen plus ultraviolet A photochemotherapy. *Acta Dermatol Venereol (Stockh)* 2001; 81: 171-174.
23. Löffler H, Aramaki J, Friebe K, Happle R, Effendy L. Changes in skin physiology during bath PUVA therapy. *Photobiology, Br J Dermatol*. 2002; 147: 105-109.
24. De Rie MA, van Eendenburg JP, Versnick AC ve ark. A new psoralen-containing gel for topical PUVA therapy: development and treatment results in patients with palmoplantar and plaque-type psoriasis and hyperkeratotic eczema. *Br J Dermatol* 1995; 132: 964-969.
25. Grundmann-Kollmann M, Tegeder I, Ochsendorf FR, Zöllner TM, ve ark. Kinetics and dose response of photosensitivity in cream psoralen plus ultraviolet A photochemotherapy: comparative in vivo studies after topical application of three standard preparations. *Br J Dermatol* 2001; 144: 991-995.
26. Krutmann J, Morita A. Photo[chemo]therapy for atopic dermatitis. Editörler: Krutmann J, Hönigsman H, Elmets CA, Bergstresser PR. *Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods*. Springer-Verlag, Berlin, 2001; sayfa: 94
27. Behrens-Williams SC, Leiter U, Schiener R, Weidmann M, Peter RU ve ark. The PUVA-lurban as a new option of applying a dilute psoralen solution selectively to the scalp of patients with alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 28-252.
28. Ortel B, Alge C, Pandi A. Phototherapeutic options for vitiligo. Editörler: Krutmann J, Hönigsman H, Elmets CA, Bergstresser PR. *Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods*. Springer-Verlag, Berlin, 2001; Sayfa: 13 5
29. Grundmann-Kollmann M, Ochsendorf F, Zöllner TM, Spieth K, Sachsenberg-Studer E ve ark. PUVA-cream photochemotherapy for the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 675-678.
30. Schiener R, Behrens-Williams SC, Gottlöber P, Pillekamp H, Peter RU ve ark. Eosinophilic fasciitis treated with psoralen-ultraviolet A bath photochemotherapy. *Br J Dermatol* 2000; 142: 804-807
31. Lüftl M, Deitz K, Plevig G, Röcken M. Bath psoralen-UVA therapy for persistent grover disease. *Arch Dermatol* 1999; 135: 606-607.
32. Kaskel P, Leiter U, Krahn G, Schiener R, Pillekamp H ve ark. PUVA- bath photochemotherapy for congenital palmoplantar keratoderma in an 11 year-old girl. *Br J Dermatol* 2000; 143: 445-446
33. Grundmann-Kollmann M, Ochsendorf F, Zöllner TM, Spieth K, Kaufmann R ve ark. Cream PUVA therapy for scleroderma adultarum. *Br J Dermatol* 2000; 142: 1047- 1048.
34. Kaskel P, Grundmann-Kollmann M, Schiller PI, Krahn G, Pillekamp H ve ark. Bath-PUVA as a treatment for pityriasis rubra pilaris provoked by ultraviolet B. *Br J Dermatol* 1999; 140: 749-770.
35. Grundmann-Kollmann M, Ochsendorf F, Zöllner TM, Tegeder I, Kaufmann R ve ark. Cream psoralen plus ultraviolet A therapy for granuloma annulare. *Br J Dermatol* 2001; 144: 996-999.
36. Szegedi A, Begany A, Hunyadi J. Successful treatment of generalized granuloma annulare with polyethylene sheet bath PUVA. *Acta Dermatol Venereol (Stockh)* 1999; 79: 84-85.
37. Mc Kenna DB, Cooper EJ, Tidman MJ. Topical psoralen plus ultraviolet A treatment for necrobiosis lipoidica. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1319-1359.
38. De Rie MA, Sommer A, Hoekzema R, Neumann HAM. Treatment of necrobiosis lipoidica with topical psoralen plus ultraviolet A. *Br J Dermatol* 2002; 147: 743-747.
39. Patel GK, Harding KGH, Mills CM. Severe disabling Koebnerizing ulcerated necrobiosis lipoidica successfully managed with topical PUVA. *Br J Dermatol* 2000; 143: 645-690
40. Patel GK. A prospective open study of topical psoralen-UV-A therapy for necrobiosis lipoidica. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1658-1660.
41. Allen AL, Glasre DA. Disseminated superficial actinic porokeratosis associated with topical PUVA. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 720-722.
42. Voß A, Leverkus M, Bröcker EB, Goebeler M. Topical psoralen photochemotherapy with lethal outcome. *Arc Dermatol* 2001; 137: 383
43. Tegeder I, Brautigam L, Podda M, Meier S, Kaufmann R ve ark. Time course of 8-methoxypsoralen concentrations in skin and plasma after topical (bath and cream) and oral administration 8-methoxypsoralen. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71(3): 153-61.
44. Hannuksela M, Stenbäck F, Lahlil A. The carcinogenic properties of topical PUVA. A lifelong study in mice. *Arc Dermatol Res* 1986; 287: 347-351
45. Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Koulu L, Jansén CT, Karvanen J. Cancer incidence among Finnish psoriasis patients treated with 8-methoxypsoralen bath PUVA. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 694-696

META-ANALİZ; ANLAM, KAVRAM ve TEMEL ÖZELLİKLER

Prof. Dr. Mustafa Şenocak

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Bilim Dalı

Aynı konuda olsalar bile, farklı (yer, araştırmacı, örneklem, vs) bilimsel çalışmalarda, belli noktaya kadar, farklı istatistiksel yargı sonuçları, dolayısı ile de farklı yorumlar elde edilebilmesi oldukça sık rastlanan bir durumdur. Bazen daha da uç sonuçlara, çelişkilere, zıtlıklara rastlanabilmektedir. Sonuç olarak, aynı konuda yapılmış, belli bir varsayımın geçerliliğini bilimsel olarak irdeleyen çalışmalar, birlikte gözden geçirildiklerinde;

- Varsayılan bir sonucun olup olmadığı konusunda belirsizlik,
- Varlığı belli bir sonucun gücü/etkinlik boyutu konusunda belirsizlik ortaya çıkabilmektedir. Çalışma tasarımları, koşulları, etik yaklaşımları açısından hiç de sorunlu gözükmeyen araştırmalar arasında böylesi uyumsuzluklarla karşılaşılmasının mantıklı nedenleri bulunur, bunların başlıcaları şöyle sıralanabilir;
- Çalışmaların yöntembilimsel kurgusu farklıdır,
- Bağımlı (sonuç) değişkenin değerlendirilmesi farklıdır, (bir sonuç nicel değeri ile değerlendirilebildiği gibi belli sınırlar arasında bulunması çerçevesinde "niteleme" ile de yargılanabilir)
- Süre, doz, vs gibi yapısal özellikler farklıdır,
- Örneklem yapısı farklıdır, (çalışmaya alma-çıkartma protokolü),
- Örneklem sayıları farklıdır,
- Koşulların biçimlenmesi ile istatistiksel değerlendirme yöntemi farklıdır.

Tamamen normal olarak, bu özellikler ,az-çok farklı sonuçların ortaya çıkmasını getirir ancak, "normal" kabul edilemeyecek kadar sıradışı çelişkiler varsa, en olumsuz sonuç olarak, araştırmacının sorguladığı konuda bir belirsizlik ve "net bilgi yokluğu" ortaya çıkar. Bu belirsizlik ise uygulamada kararsızlıkların hatta yanlış tanı ve tedavilerin ortaya çıkmasına neden olabilir. Meta-analizler, böylesi çelişkilerin veya belirsizliklerin yaşanmasına neden olan araştırmaların sık bulunduğu konularda, nicel çözüm yaklaşımı olarak ortaya çıkmışlardır.

Kavram Olarak Meta-Analiz

Daha 1900 lerin ilk yıllarında Pearson ve 1930'larda Fisher , konu olarak birbirlerine benzer bağımsız araştırmaların bir şekilde "havuzlanarak" çok daha belirgin istatistiksel yargılara varabileceğini düşünmüşler ve bu işlemin matematiksel temellerini de atmışlardır. 1970'lerin sonlarına doğru ise Glass ve Smith yaklaşımı güncel bir uygulama haline getirme yolunu açmışlar ve özgün adını da önermişlerdir.

Kavram olarak meta-analiz, belli bir konuda yapılmış bilimsel araştırmaların nicel sonuçları arasında ,belirsizlik oluşturan çelişkiler ve/veya aşırı, nesnel düzey farkları ortaya çıktığında, daha açık ve güvenilir sonuçların elde edilmesi için gerçekleştirilen özel bir "birleştirerek değerlendirme" yöntemidir , başka bir deyişle bir "analizler analizi" dir Glass'ın 1976 daki tanımı ile Meta-Analiz , " Bulguları birleştirme amacı ile yapılan , çok sayıda bağımsız araştırmacının çözümleme – analiz – sonuçlarının, özel bir istatistiksel analizidir" .

"Meta" öntakısı belli bir bilim adının önüne geldiğinde, bu bilim çerçevesinde daha öncül, temel, özel, üst düzey bilgi içeren konular bütününe kastederek dolayısı ile meta-analiz'de belli bir ortak konuda yapılmış farklı çalışmaların bilimsel "analizlerinin", özgün yöntemle gerçekleştirilen, bir sonuç analizidir.

Meta-analiz bilimsel çerçevede, şu yararları sağlar :

- Araştırmalar dizisindeki "belirsiz" noktaları ya belirgin duruma getirir ya da bu belirsizliğin nedeninin sistematik çerçevede aranması için kesin bir uyarı oluşturur.
- Tekil-küçük araştırmalarla elde edilen ve güven sınırları fazla geniş olan "toplumsal kestirimlerin" daha dar ve güvenilir sınırlarda belirlenmesini sağlar.
- "Genellemelerin" daha rahat yapılmasına olanak verir.
- "Tekrar" çalışmaların önemini vurgular.
- Belli konuda daha sonra yapılacak çalışmalar için sağlıklı, güvenilir bilgi üretir.

Ancak tüm bu olumlu taraflarına ve birleştirici özelliğine karşın meta-analizin her alanda ve her türlü bağımsız çalışma kümeleri için uygulanabilir olduğu veya her zaman belirgin sonuçlara erişilebileceği de düşünülmemelidir.

Meta-Analizin Temel Öğeleri ve Gerçekleştirme Süreci

Meta analiz her şeyden önce nicel tabanlı bir yaklaşımdır ve sayısal değerleri temel olarak yeni sayısal sonuçlar üretir. Bu özelliği nedeni ile, içereceği çalışmaların belirlenmesi açısından başlayıp, sonuçların birleştirilmesine dek nesnel yaklaşımlar, ölçütler ve sınırlamalar gösterir. Belli bir noktadan sonraki aşamalar özgün istatistiksel, hesaplamalar içerir; bu derlemede böylesi konulara girilmeyecektir.

Sağlıklı bir aşamalar dizisi olarak meta analiz gerçekleştirme basamakları, temel özellikleri ile şöyle açıklayabiliriz;

1. Araştırma "alanının" belirlenmesi

Meta analize gereksinim gösteren yani karar "sorunları" olan bir konu ele alınırken, bu konunun yargılamasında kullanılan belli bir temel "değişkenin" adlandırılması ve bu değişkenle ilgili araştırılacak, özel bir neden veya sonuç özelliğinin sınırlandırılması yapılır. Başka bir deyişle "ne" içeren yayınların taranacağı, net yanıtı ile ortaya konur.

2. Değişken "çıkıtı" tipinin, ölçütünün belirlenmesi

Ortak sonuç-karar üretilebilmesi için, ilgilenilen çıkıtı-sonuç durumun da ortak bir ölçüt ile belirlenmesi gerekir. Belli bir tip çıkıtı, farklı ölçüm özellikleri ile belirlenmiş olabilir. Örneğin bir lezyon; çapı (mm) ile belirlenebileceği gibi başka bir çalışma aynı konuyu – çap sınırları belirlemiş olsa bile -yorumsal durumla; "büyük/orta/küçük" gibi ele almış olabilir. Meta-analiz'e alınacak çalışmalar, aynı konuda, aynı ölçüt ile değerlendirme yapmış olmalıdır.

3. Belirlenmiş alan ve değişken-çıkıtı tipinde çalışmalar için diğer "özgün sınırlar"ın tanımlanması

Bu konular nesnel olarak tanımlandıktan sonra gereğinde başka tip sınırlamalara da gidilebilir ve derleme örneğin belli bir zaman aralığındaki çalışmalar veya özel bir alt-belirleyici için yapılabilir (belli bir doz, belli bir teknik yöntem, vs gibi). Meta-analiz "havuzuna" alınacak

çalışmaların tanımları böylece tüm nesnelligi ile belirlenmiş olur ve onları elde etmek için "arama" aşamasına geçilir.

4. Duruma uyan çalışmaların eldesi

Arama, olabildiğince "güvenilir" çalışmalar içermek üzere yapılır, bu arama alanına çeşitli ortamlardan – yazılı , elektronik, vb- elde edilecek , çeşitli tipteki çalışmalar alınabilir. Burada da bilimsel "güvenilirlik" sıralaması çerçevesinde ; {Bu, "Güvenilirlik basamakları" düzeni, kabaca: *Randomize, kontrollü, klinik deney-araştırmalar / Randomize olmayan, kontrollü, klinik deney-araştırmalar / Kohort çalışmaları / Olgu-denetim çalışmaları / Kesitsel araştırmalar / Olgu bildirimleri*, olarak sıralanabilir} ve konunun özelliğine göre, farklı güven basamağındaki çalışmalar da analize katılabilir. Uygun tüm yayın ortamları tarandıktan ve yayınlar nicel sonuç değerleri ile elde edildikten sonra meta-analizin matematiksel değerlendirilme aşaması başlar.

5. "Etki büyüklüğünün" (effect size) belirlenmesi

Meta-analize girecek olan çalışmalar, yapılan gereği, ilgilenilen varsayımı değerlendirme amacı ile yapılmış "kiyassal" veya "bağıntısal" özellik taşımaktadırlar. Birleştirilecek tüm araştırmaların da bu yönde ortak bir nesnel-nicel değer çerçevesinde toplanmaları gerekmektedir. Meta analizin ana ölçüm birimi olan bu değere "etki büyüklüğü" denir. Etki büyüklüğü; kiyassal veya bağıntısal bir durumda , referans bir ölçüye göre, diğer bir küme (veya kümeler)'nin durumunu yansıtacak nesnel bir ölçüttür. Meta-analize alınacak herhangi bir çalışmanın, tasanımı, örnekleme, istatistiksel yargı düzeni ne olursa olsun bir "etki büyüklüğü" değeri hesaplanabilir böylece etki büyüklüğü meta-analiz'in gerçek "değişkeni" olmaktadır. Bu ölçütün kullanımı ile soruşturma-tartışma konusu olan "özelliğin" ; yönü ve kavramsal büyüklüğü ortaya çıkar. Zaten meta analizin gerçek amacı da bunların belirlenmesidir. Meta-analize alınacak tüm tekil çalışmalarda , "etki büyüklüğü" ne dönüştürülebilecek bir istatistiksel ölçüt - standardize ortalamalar farkı , korelasyon katsayısı , odds ratio, vs -bulunur. Analize alınacak çalışmaların deneysel tasanımı da benzer olacağından , ayrıntı farklar görülsün bile istatistiksel yargı yöntemleri de uyumlu olacaktır. Sonuçta her tekil çalışmanın etki büyüklüğü : "Cohen : **d**" veya "Pearson moment çarpım korelasyon katsayısı : **r**" şeklinde belirtilecek biçimde hesaplanır.

Örneğin , Student's "t" testi ile yargılama yapılmış bir çalışmada, etki büyüklüğü, "r" cinsinden: $r = \sqrt{(t^2 / (t^2 + sd_{(ortak)}))}$ olarak hesaplanabilir veya istatistiksel yöntem olarak ki-kare (χ^2) kullanılmış bir çalışmada, "d" cinsinden etki büyüklüğü : $d = \sqrt{(\chi^2 / N)}$ olarak belirlenir. Özetle her çalışmadan uygun bir etki büyüklüğü değeri üretilmesi söz konusudur ve bu meta-analiz'in gerçek "değişkeni" olmaktadır. Bunun kullanımı ile soruşturma-tartışma konusu olan "özelliğin"; yönü ve kavramsal büyüklüğü ortaya çıkar. Zaten meta analizin gerçek amacı da bunların belirlenmesidir.

Meta-analize alınacak tüm özgün çalışmaların etki büyüklükleri saptandıktan sonra izleyen aşamalara geçilir ve bunlar bu yeni istatistiksel yaklaşım çerçevesinde gerçekleştirilen değerlendirmelerdir.

6. Sonuç "etki büyüklüğü ortalamasının : d (veya r)" çalışma örnek büyüklüklerine göre düzeltilmeli olarak hesaplanması.

Meta analize alınacak çalışmaların örneklem hacimleri de doğal olarak birbirlerinden farklı

olur. Bu farklılardan doğabilecek "bias" etkilenmelerini gidermek için sonuç ortalama etki büyüklüğü değeri , havuza alınan tekil çalışmaların ömeklem büyüklüklerine göre düzeltilmeli olarak hesaplanır. Bu "Düzeltilmiş, sonuç ortalama etki büyüklüğü değeri" meta analizin gerçek yargı sonucunu oluşturacaktır.

7. Ek değerlendirmeler ve bilgiler hesaplanması

Sonuç ortalama etki büyüklüğü düzeyinin saptanması ile meta-analiz sonuçlanmamaktadır , bu düzeyin geçerliliğini yorumlamaya yönelik ek işlemler de gerekir. Bunların tümü , kendi özel istatistiksel hesaplamaları ile elde edilir ;

Sonuç "anlamlılık düzeyi".

Her tekil araştırmanın kendi test sonucuna göre bir " p" olasılık düzeyi bulunmaktadır , bunlardan hareketle meta-analizin sonuç "p" değeri hesaplanır ve konunun temel varsayımı ile ilgili istatistiksel yargı buna göre ortaya çıkar. Doğal olarak bu p değerinin de <0.05 olması, konu varsayımın anlamlı bulunması için gereklidir.

Tekil çalışmaların, istatistiksel çözümlene sonuçlarının eşdüzenliliğinin (homojenliği) denetimi,
Bu aşamada amaç tekil çalışmaların kendi test sonuçlarına göre saptanan " p" olasılık düzeylerinin , aralarında bir uyum gösterip göstermediğini denetlemektir , bu uyum için tüm p değerlerinin yakın veya "anlamlı" olması gerekmez. Özgün bir değerlendirme bu yönde farklılık olup olmadığını ortaya koyar. Uyumsuzluğun bulunması meta-analiz çalışmaları için çok ender bir durum olmasa da uyumun varlığı belirgin sonuç yargıların ortaya konmasına katkıda bulunur.

Tekil çalışmaların, "etki büyüklüğü" düzeylerinin eşdüzenliliğinin denetimi,

Amaç ,araştırmalarda saptanan etki büyüklüğü düzeylerinin, aralarında bir uyumu gösterip göstermediğini denetlemektir. Bu değerlendirmede tekil etki büyüklüğü düzeylerinin uyumunu gösteren bir sonuç alınırsa meta analizin sonunda belirlenen sonuç etki büyüklüğü düzeyinin de geniş bir güven aralığına sahip olacağı, dolayısı ile geçerli ve güvenilir bir değer olamayacağı düşünülmelidir

8. Sonuç yargılama

Sonuçta, elimizdeki yeni üretilmiş istatistiksel değerlendirmelerden , geçerliliği, yönü ve gücü belirlenebilen bir "yargı" oluşturma şansı ortaya çıkar. Belli bir yönde ve sözü edilebilecek güçde bir "etki büyüklüğünden" söz etmek için sonuç "p" değerinin anlamlı bulunmuş olması ve büyükük değerinin belli sınırlar üzerinde bulunması gerekir.

Genellenebilecek ve küçük hatalar-farklarla da olsa toplumsal boyutta güvenle duyurulacak bir etki büyüklüğü düzeyi için , eşdüzenliliğin varlığının da sağlanmış olması olumlu bir durumdur.. Bunların sağlanmış olması ile de "nedensellik açısından güçlü bir varsayım veya bağıntı" bulunduğunu göstermez, gerçekten de sonuç etki büyüklüğünün "anlamlı" ve çalışmalar arası uyumun yeterli bulunmasına rağmen, ölçütün büyüklüğü düzeyi önem taşır. Kaba bir benzetme ile, etki büyüklüğü ile korelasyon katsayısı veya OR değerleri arasında benzerlik kurulduğunda, güvenilir ve kestirimi güçlü bir bağıntı modeli için nasıl "r" değerinin >0.75 olması veya OR değerinin açık bir nedenselliği yansıtabilmesi için > 4 (veya < 0.25) olması beklenirse, etki büyüklüğünün de belli sınırları aşması beklenir.

Sonuç

Günümüz bilimsel ortamında oldukça sık rastlanan sonuç belirsizliklerini veya çelişkilerini ortadan kaldıran bir "derleme" yöntemi olarak meta-analiz büyük olanaklar sunar ve yararlar sağlar. Meta analiz , içeriğindeki çalışmaların nicel-nesnel verilerinden hareketle yeni, çok daha güvenilir ve net bir sonuç ortaya çıkartarak araştırma konusunda bulunan kavram kargaşasını ortadan kaldırmaktadır ancak her koşulda bu noktaya gelinebileceğini beklemek de yanlış olacaktır.

Son zamanlarda gerçekleştirilmeye başlanan ve çalışmaların zamansal sıraları çerçevesinde birleştirilmeye katıldıkları "Birikimli (Cumulative) meta analiz" yaklaşımı, bu çerçevede daha da belirgin ve doğru sonuçlar alınabilmesini sağlamaktadır.

Tüm olumlu taraflarına karşın meta analiz rahatlıkla gerçekleştirilebilecek fipte bir "araştırma" modeli değildir. Derlenecek çalışmaların toplanması ve seçiminden, çeşitli aşamalarda yapılacak farklı istatistiksel yargılamalara dek uzanan süreç ancak dikkatli ve deneyimli bir ekip tarafından gerçekleştirilebilir.

Salt "meta analiz yapmış olmak" uğruna girilen , yetersiz veya yanlış seçimli çalışmaların toplandığı , gerekli değerlendirmelerin eksik olduğu denemeler yeni belirsizlikler veya yanlış yargılar üretmekten ileri gitmeyecektir.

PSORİASİS VULGARİS TEDAVİSİNDE SİKLOSPORİN VE ASİTRETİN KULLANIMI

FARKLI 4'ER ÇALIŞMANIN META ANALİZ SONUÇLARI

Prof. Dr. Yalçın Tüzün, Dr. Burhan Engin, Dr. Penbe Çağatay*

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı ve

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Biyoistatistik Bilim Dalı*

Siklosporin ilk kez 1978'de solit organ transplantasyonu için kullanılmıştır. Etki şekli bilinmemekle beraber psoriasis için daha düşük dozların kullanımı gündeme gelmiştir. Siklosporinin etkisi T hücrelerinin aktivasyonu ve proliferasyonu ile ilgili olup inflamatuvar yanıtı önlemesi ile kendini gösterir.¹

Etretinat, psoriatik epidermiste epidermal proliferasyonu inhibe ederek ve inflamatuvar değişiklikleri azaltarak etki gösterir.² İlaç yüksek oranda yağlı dokuda çözünme yeteneğine sahip olup vücuttan eliminasyonu 6 ayı bulmaktadır. Teratojenik etkilerinden dolayı bayan hastaların 2 yıl gebelikten korunmaları gerekir. Etretinat karaciğer, barsak ve kanda asitretine hidrolize olmaktadır.³ İki ürünün etkileri birbirine benzemekle beraber asitretinin major avantajı yanlanma ömrünün kısa olmasıdır.²

Yöntem ve Gereç

Aralıklı kısa dönem siklosporin tedavisinin kullanıldığı ve plak psoriasisli hastaların olduğu 4 farklı çalışmada süresi ve ilaç dozu aynı olan uygulama periyotları değerlendirmeye alındı. Yaşları 17-81 arasında toplam 957 hasta üzerinde çalışıldı. Bu hastalarda günlük doz 2.5 mg idi. Hastaların değerlendirildiği süre maksimum 12 hafta olan periyot seçildi (Tablo 1).

Tablo 1. Plak Psoriasisli Olan Hastalarda Siklosporin Tedavisi

	Hasta sayısı	Yaş aralıkları	Günlük doz	Süre	PASI skorunda azalma(%)	Ortalama etki değişim düzeyi(%)
Ho VC ve ark	365	17-81	2.5 mg/kg	12 hafta	82	83
Touw ve ark	213	18 ve üstü	2.5 mg/kg	12 hafta	90	
Ho VCY ve ark	76	19-80	2.5 mg/kg	12 hafta	91	
Faerber ve ark	303	18-69	2.5 mg/kg	12 hafta	69.8	

Birinci çalışma randomize ve çok merkezli olarak yapılmış olup siklosporin tedavisinin kesilmesiyle relaps süresinin ne kadar değiştiğine bakılmıştır. Yaşları 17-81 arasında olan 365 hastaya standart 2.5 mg/kg siklosporin tedavisi başlanmıştır. Tedaviye maksimum 12 hafta devam edilmiştir. Hastaların PASI skorunda son vizitte %82'lik bir azalma tespit edilmiştir.

İkinci çalışma siklosporin tedavisinin güvenilirliğini ve yaşam kalitesini araştırmak için yapılmış olup çok merkezli bir çalışma olarak düzenlenmiştir. Birinci tedavi periyoduna alınan yaşları 18'in üzerinde olan toplam 213 hastaya benzer doz uygulanmıştır. Maksimum 12 haftalık bir tedavi periyodundan sonra PASI skorundaki azalma %90 olarak tespit edilmiştir.

Üçüncü çalışma psoriasis hastalarının uzun süreli tedavisinde kısa süreli ve aralıklı siklosporin tedavisini randomize olarak çalışmıştır. Yaşları 19-80 arasında olan hastalar psoriasis lezyonları tamamen kaybolana kadar veya maksimum 12 hafta tedaviye devam etmiştir. Siklosporin aynı dozda ve ikiye bölünmüş bir şekilde hastalara verilmiştir. Tedaviye yanıt 76 hasta üzerinde psoriasis şiddetinde %91 azalma olarak kaydedilmiştir.

Dördüncü çalışma randomize olarak yapılmış olup 303 hasta üzerinde çalışılmıştır. Yaşları 18-69 arasında olan hastalara aynı doz ve maksimum 12 haftada siklosporin tedavisi verilmiştir. Hastaların PASI skorunda %69.8 azalma tespit edilmiştir.

Asitretin tedavisinin değerlendirildiği 4 farklı araştırma üzerinde çalışıldı. Yaşları 23-74 arasında toplam 70 hastanın 8 hafta süren tedavi sonuçları değerlendirildi. Tedavi verilen tüm hastalarda plak tipinde psoriasis mevcuttu ve bazı hastalar öncesinde çeşitli tedaviler kullanmıştı. Asitretin tedavisi 50 mg olarak uygulanan hastalar değerlendirmeye alındı (Tablo 2).

Tablo 2. Plak Psoriasis Olan Hastalarda Asitretin Tedavisi

	Hasta sayısı	Yaş aralıkları	Günlük doz	Süre	PASI skorunda azalma(%)	Ortalama etki değişim düzeyi(%)
Kingston ve ark	5	31-74	50 mg	8 hafta	70	41
Olsen ve ark	15	23-72	50 mg	8 hafta	11	
Goldfarb ve ark	11	Yetişkin hastalar	50 mg	8 hafta	5.5	
Gollnick ve ark	39	45.4±3.0	50 mg	8 hafta	49	

Birinci çalışmada hastalar için uygun dozu bulmaya yönelik asitretin tedavisi çalışılmıştır. Bu randomize çalışmada hastalara 0, 10, 50 veya 75 mg asitretin tedavisi verilmiştir. Günlük 50 mg asitretin tedavisi uygulanan yaşları 31-74 arasında olan 5 hasta değerlendirmemize alındı. Sekiz haftanın sonunda gövde tutulumunda %70 bir azalma kaydedilmiştir.

İkinci çalışma randomize ve plasebo kontrollü bir çalışma olarak yapılmıştır. Yaşları 23-72 arasında olan hastalara 8 haftalık süre için günlük 25 mg, 50 mg veya plasebo verilmiştir. 50 mg uygulanan 15 hastanın PASI skorunda %11'lik bir azalma tespit edilmiştir.

Üçüncü çalışmada plak psoriasis olan hastalarda asitretinin doza bağımlı etkileri değerlendirilmiştir. Hastalara plasebo, 10 mg, 25 mg, 50 mg ve 75 mg asitretin tedavisi verilmiştir. Değerlendirmeye alınan 50 mg asitretin kullanan 11 hastanın PASI skorunda %5.5'lik bir azalma görülmüştür.

Dördüncü çalışma randomize çok merkezli bir çalışma olarak yapılmıştır. Hastalara farklı asitretin dozları verilerek etretinat ile karşılaştırılmıştır. Yaşları ortalama 45.4±3.0 olan 39 hastaya 50 mg asitretin 8 hafta süre ile uygulanmıştır. Bu hastaların PASI skorunda %49'luk bir azalma görülmüştür.

Meta analitik birleştirmede PASI skorundaki değişim etki büyüklüğü olarak kullanılmış, küme olgu sayılarına göre düzeltme yapan ortalama düzey hesaplanmıştır.

Bulgular

Bu çalışmada siklosporin ile tedavi edilen farklı çalışmalardan toplam 957 hastanın verileri analiz edildi. Standart 2.5 mg/kg/gün dozunda PASI skorundaki yüzde değişme etki büyüklüğü olarak değerlendirildi. Maksimum 12 hafta sonunda PASI skorundaki değişme sırasıyla %82, %90, %92 ve %70 olarak tespit edildi. Örnekleme sayısına göre hepsi de istatistiksel açıdan anlamlı olmak üzere uygun düzeltme yapılarak bu 4 çalışmanın meta-analitik ortalama etki büyüklüğü %83 olarak bulundu.

Sabit 50 mg asitretin dozu ile 8 haftada elde edilen iyilik durumu 4 farklı çalışmadan değerlendirilmeye alındı. Toplam 70 hastanın verileri analiz edildi. Siklosporin ile yapılan değerlendirme gibi PASI skorundaki yüzde değişme etki büyüklüğü olarak değerlendirildi. PASI skorundaki değişme sırasıyla %70, %11, %5.5 ve %49 olarak saptandı. Asitretin tedavisi için örnekleme sayısına göre uygun düzeltme yapılarak bu 4 çalışmanın meta-analitik ortalama etki büyüklüğü %41 olarak tespit edildi.

Tartışma

Topikal tedavilere yanıt vermeyen plak tipi psoriasisde siklosporin kullanımı uygun bir tedavi olarak görünmektedir. Karşılaştırmalı çalışmalarda 2.5 veya 5 mg/kg/gün dozunda 12 haftanın sonucunda PASI skorundaki azalma %50 ve %70 arasında gözlenmiştir.¹ Bu metaanalitik çalışmada ise PASI skorundaki azalma %83 olarak tespit edilmiştir. Siklosporin tedavisinde ilaç dozu ve uygulama süresi arttığında hastalarda görülen yan etkiler de artmaktadır. Araştırmacılar ve aynı zamanda hastalar siklosporin tedavisinin etkili olduğu üzerinde hemfikirdir.^{4,5} Tekrar etme eğiliminde bir hastalık olan psoriasisde remisyon süreleri önemlidir. Kaydettiğimiz birinci çalışmada 1 yıllık süre içerisinde hastaların %71'ine bir veya iki kür siklosporin tedavisi uygulanmıştır ve üçüncü çalışmada 2 yıllık bir izlem periyodunda hastaların ancak %14.5'u bir veya iki tedavi kürüne daha ihtiyaç duymuştur.^{4,5} Plak psoriasisli olan hastalarda 12 haftalık bir kür siklosporin tedavisi ile bir kür PUVA veya metotreksat tedavisine benzer remisyon süreleri elde edilmiştir.⁵ Ayrıca bu çalışmadan çıkan diğer bir sonuç uzun süreli remisyonun tedavinin uzun süreli olması ve dozun yavaşça düşülmesi ile bağlantılı olduğudur.^{5,6} Retinoid tedavisi ile karşılaştırıldığında siklosporin tedavisinde remisyon süresinin daha kısa olduğu bulunmuştur. Fakat bu sonuç değerlendirilirken siklosporin tedavisinin daha ciddi psoriasis hastalarında kullanıldığı unutulmamalıdır.⁶

Bu farklı çalışmalardan çıkan ortak sonuç kısa süreli siklosporin tedavisinin güvenli olduğu ve böbrek üzerine olan etkilerinin ve hipertansiyon gibi yan etkisinin geçici olduğu yönündedir.^{1,4,5,7} Mevcut tedavi süresinin ara verilmeden uzun tutulduğu hastalarda böbrek fonksiyonunda bozulma ve hipertansiyon şikayeti görülmektedir.⁴

Asitretin tedavisinin farklı psoriasis formlarında tek başına veya kombine olarak etkili olduğu gösterilmiştir.^{8,9} Bu metaanaliz çalışmasında sabit değer olarak alınan günlük 50 mg asitretin dozunun çalışmalardaki daha yüksek ilaç dozları kadar etkili olduğu görülmüştür.^{3,8-11} ve bu doz kullanılması gereken en düşük doz olarak kabul edilmiştir. Bu dozda yan etkilerin az görüldüğü tespit edilmiştir. Özellikle hiperlipidemi ve hepatotoksisite gibi yan etkiler görülmemiştir.⁸ Günlük 25 mg asitretine bağlı yan etkiler yüksek dozlarla aynı sıklıkta görülmesine rağmen doz

artıkça yan etkilerin şiddetlendiği bilinmektedir.¹⁰ İstatistiki olarak 75 mg asitretinin 8 haftalık tedavide 50 mg'dan daha etkili olduğu bilinmesine rağmen yan etkilerin şiddetinden dolayı hastaların tedaviyi tolere edememesi söz konusudur.^{9,10,12}

Sekiz haftalık 50 mg asitretin ile elde edilen iyileşme birinci çalışmada %70 oranında görülürken ikinci çalışmada³ bu oran %11 olarak tespit edilmiştir. Hastaların tedavi süresi 20 haftaya uzatıldığında azalma oranının %44 olduğu görülmüştür.³ Klinik deneyimlere göre retinoid tedavisinin ilk 2 ve 6 haftasında plaklarda ortadan iyileşme olmadan alan olarak büyüme mevcuttur.¹² Bu durumda PASI skoru yanlış istatistiki değerlendirmeye yol açabilecektir. Gollnick ve arkadaşlarının 11 çalışmasında bu gözönünde bulundurularak düzeltilmiş PASI skoru kullanılmış ancak 8 haftada iyileşme %49 olarak tespit edilmiştir. İyileşme için en iyi yanıtın 3-6 ay içinde görüleceği söylenmiştir. Bununla beraber tam iyileşmeye bakıldığında oranın %50'nin altında olduğu görülmüştür.¹² Aynı şekilde 4 çalışma üzerinde yaptığımız metaanalitik değerlendirmede değişim düzeyini %41 olarak tespit ettik.

Asitretin tedavisi ikinci kez uygulandığında aynı hastada iyi tolere edilmekte ve siklosporin tedavisinden farklı olarak ilk kür kadar etkili olmaktadır.¹⁰ Asitretin tedavisinin monoterapi olarak püstüler ve eritrodermik psoriasis tiplerinde kullanılması önerilmekte ancak plak psoriasisde monoterapi olarak kullanılması önerilmemektedir.^{9,11,12}

Kaynaklar

1. Faerber L, Bræufigam M, Weidinger G, Mrowietz U, Christophers E, Schulze HJ, et al. Cyclosporine in severe psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2001;2:41-7.
2. Pilkington T, Brogden RN. Acitretin: A review of its pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1992;43:597-627.
3. Olsen EA, Weed WW, Meyer CJ, Cobo M. A double-blind, placebo-controlled trial of acitretin for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:681-6.
4. Ho VC, Griffiths CEM, Berth-Jones J, Papp KA, Vanaclocha F, Dauden E, et al. Intermittent short courses of cyclosporin microemulsion for the long-term management of psoriasis: A 2-year cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:643-51.
5. Ho VC, Griffiths CEM, Albrecht G, Vanaclocha F, Leñ-Dorantes G, Atakan N, et al. Intermittent short courses of cyclosporin (Neoral®) for psoriasis unresponsive to topical therapy: a 1-year multicentre, randomized study. *Br J Dermatol* 1999;141:283-91.
6. Koo J, Lebwohl M. Duration of remission of psoriasis therapies. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:51-9.
7. Touw CR, Hakkaart-van Rajen L, Verboom P, Paul C, Rutten FFH, Finlay AY. Quality of life and clinical outcome in psoriasis patients using intermittent cyclosporin. *Br J Dermatol* 2001;144:967-72.
8. Kingston TP, Matt LH, Lowe NJ. Etrethin therapy for severe psoriasis. *Arch Dermatol* 1987;123:55-8.
9. Ho VC, Cloutier RMA, Griffiths AD, Gulliver WP, Lauzon GJ, Marcoux D, et al. Acitretin for the treatment of psoriasis and disorders of keratinization. *The Canadian Journal of Dermatology* 1995;7:757-65.
10. Goldfarb MT, Ellis CN, Gupta AK, Tincoff T, Hamilton TA, Voorhees JJ. Acitretin improves psoriasis in a dose-dependent fashion. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:655-62.
11. Gollnick H, Bauer R, Brindley C, Orfanos CE, Plewig G, Wokalek H, et al. Acitretin versus etretinate in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:458-69.
12. Ling MR. Acitretin: Optimal dosing strategies. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:313-17.

ATOPIK DERMATİT TEDAVİSİ: KANITA DAYALI TIP VE ÇELİŞKİLER

Prof. Dr. Varol Lütfü Aksungur, Dr. Selma Sönmezoğlu Maraklı
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Atopik dermatitli olguların büyük çoğunluğu hafiftir. Yakınmalar, sıradan öneriler ile baskılanabilir. Burada "baskılanabilir" sözcüğünü kullanmak daha doğrudur, çünkü günümüzde atopik dermatiti iyileştirebilecek bir tedavi yöntemi yoktur. Bununla birlikte atopik dermatitli çocukların büyük çoğunluğu, ergenlik döneminde kendiliğinden iyileşir. Öte yandan çeşitli yöntemlerin denenmesine karşın, yakınmaları baskılanamayan olgular da vardır. Böyle olgular, tedavide yeni seçeneklerin aranmasına neden olmaktadır. Doğal olarak atopik dermatit tedavisinde etkili olduğu ileri sürülen çok sayıda yöntem ortaya çıkmıştır. Bu yöntemelerin etkisi ile ilgili kimi sonuçlar, ya yeterli araştırmalara dayanmamakta ya da birbirleri ile çelişmektedir. Bu sonuçların kesinleştirilmesi ya da aralarındaki çelişkilerin giderilmesi, kanita dayalı tıp ile sağlanabilir. Kanita dayalı tıp, bireysel hastaların bakımı ile ilgili yargıda bulunurken, geçerli en iyi kanıtları doğru, kesin ve ussal kullanmaktır.

Aralık 2000'de Hoare ve arkadaşları, "Atopik dermatit için tedavilerin sistematik olarak yeniden gözden geçirilmesi" başlıklı 191 sayfalık bir yazı yayınlamıştır.¹ Bu yeniden gözden geçirmede onlarca tedavi yöntemi arasından yalnızca dördünün etkili olduğu ussal olarak kanıtlanmıştır. Bunlar, oral siklosporin, topikal kortikosteroidler, psikolojik yaklaşımlar ve ultraviyoleldir.

Değişik çalışmaların sonuçları arasındaki çelişkileri gidermek için geliştirilen kanita dayalı tıp, yeni çelişkileri ortaya çıkarabilmektedir. Hoare ve arkadaşlarının yayını ve atopik dermatit tedavisi ile ilgili başka kanita dayalı tıp yayınlarını incelediğimizde böyle çelişkiler ile karşılaştık. Bu yazıda böyle çelişkilere dört örnek verilecektir.

Örnek 1

Hoare ve arkadaşları, atopik dermatit tedavisinde "topikal antibiyotik ve kortikosteroid kombinasyonu" ile "yalnız başına topikal kortikosteroid" uygulamalarını karşılaştıran üç randomize klinik çalışma bulmuştur.¹ Bunların ikisinde kombinasyonlarda antibiyotik olarak fusidik asit, diğesinde gentamisin kullanılmıştır. Hoare ve arkadaşlarının bu üç çalışmayı değerlendirmesine göre, topikal antibiyotik ve kortikosteroid kombinasyonu, yalnız başına topikal kortikosteroidden üstün değildir. Ancak aynı yazının başka bir yerinde ise şöyle denmiştir: Topikal müpirosinin atopik dermatiti düzeltebileceği yönünde biraz kanıt vardır. Bu kanıtın alındığı çalışmada müpirosin pomad, plasebo ile karşılaştırılmıştır. Ancak tüm hastalar topikal kortikosteroid ve yumuşatıcı da kullanmıştır. Başka bir deyişle, bir grup topikal antibiyotik olmaksızın topikal kortikosteroid kullanmış, diğer grup ise topikal antibiyotik ile birlikte topikal kortikosteroid kullanmıştır. Sanki Hoare ve arkadaşlarının yazısının bir yerinde üstü örtülü olarak fusidik asidin etkili olmadığı söylenirken, başka bir yerinde müpirosinin etkili olduğu vurgulanmaktadır. Oysa topikal fusidik asit, streptokoksik ve stafilkoksik yüzeysel deri infeksiyonlarında en az müpirosin ölçüsünde etkilidir. Atopik dermatit lezyonlarına sıklıkla yerleşen *S. aureus* gibi bakteriler, çeşitli ürünleri ile inflamasyonu arttırabilir. Atopik dermatit tedavisinde topikal bir antibiyotikğin etkili olması, kuramsal olarak bu bakterilerin sayısının azaltılmasına dayanır. Bakterilerin sayısını

azaltma açısından eşit güçte sayılabilecek iki ilaçtan birinin etkili olmadığı, diğèrinin ise olduğu yönündeki görüşler, ne denli kanıta dayalı olsa da, o denli kolay benimsenemez.

Örnek 2

Aralık 1999'da Klein ve Clark, "Atopik dermatitte kaşıntıyı gidermede antihistaminlerin etkisinin kanıta dayalı olarak yeniden gözden geçirilmesi" başlıklı bir yazı yayınlamıştır.² Bu yazarlar, çalışmalarını niteliklerine göre üç dereceye ayırmıştır. Derece A ve B olanlar, randomize, çift kör ve plasebo kontrollü çalışmalardır. Derece A olanlar çok sayıda olgu içerirken, B olanlar az sayıda olgu içerir ve bu nedenle yalancı pozitif ve/veya yalancı negatif yanlışlıklar yüksektir. Derece C olanlar ise ya randomize değildir, ya çift kör değildir ya da plasebo kontrollü değildir. Klein ve Clark, atopik dermatitte kaşıntıyı gidermede antihistaminlerin etkisini araştıran 16 çalışmanın 13'ünü derece C ve 3'ünü derece B sayarken, derece A çalışma bulamamıştır. Bu konuda eldeki en iyi kanıtlar derece B çalışmalar olduğu için, yalnızca onlar üzerine yorum yapılmıştır. Bunların üçü de non-sedatif antihistaminler üzerinedir ve üçünde de olağan dozlarda plaseboya göre bir üstünlük saptanmamıştır. Bir başka açıdan Klein ve Clark'a göre sedatif antihistaminler üzerine derece B çalışma yoktur. Oysa Hoare ve arkadaşları, atopik dermatit tedavisinde sedatif antihistaminleri plasebo ile karşılaştıran dört çalışma bulmuş ve böyle antihistaminlerin de plaseboya göre bir üstünlük göstermediği sonucuna varmıştır.¹ Bu dört çalışmadan birisi olan ve plasebo kontrollü olduğu vurgulanan Fould ve MacKie'nin çalışması (Clin Allergy 1981; 11: 319-323), Klein ve Clark'ın bulduğu çalışmalar arasında da yer almaktadır. Ancak bu yazarlar, bu çalışmayı plasebo kontrollü saymamıştır. Bir çalışma ya plasebo kontrollüdür ya da değildir. Kanıta dayalı tıp ile uğraşanlardan kimilerinin bir çalışmayı plasebo kontrollü sayması, kimilerinin ise saymaması, kolay kolay anlaşılabilir bir şey değildir.

Örnek 3

Bir esansiyel yağ asidi olan gamma-linolenik asit, evening primrose (sözlüklerde Türkçe karşılığı eşekotu) yağında %8-10 oranında bulunur. Epogam, bu yağı içeren ilacın piyasa adıdır. Hoare ve arkadaşlarına göre, Epogam plasebodan üstün değildir.¹ Morse ve arkadaşları, 1989 yılında "Atopik ekzema tedavisinde Epogam'ın etkisi üzerine plasebo kontrollü çalışmaların meta-analizi" başlıklı bir yazı yayınlamıştır.³ Bu meta-analizde Wright ve Burton'un iki çalışması ile birlikte yayınlanmamış yedi çalışmanın sonuçları değerlendirilmiş ve Epogam'ın etkilerinin neredeyse tümüyle plasebonunkilere göre anlamlı olarak daha iyi olduğu ileri sürülmüştür. Bu iki kanıta dayalı tıp yayını arasında niye böyle bir çelişki vardır? Çünkü Morse ve arkadaşlarının meta-analizini üreticiler yönetmiştir. Bu meta-analize göre, Epogam yalnızca yaklaşık %25 oranında bir düzelme sağlar. Yine bu meta-analize göre, plasebo için bu oran neredeyse %15'dir. Başka bir deyişle, bu meta-analizin sonuçları bile Epogam'ın plasebodan pek üstün olmadığını açıkça göstermektedir. Durum böyle iken, klinik açıdan üzerinde bile durulmayacak bir etkiyi, karmaşık istatistiksel testler kullanarak, plaseboya göre anlamlı bir üstünlük olarak vurgulamak, pek etik bir davranış değildir. Bu meta-analizin tuzaklarından birisi de en büyük çalışmalardan biri olan Bamford ve arkadaşlarının çalışmasını (J Am Acad Dermatol 1985; 13: 959-965) dışlamış olmasıdır. Morse ve arkadaşları, Bamford ve arkadaşlarının çalışmasını dışlama gerekçesini şu sözler ile açıklamıştır: "Kanda di-homo-gamma-linolenik asit ve araşidonik asit düzeyleri ölçümlerine göre, Bamford ve arkadaşlarının çalışmasında plasebo almaya ayrılmış

hastaların bir bölümü gerçekte Epogam almıştır ya da tersi." Bir araştırmacının plasebo ve Epogam vereceği hastaları karıştırmış olduğunu söylemek, ona yönelik en azından bir aşığılama ya da büyük bir suçlamadır. Bamford, Hoare ve arkadaşları ile yazışmasında bu suçlamayı yalanlamıştır. "Çamur at izi kalsın" biçiminde bir yaklaşım, kanıta dayalı tıp ile uğraşanlara yakışmamaktadır.

Örnek 4

Yukarıda da belirtildiği gibi, oral siklosporin, atopik dermatit tedavisinde etkili olduğu ussal olarak kanıtlanmış bir ilaçtır. Bu ilacın uzun süreli kullanımı, şiddetli atopik dermatitli hastalarda çalışılmıştır. Harper ve arkadaşlarının çalışması çocuklarda, Berth-Jones ve arkadaşlarınınki erişkinlerde yapılmıştır.^{4,5} Bu yayınlardaki grafikler incelendiğinde, total skorda ilk dört haftada çok belirgin bir düşme olduğu, bunu izleyen dört ya da sekiz haftada düşmenin çok az da olsa sürdüğü, ancak total skorun sıfıra inmediği, daha sonra yatay bir çizgi çizdiği ve ilacın kesilmesinden sonra yeniden yükselmeye başladığı açıkça görülmektedir. Kaşıntı şiddetinde de benzer değişiklikler gözlenmektedir. Bu yayınların ve benzerlerinin verileri ile kabaca ortalamalar alınırsa, şu görülür: Bu ilaç, ilk dört haftada total skoru %40 oranında düşürürken, sonraki dört haftada bu düşmenin ancak onda birini sağlamaktadır. Hoare ve arkadaşları, oral siklosporini atopik dermatit tedavisinde etkili olduğu ussal olarak kanıtlanmış olan yalnızca dört ilaç arasında sayarken, bu ilacın ilk dört haftadan sonra düzelmeye açısından neredeyse etkisiz olduğundan söz etmemiştir.¹

Batı, bilimsel çalışmaların, özellikle çıkan olanların etkisi ile, o denli kirlendiğini ayımsamıştır ki, kanıta dayalı tıbbi geliştirmiştir. Verdiğimiz örnekler göre, kanıta dayalı tıp da bu kirlilikten kurtulamamıştır. Öyleyse ne yapacağız? Nasıl kanıta dayalı tıp bireysel hastaların bakımına yönelik ise, kanıta dayalı tıbbi da her bir hekim bireysel olarak uygulamaya çalışacağız. Kısacası başkasının değil kendi usumuzu kullanacağız.

Kaynaklar

1. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H: Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000; 4: 1-191.
2. Klein PA, Clark RAF: An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1522-1525.
3. Morse PF, Horrobin DF, Manku MS, Stewart JCM, Allen R, Littlewood S, Wright S, Burton J, Gould DJ, Holt PJ, Jansen CT, Mattila L, Meigel W, Dettke TH, Wexler D, Guenther L, Bordoni A, Patrizi A: Meta-analysis of placebo-controlled studies of the efficacy of Epogam in the treatment of atopic eczema. Relationship between plasma essential fatty acid changes and clinical response. *Br J Dermatol* 1989; 121: 75-90.
4. Berth-Jones J, Graham-Brown RAC, Marks R, Camp RDR, English JSC, Freeman K, Holden CA, Rogers SCF, Oliwiecki S, Friedmann PS, Lewis-Jones MS, Archer CB, Adriaans B, Douglas WS, Allen BR: Long-term efficacy and safety of cyclosporin in severe adult atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1997; 136: 76-81.
5. Harper JL, Ahmed I, Barclay G, Lacour M, Hoeger P, Cork MJ, Finlay AY, Wilson NJE, Graham-Brown RAC, Sowden JM, Beard AL, Sumner MJ, Berth-Jones J: Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol* 2000; 142: 52-58.

VİTİLİGO TEDAVİSİ: META-ANALİTİK YAKLAŞIM

Prof. Dr. Fatma Sibel Alper*, Yrd. Doç. Yrd. Doç. Dr. Füsün Ergün**, Asist. Dr. Figen Yazgan*

* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

** İzmir Atatürk Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu

Vitiligo

Olası otoimmün patogeneze sahip poligenetik bir dermatozdur. Dünyadaki görülme sıklığı küçümsenmeyecek düzeyde, yaklaşık %1-2 arasında değişmektedir.^{1,2} Hastaların hayatını tehdit etmemekle birlikte oluşturduğu kozmetik farklılıklar sonucunda emosyonel stres nedeni olabilmektedir. Tedavide, kamuffaj ürünleri, güneşten koruyucular, topikal ajanlar, UV ışınları ve cerrahi yöntemler kullanılabilir.

Tedavi alternatifleri gözden geçirildiğinde, genellikle cerrahi olmayan yöntemler ilk seçenek olmaktadır. Cerrahi olmayan yöntemler arasında üzerinde en çok araştırma yapılanlar:

- Oral/topikal psoralen+UVA
- Phenylalanine+UVA
- Oral/topikal khellin+UVA
- Dar/geniş band UVB
- Oral-topikal-IL kortikosteroidlerdir.³

Kanıtı dayalı tıp ışığında en iyi tedavi klinik geçerliliği olan araştırmalarda elde edilen verilerin günlük kullanıma uyarlanmasıdır. Tüm araştırmaların meta analizi elde edilen sonuçların gücünü ve duyarlılığını artırır, yan etki profillerini ortaya koyar.⁴ Vitiligo tedavisi ile ilgili sadece tek meta-analiz çalışması mevcuttur.

Amsterdam Üniversitesinde Njoo ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada vitiligoda kullanılan ve cerrahi olmayan repigmentasyon yöntemlerini kapsamaktadır.

(Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo: Meta-analysis of the literature Njoo et al. Archives of Dermatology, 1998;134:1532-1540)³

Meta-analiz için kullanılan veriler MEDLINE, EMBASE (Sadece Hollanda'da kullanılan bir veri tabanı) kaynaklı ve analize sadece Ocak 1966 ve Aralık 1997 arasındaki çalışmalar dahil edilmiştir. Tarama yapılırken kullanılan anahtar kelimeler vitiligo, phototherapy, PUVA therapy, ultraviolet therapy, phenylalanine, khellin, glucocorticosteroids synthetic, anti-inflammatory agents'tir. Yalnızca dergilerde basılmış çalışmalarla yetinilmemiş, simpozyum-kongre kitapları, derlemeler, editöre mektuplar, tezler, vitiligo konusunda deneyimli dermatologların yayınlanmamış araştırmaları ve ilaç firmalarının verilerinden de yararlanılmıştır. Meta-analiz yapılırken lokalize ve jeneralize vitiligo için ayrı ayrı değerlendirme uygun görülmüş ve vücut yüzeyinin %20'sinden az tutuluşu lokalize vitiligo olarak kabul edilmiştir. Tedavi başarısı için %75 veya fazla repigmentasyon elde edilmesi kriter olarak alınmış, analize dahil edilen randomize ve non-randomize kontrollü çalışmalar incelenerek Odds ratio'lar (Aktif tedavi alan başarılı hasta sayısının plasebo alan olgu sayısına oranı) hesaplanmış ve OR= 1'in üzerinde ise tedavi etkili kabul edilmiştir.

Lokalize vitiligo tedavisi için değerlendirilen çalışmalar:

- Methoxsalen+UVA
- Trioxsalen+UVA
- Psoralen+UVA
- Khellin (%2-3)+UVA
- Khellin (%5)+UVA
- Kortikosteroidler (Klas 3-Klas4-IL)

Lokalize vitiligo tedavi başarısının Odds ratio'lara göre değerlendirilmesinde:

- Klas 3 KS'ler (betametazon valerat, halometazon) OR=14.32
- Klas 4 KS'ler (klobetazol propionat) OR=1
- IL KS (triamsinolon asetonid) OR=1.42
- Khellin+UVA (%2-3) OR=1.18
- Khellin+UVA (%5) OR=1 olarak bulunmuştur.

Klas 3 kortikosteroidler repigmentasyon elde etmede en etkili yöntem olduğu ancak yan etki oranlarının %97 gibi yüksek bir oranda olmasının dikkate değer olduğu belirtilmiştir.

Tablo 1. Lokalize Vitiligo Tedavisi: Yan Etkiler

	Methoxsalen + UV-A	Trioxsalen + UV-A	PS+ UV-A	Khellin+ UV-A (%2-3)	Khellin+ UV-A (%5)	Klas 3 KS	Klas 4 KS	IL KS
Çalışma sayısı	4	2	2	3	3	6	7	2
Tedavi Süresi	5	5	7	5	8	8	6	8
Yan etki Bilinilen	4	2	1	3	3	6	7	2
Toplam hasta	176	33	40	81	64	235	277	77
Atrofi	0	0	0	0	0	5	39	26
Telenjektazi	0	0	0	0	0	0	8	2
Hipertrikoz	0	0	0	0	0	2	1	0
Akne	0	0	0	0	0	16	25	0
Fototoksik reak.	102	13	10	0	0	0	0	0

Jeneralize vitiligoda değerlendirmeye alınan çalışmalarda elde edilen Odds ratio'lar:

- Oral methoxsalen+güneş OR= 23.37
- Oral PS+güneş OR= 19.87
- Oral trioxsalen+güneş OR= 3.75'dir.
- Phenylalanin+UVA ve Khellin+UVA plaseboya oranla etkisiz bulunmuştur.

Dar band UVB başarısı:	%63
Geniş band UVB başarısı:	%57
Oral methoxsalen+UVA başarısı:	%51
Oral bergapten+UVA başarısı:	%43

Fototerapide yan etki oranı ise topikal kortikosteroidlere oranla daha düşük, ortalama %87'dir.

Tablo 2. Jeneralize vitiligo tedavisi: Odds Ratio

Tedavi	Çalışma	Hasta sayısı Aktif/Plasebo	Aktif grup Olumlu/Total	Plasebo Olumlu/Total	OR
Oral methoxsalen+ güneş	Pathak et al 1984	47+24	15/47	0/24	23.37
Oral trioxsalen+ güneş	Pathak et al 1984 Maldano et al 1975	39+24 25+22	7/39 16/25	0/24 8/22	11.31 3,11
Oral PS+güneş	Farah et al 1967 Pathak et al 1984	9+27 37+24	2/9 11/37	0/27 0/24	18.33 21.26
Phenylalanine+ UV-A	Antoniou et al 1989 Orecchia et al 1994 Siddiqui et al 1994 Al-Khawajah 1996	11+10 12+6 8+6 13+10	5/11 0/12 0/8 0/13	0/10 0/6 0/6 0/10	17.77 0.52 0.76 0.78
Oral khellin+güneş	Abdel-Fattah et al 1982	30+30	5/30	0/30	13.16

Tablo 3. Fototerapi: Yan etkiler

	Methoxsalen + UV-A	Trioxsalen+ UV-A	Bergapten+ UV-A	PS+ UV-A	Phenylalanine+ UV-A	Khellin+ UV-A	Geniş Band UVB	Dar band UVB
Çalışma sayısı	6	8	4	1	15	5	1	1
Süre	2-24	4-28	3-22	24	2-24	3-24	12	12
Yan etki Bildirilen	4	6	4	1	15	5	1	1
Toplam hasta	277	308	368	72	392	65	14	51
Bulantı	80	6	3	6	0	6	0	0
Fototoksik reak.	69	3	22	0	0	0	0	0
KCFT boz.	5	6	1	0	0	11	0	0
Sistemik	17	18	1	17	0	2	0	0
Deri reak.	86	15	4	6	0	1	0	0
Kontrast	27	9	Bilgi yok	BY	0	0	0	0

Tablo 4. Oral Kortikosteroid Yan Etkileri

	Günlük dozda	Oral pulse tedavi
Çalışma sayısı	3	2
Çalışma süresi	4-6	6-24
Yan etki bildirilen çalışma sayısı	1	2
Toplam hasta sayısı	34	72
Aydede yüz	7	1
Kilo artışı	5	5
Akne	1	2
Sistemik yan etkiler	3	11

Sonuç olarak yapılan meta-analize göre lokalize vitiligo tedavisinde klas 3 kortikosteroidler, jeneralize vitiligoda ise dar band UVB en başarılı yöntemler olarak görülmektedir ancak her iki yöntemin de yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır 3.

Ege Üniversitesinde benzer bir analiz yapmak amacıyla MEDLINE temel alınarak 2000-2003 yılları arasında yayınlanmış vitiligo tedavisi ile ilgili, cerrahi olmayan çalışmalar değerlendirmeye alındı. Tedavide başarı, %75 ve üstü repigmentasyon olarak kabul edildi ve bu kritere uygun, tüm hasta verileri elde edilebilen çalışmalar analize dahil edildi. Yine tedavi yöntemleri lokalize ve jeneralize vitiligo için ayrı ayrı gruplandı.

Lokalize vitiligo için analiz edilen çalışmalar:

1. *Rapid initiation of repigmentation in vitiligo with Dead Sea climatotherapy in combination with pseudocatalase (PC-KUS)*, Karen U et al. *International Journal of Dermatology*, 2002; 41: 482-487.⁵
2. *Calcipotriol ointment versus clobetasol ointment in localized vitiligo: an open, comparative clinical trial*. Köse O ve arkadaşları. *International Journal of Dermatology*, 2002; 41: 616-617.⁶
3. *Topical prostaglandin analog (PGE 2) in vitiligo-a preliminary study*. Parsad D et al. *International Journal of Dermatology*, 2002; 41: 942-945.⁷
4. *Treatment of vitiligo with the 308 nm excimer laser: A pilot study*. Spencer JM et al. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 200; 46(5):627-31.²

Lokalize Vitiligo Tedavileri

Çalışma No	Tedavi	Çalışma	Hasta sayısı Aktif/plasebo	Aktif olgu Olumlu/Total	Plasebo Olumlu/Total
1	Pseudocatalase Krem+Klimato Terapi	Karen et al 2002	39/10	30/39	0/10
2	Calcipotriol	Köse et al 2002	22/0	4/22	-
3	Clobetasol	Köse et al 2002	20/0	13/20	-
4	Topikal PGE 2 Analog	Parsad et al 2002	24/0	15/24	-
5	308 nm xenon-chloride excimer laser	James et al 2002	18/0	6/18	-

Tablo 5. Lokalize Vitiligo Tedavisine Yönelik Meta-Analiz (Clopper-Pearson Binom Güven Aralığı, $\alpha = 0.05$)

Çalışma No	Olumlu/toplam olgu sayısı	Alt sınır	Üst sınır	Ortalama değer
1	30/39	0.607	0.889	0.748
2	4/22	0.052	0.403	0.227
3	13/20	0.408	0.846	0.627
4	15/24	0.406	0.812	0.609
5	6/18	0.133	0.590	0.361
Toplam	68/123	0.461	0.643	0.552

Lokalize Vitiligo: Yan etkiler

Çalışma No	Pseudocatalase krem+klımato terapi	Calcipotriol	Clobetasol	Prostaglandin Analog (PGE 2)	308nm excimer laser
Süre	21 gün	120 gün	120 gün	180 gün	Haftada 3 12 uygulama
Toplam hasta	39	22	20	24	18 olgu
Yan etki	Bilgi Yok	İritasyon Eritem	Eritem Akneiform papül Telenjëktazi	Güneşe duyarlılık	Bilgi yok

Jeneralize vitiligo için analiz edilen çalışmalar:

1. Is the efficacy of psoralen plus ultraviolet A therapy for vitiligo enhanced by concurrent topical calcipotriol? A placebo-controlled double-blind study. Ermiş O et al. *British Journal of Dermatology* 2001; 145:472-475.⁸
2. Treatment of generalized vitiligo in children with narrow-band (TL-01) UVB radiation therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2000; 42(2): 245-53.⁹
3. Experience with calcipotriol as adjunctive treatment for vitiligo in patients who do not respond to PUVA alone. A preliminary study. Yalçın B. Et al. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2001; 44:634-7.¹⁰
4. Topical tacrolimus for repigmentation of vitiligo. Grimes PE et al. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2002; 47(5): 789-91.¹¹
5. Use of high-dose methylprednisolone pulse therapy in patients with progressive and stable vitiligo. Seiter S et al. *International Journal of Dermatology* 2000; 39: 624-627.¹²

Tablo 6. Jeneralize Vitiligo Tedavileri

Tedavi	Çalışma	Hasta sayısı Aktif/plasebo	Aktif olgu Olumlu/Total	Plasebo Olumlu/Total	Çalışma No
Topikal calcipotriol+ PUVA	Ermiş et al 2001	27/27	22/27	2/27	1
Dar band UVB	Njoo et al 2000	51/0	27/51	-	2
Topikal calcipotriol+ PUVA	Yalçın et al 2001	19/0	6/19	-	3
Topikal tacrolimus	Pearl et al 2002	6/0	1/6	-	4
Yüksek doz Metilprednizolon Pulse tedavi	Seiter et al 2000	14/0	0/14	-	5

Jeneralize vitiligo tedavisine yönelik meta-analiz: (Clopper-Pearson Binom Güven aralığı , $\alpha = 0.05$)

Çalışma No	Olumlu/toplam olgu sayısı	Alt sınır	Üst sınır	Ortalama değer
1	22/27	0.619	0.937	0.778
2	27/51	0.385	0.671	0.528
3	6/19	0.126	0.565	0.345
4	1/6	0.004	0.641	0.322
5	0/14	0.0	0.232	0.116
Toplam	56/117	0.385	0.573	0.479

Tablo 7. Jeneralize Vitiligo: Yan Etkiler

	Topikal calcipotriol+ PUVA	Dar band UVB	Topikal Calcipotriol+PUVA	Topikal tacrolimus	Yüksek doz Metilprednizolon Pulse tedavi
Süre	8 hafta	1 yıl	20 hafta	2 ay	12 hafta
Toplam hasta	27	51	19	6	14
Yan etkiler	Eritem Kserozis Pruritus	Pruritus Kserozis	Pruritus Eritem İritasyon Bulantı-kusma	Yanma- batma	Pruritus Baş ağrısı Halsizlik Hipertansiyon

Yapılan analiz sonucunda son yıllarda uygulanan tedavilerden güneş ışınları ve pseudocatalase kremin lokalize, calcipotriol ve PUVA'nın ise jeneralize vitiligo formlarında %75 üzerinde repigmentasyon sağladığı için dikkate değer olduğunu vurgulamaktadır.

Kaynaklar

1. Radakovic-Fijan S, Fummsinn-Friedl AM, Hanigsmann H, Tanew A: Oral dexamethasone pulse treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol*, 2001; 44: 814-7
2. Spencer JM, Nassa R, Ajmeri J: Treatment of vitiligo with the 308-nm excimer laser: A pilot study. *J Am Acad Dermatol*, 2002; 46: 727-31.
3. Njoo MD, Spuls PI, Bos JD, Westerhof W, Bossuyt PMM. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. *Arch Dermatol*; 134: 1532-40.
4. Evidence-Based Medicine Working Group: Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*, 1992; 268: 2420-2425.
5. Karen U, Schallreuter MD, Moore J, Behrens-Williams S, Panske A, Harari M: Rapid initiation of repigmentation in vitiligo with Dead Sea climatotherapy in combination with pseudocatalase [PC-KUS]. *Int J Dermatol*, 2001; 41: 482-7.
6. Köse O, Gür AR, Kurumlu Z, Erol E: Calcipotriol ointment versus clobetasol ointment in localized vitiligo: an open, comparative clinical trial. *Int J Dermatol*, 2002; 41: 616-617.
7. Pasad D, Pandhi R, Dogra S, Kumar B: Topical prostaglandin analog (PGE 2) in vitiligo - a preliminary study. *Int J Dermatol*, 2002; 41: 942-5.
8. Ermiş O, Alpsoy E, Çetin L, Yılmaz E: Is the efficacy of psoralen plus ultraviolet A therapy for vitiligo enhanced by concurrent topical calcipotriol? A placebo-controlled double-blind study. *Br J dermatol*, 2001; 145: 472-5.
9. Njoo MD, Bos JD, westerhof W: Treatment of generalized vitiligo in children with narrow-band (TL-01) UVB radiation therapy. *J Am Acad Dermatol*, 2000; 42: 245-53.
10. Yağın B, Şahin S, Bükürmez G, Karaduman A, Atakan N, Akan T, Kölemen F: Experience with calcipotriol as adjunctive treatment for vitiligo in patients who do not respond to PUVA alone: A preliminary study. *J Am Acad Dermatol*, 2001; 44: 634-7.
11. Grimes PE, Soriano T, Dytoc MT: Topical tacrolimus for repigmentation of vitiligo. *J Am Acad Dermatol*, 2002; 47: 789-91.
12. Seiter S, Ugurel S, Tilgen W, Reinhold U: Use of high-dose methylprednisolone pulse therapy in patients with progressive and stable vitiligo. *Int J Dermatol*, 2000; 39: 624-7.

GEBELİKTE İMMÜNİTE

Prof. Dr. Nilgün Atakan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

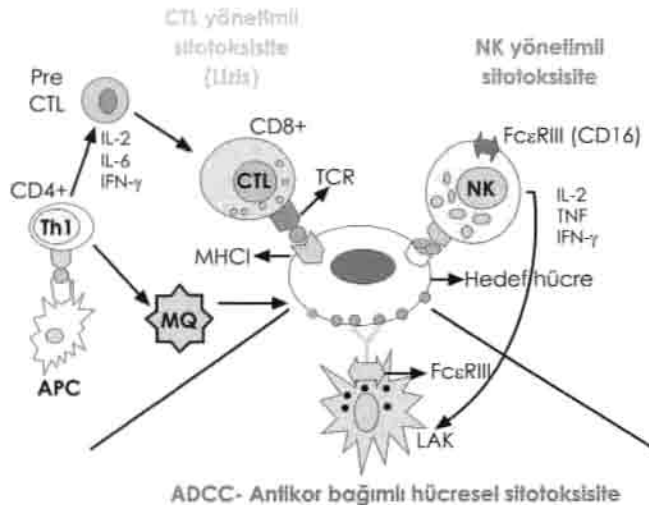
Gebelik, bilindiği gibi çeşitli organları etkileyen pek çok metabolik ve hormonal değişikliklerin olduğu bir süreçtir. Bu süreçte deride de pek çok hormonal ve immünolojik değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bu değişiklikler gebelikte gözlenen normal deri değişiklikleri, çeşitli gebelik dermatozlarının ortaya çıkışı veya gebeliğin mevcut dermatozlara etkileri şeklinde değerlendirilmektedir.

Gebelik antijenik olarak farklı dokular arasında doğal homeostazın olduğu immünolojik bir olaydır. Fetus bu olayda aynı türden farklı genetik yapıda bir doku implantasyonu gibi bir allograft olarak düşünülebilir. Ancak annede bu doğal allograft implantasyonu herhangi bir immünsüpresyon olmaksızın devam etmekte (gebelik süresince) ve bu sürede anne adayını patojenik ve neoplastik invazyonlara karşı immünkompetans sağlamak durumunda kalmaktadır.

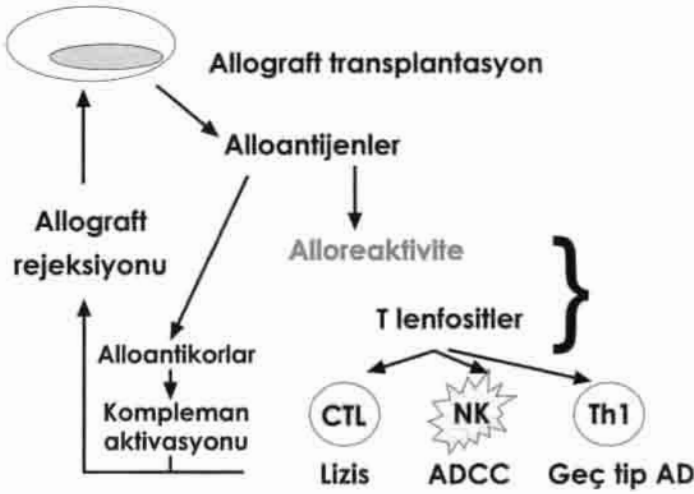
Normal koşullarda allograft implantasyonları sonrasında immünsüpresyon olmadığı sürece insanda alloantijenlerin olduğu bilinmektedir. Bu antijenlere karşı gelişen reaksiyonlarda temel rol oynayan T helper 1 (Th1) lenfositler akut allograft reaksiyonuna yol açarlar. Ayrıca alloantijenlere karşı gelişen alloantikorlar komplemanı aktive ederek yine doku atılımında önemli rol alırlar. Allograft rejeksiyonunda rol oynayan hücre ve mekanizmalar ile doku atılımında esas rol oynayan antikor bağımlı gelişen sitotoksiste (ADCC) Şekil-1 ve Şekil-2 de görülmektedir.

Gebelikte maternal kana geçen fetal antijenler de anne için allogeneik olmalıdır. Bunun bu şekilde algılanmadan gebeliğin devam edebilmesi yani gebelikte fetüse karşı gelişen tolerans mekanizmaları kesin olarak bilinmemektedir. Ancak bu toleransın maternal-fetal-plasental kompleks düzeyinde olduğu düşünülmektedir (Şekil-3).

Şekil 1. Antikor Bağımlı Sitotoksiste



Şekil 2. Allograft Rejeksiyonu



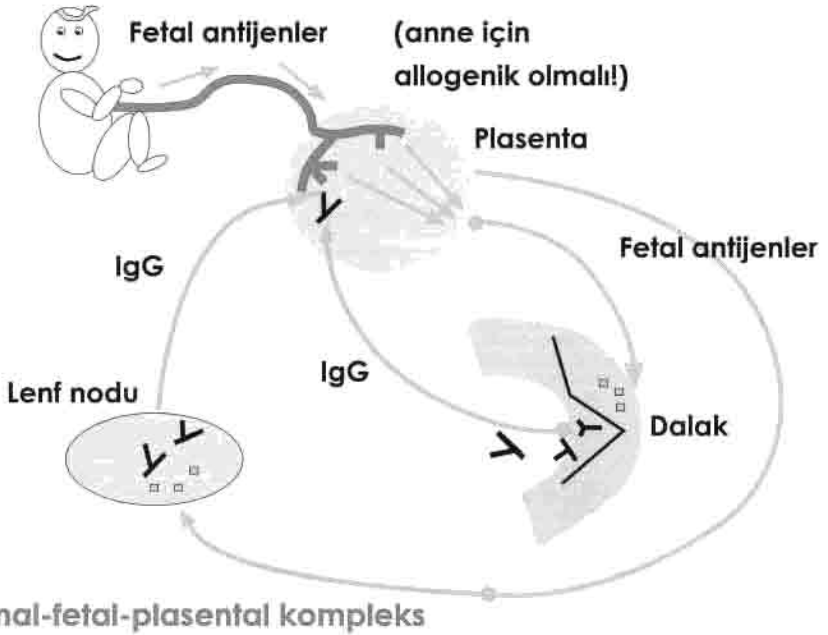
Plasenta

Plasenta hormonlar ve gebelik-ilişkili plazma proteinleri üretmekte ve muhtemelen bu şekilde immün yanıtları gebeliğin devamı lehine değiştirebilmektedir. Plasentanın $\alpha 2$ globulinler, gebeliğe özgü $\beta 1$ -glikoproteinler, insan plasental laktogen, koryonik gonadotropin ve seks steroidleri salgılayarak lokal immün yanıtları baskıladığı ve bu şekilde maternal tolerans sağladığı ileri sürülmektedir. Plasenta immünabsorban bir organdır. Plasenta yüzeyinde paternal antijenlere karşı gelişebilecek antikorlar ve lokal immün kompleksler bu organda yakalanıp tutulurlar. Son yıllardaki plasentadaki sinsitiotrofoblastik hücreler ve bu hücrelerden üretilen indolamin-2,3-dioksijenaz (IDO) isimli bir enzimden sıkça söz edilmektedir. Bu enzim triptofanı yok ederek annede T-hücre fonksiyon bozukluğuna neden olur ve fetuse karşı gelişecek maternal T-hücre yanıtlarını engeller.

HLA Ekspresyonu

Plasenta fetal allograftın yaşaması için anahtar bir faktördür. Ekstravillöz sitotrofoblastlar maternal doku içine girerler ve doğrudan maternal sisteme ekspoz olurlar. Trofoblast hücreler ise maternal immünitede oluşacak immün yanıttan korunmak için MHC-klas I ekspresyonu yapmazlar. Gebe farelerde yapılan çalışmalarda trofoblastlarda MHC-klas II molekülleri ekspresye olduğunda abortusun oluştuğu gösterilmiştir. MHC-klas I moleküllerinin sergilenmesindeki bu regülasyon fetüsün immün hücreler tarafından tanınarak destrüksiyonunun önlenmesi açısından majör bir biyolojik adaptasyon olayı olarak kabul edilmektedir. Ekstravillöz sitotrofoblastlar MHC-klas I molekülünün özel bir üyesini sergilerler (HLA-G). Bu moleküllerin maternal dolaşıma geçebildikleri akım sitometrisi ile tespit edilmiştir. Bu moleküllerin gebelik sırasında maternal-fetal immünolojik etkileşimde rol oynadığı ve henüz anlaşılamayan bir mekanizma ile trofoblastların annenin NK-yönelimli lizisinden korunmasında çok önemli olduğu ileri sürülmektedir.

Şekil 3. Maternal-Fetal-Plasental Kompleks

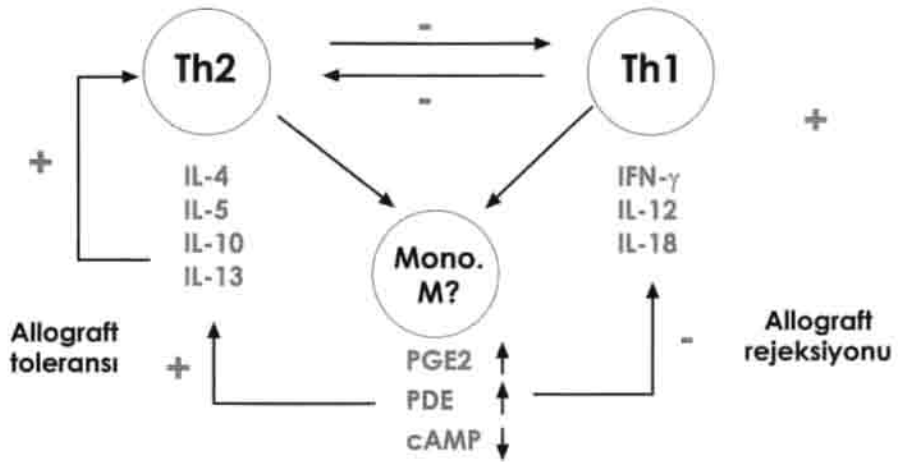


Th1- Th2 Fenomeni ve Gebelik

T-lenfositlerin farklı sitokin salgılayan alt gruplarının olduğu bilinmektedir (Şekil-4). Gebelikte maternal immün sistem ile reproduktif sistem arasında Th1 ve Th2 hücrelerin rol oynadığı iki yönlü bir ilişki söz konusudur. Th1 hücreler akut allograft rejeksiyonunda temel rol oynayan hücrelerdir. Gebeliğin devamında ise IFN- γ trofoblast gelişimini inhibe ederek, TNF- α ile birlikte embriyonik ve fetal gelişimi durdurarak zararlı etkileri olacaktır. Tam tersine Th2 den salgılanacak sitokinler allograft toleransın başlaması ve devamı için gerekli sitokinlerdir ve gebeliğin devamı için büyük önem taşırlar.

Maternal-fetal geçişte Th2 ye dönüşüm (switch) fetal yaşamı bitirecek Th1 yanıtlarını durdurarak gebeliğin devamında çok önemli rol oynar. Bu dönüşüm paternal MHC antijenlerinin olmasına karşın fetal toleransın gelişmesine yol açar. Progesteron da maternal-fetal geçişte Th2 tip sitokin yapımını destekler ve bu sitokinler aynı zamanda embriyo transplantasyonu için gerekli olan lösemi inhibitör faktör (LIF) üretimini artırır. Kadınlarda reproduktif antijenlere karşı gelişen anormal Th1 yanıtları immünojenik kısırlık ve tekrarlayan düşüklerin nedeni için öne sürülen yeni hipotezlerdir. Th2 ler gebeliğin devamında gereklidirler, ancak diğer yandan antikor üretimini artırdıklarından gebelerde sistemik lupus eritematozus ve pemfigus vulgaris gibi antikor-yönetimli otoimmün hastalıkların kötüleşmesine neden olurlar. Diğer yandan bu antikor üretimi fetüs için normal koşullarda yararlı olmakta, plasentadan geçerek endojen immün sistem gelişmezden önce yeni doğanlarda koruyucu bir immünite sağlamaktadırlar.

Şekil 4. Th1 ve Th2



Gebelerde hümmoral İmmünitenin korunduğu bilinmektedir. Annenin İgG, M, ve A düzeylerinin değişmediği; antikor yanıtı ve kompleman düzeylerinin normal olduğu gösterilmiştir. Hümmresel İmmüniteye bakıldığında total T-lenfosit sayısı, B/T lenfosit yüzdeleri ve hümmrelerin performansının değişmediği görölür. Ancak desidual NK aktivitesinin ve Th1 yanıtının azalması kısmen gebelerde intrasölüller İnfeksiyonlarda direnç azalmasına; fungal ve viral İnfeksiyon riskinin artmasına neden olabilmektedir. Ancak bu yanıtlardaki azalma gebelerde romatoid artrit gibi hümmresel yönetimli otoİmmün hastalıklarda geçici de olsa remisyonlara neden olur.

Kaynaklar

1. Dealtry GB, O'Farrell MK, Fernandez N. The Th2 cytokine environment of the placenta. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 123(2): 107-19.
2. Feinberg BB, Gonik B. General precepts of the immunology of pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1991;34(1): 3-16
3. Gill TJ. Immunity and pregnancy. *Crit Rev Immunol* 1985; 5(3): 201-27
4. Lake YW, King A. Immunological aspects of human implantation. *J Reprod Fertil Suppl* 2000; 55:83-90
5. Nelson JL. Pregnancy immunology and autoimmune disease. *J Reprod Med* 1998; 43(4): 335-40
6. Raghupathy R. Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. *Immunol Today* 1997; 18: 478-82
7. Raghupathy R. Pregnancy: success and failure within the Th1/Th2/Th3 paradigm. *Semin Immunol* 2001; 13(4):219-27
8. Winton GB. Skin diseases aggravated by pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20(1): 1-13

GEBELİK VE HPV İNFEKSİYONLARI

Doç. Dr. Aydın İşçimen

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmalar anogenital kondilomata sıklığında özellikle son yirmi yıl içerisinde büyük bir artış olduğunu göstermektedir. Son yıllarda kullanılan bazı muayene yöntemleri, sitolojik çalışmalar ve DNA hibridizasyon yöntemleri, özellikle kadınlarda serviks veya vajeni tutan subklinik yada latent HPV infeksiyonlarının tahmin edilenin çok ötesinde olduğunu ortaya koymuştur. Sıklığın 15-25 yaşlar arasında %20-50 arasında olduğu tahmin edilmekte ve yaşam boyu sıklık ise %60-80 olarak bildirilmektedir.

HPV infeksiyonlarına özellikle malign tümörlerin gelişiminde oynadıkları rol itibarıyla büyük önem verilmektedir. Bugüne kadar tanımlanmış olan 100'den fazla HPV tipi arasında yarınsından fazlası genital lezyonlardan sorumlu olup bunlar arasında da en çok HPV 6 ve 11 subtipleri ile karşılaşmaktadır.^{1,2,3}

Bulaşmada veya oluşacak infeksiyon tablosunda immünitenin rolü büyüktür. HPV infeksiyonunda esas olarak hücresele immün yanıt rol oynamakta, humoral immünitenin rolü ise oldukça az olmaktadır. HPV'ler papovavirus grubunun temsilcileri olan DNA virüsleridir ve en önemli özellikleri sadece diferansiye olmuş keratinize keratinositlerde çoğalma özelliği göstermeleridir. Bu, HPV'lerin immunolojik olarak nispeten korundukları bir ortamda var oldukları anlamına gelir.

Virüsün diferansiyasyon ve replikasyonu infekte ettiği keratinositlerin diferansiyasyonu ile zorunlu bir bağlantı gösterir. Sonuç olarak olgunlaşmış virüs yalnızca epiderminin en yüzeyle tabakasında yer almakta ve böylelikle de immün yanıtta büyük ölçüde kaçabilmektedir. Ayrıca HPV infeksiyonunun sitokin üretimini azalttığı ve böylelikle de immün yanıtı bir ölçüde zayıflattığı da ayrıca göstermiştir. HPV'ler kesin bir şekilde epitelyotropik özellik gösterirler ve infeksiyon doğal seyri içerisinde infekte dokuda herhangi bir inflamasyona neden olmazlar. Çünkü papillomavirüs infeksiyonunun doğal hedef hücreleri olan keratinositler gerçek anlamda antijen sunucu hücreler değildirler ve gerçek bir immün yanıtın oluşması bu doğal seyir itibarıyla gerçekleşmeyebilir hatta önenebilir. Bununla beraber papillomavirüslerin yaşam boyu sebat etmeleri, konağın immün yanıtından kaçabilmelerinin sonucu olabileceği gibi immün mekanizmaların infeksiyon tablosunun oluşumunu engellemede önemli bir rolleri olduğu da inkar edilemez.^{1,2,4}

Bulaşmada ve tedavide belki de en önemli sorunlardan biri hastalığın multifokal karakteri olup, hastada aynı zamanda klinik, subklinik ve latent hastalık bulunabilmektedir. Klinik hastalık, anogenital bölgede yardımcı teknik olmaksızın çıplak gözle görülebilen lezyonların varlığıdır. Subklinik lezyonlar sadece yardımcı tekniklerin kullanılması ile görülen lezyonlardır. Genellikle %3-5'lik asetik asit ilgilii alana 5-10 dakika uygulanır, HPV ile infekte alanlar asetik asit ile beyazlanır. Bu beyazlanmanın sebebi kesin olarak bilinmemektedir. Bu tip lezyonlara aseto-beyaz lezyonlar denir. Mevcut görüntü kadında kolposkop, erkekte ise peniskop ile daha da iyi olmaktadır. Genital HPV infeksiyonu olan kadınların partnerlerinin % 40- 50'sinde aseto-beyaz lezyonlar tek klinik bulgudur. % 2'lik toluidin mavisi (Collins testi) de aynı amaç için kullanılabilir ve subklinik lezyon olan bölge mavii renk ile boyanır. Subklinik lezyonlar histolojik olarak benign koilositoz veya daha az oranda intraepitelyal neoplazi bulguları gösterirler. Subklinik lezyonların tedavisi

gerek hastalığın seyri gerekse de seksüel partnerin prognozunu etkilememektedir. Latent hastalık ise; klinik olarak gözle görünmeyen, aseto-beyazlanma göstermeyen ve histolojik olarak HPV enfeksiyonu kanıtı olmayan alanlarda DNA hibridizasyon ve polimeraz zincir reaksiyonu teknikleri ile HPV DNA'sının gösterildiği olgulardır. Latent hastalığın biyolojik önemi bilinmemekle birlikte HPV için rezervuar görevi yaptığı düşünülmektedir. Aktif kondilomatosi bulunan hastaların daha bulaştıncı oldukları kesin olup böyle bir hastanın seksüel partnerinde birkaç ay içinde enfeksiyon gelişme olasılığı %60 olarak saptanmıştır. Ancak enfeksiyonların yalnızca %1 kadar klinik kondilomata tablosuna neden olmaktadır.^{1,2,5,6}

Bir çok cinsel ilişki ile bulaşan hastalık tablosu gebelik sırasında ciddi sorunlar oluşturabilir ve yeni doğanda da ağır bozukluklara yol açabilir. HPV'lere bağlı genital kondilomata olguları da gebeliği komplike edebilirler. Bu sorunlar genç gebelerde doğal olarak daha sıktır. Çünkü cinsel ilişki ile bulaşan hastalıklar, genç yaşlarda multiplarite olasılığının daha fazla olması nedeniyle daha sık görülmektedir.

İnsanlarda ve deney hayvanlarında yapılan in-vivo araştırmalar gebelikte fizyolojik bir immunsupresyon olduğunu göstermiştir. Bu muhtemelen anne organizmanın yabancı fötüsü uzaklaştırmasının genetik olarak engellenmesi nedeniyle. Bu doğal immün zayıflık ise olasılıkla gebelikte cinsel ilişki ile bulaşan hastalıkların patofizyolojik seyirindeki değişiklikler için de sorumlu olmaktadır. Ayrıca gebelik seyri sırasında epidermal hücrelerin glikojen miktarında değişiklikler olur ve intravajinal pH değeri alkaliye döner. Buna bağlı olarak da serviks uteri hipertrofiye olur ve fizyolojik ekotropiyon gelişir. Bu değişiklikler gebeleri cinsel ilişki ile bulaşan hastalıklardan almaya karşı predispoze edebildiği gibi, latent enfeksiyonların belirginleşmesine de neden olabilir. Hormonal değişiklikler ve özellikle yüksek progesteron düzeyleri de bazı tabloların kliniğinde ya da seyirinde değişikliklere yol açabilmektedir. Aktif genital kondilomatosi bulunan kadınlarda yalnızca gebelik değil oral kontraseptif kullanımı da olumsuz etki yapmakta ve tedavi süresince genellikle kontraseptif alımının kesilmesi gerekmektedir.^{1,2}

HPV enfeksiyonu ve Gebelik

Prevalans ve Seyir

Son yıllarda genital kondilomata olgularının sıklığında ciddi bir artış olduğu kesindir. Tüm gebelerin %1 ile %3 kadarının enfekte olduğu bildirilmektedir.⁷

Her ne kadar yapılan farklı araştırmaların sonuçları büyük oranlarda değişiklik göstermekteyse de gebeliğin HPV enfeksiyonlarının gelişimini kolaylaştırdığı söylenebilir. Nitekim bu durum postpartum gözlenen remisyonlar veya klinik gerileme ile de kendini kanıtlamaktadır. Bu durum özellikle latent enfeksiyonda çok belirgin olmakla beraber subklinik veya klinik HPV enfeksiyonları için de geçerlidir. Birçok yayında bulaşımın gebelik döneminde daha kolay gerçekleştiğinin de ötesinde, varolan latent veya subklinik enfeksiyonun klinik enfeksiyona dönüştüğü veya varolan klinik belirtilerin şiddetlenip sayıca artış gösterdiği bildirilmektedir. Enfekte kadınlarda genital traktusda virüs saçılmasının da (shedding) gebelik döneminde arttığı bilinmektedir.^{8,9}

Gerek erişkinlerde gerekse de çocuklarda HPV enfeksiyonu prevalansının saptanması bir çok nedenle güçlük gösterir. Herşeyden önce HPV enfeksiyonu, klinik enfeksiyonun saptanması veya yalnızca HPV DNA'sının saptanması şeklinde tanımlanabilmektedir. Ayrıca asemptomatik

çocuklarda geniş serili araştırmalar olanaklı değildir. Genellikle bir şekilde risk altında olan çocuklar araştırmış (cinsel sapkınlık, ebeveynlerde infeksiyon gibi) olup bu durum da elde edilen sonuçları kuşkulu kılmaktadır. Zaten çocuklarda servikal vaginal infeksiyonun belirtenmesi anestezi gerektirmekte veya otopsi üzerinde çalışılabilmektedir.¹⁰

Bu nedenlerle buğüne kadar gerçekteştirilen araştırmalar oldukça değişken sonuçları göstermektedir. Bunun nedeni özellikle gebeler için kullanılan tanısıl tekniklerin farklı oluşu, gebenin klinik anamnezi ve örneklerin alındığı gebelik dönemi olabilir. Gebelikte bildirilen HPV infeksiyonu prevalansı %5.4 ile %68.8 arasında değişmektedir. Gebe kadınlarda da en yüksek risk grubu 26 yaş altındaki genç kadınlar olarak belirlenmiştir.^{11,12}

Gebe ve gebe olmayan kadınlarda alt genital kanalda HPV infeksiyonu prevalansının karşılaştırıldığı çalışmaların sonuçları, arada bir fark olmadığı hatta gebe olmayan kadınlarda daha yüksek bir prevalans gözlemlendiği doğrultusundadır. Peng ve arkadaşları bu oranları %16'ya karşın gebelerde %0 olarak vermektedirler. Bu sonuç gebeliğin HPV infeksiyonuna karşı koruyucu bir etkisini düşündürecek kadar abartılı görünmektedir. Chan ve arkadaşları ise geniş serili bir araştırmada gebelerde %10.1'e olarak saptadıkları prevalansı gebe olmayan kadınlar için %11.4 olarak bulmuşlardır. Araştırmalarda her iki grup, yaş ortalamaları, gebelik öncesi seksüel yaşam ve partner sayısı açısından uyumlu olarak seçilmişlerdir. Eksampliyel servikovajinal hücrelerde HPV genomu değerlendirildiğinde de anlamlı bir fark bulunmamıştır. HPV DNA'sı pozitif bulunan gebe ve gebe olmayan kadınların büyük bölümü asemptomatik olarak saptanmışlar ve gerek klinik muayeneleri gerekse de Papanicolaou smear'leri normal bulunmuştur.^{13,14}

Tedavi ve Tedavi Sorunları

Gebe kadınlarda tedavideki başarı oranının büyük ölçüde düştüğü yolunda görüşler vardır. Gebelikteki tedavinin esas amacı varolan lezyonların tamamen giderilmesi veya en azından mümkün olduğunca azaltılarak yenidoğanın virüs ile temasının engellenmesidir.^{1,11}

Klinik ekstras genital infeksiyonlarda bazı olgularda eksternal genital traktusta lokalize lezyonlar normal doğumu engelleyebilir veya doğum sırasında fetusa genital kondilomata bulaşımına neden olarak laringeal papillomatozis veya yenidoğanda anogenital kondilomata gelişimine yol açabilir. Bu tür klinik olguların tedavisinde öncelikle gebe olmayan kadınlarda da tercih edilen çeşitli tedavi yöntemlerinin tercih edilmesi önerilmektedir.¹²

Bu tedavi seçenekleri içerisinde; %80 triklor asetik asid, kriyoterapi, elektroşürji, cerrahi küretaj ve lazer tedavisi vajına, vulva ve anüs çevresinde, özellikle üçüncü trimesterde başarıyla kullanılabilir. Serviks de sitoloji ve kolposkopi intraepitelyal lezyonların, kondilomların veya servikal intraepitelyal neoplazi'nin saptanmasını mümkün kılmaktadır. Bu tür olgularda tedavinin serviks pregestasyonel anatomisine kavuşacağı doğum sonrası döneme kadar tedavinin ertelenmesi de bir seçenektir.¹¹

Kriyoterapinin oldukça etkili olduğu sıklıkla vurgulanmakla beraber yine de geniş lezyonlarda sonuçların çok başarılı olduğu söylenemez. Grube olmayan küçük lezyonlar (2-3 mm) üzerine gerçekteştirilecek ayrı uygulamalar başarılı sonuçları verebilir.^{15,16}

Kondilomata akuminata ve yassı kondilomata olgular (belli belirsiz bir atipi gösterenler de dahil olmak üzere) CO2 lazer püskürtme yöntemiyle tedavi edilebilirler. Ancak bu tedavi yöntemi lejyon sınırlarında olası bir mikroinvazyon riski nedeniyle ciddi displazi gösteren olgularda önerilmemektedir.

İki yıllık bir dönem içerisinde klinik genital kondilomatası bulunan 115 gebe kadında lazer tedavisi uygulanmıştır. Tedavide gebelik dönemi dikkate alınmamıştır. Tüm hastalarda en az bir seans uygulama gerçekleştirilmiştir. Persistan olgular (başarısız tedavi) ve rekürrenster (yeni enfeksiyon), lezyonların yerleşim yeri ve gebelik haftasına göre klasifiye edilerek değerlendirilmiştir. Üçüncü trimesterde tedaviye alınan hastaların hiç birinde rekürrens gözlenmemiştir. Düşük, intrauterin ölüm veya gebeliğe ilişkin bir komplikasyon görülmemiştir. Araştırmacılar tedavide başarısız kalınan olgu oranının %7.38 olduğunu ve mevcut koşullarda aktif genital kondilomatası bulunan gebe kadınlarda en uygun tedavinin lazer tedavisi olduğunu vurgulamaktadırlar.^{11,17}

Podofilin, podofilotoksin, 5-fluorourasil ve imiquimod gibi tedavi seçeneklerinin gebelikte kullanılmaması gerekmektedir. Özellikle podofilin ve podofilotoksin kontrendike olarak kabul edilmektedir.^{1,13}

Sezaryen, çoğunlukla yenidoğanın korunması amacıyla kimi olgularda da eksternal lezyonların vaginal doğumu komplike edebilmeleri nedeniyle nadiren uygulanmaktadır. Bu genellikle vajina ağzını tıkayacak büyüklükteki dev kondilomalarda veya tedaviye direnç gösteren olgularda endike görünmektedir. Ancak yine de birçok obstetrisyen olguların çoğunda özellikle şiddetli klinik enfeksiyon söz konusu olmadığında daha konservatif davranılması görüşündedirler.^{1,7,18}

Tekrarlanan tedavi girişimlerine karşın persistan nitelikteki lezyonlarda (özellikle lazer veya kriyoterapi gibi destrüktif yöntemler kullanıldığında) malign dönüşüm araştırılması amacıyla biyopsi yapılması önerilmektedir.¹⁸

Onkojenite, Gebelik ve HPV

HPV enfeksiyonlarının bir başka yönü de virüsün onkojenik potansiyelidir. HPV ile oluşan enfeksiyonlar daha önce düşünülenlerden çok daha sık olarak malign tümörlerle asosiyedir. Örneğin virüs akciğer ve özofagus karsinomlarında %2, ağız başlığı karsinomlarında %11 ve özellikle de kadın genital karsinomlarında %90 oranında bulunmuştur. Klinik olarak en önemli epidemiyolojik bilgi, anogenital HPV enfeksiyonunun hastaya olduğu kadar partnerine de potansiyel kanser riski getirmesidir. Genital HPV ler arasında tip 16, 18 ve bunlara yakın tipler yüksek risk grubuna sokulurken, HPV-6 gibi kondilomata akuminata benzeri iyi huylu değişiklikler meydana getiren tipler düşük risk grubuna sokulmaktadır. HPV ile ilişkili neoplazilere immünsüprese kişilerde normal popülasyona göre daha sık rastlanmaktadır. Tip 16 ve Tip 18 gibi yüksek riskli HPV enfeksiyonlarının bile immün sistemi normal olan kişilerde kansere tek başlarına neden olamayacakları düşünülmektedir. Normal kadınların bile %10 kadarında kanserle ilişkili HPV mevcut olup, çoğunda servikal kanser gelişmemektedir. Alt genital traktusta malignite gelişiminde rol oynayan olası kofaktörler arasında immünsüpresyon, herpes simpleks virus ve klamidya trachomatis gibi diğer mikrobiyal ajanlar ve tütün ürünleri yer almaktadır. Aşırı sigara içmek bir risk faktörü olabilir. Çünkü tütün metabolitleri servikal mukusta saptanmıştır, yani

transformasyon zonundaki hedef hücrelere direkt bir etkileri vardır. Herpes simpleks virüsünün ise kimyasal bir karsinojen gibi etki yaptığı düşünülmektedir. Bu açıdan, eşzamanlı olarak ortaya çıkan herpetik infeksiyon, papillomavirüs genlerini veya hücrel kontrol genlerini etkileyebilir.² 2 Hormonlar ve metabolizmalarındaki değişiklikler HPV proliferasyonu ve servikal kanser gelişiminde kofaktör olarak düşünülmüşlerdir. Uzun süreli kontraseptif kullanımı ile HPV infeksiyonunun kanser gelişiminde rol oynadığı konusunda görüşler mevcuttur. Gebelik sırasında yüksek progesteron düzeylerinin de bu nedenle papillomavirüslerin gelişimini kolaylaştırabileceği düşünülmektedir. 15 Papanicolaou smearleri anormal olarak değerlendirilen 125 gebe kadında servikal akıntıda gerçekleştirilen slot-blot hibridizasyon tetkiki, yüksek riskli HPV tiplerinin %48 oranında pozitiflik gösterdiğini ortaya koymuş, dört olguda da gebelik süresince karsinom gelişimi gözlenmiştir. Yazarlar bazı olgularda düşük materyalinde HPV 16 saptanması nedeniyle ilk trimesterde görülebilen spontan abortus olgularından da HPV infeksiyonunun sorumlu olabileceğini vurgulamaktadırlar.^{19,20}

Bazı araştırmacılar ise servikal sürüntüde gerçekleştirilen viral DNA tetkikleri ve seropozitivitenin gebelik boyunca devam ederken postpartum dönemde düştüğünü gösteren bulgular elde etmişlerdir.

Onkogenite açısından bakıldığında gebelik ancak olası bir kofaktör olarak görünmektedir.²¹

Münferit Vakalar

Fatal maternal laringeal papillomatosis saptanan tek bir olgu bildiriyle karşılaştık. Bu bildiriye göre 20 haftalık bir gebe kadın kronik laringeal papillomatosis nedeniyle kaybedilmiştir. Buradan çıkarak HPV İnfeksiyonu bulunan özellikle genç yaşlardaki gebelerin rekürren laringeal papillomatosis yönünde semptom vermeleri halinde acil araştırmaya olguları olarak değerlendirilmeleri önerilmektedir.⁹

Ancak bu olgunun maternal bir HPV infeksiyonunun disseminasyonundan ziyade geç latent bir rekürren respiratuvar papillomatosis olgusunun açık hale gelmesi bize göre daha olası görünmektedir. Farklı popülasyonlardaki genç kadınlarda veya servikal kanser riski yüksek olarak değerlendirilen kadınlarda gözlemlenen HPV'ye karşı serolojik pozitiflik genital infeksiyonlara bağlı olabileceği gibi bugün için infeksiyonun yaşamın erken dönemlerinde oral mukoza veya solunum yolundan alınmış olma olasılığı da henüz dışlanabilmiş değildir.³

Latent hadisenin klinik tabloya dönüşümü ve hastanın kaybına neden olacak kadar şiddetli bir seyir göstermesinde gebeliğin bir kofaktör olarak rol oynayıp oynamadığı ise tartışmalıdır.

Bildirilen bir başka ilginç olgu 29 yaşında bir gebeye aittir. Bu olguda ilk gebelikte batin bölgesinde histopatolojik olarak tanısı kanıtlanmış 7 adet bazoselüler epitelyoma gelişimi saptanmıştır. Bu lezyonlar başarıyla tedavi edildikten sonra iki yıl sonraki ikinci gebelikte dört benzer lezyon ile karşılaşmıştır. Gerçekleştirilen PCR incelemesi sonucunda dokuda HPV DNA'sı saptanmıştır.²²

Maternal HPV infeksiyonu ve yenidoğan:

Gebelik ve HPV infeksiyonu dendiğinde infeksiyonun gebeliği değil daha ziyade gebeliğin infeksiyonu etkilediği görünmektedir. Ancak yenidoğan itibarıyla bu durum tam tersinedir. Maternal HPV infeksiyonu yenidoğana aktarılması halinde gebede neden olabileceğinden çok daha sık ve çok daha ciddi sorunlara neden olabilmektedir. Bunların başında bebek veya çocukta viral kondilomata gelişimi ve juvenil rekürren respiratuvar papillomatozis gelmekte ayrıca oral ve konjunktival papillomalar gelişebilmektedir. Anneden iletilen virüsün çocukta geç dönemde ne ölçüde bir onkojenik etkisi olduğu konusunda ise veri yoktur.

Literatür bilgileri virüsün anneden bebeğe nakli konusunda da nispeten çelişkili bilgiler vermektedir. Anneden çocuğa olası nakil önemli bir konu olup juvenil rekürren laringeal papillomatozisin de en önemli nedeni olarak değerlendirilmektedir. Bazı yazarlar HPV infeksiyonu bulunan annelerden doğan bebeklerde başlangıçta infeksiyon bulunabildiğini ancak 6 ay içinde kaybolduğunu belirtmektedirler. Bu remisyonların nedeni ise bilinmemektedir.⁸

Yenidoğana virüs naklinin ne şekilde gerçekleştiği halen daha tartışmalıdır. Gerek in utero bulaşım gerekse de post-natal bulaşım olasılıklarını destekleyen veriler mevcuttur. In utero bulaşımın hangi yoldan gerçekleştiği ise henüz kesinlik kazanmamış olup hematogen yolla (kordon kanında HPV DNA'sı saptanmıştır), fertilizasyon sırasında semen yoluyla veya annedeki infeksiyonun asandan bulaşımı şeklinde olabilir. Doğum sırasında direkt temas da virüs iletimi açısından olası görünmektedir.^{1,3,8}

Ancak halen daha perinatal infeksiyonun genital, laringeal veya oral yerleşimli klinik lezyonlara ne sıklıkta neden olduğu kesin değildir. Çocuklarda HPV infeksiyonunun prevalansı hakkında çelişkili bildiriler mevcuttur. Özellikle yenidoğanlar ve bebeklerde HPV prevalansı oldukça düşük olarak görünmektedir. Gerçekleştirilen bir araştırmada rastgele seçilmiş 72 gebe kadından %18'inde vulvar deri örneklerinde HPV DNA'sı pozitif olarak saptanırken çocukların hiç birinde pozitiflik gözlenmemiştir. Benzer bir DNA tetkikinin kullanıldığı başka bir çalışmada genel populasyon içinden seçilmiş 203 çocukta genital örneklerin hiç birinde pozitiflik saptanmamıştır. Pakarian ve arkadaşları daha duyarlı bir PCR tekniğinin kullandıkları bir çalışmada Papanicolaou smear sonuçları anormal bulunan veya klinik kondilomata saptanan 32 anneden doğan çocukların 6'sında yaşamın ilk 24 saati içinde alınan genital örneklerde pozitiflik saptamışlardır. Bu çocuklarda HPV tipleri de annede saptananlar ile tamamen uyum içinde olup HPV 16 ve 18'i göstermektedir. Ancak altı hafta sonra gerçekleştirilen kontrol araştırması bu altı çocuğun da negatif olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgular doğumda HPV DNA'sının pozitif bulunmasının mutlaka infeksiyona tekabül etmediğini yalnızca teması gösterdiğini ortaya koymaktadır. Virüs DNA'sının bebekte sabit kalmamasının diğer bir olası nedeni doğumdan hemen sonra vaginal epitelin büyük ölçüde anneden geçen östrojenin etkisinde oluşuna ve bunun ortadan kalkmasıyla beraber ortamın HPV için olumsuz hale gelmesiyle de açıklanabilir.

Daha büyük çocuklarda seksüel sapkınlıklar gündeme gelebildiğinden (ABD her yıl 1000 çocuktan 2.1'inin bu tür sapkınlıklara maruz kaldığı tahmin edilmektedir) prevalansda doğal olarak yükselmektedir. Cinsel sapkınlığa maruz kaldığı kesinlikle tespit edilmiş olan 15 kız çocukta HPV 6,11,16 için pozitiflik %33 bulunurken başka nedenlerle anestezi alan ve cinsel sapkınlığa maruz kalmamış olan 17 çocukta elde edilen vaginal lavaj örneklerinin hiç birinde

pozitiflik görülmemiştir. Her ne kadar bu çalışma sayıca sınırlıysa da sonuçlar seksüel temas olmaksızın vaginal bulaşımın nadir olduğunu göstermektedir. Bir başka çalışmada menarş öncesi çocuklar (%33 pozitiflik) ile seksüel olarak aktif genç erişkin kızlardaki sonuçlar (%19 ile %33 pozitiflik) birbirine çok yakın bulunmuştur. Bu sonuçlar da östrojenin HPV infeksiyonunun bulaşımında o denli önemli bir role sahip olmayabileceğini ortaya koymaktadır. Ancak öte yandan östrojen dışında skuamöz metaplaziye neden olabilecek diğer faktörler de bu çocuklarda riski artırabilirler. Örneğin düzenli seksüel aktivite de skuamöz metaplaziye kolaylaştırır. Ayrıca travma, sperm içeriğindeki belirli maddeler ve başkaca cinsel temasla bulaşan hastalıklar da metaplaziye artırmaktadır.¹⁰

Ancak kesin olan bir şey varsa yenidoğan bebeklerin annedeki servikal HPV infeksiyonu ile temas sonucu bulaşım gösterebilecekleridir. Yenidoğanlarda oral sürüntü örneklerinde HPV DNA saptanma oranı %4 ile %87 arasında değişmektedir. Bu büyük farkın nedeni yine kullanılan tekniklerin farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Anne ile yenidoğan arasında HPV tiplerinin uyumuna ilişkin sonuçlar ise %57 ile %68 arasında değişmekte ve bu da çocuğun infeksiyonu post-natal olarak da çeşitli şekillerde alabileceğini göstermektedir. HPV antikoranı bebeklerin %10 ile %57'sinde saptanabilmekle beraber genellikle seropozitivite ile oral veya genital mukozada HPV DNA'sının gösterilmesi arasında anlamlandırılabilir bir uyum söz konusu değildir. Viral bulaşım yollarının anlaşılması özellikle dünya çapında üzerinde çalışılan aşılama programları açısından çok büyük öneme sahiptir.³

Juvenil anogenital kondilomata olguları:

Çocuklar genital verukaları çeşitli şekillerde alabilirler; perinatal olarak vertikal bulaşım, doğum sırasında direkt bulaşım veya hematogen yollarıdır. Cinsel sapkınlık veya başka şekillerde hetero/oto-inokulasyon daha çok 4 yaş üzeri çocuklarda görülmektedir. Doğumda veya ilk iki yaş içinde anogenital kondilomatası bulunan çocuklarda en olası bulaşım yolu anneden bulaşımıdır.⁸ Yapılan araştırmalar genital verukaları olan çocukların çoğunluğunda erişkinlerde saptanan genital HPV tiplerinin etken olduğunu ve yine büyük sıklıkla çocukların aile bireylerinden birinde genital HPV infeksiyonu bulunduğunu ortaya koymaktadır.¹³

Her yaşta çocukta genital HPV infeksiyonu saptanabilmekle beraber en fazla olarak yenidoğan dönemi ve dört yaş arasında gözlenmektedir. Klinik kondilomata olguları ise çocuklarda son derece nadir görülen bir durum olmasına karşın toplumda klinik ve sitolojik olarak kanıtlanabilen sıklığı son derece yüksek olduğu da bilinmektedir. Klinik kondilomata prevalansı HPV DNA'sı için olduğu gibi yenidoğanlarda nadir bir durum olup literatürde bildirilen birkaç olgu vardır. Genelde daha büyük çocuklarda rakam yükselmekle beraber çoğunlukla araştırma serileri dar olup seçilmiş olgular üzerinde çalışılmıştır. 1538 çocuğun tetkik edildiği bir seride kondilomata varlığı %1.8 olarak bulunmuştur. Olguların çoğunluğunda seksüel sapkınlık olasılığı yoktur. Bu da bulaşımın cinsel temas dışında da gerçekleşebileceğini ortaya koymaktadır.¹⁰

Kız çocukları erkek çocuklarına göre iki kez daha sık infekte olmaktadır. Özellikle 2 yaş altındaki kız çocuklarında perianal lezyonlar vulvar lezyonlara kıyasla iki kez daha sık görülmektedir. Erkek çocuklarda da yine perianal kondilomata en sık olarak görülmekte fakat skrotum, penis veya uretral meatusta da yerleşebilmektedirler. Genellikle asemptomatik olmalarına karşın büyük kitle şeklinde lezyonlar görülebilir ve kaşıntı ve kanama nedeniyle sorun oluşturabilirler. Klinik görüntü değişkendir; dağınık, kırmızı renkli veya hafifçe pigmente

papüller en sık görülür. Bu lezyonlar anal sınır ve introitus vajına uzağında dağınık olarak yerleşebilecekleri gibi bu alanlarda kümelenerek şekilde de yerleşebilirler. Ancak verrukaların anal kanal veya vajinal kanal içerisine doğru ilerlemesi olağan değildir. Bu olgular genellikle daha büyük çocuklar olup öncelikle seksüel sapkınlık sonucu bulaşım düşündürmelidir.²³

HPV'ün latent olarak kalabilmesi nedeniyle doğumda infekte olan bir bebekte kondilomata gelişimi yıllar sonra görülebilir. Aynı durum laringeal papillomatosis için de geçerlidir. Perinatal ve neonatal dönemde alınan virüs infeksiyonunun immünolojik bir toleransı indüklediği ve böylelikle de virüsün belirsiz bir süre için latent kalabildiği düşünülmektedir.¹³

Çocuklarda ve bebeklerde ortaya çıkan anogenital kondilomata olgularında gerçekleştirilen serolojik araştırmalar (her ne kadar sensitivite ve spesifite tartışmalı ise de) HPV 6/11 ve daha az olarak da HPV 16/18 tiplerinin sorumlu olduğunu ortaya koymaktadır. Tip 1, 2, 3, 4'de değişen sıklıkta saptanabilmekle beraber seyrek görüldükleri söylenebilir. Kapsamlı bir araştırmada hastaların %74'ünde Southern blot hibridizasyon tekniği ile HPV 6 ve 11 saptanırken %17,4 olguda HPV 2 gözlemlenmiştir. HPV 2'nin saptandığı anogenital kondilomatalı iki kız çocukta lezyonlar klinik olarak tipik anogenital kondilomata özellikleri gösterirken bu çocuklarda aynı zamanda verruka vulgaris lezyonlarının bulunması da dikkat çekmiştir. Perinatal bulaşım araştırmacılar tarafından özellikle yaşamın ilk birkaç haftasında genital kondilomata saptanan bebeklerde önemli bulaşım yolu olarak addedilmektedir. Ancak HPV-2'ye bağlı kondilomata olguları olası nonseksüel bulaşımın araştırılması gereğini de ortaya koymaktadır.^{10,23,24,25}

HPV DNA tayini tedaviyi hemen hiçbir şekilde yönlendirmez. Ancak lezyonlar cerrahi olarak çıkarıldıklarında klinik tanının histolojik olarak doğrulanması yararlı olacaktır. Tedavi prensipleri erişkinlerle yaklaşık olarak aynı sayılabilir. Ancak lezyonların spontan regresyonu azımsanmayacak ölçüde sık olup %20'ye varan oranda görülebilmektedir. Bu nedenle özellikle agresif tedavi yöntemlerine başvurmadan önce lezyonların aşırı yaygınlaşması veya semptomatik hale gelmesi söz konusu olmadığı sürece beklenmesi önerilmektedir.

Hekim kontrolünde olmak kaydıyla podofilin veya daha iritan olan podofilotoksin önerilebilir. Ancak 6 veya 8 hafta sonunda her hangi bir gelişme olmaması halinde tedavi kesilmelidir. Ayrıca yaygın lezyonlarda çocuk hastalarda sistemik etki olasılığı dikkate alınarak podofilin veya podofilotoksin kullanımı önerilmez.

Kriyoterapi ile oldukça olumlu sonuçlar bildirilmiş olmakla beraber çocuklarda ağrı hissi ve korku önemli sorun oluşturmaktadır. Öncel EMLA uygulamasının da kendi pratiğimiz itibarıyla bir çok olguda yeterli olmadığını gözlemledik.

Genel anestezi ile beraber cerrahi eksizyon veya koterizasyon sınırlı, özellikle yassı lezyonlarda belki de en iyi seçenek olmakla beraber rekürrens oranları birbirine yakın olup %30 civarındadır.

Takip rekürrenslerin zamanında gözlenmesi açısından tedavinin önemli bir parçasıdır. Ancak küçük çocuklardaki HPV infeksiyonunun uzun vadeli etkileri konusunda söylenebilecek çok fazla bir şey yoktur. Özellikle seksüel olarak aktif döneme geçtiklerinde reaktif hale geçebilecek ve bulaştırıcı olabilecek lezyon oluşturma riski veya genital traktusda displazi gelişimi riski henüz

belirsiz görünmektedir. Nadir olgularda prepubertal kız çocuklarında yaygın anogenital kondilomata ile direkt olarak ilintilendirilebilen vulvar karsinomlar bildirilmiş olmakla beraber bunlar tek tek olgulardır.²³

Juvenil Rekürren respiratuvar papillomatozis:

Rekürren respiratuvar papillomatozis çocuklarda kayda değer bir morbiditeye sahip, selim olmakla beraber agresif seyirli bir hadisedir. Oldukça eskiden beri bilinmekte olan juvenil rekürren papillomatozis tablosunun ilk olarak 1923 yılında infeksiyöz kökenli olduğu yolunda kanıt elde edilmiş ve daha sonra da 1956 yılında annedeki anogenital kondilomata ile ilintisi ortaya konmuştur. Burundan akciğerlere kadar tüm solunum sistemini tutabilen bir tablodur. Bu olgularda çok hızlı gelişim gösterebilen ve solunum yolunu tıkayabilecek kadar büyüeyebilen laringeal papillomlar gelişebilmektedir. Küçük çocuklarda neden hemen her zaman HPV infeksiyonu bulunan bir anneden doğumdur. Bebeklerde hırıltılı solunum ile kendini gösterir, stridor, takipne, öksürük nöbetleri ve yineleyen solunum yolu infeksiyonları görülebilir. Benign bir durum olmasına karşın malign dejenerasyon görülebilmektedir. Sıklıkla fatal seyirli olan karsinoma gelişimi nadir olmayıp olguların (küçük çocuklar dahil olmak üzere) %14 kadarında görülmektedir.^{5,16,26} Radyasyon tedavisi gören hastalarda karsinoma gelişim insidansı daha yüksektir.⁵

Hastalığın teşhis edildiği çocukların %50'sinden fazlasında annede anogenital HPV infeksiyonu söz konusudur. Prospektif bir çalışmada ise gebelik sırasında servikal HPV saptanan annelerden doğan bebeklerin nazofarinksinde %50 oranında HPV DNA'sı saptanmış ancak bunların hiç birinde kısa dönemde kutanöz veya mukozal papilloma gelişimi görülmemiştir. Bu çalışmaların sonuçlarına göre vertikal bulaşım ve bebekte hastalık ortaya çıkışı esasen multifaktöryel bir hadise gibi gözükmemektedir. HPV tipleri içerisinde az bir kısmı rekürren respiratuvar papillomatozis'e neden olmaktadır. Bunların içerisinde en sık anogenital kondilomata olgularında da sıklıkla saptanan tip 6 ve 11 nadiren de tip 16 görülmektedir. İlginç bir husus tutulan bebeklerin yaklaşık %75'inin ilk doğum olmalarıdır. İlk doğum olması, doğumun vajinal yoldan gerçekleşmesi ve annenin 20 yaş altında olması hastalık için risk faktörleri olarak sayılmaktadır. Hastalığın tespit edildiği çocukların annelerinde %50 oranında HPV infeksiyonu anamnezi vardır. Çocuk yapabilecek yaştaki kadınların %10-25'inde latent veya aktif infeksiyon bulunduğu kabul edilmektedir. HPV infeksiyonu bulunan annelerden doğan çocukların ise %33-%50 kadarında nazofarinks incelemesi serpozitifdir. Ancak bütün bunlara rağmen risk altındaki annelerden doğan 400 çocuktan birinde respiratuvar papillomatozis tablosu gelişmektedir. Diğer cinsel temasla bulaşan hastalıklarla karşılaştırıldığında bu çok küçük bir risktir. Burada da konak faktörlerinin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle yüksek riskli sayılabilecek gebelerde elektif Sezaryen girişimi önerilmemektedir.²⁶

HPV'lerin perinatal bulaşımı Pakarian ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada ortaya konmuştur. Bu çalışmada annenin genital traktusunda HPV DNA'sı saptanan bireylerden olan yenidoğanlarda hem dış genitalia hem de ağız içinde pozitif netice alınmıştır. Çocukların %50'sinde virüs doğumdan 6 hafta sonra bile saptanabilmekte bunların yansında ise bebek altı aylıkken HPV DNA pozitif bulunmaktadır. Bu çalışmalarda esas ilgi çeken doğum sırasında klinik infeksiyonu bulunmayan annelerden doğan bebeklerde de mukokutanöz virüs varlığının saptanmış olmasıdır.⁸

Annede kondilomata varlığı ve bebekte juvenil laringeal papilloma gelişimi arasındaki ilişki

literatürde azimsanmayacak yoğunlukta araştırılmıştır. Danimarka'da gerçekleştirilen bir araştırmada doğum sırasında aktif kondilomatosi bulunan 77 anneden doğan ve laringeal papillomatozis saptanan dokuz çocukta anneden bulaşıma ilişkin gerçekleştirilen çalışmalar her hangi bir bağlantı ortaya koymamıştır.²⁷

Shah ve arkadaşları annede genital HPV infeksiyonunun bulunduğu 109 sezaryen doğumundan ancak birinde rekürren respiratuvar papillomatozis gelişimi bildirmişler ve sezaryenin çocuk için bu yönden koruyucu olabileceğini vurgulamışlardır.²⁸ Kadın doğum uzmanları ve otolaringolojistler arasında gebelik sırasında aktif genital kondilomata infeksiyonu saptanan annelerde sezaryen uygulanma endikasyonu tartışmalı durumdadır. Bugün için genel kanı bu nedenle Sezaryen girişiminin gereksiz olduğu bunun kararının sıradan bir doğumda olduğu gibi aile ve hekim arasında verilmesi gerektiği doğrultusundadır.^{29,30}

Genç yaş başlangıçlı rekürren respiratuvar papillomatozis riskinin gebelik sırasında genital kondilomata anamnezi bulunan annelerde belirlenmesi ve bu durumda etken olabilecek kofaktörlerin (doğum şekli –sezaryen/vaginal doğum- ya da başka girişim ve komplikasyonlar) ortaya konması amacıyla 1974 ve 1993 yılları arasındaki doğumlar araştırılmıştır. 3033 annede genital kondilomata anamnezi belirlenmiştir. Bu annelerden doğan bebeklerin 57'sinde respiratuvar papillomatozis teşhis edildiği belirlenmiştir. Doğum süresinin 10 saatten daha uzun sürdüğü olgularda riskin iki kez arttığı gözlemlenmiştir. Sezaryen ile yapılan doğumların riski azaltmadığı respiratuvar papillomatozis gelişiminde başkaca bir kolaylaştırıcı kofaktör bulunmadığı da gözlemlenmiştir.³¹

Hastalık doğal seyri itibarıyla spontan remisyonlar gösterebilmektedir. Bu tür olguların sayısı az değildir ancak remisyonun nedenleri henüz tam olarak açıklanamamıştır. Olası faktörler olarak endokrin, immunolojik ve hormonal faktörler üzerinde durulmaktadır. Tedavide de cerrahi tahrip yöntemleri ön planda tutulmaktadır. CO2 lazer ve küretaj kullanılan yöntemlerdir.

Bugün için daha gelişmiş cerrahi teknikler tercih edilmektedir. Bu olgularda tedavi tekniğinin belirlenmesi özellikle önem taşımaktadır zira bazı hastalarda 3-6 ayda bir lezyonların temizlenmesi için girişim gerekebilmektedir. Adjuvan tedavi olarak asiklovir, alfa-interferon, retinoik asid, fotodinamik tedavi, geniş spektrumlu bir antiviral olan ribarvirin, CMV'e bağlı retinitlerde kullanılan bir nukleozid fosfat türevi olan sidofovir ve immünomodulator etkisi itibarıyla simetidin denenmişlerdir.^{5,23,26}

Bebeklik döneminde saptanabilen konjunktival papillomaların annedeki genital kondilomata infeksiyonu ile ilişkisi araştırılmıştır. Sonuç olarak bebeklik döneminde konjunktival papillomalar olanlarda hadisenin doğum sırasında anneden yeni doğana genital kondilomata infeksiyonunun vertikal iletim şeklinde bulaştığı kanısına varılmıştır. Araştırmacılar hem aktif genital kondilomata infeksiyonu bulunan annelerden doğan bebeklerde konjunktival papilloma yönünden araştırma yapılması hem de bu tür lezyonları bulunan bebeklerde annenin genital kondilomata infeksiyonu yönünden özellikle tetkik edilmesi gerektiğini vurgulamaktadırlar.³²

Oral mukozada da çocuklarda verrüköz-papillomatöz lezyonlar gelişebilmektedir. Bu tür lezyonların özellikle sert ve yumuşak damakta gözlemlendiği üç yaş altındaki 9 çocuk hastanın annelerinin yedisinde gebelik sırasında vulvar veya oral kondilomata varlığı ortaya konmuştur. İn situ hibridizasyon tekniği ile yapılan araştırma esas olarak HPV 16 ve 18 sub tiplerini etken

olarak belirlemiş olup anne ve çocuk arasındaki HPV DNA tiplerindeki uyumsuzluk, olgularda esas olarak seksüel sapıklığın bulaşımında en olası yol olduğunu düşündürmüştür.³

Kaynaklar

1. Thiers BH. Human papillomavirus infection. *Dermatol Clin* 1991; 2:203-385.
2. Gross G, Jablonska S, Pfister H, Stegner HE. Genital papillomavirus infections - modern diagnosis and treatment. Springer Verlag, Berlin, 1990. XXX
3. Syrjänen S, Puranen M. Human papillomavirus infections in children: the potential role of maternal transmission. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000; 11:259-274.
4. Gissmann L. Immunologic responses to human papillomavirus infection. In: Lörincz A, Reid R, eds. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. Philadelphia: WB Saunders Comp., 1996; 625-639.
5. Odorn RB, James WD, Berger TG. *Andrews' diseases of the skin*, W.B, 9th ed. Philadelphia: Saunders Company, 2000; 509-517.
6. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. *Dermatology*, 2nd ed. Berlin: Springer Verlag, 2000:53-63.
7. Audra P. The management of pregnant women presenting with genital HPV infections. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1990; 85:561-563.
8. Rando RR, Lindheim S, Hasty L et al. Increased frequency of detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in exfoliated cells during pregnancy. *Am J Obstet Gynaecol* 1989; 161:50-59.
9. Helmrich G, Stubbs TM, Stoerker J. Fatal maternal laryngeal papillomatosis in pregnancy: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:524-525.
10. Moscicki AB. Genital HPV infections in children and adolescents. In: Lörincz A, Reid R, eds. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. Philadelphia: WB Saunders Comp., 1996; 675-697.
11. Arena S, Marconi M, Ubertosi M, Frega A, Arena G, Villani C. HPV and pregnancy: diagnostic methods, transmission and evolution. *Minerva Gynecol* 2002; 54:225-237.
12. Bergeron C. Management of infection caused by HPV in pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 1989; 18:895-898.
13. Peng TC, Searle CP, Shah KV, Repke JT, Johnson TR. Prevalence of human papillomavirus infections in term pregnancy. *Am J Perinatal* 1990; 7:189-192.
14. Chan PK, Chang AR, Tam WH, Cheung JL, Cheng AF. Prevalence and genotype distribution of cervical human papilloma virus infection: Comparison between pregnant women and non-pregnant controls. *J Med Virol* 2002; 67:583-588.
15. Webster BS, Felman YM. Sexually transmitted diseases. In: Orkin M, Malbach HL, Dahl MV, eds. *Dermatology*, 11th ed. Prentice Hall Inc., 1991; 100-126.
16. İşçimen A, Arzuhal N. Kriyoterapi uygulama ve endikasyonları. *Dermatose* 2002; 4; 39-49.
17. Arena S, Marconi M, Frega A, Villani C. Pregnancy and condyloma: Evaluation about therapeutic effectiveness of laser CO2 on 115 pregnant women. *Minerva Gynecol* 2001; 53:389-396.
18. Menton M, Neeser E, Walker S et al. Condylomata accuminata in pregnancy: Is there an indication for Cesarean section? *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 1993; 53: 681-683.
19. Ambuster-Morales E, Ioshimoto LM, Leao E, Zugaib M. Prevalence of "high risk" human papillomavirus in the lower genital tract of Brazilian gravidas. *Int J Gynecol Obstet* 200; 69:223-227.
20. Morrison EA, Gammon MD, Goldberg GL, Varmund SH, Burk RD. Pregnancy and cervical infection with human papillomaviruses. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 54:125-130.
21. Fife KH, Katz BP, Britzentine EJ, Brown DR. Cervical human papillomavirus deoxyribonucleic acid persists throughout pregnancy and decreases in the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:1110-1114.
22. Sass U, Theunis A, Noel JC, Andre J, Song M. Multiple HPV-positive basal cell carcinomas on the abdomen in a young pregnant woman. *Dermatology* 2002; 204:362-364.
23. Mancini AJ, Bodemer C. Viral infections. In: Schahner LA, Hansen RC, Happle R et al, eds. *Pediatric Dermatology*, 3th ed. Edinburgh: Mosby Comp., 2003; 1087-1090.
24. Obalek S, Misiewicz J, Jablonska S, Favre M, Orth G. Childhood condyloma accuminatum: association with genital and cutaneous human papillomaviruses. *Pediatr Dermatol* 1993; 10:101-106.
25. Obalek S, Jablonska S, Favre M, Walczak L, Orth G. Condyloma accuminata in children: frequent association with papillomaviruses responsible for cutaneous warts. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23:205-213.
26. Shykhon M, Kuo M, Pearman K. Recurrent respiratory papillomatosis. *Clin Otolaryngol* 2002; 27:237-243.
27. Kjer JJ, Eidon K, Dreiser A. Maternal condylomata and juvenile laryngeal papillomas in their children. *Zentralbl Gynaekol* 1988; 110:101-110.
28. Shah K, Kashima H, Polk BF, Shah F, Abbey H, Abramson A. Rarity of cesarean delivery in cases of juvenile-onset respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 1986; 68:795-799.
29. Kosko JR, Derkay CS. Role of cesarean section in prevention of recurrent respiratory papillomatosis - Is there one? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1996; 35:31-38.

30. Halden C, Majmudar B. The relation ship between juvenile laryngeal papillomatosis and maternal condyloma accuminata. *J Reprod Med* 1986; 31:804-807.
31. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Grant LA, Shah KV. Condyloma in pregnancy is strongly prerdictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 2003; 101:645-652.
32. Egbert JE, Kersten RC. Female genital tract papillomavirus in conjunctival papillomas of infancy. *Am J Ophtalmol* 1997; 123:551-552.
33. Kui LL, Xiu HZ, Ning LY. Condyloma accuminatum and human papillomavirus infection in the oral mucosa of children. *Pediatr Dent* 2003; 25:149-153.

GEBELİKTE HERPES VİRÜS İNFEKSİYONLARI

Prof. Dr. Agop Kotoğyan, Dr. Nurcan Arzuhal

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Bu başlık altında gebelikte herpes genitalis, herpes labialis ve varisella infeksiyonları incelenecektir.

I. Herpes Genitalis

Cinsel yolla bulaşan viral hastalıklar arasında en sık rastlanılanlardan biridir. Çoğunlukla etken HSV tip II'dir. Amerika'da yapılan bir araştırmada üreme çağındaki kadınların %5'inde daha önce geçirilmiş bir herpes genitalis anamnezi saptanmıştır. Ayrıca kadınların %30'unda HSV tip II'ye karşı antikor varlığı tespit edilmiştir.¹ Dünyada insidansında artış görülen herpes genitalisin en korkulan komplikasyonu, yenidoğanın herpes infeksiyonu (herpes neonatorum)'dur. Seroepidemiyolojik araştırmalar kadınların %2-3'ünün gebelik sırasında primer herpes infeksiyonuna tutulduklarını göstermektedir.²

Hastalık üç şekilde görülebilir: 1. Primer genital HSV infeksiyonu, 2. Primer olmayan ilk genital HSV epizodu, 3. Rekürren genital HSV infeksiyonu. Bu tablolar hastalığın ciddiyeti, virüsün fetüse bulaşma olasılığı ve tedavi şekilleri açısından farklılıklar göstermektedir.

1. Primer infeksiyon

HSV tip I veya tip II tarafından oluşturulabilir. Virüse özgü antikorlar henüz oluşmamıştır. Hastalık asemptomatik veya semptomatik olabilir. Semptomatik lezyonlar vulva, vajina veya servikte yerleşirler. Halsizlik, kas ağrısı, ateş gibi sistemik semptomlar viremi göstergesidir ve olasılıkla infeksiyonun primer olduğunu düşündürmelidir. İyileştikten sonraki ilk 3 ay içinde genital kanalda semptomatik veya asemptomatik viral saçılmaya rastlanabilir. Subklinik servikal ve vulver saçılma HSV II'de %2.3, HSV I'de %0.65 oranında gözlenir.

2. Primer olmayan ilk epizod

Genital bölgede ilk kez klinik olarak herpes infeksiyonu saptanan hastalarda, HSV I antikorları bulunanlarda genital infeksiyonun HSV II'ye bağlı veya HSV II'ye karşı antikorları bulunanlarda genital infeksiyonun HSV I'e bağlı olması söz konusudur. Hekimin bu durumu primer infeksiyondan ayırt etmesi genellikle çok güçtür. Klinik bulgular ve semptomlar serolojik bulgularla desteklenmelidir. Lezyonlar genellikle daha hızlı gerilerler.

3. Rekürren infeksiyon

Rekürren lezyonlar semptomatik veya asemptomatik olabilir. Rekürrens sıklığı, şiddeti, süresi ve viral saçılma miktarı hastadan hastaya farklılıklar gösterir. Genital kanaldan viral saçılma epizodiktir ve yaklaşık 1.5 gün sürer. Sistemik semptomlardan ziyade ağrı, yanma, kaşıntı gibi lokal semptomlar ön plandadır.

Erken primer ve primer olmayan ilk epizodda lezyondan yapılan kültür çalışmalarında pozitiflik oranı %80 iken rekürren lezyonlarda bu oran yalnızca %40'tır.

Materno-fetal bulaşma

Bulaşma ve fetüs üzerindeki etkileri, gebelik süresine ve hastalığın primer, primer olmayan ilk

epizod ve reküran olup olmamasına ve virüs tipine göre değişir. Viral saçılma HSV tip II'de tip I'e göre daha fazladır.

Bulaşma oranı primer HSV' de %50, primer olmayan ilk epizodda %33, rekürren HSV' de %0-3 olarak bildirilmiştir.¹ Anneden bebeğe herpes infeksiyonunun bulaşması hemen daima doğum kanalından geçerken direkt temasta gerçekleşir. Plasenta yoluyla herpes virüsünün bulaşması son derece ender görülen bir durumdur. Birinci trimesterde meydana gelen transplasental bulaşma abortusa, canlı doğumlarda ise mikrosefali ve mikroftalmi gibi ağır doğumsal anomallere sebep olabilir.³ İntrakranyal kalsifikasyonlar ve koryoretinit gibi çeşitli anomalilerin görüldüğü vakalar da bildirilmiştir.

İkinci ve üçüncü trimesterde meydana gelen primer infeksiyon erken doğum ve yenidoğana HSV bulaşma riskini artırır. Bu dönemde subklinik primer infeksiyona bağlı asemptomatik viral saçılma da erken doğuma sebep olabilir.

Herpes genitalisin en korkulan komplikasyonu herpes neonatarumdur.¹ Primer infeksiyonun doğuma az kala veya doğum esnasında meydana gelmesiyle herpes neonatarumun meydana gelmesi arasında yüksek bir ilişki vardır.² Gebelik süresine göre herpes virüsün bulaşma şekilleri ve sonuçları tablo 1'de gösterilmiştir.

Bazı gebe hastalarda ise primer genital herpes komplikasyonu olarak annede dissemine hastalık tablosu geliştiği bildirilmiştir. Bu durumda maternal mortalite oranı %50'dir.⁴ Gebede ensefalitten şüphelenilir şüphelenmez asiklovir ve penisilin tedavisi uygulanmalıdır.⁵

Tablo 1. Gebelik Süresine Göre Bulaşma Şekilleri ve Sonuçları

Gebelik Süresi	Bulaşma Şekli	Sonuç
1. trimester	Transplasental (nadir)	Abortus, konjenital anomaliler
2. ve 3. trimester	Transplasental (nadir)	Erken doğum
Doğum veya doğuma yakın	Direkt temas	Herpes neonatarum
Doğum sonrası	Direkt temas	Herpes neonatarum

Herpes neonatarum

Herpes neonatarum insidansı Amerika'da 1/1800, İngiltere'de 1/60 000, Hollanda'da 1/35 000 olarak bildirilmiştir.⁶ Virüs bulaşması çoğunlukla doğum esnasında çocuğun doğum kanallarındaki herpetik lezyonlarla direkt teması ile gerçekleşir. Fakat infekte anne sütünden veya oral HSV infeksiyonlarından ebeveynler veya hastane personeli tarafından virüs bulaşma olasılığı da vardır.²

Neonatal hastalık 3 kategoride incelenir: 1. Lokalize hastalık; deri, göz ve oral bölgelerde sınırlı, 2. Merkezi sinir sistemi hastalığı; deri, göz ve oral tutulum olabilir veya olmayabilir, 3. Dissemine

hastalık.¹ Yenidoğanların yalnızca 1/3'ü başlangıçta deri belirtileri gösterir, diğer 1/3'ünde ise infeksiyonun daha sonraki süreçlerinde deri bulguları ortaya çıkar. Geri kalanların 1/3'ünde deri lezyonları görülmez. Semptomlar genellikle yenidoğanın yaşamının ilk iki haftasında ortaya çıkar. Herpes infeksiyonları için tipik olan derideki veziküller çoğu zaman başlangıçta mevcut olmadığından teşhis gecikir.

MSS tutulumu olan çocuklarda çoğunlukla letarjiden komaya kadar varabilen bilinç bozuklukları ve ateş ortaya çıkar. Lokalize hastalık tablosu antiviral tedaviyle iyi prognoz gösterirken, herpetik ensefalit ve iç organ tutulumları ile giden jeneralize infeksiyonlar %40-90 mortalite riskine sahiptir. Herpetik ensefaliti atlatan çocukların yarısı nörolojik komplikasyonlar ile hayatlarını devam ettirirler.

Jeneralize infeksiyon ve ensefalitte tablo hızla ilerlediğinden herpes neonatarumdan şüphelenildiğinde vakit kaybetmeden hospitalize edilip sistemik asiklovir tedavisi başlanmalıdır. Lokal infeksiyonda 2 hafta süreyle günde 3 kez iv 20 mg/kg doz önerilir. Jeneralize infeksiyon veya MSS tutulumu varsa aynı dozda 3 hafta tedavi verilir. Mortalite oranı asiklovir tedavisi ile %40 oranında azaltılabilir.²

Gebelikte herpes genitalis tedavisi

Bilindiği gibi herpes tedavisinde kullanılan antiviral ajanlar asiklovir ve türevleridir. Bu ilaçlar nükleozid analogları olup, viral replikasyon üzerine selektif etki gösterirler, diğer hücreler üzerindeki etkileri minimaldir.³ Her ne kadar gebelikte asiklovir kullanımının son derece güvenli olduğu belirtilse de, gebelikte asiklovir kullanımı üzerine klinik deneme yapılmamıştır. Antiviral ilaçların hiçbiri gebelikte kullanım için onaylanmamıştır. Elimizdeki gebelikteki güvenilirlik ile ilgili bilgiler, gebelik sırasında istemeyerek veya bilerek asiklovir kullanan kadınların gebelikleri ile ilgili sonuçlara dayanmaktadır. Bu şekilde yapılan çalışmalarda gebelik sırasında asiklovire maruz kalan kadınların doğurduğu çocuklarda doğumsal kusur riskinin artmamış olduğu görülmektedir. Ancak asiklovir yine de C kategorisine giren bir ilaçtır.⁷ Valasiklovir ve famsiklovir ise B kategorisinde bulunan ilaçlardır.

Gebelik süresinde antiviral tedavi uygulaması viral saçılmayı azaltır ve lezyonların iyileşmesini hızlandırır.³ Fakat fetüsü hastalıktan ne kadar koruduğuna dair veriler kısıtlıdır.⁸ Primer infeksiyon vertikal bulaşma için en riskli olan hastalık şeklidir ve semptomatik lezyon bulunmaması doğum esnasında asemptomatik viral saçılmanın olmadığı anlamına gelmez. Bu yüzden gebelikte supresyon tedavisinin uygulanması, potansiyel sürekli viral saçılmayı azaltmak ve olası rekürrenleri önlemek amacıyla düşünülmelidir. Ayrıca primer epizodun, primer olmayan ilk epizoddan ayırt edilemeyebileceği de akılda tutulmalıdır, bu yüzden tedavi yaklaşımları aynıdır.

Rekürren herpes genitaliste gebelik esnasında komplikasyonlar beklenmemelidir ve doğum esnasındaki bir noktada de bulaşma riski oldukça düşüktür.^{1,9} Rekürren herpes genitalis öyküsü bulunanlarda geç dönemde uygulanacak profilaktik tedavi nöksleri önleyerek sezaryen gereksinimini azaltabilir.¹⁰ Yapılan bir çalışmada gebeliğin geç dönemlerinde uygulanan profilaktik tedavinin bebeği neonatal herpes infeksiyonuna karşı koruduğu belirtilmiştir.¹¹ Tedaviye karar vermede serolojik incelemeler ve kültür çalışmaları çok fazla yol gösterici değildir.

Virostatik ilaçların herpes genitaliste topikal kullanımının gebelerde de etkisiz olduğu tespit edilmiştir.¹

Gebelik döneminde aktif herpes genitalis lezyonu ortaya çıkarsa gebeliğin hangi döneminde olursa olsun anne sistemik antivirallerle tedavi edilmeli ve daha sonra 1 yıl süreyle supresyon tedavisi uygulanmalıdır. Tedavi süresi ve dozları tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Gebelikte Herpes Genitalis Tedavisi¹

Endikasyon	Asiklovir	Valasiklovir	Famsiklovir
İlk klinik epizod (primer veya değil)	5x200 mg veya 3x400 mg, 7-14 gün	2x1000 mg, 7-14 gün	3x250 mg, 7-14 gün
Reküran epizod	5x200mg veya 3x400 mg, 5 gün	2x500 mg, 5 gün	2x125 mg, 5 gün
Supresyon tedavisi	2x400mg, 1 yıl	1x500 mg (yılıda ≤9 rekürrens), 1x1000 veya 2x250mg (yılıda >9 rekürrens, 1 yıl	2x250 mg, 1 yıl

Eğer doğuma yakın dönemlerde aktif bir genital infeksiyon ortaya çıkmışsa ve vulver ağrı yanma gibi semptomlar mevcutsa, primer veya rekürren infeksiyonun her ikisi için de sezaryen endikasyonu doğar.¹ Yenidoğanı herpes infeksiyonuna karşı korumak için genital herpes infeksiyonu olan annelerde zarların açılmasını izleyen 4 saat içinde sezaryen yapılması uygundur.³ Ayrıca aktif herpetik infeksiyonu bulunan gebede erken doğum veya erken membran rüptürü olursa yine sezaryen tercih edilmelidir. Ayrıca doğum sonrası temasa olabilecek bulaşmaları önlemek için anne ve hastane personeli dikkatli davranmalıdır.

Doğum sırasında aktif lezyonu bulunmayan gebelerde, yalnızca rekürren herpes anamnezinin varlığı sezaryen endikasyonu doğurmaz.¹ Ayrıca sezaryen tercih edilmesi bulaşmayı önüyor gibi görülmekle birlikte, ne derece yararlı olduğuna dair kontrollü çalışmalar yoktur. Hekim tedaviye karar verirken tüm bunları göz önünde bulundurmalıdır.²

Ayrıca hekim, HSV infeksiyonlarının orogenital seksle de bulaşabileceğini hastasına hatırlatmalı ve gebelik esnasında primer genital herpes infeksiyonundan korunmak için hastasını bu konuda uyarmalıdır.¹²

2. Herpes Labialis

Gebelik herpes labialis nökslerinin sıklığını arttıran bir faktör değildir. Yapılan çalışmalarda nöks sebeplerinin gebelik öncesi dönemde mevcut sebeplerle aynı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca herpes labialisin düşük, erken doğum, düşük doğum ağırlığı gibi durumlarla da ilişkisi olmadığı gösterilmiştir. Fakat doğum sonrası dönemde gelişen herpes labialis anne tarafından direkt temasa çocuğa bulaşabilir ve bu durumla ilgili olarak en önemli olan annelerin bu konuda eğitilmesidir. Çünkü bu dönemde gerçekleşecek bir bulaşma herpes neonataruma sebep olabilir.¹³

3. Varisella İnfeksiyonları

Varisella zoster virüs (VZV) enfeksiyonu, gebelikte bahsedilen özel durumlardan biridir.¹⁴ Gebeliğin ilk yarısında suçlu çığı veya zona geçiren kadınlarda enfeksiyon bebeğe transplasental olarak bulaşabilir, bu durumda abortus sıklıdır.³

Canlı doğumlarda enfeksiyon bir seri gelişimsel anomali ile giden konjenital varisella sendromuna yol açar.¹⁴ Konjenital varisella sendromu nadir rastlanan bir durumdur. Varisella zoster enfeksiyonuna maruz kalan gebeler üzerinde yapılan bir çalışmada sıklığı %0.4 olarak bildirilmiştir.¹⁵ Bu anomaliler; deri defektleri (papirüs bebek), hidrosefali, katarakt ve koryoretinittir. Konjenital varisella sendromunun insidansı düşüktür, muhtemelen %1'den daha azdır ve hastalık iyi dökümanite edilememiştir.¹⁴ Konjenital varisella sendromu neonatal mortalitesi çok yüksek bir durumdur.³

İkinci trimesterde, VZV enfeksiyonu intrauterin varisella enfeksiyonuna yol açar.¹⁴ Bu grupta annede hastalık süresince oluşan bağışıklık çocuğa da geçer ve prognoz iyidir.^{3,14} Orta derecede immünite gelişmiş bu bebek çocukluk çağında tekrar enfeksiyona maruz kalırsa zona gelişebilir.¹⁴

Annenin doğumdan önceki 5 gün içinde enfeksiyona maruz kalması durumunda ise transplasental bir bağışıklık söz konusu olamaz. Böyle çocuklarda karaciğeri ve akciğerleri de ilgilendiren yaygın hemorajik lezyonlarla karakterize çok ağır ve mortalitesi yüksek bir klinik tablo oluşur. Böyle vakalara doğar doğmaz zoster immünglobulini uygulanmalıdır. Ayrıca 20 mg/gün iv asiklovir ile 10 günlük bir tedavi de önerilmektedir.³ Fakat çocuklardaki güvenilirliği veya hastalıktan korunmada etkinliği konusunda yeterli çalışma yoktur.

Anne gebelikte enfeksiyona maruz kaldı fakat semptom gelişmediyse veya yenidoğanda gelişebilecek varisella enfeksiyonu şiddetini azaltmak için, doğuma yakın profilaktik olarak bağışık olamayan anneye de zoster immünglobulini uygulanabilir.¹⁴

Kaynaklar

1. ACOG practice bulletin. Management of herpes in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 1999; 68: 165-174.
2. Lautenschlager S, Kempt W. Herpes genitalis. *Hautarzt* 2000; 51: 964-983.
3. Neyzi O, Ertuğrul T. Yenidoğan enfeksiyonları. *Pediatrı. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1993: 314-333.*
4. İşçimen A, Serdaroğlu S. Herpes genitaliste dermatolojik belirtiler ve aynı tanı. *Herpes simpleks/Zoster*. Eds: Tüzün Y, Kotoğyan A. İstanbul, Arsel Matbaacılık ve Ticaret AŞ, 2002: 41-46.
5. Dupuis O, Audibert F, Fernandez H, Frydman R. Herpes simplex virus encephalitis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 810-812.
6. Barton S. Treatment of HSV genital infection. *A Guide to the Diagnosis and Management of Genital Herpes*. London, Mosby-Wolfe, 1998; 11-19.
7. Serdaroğlu S, Dolar N. Genital herpes tedavisi. *Dermatose* 2002; 3: 52-57.
8. Strand A, Barton S, Alomar A et al. Current treatments and perceptions of genital herpes: a European-wide view. *J EADV* 2002; 16: 564-572.
9. Genital herpes infections. Guidelines for the Management of Sexually Transmitted Infections. World Health Organisation, 2001; 45-47.
10. Hensleigh PA, Andrews WW, Brown Z et al. Genital herpes during pregnancy: inability to distinguish primary and recurrent infections clinically. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 891-895.
11. Braig S, Lutan D, Sibony O et al. Acyclovir prophylaxis in late pregnancy prevents recurrent genital herpes and viral shedding. *Eur J Obstet Gynecol* 2001; 96: 55-58.

12. Dwyer JM, High-risk sexual behaviours and genital infections during pregnancy. *Int Council Nurses* 2001; 48: 233-240.
13. Scott D, Moore S, Ide M et al. Recrudescant herpes labialis during and prior to early pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 2003; 80: 263-269.
14. Braun-Falco O, Plewing G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Varicella in pregnancy*. Dermatology. 2. Baski. Berlin, Springer-Verlag, 2000; 73-74.
15. Harger JH, Ernest JM, Thumau GR et al. Frequency of congenital varicella syndrome in a prospective cohort of 347 pregnant women. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 260-265.

NÖTROFİLİK İLAÇ REAKSİYONLARI

Doç. Dr. Erkan Alpsoy

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

İlaç reaksiyonları, ilaç kullanımı ile bağlantılı olarak herhangi bir organ sisteminde istenmeyen sonuçların ortaya çıkmasıdır. Bu tip reaksiyonlarda deri tutulumu %25-30 sıklıkta görülür.¹ İlaç reaksiyonları hemen hemen tüm deri hastalıklarının gelişimini tetikleyebileceği gibi bu hastalıklara benzer tablolara da yol açabilmektedir. Bu genel kural nötrofilik dermatozlar içinde geçerlidir. Özellikle Sweet sendromu başta olmak üzere, akut jeneralize ekzantematöz püstüloz, pyoderma gangrenozum, bromoderma, iyododerma gibi çok sayıda nötrofilik dermatoz ilaçlarla tetiklenebilir. Son yıllarda ilaçla tetiklenen bu grup hastalıklar için nötrofilik ilaç reaksiyonları terimi kullanılmaktadır.² Burada Sweet sendromu ve akut jeneralize ekzantematöz püstüloz üzerinde durulacaktır.

I. Sweet Sendromu

Tanım ve Epidemiyoloji

Sweet sendromu (SS) ya da akut febril nötrofilik dermatoz; ateş, ağnılı eritemli papül, nodül ve plaklar ile birlikte nötrofil ve histopatolojik olarak yoğun bir nötrofilik dermal infiltrat ile karakterizedir. Histopatolojik olarak belirgin dermal ödem gösteren lezyonların parlak, vezikül benzeri bir görünüme yol açmaları nedeniyle "vezikül illüzyon" fenomeni göstermeleri oldukça karakteristiktir. Tipik deri belirtilerinin yanında, püstül, bül, hemorajik, ülseratif lezyonlar ve hedef benzeri lezyonlar gözlenebilir. Oral mukozada aftöz lezyonlar, genital ülser, eritema nodozum ve paterji testi pozitifliği eşlik edebilir. Sistemik olarak artralji, poliartrit, konjonktivit episklerit ve nadiren de üveit gibi göz belirtileri bulunabilir. Akciğer, böbrek, kalp, karaciğer ve merkezi sinir sistemi tutulumu gözlenebilir.^{3,4}

İlaçlara bağlı olarak gelişen SS, klasik SS gibi sıklıkla orta yaşlı kadınlarda görülür. Kadın/erkek oranı yaklaşık 3'dür. Hastalık sıklıkla 4-7. on yıl da ortaya çıkar.⁵ İlaça bağlı olarak geliştiği bildirilen olguların yaşı 29-68 arasında değişmektedir (ortalama 45).⁶

Klinik

Lezyonların klinik görünümü klasik SS' ndan farksızdır ve lokalizasyon olarakta genel anlamda benzer özellikler gösterir. En sık üst ekstremiteler yerleşimi görülür ve bunu sırasıyla sırt, alt ekstremiteler, yüz, boyun ve gövde izler. Alt ekstremiteler tutulumu klasik SS' na göre daha sık gözlenir. Klasik SS' nda alt ekstremiteler yerleşimi sık gözlenmezken, ilaca bağlı SS' nda bu lokalizasyon %36 sıklıkla tutulur.⁶

Etiyoloji

Literatürde son yıllarda giderek artan sayıda ilaçla tetiklenen ve klinik ve histopatolojik özellikleriyle SS tanısı alan olgu bildirilmektedir. Aslında ilaçlar hastaların %5' inden daha azında etiyolojik ajan olarak saptanır.² Etiyolojide suçlanan ilaçlar ve bildirilen olgu sayıları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Sweet Sendromu Etiyolojisinde Suçlanan İlaçlar ve Bildirilen Olgu Sayıları

İlaçlar	Bildirilen Olgu Sayıları
Granulocyte colony-stimulating factor	9
All-trans-retinoic acid	5
Minocycline	3
Trimethoprim-sulfamethoxazole	2
Hydralazine	2
Oral contraceptives	2
Furosemide	1
Celecoxib (cyclo-oxygenase-2 inhibitor)	1
Nitrofurantoin	1
Pneumococcal vaccine	1
Bacillus Calmette-Guerin vaccine	1

Literatürdeki olguların %50'si "Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)" ve All-trans-retinoic acid (ATRA)'e bağlı olarak ortaya çıkmıştır. Vakaların yaklaşık 1/3'ünde ise suçlu ajan olarak G-CSF bildirilmiştir. Her iki ilacın da nötrofil proliferasyonu ve differansiyasyonunu arttıran ilaçlar olması bu reaksiyonun gelişimini açıklamada yardımcı bir ipucu gibi görünmektedir. Ayrıca birçok olguda tablonun kanda nötrofil sayısının artması ya da normale yaklaşması ile birlikte ortaya çıkması da bu hipotezi desteklemektedir. Sonuç olarak bu reaksiyonun gelişiminde allerjik bir reaksiyondan çok ilacın nötrofiller üzerindeki farmakolojik yan etkisinin rol oynadığına inanılmaktadır.²

Tanı

Klasik SS'nun tanısında günümüzde daha çok Von den Driesch'in kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2. Klasik Sweet Sendromu Tanı Kriterleri

A) Majör Kriterler
1- Akut başlangıçlı ağrılı eritemli papül, nodül ve plaklar
2- Histopatolojik olarak lökositoklastik vaskülit bulguları göstermeyen yoğun nötrofilik infiltrasyon
B) Minör Kriterler
1- Ateş (>38°C)
2- Bir hematoproliferatif hastalık, inflamatuvar hastalık, veya solid bir tümör ile birlikte, ya da bir üst solunum yolu veya gastrointestinal enfeksiyonu takiben ortaya çıkma
3- Sistemik kortikosteroid ya da potasyum iyodür tedavisine dramatik yanıt
4- Anormal laboratuvar değerler (4'ünden 3'ü): ESR>20mm/saat, pozitif CRP, lökositoz (>8.000), nötrofil (>70%)

Buna göre 2 majör bulguya ek olarak minör kriterlerden 2 tanesinin varlığı tanı için yeterlidir.⁴ Walker ve Cohen bu kriterleri modifiye ederek ilaçla tetiklenen SS için yeni tanı kriterleri önermişlerdir (Tablo 3).⁶

Tablo 3. İlaçla Tetiklenen Sweet Sendromu Tanı Kriterleri

- 1- Akut başlangıçlı ağrılı eritemli papül, nodül ve plaklar
- 2- Histopatolojik olarak lökositoklastik vaskülit bulgular göstermeyen yoğun nötrofilik infiltrasyon
- 3- Ateş (>38°C)
- 4- İlaç alımı ile lezyonların ortaya çıkışı arasında zamansal ilişki, veya ilacın tekrar alımı ile lezyonların gelişmesi
- 5- İlacın kesilmesi ile ya da sistemik kortikosteroid tedavisi ile lezyonların gerilemesi

Bu yeni kriterlerde de majör kriterler ve ilk minör kriter olan ateş olduğu gibi korunmuştur. İkinci minör kriter etiyoloji ile ilgili olduğundan "İlaç alımı ile lezyonların ortaya çıkışı arasında zamansal ilişki, veya ilacın tekrar alımı ile lezyonların gelişmesi" şeklinde değiştirilmiştir. Minör kriterlerden 3.sü tedavi ile ilgilidir. İlaçla gelişen SS' nda genellikle sorumlu ilacın kesilmesi tedavi için yeterlidir. Bu nedenle bu kriterde modifiye edilerek "İlacın kesilmesi ile ya da sistemik kortikosteroid tedavisi ile lezyonların gerilemesi" şeklinde değiştirilmiştir. Klasik SS tanısında kullanılan son kriter laboratuvar bulguları ile ilgilidir. Çoğu ilaç kökenli SS' nda lökositoz ve nötrofil bulunmaz. Bildirilen olguların sadece %38'inde bu bulguya rastlanmıştır. Literatürde bildirilen olguların yarısı granülopeni nedeniyle G-CSF ya da ATRA alırken reaksiyon ortaya çıkmıştır. CRP ve eritrosit sedim hızı ise hastaların sadece bir bölümünde değerlendirilmiştir. İşte tüm bu nedenlerle laboratuvar bulguları ilaç kökenli SS' nda tanı kriteri olarak ele alınmamıştır.⁶

Tedavi

Klasik SS nun tedavisinde sistemik steroidler altın standart olarak görülür. Bunun yanında topikal ya da intralezyonel steroidler tedavide yardımcı olarak ya da tek başlarına kullanılabilirler. Potasyum lyodür ve kolşisin diğer tedavi seçenekleri arasında yer alır.

İlaçların tetiklediği SS' nda erüpsiyon ilaç alımını takibeden birkaç gün içerisinde ortaya çıkar ve neden olan ilaç kesildiğinde kendiliğinden düzeler. İlaç kesildikten sonraki 1-3 gün içerisinde ateş düşer. Ancak literatürdeki olguların önemli bir bölümünde sistemik ya da topikal steroidler tedaviye eklenmiştir. İlaç kullanımına bağlı olgularda sistemik kortikosteroid tedavisi ile lezyonlar ortalama 11 gün içerisinde kaybolur. Topikal steroid kullanımı ile birlikte sorumlu ilacın kesilmesi durumunda ise deri belirtileri 3-30 gün içerisinde geriler.⁶ Ancak G-CSF ile gelişen SS' nda sistemik kortikosteroidler kontrendikedir. Çoğu G-CSF ile gelişen SS' lu olguda ilacın kesilmesini takibeden 1-2 hafta içerisinde lezyonlar gerilemektedir.

II. Akut Jeneralize Ekzentamatöz Püstüloz

Tanım ve Epidemiyoloji

Akut Jeneralize Ekzentamatöz Püstüloz (AJEP) genellikle ilaç alımını nadiren viral bir enfeksiyonu takiben ortaya çıkan akut püstüller bir döküntü ile karakterize hastalıktır. Yaygın, foliküler yerleşim göstermeyen steril püstüllerle giden hastalık kendisini sınırlayıcı bir özellik gösterir ve sıklıkla periferik lökositoz hastalığa eşlik eder.⁷

AJEP ilaç alımından 1-3 hafta sonra ortaya çıkar (ortalama 7,5 gün). Hasta aynı ilaçla tekrar karşılaşırsa reaksiyon 2 gün içerisinde ortaya çıkar. Eğer AJEP antibakteriyel ilaçlara bağlı ise

reaksiyon genellikle tedaviyi takip eden birkaç saatte ya da 2-3 gün içerisinde başlar (olasılıkla daha önce değişik amaçlarla kullanılan topik antibiyotiklerle duyarlanma nedeniyle).^{7,8} Şüpheli ilaç ile yapılan Patch (yama) testi sonuçları olguların yaklaşık yarısında pozitif bulunur.^{9,10}

Klinik

Klinik olarak ateş genellikle püstüller döküntü ile birlikte başlar. Ancak döküntüden 2-3 gün kadar önce ya da sonra başlayabilir ve 1 hafta kadar devam eder. Döküntü sıklıkla yüzden ya da kıvrım alanlarından başlar. Başlangıçta yanma ve kaşıntı hissi ile birlikte belirgin bir eritem ve ödem gözlenir. Birkaç saat içerisinde çok sayıda, 5 mm den küçük, çoğu foliküler yerleşim göstermeyen püstüller döküntü, eritemin en yoğun olduğu alanlardan başlar ve hızla yaygınlaşır.² Çoğu hastada özellikle büyük kıvrım alanlarında yüzlerce püstül gözlenir. Hastaların yaklaşık yarısında diğer deri belirtileri bu döküntüye eşlik eder. Yüzde ödem, bacaklarda purpurik lezyonlar, vezikül, bül, eritema multiformeyi andıran hedef benzeri lezyonlar en sık eşlik eden diğer deri belirtileridir.^{2,7,8}

Olguların yaklaşık %20-25 kadarında tek bir mukozal alanda örneğin ağız ve dilde birkaç erozyon şeklinde tutulum izlenebilir.^{2,11}

Şiddetli olgularda püstüllerin yaygınlaşıp birleşmesi ile Nikolsky belirtisi ortaya çıkabilir ve epidermin büyük parçalar halinde ayrışması gözlenebilir. Bu görünüm nedeniyle toksik epidermal nekroz (TEN) ile kolayca karıştırılabilir. Deneyimli dermatologlar AJEP'daki subkorneal ayrışmayı, TEN'de tüm epidermiste gözlenen ayrışmadan ayırt edebilirler.

Püstüller lezyonlar 5-10 gün kadar devam eder ve ince bir deskuamasyonla sonlanır. Skuamlar, özellikle püstüllerin gerilemesiyle lezyonun kenar kısımlarında, halkalar şeklinde izlenebilir.

Etiyoloji

Antibakteriyel ilaçlar en sık bildirilen AJEP nedeni ilaçlardır.^{7,8,12} Roujeau ve ark.⁷'nin 63 hastalık serisinde antibakteriyel ilaçların hastaların %87' sinde sorumlu ilaçlar olduğu saptanmıştır. Antibakteriyel ilaçlardan " β -Lactam" antibiyotikler ve Makrolidler ise en sık (%62) AJEP nedeni olarak bildirilen ilaçlardır. AJEP Tablo 4'de özetlenen diğer ilaçların yanında daha az sıklıkla viral bir enfeksiyonu ya da arsenik ile karşılaşmayı takibinde ortaya çıkabilir.

Tablo 4. Akut jeneralize Ekzentamatöz Püstüloz Etiyolojisinde Suçlanan İlaçlar

1- Antibakteriyel ilaçlar	Chloroquine and hydroxychloroquine,
β -Lactam antibiyotikler ve Makrolidler	Terbinafine,
Penicilin	Fluconazole,
Cephalosporin	Metranidazole,
Imipenem	Nystatin,
Chloromphenicol	Protease inhibitors of HIV
Fluoroquinolones	2- Paracetamol
Isoniazid,	3- Allopurinol
Vancomycin,	4- Carbamazepine,
Minocycline,	5- Calcium channel blockers,
Doxycycline,	6- Systemic corticosteroids
Clindamycine	7- PUVA
Sulfonamides	

Tanı

Roujeau ve ark.⁷ 63 hastanın değerlendirilmesi sonucunda Tablo 5'de özetlenen özellikleri hastalık için karakteristik bulmuşlardır:

Tablo 5. Akut jeneralize Ekzentamatöz Püstüloz'da Tanı Kriterleri

1-	Yaygın, eritemli ve ödemli bir zeminde, çok sayıda, 5 mm den küçük, çoğu foliküler yerleşim göstermeyen püstüller
2-	Patolojik olarak intraepidermal veya subkorneal püstül görünümüne ek olarak aşağıdakilerden bir ya da daha çoğunun eşlik etmesi: <ul style="list-style-type: none"> - Dermal ödem - Vaskülit - Perivasküler eozinofil infiltrasyonu - Fokal keratinosit nekrozu
3-	Ateş (>38°C)
4-	Kanda artmış nötrofil sayısı (>7x10 ³ /µL)
5-	Hızlı bir seyirle birlikte lezyonların 15 günden daha kısa bir sürede kendiliğinden gerilmesi

Hastalığın şiddetli formları TEN ile karışabilir. Klinik ayırıcının yapılamadığı olgularda histolojik baki yardımcı olur. Sneddon-Wilkinson hastalığı, Püstüler vaskülit, Hipersensitivite sendromu ayırıcı tanıda düşünülebilir. Ayırıcı tanıda en sık karıştığı hastalık ise püstüler psöriasisdir. Tablo 6'da bu iki tablonun ayırıcı tanısı özetlenmektedir. Ancak bazı olgularda bu iki tabloyu birbirinden ayırt etmenin son derece güç olabileceği unutulmamalıdır.

Tablo 6. Akut jeneralize Ekzentamatöz Püstüloz ve Püstüler Psöriasis (Von Zumbusch tipi)'nde Ayırıcı Tanı

	Akut jeneralize ekzentamatöz püstüloz	Püstüler psöriasis
Klinik seyir	Ortalama olarak Ateş 8, Püstül 10 gün kadar sürer ve kendisini sınırlayıcıdır	Ateş 16-Püstül 37 gün sürer ve tekrarlayıcıdır
Ek deri bulguları (purpurik lezyonlar, vezikül, bü, eritema multiformeyi andıran hedef benzeri lezyonlar)	Sık	Nadir
İlaç öyküsü	Sık (>90%)	Nadir
Histolojik olarak intraepidermal ya da subkorneal sponjiiform püstüle ek olarak:	Yüzeysel demiste yoğun ödem, damarlar çevresinde eozinofil infiltrasyonu, vaskülit ve keratinositlerde fokal nekroz varlığı	Papillo-akantoz varlığı

Tedavi

Sorumlu ilacın kesilmesini takiben birkaç gün içerisinde lezyonlar geriler. Bu yüzden spesifik bir tedavi söz konusu değildir. Bununla birlikte yüksek ateşli olgularda antipiretik önerilebilir.

Kaynaklar

1. Barbaud A, Reichert-Penetrat S, et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 1998;139:49-58.
2. Roujeau JC. Neutrophilic drug eruptions. *Clinics in Dermatology* 2000;18:331-7.
3. Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatosis. *Br J Dermatol* 1964;76:349-56.
4. Von den Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *J Am Acad Dermatol* 1994;3: 535-56.
5. Durani BK, Jappe U. Drug-induced Sweet's syndrome in acne caused by different tetracyclines: case report and review of the literature. *Br J Dermatol* 2002;147:558-62.
6. Walker DC, Cohen PR. Trimethoprim-sulfamethoxazole-associated acute febrile neutrophilic dermatosis: case report and review of drug-induced Sweet's syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:918-23.
7. Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol* 199;127(9):1333-8.
8. Beylot C, Doutre MS, Beylot-Barry M. Acute generalized exanthematous pustulosis. *Semin Cutan Med Surg* 1996;15(4): 244-9.
9. Jan V, Machez L, Gironet N, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by diltiazem: value of patch testing. *Dermatology* 1998;197(3):274-5.
10. Kuchler A, Hamm H, Weidenthaier-Barth B, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis following oral nystatin therapy: a report of three cases. *Br J Dermatol* 1997;137(5):808-11.
11. Pattee SF, Silvis NG, Ellsworth LG. Diffuse pustular eruption after treatment of dog bite: acute generalized exanthematous pustulosis (AJEP) due to antibiotic therapy. *Arch Dermatol* 2002;138(8):1091-6.
12. Shuttleworth D. A localized, recurrent pustular eruption following amoxicillin administration. *Clin Exp Dermatol* 1989;14: 367-8.

LENFOMA BENZERİ İLAÇ REAKSİYONLARI

Prof. Dr. Cengizhan Erdem, Uzm. Dr. Esin Özdemir
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Kutanöz psödolenfomaların bir grubunu oluşturan lenfoma benzeri ilaç reaksiyonları derinin lenfomayı taklit eden ancak aslında benign karakterde olan lenfositik infiltrasyonlardır.¹ Nadir görülen bu hastalıkta tipik öykü yeni bir ilaç kullanımına başlayan hastada haftalar, aylar veya yıllar sonra deride papüler ya da nodüler erüpsiyon ve lenfadenopati gelişmesi şeklindedir. İlk olarak elli yıl kadar önce fenitoin ile oluştuğu bildirilen bu reaksiyon son yıllarda pek çok ilaçla ilişkilendirilmiştir (Tablo 1).¹⁻⁴

Tablo 1. Lenfomatoid İlaç Erüpsiyonuna Neden Olduğu Bildirilen İlaçlar

Antikonvüzanlar:	En sık bildirilen ilaçlar olan fenitoin ve karbamazepin, yanı sıra butobarbital, lamotrigine, ethsuksimide, fenobarbital, primidone, trimethadione
Antiaritmikler:	meksiletine, prokainamide
Antibiyotikler:	dapsone, cefiksime, nitrofurantoin, penisiline
Antidepresanlar:	amitriptiline, bupropione, desipramine, doksepin, fluoksetine, lithium
Antihistaminikler:	difenhidramin, simetidin, ranitidine
Antihipertansifler:	klonidine patch, ACE inhibitörleri, beta-blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, diüretikler, hidralazine
Antipsikotikler:	klorpromazine, thioridazine, promethazine
Antiromatizmalar:	allopurinol, d-penisilamin, altın, nonsteroid antiinflatuarlar
Benzodiazepinler:	klonazepam, lorazepam
Kemoterapötikler:	siklosporin, metotreksat
Diğerleri:	azathiopurine, etretinate, filgastrin, hidroksiklorokin, sülfasalazin, minosiklin, sodyum valproat, lovastatin, kromalin sodyum, estrogen, progesteron, topikal mentol

Patofizyoloji: Hastalarda ilaçla tetiklenen immünsüpresyonun ve immünolojik durumda bir bozukluğun oluştuğu; bu nedenle lenfositlerin herhangi bir antijene karşı anormal yanıt vererek aşırı çoğaldığı öne sürülmektedir.¹⁻⁵ Genellikle T hücre proliferasyonu nadiren de B hücre dominansı olmaktadır.¹ Epidemiste aktive olan keratinositlerden salınan IL-1 ve GM-CSF gibi sitokinlerin de T lenfosit proliferasyon ve aktivasyonundan sorumlu olabileceği, bu aktive T lenfositlerin IL-5 üreterek eosinofiliye neden olabileceği öne sürülmüştür.⁶ İlaç reaksiyonlarında lenfadenopati nadirdir ve serum hastalığı tipindeki ilaç reaksiyonlarında görülebilir. Bu nedenle hastalığın serum hastalığına benzer bir hipersensitivite durumu olduğu da düşünülmüştür.⁷

Klinik Bulgular: Lenfoma benzeri ilaç reaksiyonu olan çoğu hastada yavaş büyüyen, asemptomatik, eritematöz, indüre papül, nodül veya plak şeklinde bir veya birkaç lezyon izlenir (Fig 1). Bazen yaygın makülopapüler erüpsiyon (Fig 2), nadiren de Sezary sendromu benzeri eritrodermi geliştiği bildirilmiştir (Fig 3). Lezyonlara ateş ve lokal/jeneralize lenfadenopati eşlik edebilir.



Figür 1. Burun sırtında asemptomatik, eritematöz nodül şeklinde görülen lenfoma benzeri ilaç reaksiyonu.



Figür 2. Hidroksiklorokin kullanımı nedeniyle gelişen makülopapüler erüpsiyon.



Figür 3. Sezary sendromuna benzer eritrodermi.

Burada anlatılan klinik durum fenitoinle bildirilen hipersensitivite sendromuna da uymaktadır ve önceki yıllarda bu iki adlandırma birbirinin yerine kullanılmıştır. Daha sonraki deri örneklerinde benzer histolojik görünümleri olmasına rağmen bu iki antite bazı yönleriyle ayrılmıştır. Lenfoma benzeri ilaç reaksiyonu subakut seyirli, iç organ tutulumu veya kan tablosunda bozukluk olmayan, ilaç alımı ile erüpsiyonun ortaya çıkışı arasında geçen sürenin uzun olduğu bir tablo olarak tarif edilmiştir, ilacın antijenik yapısının uyardığı lenfosit proliferasyonu asıl patoloji olarak öne sürülmüştür. Hipersensitivite sendromu adlandırması ise akut başlangıç gösteren, diğer lezyonlara ek olarak morbiliform, püstüller, veziküller, purpurik deri lezyonlarının, yüzde ödemin, hepatosplenomegali, hepatit, eosinofilinin görüldüğü, daha az oranda da halsizlik, artralji, konjunktivit gibi semptomların da bulunabileceği hastalar için kullanılmıştır.^{1,2,8} Hipersensitivite sendromunda ilaç metabolizmasında rol alan enzimlerdeki bireysel farklılıklar nedeniyle idiyosenkrazik yanıt oluştuğu düşünülmektedir.⁹ Lenfoma benzeri ilaç reaksiyonu gelişen fenitoin kullanmış hastalarda daha sonraki yıllarda nadiren de olsa lenfoma gelişimi bildirilirken¹⁰, hipersensitivite sendromunda ise gerçek lenfoma gelişimi beklenmez.⁹

Tanı: Hastalığın semptomları; doğal seyri ve süresi; maruz kalınan topikal veya sistemik tedavilerin yanı sıra kişisel veya ailesel lenfoproliferatif hastalık hikayesi ve lenfomalarda görülen B semptomları (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, yorgunluk, halsizlik) sorgulanmalıdır. Fizik muayenede

deri lezyonlarının tip ve dağılımının yanında lenf nodları, karaciğer ve dalak muayene edilmelidir. Laboratuvar incelemelerinden şiddetli vakalarda tam kan sayımında eosinofil, lökositöz görülür. Biyokimya tetkikinde karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme olabilir. Bu tetkiklerde ekstrakutanöz tutulum olup olmadığına dair işaretler de gözden geçirilmelidir. Akciğer grafisi incelenmelidir. Deri biyopsisi yapılmalı, bu yöntemle pödoenfoma-lenfoma ayrımının net yapılamadığı hastalarda kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi; genişlemiş lenf nodlarından biyopsi; toraks, abdomen ve pelvik bölgenin bilgisayarlı tomografisi görülmelidir.¹¹

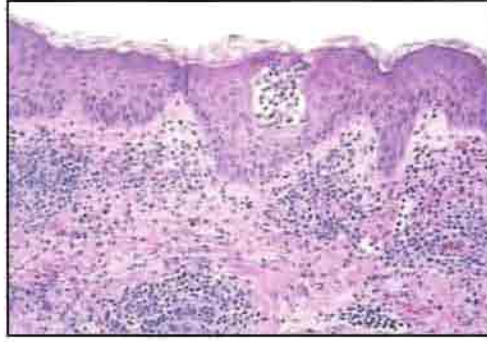
Histopatoloji: Deri biyopsisinin gerçek patolojiyi yansıtabilmesi için biyopsiden 4 hafta önce topikal ve sistemik steroid tedavileri bırakılmış olmalıdır. Tanıda rufin histopatolojik incelemenin yanı sıra immunohistoloji ve moleküler biyolojik çalışmalar gerekebilmektedir. Lenfoma benzeri ilaç reaksiyonunda genellikle mikozis fungoides (MF) benzeri band şeklinde T hücre infiltrasyonu görülür. Daha az olarak nodüler T veya B hücre infiltrasyonu izlenebilir. Maligniteleri taklit eder şekilde sık mitoz ve nükleer atipi görülür.

Dermatopatolojisi MF-benzeri olan lenfoma benzeri ilaç reaksiyonu: Küçük T hücre bantları papiller dermisi invade eder ve dermoepidermal bileşkeyi bozar (Fig 4).



Figür 4. Fenitain'e bağlı MF benzeri ilaç reaksiyonu.

Epidermotropizm hafif derecededir ve Pautrier mikroabseleri genellikle görülmez. Derin perivasküler ve peridnexiyel infiltrasyon olabilir. Akantoz ve spongiöz belirgindir ve MF' ten ayırt etmeyi sağlar.¹ Nükleer atipi ve serebriform nükleus görülebilir.² Genel olarak benzerse de MF' te epidermotropizm, papiller dermiste fibroplazi daha belirgindir, spongiöz ise minimaldir.¹ Lenfoma benzeri ilaç reaksiyonunda sıklıkla intraepidermal lenfosit akümüasyonu ve ters dönmüş vazo paterni (inverted vase pattern) vardır²; parakeratoz da olabilir,¹² Dermatopatolojisi nodüler T hücre infiltratları olan lenfoma benzeri ilaç reaksiyonu: Nodüler T hücre infiltratları izole veya MF-benzeri lezyonlarla birlikte olabilir. Histiosit, plazma hücreleri ve eosinofillerle miks halde bulunan küçük, serebriform nükleuslu T hücreleri ve T blast hücreleri vardır.^{1,13} (Fig 5).²



Figür 5. Karbamazepine bağlı nodüler örnekte lenfoma benzeri ilaç reaksiyonu.

Hafif nükleer atipi mevcut olabilir.¹

Dermatopatolojisi nodüler B hücre infiltratı olan lenfoma benzeri ilaç reaksiyonu: Oldukça nadirdir. Papiller ve üst retiküler dermiste iyi gelişmiş germinal merkezlerin olduğu lenfositlerden oluşan nodüller görülür.¹

Psödolenfomatöz erüpsiyon ile malign lenfomanın ayırt edilmesi amacıyla immünohistokimyasal ve moleküler tetkikler yapılabilir. Bu testler tanıda yardımcı olabilir ancak spesifik veya diagnostik değildir. Hücre yüzey marker analizi yapıldığında lenfoma benzeri ilaç reaksiyonundaki infiltrat, kutanöz T hücreli lenfomada (KTHL) olduğu gibi çoğunlukla CD3+CD4+ T hücrelerinden oluşur. KTHL'nin ileri dönemlerinde genellikle kaybolan CD7, lenfomatoid ilaç reaksiyonlarında pozitif saptanabilir. KTHL'li olguların yaklaşık %70'inde monoklonalite saptanırken, T hücre reseptör gen rearanjmanı çalışmaları ile T hücre psödolenfomalarının çoğunlukla poliklonal olduğu gösterilmiştir. Ama monoklonal psödolenfomalar da olabildiğinden bu yöntemin de spesifitesi yüksek değildir.¹

Bir çalışmada kaptoprile bağlı gelişen psödolenfomatöz reaksiyon ile KTHL immünohistokimya yöntemlerle karşılaştırılmış; iki hastalıkta da aktivasyona işaret eder şekilde hücrelerin çoğunun HLA-DR+ olduğu, çoğalmakta olan hücreleri saptayan Ki-67 ile pozitif boyandığı (KTHL'da daha fazla), Langerhans hücrelerinde OKT6 boyanması olduğu saptanmıştır.¹² Bu benzerlik hem şaşırıcıdır hem de hastalığın immünojenik kökeni olduğunu destekler.

Tedavi: Hastalığa sebep olduğu düşünülen ilaç kesilir. Çapraz reaksiyon verebilecek aynı grup diğer ilaçlardan da kaçınılmalıdır. Lezyonlar asemptomatik olduğundan başka tedaviye gerek yoktur. Yine de lezyonların büyüme hızını yavaşlatmak için topikal veya intralezyonel kortikosteroid uygulanabilir. Kozmetik veya fonksiyonel kayba neden olan lezyonlar eksize edilebilir. Tam gerileme göstermeyen lezyonlarda radyoterapi uygulaması ile de iyi yanıt alınmıştır. Karbamazepine bağlı eritrodermi gelişen ve histopatolojik olarak MF'e benzer bulguları olan bir hastada sistemik steroid tedavisi kullanılmış ve lezyonlar gerilemiştir.¹⁰ Ancak tedavide steroid gerekliliği konusunda kontrollü bir çalışma yoktur ve genel durumu iyi olan hastalarda kullanılmamaktadır.

Mortalite/Morbidite: Lenfoma benzeri ilaç reaksiyonu çoğu vakada ilacın kesilmesinin ardından

1-3 ay içinde spontan olarak geriler. Ancak hastalarda akut dönemde kutanöz enfeksiyonlar, sepsisemi gelişmemesine dikkat edilmelidir. Fatal hepatit gibi şiddetli organ yetmezlikleri ölüm sebebi olabilir. Karaciğer ve böbrek fonksiyonları, hematolojik parametreler yakından takip edilmelidir. Kaptopril'e bağlı lenfoma benzeri ilaç reaksiyonu gelişen iki hastada hastalık fatal sonlanmıştır.¹⁴

Bu hastalık tanı almadığında hasta büyük bir olasılıkla lenfoma tanısıyla gereksiz yere ciddi yan etkileri olan antitümör tedavileri görecektir; bu da hastalardaki morbiditenin bir nedenidir. Literatürde fenitoin ve karbamazepin kullanımına bağlı gelişen lenfoma benzeri ilaç reaksiyonu tespit edilen ve bu durum geriledikten yıllar sonra malign lenfoma tanısı alan hastalar bildirilmiştir. Bu durum psödo-psödolenfoma olarak adlandırılır.¹⁰ Bu risk nedeniyle hastalar lenfoma gelişimi açısından takip edilmelidir.¹ Aslında bu hastalarda baştan beri mi lenfomanın var olduğu yoksa lenfomaya transformasyon mu olduğu da tartışmalıdır. Uzun süreyle fenitoin alan hastalarda normal popülasyona göre lenfoma gelişim riski artmış olduğundan fenitoin almış olan hastalar¹⁴, HIV pozitifliği, kollajen doku hastalığı gibi immün regülasyonun bozulmuş olduğu hastalar, ilaç reaksiyonuna neden olan ilacı almaya devam edenler, monoklonal TCR gösterildiği hastalar daha yakın izlenmelidir. Bir literatürde hastalığın seyri sırasında T supressor aktivitesinin azalmış olduğu gösterilmiş ve bu durumun devamının sekonder malignite gelişim riskini artırabileceğine dikkat çekilmiştir.¹⁴

Ayırıcı Tanı: KTHL, ilaç erüpsiyonları, kutanöz psödolenfoma altında incelenen diğer hastalıklar, aktinik retiküloid, kutanöz B hücreli lenfoma ve inflammatuar dermatozlar yer alır.^{1,2} Lenfoma benzeri ilaç reaksiyonunda lezyonların lenfomaya göre daha kısa sürede ortaya çıkışı, hızlı progresyonu, MF'te beklenmeyen karaciğer tutulumunun olabilmesi, ilacın kesilmesi ile iyileşmenin başlaması ayırıcı tanı için yol gösterici olabilir.⁵

Kaynaklar

1. www.emedicine.com/dem/topic109.htm (Drug induced pseudolymphoma syndrome).
- 2-Braun-Falco O, Flewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, Eds. Dermatology, 2nd ed, Berlin: Springer; 2000, s.1605-6
3. Cogrel O, Beylat-Barry M, Vengier B, Dubus P et al. Sodium valproate-induced cutaneous pseudolymphoma followed by recurrence with carbamazepine. Br J Dermatol 2001;144:1235-8
4. Cooper R, Burrows RG. Treatment of epilepsy with sodium diphenyl hydantoinate. Lancet 1940;1:490-2
5. Magro CM, Crowson AN. Drug-induced immune dysregulation as a cause of atypical cutaneous lymphoid infiltrates: A hypothesis. Hum Pathol 1996;27:125-32
6. Sakai C, Takagi T, Oguro M, Tanabe N, Wokatsuki S. Erythroderma and marked atypical lymphocytosis mimicking cutaneous T-cell lymphoma probably caused by phenobarbital. Int Med 1993;32:182-4
7. Yates P, Stockhill G, McIntyre M. Hypersensitivity to carbamazepine presenting as pseudolymphoma. J Clin Pathol 1986;39:1224-8
8. Harris DWS, Ostlere L, Buckley C, Whittraker S, Sweny P, Rusin MHA. Phenytoin-induced pseudolymphoma. A report of a case and review of the literature. Br J Dermatol 1992;127:403-6
9. Caliot V, Roujeau JC, Bogot M, Wechsler J et al. Drug-induced pseudolymphoma and hypersensitivity syndrome. Arch Dermatol 1996;132:1315-21
10. Gams RA, Neal JA, Conrad FG. Hydantoin-induced pseudo-pseudolymphoma. Ann Int Med 1968;69:557-68
11. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 5th ed. New York: McGraw Hill; 1999 s.1259
12. Furness PN, Goodfield MJ, Maciennan KA, Stevens A, Millard LG. Severe cutaneous reactions to captopril and enalapril: histological study and comparison with early mycosis fungoides. J Clin Pathol 1986;39:902-7
13. Rijlaarsdam V, Willemze R. Cutaneous pseudo-T-cell lymphomas. Semin Diagn Pathol 1991;8:102-8
14. Kerl H, Smolle J. Classification of cutaneous pseudolymphomas. Curr Probl Derm 1990;19:167-75

ALOPESİ AREATA'DA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Prof. Dr. Oya Oğuz

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Alopesia areata (AA), yaşam boyu görülme sıklığı bazı otörlere göre %5'in üstünde olan, toplumda ise psoriasis vulgarise yakın sıklıkta görülen (%2), dönuşümlü, sporitan bir kil kaybıdır.¹

Hastalığın ortaya çıkmış olduğu bireylerde tekrarlama olasılığının yüksek oluşu, dahası tablonun karakter değıştirebilmesi, yani şiddetinin artabilmesi ve tek plaktan ibaret ve tek atak ile geçiştirilebilecek tablo ile ilerleyici karakter alabilececek bir tablonun başlangıç özelliklerinin aynı olması, tedavinin planlanmasını zorlaştıran özelliklerdir. Bu nedenle de çoğu kez dermatoloğun karşısında durumundan hoşnut olmamasının yanısıra, kısa sürede saçlarına kavuşmak isteyen ve çoğu kez hekime güvenini kaybetmiş bir hasta modeli vardır.

Alopesia areata'da tedavi planından önce yapılması doğru olan işlem hastaya bu tabloyu ve seyir özelliklerini tümüyle açıklamak ve "tedavi olmamak" seçeneğini kendisine sunmaktır. Halen alopesia areata için "en iyi tedavi" yoktur. Günümüze kadar yapılan tüm tedavi yaklaşımlarının sağladığı deneyimlerin ışığında bugün için yapılması gereken, hangi hasta profilinde, ne zaman, nasıl bir tedavi planlamasının uygun olduğuna karar vermektir.^{2,3}

Alopesia areata'da tedavi yaklaşımı şu 3 husus gözönüne alınarak planlanmalıdır:

1. Hasta ne durumdadır yani güncel kil kaybı ne şiddettedir?
2. Hasta kaç yaşındadır?
3. Hastanın motivasyonu ne durumdadır?

Bilindiğı AA tablosu, yalnızca saçlı derideki kılların %100 kaybını ifade eden alopesia totalis (AT) ve saçlı deri, yüz ve vücut kıllarının tamamının kaybını ifade eden alopesia universalis'i (AU) de kapsamaktadır. Bu son iki tablo benzer prognoz taşımaları nedeniyle alopesi totalis/universalis (AT/AU) olarak aynı kapsamda da değerlendirilebilmektedir.^{1,4-6} AT/AU'in AA'dan ayrı değerlendirilmesini uygun kılan en önemli özellik AT/AU'te tedavi sonrası kozmetik iyilik elde etme olasılığının uzun ve kısa vadede anlamlı derecede düşük olmasıdır.¹ Bunun dışında önceden uygulanan tedavilere direnç gösterme, kayıp şiddetinde giderek artma olması, erken başlama yaşı (puberte öncesi), atrofik görünüm, eşlik eden hastalıklar veya doğumsal anomaliler (atopi, Down sendromu), tırnak tutulumu, nevus flammeus varlığı gibi özelliklerin öykü ve klinik muayenede saptanmış olması da AT/AU bulunmasa da olumsuz prognostik faktörler^{1,5} olarak dikkate alınarak, hasta tedavi direnci ve remisyon dönemlerinin kısa sürmesi gibi olasılıklar açısından bilgilendirilmeli ve seçilen tedavinin uygulama süresi bu açıdan değerlendirilmelidir.

Nevus flammeus doğumsal bir vasküler malformasyon olup, bazı araştırmacılar tarafından alopesia areata ile birlikteliğine dikkat çekilmiştir.⁷ Klinikimizde yapılan bir çalışmada nevus flammeus'un özellikle AT/AU tablosuyla anlamlı olarak daha sık görüldüğü ve bu tablonun daha kötü prognozlu olmasına anlamlı ölçüde katkıda bulunduğı saptanmıştır.⁸

Tırnak bulguları, AA'ya spesifik değildir ancak tırnak bulgusunun varlığı gerek tedavi sonuçlarının takibi gerekse hastalığın klinik şiddetini belirlemede dikkate alınan bir kriterdir.^{5,9} Ayrıca tırnak bulgularının atak başlangıcından önce de gözlenebileceği bildirilmiştir.⁵ Tırnak bulgularının en şiddetli formu yirmi tırnaktaki birden görülen distrofik değişikliklerdir. Tırnak bulguları saç kaybının %25'i aşığı durumlarda saptanmakta olup, proksimal tırnak plağında yoğun pürüzlünlük diffüz şiddetli atakla birlikte daha sık gözlenen bir bulgudur. Tedaviye direnç gösteren olgularda diffüz pürüzlünlüğün de devam ettiği saptanmıştır.⁹

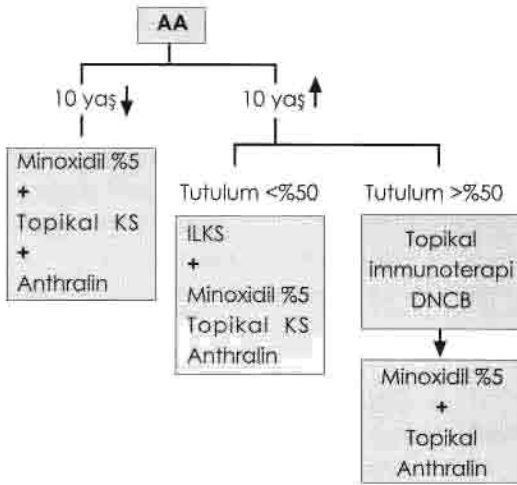
Alopesia areata'da inflamasyona ait özellikler bazı klinik ipuçlarıyla bağlantılı olup, prognoz ile ilişkilidir.^{1,10-12} İnflamatuvar infiltrasyonun şiddetli kıl folikülü hasarının derecesini belirlemektedir. Kıl folikülü hasarının sonuçları ise, anagen fazda distrofik değişiklikler, ani kıl kaybı olması, telogen evredeki foliküllerde artış şeklindedir.^{1,8} Klinik bulgu olarak spontan kıl dökülmesi, çekme testi ile (pull test) her alanda 5 veya üzerinde kıl gelmesi, ünlem saç, kadaverik saç, debris veya saçlı deride atrofik görünüm saptanabilir. 6 mm.lik punch ile alınan saçlı deri biyopsilerinde transvers kesitlerde her alanda görülen folikül sayısının azalması, anagen/ telogen oranının telogen lehine değişmesi, fibröz bantların ve eozinofillerin bulunması prognoz ile ilişkili bulunmuştur.^{1,4,10} Özellikle kötü prognoza ilişkin kriterleri taşıyan olgularda tedaviden önce ve refrakterlik durumunda histopatolojik değerlendirme yapılması önerilebilir. Eozinofilik infiltrasyon dışında yukarıda belirtilen histopatolojik parametreleri gösteren kronik AA olgularında uygulanan tedavi şemasından bağımsız olarak tedaviyi izleyen ilk 6 ay içinde atak daha sık görülmektedir.^{11,13} Kronik AA'da nöks sıklığı, erken başlama yaşı ve hastalık evresi ile ilişkili bulunmuştur. Tedaviye yanıtın ve prognozun değerlendirilmesi için takip ve tedavinin en az 1 yıl sürdürülmesi gerekmektedir.

Alopesia areata'nın ne şekilde aktive olduğunu araştırmak amacıyla yapılan çalışmalarda klinik kıl kaybindan en az 4-6 hafta önce kıl keratini ve kıl folikülleri ile ilgili genler ve folikül/epitel farklılaşmasını düzenleyen genlerin baskılandığı ve yanısıra mast hücreleri marker'ları, mast hücrelerinde bulunan proteaz 4'ün, aktive T hücrelerinde bulunan bir nükleer faktörün, IFN gamma sinyalizasyonunu sağlayan sinyal aktivatörünü düzenleyen gen ekspresyonlarının ise arttığı kaydedilmiştir.¹⁴ Sonuç olarak, kıl folikülünün kollapsı veya yapısının bozulması immün yanıtı uyarmakta, immün sistem kıl folikülüne yönelik bir atak başlatmaktadır. Bu atakta özellikle derideki lenfatik kanallarda direne olduğu lenf dögümlerindeki aktive makrofajlar ve hafıza T-hücreleri rol oynar.¹⁴ Bu bağlamda bugüne kadar uygulanmış ve uygulanmakta olan tedavilerin ne sağladığına bakıldığında bu ajanların immünomodülasyon, kıl folikülü uyarısı, yerel duyarlanma ve irritasyon mekanizmalarıyla nonspesifik olarak yeniden kıl büyümesine olanak sağladığı bilinmektedir. Buna karşılık bu tedavilerin hiçbir atakları engelleyememekte ve remisyon dönemlerini uzatmamaktadır çünkü atağın engellenmesi lenfosit uyarısını başlatan sinyallerin bloke edilmesi ve kıl keratini ve kıl folikülü ile ilgili genlerin regülasyonuyla mümkündür.^{14,15} Alopesi areatanın yakın gelecekteki tedavisi deney hayvanı modelinde gerçekleştirilmiş olduğu gibi, 1. Antijen sunan hücrelerin ve reaktif lenfositlerin baskılanması, 2. B7.1-B7.2-MoAb kullanılarak gen profilinin değiştirilmesi ve immünomodülasyon, 3. Lenfosit uyarı yollarını engellemeye özgü ajanların kullanılması 4. Proinflamatuvar sitokinlerin baskılanması 5. Antisitokin tedavisi (ör. Anti IFN γ) gibi mekanizmalara dayanabilir.¹⁴⁻¹⁷ AA tedavisi için yapılan uygulamaların sonuçları yalnızca klinik olarak terminal kılların büyüme oranına göre değil, histopatolojik ve immünopatolojik yöntemlerle kıl folikülündeki farklılaşma, perifoliküler/peribulber infiltrasyondaki değişimler dikkate alınarak değerlendirilmelidir.

Tedavi planı yapılırken bugüne kadar yapılan uygulamalarda etkin olmadığı kanıtlanmış, IFN α -2, calcipotriol, tretinoin, griseofulvin, phenol gibi seçenekleri uygulamaya koymanın yarar olmayacaktır. AA tedavisinde en çok irdelenen konulardan biri olan emosyonel stresin tedavideki konumu aslında AA'lı hastalarda psikiyatrik tanılarda daha sık olduğunun bildirilmesine dayanmaktadır.⁶ AA'lı olgularda psikonevrozlar, kişilik bozuklukları, nörotik yapı, majör depresyon, generalize anksiyete bozuklukları gibi tanılarda prevalansı %17-39 arasındadır.^{1,6}

Alopesia areata'da genel tedavi yaklaşımı yaş ve tutulum şiddetinin dikkate alındığı bir algoritma ile Şekil 1'de özetlenmiştir.¹⁸

Şekil 1. Alopesia Areatada Tedavinin Planlanması



Alopesia Areatada Kıl Büyümesini Uyarıcı Tedaviler

İmmünomodülatör Ajanlar:

Kortikosteroidler: Kortikosteroidler, AA'da yerel, lezyon içi, IM ve oral yollardan kullanılmaktadır. AA'da sistemik kortikosteroid kullanımı için kritik doz 0,8 mg/gün'dür. Kıl büyümesi tedavi başlangıcından 3-6 hafta sonra başlamaktadır.^{6,18} dolayısıyla minimum tedavi süresi 6 hafta olmalıdır. Oral kortikosteroid kesildikten sonra atağa kadar geçen interval ortalama 32 aydır.^{3,6,18} Sistemik kortikosteroid kullanılmasının uygun olduğu hasta profili Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hangi Hastada Sistemik Kortikosteroid Kullanılabilir?

- Saç kaybının %25' aştığı olgular veya
- Diffüz AA
- Akut atak
- Çekme testi (pull test) her alanda + işe
- Son atak süresinin 6 ayı aşmadığı olgular

Akut atakta (klinik olarak çekme testi + ise) alterne doz prednisolone seyrli etkilememektedir; bu durumda tedavi planı pulse steroid veya 30-40 mg/gün prednisolone kullanılması şeklinde planlanmalıdır. Pulse steroid 4 haftalık arayla minimum 4 ay sürdürülerek, 300 mg p.o. veya 250 mg i.v., b.i.d., 3 gün uygulanabilir.^{6,19,20} Şiddetli akut AA atağı gelişen erişkin hastada sistemik kortikoterapi, minoxidil ve İ.L kortikosteroid uygulamalarıyla kombine edilebilir. İM kortikoterapi atağı ve rekürrensleri kontrol etmediği için akut atakta veya progresif hastalıkta önerilmemektedir.⁶ Sistemik kortikoterapi özellikle düşük dozda kullanım sırasında (0.5 mg/kg/gün yerel kortikosteroid uygulaması ile (betamethasone dipropionate) kombine edilebilir. Sistemik kortikosteroid tedavisi AT/AU tablosunda iken kozmetik iyileşme sağlanmış olguda diffüz şiddetli atak (çekme testi her alanda +) başlamışsa çocuk hastalarda da kullanılabilir (0.5-0.8 mg/kg/gün prednisolone) ancak AA'lı çocuklarda sistemik kortikoterapi genelde tercih edilmemelidir.

Alopesia areata'da topikal kortikosteroid indikasyonları Tablo 2'de belirtilmiştir.

Tablo 2. Hangi Hastalarda Topikal Kortikosteroid Uygulanabilir

- Saçlı deride kayıp >%25
- Çocuk hastalar
- Öyküde spontan veya tedaviyle remisyon(+)
- Son atak süresi <1 yıl

Lezyon içi kortikosteroid uygulaması erişkin bir hastada %50'nin altında saçlı deri tutulumu varsa ilk başvurulacak tedavilerden biridir.¹⁸ Bu amaçla en çok triamcinolone acetonide 2.5-10 mg/ml olacak şekilde tercih edilmektedir.¹⁸ Bir kerede uygulanan miktarın 3 ml.'yi aşmaması uygundur. Uygulama aralıkları 4-6 hafta olup 6 aya kadar sürdürülebilir. Kıl büyümesi en erken ilk uygulamadan 4-8 hafta sonra başlamaktadır. Bu uygulamanın dezavantajları atrofi riski olması ve 10 yaşın altındaki çocuklarda ağrı intoleransı nedeniyle uygulanamamasıdır. %2.5 lidocaine veya prilocaine krem uygulamadan 1 saat önce oklüzyon şeklinde kullanılabilir. Dilüsyonları xylocaine ile yapılabilir. Uygulamadan sonra masaj yapılarak steroid solüsyonunun alana uniform şekilde dağılması sağlanır. Aksi takdirde atrofi riski artar.

Siklosporin:

Siklosporin, AA tedavisinde 5-7 mg/kg/gün dozunda P.O. olarak kullanılmıştır.^{6,8} Siklosporinin atak sıklığının azalması açısından anlamlı katkısı bulunmamaktadır ancak kullanıldığı süreye paralel olarak 6 ay ve üzerinde remisyon sağlanmasına katkıda bulunmaktadır. Sistemik kortikosteroidle kombinasyonu tek başına kullanılması ile kıyaslandığında kozmetik iyileşme sıklığı farklı bulunmamıştır. Oral siklosporin başağrısı, disestezi, diyare, yorgunluk, miyalji, üre ve kreatinin değerlerinin yükselmesi gibi yan etkileri de gözönüne alındığından günümüzde AA tedavisinde kullanılmamaktadır.

Anthralin:

Non spesifik immüno-modülatuar etkisi sonucunda Langerhans hücrelerinin baskılandığı gösterilmiştir. Etkinlik için iritasyon bulgularının klinik olarak gözlenmesi şart değildir. Çeşitli uygulama şekilleri vardır ancak % 0.5-1.0 mg'lik formlarının günde en fazla 1 saat saçlı deride tutulmasıyla 12 hafta içinde kıl büyümesinin başlayabildiği gösterilmiştir.^{18,21,22} Kozmetik iyileşme

için 6 ay ve daha uzun süreli tedavi gerekmektedir. AT/AU'de AA'daki kadar iyi sonuç vermemekle birlikte özellikle çocuklarda güvenli bir tedavi seçimidir. En sık gözlenen yan etkileri iritasyon, deskuamasyon ve lenfadenopati'dir.

PUVA tedavisi:

Remisyonu uzatıcı etkisi olmaması ve tedavi başarısının da diğer yöntemlerden farklı bulunmaması ve buna karşılık uzun süreli kullanımda karsinogenezis riskinin artması nedeniyle PUVA tedavisinin AA'da uygulanması 80'li yıllardaki kadar tercih edilmemekle birlikte PUVA tedavisi akut atak döneminde tek başına veya topikal kortikoterapi veya minoxidil ile kombine edilerek kullanılabilir. Özellikle çocuk olgularda ve %50'nin üzerinde saç kaybının olduğu durumlarda son atağı izleyen ilk 6 ay içerisinde tedaviye başlandığı takdirde %75'in üzerinde saç büyümesi oranı AA ve AT/AU olgularında farklı olmamaktadır.¹³ PUVA tedavisinin topikal uygulanabilme olanağı sistemik yan etkilerinden kaçınılması açısından bir avantaj sağlamaktadır.

Topikal immünoterapi:

AA'da topikal immünoterapi için kullanılan ajanlar DNCB, SADBE ve DPCP olup etkileri kontakt allerjiye dayanmaktadır.

DNCB uygulaması sonucunda peribulber CD4/ CD8 oranının azaldığı, T lenfositlerinin perifoliküler aladan interfoliküler alana ve dermise kaydığı, tedavi gören alana yeni bir T hücreli alt grubunun gelerek antijenik uyarıyı baskıladığı, supresor T hücrelerinin artmasıyla kil antijenine karşı otoimmün reaksiyonu baskılayan non spesifik bir inhibisyonun oluştuğu ve foliküler keratinositler tarafından salgılanan proinflatuvar sitokinlerin baskılandığı saptanmıştır.^{21,23-25}

SADBE ve DPCP, %50'den fazla saç kaybı olan olgularda kullanılmaktadır. Son yıllarda SADBE'nin daha fazla tercih edilmesinin nedeni mutagenik etkisinin bulunmamasıdır. Ancak her iki ajan da kombine tedaviler için uygun değildir. Örneğin PUVA ile kombinasyon etki mekanizmasının ters yönde olması, minoxidil kombinasyonu ise ek yarar sağlanmamış olması nedeniyle uygulanmamaktadır. Farklı şiddetteki AA tablolarında SADBE ile %32-68, AU tablosunda DPCP ile %17 oranında kozmetik yanıt elde edilmiştir (18). Her iki ajanın da kullanılmasını zorlaştıran en önemli faktör dilüe edilerek kullanıldıklarından stabiliteilerini kolay kaybediyor olmalarıdır. Bir diğer önemli sakınca da immün tolerans gelişmesidir. Kil büyümesinin başlaması için en az 3 ay süreyle uygulamayı sürdürmek gerekmektedir. 6 aylık uygulama sonucunda yanıt yoksa tedavi sonlandırılmalıdır. Bu ajanların aseptondaki çözeltisi % 0.0001- 0.1, %0.5 ve %1.0 konsantrasyonda kullanılabilir. Saçlı deri 48 saat süreyle yıkanmayıp, ışıktan korunmalıdır. Uygulamalar en fazla 24 hafta boyunca haftada 1 kez yapılmaktadır. Hafif veya orta şiddetteki inflamatuvar reaksiyonlar topikal kortikosteroidler ile baskılanabilir.¹⁸

DPCP uygulanan hastalarda kil folikülüne karşı gelişmiş antikolların baskılanabildiği kil büyümesinin tamamlandığı veya devam ettiği hastalarda indirekt immünofloresan ve immonblot yöntemleriyle gösterilmiştir.^{24,27} Buna karşılık unilatera kil büyümesi olan hastalarda antikolların titresinde ve reaktivitesinde bir değişiklik olmamıştır. Bu bulgulara dayanılarak topikal immünoterapinin antikor reaktivitesini değiştirmediği, kil büyümesinin spontan olarak başladığı ancak kil folikülüne karşı oluşmuş (IgG) antikolların hastalık aktivitesinin takibi açısından kanıt olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür.²⁶

Kıl Folikülü Uyarıcıları

Minoxidil:

Foliküler DNA sentezini ve foliküler keratinositlerin farklılaşmasını arttırmak suretiyle kıl büyümesini uyarıcı, immüno-modülatör etkisi bulunmayan bir maddedir. Bu uyarıcı hücre içi Ca dengelerini değiştirip, büyüme inhibisyonunu ortadan kaldırarak gerçekleştirir. Etkisi doza bağlıdır. Alopecia areata tedavisinde %5 konsantrasyondaki minoxidil'in yararlı sağladığı saptanmıştır.²⁸ %20-99 arasında saç kaybı olan olguların %40'ında 1 yıllık uygulama sonunda kozmetik kıl gelişimi gözlenmiştir.⁶ Kıl büyümesinin gözlenmesi minimum 12 haftada başlamaktadır. Minoxidil'in topikal tedavideki avantajları, yalnızca saçlı deride değil, kaş ve erkeklerde sakal bölgesine de uygulanabilmesi ve antralin ve betamethasone dipropionat ile kombine edilebilmesidir. Antralin'in minoxidil uygulamasından 2 saat, betamethasone dipropionate'ın 30 dak. sonra uygulanması önerilmektedir.^{22,29} Tedavi 1 yıl boyunca veya tam remisyon sağlanana dek sürdürülür. Minoxidil, irritasyon, allerjik kontakt dermatit ve yüzde hipertrofikozise yol açabilmekte olup AT/AU'de tek başına uygun bir seçenek değildir.

Diğer Tedaviler

Tacrolimus:

T hücreleri aktivasyonunu ve maturasyonunu ve çeşitli lenfokin genlerinin transkripsiyonunu engelleyen tacrolimus, az sayıda AA olgusunda 6 ay süreyle %0.1 konsantrasyonda uygulanmış ancak etkili bulunmamıştır.³⁰

Mechlorethamine:

Mechlorethamine, aktive olmuş T hücrelerini hedef alan bir ajan olup, IL-2, TNF- ve IFN aktivasyonu azaltır ve bu yoldan kıl folikülüne yönelik otoimmün reaksiyonu kontrol eder. Son yıllarda AA tedavisinde antijen sunan hücrelerin veya reaktif lenfositlerin baskılanması ve antistokin etkili tedavilere monoklonal antikorlar aracılığıyla genler üzerinden immünmodülasyona yönelinmektedir. Mechlorethamine de bu çalışmalarda değerlendirilen bir ajandır.¹⁵

Sonuç olarak AA'da mevcut tedaviler arasından seçim yapılırken veya gelecekteki tedaviler planlanırken yaklaşımın temelini genel kapsamda hastalığın aktivasyonunu uyarıcı önemli moleküler olayların bilinmesi ve her bir hasta için, hastalığın güncel klinik formuyla AA'nın evreleri arasındaki ilişkinin kurulması oluşturmaktadır.

Kaynaklar

1. Shapiro kitap
2. Assouly P. [Alopecia areata: update on therapy] Ann Dermatol Venereal 2002; 129: 831-36.
3. Fiedler VC. Alopecia areata. A review of therapy, efficacy, safety, and mechanism. Arch Dermatol 1992; 128: 1519-29.
4. Olsen E, Hordinsky M, McDonald-Hull S, Price V, Roberts J, Shapiro J, Stenn K. Alopecia areata Investigational assessment guidelines. National Alopecia Areata Foundation. J Am Acad Dermatol 1999; 40: 242-46.
5. Drake LA, Ceilley RI, Comelison RL, Dobes WL, Damer W, Goltz RW, Lewis CW, Salasche SJ, Turner ML, Coskey RJ, et al. Guidelines of care for alopecia areata. J Am Acad Dermatol 1992; 26: 247-50
6. Hordinsky MK. Alopecia areata. Disorders Of Hair Growth. Ed. Olsen EA. New McGraw-Hill, 1994, s.195-222.
7. Hartiz J, Kostakis P, Tosca A et al. Nuchal nevus flammeus as skin marker of prognosis in alopecia areata. Dermatologica 1988; 177: 149-151.
8. Serdaroglu S, Oguz O, Kaynak MA, Dolar N. Alopesi areatada nevus flammeus sıklığı ve prognozla ilişkisi. IV. Çukurova Dermatoloji Günleri Haziran 2002.

9. Oğuz O, Serdaroğlu S, Özboya T. The relationship between the nail plate changes and the course of the disease in alopecia areata. *JEADY* 1998; 11(suppl.2): 225.
10. Nutbrown M, MacDonald Hull SP, Baker TG, Cunliffe WJ, Randall A. Ultrastructural abnormalities in the dermal papillae of both lesional and clinically normal follicles from alopecia areata scalps. *Br J Dermatol.* 1996;135: 204-10.
11. Oğuz O, Tüzün Y, Mat MC, Uygun N, Kotoğyan A. Alopesi areatada kil siklusu dinamiği ile tedaviye alınan yanıt arasındaki ilişki. *Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi* 1997; 31: 159.
12. Yano S, Yakamura K, Okachi H, Tamaki K. Analysis of the expression of cutaneous lymphocyte-associated antigen on the peripheral blood and cutaneous lymphocytes of alopecia areata patients. *Acta Derm Venereol* 2002;82: 82-85.
13. Oğuz O, Kaner G, Dirican A, Ertürk G. Alopesi areatada hastalık evresinin tedaviye yanıt ve nükleus ile ilişkisi. *TÜRKDERM* 1997; 31: 159-161.
14. Carroll JM, McElwee KJ, King L, Byrne MC, Sunberg JP. Gene array profiling and immunomodulation studies define a cell-mediated immune response underlying the pathogenesis of alopecia areata in a mouse model and humans. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 392-402.
15. Tang L, Cao L, Bernardo O, Chen Y, Sundberg JP, Lu H, Churg S, Shapiro J. Topical mechlorethamine restores autoimmune-arrested follicular activity in mice with an alopecia areata-like disease by targeting infiltrated lymphocytes. *J Invest Dermatol.* 2003;120: 400-06.
16. Freyschmidt-Paul P, Hoffmann R, Levine E, Sundberg JP, Happle R, McElwee KJ. Current and potential agents for the treatment of alopecia areata. *Curr Pharm Des* 2001; 7: 213-30.
17. Skurkovich SV, Skurkovich B, Kelly JA. Anticytokine therapy--new approach to the treatment of autoimmune and cytokine-disturbance diseases. *Med Hypotheses* 2002; 59: 4770-80.
18. Shapiro J, Price VH. Hair regrowth. Therapeutic agents. *Dermatol Clin.* 1998; 16: 341-56.
19. Porfer D, Burton JL. A comparison of intra-lesional triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in alopecia areata. *Br J Dermatol* 1971;85: 272-73.
20. Abell E, Munro DD. Intralesional treatment of alopecia areata with triamcinolone acetonide by jet injector. *Br J Dermatol* 1973; 88: 55-59.
21. Schmoeckel C, Weissmann I, Plewig G, Braun-Falco O. Treatment of alopecia areata by anthralin-induced dermatitis. *Arch Dermatol* 1979; 115: 1254-5.
22. Fiedler VC, Wendrow A, Szpunar GJ, Metzler C, De Vliez RL. Treatment-resistant alopecia areata. Response to combination therapy with minoxidil plus anthralin. *Arch Dermatol* 1990; 126: 756-9.
23. Strobel R, Rohrborn G. Mutagenic and cell transforming activities of 1-chlor-2,4-dinitrobenzene (DNCB) and squaric acid-dibutylester (SADBE). *Arch Toxicol* 1980; 45: 307-14.
24. Monk B. Induction of hair growth in alopecia totalis with diphencyprone sensitization. *Clin Exp Dermatol* 1989; 14: 154-7.
25. Macdonald-Hull SP, Norris JFB. A new contact sensitizer, diphencyprone, in the treatment of alopecia areata. *Br J Dermatol* 1987; (suppl 32): 22.
26. Tobin DJ, Gardner SH, Lindsey NJ, Hoffmann R, Happle R, Freyschmidt-Paul P. Diphencyprone immunotherapy alters anti-hair follicle antibody status in patients with alopecia areata. *Eur J Dermatol.* 2002; 12: 327-34.
27. Brocker EB, John SM, Steinhausen D, Hamm H. Topical immunotherapy with contact allergens in alopecia areata: evidence for non-specific systemic suppression of cellular immune reactions. *Arch Dermatol Res.* 1991; 283: 133-34.
28. Fiedler-Weiss VC, Vest DP, Buys CM, Rumsfeld JA. Topical minoxidil dose-response effect in alopecia areata. *Arch Dermatol* 1986; 122: 180-82.
29. Shapiro J, Tan J, Tron V. Diphencyprone and minoxidil in alopecia areata: A clinical and immunopathologic evaluation (abstract). *J Invest Dermatol* 1992; 98: 562.
30. Feldmann KA, Kunte C, Wallenberg A, Wolfe H. Is topical tacrolimus effective in alopecia areata universalis? *Br J Dermatol.* 2002 ;147: 1031-32.

ANDROGENETİK ALOPESİ TEDAVİSİ

Prof. Dr. Server Serdaroğlu

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Androgenetik alopesi (AGA) 50 yaş kadınların %40'ını erkeklerin ise %50'sini etkileyen saç dökülmesinin en sık nedenidir.¹ Bu durum yaşla beraber çok sık görülen fizyolojik bir olay gibi algılanmasına rağmen yaşam kalitesini bozmaktadır.² Son dönemlere kadar etyoloji ve patogenezin yeterli derecede anlaşılammış olması özel etkili tedavi seçeneklerinin geliştirilmesini geciktirmiştir. AGA'da rol oynayan androjen metabolizması üzerinde yapılan çalışmalara dayanarak geliştirilen yani tedavi seçenekleri umut verici olup AGA'nın etkili tedavisinde hızla ilk sırayı almaktadır.¹

Tedavi Seçenekleri

Yirmi yıl öncesine kadar saç gelişimini uyarıcılar bilinmemekteydi. Bugün artık tartışmasız olarak etkilere kanıtlanmış saç gelişimini uyarıcı ajanlar bilinmektedir. Saç gelişimini uyarıcılar etki şekillerine göre sınıflandırılabilir: Biyolojik cevap düzenleyiciler ve hormon düzenleyiciler.

■ Hormon düzenleyiciler:

Androjen Blokerleri:

1. 5 alfa redüktaz inhibitörleri
2. Androjen reseptör blokerleri
3. Siproteron asetat
4. Spironolakton
5. Östrojenler

■ Biyolojik cevap düzenleyiciler:

1. Minoksidil
2. Tretinoin

Hormon Düzenleyiciler

Androjen blokerleri

5-alfa redüktaz inhibitörü

Finasterid

Finasterid sentetik bir 4-azosteroid bileşiği olup, testosteronun dihidrotestosterona dönüşümünü sağlayan intraselüler bir enzim olan tip II 5-alfa redüktazın spesifik inhibitörüdür.³ Finasteridin kendi içinde hormonal bir özelliği yoktur. Östrojenik, antiöstrojenik veya progestasyonel etkisi bulunmaz.⁴ Tip II 5-alfa redüktazı inhibe ederek periferik dokularda testosteronun dihidrotestosterona dönüşümünü bloke eder ve sonuç olarak serumda ve dokularda dihidrotestosteron konsantrasyonu düşer.^{4,7} 1997'de FDA tarafından AGA tedavisinde finasteridin 1mg/gün olarak kullanımı onaylanmıştır. Finasterid 1mg/gün kullanıldığında birinci yılın sonunda %48 ve ikinci yılın sonunda %66 oranında progresif saç çoğalması saptanırken plasebo grubunda %7 olarak bulunmuştur.^{2,6} Bu sonuçlar etkinlik değerlendirmesi yapmak için tedavinin en az 1

Yıl sürdürülmesi gerektiğini ve devam edilmesi durumunda uzunluk, çap ve pigmentasyonun arttığını göstermektedir.¹ Finasterid ile tedaviden 2 yıl sonra erkeklerin 2/3'ünde saçların dalgun görüldüğü, 1/3'ünde başlangıçtaki saç miktarının korunduğu ve ancak %1'inde saç kaybı olduğu görülmüştür. Foliküllerdeki minyatürizasyon uzun bir sürede meydana geldiği için bu sürecin geri dönüşümü de yine uzun sürmektedir.⁶ İki yıldan uzun süren tedavilerde klinik iyileşme devam eder ve 5 yıllık kontrollü çalışmalar da bunu destekler niteliktedir. Beş yıl süreyle 1mg/gün finasterid kullanıldığına 5. yılın sonunda plasebo grubunda %25, finasterid grubunda %90 saç kaybının durduğu belirlenmiş ve finasterid kullanan %65 hastada yeni saç gelişimine karşın plasebo kullanan %100 hastada aşamalı olarak saç dökülmesinde artış gözlenmiştir.⁵ Postmenapozal AGA'lı kadınlarda 12 aylık finasterid tedavisinin plaseboya herhangi bir üstünlüğü saptanmamış tedavi saç gelişimini artırmamış, saçlardaki incelmeyi ve dökülmeyi durduramamıştır.⁸ Finasterid her gün düzenli olarak aç veya tok 1mg olarak kullanılmalıdır. Oral alımdan sonra biyoyararlanımı %65'tir, %90'ı plazma proteinlerine bağlanır ve kan beyin bariyerini geçer. Karaciğerde metabolize olur. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda dikkatli kullanmak gerekir. Böbrek yetersizliğinde doz ayarlaması gerekmez. Karaciğerde sitokrom P450 3A4 enzimi ile metabolize edilir. İlaç etkileşimi bildirilmemiştir.⁹ Finasterid iyi tolere edilir ve yan etkisi <2 hastada bildirilmiştir. Yan etkileri: Libidoda azalma %1.8 (plaseboda %1.3), erektil disfonksiyon %1.3 (plaseboda %0.7), ejakulat volümünde azalma %0.8 (plaseboda %0.4). Yan etkiler tek tek plasebo grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmez.^{5,9} Doğurganlık çağındaki kadınlarda kullanımı erkek fetusta hipospadias yapabildiğinden onaylanmamış olup bugün için finasterid kullanımı sadece erkekler için lisanslıdır.^{1,5,9}

Androjen Reseptör Blokerleri (ARP İnhibitörleri)

Sistemik ARP inhibitörleri androjen reseptörlerine bağlanarak testosteron ve dihidrotestosteronu azaltırlar. Bunlar sadece kadınlarda kullanılır. Erkeklerde impotans, libido azalması, jinekoma, feminizasyon gibi yan etkilerinden dolayı kontrendikedirler.

Siproteron Asetat

Siproteron asetat güçlü bir androjen reseptör antagonistidir. Siproteron asetat kadınlarda akne ve hirsutismus gibi hiperandrojenik durumlarda kullanılmaktadır.¹⁰ Siproteron asetatın AGA'da kullanımı ile ilgili geniş kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda saç dökülmesini durdurucu etkileri bildirilmiş, yeni saç gelişiminden daha az söz edilmiştir.⁵ AGA için önerilen doz siklusun 5-14. günleri arasında 50-100 mg/gündür. Siproteron asetat daima östrojenle kombine edilmelidir. Diane-35, 2 mg siproteron asetat içerir. Akne tedavisi için uygun olmakla birlikte AGA tedavisi için bu doz oldukça düşüktür. Yan etkileri depresyon, bulantı, menstrüel düzensizlik, kilo alma, memelerde duyarlılık, libido kaybıdır. Gebe kalma riski olanlarda etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalı, teratojenite ve erkek fetusta feminizasyon riski açısından hastalar uyarılmalıdır.

Spirolakton

Antiandrojenik etkisi az olan bir aldosteron antagonistidir. Protein bağlayan androjen reseptörlerinin yarışmalı inhibitörüdür. Sitokrom P450 enzim sistemini de kullanır, adrenal glandlarda androjen biyosentezini zayıf olarak inhibe eder.

Spirolakton hirsutismus tedavisinde daha etkilidir. Kadınlarda AGA tedavisinde daha az etkilidir ve 200mg/gün kullanılması gerekmektedir.⁴ En önemli yan etkisi menstruasyon

düzensizliğidir. Daha nadir olarak serum potasyum düzeylerinde azalma yapabilir. Erkek fetusta feminizasyon yapar.

Östrojen Türevleri

Östrojenler seks hormon bağlayıcı proteini artırarak dolaşımdaki serbest testosteronun düzeyini azaltırlar. Ayrıca hipotalamustan LH-RH hormon sekresyonunu azaltırlar, gonadlardan androjen sentezini azaltırlar. Östrojenler zayıf bir 5-alfa redüktaz inhibitörüdürler. Topikal ve oral östrojen formları AGA'lı kadınlarda kullanılır. Klinik olarak AGA progresyonunu önler ve mevcut durumun korunmasına yardım eder, ancak yeni saç gelişiminde etkisi çok az görünmektedir. Bununla ilgili yapılmış kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.^{1,5}

Biyolojik Cevap Düzenleyiciler

Minoksidil

Minoksidil antiandrojenik özelliği olmayan hem erkeklerde hem de kadınlarda AGA tedavisi için onaylanmış ilk üründür.^{1,5} Güçlü vazodilatatör etkili potasyum kanal agonistidir. Hem anagen fazın süresini uzatmakta hem de ara dönemlerdeki saçları terminal saçla dönüştürmektedir. Ayrıca altta yatan sebebe bakmaksızın minyatürize folikülleri büyütmektedir. AGA'ya ek olarak alopesi areata, konjenital hipertrikoz ve gevşek anagen sendromlu hastalarda da saç büyümesini hızlandırır. Saç büyümesine nasıl yol açtığı hala tam olarak belirlenememekle beraber vazodilatasyonun saç büyümesinden sorumlu olmadığı düşünülmektedir.^{1,2,4,6,11} Son çalışmalarda, anjiyogenez yolu ile dermal papillalarda vaskülarizasyonu artırdığı gösterilmiştir.¹² Günde 2 defa 1 ml olarak direkt saçlı deriye tatbik edilmektedir. Minoksidilin etkisi ara dönemdeki saçların varlığına ve AGA'nın şiddetine bağlıdır. Topikal minoksidil temporal bölgede etkili değildir.¹ Tedavinin etkinliğini değerlendirmek için en az 6 ay sürdürülmelidir. FDA tarafından 1988'de minoksidilin %2'lik solüsyonu, 1997'de de %5'lik solüsyonu onaylanmıştır. 1991'de kadınlar için %2'lik solüsyonun kullanılmasına izin verilmiştir. %5'lik solüsyonun kadınlarda kullanılması halen uygun görülmemekle beraber tüm dünyada birçok dermatolog tarafından kullanılmaktadır. Tedavinin etkili olabilmesi için 1ml'lik minoksidil günde 2 defa düzenli olarak kullanılmalıdır. 25 damla (1ml) kuru saç üzerine direk olarak uygulanmalı ve el parmakları yardımıyla saçlı deriye yedirerek dağıtılmalıdır. Etkilenen alanın genişliğine bakmaksızın günde 2 ml'den daha fazla uygulanmamalıdır. En uygun uygulama tekniği etkilenen bölgeyi 5 eşit parçaya ayırmak ve her parçaya 5 damla uygulamak şeklindedir. Topikal uygulama sonrası sağlam deriden minoksidil absorpsiyonu zayıftır. Sistemik dolaşımdaki miktarı ancak %0.3-4.5 oranlarındadır. Emilen minoksidil 4 gün içinde elimine edilir. Karaciğerde metabolize olur ve idrar ile atılır. Gebe kadınlarda kullanımı kontrendikedir. Sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenite saptanmamıştır ancak insanlardaki teratojenite riski ile ilgili herhangi bir veri yoktur. Topikal minoksidil solüsyonu son derece güvenlidir ve yan etkileri daha çok dermatolojiktir. En sık görülen yan etkisi iritan kontakt dermatittir bu daha çok içerdiği propilenglikole bağlıdır. Bazen minoksidil de tek başına allerjik kontakt dermatite yol açabilir.¹³ Saçlı deri iritasyonu %2'lik solüsyonla ortalama %7'dir, bu oran %5'lik solüsyon uygulamasında biraz daha fazladır. Fasyal hipertrikoz %3-5 kadın hastada ortaya çıkabilir. Hipertrikozun nedeni tam olarak anlaşılammıştır. Muhtemelen sistemik bir etkidir veya ilacın o bölgeye transferine bağlıdır.¹³ Hipertrikoz ilaç kesildikten sonra düzelir. Bu yan etkiye rağmen tedaviye devam eden bayanlarda 1 yıl içinde tüylenmede azalma hatta kaybolma görülür. Uygulamadan sonra ellerin yıkanması iritasyonu ve diğer vücut bölgelerindeki hipertrikozu minimuma indirecektir.

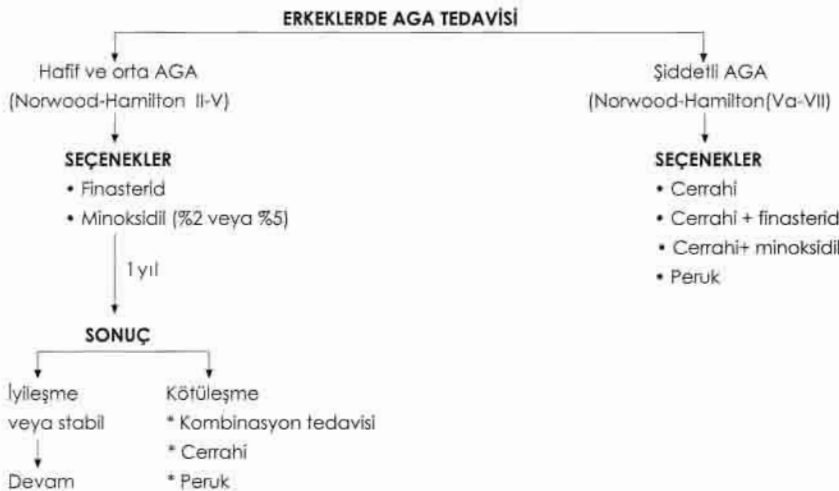
Tretinoin

All-trans retinoik asit (tretinoin) epitelyal hücre büyümesi ve farklılaşmasını düzenleyen güçlü bir hücre mitojenidir.^{1,5} %0.5 minoksidil ve %0.025 tretinoin kombinasyonunun erkeklerde saç gelişimini stimüle ettiği yönünde bazı kanıtlar mevcuttur.¹ Bu ürünlerin formülasyonlarından dolayı ayrı ayrı kullanılmalı gerekmektedir. Minoksidil günde 2 defa, tretinoin ise gün içerisinde 1 defa kullanılmalıdır. Bu durum hasta kompliansını azaltır. Aynı zamanda tretinoin irritasyon yapıcı etkisi de her zaman iyi tolere edilemez.

Erkeklerde AGA Tedavisi

AGA'nın ilk safhalarında olan hastaların tedavisindeki temel amaç daha fazla saç kaybını önlemek ve minyatürizasyonu geri döndürmektir. Erken dönemdeki AGA'lı erkeklerin çoğunluğuna %2-5 topikal minoksidil solüsyonu ve/veya 1mg/gün oral finasterid reçete edilebilir. AGA'da sadece vertex tutulumu olduğunda topikal yada sistemik ilaç kullanımı kişisel tercihe bağlıdır. Ancak belirgin frontal tutulum varsa en uygun ilaç finasteriddir.^{1,14} Terapötik etki 1 yılın sonunda değerlendirilmeli saç dökülmesi halen devam ediyorsa kombine tedavi, cerrahi yaklaşım veya peruk uygulaması düşünülmelidir. Finasterid/ minoksidil kombinasyonlarının kullanımı ile ilgili hayvan çalışmaların umut verici olmakla birlikte henüz insan çalışmaların mevcut değildir.^{1,2,5} Androjenik alopesi için kullanılan tedavilerin etkili olabilmesi için en az 1 yıl gerekir. Finasterid ve minoksidil tedavisi kesintisiz devam etmelidir. Tedavinin kesilmesi ile AGA tekrar eder.^{2,6} Şiddetli saç dökülmesi olan ve çok az minyatürize saç kılı mevcut hastalarda ise medikal tedavi yeterli değildir. Bu durumda peruk kullanımı ve cerrahi uygulama gündeme gelir.

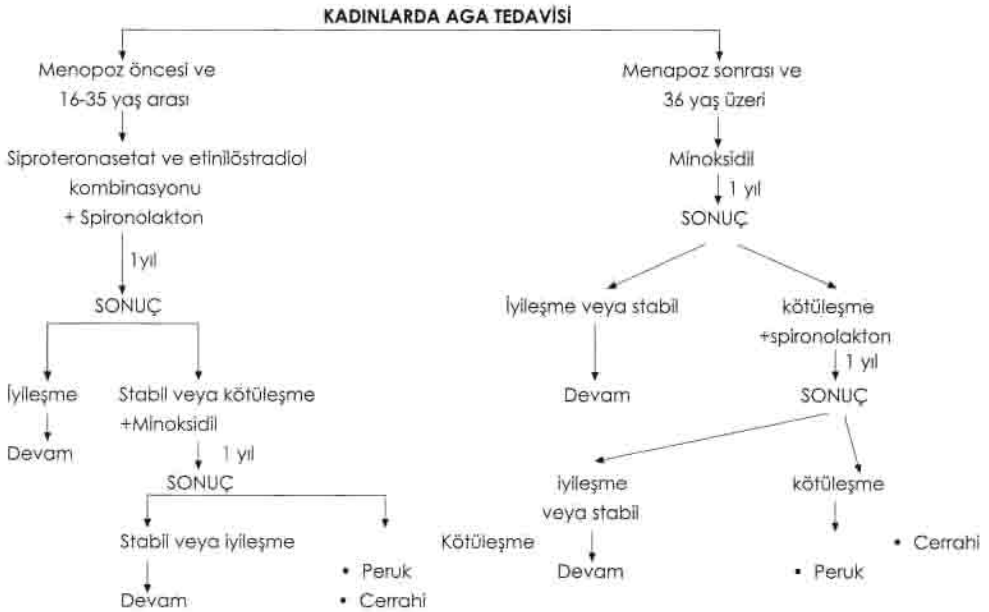
Cerrahi: Transplantasyon en çok kullanılan yöntem olup, iyi bir cerrah tarafından saçlı deri redüksiyonu ve rotasyon flepleri birlikte uygulandığında güzel sonuçlar vermektedir. Tek folikül transferi gibi daha özel teknikler gelişmektedir. Erken dönemde AGA'lı hastalara transplantasyon önerilmez. Çünkü operasyon sonrası hastalık ilerlemeye devam edebilir. Elde edilen sonucu korumak ve geliştirmek amacıyla medikal tedavi (minoksidil ve/veya finasterid) verilebilir.^{1,2}

Şekil 1. AGA'lı Erkeklerin Tedavisinde Algoritmik Yaklaşım

Kadınlarda AGA Tedavisi

Androjenik alopesi kadınlarda da oldukça sık görülmekle beraber saç şekliyle kamufle edilebildiğinden daha az dikkat çekicidir. Kadınlarda saçların incelmeleri diffüzdür fakat frontal ve parietal bölgelerde özellikle dikkat çekicidir.⁷ Proçes kadınlarda daha yavaştır. Çünkü 5-alfa redüktaz ve saç foliküllerindeki androjen reseptörleri sayısı daha azdır.⁶ Androjenik alopesili bir çok kadında menstrüasyon, gebelik ve endokrin fonksiyonlar normaldir. Androjen yüksekliğinin diğer bulguları yoksa ileri hormonal tetkiklere ihtiyaç olmadığını savunanlar da vardır. Ancak saç dökülmesinin diğer nedenleri mutlaka ekarte edilmelidir.

Şekil 2. AGA'lı Kadınların Tedavisinde Algoritmik Yaklaşım



Gelecekteki Yaklaşımlar

İkinci jenerasyon steroidal 5-alfa redüktaz inhibitörleri turosteride, MK-963, MK-434, episteride ve MK-386 (aynı zamanda tip I izoenzimi de inhibe eder) geliştirilmiş ve ileri araştırmalara gidilmiştir.¹⁵ RU58841 henüz piyasaya çıkmamış, topikal uygulanan androjen reseptör antagonistidir. Androjenik alopeside etkinliği konusundaki araştırmalar umut vericidir.² Hedeflenen foliküler gen terapisi de 5-alfa redüktaz veya androjen reseptör proteinlerini bloke etme ve sentezini engelleme potansiyelindedir. Yine gelecekte foliküler kök hücre gen terapisi sayesinde spesifik DNA transkripsiyonu, RNA translasyonunda değişiklik ve kıl folikülü minyatürizasyonunda rol oynayan enzim ve reseptörlerin sentezinde düzenlemelere gidilecektir.⁵

Kaynaklar

1. Tosli A. Management of androgenetic alopecia. *J EADV* 1999; 12: 205-214.
2. Tosli A, Piraccini BM. Androgenetic alopecia. *Int J Dermatol* 1999; 38: 1-7.
3. Kaufman K. Androgen metabolism as it affects hair growth in androgenetic alopecia. *Dermatol Clin* 1996; 14: 697-711.
4. Shapiro J, Price VH. Hair regrowth. Therapeutic agents. *Dermatol Clin* 1998; 16: 341-356.
5. Shapiro J. Hair loss. Martin Dunitz, London, 2002: 101-114.
6. Price VH. Treatment of hair loss. *The New Eng J Med* 1999; 341: 964-973.
7. Dawber RPR, Berker D, Wojnarowska F. Disorders of hair. *Textbook of Dermatology*. Eds. Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM. 6. Baski, Blackwell Science, Oxford, 1998: 2869-2973.
8. Kaufman K, Olsen EA, Whiting D, et al. Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 578-589.
9. McClellan KJ, Markham A. Finasteride A review of its use in male pattern hair loss. *Drugs* 1999; 57: 111-126.
10. Barth JH. Rational investigations in the diagnosis and management of women with hirsutism or androgenetic alopecia. *Clin Dermatol* 2001; 19: 155-160.
11. Braun-Falco O, Plewing G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Diseases of hair. *Dermatology*. 2. Baski. Berlin, Springer-Verlag, 2000: 1099-1140.
12. Lächgar S, Charveron M, Gail Y, et al. Minoxidil upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in human hair dermal papilla cells. *Br J Dermatol* 1998; 138: 407-411.
13. Peluso AM, Misciali C, Vincenzi C, et al. Diffuse hypertrichosis during treatment with 5% topical minoxidil. *Br J Dermatol* 1997; 136: 118.
14. Leyden J, Dunlop F, Miller B, et al. Finasteride in the treatment of men with frontal male pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 930-937.
15. Sinclair R. Male pattern androgenetic alopecia. *BMJ* 1998; 317: 865-869.

SKALP CERRAHİSİ

Doç. Dr. Murat Topalan

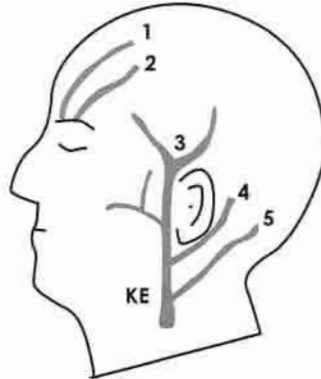
İstanbul Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı

Skalp anatomik olarak beş farklı plandan oluşmaktadır. En dış tabakada deri bulunur. Skalp derisi vücudun en kalın derisidir. Oksipital bölgede 8 mm kadar kalınlıktadır, temporal ve frontal bölgeye doğru giderek incelenerek 3 mm kadar kalınlığa erişir. İkinci tabaka subkutanöz dokudur; yoğun konnektif doku ve yağ dokusundan oluşmuştur, deriyi altındaki galeaya bağlar. Subkutan doku scalpin esas arterleri, venleri, duyu sinirleri ve lenfatik damarlarının bulunduğu yerdir. İçindeki çok sayıdaki fibröz septalar nedeniyle bu bölge inelastik ve serttir. Bu nedenle bu bölge yaralandığında damarlar az retraksiyon yapabildiklerinden çok kanarlar. Üçüncü tabaka olan galea aponörotika scalpin fibröz tabakasıdır. Bu tabaka yüzdeki SMAS (superfisyal muskuloaponevrotik sistem)'in devamıdır. Arkada oksipital kas ile, önde frontal kas ile, yanlarda da temporoparietal faysa ile birleşir.¹

Gevşek areolar doku, dördüncü tabakadır, galeanın altındadır ve ince avasküler konnektif dokudan oluşmuştur. Bu planda çok kolay cerrahi disseksiyon yapılabilir, scalp avulsüyonlarında scalpin vücuttan kolaylıkla ayrıldığı yer burasıdır. Scalpin mobilizasyonunu sağlayan tabaka da burasıdır. Bu özellikleri ile scalpin tehlikeli zonu olarak bilinir, hematom ve enfeksiyona bağlı abseler oluşur ve enfeksiyon ara venler yolu ile dural sinüslere yayılabilir. Son tabaka perikraniumdur. Kalvariuma sıkıca yapışmıştır. Perikranium güçlü bir vasküler yapıya sahiptir, deri greftleri için iyi bir alıcı yatak oluşturur.

Skalp zengin kan dolaşımına sahiptir. Önde supraorbital ve supratroklear arterler vardır. Bu damarlar internal karotis arterden çıkan oftalmik arterlerin uç dallarıdır. Lateralde superfisyal temporal arter yer alır. Eksternal karotis arterin dalıdır, temporal, parietal ve frontal bölgeleri besler. Posterior da, oksipital arterlerin iki lateral iki medial branşı yer alır. Bu da eksternal karotis arterin dalıdır. Posterolateral skalp bölgesini besleyen son arter ise eksternal karotis arterin bir branşı olan posteroaurikular arterdir.

Bu damarlar subkutanöz dokuda seyredeler ve yoğun bağlantılar gösterirler. Hatta tüm scalp bir majör damar tarafından beslenebilir. (Resim 1).



Resim 1. Skalpin arterleri : 1-Supratroklear a, 2- Supraorbital a, 3- Superfisyal temporal a, 4- Posterior aurikular a, 5- Oksipital a, KE: Karotis Eksterna

Skalpte çok sayıda duyu siniri mevcuttur. Scalp ön taraf ve frontal bölgenin duyu innervasyonu supraorbital ve supratroklear sinirler tarafından sağlanır. Bu sinirler 5. kranial sinirin oftalmik divizyonunun terminal branşlarıdır. Bu sinirler üst orbital kenarın 1/3 medial ve 1/3 ortasının birleşme yerinde bulunan supraorbital oluk veya foraminadan çıkarlar. Minor oksipital sinir, 2. veya 3. cranial sinirden çıkar, posterior skalpı innerve eder. Major aurikular sinir, posterior aurikular bölge, kulak ve mandibular köşe bölgelerinin duyusunu sağlar. Temporal bölgenin duyusu ise aurikulotemporal sinirden gelir, trigeminal sinirin mandibular divizyonunun branşıdır (Resim 2).^{1,2}



Resim 2. Skalpin duyu sinirleri : 1- Supratroklear n, 2- Supraorbital n, 3- Aurikulotemporal n, 4- N. Auricularis magnus, 5- Minör oksipital n, 6- Majör oksipital n.

Skalp Rekonstrüksiyonu

Skalp Laserasyonları

Skalp dolaşımı oldukça iyi olduğu için iyileşme genellikle sorunsuzdur. Devitalize dokuların debridmanı, yabancı cisimlerin uzaklaştırılması ve irrigasyon sonrası laserasyonlar kolaylıkla kapatılabilir veya sekonder iyileşmeye bırakılabilir.

Parsiyel Kalınlıklı Skalp Kayıpları

Skalpin avülsiyon yaralanmaları sıklıkla gevşek aralar planda parsiyel kalınlıklı kayıplara yol açar. Geniş avülsiyon yaralanmalar sağlam perikranium üzerine deri grefti konulması ile onarılabilir. Graft bölgesinde saç büyümesi olmayacağından, daha sonra sekonder skalp rekonstrüksiyonu gerektirecektir.

Tam Kalınlıklı Kayıplar

Burada ekspoze kalvariumun kuruması ve nekrozu ile ciddi problemler ortaya çıkar. Burada sağlam perikranium olmadığı için deri greftlemesi ameliyatı yapmak mümkün değildir, daha agresif flep cerrahisine ihtiyaç vardır.

Küçük ve orta boy skalp defektlerinde lokal rotasyon flepleri ile kapama sağlanabilir. Bu amaçla çok sayıda ilerletme flepleri, rotasyon flepleri, multipl aksiyal flepler, üçlü, dördü flep teknikleri tanımlanmıştır. Skalpin mobilizasyonu, gevşekliği, defektin lokalizasyonu, hastanın yaşına bağlı olarak flep kaydırma teknikleri ile primer kapama sağlanabilir. Geniş skalp defektlerinde ise kemiğin ekspoze olduğu tam kalınlıklı kayıplar scalp flepleri ile örtülür, flebin

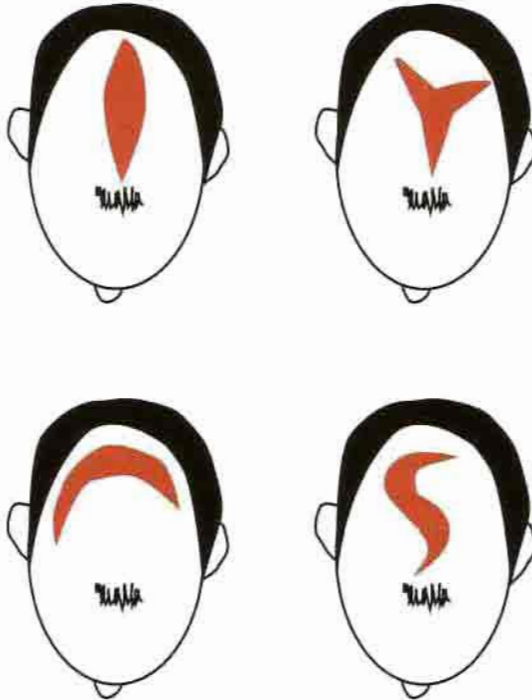


Resim 3 A-B. Skalpte alopesi. Ekspander uygulaması sonrası alopesi bölgesi eksize edilmiş ve saçlı deri ile defekt kapatılmıştır.

Skalp Redüksiyonları

Skalp ortasında veya oksipital bölgelerdeki saçsız skalp alanının çıkarılması anlamındadır. Skalpin gevşekliğine bağlı olarak, skalp redüksiyon ameliyatları birkaç seans gerektirir. Burada problem nedbe bırakılmasıdır. İşlem saç transplantasyonu yapılacak hastalarda saç ekim

alanını da küçültmektedir. Skalp redüksiyonu için çeşitli teknikler tarif edilmiştir (Resim 5).³



Resim 5. Farklı eksizyon teknikleri ile skalp redüksiyonu

kaydınıldığı verici alana ise sağlam perikranium üstüne deri greftleri uygulayarak rekonstrüksiyon sağlanmış olur.²

Skalp Ekspansiyonu ve Lokal Fleplerle Kapama

Skalpe doku genişletici uygulanması genellikle skalpteki travmatik doku kayıpları, yanık alopesi yerleri, konjenital skalp nevilerinin tedavisi ve erkek tipi saç dökülmesindeki saçsız alanların kapatılması amacı ile yapılır. Saçlı dokunun "doku genişletici" uygulanması ile genişletilerek, mevcut saçsız alanın saçlı deri ile örtülmesini içerir. Skalp genişletici uygulaması ameliyatı iki seanstır. Birinci seansta oluşan veya oluşacak defektin yanındaki sağlıklı saçlı skalp bölgesine deri altına küçük bir insizyon ile "genişletici" yerleştirilir. Doku genişletici, belirli aralıklarla deri altına yerleştirilmiş olan portu içerisine serum fizyolojik enjeksiyonları ile şişirilir. Doku genişletici şişirildikçe üstündeki saçlı skalp derisi de ekspande olur (Resim 3).



Resim 3. Skalpteki nevüsün çıkarılabilmesi için saçlı deriye ekspander uygulaması ve overekspansiyon

Birkaç ay sürebilen bu ekspansiyon dönemi içinde derideki değişiklikler histopatolojik olarak detayları ile ortaya konmuştur. Buna göre epidermis hiperplazi ile kalınlaşır, intraselüler boşluklar daralır, baziller tabakada mitoz artışı olur. Dermiste ise fibroplazi ve kollajen depozisyonu artar. Kollajen fiberlerin yönü değişir, dermal kalınlık artar ve elastik lifler fragmente olur. Dermal appendikster belirgin morfolojik değişikliğe uğramadan birbirlerinden ayrılır. Kas dokusundaki değişiklikler, dokunun incelenmesi, mitokondriada artış, anormal sarkomer ve miyofibrillerin ortaya çıkması şeklindedir. Yağ dokusunun ekspansiyona cevabı ise hücre atrofisi ve bir kısım kalıcı kayıplardır. Vaskülarizasyon, ekspansiyon döneminde dramatik olarak artar, kapiller çap ve sayıda da belirgin artış görülür.²

İkinci seansta ise saçsız alan eksize edilerek, ekspander çıkarılır. Böylece ekspansiyon ile kazanılmış saçlı doku defekte transfer edilerek, orijinal saçlı skalp dokusu ile onarım gerçekleştirilirken, iyi kozmetik sonuç da elde edilir (Resim 4 A-B).

Androjenetik Alopeside Cerrahi Tedavi

Skalp oksipital bölgedeki foliküllerin çoğu yaşam boyu non-miniaturize olmuş terminal saçlar olarak, genetik olarak programlanmıştır. Bu foliküller aynı bireyde herhangi bir yere transfer edilebilir ve yaşamboyu kalın terminal saç olarak durur. Son 10 yıl içinde saç transplantasyonu belirgin şekilde değişmiştir. Bunların başlıcaları donör alanın strip şeklinde çıkarılması; daha ince daha natürel görünen greftlerin elde edilmesi; alıcı alanda saç transplantasyonu için yapılan kesilerin değiştirilmesidir. Tüm ameliyat steril ortamda, mümkünse ameliyathanede gerçekleştirilmelidir.

Uygun hasta seçimi esastır. Mevcut kaybın miktarı, gelecekteki saç kaybı, emniyetli donör alanın tespiti elde edilecek sonuç açısından çok önemlidir. Hastanın cinsiyeti, aile hikayesi, sağlık durumu ve motivasyonu göz önünde tutulmalıdır. Skalpin gevşekliği, saçların büyüme yönü ve frontal saç çizgisi ameliyat öncesi belirlenmelidir.^{2,5}

Donör Alan

Donör alan, içerdiği saçların rengi, kıvrımı, kalınlıkları ve yoğunlukları açısından değerlendirilmelidir. Seçilen donör alan saçları kısa kesilir ve tümesan tekniğiyle anestezi yapılır (Resim 6).



Resim 6. Donör alan görünümü ve anestezi

Tümesan tekniğinde çok dilüe edilmiş lidokain ve epinefrin verilir. Anestezi ile beraber vazokonstriktör etkiyle kanama azalır. Burada serum fizyolojik içine lidokaine, sodyum bikarbonat solusyonu ve epinefrin belirli konsantrasyonlarda ilave edilir. Vazokonstriktör ve anestezi etkisi için 20 dakika kadar beklenir. Eksizyon yapılacak bölgenin solusyon ile şişirilmesi ile bölge gerilir, daha kolay görünüm ve eksizyon sağlanır. Aynı zamanda kıvrık olan saçlar bu gerginlikte daha düz hale geçerler ve tahrip edilmeleri önlenmiş olur.

Saç folikülü ve dermal papillası genellikle 4-6 mm derinlikte bulunur. Dermal papillanın 1mm den fazla doku ile alınması transplantasyon için gerekli değildir. Derin strip alınması alttaki arter ve venlerde lüzensüz yaralanmalara yol açacaktır.

Punch yerine strip çıkarılması greft elde edilmesi açısından daha etkilidir ve daha iyi kozmetik sonuçlar (Resim 7).



Resim 7. Stripin eksizyonu. Foliküllerin yaralanmamasına dikkat edilmelidir.

Strip alınması klasik yolla olabileceği gibi bu amaçla dizayn edilmiş özel bıçaklar kullanılarak da yapılabilir. Burada önemli olan folikülleri yaralamadan foliküllere paralel bir açıyla kesim yapılmasıdır. Bu da 100-120 derece arasındadır. Bu dönemde hep aynı derinlikte kalınmalıdır.. Genellikle alınan stripin uzunluğu 12-16 cm kadardır. Stripin genişliği ise bireyden bireye göre değişir. Mega ekimlerde daha geniş ve daha uzun strip ile 1100-1350 arasında greft elde edilebilir. Strip elde edilirken köşeler V şeklinde kesilir. Daha az folikül yaralanmasına yol açılır. Büyük kanama alanları koterize edilerek hemostaz sağlanır.⁴

Alınacak stripin büyüklükleri saç yoğunluğu, ne kadar alanın kapatılacağı, etnik özellikler ve skalp elastisitesi ile değişiklik gösterir. Donör folikül densite düşük ise daha geniş strip gerekir.

Donör alan derisi nonabsorbable sütür materyali ile kontünü olarak primer kapatılır (Resim 8).



Resim 8. Eksizyon sonrası tensiyonsuz primer kapama yapılmalıdır

Kapamada stapler de kullanılabilir. Sonuçta oluşan skar ince belli olmayan bir skardır. hastanın saçları tarafından kamufle edilir (Resim 9).



Resim 9. Donör alanın geç dönem görüntüsü. Genellikle anlaşılabilir ince bir skarla iyileşir

Donör alan komplikasyonları çok nadirdir. Bunlar keloid formasyonu yara ayrılması ve parestezidir (5).

Grefflerin Hazırlanması

Stripler soğuk ortamda serum fizyolojikli ortamda korunur ve mikrogreft veya minigreftler şeklinde bölünür. Mikrogreftler sadece tek bir saç folikülü içerirken (RESİM 10), minigreftler 2-4 saç folikülü içerir (Resim 11). Bu çok dikkatli ve hızlı disseksiyon sırasında bistüri ucu ve mücevherci penseyi kullanılır ve bölünme işlemi büyütme altında yapılır. Fazla yağ bölümü çıkarılır.



Resim 10. Mikrogreftler ve minigreftlerin (sağda) görünümü



Resim 11. Petri kutusu içinde grefflerin sınıflandırılması

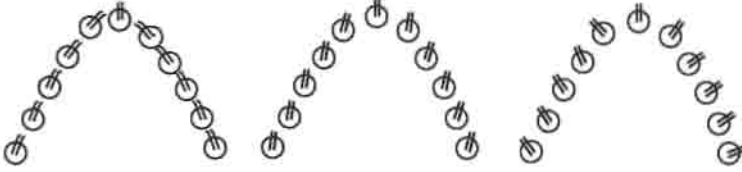
Bu çok dikkatli ve hızlı disseksiyon sırasında bistüri ucu ve mücevherci penseyi kullanılır ve bölünme işlemi büyütme altında yapılır. Fazla yağ bölümü çıkarılır.

Hazırlık sırasında greftler büyüklük ve yoğunluklarına göre sınıflandırılarak petri kutusuna düzenli dizilirler. Bu dönemde greftlerin kurumamasına dikkat edilmelidir.

Ancak bu şekilde hazırlanan greftlerle daha doğal bir görünüm elde edilebilir.

Greftlerin Yerleştirilmesi

Frontal bölgede hastanın düşüncesi öğrenilmeye çalışılır. Saç çizgisinin pozisyonlanması önemlidir, hasta ile tartışılmalıdır. Bu çizgi ameliyattan önce çizilmiş olmalıdır. Verteks bölgesinde saçların değişik alanlardaki yönleri önceden belirlenmelidir (Resim 12):



Resim 12. Medial, anterior ve radial tipte yön patternleri

Alıcı alan anestezi sonrası vazokonstrüksiyon etkisi için 20 dakika kadar beklenmelidir. Kesiler için sivri uçlu bistüriler yanında 1.5 mm veya 2 mm uçlu Ellis bıçağı da kullanılabilir. Kesiler saçların yönüne paralel yönde olmalıdır. Genellikle kesiler 1.5-2 mm aralıklarla yapılır. Hiç saçsız bir alan genellikle üç seansta, bir miktar saçlı alan ise genellikle iki seansta tatminkar olarak doldurulabilir. Ön sıralar doğal görüntünün sağlanması amacıyla daima mikrogreftlerden oluşturulmalıdır (Resim 13).



Resim 13. Greftlerin yerleştirilmesinden sonraki görünüm

Daha sonra minigreftler bunların arkasına doldurulur. Ortalama bir seansta 600-900 greft ekilir ve scalpin anterior kısmının %30-50 si demektir. 1100-1400 greftin ekildiği mega seanlarda hem vertekse hem de ön kısımlara ekim yapmak mümkün olmaktadır.⁴

Greftler açılan kesilere mücevherci mikropensefi ile dikkatlice yerleştirilir. Bu dönemde greftlere zarar vermemeye dikkat edilir.

Ortalama bir seans 5-6 saat, mega ekim seanları ise 6-8 saat sürmektedir.

Postoperatif Bakım

Çoğu cerrah transplante edilen greftlerin immobilizasyonu için ilk bir gün süre ile pansuman yapar. Antibiyotikli krem veya pomat uygulaması sonrası, nemli gazlar ve sıkı olmayan bir bandaj yapılır (Resim 14).



Resim 14. Postoperatif sıkı olmayan bandaaj

Bu bandaaj sıkı yapıldığında kötü sonuçlar elde edildiği bilinmektedir. Bir gün sonra bu bandaaj açılarak şampuanla bolca yıkanır, saçlar kurutulur. Bir hafta süre ile her gün en az bir kere şampuanlama verilir ve hastanın bu dönem içinde greftlenmiş bölgeler konusunda dikkatli olması önerilir.

Bir hafta sonra tüm kabuklanmalar ortadan kalkar.

Takip

Yüzde oluşan ödem prosedürden 48 saat sonra başlar ve 5 gün içinde ortadan kalkar. Bir hafta sonra hasta günlük normal yaşamına dönebilir.

Transplante edilen greftler 2- 6 haftada saçlarını döker. Yeni saç büyümesi 10-20 hafta sonra başlar. Dokuz ay sonra istenilen kozmetik etki elde edilir (Resim 15).



Resim 15. Oluşturulan frontal ön çizgide mikrogreftlerin görünümü

Hasta sonucu görmek için 6 ay sabırla beklemelidir. Birden fazla seans yapılacaksa iki seans arasında 4-6 ay beklenmelidir. Bu transplante edilen greftlerin büyümesi ve nerelere yeni ekim yapılması gerektiğinin belirlenmesini sağlar

Saç Transplantasyonunda Olası Sorunlar

Saç transplantasyon cerrahisinde komplikasyon oranı genellikle çok düşüktür. Donör alanın üstünde genellikle anestezi olur. Bu geçicidir, ancak haftalar sonra düzelebilir. Ameliyatta aşırı kanama olmaz, ancak hasta ameliyattan önce aspirin veya nonsteroidal antiinflamatuarlar kullanmışsa pıhtılaşma zamanı uzamış olabilir. Niacin vazodilatasyon yapar ve kanamayı artırır. Yine anksiyete hali intraoperatif kanamayı artırır. İnfeksiyon saç ekim cerrahisinde çok nadirdir. Sistemik antibiyotikle kontrol altına alınır.

Ödem: Normalde her hastada olur. Bazen üst göz kapaklara inen belirgin ödem görülebilir. Steroid injeksiyonu ile bu problem önlenir.

Skarlaşma: Donör alanda eğer çok geniş doku çıkarılmışsa ve tansiyonlu kapama yapılmışsa görülebilir. Tansiyonlu kapama aynı zamanda dolaşımı da bozduğu için nedbe kenarlarında saç dökülmesine yol açar. Scarrin sekonder çıkarılması ve alopesik alana saç ekilmesi önerilebilir.

Vasküler anomaliler: Arteriovenöz fistüller ve arterial anevrizmalar tarif edilmiştir. Çok nadirdir ve donör alanda ağırlı pulsatil kitle olarak ortaya çıkar. Steroid injeksiyonu veya lokal cerrahi eksizyon sorunu çözer.

Seboreik dermatitis: Deri üzerinde sarı yağlı kurutlar, transplantasyondan sonra donör greftlerin üzerindeki deride oluşur. Sekonder infeksiyon gelişmeden antiseboreik şampuanların topikal kullanılması ile sorun çözülür.

Yetersiz büyüme: Küçük greftlerin kullanılması beslenme problemini aza indirdiğinden kayıplar eskisi kadar olmamaktadır. Greftin kötü açılı ile yerleştirilmesi, greftlerin kurutulması, greftlerin tutulurken zarar verilmesi, küçük alanda çok sayıda greftin yerleştirilmeye çalışılması, seanslar arasında yetersiz bekleme süresi, kıl foliküllerine herhangi bir manüplasyon sırasında zarar verilmesi gibi teknik hatalar tatminkar olmayan sonuçların ortaya çıkmasına neden olur. Ayrıca tüm teknik bütünlüğe rağmen, nedeni anlaşılamayan yetersiz büyüme ile sonuçlanan olgular da olabilir.^{4,5}

Amaç

Scalp vücudun eşsiz ünitelerinden biridir. Scalp cerrahisi zordur ve estetik açıdan çok önemlidir. Burada amaç, hastaya zarar vermeden, mevcut durumu bozmadan daha naturel bir görüntüyü sağlamaktır. İndikasyonlarda ve hastanın ihtiyaçları belirlenirken hastanın gelecekteki durumu daima düşünülmalıdır.

Kaynaklar

1. Ramasastry SS, Maki A : Scalp Reconstruction . In : Weinzweig J (Ed) : Plastic Surgery Secrets, Hanley and Belfus Inc, Philadelphia, 1999, pp226-228
2. Freund RM: Scalp, calvarium and forehead reconstruction. In: Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM (Eds) : Grabb and Smith's Plastic Surgery, 5. Ed, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997, pp 473-482
3. Coleman WP, Hanke CW, All TH, Asken S (Eds) : Cosmetic Surgery of the Skin, 2nd Ed., Mosby, St Louis, 1997
4. Shapiro J : Hair Loss: Principles of Diagnosis and Management of Alopecia, Martin Dunitz, London, pp 121-133, 2002
5. Stough D : Determination of Hairline Placement. In Stough D (Ed) :Hair Replacement Surgical and Medical, Mosby, St Louis, 1996 , pp 425-429

GEÇ AKNE VE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Prof. Dr. Meltem Önder

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Akne anormal keratinizasyon, pilosebace ünitedeki hormonal değişiklikler ve enflamasyon sonucu gelişen multifaktöriyel bir hastalıktır. Akne vulgaris 15-45 yaş arasında en sık görülen dermatolojik hastalık olup adolesan erkeklerde %91, kızlarda %79 oranında görülmektedir.^{1,2,3} Günümüzde akne post-adolesan dönemde "geç akne" olarak daha sık ortaya çıkmaktadır. Akne temel fizyopatolojisi ve klinik özellikleri çok iyi anlaşılmasına rağmen tedavide başarı her zaman yüz güldürücü değildir. Akne sıradan bir hastalık olarak kabul edilse de yol açtığı sosyal ve psikolojik yan etkiler gözardı edilmemelidir. Erişkinde karşılaşılan inatçı ve geç dönem akne, tedavi açısından önem taşımaktadır.

Akne değerlendirilmesinde, öykü ve fizik muayene bulgularına göre Tablo 1'de tanımlanan özellikler kullanılmaktadır.

Tablo 1. Aknenin Klinik Değerlendirilmesi

<p>Öykü</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aknenin süresi • En ağır derecede olanlar dahil lezyonların tanımlanması • Lezyonların lokalizasyonu • Ağırlaştırıcı/hafifleştirici faktörler • Mevsimsel değişiklikler • Diğer deri bozuklukları (özellikle hirsutizm, androjenik alopesi, androjen fazlalığını belirten sebore ve topikal akne tedavilerinin potansiyel iritasyonu nedeniyle atopik dermatit) • Ailevi akne ve diğer deri hastalıkların öyküsü • Kadınlarda, menstruasyon öyküsü, hamilelik ve oral kontraseptif kullanımı • Şimdiki ve geçmişteki akne tedavisi ve hasta uyumu • Diğer ilaçların kullanım öyküsü • İlaç alerjileri • Genel tıbbi hastalıklar öyküsü 	<p>Fiziksel Muayene</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lezyonun tipi <p>Enflamatuvar olmayan (kapalı veya açık komedonlar) enflamatuvar (papüller, püstüller, komedonlar)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lezyonların lokalizasyonu • Komplikasyonlar <p>Deri soyulmaları (ekskoriyasyonlar) Skar-atrofik, keloid Hiper veya hipopigmentasyon</p>
	<p>Psikososyal Değerlendirme</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anksiyete, depresyon • Topluma yabancılaşma • Kişilerarası ilişkilerde güçlükler
	<p>Tanısal Testler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bakteriye kültür-örneğin gram negatif folikülit ekarte etmek için • Hormonal analizler örneğin androjen aşırılığı kuşkusu • Deri biyopsisi-diğer hastalıklardan örneğin sarkoidden ayırtılmak için gerektiğinde

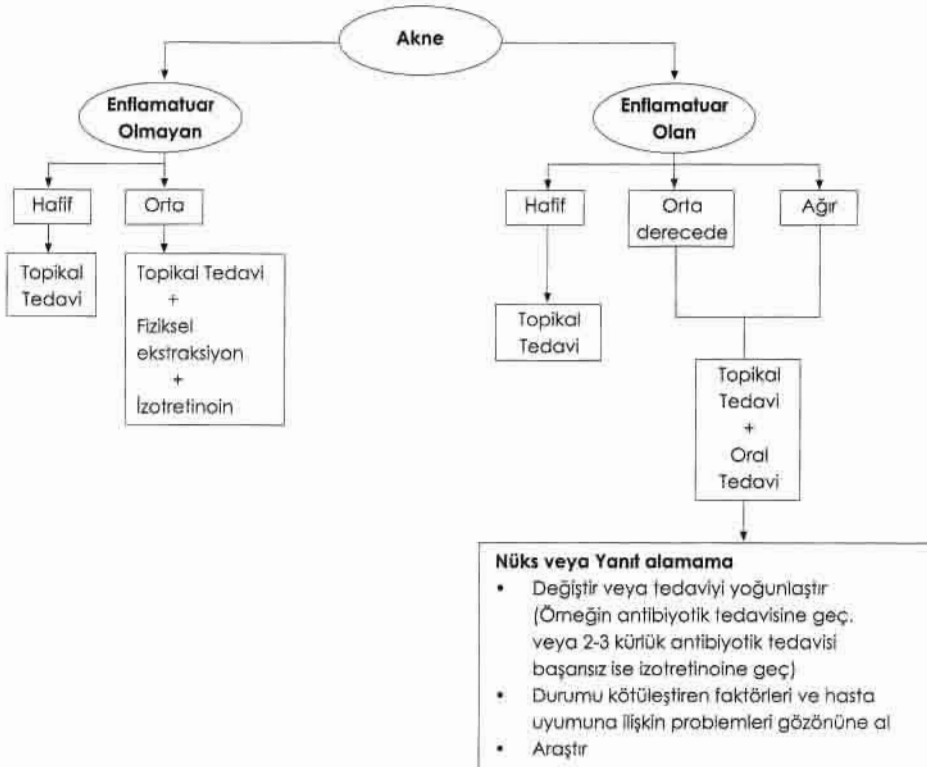
Ayrıca klinik görünüm ve aktivitesi göz önüne alınarak "hafif", "orta" ve "şiddetli" akne olarak da gruplanmaktadır. Bu sınıflama Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2. Kombine Akne Sınıflaması

Akne derecesi	Hakim olan lezyonlar
Hafif akne	20'den az komedon veya 15 den az enflamatuvar lezyon
Orta akne	20-100komedon veya 15-50 enflamatuvar lezyon
Şiddetli akne	5 kist veya 100 üzeri komedon, 50 üzeri enflamatuvar lezyon

Bu sınıflama ile akne klinik bulgular "komedonal", "enflamatuvar" ve "nodulokistik akne" olarak da incelenir. Lezyonların özellikleri gözönüne alınarak akne tedavisi planlanmasında Tablo 3'deki algoritma yardımcı olabilir.

Tablo 2. Kombine Akne Sınıflaması



Antibiyotikler akne de çok kullanılan ilaçlardır. Antibiyotiklerin dozu ve yan etkileri Tablo 4, 5'de özetlenmiştir.

Tablo 4. Oral Antibiyotikler

Antibiyotik	Doz	Yorumlar
Tetrasiklinler		Hamilelik ve 9 yaş altında kullanılmaz.
Tetrasiklin	Günde iki kez 500 mg	Aç karna alın. SÜT, süt ürünleri veya demirli preparatlarla birlikte vermeyin
Minosiklin	Günde 100-200 mg	Daha pahalı fakat tok karna alınabildiğinden ve daha az gastrointestinal yan etkisi ve fototoksitesi olduğundan dolayı hasta uyumu daha iyidir.
Doksisisiklin	Günde 100-200 mg	Daha pahalı fakat tok karna alınabildiğinden ve daha az gastrointestinal yan etkisi olduğundan hasta uyumu daha iyidir. Daha fazla fototoksiktir.
Eritromisin	Günde iki kez 500 mg	Hamile hastalar ve çocuklarda veya tetrasiklinlere duyarlı kişilerde yararlıdır.
Kotrimoksazol	Günde 80 mg trimetoprim Günde iki kez 400 mg sulfametoksazol	Diğer antibiyotiklere direnç veya tahammülsüzlük gösteren hastalarda yararlıdır.
Trimetoprim	Günde 100-200 mg	Diğer antibiyotiklere direnç veya tahammülsüzlük gösteren hastalarda yararlıdır.

Tablo 5. Oral Antibiyotikler

	Psödomembranöz kolit	Yorum
Genelde antibiyotikler	Psödomembranöz kolit	Hemen hemen bütün antibiyotiklerin neden olabildiği bir durumdur, fakat klindamisin ve geniş spektrumlu antibiyotiklerle daha sıktır.
	Direnç oluşumu Gram negatif folikülit Oral kontraseptif etkileşimi	Uzun süreli kullanımla oluşabilir. Uzun süreli kullanımla oluşabilir. En önemlisi tetrasiklin gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerle oluşanlardır.
Tetrasiklin grubu	Vajinal kandidiyazis	En önemlisi tetrasiklin gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerle oluşanlardır.
	Fotosentivite	En fototoksik olan tetrasiklin doksisisiklidir. Minosiklin biraz daha az fototoksiktir. Hasta güneşe karşı toleransını test etmelidir.
Eritromisin	Dişlerde renk bozukluğu	Hamilelik esnasında ve 9 yaşından küçüklerle vermeyin. (Minosiklinin yetişkinlerde dişlerde nadiren renk bozukluğuna neden olduğu bildirilmiştir.)
Kotrimoksazol/ trimetoprim	Baş dönmesi semptomları	En sık minosiklinle görülür. Dozu yavaş yavaş artırarak bu semptomlar en aza indirilebilir.
	Pigmentasyon	Minosiklin skar pigmentasyonuna veya yaygın hiperpigmentasyona neden olabilir.
	Gastrointestinal rahatsızlıklar	Gastrointestinal intolerans sık görülür ve dozla sınırlı olabilir
	Kristalüri	Bol sıvıyla alın
	Hematolojik reaksiyonlar Hipersensitivite reaksiyonları	Kemik iliği depresyonu Ciddi deri döküntüleri

Ancak kontrolsüz kullanım ile "antibiyotik direnci" gelişme riski bulunmaktadır. Direnç oluşumunu engellemek için hafif olgularda antibiyotik kullanılmaması, 3-6 aylık antibiyotik tedavisine cevap alınmaz ise ilaçları değiştirmek veya direnci azaltmak için 3-5 günlük benzoil peroksit tedavisi uygulanması önerilmektedir. Yaz dönemi ve hamile hastalarda cinko tedavisi güvenli bir alternatif olabilir. 200 mg/gün dozda kullanımı enflamasyon üzerine etkilidir.^{2,3}

Androjenlerin akne patogeneğinde önemli rolleri bulunmaktadır. Akne tedavilerine dirençli bayan hastaların bir kısmında dolaşan androjenlerde yükseklik saptanmıştır. 'Hirsutismus, alopesi ve menstrual düzensizlik' gibi bulguların varlığında androjen düzeylerini ölçmenin gerekli olduğu belirtilmektedir.^{4,5} Erişkinlerde karşılaşılan inatçı geç dönem aknelerde aşırı kilo gibi hiperandrojenizme ait diğer bulgular araştırılmalıdır. Perimenopozal evrede sebore azalmıştır ve dolayısıyla akne nadir görülür. Menopoz sonrası görülen nadir akne olgularında tümoral orijin aranmalıdır.^{5,6,7,8} Akne kuşkusuz dermatolojik bir hastalıktır. Ancak aknenin hormona bağımlı karakteri tedavi planlanırken hormonal tetkik ve tedavileri gerektirir. Özellikle jinekolojik bulguların varlığı durumunda dermatolog, jinekolog ve endokrinolog işbirliğini gerektirir.^{5,6,7} 20 yaşından büyük tedaviye dirençli olgularda 2 mg siproteron asetat + 0.35 mg etinil estradiol kombinasyonu (Diane-35) etkili bulunmuştur. Bu hormonal tedavi siklusun 1. gününden başlayarak 21 gün süre ile verilir. 7 günlük ilaçsız dönemden sonra 8. gün tekrar başlanır. Toplam 6 siklus uygulanması önerilmektedir.⁹

Tedavi sırasında yan etki olarak göğüste gerginlik hissi, kilo artımı, baş ağrısı görülebilir. Bu tedavinin avantajı antibiyotik kullanımına bağlı yan etkilerin görülmemesi, topikal tedaviyle gelişen kozmetik yan etkilerin bulunmamasıdır geç akne ve hirsutismusla gelen kadın hastalarda önemli bir tedavi seçeneğidir.⁹

Gebelik ve akne tedavisi bir diğer önemli sorunu oluşturmaktadır. Gebelikte özellikle ilk trimesterde gerek topikal gerekse sistemik tedavi açısından çok dikkatli olunmalıdır. Gebelerde FDA onayına göre sistemik ve topikal kullanılacak akne ilaçları Tablo 6 de görülmektedir.¹⁰

Tablo 6. Gebelikte Akne Tedavisinde Kullanılabilecek İlaçlar

SİSTEMİK	TOPIKAL
. İsoetretinoin → X	. Eritromisin → B
. Tetrasiklin → D	. Klindamisin → B
. Eritromisin → B	. Benzoil Peroksit → C
	. Metronidazol → B
X: Gebelikte kontrendike	. Tretinoin → C
D: Risk için pozitif kanıt	. Adapalen → C
C: Risk? Hayvan çalışması (+)	. Azeleik asit → B
B: Hayvan (-) İnsan (-)	. Tazaroten → X
A: Kontrollü çalışmada risk yok	

Hale E. et al Dermatological agents during pregnancy and lactation
And update and clinical review. Int J Dermatol 2002;41:197-203.

Klasik tedavilere yanıt vermeyen dirençli ve nodulokistik olgularda isotretinoin ilk seçenek olarak gözükmektedir (Tablo-7).

Tablo 7. Ne Zaman İzotretinoin Uygulamayı Düşünelim?**Şiddetli nodüloistik aknesi olanlar**

- Geleneksel tedaviye yanıt vermeyen orta şiddete akne hastalar (her biri 4-6 ay süren ardışık 2-3 antibiyotik küründen sonra %50'den az iyileşme veya nöks)
- Skar gelişimi gözlenen veya kalıcı postenflamatuvar hiper veya hipopigmentasyonu olanlar
- Bellirgin seboreasi olanlar (çoklukla geleneksel tedaviye pek yanıt vermeyen)
- Gram negatif follikülitli bazı hastalar

İzotretinoin 0.5-1 mg/kg/gün dozunda 4-8 ay süreyle önerilmektedir. Son zamanlarda "mikro doz izotretinoin" 0.04-0.11 mg/kg dozla başarılı sonuçlar alınmaktadır. İzotretinoin tedavisi sırasında istenmeyen yan etkiler açısından hastalar uyarılmalıdır. İzotretinoin aknede sorumlu olduğu düşünülen tüm major etyolojik faktörleri etkileyen tek tedavi yöntemidir. Uzun süreli remisyon sağlaması geleneksel tedavilere yanıt vermeyen aknelerde kullanım olanağı bu ilacı özelliği kılmaktadır. Oral izotretinoin skar oluşumunu da azaltmaktadır.

Bu tedavi sırasında karbamezapin, fenobarbital, salsilik asid, metotraksat, antasitler, insülin, tetrasiklinler, avitamini, lityum gibi ilaçların birlikte kullanımı potansiyel ilaç etkileşmesine neden olabilir. Karaciğer toksite riski artabilir. Oral retinoidler ile istenmeyen etkileşime girmeyen ilaçlar arasında penisilin, piroksikam, ibuprofen, parasetamol, siklosporin, penisilin, kontraseptifler, eritromisin, sefalosporin, 8-metoksipsoalen ve simetid bulunmektedir.^{11,12,13}

Sonuç olarak akne önemli derecede şekil bozukluğu ve psikosozyal probleme neden olan sık görülen bir hastalıktır. Hastalık yıllarca sürebilir ve dirençli olabilir. Tedaviyi lezyonların tipine göre planlanmak gereklidir. Hafif akne tedavisinde topikal ajanlar yeterli iken, orta derecede bir aknede antibiyotikler, izotretinoin ve sistemik ajanlar tercih edilmelidir. Altta yatan etyoloji araştırıldığında ve uygun tedaviler planladığı takdirde geç akne güvenli bir şekilde tedavi edilebilir.¹⁴

Kaynaklar

1. Lehmann H, Robinson K. Acne therapy: A methodologic review. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:231-240.
2. Vincent H, Schachter D. Akne tedavisi: güncel tedavi rehberi. *The Canadian Journal of Diagnosis*. Roche özel ek. 1995; 1-13.
3. Köse O. Dirençli hastalarda tedavi. *T Klin Dermatol* 2002; 12(s):125-127.
4. Goulden V, Clark SM, Cunliffe WJ. Post adolescent acne: a review of clinical features. *Br J Dermatol* 1997; 136:66-70.
5. Erel A, Önder M, Gurer MA. Akne vulgariste androgenizasyon belirtileri: 62 kadın hastaya ait sonuçlar. *Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi* 1992; 26:239-241.
6. Erel A, Gokcra N, Gurer MA, Önder M. Akne vulgariste polistik over insidansı ve hormonal sonuçlar. *Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi* 1992; 26:247-250.
7. Aksakal A, Taner Z, Önder M, Baz K. Akne vulgarisli kadın hastalarda gonadotropin releasing hormon analogu ile 3 aylık tedavi etkinliği değerlendirmesi. *T Klin Dermatoloji* 1999; 9:14-17.
8. Betti R, Bencini A. Incidence of polycystic ovaries in patients with late onset or persistent acne. *Dermatologica* 1990; 181:109-111.
9. Aksakal A, Gurer MA, Önder M. Akne vulgarisli kadın hastalarda siproferon asetat + etinil estradiol kombinasyonunun tedavi etkinliği ve serum hormon düzeyleri üzerine olan etkisi. *Türkiye Tıp Dergisi* 1994; 1: 225-229.
10. Hale EK, Pomeranz MK. Dermatologic agents during pregnancy and lactation, an update and clinical review. *Int J Dermatol* 2001; 41(4):204-208.
11. Retinoid Tedavisi. *Dergisi Seçilmiş olgular*. 2003 Roche cilt 4.
12. Leyden J. Oral İzotretinoin. How can we treat difficult acne patients. *Dermatology*. 1997; 195 suppl : 29-33.
13. Khawajah M. İzotretinoin for acne vulgaris. *Int J Dermatol* 1996; 35: 212-221.
14. Tili A, Goulden V, Cunliffe WJ. The cutaneous microflora of adolescent, persistent and late onset acne patients does not differ. *Br. J Dermatol* 2000 142 885-892.

KOZMETİK AKNE VE ÇÖZÜMLERİ

Doç. Dr. Nilgün Bilen

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Genel olarak kozmetik ürünlerin içeriğindeki bazı maddelerin neden olduğu akne elemanları kastedilmektedir. Başlıca yanaklar, alın ve çenede uniform, kapalı komedonların ağırlıkta olduğu nadiren papül ve püstüllerle seyreden, histopatolojik olarak akne vulgaristen ayırt edilemeyecek olan lezyonlardır.¹ 1940'lı yıllarda ağır, kapatici (okluzif) makyaj malzemeleri ve nemlendirici kullanımından sonra kadınların akne yakınmasıyla dermatoloğa başvurması sonucu dikkati çekmiştir.² Tavşan kulağının boynuzsu madde ile tıkanabilecek çok sayıda sebace folikül içermesi nedeni ile genellikle tavşanlar üzerinde yapılan çalışmalarda makyaj malzemelerinin çoğunluğunda komedojenik etki gösterilmiştir.²

Kozmetik akne 20-50 yaşlar arasındaki Amerika'lı bayanların yaklaşık üçte birinde görülen başlıca komedon ve papüllerin oluşturduğu, orta derecede perioral yerleşimli akne şeklidir.¹ Sık kullanılan kozmetik kremlerle ilgili yapılan çalışmalarda ürünlerin yaklaşık %50'sinde komedojenite bildirilmiştir.¹ Güneş koruyuculara bağlı oluşabilecek akneler kozmetik aknenin bir alt grubu olarak değerlendirilebilir. Yirmidokuz güneş koruyucu ürünün değerlendirildiği bir çalışmada bunların 14'ünde tavşan kulak kanalında yapılan çalışmalarda komedojenite bildirilmiştir.³ Kozmetik akne eksternal nedenlere bağlı oluşabilecek akne başlığı altında değerlendirilebilir. Bu grupta sayılabilecek diğer akne formlarından pomat aknesi ise siyah ırkta oldukça sık görülen (yaklaşık %70) pomatların indüklediği non-inflamatuvar lezyonlarla karakterize aknedir.¹

Etkili Faktörler

Belli formdaki makyaj malzemeleri başlıca non-inflamatuvar lezyonlar olmak üzere akne oluşumunu uyarmaktadır. Yapılan az sayıda çalışmada kozmetikler içindeki bir çok maddenin komedojenite potansiyelleri belirlenmeye çalışılmıştır. Araştırmalar sonucunda çok miktarda kozmetik kullanımı, ortamın nemli ve sıcak oluşunun da etkili olduğu sanılmaktadır.¹ Nitekim değişik ülkelerden yapılan çalışmalarda oranların farklılık göstermesi iklimsel faktörlere bağlanmıştır. Kullanılan kozmetiğin fazla miktarda olması en önemli faktör olarak görülmektedir. Ayrıca siyah ırkta daha sık gözlenmektedir. Yüz otuz olguyu kapsayan bir çalışmada kozmetik kullanım süresi ile akne şiddeti paralel bulunmamıştır.¹ Kullanılan kozmetiklerin fiyatları ile komedojenite potansiyelleri arasında korelasyon gösterilmemiştir.⁴

Klinik Bulgular

Saçlı deri ve yüze uygulanan yağ komedonal lezyonları indüklemektedir, uniform görünüm olması, pleomorfizm ve inflamatuvar lezyonların azlığı dikkati çeker.⁴ Alında ve yanaklarda başlıca uniform kapalı komedonlar ve nadiren papül ve püstüllerle seyreden, tanınması kolay bir akne formudur. Küçük komedonların ağırlıkta olduğu lezyonların esas olarak perioral bölgede yerleştiği bilinmektedir. Premenstrüel alevlenme ve sebore rastlanmayan özelliklerdir. Ancak geçmişte şiddetli akne anamnezi olan olgularda kozmetik aknesi daha şiddetli seyretilmektedir.¹

Khanna ve arkadaşlarının Hindistan'da güzellik salonlarında yüz bakımı sonrasında özellikle yanak bölgesinde oluşan akne ile başvuran 37 olguluk çalışma grubunda ise baskın lezyonun derin yerleşimli nodüller olduğu bildirilmiştir. Hastaların tamamında yanaklarda, bunun yanı sıra çene ve alında da lezyonlar izlenmekteydi. Bu çalışmada yüz bakımı ile lezyonların görülmesi arasındaki süre 3-8 hafta arasındadır.⁴ Bu çalışma grubundaki olguların 1/3'ünde sebore ve ergenlik aknesi anamnezi alınmıştır.⁴

Komedojenik Ajanlar

Genellikle kozmetik firmaların ürettikleri kozmetik ürünlerin non-komedojenik olduğunu ispatlama zorunluluğu duyarlar. Günümüzde kozmetikler daha iyi formüle edilmekte ve daha iyi testlerden sonra piyasaya sürülmektedir. Duktal kornifikasyonu gösterebilecek hayvan modelleri olarak genellikle tavşanın dış kulak yolu tercih edilir, çünkü tavşan kulağı boynuzsu madde ile kılanabilecek çok sayıda sebase folikül içermektedir.² Test materyali 2 hafta süreyle uygulandıktan sonra foliküler hiperkeratoz stereomikroskopta değerlendirilir. Ayrıca Rhino faresi de benzer bir model olarak kullanılabilir. Ya da sağlıklı gönüllülerin sırtlarına 6 hafta süreyle test maddeleri okluzif sargı ile uygulanabilir. Daha sonra çıplak gözle, foliküler biyopsi ile ve/veya rutin histopatolojik değerlendirme ile sonuçlar değerlendirilebilir. Tavşan kulağı modeli tavşanda sebase glandların farklı ve immatür yapıda olması, bakteri ile kolonizasyon görülmemesi ve folikül duvarında parçalanma olmaksızın lezyon gelişmesi nedeniyle insandaki akne modelinden farklılık göstermektedir.¹

Çalışmalarda folikül epitelinde gevşek hiperkeratotik materyal ve inflamatuvar papülopüstüller lezyon oluşumuyla sonuçlanan kimyasal iritasyon ve inflamasyonla karakterize tablo aknegenesis, folikülide yoğun-sert hiperkeratoza yol açan non-inflamatuvar foliküler yanıt ise komedogenesis olarak isimlendirilmektedir.²

Buna göre yapılan değişik çalışmalarda komedojenite gösterilen ajanlar ve komedojenite potansiyelleri aşağıda belirtilmiştir⁵:

Madde	Komedojenik potansiyel
Keten tohumu yağı	yüksek
Zeytinyağı	orta yüksek
Susam yağı	orta yüksek
Yerfıstığı yağı	orta yüksek
Mısırözü yağı	orta yüksek
Kakao yağı	yüksek
Oleik asit	yüksek
Butil stearat	orta yüksek
Metil oleat	orta yüksek
Loril alkol	düşük
İsopropil miristat	orta yüksek
Stearik asit	düşük
Vazelin	düşük-yüksek (farklı sonuçlar)
Mineral yağı	düşük-yüksek (farklı sonuçlar)
Lanolin	orta yüksek
D&C kırmızı boyalar	orta yüksek

Kozmetiklerde sık kullanılan vazelin ile ilgili veriler değişiklik göstermektedir.⁵ Fulton ve arkadaşlarının 1976 yılında yaptıkları bir çalışmada lanolin ve modifikasyonlarının komedojenik olduğu, bunun yanı sıra butil stearat, isopropil miristat ve sodyum loriil sülfatın da komedojenik olduğu gösterilmiştir.⁶

Tanı

Kesin tanı koydurucu bir yöntemden söz edilemez, klinik muayene bulguları ve anamneze dayanarak tanı konulabilir. Şüpheli olgularda ağır kapatıcı makyaj malzemesi veya nemlendirici kullanma öyküsü ayrıntılı değerlendirilmelidir. Benzer durumların ekarte edilmesi amacıyla histopatolojik değerlendirme veya diğer tanı yöntemlerine başvurulabilir, Khanna ve arkadaşları kozmetik akneli olguların bazılarında histopatolojik değerlendirmede deri ekleri çevresinde lenfosit ve histosit ağırlıklı bir dermal infiltrat ve bazı biyopsilerde ise granülomatöz bir infiltrat göstermişlerdir.⁴

Ayrıncı Tanı

En sık karıştığı durumlar endojen ve ekzojen nedenli akne tablolardır. Akne vulgaris ve postadölesan akne ayrımın zor olduğu tablolardır. Postadölesan akne düşük dereceli, 20-40 yaşlar arasında, yoğun çalışma temposu içerisindeki bayanlarda çok da nadir görülmeyen bir akne formudur. Kronik stresin yol açtığı adrenal androjen sekresyonunun sebase hiperplaziye ve komedonlara yol açtığı sanılmaktadır. Baskın lezyon kapalı komedonlar olup, dağınık papül ve püstüller de görülebilmektedir. Premenstrüel alevlenme tipiktir. Bu hastaların çoğunluğu adölesan çağda akne yakınmaları olmayan olgulardır. Kozmetik akne ile ayrımı zor tablolardan birisidir. Kozmetik akne lezyonların daha yoğun ve inflamatuvar olabileceği hatırla tutulmalıdır. Aslında akne vulgarisin bir varyantı olarak değerlendirilmekte ve standart topikal akne tedavilerine iyi yanıt gözlenmektedir.⁷ Akne vulgaris polimorfik bir deri hastalığı olup, genellikle adölesan dönemde görülmekte ve olguların çoğunluğunda 20'li yaşların ortalarında sona ermektedir. Yirmili yaşlardan sonra akne ile başvuran hastalarda seboreik cilt yapısı, premenstrüel alevlenme ve lezyonlarda polimorfizm akne vulgarisi düşündürmelidir.¹ Deterjan aknesi ise eksternal faktörlerin etkili olduğu bir diğer akne tipidir. Yüzünü çok sık aralıklarla (günde en az 4 kez) yıkayanlarda görülür. Sabunlarda bulunan bazı bileşiklerin komedon oluşumunu uyardığı sanılmaktadır.¹ Mesleki aknelerden en sık görülen ise yağların ve mineral yağların teması ile oluşan yağ aknesidir. Karayolu ve havayolu taşıtlarının teknisyenlerinde, petrol ve plastik sanayi çalışanlarında sıklıkla el dorsallerinde, uyluk ve önkollarında ve kanda görülmektedir. Ayrıca kömür katranının da aknejenik özelliği ve klorlu bileşiklere maruz kalımın da akneye neden olabileceği bilinmektedir.⁸ Klor aknesi klor derivelerinin direkt deriye teması veya sindirim-solunum yoluyla alınmasına bağlı gelişebilir. Mesleki akne etkenlerinin aynı zamanda akne vulgaris lezyonlarını da alevlendirebileceği unutulmamalıdır.⁸ Mesleki aknenin bazı nadir formları farklı maddelere ve/veya fiziksel ajanlara maruz kalım sonucu gelişebilir. Kozmetiklere bağlı gelişen akne tablosu sahne sanatçılarında veya ultraviyoleye maruz kalmayı gerektiren meslek gruplarında mesleki akne olarak değerlendirilebilir.⁸

Fiziksel akne: lokal basınç ve sürtünmeye maruz kalan bölgelerde gelişen mekanik aknedir. Sürekli iritasyonun reaktif hiperkeratoza ve sebum retansiyona neden olarak folikülde tıkanmaya yol açtığı düşünülmektedir.⁸

Tropikal akne: sıcak ve nemli iklimlerde çalışanlarda gözlenebilen bir tablodur. Korneositlerin hidrasyonundaki değişikliklere bağlı olarak pilosebace kanalın bloke edilmesine bağlı olduğu düşünülür. Akne aestivale ile aynı etyolojik nedenler sözkonusudur.¹

Kozmetik aknenin ayırıcı tanısında sıklıkla karışabilen 3 akne formunda ayırıcı tanı ipuçları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir:

Kozmetik Aknede Ayırıcı Tanı Özellikleri

	KA	AV	PA
Anamnez	makyaj malzemesi		
Yaş grubu	20-50	14-20	20-40
Cinsiyet	K	E/K	K
Lezyon	komedon	polimorfik	komedon
Premenstrual			
Alevlenme	yok	var	var
Adölesan akne	var/yok	var	yok
Sebore	yok	var	var

KA: kozmetik akne

AV: akne vulgaris

PA: postadölesan akne

Kozmetik aknenin ayırıcı tanısında akne dışında karışabileceği tablolar ise çok sayıdadır. Milla, rozase, peroral dermatit, lupus miliaris disseminatus faciei, sarkoidozis, adenoma sebaceum, molluskum contagiosum, sikozis barba ve kontakt dermatit bunlar arasında sayılabilir.

Tedavi

Kozmetik ürün bıraktığında klinik bulgularda düzelme beklenir, ancak bu kısa sürede olmayabilir. Topikal retinoik asit kozmetik ve pomat aknesinde baskın lezyon tipinin komedonlar olması nedeniyle önerilebilecek en iyi ajandır. Benzoil peroksitin komedogenezis üzerine etkileri hafif olacağı için önerilmez. Azeleik asitin non-inflame akne vulgaris lezyonlarında azalmaya yol açtığı bilindiği için denenebilir. Bazı kaynaklarda akne vulgaris tedavisinde kullanılabilen rezorsin ve sulfürün de önerilmesine karşılık bu ürünler içerisinde bulunabilen sülfürün komedolitik etkisinin yanında komedojenik olabileceği de akla getirilmelidir.¹ Retinoik asit reseptörlerine bağlanarak etki gösteren bir naftotik asit türevi olan adapalenin de komedolitik etkilerinin gösterilmiş olması nedeniyle² kozmetik akne olgularında yararlı olması beklenir.

Akneli Ogularda Kozmetik Kullanımı

Uzun süreli ağır makyaj poral oklüzyonu (tıkamayı) agreve etmesi nedeniyle akne lezyonlarında kötüleşmeye neden olabilir. Bazı kozmetiklerin komedojenik olduğu gösterilmiştir. Ancak problemlili akneli hastalarda inflamatuvar lezyonların non-komedojenik bir kozmetik ile kapatılması

hastanın moralini düzeltir. Bunun tıbbi bir gereksesi olmadığına hastaya açıklanması ve seçilecek kozmetiğin hafif ve hasta tarafından kabul edilebilir ürünler olmasına dikkat edilmelidir.¹ Akneli ve/ veya yağlı ciltlerde mat veya semimat, yağsız veya düşük yağlı fondötenler iyi sonuç verir.⁵ Ancak bu ürünlerin fasiyal çizgiler etrafında birikebileceği ve kapatıcı özelliklerinin 1-2 saat gibi kısa süreli olacağı ve bu nedenle sık uygulama gerektirdikleri hatırlatılmalıdır. Genellikle renkli pudra tanecikleri içeren çalkama losyonlar uygulanabilir. Basit olarak yağsız bir nemlendiricinin üzerine transparan bir pudra da önerilebilir.⁵ Önce medikal ürünün uygulanması ve kozmetik ürün uygulaması ile arasında 20-30 dakika bırakılması hastaya hatırlatılmalıdır.¹

Fulton ve arkadaşlarının 1976 yılında yaptıkları bir çalışmada komedojenik olduğu bilinen maddeler içermeyen formülasyonlar kullanıldığında "şüpheli akne" grubunda akne kozmetika sıklığı % 5'in altına düşmüştür.⁶ Güneş koruyucu ürünlerin kullanımında daha dikkatli davranılmalıdır.³ Çünkü sık kullanılan güneş koruyucuların yaklaşık yansında komedojenite bildirilmiş olup ultraviolenin de komedojeniteyi artırıcı etkisinin olduğu bilinmektedir.³

Kaynaklar

1. Cunliffe WJ. Acne . Martin Dunitz, London, 1993, 3 th ed. s 1,4,40, 58, 59, 230, 117, 252,357.
2. Baran R, Maibach HI. Textbook of cosmetic dermatology. Martin Dunitz, 1998. London, 441-4. 2nd ed.
3. Mills OH Jr, Kligman AM. Comedogenicity of sunscreens. Experimental observations in rabbits. Arch Dermatol 1982; 118: 417-9.
4. Khanna N, Gupta SD. Acneiform eruptions after facial beauty treatment. Int J Dermatol 1999; 38: 196-9.
5. Z.Kececioğlu Draelas. Cosmetics in Dermatology. Churchill Livingstone, New York, 1990; s. 7-13.
6. Fulton JE Jr, Bradley S, Aqundez A, black T. Non-comedogenic cosmetics. Cutis 1976; 17: 344-5,349-51.
7. Kligman AM. Postadolescent acne in women. Cutis 1991; 48: 75-7.
8. Kokelç F. Occupational acne. Clinics in Dermatology 1992; 10: 213-217.
9. Czernielewski J, Michel S, Bouclier M, Baker M, Hensby S. Adapalene biochemistry and the evolution of a new topical retinoid for treatment of acne. JEADV 2001 15 (Suppl 3), 5-12.

AKNE SİKATRİSLERİNDE MEDİKAL YAKLAŞIM

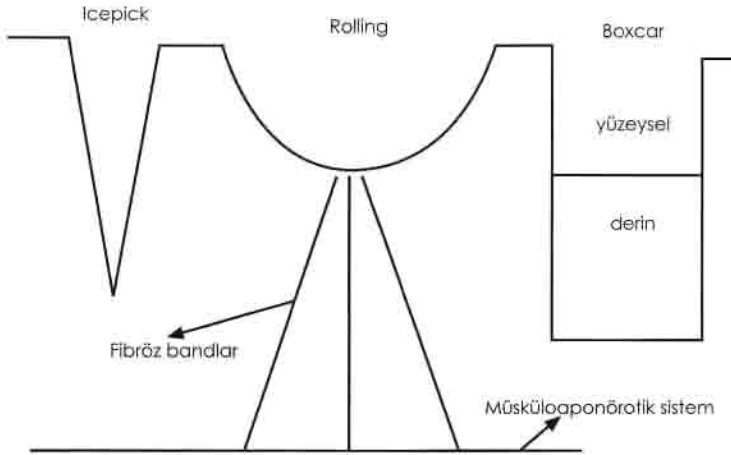
Dr. Zafer Kurumlu, Dr. Ahmet Akar

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Akne vulgarisin en can sıkıcı komplikasyonlarından biri skar oluşumudur.¹ Akne skarları önemli psikopatolojilere neden olur. Skar tedavisi hem hasta hem de hekim için sıkıcı ve güç bir problemdir.² Bu yüzden en iyi ve en etkili tedavi yöntemi skar oluşumunun önlenmesidir. Aknenin erken ve uygun medikal tedavisi skar oluşumunu önler.^{3,4} Akne, şiddetine bakılmaksızın skarlar seyrediyorsa izotretinoin ile tedavi edilmelidir.^{3,5} Başarılı tedaviden 1 yıl sonra skar varsa skatris tedavisine geçilmelidir.³

Akne skarlarını tanımlamak için; dar, geniş, yüzeysel, içpick, pitted, krater, sosis, derin, deprese ve atrofik gibi çok sayıda terim kullanılmaktadır. Akne skar tipleri için standart bir sınıflama sistemi yoktur.⁶ Akne skarlarının çoğu atroftiktir. Destek dokunun destrüksiyonu sonucu gelişir. Skarların çoğu başlangıçta iyileşir, eritem kaybolur. Skarlar ilk birkaç yılda matür hale gelir. Zamanla fasiyal yağ dokusu rezorbe olur ve skar belirginleşir.⁷ Sinüsler, hipertrofik ve keloidal skarlar ise daha az sıklıkta görülür. Ancak akne skarları son zamanlarda 3 temel tipe ayrılmaktadır⁶ (Resim 1).

Resim 1. Akne Skar Subtipleri



Icepick skar: 2 mm'den dar, derin, keskin kenarlı, alt dermise ve subkutan dokuya vertikal olarak uzanan skarlardır.

Rolling skar: 4-5 mm'den geniş skarlardır. Fibroz bandlarla alttaki dokulara yapışık skarlardır.

Boxcar skar: Keskin kenarlı yuvarlak oval çökük skarlar olup varisella skarlarına benzer görünümündedirler. Derin ve yüzeysel olabilirler. Genellikle 1,5-4 mm derinliktedirler.⁶ Akne skar tedavisi skar tipine ve kişiye göre farklılık gösterir. Akne skarlarının düzeltilmesinde değişik tedavi seçenekleri mevcuttur. Akne skarları için uygun ve etkili tek bir tedavi şekli yoktur.

Bir veya birden fazla teknik bir arada kullanılabilir.⁶

Deprese skarlarda dolgu maddeleri ile tedavi daha iyi sonuç verirken, kabank skarlarda dermabrazyon ile tedavi daha mükemmeldir. Bununla beraber dermabrazyon, derin ice-pick skarlar için etkisizdir. Derin ice-pick skarlar en iyi punch eksizyon ve greftleme ile tedavi edilir. Topikal veya intrademat steroidler keloidal skarlarda daha yararlıdır.³ Akne skarlarının tedavisinde kullanılan çeşitli tedavi yöntemleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Akne Skarlarının Tedavisinde Kullanılan Yöntemler

Medikal	Cerrahi
Kimyasal peeling	Dermabrazyon
Yumuşak doku artırım	Punch eksizyon-greft
Intralezyonel steroid	Lazer
Kriyoterapi	Cerrahi eksizyon
Silikon jel	

Bunlardan kimyasal peeling, yumuşak doku artırım teknikleri, intralezyonel kortikosteroid, kriyoterapi ve silikon jel uygulamalarından bahsedilecektir.

Kimyasal Peeling

Kimyasal peeling (Kemoekfoliasyon) bir ya da birden fazla kimyasal ajanlarla derinin tabakalarının kontrollü hasarıdır. Bu hasar yara iyileşme prosesini uyarak yeni doku oluşumuna ve derinin kozmetik düzelmesine neden olur.

Kimyasal peeling epidermal büyümeyi hızlandırmak, hasarlanmış deriyi soyarak yerinde yeni ve sağlıklı doku gelişimini sağlamak amacı ile yapılır. Oluşan inflamasyon dermiste fibroblast proliferasyonu ile kollajen ve ara madde sentezini indükler.^{8,9}

Yüzeyel kimyasal peeling yıllardır aktif akne için kullanılmaktadır. Ancak ciddi akne skarları için kimyasal peeling çok faydalı değildir. Yüzeyel akne skarlarında (yüzeyel hipertrofik ve atrofik lezyonlarda) başarılı sonuçlar alınmaktadır.^{10,11} Kimyasal peeling diğer tedavi yöntemleri ile kombine edildiğinde başarı artmaktadır.¹² Atrofik akne skarlarında yüksek konsantrasyonlu trikloroasetik asitin fokal uygulaması ile de başarı sağlanmaktadır.¹³ Atrofik akne skarlarının tedavisinde iki haftalık aralar ile en az altı kez %70'lik glkolik asitle peelingte etkili bulunmuştur.¹⁴

Kimyasal peeling sınıflaması

Sınıflandırma, derinin histolojik yapılarındaki hasar seviyesine göre yapılmaktadır.

Yüzeyel kimyasal peeling

%10-30 Trikloroasetik asit (TCA)

Jessner solüsyonu

Modifiye rezarsin patı

%35-50 Alfa-hidroksi asitler (AHA)

Azelaik asit

(Diğer peeling ajanların etkisini artırabilmek amacı ile kombine kullanılır).

Topikal retinoik asit

Orta kimyasal peeling

%50-70 Alfa-hidroksi asitler

Solid CO₂+ %35 TCA

Jessner solüsyonu + %35 TCA

%35-50 TCA

%80 fenol

(Yüksek konsantrasyonu derin peeling oluşturmaz)

Derin kimyasal peeling

Baker-Gordon fenolü

Kimyasal peeling komplikasyonları

Yüzeysel peeling genellikle geçici bir pigmenter değişiklik oluşturur. Orta derinlikteki peeling pigmenter değişikliklere ek olarak skar oluşturabilir. Derin peeling ise çok ciddi reaksiyonlar oluşturabilir.¹⁵ Kimyasal peeling komplikasyonları Tablo 2' de özetlenmiştir.

Tablo 2. Peeling Komplikasyonları

Lokal	Sistemik
Pigmentasyon değişiklikleri	Kardiak aritmi
Skar gelişimi	Larinks ödemi
İnfeksiyon	Toksik şok sendromu
Persistan eritem ve kaşıntı	
Milia	
Atrofi	
Telenjektazi	

Yumuşak Doku Artırım Teknikleri

İzale, yumuşak, kolay gerdirilen deprese akne skarlarının tedavisinde önerilmektedir. Ice-pick, derin fibrotik skarların tedavisinde iyi yanıt alınamamaktadır.¹⁰ Atrofik skar tedavisinde faydalı doku artırım ajanları Tablo 3' de özetlenmiştir.¹¹

Tablo 3. Doku Artırım Ajanları

Otologlar	Otolog kollagen Isolagen Lipolitik dermal artırım Dermal greft Mikrolipoenjeksiyon
Biyolojik nonotologlar	Human Dermalogen Alloclon Nonhuman Hyaluronik asit Bovine collagen Fibrel
Nonbiyolojik	Silikon Bioplastique Artecoll Gore-tex, Sofform

Otolog kollagen (otologen) hastanın kendi kollajeni kullanılır. Allerjik reaksiyon ve hastalık bulaştırma riski yoktur. Daha uzun süre etkilidir. Düzeltme 1-4 enjeksiyon seansı ile 1-2 yıl kalır.¹¹

Dermalogen Doku bankalarından sağlanıyor. Allerji riski sığır kollajeninden daha az olmasına karşın, başka kişilerden elde edildiğinden hastalık bulaştırma riski vardır.¹¹

Bovine kollagen Zyderm I, Zyderm II ve Zyplast olmak üzere üç tipi mevcuttur. Zyderm II daha çok küçük gerdirilebilir atrofik akne skarları için kullanılır. Zyplast daha derin akne skarları için kullanılır. Optimal düzeltme için 2-3 tedavi seansı gerekir. Etkisi 1-2 yıl sürer. Allerjik reaksiyon yapabildiğinden çift deri testi gerektirir.¹¹

Hyaluronik asit

Hyaluronik asit insan dermisinde, sinovyal sıvıda, göbük kordonunda, horoz ibiğinde ve bazı streptokoklarda yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Ticari olarak bulunan hyaluronik asit horoz ibiği ve streptokoklardan sağlanır. Allerjik reaksiyon yapma riski düşük, viskoelastik, şeffaf, nontoksik ve stabildir. Horoz ibiğinden sağlanan Hylaform ve streptokoklardan sağlanan Restylane olmak üzere iki formu vardır. Bir-üç seanslık tedavi uzun süreli fakat geçici bir düzeltme sağlar.¹¹

Fibre/ Domuz kollajeni, aminokaproik asit ve hasta plazmasından oluşur. Atrofik skar altında kollagen doku artışını sağlayarak skar düzeltir. Allerjik reaksiyon yapabilir, deri testi gerektirir.¹¹

Intralezyonel Steroid Enjeksiyonları

Hipertrofik sikatrister ve keloidler için kullanılan bir yöntemdir. Sıklıkla triamsinolon asetonid kullanılır. Genellikle 4 hafta ara ile 10 mg/ml dozunda yapılır. Konsantrasyonu ve sıklığı lezyon deri seviyesine indiğinde azaltılmalıdır. Intralezyonel steroid enjeksiyonunun sık karşılaşılan yan etkisi hipopigmentasyon, atrofi ve telenjektazidir.^{10,16}

Kriyoterapi

Kriyoterapi, tek başına veya cerrahi ve intralezyoner kortikosteroid tedavileri ile kullanılabilir. Hipertrofik skar ve keloidlerde, kriyoterapinin kalın kollagen bandları azaltıp vaskülarizasyonu artırarak etkili olduğu bilinmektedir. Uygulamanın kolay ve komplikasyonlarının daha az olmasından dolayı tercih edilmektedir. Ancak bazen depigmentasyon ve atrofi gelişebilir. Bir ay ara ile 3-4 seans, 30 saniyelik uygulama önerilmektedir.^{10,17}

Silikon jel Uygulaması

Hipertrofik ve keloidal akne skarlarının tedavisinde az sayıda çalışma gruplarında başarı sonuçları bildirilmiştir.¹⁰ Skar tedavisi hem hasta hem de hekim için uğraştırıcıdır. Akne tedavisi skar tedavisinden daha kolaydır. Bu nedenle aknenin erken ve optimal tedavisi esas olmalıdır.^{4,18}

Kaynaklar

1. Hirsch RF, Lewis AB. Treatment of acne scarring. *Semin Cutan Med Surg* 2001; 20:190-8.
3. Maddin WS, Landells ID, Poulin Y, Searles GE, Smith KC, Tan JK, Toole J, Zip CM, Degreef H. Treatment of acne vulgaris and prevention of acne scarring: Canadian consensus guidelines. *J Cutan Med Surg*. 2000; 4:52-13.
4. Goodman GJ. Post-acne scarring: a short review of its pathophysiology. *Australas J Dermatol*. 2001;42:84-90. Cooper AJ: Australian Roaccutane Advisory Board. Treatment of acne with isotretinoin: Recommendations based on Australian experience. *Australas J Dermatol* 2003; 44:97-105. Jacob CI, Dover JS, Kaminer MS. Acne scarring: a classification system and review of treatment options. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:109-17.
7. Goodman GJ. Acne and acne scarring: why should we treat? *Med J Aust*. 1999; 171:62-3.
8. Ergenekon G, Aybey B. Dermatokozmetik uygulamalar sonrası deri bakımı. *Galenos* 2001; 5: 3-10.
9. Koçyiğit P, Bostancı S. Kimyasal peeling. *T Klin Dermatoloji* 1997;7:143-150.
10. Oskay T, Bostancı S. Akne skarlarının tedavisi. *T Klin Dermatoloji* 2000;10:44-50.
11. Goodman GJ. Postacne scarring: a review of its pathophysiology and treatment. *Dermatol Surg*. 2000;26:857-71.
12. Whang KK, Lee M. The principle of a three-staged operation in the surgery of acne scars. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:95-7.
13. Lee JB, Chung WG, Kwahck H, Lee KH. Focal treatment of acne scars with trichloroacetic acid: chemical reconstruction of skin scars method. *Dermatol Surg*. 2002;28:1017-21.
14. Erbağcı Z, Akcalı C. Biweekly serial glycolic acid peels vs. Long-term daily use of topical low-strength glycolic acid in the treatment of atrophic acne scars. *Int J Dermatol* 2000; 39:789-794.
15. Brody HJ. Complications of chemical resurfacing. *Dermatol Clin*. 2001;19:427-38.
16. Erbağcı Z, Akçalı C, Özgöztaş O, Kırtak N. Keloid ve hipertrofik skarların kriyoterapi ve intralezyonel triamsinolon kombinasyonuyla tedavisi. *T Klin Dermatoloji* 2000; 10:77-82.
17. Çalkoğlu E, Gürgey E. Kriyocerrahinin dermatolojide kullanım alanları. *T Klin Dermatoloji* 1999; 9: 104-111.
18. Layton AM. Optimal management of acne to prevent scarring and psychological sequelae. *Am J Clin Dermatol*. 2001; 2:135-41.

AKNE SİKATRİSLERİNDE CERRAHİ YAKLAŞIM

Doç. Dr. A. Burhan Aksakal

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Akne Skarları

1994 yılında Layton ve arkadaşları akne skarlarının patogenezi çalıştılar. 185 hastada yaptıkları incelemelerde fasyal skarlaşmanın her iki cinsi de eşit olarak etkilediğini ve %95 oranında yaklaşık aynı şiddette olduğunu tespit ettiler. Skar bütün akne lezyonlarından gelişebilir. Fasyal skar insidansı, inflamatuvar uyannın alana özgü yanıtına bağlı olarak gövde skarından çok daha fazladır. Deri tipi ve önceki skar hikayesi postakne skarlarında belirleyici değildir. Her iki cinsten ileride derecede skar görülmesi akne başlangıcı ile yeterli tedavi kullanımı arasındaki yaklaşık üç yıllık bir gecikme ile ilişkili olan bir durumdur.

Akne skarlarının hepsinde kontur düzensizlikleri ve yüzey renk değişimleri vardır. Düzelmüş olan akneiform lezyonların yerinde kırmızımsı-kahverengi bir maküler renk değişikliği gelişebilir. Bu da postinflamatuvar hiperpigmentasyon ve eritem şeklinde karşımıza çıkar. Bu değişiklik genellikle geçicidir ancak 8-12 ay kadar sürebilir.

Yapısal olarak üç temel tip akne skar vardır. Bunlar: boxcar (kapalı yük vagonu), ice pick (buz kıracağı) ve rolling (dalgalı) skarlar'dır. Bunlar arasında belki de en sık görüleni deprese, krateriform boxcar skardır. Genellikle 3-4 mm. veya daha az büyüklükte varisella skarna benzer bir görünümündedir. Fibrotik bir lezyon varlığında fibrozisin dermis ve subkutan yağ dokusuna girmesi nedeniyle fikse, yani sert bir skar oluşur. Daha derin skarlar aşırı demarkasyon hatları nedeniyle daha belirgin olarak görülür. Bu da gölgelenmelere yol açar. Ice pick veya derin çukurlu skarlar dermise doğru 0.5 mm veya daha fazla ilerlemeleri nedeniyle küçük bir deliği andıran görüntüleriyle dar bir açılma gösterirler. Rolling skarlar yumuşak, hafif kırışık yüzeysel temelli olan deprese skarlardır. Bu skarlar yüzeysel dalgalanma gösterirler ve hemen göze çarpmayabilirler ancak çoğu zaman oldukça belirgindirler. Bir cm.'den küçük veya daha büyük olabilirler. Sıklıkla bu tip skarlar birleşerek oldukça büyük bir skar alanına neden olurlar. Tedaviye skar tipine göre karar verilmelidir.

Klinik

Aknede skar gelişimi multifaktöriyel olup genetik yatkınlık, tedavide gecikme ve skara yatkınlık gibi faktörlerden etkilenir. Akne skar değerlendirilirken dikkate alınacak özellikler şunlardır:

- Hastanın akne süresi, başlangıç yaşı ve halihazırdaki akne aktivitesi.
- Hastanın endokrin / hormonal anormallikler ve tedavilerine yönelik öyküsü ile menstrüel siklus değerlendirmesi.
- Hastanın kullandığı ilaçlar (özellikle OKS)
- Hastanın geçmişte ve halihazırda kullanmış olduğu akne tedavi öyküsü. Asitretin kullanan bir hastada ilacın kesilmesini takiben bir yıl içerisinde cerrahi bir girişim yapılmamalıdır. Bu hem yara iyileşmesini geciktirir ve hem de hipertrofik skar riskini artırır.
- Hastanın akne skar tedavisinden beklentileri ve amaçları.
- Hastanın fizik muayene bulguları.

Dermabrazyon

Dermabrazyonun asil indikasyonu akne, varisella, travma veya cerrahiye bağlı yüz yerleşimli skarları düzeltmektir. Özellikle akne skarları tüm yüz dermabrazyonu için en önemli indikasyondur. Özellikle de geniş yüzeysel akne skarları da ve kısmen de küçük ice-pick akne skarlarında yararlıdır. Dermabrazyon skarları düzeltilebilir, ancak tamamen yok edemez. Başlangıçta hastaya bu durum söylenmelidir. İyi ve kötü sonuçları içeren fotoğrafların da hastaya gösterilmesi yararlı olabilir. Hasta olası bütün komplikasyonlar açısından bilgilendirilmelidir.

"Buz kıracağı" ve derin yerleşimli akne skarları dermabrazyon işleminden 6-8 hafta önce punch eksizyon, punch elevasyon veya punch greftleme yöntemleri ile ortadan kaldırılmalıdır. Yüz bölgesi dışında özellikle boyun yerleşimli akne skarlarında yüksek depigmentasyon ve hipertrofik sikatris riski nedeniyle dermabrazyon işlemi kontrendikedir. Dermabrazyon işlemi hipertrofik sikatrisleri düzeltmez, aksine kötüleştirir.

Daha önce herhangi bir deri resurfacing işlemine maruz kalan hastalarda umulan faydanın daha az olması hatta komplikasyon riskinin artma olasılığı söz konusudur.

Akne kaynaklı skarları olan hastaların çoğu halihazırda aktif akne hastasıdır. Mümkünse dermabrazyon işlemi aknenin uzun süre aktif olmadığı bir döneme ertelenmelidir. Böylece işlemin tekrar tekrar uygulanmasının önüne geçilebilir. Travma ve inflamasyon alanlarında olası dermal minosiklin hiperpigmentasyonunun önüne geçmek için dermabrazyon öncesi dönemde minosiklin kullanımından kaçınmak gerekir.

Keloid oluşan hastalar ve Ehlers- Danlos sendromu gibi sorunlu iyileşme yatkınlığı olan hastalarda dermabrazyon kontrindikedir. Skleroderma'lı, Ektodermal Displazi'li veya X- Ray radyasyona maruz kalan hastalarda deri eklerinde azalma olduğu için iyileşme süreci oldukça sorunlu olur ve skar kalma riski yüksektir. Immünsüprese hastalara da uygulanmamalıdır. Vitiligo'lu hastalarda da köbnerizasyona bağlı olarak dermabrade deride vitiligo gelişebileceği unutulmamalıdır.

Hemofili ve trombositopenik hastalarda da dermabrazyon uygun değildir. İzotretinoin kullanıldığında yağ bezlerinin hacim ve aktivitelerini azaltır. İzotretinoin tedavisi kesildiğinde her ne kadar sebum üretimi normale dönsün de dermabrazyon işlemi öncesi, işlem sırasında veya sonrasında izotretinoin sonrası skarlaşmalar bildirilmiştir. İzotretinoin kullanımı sonrasında derinin normale dönüş süreci hakkındaki bilgiler net değildir. Dermabrazyon işlemi için izotretinoin tedavisini takiben yaklaşık bir yıl beklemek yerinde bir yaklaşım tarzı olur.

Dermabrazyon sonrasında mikro kan damlacıklarının atmosferde saatlerce asılı kalabildikleri gösterilmiştir. Böylece mukozal yüzeylerden rahatlıkla akciğer alveollerine ulaşabilirler. Bu nedenle HIV'li hastalarda maske ve gözleri koruma gibi standart korunma yöntemleri etkisizdir. Sağlık personeli büyük risk altındadır.

HIV enfeksiyonu sonrasında kanda aylarca saptanamadığından her hasta potansiyel olarak HIV'li kabul edilebilir. Komplikasyon riskleri nedeniyle AIDS'li veya immünsüprese hastalarda dermabrazyon kontrindikedir. Dermabrazyon ekibi mutlaka 0.1 µm filtrasyon maskeleri, koruyucu gözlükleri, yüz siperlikleri, eldivenler ve su geçirgen olmayan uzun giysiler giymelidir. Bütün personelin Hepatit B aşılı uygun olmalıdır.

Operasyon öncesi

Oral antikoagülanlar eğer mümkünse işlemden 3 gün önce kesilmeli ve 1 gün sonra başlanmalıdır. Aspirin plateletleri irreversibl inaktive ettiğiinden işlemden 2 hafta önce kesilmeli ve 2 gün sonra başlanmalıdır. NSAID grubu ilaçlar yalnızca reversibl platelet inaktivasyonu yaptığıından operasyondan yalnızca 2-3 gün önce kesilmeleri yeterlidir.

Dermabrazyon virus taşıyıcısı olan hastalarda herpes labiyalisi tetikleyebilir. Eğer herpes infeksiyonu gelişirse tüm dermabrade alanda kaposinin variselliform erüpsiyonuna benzer şiddette bir yayılma da olabilir. Bu nedenle yüzde herhangi bir geniş alanda dermabrazyon yapılacağıında profilaktik antiherpetik medikasyon verilir. Bu amaçla asiklovir 400 mg 3x1 veya valasiklovir 500 mg 2x1 peroral işlemden 0-2 gün önce başlanır ve işlemden sonraki 10. günde kesilir. Hastalar postoperatif 7-10.günlerdeki reepitelizasyon döneminde herpes labiyalisi gelişimi bakımından büyük risk altındadırlar.

Ardında ideal bir kültür vasatı oluşturan belirgin nekrotik doku bırakan CO2 laser resurfacing işlemi uygulanmadıkça dermabrade deri nadiren infekte olur. Bununla birlikte her hastaya profilaktik antibiyotik başlamak yerinde olur. İşlemin olduğu günden başlayarak 7 gün süreyle s. aureusa yönelik olarak dikloksasilin 250 mg 4x1 uygun bir seçenektir. Penisilin allerjisi varlığında azitromisin verilir.

Resurfacing sonrası tretinoin krem kullanımı iyileşme sürecini hızlandırır. Dermabrazyon işleminden 2 hafta önce başlanılan %0.05'lik tretinoin'in reepitelizasyonu hızlandırdığı saptanmıştır. Hastaların hepsine 4-6 hafta öncesinden tretinoin kullanımı günde 1 uygulama şeklinde reçete edilir. Tretinoin uygulamasından en az 20 dakika önce deri kuru olmalıdır. Bezelye büyüklüğündeki bir miktar tüm yüz için yeterlidir.

Fitzpatrick deri tipi III veya üzerinde olan hastalarda dermabrazyon sonrası postinflamatuvar hiperpigmentasyon riski oldukça yüksektir. Bu riski azaltmak için prosedürden 4-6 hafta önce solaquin forte gibi soldurucu kremler kullanmak uygun bir yaklaşımdır. Bundan başka dermabrazyondan haftalar önce güneşten kaçınmaya başlamak ve güneş koruyucuları kullanmak da önerilir.

Dermabrazyon sonrasında ödemii azaltmak amacıyla oral kortikosteroid kullanımı tartışmalı bir durumdur ve bu konuda kontrollü çalışma bildirilmemiştir. Ancak yine de bir kontraindikasyon yoksa kısa bir süre için verilebilir.

Operasyon

Dermabrazyon ameliyathane şartlarında yapılır. Çoğu zaman sedasyon ve lokal anesteziye ihtiyaç duyulur. Preoperatif uygulanan meperidine (25-50 mg IM), hidrosizin (25 mg IM) ve diazepam (5-10 mg PO) genellikle yeterli olabilmektedir. Yüz anesteziinde epinefrin (1:100.000)'li veya epinefrinsiz %1'lik lidokain uygulaması veya rejonel sinir bloğu yapılır. Geleneksel anestezi yöntemlerine alternatif olarak tumescent anestezi de kullanılabilir. Operasyon ekibi mutlaka uygun maske, eldiven, uzun elbise ve gözlüklerle korunmalıdır.

Ortam steril hale getirilmelidir. Gazlı bez, saç ve örtüler tedavi ekipmanı ile olası etkileşmelerinden dolayı mutlaka cerrahi alandan uzaklaştırılmalıdır. Hastaların göz, kulak ve burunlarını korumak

için vazelin ve gazlı bez kullanılır.

Akne skarlı hastaların çoğunun tüm yüzü gözkapakları hariç dermabrade edilmelidir. Dermabrazyon, saç hattı içine, orbital kenara ve tam mandibula altına da uygulanır. Bu şekilde hiçbir demarkasyon hattı görülmeyecektir. Dermabrazyonun inferior hattı hasta oturur pozisyonda iken ve herhangi bir anestezi madde infiltre edilmeden tam çene altından geçecek şekilde gentian viyole ile belirlenir. Skar ve hipopigmentasyon riski nedeniyle boyun bölgesinde dermabrazyon işleminden kaçınılmalıdır. Dermabrazyon öncesi derinin soğutma işlemi spray anestezi ile yapılır. Spray anestezide tercih edilen 25 saniyede -40°C ile -42°C arasında dondurma yapan Frigiderm ve Fluro-Ethyl ile -52°C ile -60°C arasında dondurma yaparak doku nekrozuna yol açabilen Cryosthesia'dır. İlk ikisi daha az yan etki yaptığından tercih sebebidir. Spray anestezi 20-30 saniye süreyle deri sertleşip beyazlaşana kadar sirküler hareketlerle uygulanır. Dondurulmuş olan alanın $2-3\text{ cm}^2$ 'den daha fazla olmamasına dikkat edilmelidir. Bifışık deriyi korumak için örtüler kullanılır. Tumescent anestezi tedavi için iyi bir doku turgoru sağlamada uygun bir alternatif yöntemdir.

Tedavi sırasında dondurma ve soyma işlemi aynı anda yapılır. Hareket yönü en dıştaki kısımlardan yüzün ortasına ve üst kısmına doğrudur. Deri kullanılmayan elin baş ve işaret parmağı yardımıyla nazikçe gerdirilir. Operatör fırçasını veya bıçağını dondurulmuş deri üzerinde hafif basınçlı ileri-geri hareketlerle kaydırmadan, titretmeden uygular. Oynar başlık deri yüzeyine paralel tutulur. El aygıtı sürekli hareket halinde tutularak alttaki dokulara ısı iletiminden ve düzensiz bir yara derinliği gelişiminden kaçınılmalıdır. Sirküler veya lateral hareketlerden de kaçınılmalıdır. Zira deride arzu edilmeyen izler veya oluklanmalar kalabilir. Bu özellikle çelik tel fırça kullanımında söz konusudur.

Dermabrazyon yüzün doğal kıvrımları olan nazolabial oluk, saç hattı, çene altı hattı gibi bölgelerde sonlandırılır. Bu da belirgin demarkasyon hattının ortaya çıkışını önler.

İşlem sırasında bir segmentteki donma-erime sikluslarının sayısı sınırlı tutulmalıdır. Çünkü çok fazla tekrarlanması halinde kriyoinjuri ve hipopigmentasyon ve skar riski artar. Bu durum özellikle mandibula, malar yanak ve alın lateral kısmı için daha belirgindir. Bu bölgelerde tek donma-erime siklusu uygulanmalıdır.

Göz kapakları, dudaklar, nazal alae ve kulak lobları gibi serbest kenarlara yakın bölgelerde dermabrazyon çok dikkatli yapılmalıdır. Yine çok yüksek skar riski nedeniyle vermilyon hattı geçilmemelidir. Periorbital bölgede çalışırken hastanın gözleri mutlaka korunmalıdır.

Deriye uygulanan basınç mevcut skarın derinliğine göre değişir. Periferde dermabrazyon çarkı deriye hafifçe dokundurmak yeterliken derin yerleşimli ve sert skarların olduğu alanlarda basınç orantılı olarak artırılmalıdır. Elmas freze kullanımında basınç çelik tel fırça kullanımına göre daha fazla olmalıdır.

Dermabrazyonda uygun yara derinliği sağlamak ve bunu kontrol etmek çok önemlidir. Normal şartlar altında dermabrazyon dermisin papiller (izlenebilir sebace bezler) ve yüzeyel retiküler (izlenebilir beyaz kollajen) dermis hattından geçirilir. Dermabrazyon işlemini papiller dermise sınırlı tutmak skar ve hipopigmentasyon riskini en aza indirir ancak bu yaklaşım derin yerleşimli

akne skarlarını düzeltmede yetersiz kalır. Bazı cerrahlar dermabrazyon derinliğini saptamak amacıyla tüm deriyi gentian viole ile boyarlar. Viole renk ne kadar uzun süre görülürse skann zemini abrade edilmemiş olacaktır. Genel olarak arzulan derinliğe ulaşmak için iki dondurma ve sayma siklusu yeterlidir.

Kanamayı en aza indirip, rahat kontrol edebilmek için dermabrazyon işlemi belirli bir sıra ile yapılır. Sol lateral yanak, sol medial yanak ardından çene, alt dudak, sağ medial yanak, sağ lateral yanak, üst dudak, alın ve en son olarak da burun uygun bir uygulama sırasındadır.

Bütün alan tıraşlandıktan sonra görülür rezidü skarlar açısından yüz dikkatlice muayene edilir ve gerekirse son rötuşlar yapılır. Skarlardaki sert kenarlara özel bir dikkat gösterilmelidir. Buralar dermabrader ile tıraşlanmalıdır.

Ekipman

A. Dermabrader

"El makineleri" olarak adlandırılan modern elektrikli makineler rpm'i (dakikadaki devir sayısı) 33.000'e ulaşabilen, ayak pedali ile hız kontrolü yapılabilen cihazlardır. Bunların uçları ve rotasyon yönleri değişebilir özelliktedir. Nitrojen ile çalıştırılan cihazlarda 50.000 rpm veya daha fazla hızlara ulaşılabilir. Böylesi yüksek hızlarda deriyi dondurmaksızın dermabrazyon yapılabilir ancak friksiyon yanıklarına yol açabilme riski de vardır.

B. Diamond Fraise

Elmas freze kullanımı daha kolay olan dermabrazyon aracıdır. Kontrolü kolay ancak yavaştır. İstenilmeyen oyuklar oluşturmak oldukça zordur ve kazara dudak veya göz kapakları gibi serbest bölgelerde yırtıklar oluşturmak güçtür.

C. Tel Fırça

Çoğu deneyimli cerrahın tercihi metal tel fırçalardır. Arzu edilen derinliğe oldukça kolay ulaşırlar.

D. Serrated Wheel (testere dişli çember)

Daha az popüler olan bir dermabrazyon cihazıdır. Elmas freze ile benzer hızda doku kaldırma işlevi görür ancak dişleri arasındaki boşluk daha fazla olduğundan deride oyuk ve yırtık riski daha fazladır.

E. Zımpara Kağıdı

HIV enfeksiyonunun yayılış hızı nedeniyle çeşitli abrazyv kağıtlar yardımıyla yapılan manual dermabrazyon işlemlerine karşı yeniden ilgi duyulmaya başlanmıştır. Bunun için en çok kullanılan silikon karpit zımpara kağıdıdır. Dermis içine doğru abrazyon yapmak için nispeten daha geniş dişli zımpara kağıtları kullanılır. Prosedür oldukça yavaş olduğundan daha çok küçük izole lezyonlar veya küçük kozmetik ünifeler için uygundur. TCA kimyasal peeling ile kombine olarak da kullanılabilir. Akne skarlarının tedavisi için çok uygun değildir.

F. Kriyojen Spray

Orta dermis bölgesine dermabrazyon uygulayabilmek için bir kriyojen spray genellikle gereklidir. Bu spray'ler maksimum -40° C'ye ulaşabilir. Bu spray'ler ile kısa süreli deri dondurma işlemleri irreversible doku hasarına neden olmaz. Bu amaçla kullanılan Floro-Ethyl ve Frigiderm ozon

tabakasına zararlı kloroflorokarbonlar içerirler ancak ne yazık ki daha güvenli alternatifleri yoktur.

Zımpara kağıdı ile manuel dermabrazyon kriyojen spray kullanılmadan yapılır. Bu şekilde genellikle papiller dermis içine kadar soyulma yapılabilir zira yoğun kanama daha derin bir soyma işlemi imkansız kılar. Sınırlı kullanımı nedeniyle bu işlemin ardından çoğu zaman % 25'lik TCA kullanılır. Epidermisin olmayışı TCA'nın etkinliğini artırır.

Operasyon Sonrası

İşlem sonrası 1:100.000 epinefrin içeren % 1'lik lidocain kompresleri kanama kontrolü için uygundur. Bu işlemin ardından abrade alana vazelin ve biyolojik yara örtüleri uygulanır. Bu pansumanlar 24 saatlik aralarla değiştirilir. Pansumanlar 2-4 gün sonra kesilerek krutlanmayı önlemek amacıyla antibiyotikli merhem uygulamasına başlanır. Reepitelizasyon sağlanana kadar nazik yüz banyoları ve antibiyotikli merhem uygulamalarına devam edilir.

Deri 7-10 gün içinde reepitelize olmalıdır. Hasta bir hafta içinde işine döner. Deri reepitelize olur olmaz oklüziv bütün pomadlar kesilmelidir. Çünkü pomadlar sağlam deride folikülit gelişimini uyarır. Yüksek koruma faktörü güneşkoruyucular eritem dönemi boyunca uygulanmak suretiyle postinflamatuar pigmentasyon riski azaltılır. Bu nedenle dermabrazyon için en uygun zaman dilimi sonbahar ve kış dönemidir.

Dermabrazyon sonrasında bazı hastalarda birkaç hafta sürebilen ve konvansiyonel antiakne tedavisine cevap veren akne alevlenmeleri olabilir. Milia genellikle 3-6 hafta sonra ortaya çıkar. Operasyon öncesi ve sonrası tretinoin kullanımı ile milia oluşum insidansı büyük ölçüde azaltılır. Milia genellikle kendini sınırlar ve spontan düzelir.

Sonuçlar

Derbabrazyon sonrasında skar iyileşmesi iki fazda olur. Başlangıç dönemini içine alan ilk birkaç haftada ortaya çıkan eritem, ödem ve çok düzgün yeni deri skarların tümüyle düzeldiği izlenimini verir. Ödem yatışmaya başladığında skarlar yeniden belirginleşir ve hastada hayal kırıklığı gelişebilir. Bununla birlikte kollajenin yeniden şekillenmesi 12-18 aylık bir süreyi kapsadığından skarlarda tedrici bir iyileşme görülür.

Dermabrazyon sonrasında akne skarlarının iyileşme derecelerini belirlemek çok zordur. Çalışmaların çoğunda tedavi öncesi ve sonrasında alınan fotoğraflara güvenilir. Genel olarak bir dermabrazyon sonrasında akne skarlarında yaklaşık % 50'lik bir azalma makul olarak kabul edilir.

Komplikasyonlar

A. Hiperpigmentasyon

Fitzpatrick deri tipi III-IV olan hastalar belirgin postinflamatuar pigmentasyon riski altındadır. Tedavi öncesinde tretinoin ve hidrokinonların kullanımı ile güneşten korunma hiperpigmentasyon sıklığını azaltır ancak elimine etmez. Dermabrazyon sonrasındaki eritem döneminde güneşe maruz kalma hiperpigmentasyon riskini dramatik olarak artırır.

B. Hipopigmentasyon

Hipopigmentasyon retiküler dermis içinde kaldınlan doku ve kriyojen kullanım derecesine bağlıdır. Melanositler özellikle soğuk hasarına çok duyarlıdır. Hipopigmentasyon dermabrazyon sonrasında 12. aya kadar gelişmeyebilir ancak ortaya çıktığında da genellikle kalıcıdır.

C. Skarlaşma

Özellikle mandibula gibi nispeten yüzeysel kemik çıkıntılar üzerindeki bölgelerde skarlaşma riski fazladır. Geçmişte isotretinoin almış olanlarda, postoperatif infeksiyon gelişen olgularda skar olasılığı daha fazladır. Üst dudak yine skar riski yüksek olan bir bölgedir.

D. Test Alanları

Özellikle komplikasyon riski yüksek ve evhamlı hastalarda tüm yüz dermabrazyonu yapmadan önce küçük bir alanda küçük bir test amaçlı dermabrazyon uygulaması yapmak yerinde olur. Bu alanın tam olarak iyileşmesini beklemek için tüm yüz dermabrazyonu en az 6 ay sonrasına ertelenmelidir.

Lazer Uygulamaları

A-Carbon Dioxide Laser (CDL)

Yüksek enerjili, kısa-atışlı 10.600 nm. Karbondioksit laserler özellikle hafif-orta şiddetli, yüzeysel rolling veya boxcar akne skarları ve çok yüzeysel ice pick skarlarda başarıyla kullanılmaktadır. Böyle başarılı sonuçlar çok dikkatli, kontrollü, kat-kat doku buharlaştırılması ve alttaki normal deriye minimal hasar verilerek elde edilebilir. Skar iyileşmesi 3 mekanizmayla sağlanır:

1. Epidermal ve dermal soyulma işlemi ardından rezidüel deri eklerinden gelişen ve bir yıla kadar devam eden yeni kollajen oluşumu.
2. Laser ısı etkisiyle kalan kollajende büzülme.
3. Kollajen reorganizasyonunda görev alan myofibroblastların üretim artışı.

CDL tedavisi ile hafif ve şiddetli akne skarlarında %25-%81.4 arasında değişen oranlarda başarılı sonuçlar alınmıştır. En iyi sonuçlar hafif akne skarlarında elde edilmektedir. Ice pick ve derin skarlarda sonuçlar yüz güdücü değildir. Genel prensip olarak renk ve doku farkı oluşturmamak için akne skar tedavisinde laserle soyma işlemi tüm yüze uygulanır.

Operasyon Öncesi

Tedavi öncesinde hasta bilgilendirilmeli ve mutlaka onay alınmalıdır. Hipertrofik skar, skarın nüks etme ihtimali ve renk değişimleri olabileceği vurgulanmalıdır. İşlemden iki gün önce başlayıp tam epitelizasyonun oluşacağı 10-14. güne kadar profilaktik antiviral olarak asiklovir 400 mg 3x1 veya valasiklovir 500 mg 2x1 başlanır. Yine antibiyotik olarak işlemde bir gün öncesi ile sonraki 7-10. günü içerecek şekilde cephalexin 500 mg 2x1 reçete edilir.

Operasyon

Uygun anestezi ve operasyon sahası temizliği yapılır. Burada alkol içeren yanıcı ve parlayıcı maddeler kullanılmamalıdır. Kılı bölgeler ıslak kompresler veya parlayıcı olmayan nemlendiricilerle örtülmelidir. Gözler mutlaka korunmalıdır.

UltraPulse lazer kullanıldığında 3-7 watt'lık güçle 350-500 mJ enerji 3 mm kolimasyonlu bir el aytığı ile uygulanır. Tüm yüze veya kozmetik alana 1-3 tur yapılır. Tur aralarında tedavi gören deri serum fizyolojik ile nazikçe yıkanır. İlk lazer turundan sonra skarlar beyaz, hafif deprese skarlar şeklinde belirginleşir. Yüz veya kozmetik alanın ilk tedavisi ardından diğer turlara öncelikle skar kenarlarının etrafından başlanabilir. Skarın aşırı tedavisinden sakınmak için çok dikkat edilmelidir. Çünkü böyle bir durumda iyileştiğinde skar çok daha belirgin hale gelebilir.

Operasyon Sonrası

İşlem sonrasında acil olarak 1-2 saatte bir buz torbaları veya soğuk kompres uygulamaları yapılmalıdır. Bu işlemin ardından hidrasyonu sağlamak amacıyla emolyentler uygulanmalıdır. Bunun için ilk 24-72 saat içinde biyooklüziv örtülerin kullanılması da çok yararlı olur. Bu hem hasta rahatsızlığını azaltır hem de reepitelizasyonu hızlandırır. Ağrı kontrolü için oral analjezikler yeterlidir. Kruflanma ve sulanma yatıştıktan sonra kamuflej makyajı yapılabilir. Tüm yüz soyma işleminden sonra optimal sonucun elde edilmesi 6-12 aylık bir süreci alabilir.

B-Erbium: YAG Laser

Erbium: yttrium-aluminum-garnet (Er: YAG) lazer boyun ve göz kapağı derisi gibi çok yüzeysel deri soyma işlemlerinde etkilidir. Son yıllarda kullanımı artmıştır. Su absorpsiyon özelliği CDL'ye göre yaklaşık 10 kat daha fazladır. Bu nedenle çok daha az termal hasara neden olur ki bu da daha iyi bir iyileşme ve daha az bir eriteme yol açar.

Operasyon Öncesi

Preoperatif bakım CDL ile benzerdir.

Operasyon

Er: YAG lazerlerin çoğu saniyede 1-10 atış üretebilecek kapasitededir. Vuruş hacimleri de 3-7 mm. arasında değişir. Genelde skar düzeltmek için 2-6 tur gerekebilir. Skar sınırlı bir alanda ise spot lazer soyma işlemi yeterli olabilir. Öncelikle skar üzeri ve etrafı soyulur ardından da skar tamamen düzeline kadar kenarları soyulur. Skar çok fazla ise tüm yüze soyulma işlemi yapılmalıdır.

Çoğu zaman Er: YAG lazer CDL ile soyma işleminden hemen sonra kullanılarak hem CDL'ye bağlı termal nekroz alanını gidermek ve hem de ilave düzelmeye sağlamak amaçlanır.

Operasyon Sonrası

İşlem sonrası bakım CDL'ninkine benzerdir. Reepitelizasyon genellikle 3-10 günde gerçekleşir.

Günümüzde Er: YAG lazer hem tek başına hem de CDL ile kombine olarak deprese skarların tedavisinde kullanıma girmiştir. Er:YAG lazer 2940 nm. dalga boyundadır ve her atışta 1?m derinliğe penetre olur. Su tarafından absorbe edilme kapasitesi CDL'ye göre 16 kez daha güçlüdür. Bu da çok iyi bir ablasyon sağlar. Er:YAG lazer kullanılarak yapılan bir çalışmada pitted akne skarlarında ortalama % 50, pox skarlarında da ortalama % 55 oranında düzelmeler elde edilmiştir.

CDL ve Er: YAG lazer skar tedavisinde çok az etraf doku hasanına yol açarak kombine şekilde başlarıyla kullanılmaktadır. Bu kombinasyonda öncelikle CDL ile tüm yüz soyma işlemi yapılır

ve ardından Er:YAG lazer ile tek tek skarlar traşlanır. Ya da önce Er:YAG lazer ile öncelikle atrofik skarlar traşlanır ardından CDL ile tüm yüz soyma işlemi yapılır.

Bu tedaviye bağlı olarak postoperatif eritem, ödem ve pruritus ile postinflamatuar hiperpigmentasyon gelişebilir. Bunun yanısıra nadir de olsa hipertrofik skar ortaya çıkabilir. Bu kombinasyon tedavisinin avantajları dokunun tam ablastasyonu sonrasında kollajenin yeniden düzenlenmesine olanak vermesi ve etraftaki dokuların termal hasarının azalmasını sağlamasıdır. Bu da postoperatif iyileşme sürecini kısaltır ve yan etkileri azaltır.

Preoperatif Klinik Değerlendirmeler

Uygun cerrahi yaklaşımın seçimi tedavi başarısı için çok önemlidir. Hekimin hastasına gerekli zaman ayırarak skar tipini belirlemesi esastır. Skar alt tipi belirlendikten sonra tedavi planı ve zamanlaması gündeme getirilir.

Ice pick skarlar punch eksizyona iyi yanıt verirler. Yüzeysel boxcar skarlar laser soyma işlemi ve ondan önce yapılan punch elevasyon kombinasyonundan oldukça yarar görürler. Eğer derin yerleşimli iseler bilhassa 3 mm.'den daha düşük çaptakiler için punch eksizyon, daha büyükler için punch elevasyon uygun bir yaklaşım tarzıdır.

Rolling skarlar için en iyi tedavi yaklaşımı subsizyondur. Skar tiplerinin çoğu kombinasyon tedavilerine iyi yanıt verecektir. Aτροφik skarların cerrahi tedavilerinden 6-12 hafta sonra yapılacak bir lazer soyma işlemi son şekli vermede çok ideal bir yöntemdir.

Hastalar cerrahi işlemden 2 hafta önce kanama olasılığı nedeniyle NSAİD, vitamin E gibi kullandıkları tüm ilaçlarını kesmelidirler. Birçok lezyonun punch elevasyon, eksizyonu ile çapı 5 cm2 den büyük bir alana uygulanacak subsizyon işleminden önce profilaktik antibiyotik kullanılmalıdır.

Operasyon Teknikleri

Cerrahi Eksizyon

Aτροφik skarların tedavisi için farklı eksizyon yöntemleri vardır. Her yöntemde işlemi yapmak için benzer ekipman kullanılır.

Operasyon

Skarlar işaret kalemliyle belirlenir. Tedavi alanı steril hale getirilir. 1:100.000 epinefrin içeren %1'lik lidocain ile infiltrasyon anestezisi yapılır ve tam bir vazokonstriksiyon etkisinin ortaya çıkması için 10-20 dakika beklenir.

A. Punch Eksizyon:

Ice pick ve derin boxcar skarlar 1.5, 2, 2.5, veya 3 mm.'lik punch aletleriyle eksize edilebilir. Eksizyon sırasında deriye traksiyon uygulamak sirküler defektli eliptik hale getirecektir. Skar

dokusu alındıktan sonra 6-0 prolene ile kapatmak yeterlidir. Eğer 2.5 mm veya daha üzeri bir eksizyon yapılmışsa subkutan sütür gerekebilir.

B. Punch Elevasyon

Çapı 3mm.'den daha büyük boxcar skarlar için uygun bir yöntemdir. Bu işlem için krateriform skan iç çapına tam olarak uygun punch aleti seçilir. Punch hızı bir şekilde, rotasyon hareketiyle uygulanır. Bu zemine yapışık skanın serbestleşmesini sağlar. Ortadaki doku parçası bir forseps yardımıyla kaldırılır ve çok dikkatli bir şekilde alttaki dokudan serbestleştirilir. Ardından bu doku parçası etrafındaki deriden hafifçe yüksek bir şekilde bırakılır.

Oluşan koagulum graffin bulunduğu yerde geçici olarak sabit kalmasını sağlar. Graffin yerini sağlamlaştırmak için adhesiv örtüler de uygulanabilir. Bu amaçla kullanılan Dermabond adhesiv örtü cyanoacrylate içerir. Bu hem yara kenarlarını ve hem de greffi sabit ve noninfekte tutmayı kolaylaştıran bir malzemedir. Tedavi alanına steri-strip'ler de uygulanabilir. Bunlar 4-5 gün süreyle operasyon alanında bırakılır. Bu uygulamanın önemli bir avantajı renk veya yüzey düzensizliğini gidermektir. Punch işleminin bir dezavantajı iyileştikten sonra yüzey düzensizliklerine neden olabilmesidir. Bunu da gidermek için eksizyondan 6-8 hafta sonra lazer soyma işlemi gerekebilir.

C. Punch Grafting

Derin irregüler izler ve sınırlı boxcar skarlar için uygun bir yöntemdir. Teknik punch elevasyona benzerdir. Ortaya çıkan boşluğa kulak arkasında alınan sağlam doku transfer edilir. Punch greffin büyüklüğü eksizyon yapılan punch'dan 0,5 mm daha büyük olmalıdır. Küçük graftler adhesiv örtüler veya steri-striplerle iyice sabitleştirilmelidir. Daha büyük graftler için suture gerekebilir. Bu teknik yüzün daha az mobil olan malar bölge ve alın gibi alanlarında oldukça başarılı iken perioral bölgede başarı şansı daha düşüktür.

Graffin tekniğe uygun alınmaması, yerinden çıkması ve göze çarpması gibi komplikasyonlar olabilir. Renk farkı ve yüzey düzensizliği de gelişebilir. Bu postoperatif sorunlar nedeniyle özellikle boxcar ve ice pick skarların ilk basamak tedavisi için bu yöntem otörlerle önerilmemektedir.

D. Eksizyon

Derin yerleşimli, keskin sınırlı, çapı 4 mm.'den daha büyük skarlar için eliptik eksizyon oldukça iyi bir yöntemdir. Ancak bu yöntemin sebace bez aktivitesinde artışa yol açması ve tedavi edilen akne skar alanının daha belirgin hale gelmesi gibi bir handikapı vardır. Bu riski en aza indirmek için üstteki yara dokusuna destek sağlamak amacıyla mümkün olduğu kadar çok miktarda adipoz doku muhafaza edilmelidir. Büyük skarlar 4-6 hafta aralarla kademeli olarak eksize edilebilir.

Bütün bu teknikler lazer veya demabrazyon ile kombine edildiğinde daha başarılı sonuçlar elde edilir. Bunun için cerrahi işlemler tamamlandıktan sonra 6-8 hafta beklemek gereklidir.

Diğer Yöntemler

Otolog Yağ Transplantasyonu

Deprese akne skarlarında ve travma kökenli lipoatrofilerde çok uygundur. Ice pick akne skarları

İle derin boxcar skarlar için uygun bir yöntem değildir. Hasta bu yöntemin kalıcı olmadığı yolunda uyarılmalıdır. Çünkü yaklaşık 1 yılın sonunda transplante edilen yağın yaklaşık %50'si absorbe olmaktadır.

Bu yöntemin etki mekanizmasını açıklamada hücre yaşam teorisi ileri sürülmüştür. Buna göre transplante edildikten sonra bazı adipositler ölür, canlı olanların bir kısmı adiposit olarak kalırken bir kısmı da preadipositlere farklılaşır. Etraftaki sağlam dokudan kan akımı ile iyileşme sağlandıktan sonra bu hücreler yağ dokusunda birikir ve olgun adipositlere dönüşür. Bu adipositler her şekliyle tam olarak fonksiyoneldir. Ölü adipositler fibröz dokuya dönüşür.

Uyluklar, abdomen ve gluteal bölgeler en uygun donör alanlardır. Hasta işlem öncesi olası yan etkiler konusunda bilgilendirilmelidir.

İşlemden yaklaşık 15 dakika önce hastaya anksiyolitik sedatif uygulanır. Donör alan temizlenir ve hazırlanır. Kanül giriş alanına lokal anestezi (% 0.1 tumescent lidokain) verildikten sonra 11 no bistüri ile kanül infüzyonuna olanak sağlayacak yeterli büyüklükte insizyon yapılır. Bundan sonra 20-60 cc'lik bir şırınga ucuna takılan infüzyon tip kanülle subkutan olarak tüm donör alana tumescent anestezi uygulanır ve maksimum anestezi ve hemostatik etki için 30-45 dakika beklenir. Luer-Lok şırıngası ucuna takılan 12 no Klein kanülü subkutan olarak sokulur. Deriye paralel tutulur, şırınga pistonu negatif basınç oluşturmak için geri çekilir ve piston benzeri hareket ettirilerek şırınga yağ dokusu ile doldurulur. İşlemden sonra başlığı takılan şırınga yaklaşık 10 dakika başaşağı pozisyonda tutulur ve böylece yerçekimi etkisiyle infranatant, sağlam adipositlerden ayrılır. İnfranatant atılır ve kansız, sarı adipoz doku elde edilir. Elde edilen adipositler 3 cc'lik şırıngaya alınır.

Alıcı alan steril edilip hazırlanır. Deprese tedavi alanlarının eleve edilmemesine dikkat edilerek az miktarda %1'lik lidokainle anestezi yapılır. Deprese skar içine NoKor iğne yardımıyla bir yol da açılabilir. Bundan sonra 16-18 no'lu iğne ile lipoinjeksiyon yapılır. İğne deprese skarın içine kadar iletilebilir, adipoz doku iğne geri çekilirken verilir. Lipoinjeksiyon yaklaşık %20-30'luk bir aşırı düzelme sağlanana kadar sürdürülür.

Operasyondan sonra donör alana hafif basınçlı bandaj ve topikal antibiyotik uygulanır. Alıcı alana da antibiyotikli pomad uygulanır. Hasta 24 saat süreyle banyo yapmamalı ve abartılı çiğneme hareketi gibi yüz hareketlerinden kaçınmalıdır. Skar beklenen bir bulgu değildir. İşlem 6-8 haftalık aralarla tekrarlanabilir. Elde edilen yağ dokusu tekrar kullanım için 12 ay süreyle -4° C'de saklanabilir.

Lipositik Dermal Augmentation

Aslında otolog yağ transfer tekniğinin bir modifikasyonudur. Atrofik skaralarda doku artırımını için kullanılır. Otolog yağ transferi için de kullanılan donör alanlardan alınan yağ dokusu 5 dakika belirli bir pozisyonda tutularak infranatant kısmından ayrılır. Kalan yağ 1 dakika süreyle 1000 rpm'de santrifüj edilir. Santrifüjasyon sonrası kalan infranatant atılır ve yağ 3 cc'lik şırıngaya alınır. Uygulama otolog yağ transplantasyonundaki gibi yapılır.

Bu yöntemin uygulanmış olduğu 4 hasta üzerinde yapılan çalışmada kulak arkasındaki bölgeye işlemden geçirilmiş yağ injeksiyonu sonucunda burada dermal ekspansiyon ve selüler fibrozis

olduğu tespit edilmiştir. Bu dermal kalınlaşmanın nedeni alıcı bölgede kollajen üretiminin uyanılması kadar o bölgeye nakledilen az miktarda kollajen varlığıydı. Bu teknik uzun süreli dermal doku artımı sağlamaktadır. Herhangi bir yan etki de bildirilmemiştir. Hem subkutan ve hem de dermal yumuşak doku defekti olan olgularda geleneksel otolog yağ transferi ile subkutan defekt ardından da lipolitik dermal doku artımı ile de dermal defekt kapatılabilir. Bu kombinasyon özellikle nazolabial yanklar ve oral komissürler için çok uygundur.

Kollajen İnjesiyonu

Enjektabl kollajen ile yumuşak ve esnek boxcar veya rolling skarlarda iyi sonuç elde edilebilir. Ice pick skarlar ve postvarisella skarlarda sonuçlar yüz güldürücü değildir. Aşırı fibrotik skarların tedavisi çok güçtür. Burada implant güçlü basınç altında hasarlı dermis içine uygulanmalıdır.

İnjekte edilebilir sıgır kollajeni fosfatla tampone edilmiş tuz ve % 0.3 lidokain içeren, filtre edilmiş, safaştırılıp steril hale getirilmiş fibröz bir moleküldür. İmplantasyondan sonraki 72 saat içinde taşıyıcı tuz rezorbe edilir ve kollajen fibrilleri esnek ve yumuşak bir kıvama gelir. Bu kollajen, içerisinde fibroblastlar ve kapillerlerin gelişebildiği bir vasat olarak işlev görür. Normal konakçı dokusu gibi algılanan bu implant normal enzimatik yıkıma maruz kalır. Zyderm I (35 mg/ml) ve Zyderm II (65 mg/ml) %95 tip I ve %1-5 tip III kollajen içerir. Zyplast glutaraldehid ile çapraz bağlar yapmış bir kollajendir.

Hasta uygulamadan önce işlem konusunda uyarılmalı ve mutlaka implantasyon öncesinde test yapılmalıdır. Zyderm I yüzeysel papiller dermis, zyderm II orta dermise injekte edilirken, zyplast retiküler dermise uygulanmalıdır.

Hasta işlemin yaklaşık 3-6 ayda bir yinelenmesi gerektiği konusunda uyarılmalıdır. Glabella bölgesine Zyplast injesiyonu sonucunda körlük gelişebileceği bildirilmiştir.

Mikrodermabrazyon

Yüzeysel deprese skarların tedavisi için kullanılan yeni bir tekniktir. Bu teknikte tedavi alanına yüksek hızda basınçlı bir aspirasyon kompresyon sistemi ile alüminyum oksid kristalleri uygulanır. Sonuçta yüzeysel epidermal abrazyon oluşturulur. Burada geleneksel dermabrazyonun aksine doku hasarının derinliği operatör tarafından değil de programlanmış basınç ile oluşturulur. Böylece derin dermal hasarın önüne geçilmiş olunur. Uygulanması kolay bir tekniktir. Mikrodermabrada alanda histolojik olarak geleneksel dermabrazyonda görülene benzer şekilde üst dermiste hafif fibrozis izlenir. Kullanılan mikrokristaller aspirasyon sistemi ile tekrar atık kutusuna toplanır. Uygulama alanında eritem ve kuruluk dışında bir yan etkisi yoktur. Yüzeysel yuvarlak skarlarda çok etkilidir.

Subsizyon

Deprese rolling skarlarda kullanılan bir çeşit insizyonsuz cerrahi girişimdir. Deri muayenesinde deri gerildiği zaman düzelme eğilimi gösteren skarlar bu tekniğe çok iyi yanıt verirler. Subcutaneous incisionless cerrahi olarak adlandırılan bu yöntemin iki mekanizmayla etki ettiğine inanılmaktadır.¹ Cerrahi olarak fibrotik bandların kesilmesiyle skar elevasyonu², kontrollü travma ile defekt altında yeni konnektif doku oluşumunun uyanılması ile sağlanan skarlı alanın daha da yükselmesi.

Hasta oturur pozisyonda iken rolling skarlar işaretlenir. Lokal anestezi için 1: 100.000 epinefrin içeren %1'lik lidokain kullanılır. Tam bir hemostaz için 15-30 dakika beklenir.

Bu işlem için steril bir NoKor hipodermik 18 kalınlıkta iğne kullanılır. İğne keskin açıyla deriye sokulur, ardından deri yüzeyine paralel hale getirilir. Tedavi alanını sabitlemek için dominant olmayan serbest el kullanılır. Çeşitli manevralar yardımıyla subkutan fibrotik bantlar serbestleştirilir.

İşlem sonrasında operasyon alanına birkaç dakika süreyle doğrudan basınç uygulanarak hemostaz sağlanır. Bu uygulamanın berelenme, hipertrofik skar gelişimi, skarın nüks etmesi ve diskolorasyon gibi yan etkileri olabilir.

Kombinasyon Tedavisi

Lazer soyma işlemi ile skar subsizyonu ve yağ transferinin birlikte kullanılması halinde akne skar iyileşmesinde oldukça başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Ultrapulsed CDL çok kısa sürede yüksek enerji akımı oluşturarak kontrollü, yakmadan doku soyulmasına olanak verir. Tek başına UltrapulsedCDL kullanımı yaklaşık % 42 gibi bir oranda akne skar düzelmesi sağlar. Subsizyonda da benzer başarı oranları elde edilir. Bu iki yöntemin birlikte kullanılması bazı akne skar tiplerinin tedavisinde oldukça etkili ve mantıklı tedavi yaklaşımıdır. Yine "ice-pick" skar tedavisinde punch eksizyon ve UltrapulsedCDL kombinasyonu etkili bir yöntemdir.

Kaynaklar

1. Kaminer MS, Dover JS, Arndt KA: Atlas of Cosmetic Surgery. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2002.
2. Lask GP, Lowe NJ: Lasers in Cutaneous and Cosmetic Surgery. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000.
3. Shalita AR, Nantis DA: Surgical Techniques for Cutaneous Scar Revision. Marcel Dekker, Inc., New York, 2000.
4. Coleman WP, Hanke CW, All TH, Asken S: Cosmetic Surgery of the Skin. B.C. Decker Inc, Philadelphia, 1991.
5. Ratz JL: Textbook of Dermatologic Surgery. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998.
6. Petres J, Rompel R, Robins P: Dermatologic Surgery. Springer-Verlag, Berlin, 1996.
7. Eedy DJ, Breathnach SM, Walker NPJ.: Surgical Dermatology, 1st ed. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1996.
8. Lawrence C : An Introduction to Dermatological Surgery, 1st ed, Oxford: Blackwell Science Ltd, 1996.
9. Robinson JK, Arndt KA, Leboit PE, Wintroub BU: Atlas of Cutaneous Surgery. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1996.
10. Kaufmann R, Landes E: Dermatologische Operationen, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1992.
11. Greg J. Goodman: Postacne Scarring: A Review of its Pathophysiology and Treatment, Dermatol Surg 26(9): 857-871: 2000

TIRNAK KIRILMALARI VE TEDAVİSİ

Doç. Dr. Vahide Baysal, Dr. Hümeyra Öztürk Tenekeci

Isparta Üniversitesi Süleyman Demirel Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Tırnakların pek çok fonksiyonu vardır. El tırnakları yalnızca ellerin estetik görüntüsüne katkıda bulunmakla kalmaz, aynı zamanda distal falankları korumada, küçük nesnelere tutma kapasitesini ve taktik diskriminasyonu sağlamada da önemli rol oynar. Tırnaklar kaşıma, giyinme gibi işlemler için kullanılmasının yanı sıra etkili ve doğal bir silahtır. Ayak tırnakları ise parmak uçlarını korur ve pedal biyomekanizmaya katkıda bulunur.¹⁻³

Tırnaklar sert görünümlerinin aksine kırılgan bir yapıya sahiptir. Tırnak kırılmalarının insidansı %18-20 arasında bildirilmiştir. Kadınlarda daha sık görülmektedir (%29-35). Kadın - erkek oranı 2/1'dir.^{4,5,6} Tırnak kırılmalarından yakınanların yaklaşık yarısı birçok tedavi seçeneğini denemiş, yalnızca 1/4'ü düzeltme olduğunu bildirmiştir.^{4,5}

Tırnağın kimyasal özellikleri: Tırnak yatağı, saç gibi, siteden zengin sülfürlü proteinlerden oluşan amorf bir matriks içine yerleşmiş filamantöz proteinlerden (keratinler) meydana gelir. Tırnağın diğer yapı taşlarını ise su, lipitler ve eser elementler oluşturur. Keratin filamentleri, tırnak yüzeyine paralel olan transvers bir dizilim gösterir. Bu da tırnak plağının neden daha çok longitudinal değil de transvers kırılmaya yatkın olduğunu açıklamaktadır.²

Normal şartlarda tırnak plağının su içeriği yaklaşık %18'dir. Fakat bu oran, hızla hidrate veya dehidrate olabilen tırnak plağının, gözenekli yapısına göre değişebilir. Uzun tırnaklarda dehidratasyon daha hızlıdır. Su içeriği %18'in altına düştüğü zaman, tırnak kırılganlaşır, %30'un üzerine çıktığı zaman ise mat ve yumuşak bir hale gelir.² Tırnak plağı altındaki tırnak yatağına bitişikse, genel olarak su ile satüredir.⁷

Tırnağın, %5'ten daha az kısmını başta kolesterol olmak üzere lipitler, demir, çinko ve kalsiyum oluşturur. Fakat bunların tırnağın sertliğine bir katkısı yoktur.²

Tırnağın fiziksel özellikleri: Tırnak plağı sert, güçlü ve esnektir. Sertlik ve güçlülük özellikleri keratinden ve sülfürlü-sistini proteinlerden zengin olmasına, esneklik ise su içeriğine bağlıdır ve hidrasyonla artar. Tırnak plağının longitudinal ve transvers eksenlerde çift kurvaturolu olması, mekanik strese karşı dirençli olmasını sağlar.²

Korneositler ise tırnak yatağına paralel olarak dizilip adeta tuğla duvar görüntüsü oluşturmaktadır. Tırnak plağının dorsalindeki korneositler sertliğinden, ventralindeki ise esnekliğinden sorumludur. Keratin fibrilleri intrasellüler korneosit fraktürünü engeller.¹

Tırnak kırılmalarının tipleri: Tırnak kırılmalarının başlıca iki tipi vardır:

1. Onikoreksis: Genellikle tek sayıda olan, tırnak yüzeyi boyunca longitudinal uzanan, bazen yüzeyel ve paralel çizgilerle birlikte olan çatlama. Tırnak plağının yüzeyi vertikal ekseni boyunca yer yer kalınlaşıp yer yer incelmıştır. Fraktür proksimale doğru genişler ve tırnak ucundan üçgen parçalar kopabilir.^{1,8}

2. Onikoşizya; Distal tırnak plağının horizontal tabakalara ayrılması ve kopmasıdır.^{1,8}

Tırnak kırılmalarının patogenezi:Tırnak plağındaki korneositler üstten, alttan ve yanlardan başlıca üç intersellüler yapıştırıcı faktör tarafından birarada tutulur:

1. Membran kaplı granüllerden oluşan intersellüler dolgu maddesi.
2. Desmozomlar.
3. Gap junctionlar.

Tırnak kırılmaları genellikle bu yapıştırıcı faktörlerin bozulduğundan kaynaklanır. Korneositlerde meydana gelen değişiklikler ise tırnak kırılmalarının nadir nedenlerindedir.¹

Tırnak kırılmalarının nedenleri:

Tırnak plağı bozuklukları

- Dehidratasyon
- Mesleki maruziyetler
- Kozmetikler
- Travma
- Fungal enfeksiyonlar

Tırnak yatağı bozuklukları

- Arsenik zehirlenmesi
- Radyasyona maruziyet
- Periferik dolaşım hastalıkları
- Demir eksikliği anemisi
- Polistemi vera
- Enfeksiyonlar
- Emosyonel bozukluklar
- Metabolik ve endokrin hastalıklar
- Sarkoidoz
- Sistemik amiloidoz
- Plumoner-vinson sendromu
- Deri hastalıkları
- Neoplazmlar

Bilinmeyen nedenler

- Ailesel veya doğumsal tırnak kırılmaları
- İdiopatik edinsel tırnak kırılmaları

Tırnak kırılmalarına yol açabilecek nedenlerin arasında en önemlisi sudur. Çünkü tırnak plağının sertliği hidrasyon düzeyi ile ilgilidir. Nemli ortamlar tırnağın yumuşaklığını, kuru ortamlar ise kırılganlığını artırır. Mevsimsel değişiklikler çoğu kez tırnak plağının kırılganlığında önemli rol oynar. İnsanlar yaşlandıkça ve tırnak distal olarak büyüdükçe, tırnak plağının su tutma yeteneği azalır. Suda bekletildiğinde tırnak plağı şişer, çıkarıldığında ise volüm kaybı ve kontraksiyon olur. Tekrarlayan kontraksiyonlar ve genişlemeler intersellüler yapıştırıcı faktörleri bozar ve kırılmalara yol açar.^{1,5,7,8} Tırnak kırılmalarının kadınlarda daha sık görülmesinin nedeni suyla

daha sık temas etmeleri olarak düşünümüştür. Lubach ve arkadaşlarının yaptıkları bir araştırmada ıslak ortamda tırnak kırılma oranındaki artış kadınlarda ve erkeklerde karşılaştırılmış, kadınların %50'sinde, erkeklerin ise %13'ünde tırnak kırılması meydana geldiği görülmüştür. Bu, kadınlardaki korneositlerin, erkeklere göre yapısal olarak daha zayıf olmasına bağlanmıştır.⁹

Hastayı değerlendirirken mesleğini ve hobilerini sormak gereklidir. Çünkü kimyasal maddeler, çimento, deterjanlar, alkaliler, asitler, boyalar, çözücüler, şekerli solüsyonlar ve sıcak suya maruz kalma intersellüler kırılmalara, korneosit hasarına ve intersellüler yapıştırıcı faktörlerin çözülmesine neden olarak tırnak kırılmasına yol açabilir.¹ Örneğin endüstride sık kullanılan bir madde olan benzene maruz kalan işçilerde yapılan bir çalışmada tırnak fissürleri ve kırılmaların kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.¹⁰

Tırnak bakım ürünlerini kapsayan kimyasalların listesi oldukça uzundur. Allerjik potansiyellerinin yanı sıra bu kimyasalların tırnak plağına zarar verdikleri bilinmektedir. Oje çıkarcılar tırnak plağını dehidrate eder ve intersellüler yapıştırıcı faktörlerin çözülmesine yol açar. Tırnak boyalarının yüzeyden buharlaşmayı önleyerek hidrasyonu arttırmalarına rağmen oje çıkarcılardaki çözücü maddeler, tekrarlayan kullanımlarda kırılma oranını artırır.^{1,8,11}

Özellikle uzun tırnaklarda travma kırılmaların başka bir nedenidir. Tırnakların kaşıma, kavrama, vida çevirme gibi işlerde kullanılması tırnak plağına zarar verir. Daktilo kullanma, telefon tuşlama ve uygunsuz tırnak kesme ile de elde olmayan bir hasar oluşabilir.¹

Dermatofitlerin ve *Candida albicans*'ın proteolitik aktiviteleri tırnak plağını yıpratarak kırılmaya yol açabilir. Bu olasılık her zaman için düşünülmesi ve gerekli mikroskopik ve kültürel incelemeler şüpheli durumlarda yapılmalıdır.¹

Tırnak plağına doğrudan olan travmaların yanı sıra bazı eksojen faktörler tırnak yatağını etkileyerek, dolaylı olarak tırnak plağında hasara yol açabilir. Buna örnek olarak arsenik ve radyasyon maruziyeti gösterilebilir. Bu iki etkenin korneositlere mi yoksa intersellüler yapıştırıcı faktörlere mi hasar verdiği bilinmemektedir; fakat yol açtıkları değişiklikler geri dönüşümsüzdür.¹

Derinin bazı iç hastalıklarını yansıması gibi tırnak da bazı endojen fonksiyon bozukluklarını yansıtabilir. Tırnak kırılmaları tırnak yatağını değiştiren çok sayıda sistemik veya dermatolojik hastalığın tırnak yatağına etkilerine bağlı olarak gelişebilir.^{1,12,13}

Normal tırnak plağı oluşumu kan akımına da bağlı olduğu için, dolaşım bozuklukları tırnak kırılmalarına yol açabilir. Reynold semptomları, kırılma ile sonuçlanabilecek aşırı longitudinal çizgilenmeler ve incelmelere neden olabilir. Buna benzer şekilde başka bir onikoreksis ise ileri yaşlarda görülür. Asemptomatik ateroskleroz hafif hipoksiye yol açarak bu gruptaki hastalarda tekrarlayan tırnak kırılmalarına yol açabilir. Yaşa bağlı dolaşım bozuklukları ileri yaşlarda tırnak büyüme hızının yavaşlamasını açıklar. Böylece eksojen faktörler tırnak plağını yıpratmak için daha fazla zamana sahip olurlar.¹

Demir eksikliği anemisi tırnak kırılmalarının başka bir nedenidir. Periferik dolaşım bozukluğundaki mekanizmaya benzer şekilde demir eksikliği anemisi hipoksiye neden olarak normal tırnak yapısını engeller. Demir ayrıca tırnak plağının oluşumunda yapısal bir role de sahiptir. Çünkü

demir eksikliği tırnağın sistin içeriğinin azalmasına neden olur. Sistin fibröz proteinleri stabilize ettiği için demir eksikliği tırnak plağının yapısal içeriğini doğrudan etkiler. Polistemi vera da sekonder hipoksiye neden olarak tırnak kırılmalarına yol açabilir.^{1,6} Kalsiyum eksikliği veya demir/kalsiyum oranındaki bir bozukluk da tırnak kırılmasına neden olabilir.¹⁴

Tırnak kırılmaları enfeksiyöz hastalıklara da bağlanmıştır. Fakat bu konu çok açık değildir. Akut enfeksiyonların tırnak kırılmalarına yol açmadığı söylenmekle birlikte, geç dönem sifilis, akciğer tüberkülozu, ampiyem, amfizem, bronşiektazi gibi hastalıklarla tırnak kırılmalarının birlikte olabilecekleri bildirilmiştir.¹

Emosyonel bozukluklar ve depresyonun da tırnak kırılmalarına yol açabileceği iddia edilmiştir. Kısa süreli psikolojik streslerin tırnak plağı oluşumunu etkileme olasılıkları pek yoktur. Uzun süreli psikolojik bozukluklar ise tırnak plağı oluşumunu etkileyerek tırnak kırılmalarına yol açabilir.¹

Hipopituitarizm, hiper-hipotiroidizm, hipoparatiroidizm, akromegali gibi endokrinolojik bozukluklar da tırnak kırılmalarına yol açabilir. Diyabet, gut hastalığı, osteoporoz ve osteomalazi, arjininosüksinik asidüri, gebelik ve malnutrisyon gibi metabolik nedenler de olabilir. Fakat tırnak kırılmalarının bu hastalıklarda tanısız değeri yoktur. Sarkoidoz, sistemik amiloidoz, Plumner-Vinson sendromu ve malign glukagonoma da tırnak kırılmalarına yol açabilir.^{1,12,15,16}

Ekzema, liken planus, psoriasis, alopesi areata, X'e bağlı dominant kondrodizplazi, hidrotik ektodermal displazi, KID sendromu, Darier hastalığı, kronik inflamasyon ve iktiyozis de tırnak kırılmaları ile ilişkili olabilir.^{1,5} Özellikle A,C ve B6 vitaminlerinin toksemi ve eksiklikleri de tırnak kırılma nedenleri olarak bildirilmiştir. Korneositlerin ve hücreler arası yapıştırıcı faktörlerin bu hastalıklardaki fonksiyonel önemleri bilinmemektedir.^{1,17,18}

Bowen hastalığı, skuamöz hücreli karsinoma, siğiller, melanoma ve piyojenik granüloma gibi neoplazmlar da tırnak kırılması yapabilir. Genellikle tek bir tırnak tutulmuştur ve hastada başka tanısız bulgular da olabilir.¹

Yaşa bağlı olarak da tırnak değişiklikleri meydana gelebilir. Yaşlı hastalarda özellikle ayak tırnaklarının kalınlaşması ve kırılma eğilimi pedikürü ve ayak bakımını zorlaştırır.¹⁹

Bazı hastalar tırnak problemlerinin her zaman için var olduğunu ve başka aile üyelerinin de benzer yakınmaları olduğunu söyleyebilirler. Bu hastaların tırnak kırılmaları familial ya da konjenitaldir. Muhtemelen bozuk korneositler veya intersellüler yapıştırıcı maddelerin oranı azlığı bu şikayetlerin sebebi olabilir.¹

Ayrıca kranyofrontonasal displazi, Politt sendromu, trikotiodistrofiler, sitrülünemi, malign glukagonoma gibi hastalıklara da tırnak kırılmaları eşlik edebilir.²⁰⁻²⁴

Hastalar ancak şu iki durumda idiopatik olarak sınıflandırılabilirler: 1- Hikaye, fizik muayene ve laboratuvar çalışmaları bir nedene yöneltilmiyorsa. 2- Hasta tedaviye yanıt vermiyorsa.¹

Tırnak Kırılmalarının Tedavisi

Tırnak kırılmalarının sebebini araştırıp tetikleyici faktörlerin ortadan kaldırılması doğru tedaviyi planlamak açısından önemlidir. Nedene yönelik kesin bir sonuca ulaşılmasa bile hastanın fayda görebileceği tedavi şekilleri vardır. Kırılmanın yaygınlığına bağlı olarak düzleme birkaç hafta içinde hızla olabileceği gibi aylarca da sürebilir.^{1,4}

Arsenik zehirlenmesi ve radyasyon hasarı gibi durumların varlığında tedaviye yanıt alınamayabilir; çünkü tırnak yatağındaki hasar büyük oranda geri dönüşümsüzdür. Bu gibi durumlarda tedavi daha çok tırnak plağına yöneliktir ve kırılmanın kamuflejine dayanır.¹

Alfta yatan neden dolaşım bozukluğu ise, tırnak kırılması tedaviye yanıt verebilir. Kırılmanın nedeni demir eksikliği anemisi, polistemi, enfeksiyon, sarkoidoz, endokrin veya metabolik bozukluk gibi bir neden ise primer hastalığın tedavisinden sonra tırnak kırılmaları da düzelir.¹

Psoriasis, liken planus, ekzema, alopesi areata, X'e bağlı dominant punktat kondrodizplazi, Darler Hastalığı ve iktiyozis eğer steroide yanıt veriyorsa, tırnak kırılması da steroid tedavisi ile gerileyebilir veya tamamen kaybolabilir. Serum fizyolojik ile dilüe edilmiş 2.5 mg/ml triamsinolon asetonid, 0,1-0,2 ml miktarında proksimal tırnak yatağına enjekte edilir. Bu işlem etiklorid sprey ile topikal anestezi yapıldıktan sonra 30 gauge'lik enjektörle, ayda bir kez tekrarlanır. Normal tırnak plağının üretimi için 6-8 ay gereklidir.¹

Dermatofitler ve candida enfeksiyonlarına bağlı tırnak kırılmaları da tedaviye cevap verir. Sistemik veya topikal antifungal tedaviler bu mikroorganizmaların eradikasyonunda kullanılabilir.¹

Hidrasyon ve dehidratasyon gibi eksojen nedenlere bağlı tırnak kırılmaları, eğer bu nedenler elimine edilebilirse düzelmeye meyillidir. Örneğin ev hanımlar eldiven kullanarak kimyasallar ve temizleyicilerle teması önleyebilirler. Bu sırada ellerin masere olmasını önlemek için içi pamuklu lastik eldivenler kullanılmalıdır. Ayrıca hastanın kullandığı kozmetikler de sorgulanmalıdır; çünkü bunlar da şikayetleri arttırabilir.^{1,24}

Kısa tırnaklar uzun tırnaklara göre travmaya daha az maruz kaldıkları için düzenli kesmek tırnak kırılmalarını önleyebilir. Benzer şekilde törpülemek de pürüzleri ve tabakalanmayı gidereceği için kırılmaları azaltır. Hidrasyona bağlı tırnak plağı yumuşayacağı için banyodan sonra tırnak kesmek, kesim sırasında tırnağın hasar görmesini önler.¹

Tırnakları yatmadan önce 10-20 dakika ılık suda beklettikten sonra, çeşitli losyon ve kremler uygulanabilir. İdeal olan, bu tür nemlendirici ajanları oklüzyon altında uygulamaktır. Bu amaçla keten eldiven ya da çoraplar kullanılabilir.^{4,8} Bu topikal tedavi için en popüler maddeler lanolin, üre ve mineral yağı içine eklenmiş buğday tohumu yağı, kayısı çekirdeği yağı, çuha çiçeği yağı, üzüm çekirdeği yağı, hint yağı ve avakado yağıdır. Bu karışımlara genellikle A vitamini (retinil palmitat), C vitamini (askorbik asit), E vitamini (tokoferol asetat), retinol ve beta karoten de eklenir.²⁵

Genellikle formaldehit içeren tırnak sertleştirici ajanlar ise tırnakların esnekliğini arttırmadıkları gibi kırılmaları da düzeltmezler. Fakat tırnak plağını korur, sertleştirir ve kırık bölgeleri doldururlar.^{1,26}

A ve D vitaminleri içeren preparatların ise kırılmalara faydası yoktur.¹

Teorik olarak tırnak cilalarının tırnak yüzeyinden su kaybını önleyerek hidrasyonu arttırmaları gerekir. Pratikte ise oje çıkarcıların hücreler arası yapıştırıcı faktörler ve korneositlere zarar vermesiyle verilen zarar, yarardan daha ağır basar.¹ Bu yüzden tırnak cilası kullanılacaksa bile haftada bir kereden fazla sürülmemeli ve çıkarılmamalıdır.^{4,8} Dirençli vakalar için formaldehit içeren cilalar kullanılmıştır; fakat bunların allerjik kontakt dermatit ve onkolizis yapma potansiyelleri vardır.⁸

Farklı tedavi yaklaşımları arasında siyanoakrilat yapıştırıcılar ve tırnak paketleme gibi yöntemler de vardır. Tırnak plağına uygulanan siyanoakrilat kırık bölgeleri doldurarak uzamalarını ve genişlemelerini önler. Ardından uygulanan tırnak cilası ise distrofik tırnağın normal görünmesini sağlar. Tırnak paketleme ise daha yaygın kırılmalarda endikedir. Siyanoakrilat tırnağa uygulanır ve daha sonra küçük bir kağıt ya da keten parçası tırnak yüzeyine yapıştırılır. Bu zeminin üzerine bir kat daha siyanoakrilat uygulanır ve sonra tırnak cilası sürülür. Fakat bu alfta yatan nedeni düzeltebilecek bir yöntem değildir.¹

Etkileri kanıtlanmamış olmakla beraber tırnak kırılmalarının tedavisinde oral çuha çiçeği yağı, piridoksin ve askorbik asit gibi tedavi yöntemleri de önerilmektedir.¹

1940'ların başında B kompleks vitaminlerinin eksikliği ve tırnak kırılmaları arasında bir ilişki olabileceği düşünülmüştür. Daha sonraki yıllarda da suda çözünen bir B kompleks vitamini olan ve bazı enzimlerin prostetik grubu olarak görev yapan biotin tırnak kırılmalarında yararlı olup olmadığı hakkında çalışmalar yapılmıştır.^{7,27} Colombo ve ark. 6-9 ay boyunca 2,5 mg/gün oral biotin uyguladıkları hastaların tırnaklarını tedavi öncesinde, tedavinin 2. ve 4. ayında ve tedaviden sonraki 1. ve 4. aylarda elektron mikroskopi ile incelemişler, tırnak kalınlığında %7-25 artış olduğunu, lameller ayrılmada tamamen veya kısmen düzelleme olduğunu ve dorsal tırnak yüzeyindeki heterojenitenin de homojenleştiğini göstermişlerdir.²⁸

Hochman ve ark. ise 6 ay boyunca 2500 mikrogram/gün oral biotin verdikleri, tırnak kırılması olan 42 hastanın %63'ünde düzelleme saptarken, %37'sinde düzelleme olmadığını gözlemişlerdir. Biotin tedavisine verilen cevabın ise semptomların süresi ve aile hikayesi ile ilgisi olmadığını saptamışlardır.²⁷ Baran tırnak kırılması olan hastalarda demir eksikliği anemisi tespit edilmese bile 6 ay süreyle demir preparatı ve 10 mg/gün dozunda biotin kullanılmasını önermektedir.²⁹

Yeryüzünde oksijenden sonra en bol bulunan element olan silikon, epidermiste ve saçta diğer dokulara göre daha fazla oranda bulunur. Diyetteki silisik asit barsaklardan doğrudan emilir ve idrarla atılır. Lassus'un yaptığı bir çalışmada, 50 hastaya 10 ml/gün oral silisik asit verilmiş ve bu hastaların tırnaklarındaki kırılmanın azalmasının yanı sıra saç tellerinin kalınlaştığı ve kırılma eğiliminin azaldığı, cilt kalınlığı ve turgorunun arttığı görülmüştür.²⁶

Tırnak kırılmaları, hem tanımlanmasındaki zorluklar, hem de birçok deri hastalığıyla birlikte olabilmesi açısından dermatologlar için zor bir konu olma özelliğini korumaktadır. Bu konuya yaklaşımda izlenebilecek en doğru yol tırnak kırılmasına dermatolojik ya da sistemik bir hastalık eşlik edip etmediğini araştırıp tedaviyi buna göre planlamaktır.

Kaynaklar

1. Kechijian P. Brittle fingernails. *Dermatol Clin*, 1985;3(3):421-9.
2. Baran R, T Antonelle. Nails. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 5th ed. New York: Mc Graw-Hill Companies 1999;72:752-68.
3. Tüzün Y, Serdaroğlu S, Koloğyan A, Tırnağın yapısı, Tırnak hastalıkları, 1993;9-22.
4. Scher RK. Brittle nails. *Int J Dermatol*. 1989 Oct;28(8):515-6.
5. Lubach D, Cohrs W, Wurzinger R. Incidence of brittle nails. *Dermatologica*. 1986;172(3):144-7.
6. Jemec GB, Kollerup G, Jensen LB, Mogensen S. Nail abnormalities in nondermatologic patients: prevalence and possible role as diagnostic aids. *J Am Acad Dermatol*. 1995 Jun;32(6):977-81.
7. Berker D. Tırnak plağının kozmetik defektlerinin fiziksel temeli. *Türkiye klinikleri kozmetoloji dergisi*. 2002;3(3):168-177.
8. Cohen PR, Scher RK. Geriatric nail disorders: diagnosis and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 1992 Apr;26(4):521-31.
9. Lubach D, Beckers P. Wet working conditions increase brittleness of nails, but do not cause it. *Dermatology*. 1992;185(2):120-2.
10. Jia X, Xiao P, Jin X, Shen G, Wang X, Jin T, Nordberg G. Adverse effects of gasoline on the skin of exposed workers. *Contact Dermatitis*. 2002 Jan;46(1):44-7.
11. Baran R. Nail beauty therapy an attractive enhancement or a potential hazards? *Cosmetic Dermatol* 2002; 1(1): 24-9.
12. Chao SC, Lee JY. Brittle nails and dyspareunia as first clues to recurrences of malignant glucagonoma. *Br J Dermatol*. 2002 Jun;146(6):1071-4.
13. Nicolopoulos J, Goodman GJ, Howard A. Disease of the generative nail apparatus part 1: Nail matrix. *Australas J Dermatol* 2002; 43(2): 81-92.
14. Lansdown ABG. Iron: a cosmetic constituent but an essential nutrient for healthy skin. *Int J Cosmet Sci* 2001; 23(3): 129-137.
15. Bedlow, Sampson, Holden. Primary systemic amyloidosis of the hair and nail. *Clin and Experimental Dermatol* 1998; 23(6): 298-9.
16. Tercedor B, Hernandez L, Rodenas JM. Nail disease in haemodialysis patients case control study. *Br J Dermatol* 2001; 144(2): 445-6.
17. Hardinsky MK. Clinical presentations of alopecia areata. *Dermatol Ther* 2001; 14(4): 291-6.
18. Rogers M. Nail manifestations of some important genetic disorders in children *Dermatol Ther* 2002; 15(2): 111-120.
19. Edelstein JE. Foot care for the aging. *Phys Ther*. 1988 Dec;68(12):1882-6.
20. Teebi AS. New autosomal dominant syndrome resembling craniofrontonasal dysplasia. *Am J Med Genet*. 1987 Nov;28(3):581-91.
21. Chapman S. The trichothiodystrophy syndrome of Pollitt. *Pediatr Radiol*. 1988;18(2):154-6.
22. Itin PH, Pittelkow MR. Trichothiodystrophy; review of sulfur-deficient brittle hair syndromes and association with the ectodermal dysplasias. *J Am Acad Dermatol*. 1990 May;22(5 Pt 1):705-17.
23. Banafe JL, Pieraggl ME, Abravanel M, Benque A, Abravanel G. Skin, hair and nail changes in a case of citrullinemia with late manifestation. *Dermatologica*. 1984;168(5):213-8.
24. Tostl A, Piraccini BM. Treatment of common nail disorders. *Dermatologic clinics*. 2000 April;18(2):339-48.
25. Moosavi M, Scher RK. Nail care products. *Clinics in dermatology*. 2001;19:445-8.
26. Lassus A. Colloidal silicic acid for oral and topical treatment of aged skin, fragile hair and brittle nails in females. *J Int Med Res*. 1993 Jul-Aug;21(4):209-15.
27. Hochman LG, Scher RK, Meyerson MS. Brittle nails: response to daily biotin supplementation. *Cutis*. 1993 Apr;51(4):303-5.
28. Colombo VE, Gerber F, Bronhofer M, Floersheim GL. Treatment of brittle fingernails and onychoschizia with biotin: scanning electron microscopy. *J Am Acad Dermatol*. 1990 Dec;23(6 Pt 1):1127-32.
29. Baran R. Common-sense advice for the treatment of selected nail disorders. *J EADV* 2001; 15(2): 97

TİNEA UNGUIUM TEDAVİSİ

Prof. Dr. Akın Aktaş, Arş. Gör. Dr. Ebru Z. Çakır

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Tırnağın mantar infeksiyonu anlamına gelen Onikomikozis, çeşitli etkenler tarafından meydana getirilebilir. Bunlar dermatofitler, mayalar ve patojen küflerdir. Onikomikozlar tırnak hastalıklarının %40-50'sini oluşturmaktadır. Dünya popülasyonunda onikomikoz prevalansı %2-18 oranındadır. Sıklığı; iklim, meslek ve sosyoekonomik duruma bağlı olarak değişmekle beraber, predispoze faktörlerin önemli yeri vardır. Bunlar; periferik arteriyel yetersizlik, diabetes mellitus, immun yefmezlikler (AİDS, ilaçlara bağlı), kronik mikro travmalar, sigara, yaşlılık, kapalı ayakkabı giyme ve iklimdir.^{1,2} Onikomikozun Distal Lateral Subungual Onikomikoz (DLSO), Proksimal Subungual Onikomikoz (PSO), Beyaz Yüzeysel Onikomikoz (BYO), Total Distrofik Onikomikoz (TDO) ve Candidal Onikomikoz olmak üzere beş klinik tipi vardır.³ Onikomikoz tanısı kesin olarak konulduktan sonra tedaviye başlanmalıdır. Lokal, sistemik ve cerrahi olmak üzere üç tedavi yöntemi vardır. Bu yöntemler onikomikozun klinik tipine ve etkilenme şiddetine göre tek, ikili ve üçlü kombinasyonlar şeklinde uygulanabilirler¹⁻⁴

Lokal Tedavi

Lokal olarak uygulanan antimikotikler tırnak yatağına iyi penetre olamadıkları için, tırnağın yumuşatılması ve subungual hiperkeratozun eritilmesi tedavi başarısını artıracaktır. Topikal antimikotiğin etkinliği onikomikozun klinik tipine ve tutulumun derecesine bağlıdır. Total distrofik ve proksimal subungual tipler tutulum şiddetine bağlı olmaksızın lokal tedaviden etkilenmezler. DLSO'da etkilenen bölge %60'tan az ise ve PSO'da topikal tedaviden iyi yanıt alınmaktadır.^{1,4,5,6}

Topikal olarak kullanılan antimikotikler:

Tiyokonazol tırnak solüsyonu: %28'lik konsantrasyonda, günde iki defa olarak 3-12 ay süreyle uygulanır.

Siklopiroksolamin tırnak cilası: %8'lik konsantrasyonda, günde bir defa uygulandığında, 14 günde tırnak plağının en derin kısımlarında bile yüksek konsantrasyonlarda saptanmıştır.⁷ Siklopiroks tırnak cilasının (%8'lik) orta şiddetteki dermatofitik onikomikozlarda emniyetli ve etkili olduğu yapılan çift-kör çok merkezli bir çalışmada gösterilmiştir (8). Yapılan bir diğer çalışmada da altı ay süreyle günde bir defa uygulamayla orta şiddette DLSO ve BYO olgularında klinik ve mikolojik olarak başarılı sonuçlar alınmıştır.^{9,10}

Amorolfin tırnak cilası: % 5'lik konsantrasyonda 24 saatte tırnak plağına penetre olur. Haftada 1-2 defa uygulanır. Tutulumun %60'dan az olduğu DLSO'da en etkili tedavidir.^{4,5}

%1'lik Bifonazol + %40'lık Üre: Infekte tırnak üre ile yumuşatılarak topikal antimikotiğin etkisi artırılır. El tırnakları tedaviye daha iyi cevap verir.¹¹

Sistemik Tedavi

Onikomikoz tedavisinde kullanılan başlıca sistemik antimikotikler; Griseofulvin, Ketokonazol, Flukonazol, Itrakonazol ve Terbinafin'dir.

Griseofulvin: Fungostatik etkilidir. Alındıktan 48-72 saat sonra stratum korneumda saptanabilir. Ellerde 9 ay, ayaklarda 12-18 ay kullanılır.

Ketokonazol: Fungostatik etkili olup, yüksek konsantrasyonda fungusitik etki gösterebilir. Hepatotoksiktir.¹² Doz: 200mg/gün'dür.

Flukonazol: Fungostatik etkilidir. Yavaş emilir. Doz: 150mg/hafta olup, tedavi süresi 6-9 aydır.

Itrakonazol: Fungostatik etkili bir azol bileşğidir. Doz: *El onikomikozunda:* Sürekli tedavide; 200mg/gün, altı hafta süreyle verilir. Pulse tedavide; 2x200mg/gün bir hafta ilaç verilir üç hafta verilmez, toplam iki kür tedavi yapılır. *Ayak onikomikozunda:* Sürekli tedavide; 200 mg/gün 12 hafta süreyle verilir. Pulse tedavide; 2x200 mg/gün bir hafta ilaç verilir, üç hafta verilmez, toplam üç kür tedavi yapılır.¹

Terbinafin: Fungusitik etkilidir. Doz: *El onikomikozunda:* Sürekli tedavide; 250 mg/gün, altı hafta süreyle verilir. Pulse tedavide; 2x250 mg/gün bir hafta ilaç verilir, üç hafta ilaç verilmez, toplam iki kür tedavi yapılır. *Ayak onikomikozunda:* Sürekli tedavide; 250 mg/gün 12 hafta süreyle verilir. Pulse tedavide; 2x250 mg/gün bir hafta verilir üç hafta verilmez, toplam dört kür tedavi yapılır.^{1,13}

Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi, ancak sistemik ve lokal tedavilerden yanıt alınamaması ve bunların yapılamadığı durumlarda yapılmalıdır. Lokal ve sistemik tedaviden önce yapılmalıdır.^{1,14}

Son yıllarda oral+topikal kombinasyon tedavileri ile başarılı sonuçlar alınmıştır. Özellikle %5'lik amorolfın tınak cilası ile sistemik Terbinafin ve Itrakonazol kombinasyonlarından başarılı sonuçlar bildirilmektedir.^{15,16,17,18}

Klinik Tipine Göre Onikomikoz Tedavisi

Olso Tedavisi

Eğer etkilenen alan %60'tan az ise lokal tedavi yapılmalıdır. Etkilenen alan %60'dan fazla ise, etkilenen bölge atravmatik olarak uzaklaştırıldıktan sonra lokal tedavi uygulanmalıdır.

PSO Tedavisi

İlk seçenek sistemik tedavi olmalıdır. Yanıt alınamayan olgularda atravmatik uzaklaştırma yapılarak, lokal antimikotik eklenmelidir.

BYO Tedavisi

İlk seçenек lokal antimikotik tedavidir. Yanıt alınamayan olgularda tırnağın atravmatik uzaklaştırılması gerekir.

TDO Tedavisi

İk seçenек sistemik tedavidir. Yanıt alınamayan olgulara, tırnak atravmatik olarak uzaklaştırılarak lokal tedavi eklenmelidir. Bu tedavilere yanıt vermeyen olgularda cerrahi tedavi yapılmalıdır.¹ Tedaviye en az cevap veren yüzeysel mantar infeksiyonları olan Onikomkozlar, relaps ve reinfeksiyonlarla seyredebilir. Kombinasyon tedavileri, tedavi etkinliğini artırır ve daha ekonomiktir. Sistemik olarak kullanılan antimikotiklerin yan etkileri (GİS ve hepatik) ve ilaç etkileşimleri gözönünde bulundurulmalıdır. Tedavinin başansı, predispoze durumların düzeltilmesi ve hasta uyumu ile doğru orantılıdır.¹ Son yıllarda Voriconazole (UK-109,469), Ravuconazole (ER-30,346, BM-S207147) ve Pasaconazole (SCH 56,592 üzerinde çalışmalar devam etmektedir.¹⁹

Kaynaklar

1. Aydemir EH.,Dolar N. Onikomkoz ve Tedavisi.Dermatose 2002/1: 55-64
2. Martin AG,Kobayashi GS:Superficial fungal infection: dermatophytosis. tinea nigra piedra.Dermatology in General Medicine. Ed.Fitzpatrick TB, Eisen AZ,Wail K,Freedberg IM,Austen KF. 3. Baskı. Newyork, Mcgraw-Hill,1993:2421-2451
3. Gupta AK, Summerbell RC.: Combined distal and lateral subungual and white onychomycosis in the toenails.Am Acad Dermatol 1999 Feb;41(6):938-44
4. Özkan Ş.,İzler F,Aydoğan T,Polat E. Yerel ve sistemik antimikotikler.Galenos 1998; 18 : 19-29
5. Peksan Y..Topikal antifungaller.T Klin J Dermatol,Mays 2002 eki Vol 12 (2),63-65
6. Baran R, Hay RJ.New evidence for the efficacy of combination therapy in onychomycosis. British Journal of Dermatology (2001) 145,(Suppl. 60), 1.
7. Ceschin-Roques C,Haei H, Pruja- Bougaret S. Ciclopiroxolamine nail lacquer %8 invitro penetration through nails and invitro effect on pig skin.Skin Pharmacol1991,4: 89-94.
8. Gupta AK,Joseph WS.Ciclopirox %8 nail lacquer in the treatment of onychomycosis of the toenails in the United States. J Am Pediatr Med Assoc 2000 Nov-Dec:90(10): 495-501
9. Effendy I,Kolczak H,Ossowski B,Hohler T. Topical therapy of onychomycosis with ciclopirox lacquer.An open,non comperativ study.Fortschr Med 1993 Apr;111(12):205-8
10. Gupta AK,Baran R.Ciclopirox nail lacquer solution 8% in the 21 st century. J Am Acad Dermatol. 2000 Oct;43(4 Suppl):96-102
11. Effendy I. Therapeutic Strategies in onychomycosis.J Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 1995;4 (Suppl. 1) 3-10
12. Ryder NS, Birnbaum JE.Pharmacology of systemic antifungal agents:focus on optimizing therapy for onychomycosis.Dermatologic therapy,1997;3: 9-21
13. Ratz J. Onychomycosis. Instant Access to the minds of medicine. 2003 Jan.
14. Haneke E. Treatment of Onychomycosis. Hautarzt (1993) 44 No: 5
15. Hay RJ.The future of onychomycosis therapy may involve a combination of approaches. British Journal of Dermatology (2001) 145,(Suppl. 60),3-8
16. Evans E.G.V.The rationale for combination therapy. British Journal of Dermatology (2001) 145,(Suppl.60), 9-13
17. Baran RTopical amorolfine for 15 months combined with12 weeks of oral terbinafine,a cost effective treatment for onychomycosis. British Journal of Dermatology (2001) 145,(Suppl 60), 15-19
18. Lecha M.Amorolfine and itraconazole combination for severe toenail onychomycosis:results of an open randomized trial in Spain British Journal of Dermatology (2001) 145,(Suppl. 60), 21-26
19. Gupta AK. Management of toe Onychomycosis:What is the potential for improving efficacy of treatment?.Clin Dermatol 2002 Sep-Oct;20(5):607-9

TIRNAK PSORİASİSİ VE TEDAVİSİ

Prof. Dr. Serap Utaş

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Tırnakların yapısında, şeklinde, kalınlığında veya renginde değişiklikler psoriasisli hastaların çoğunda görülür. Tırnak psoriasis, vücudun başka bölgelerine yerleşmiş psoriasis lezyonları ile birlikte olabileceği gibi sadece tırnaklara da lokalize olabilir. Psoriasisli hastaların yaklaşık %50-56'sında tırnak tutulumu görülmektedir. Hastaların yaşam boyu izlenmesi halinde bu oranın %80-90'lara ulaştığı bildirilmektedir. Psoriatik artriti olan hastalarda tırnak değişiklikleri daha sık görülmektedir. Çocuklarda ise tırnak tutulum oranı %7-39 arasındadır. Konjenital olarak da tırnak psoriasisinin görüldüğü bildirilmiştir.¹ Vücutun başka yerinde psoriasis lezyonu olmaksızın psoriatik tırnak tutulum oranı %5'in altındadır.² El tırnakları daha sık etkilenmektedir.³ Farber ve Nall'ın 1974 yılında 5600 hastada yaptıkları anketeye göre el tırnakları %50, ayak tırnakları ise %35 oranında psoriasisden etkilenmiştir.⁴ Psoriasisli hastalarda en sık olarak yüksek tırnak, diskolorasyon, onikolizis, subungual hiperkeratoz, distrofik değişiklikler, tırnak plağı anomalleri ve splinter hemorajiler görüldüğü bildirilmiştir. Proksimal tırnak kıvrımlarında psoriatik skuamalar, yumuşak doku şişliği, kronik paronişi gibi bulgular görülebilir.^{1,5}

Psoriasisli 1728 hasta ile yapılan görüşmeler sonucunda, yüksek tırnak ve şekil bozukluğunun en sık görülen bulgu olduğu ve deri lezyonlarının süresi ile tırnak psoriasis arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Yaş ve tırnak psoriasis arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. De Jong, bu çalışmada, psoriasisli hastaların %93'ünün tırnak psoriasisini önemli bir kozmetik sorun olarak gördüğünü, %58'inin işlerini engelleyici bulunduğunu, %52'sinde ise ağrıya neden olduğunu bildirmiştir.⁶ Gerçekte psoriatik tırnaklar önemli fonksiyonel bozukluklara yol açmaktadır.

Psoriasis tırnağın değişik bölgelerini etkileyebilir. Psoriatik tırnak hastalığı hastalıktan etkilenen tırnak ünitesinin anatomik lokalizasyonu ile ilişkilidir² (Tablo 1).

Tablo 1. Psoriatik Tırnak Hastalığı ile Hastalıktan Etkilenen Tırnak Ünitesinin Anatomik Lokalizasyonu

Psoriatik bulgu	Anatomik lokalizasyon
Yüksek tırnak	Proksimal tırnak matrisi
Yağ damlası veya salmon patch	Tırnak yatağı
Onikolizis	Tırnak yatağı ve hiponışyum
Subungual hiperkeratoz	Hiponışyum
Beau çizgileri	Proksimal tırnak matrisi
Lökonişi	Midmatris hastalığı
Tırnak plağı ufalanması	Tırnak yatağı veya matris
Splinter hemorajiler	Dermal papilladaki dilate dolambaçlı kapillerler
Benekli lunula	Distal matris

Yüksük tırnak: Tırnak plağı üzerinde yüzeysel veya derin noktasal çukurcuklar şeklinde görülür. Proksimal tırnak kıvrımlarından distale doğru hareket eden tırnak plağındaki zayıf yapışma gösteren anormal parakeratotik adacıkların deskuamasyonu sonucu çukurcuklar oluşmaktadır. Fokal psoriasis çok belirgin ise çukurluk genişler ve tırnak plağında delik oluşabilir. Yüksük tırnak, psoriasis dışında, alopesi areata, el dermatitleri, liken planus gibi hastalıklarda ve tırnak yeme alışkanlığı olan kişilerde ve bazen de normal kişilerde görülebilmektedir.^{1,2,7}

Yağ damlası (salmon patch): Tırnak yatağındaki translusen sarı-kırmızı renk değişiklikleri tırnak plağının altında bir damla yağ varmış gibi görünür ve bu psoriasis için diagnostiktir.^{1,2}

Onikolizis: Tırnak yatağı veya hiponüsiyumda oluşan psoriatik lezyonlar sonucunda oluşur. Tırnak plağında görülen beyaz alanlar, tırnak yatağından tırnak plağının ayrılmasına bağlıdır. Genellikle distal olarak başlar ve proksimale doğru ilerler. Sekonder mikrobiyal kolonizasyon görülebilir.^{1,2}

Subungual hiperkeratoz: Subungual hiperkeratoz tırnak yatağı ve hiponüsiyumu etkiler. Tırnak yatağının aşırı proliferasyonu onikolizise yol açar. Sarımsı ve yağlı bir görünümü vardır.^{1,2}

Beau çizgileri: Tırnakta aralıklı inflamasyonun neden olduğu büyümenin durduğu hatlarda oluşan transvers çizgilerdir.²

Lökonişi: Tırnak plağı gövdesi içindeki fokal parakeratoza bağlı beyaz alanlardır.^{1,2}

Tırnak plağı ufalanması: Alttaki yapıların hastalığına bağlı olarak tırnak plaklarında ufalanmalar görülebilir.^{1,2}

Splinter Hemorajiler: Tırnak yatağı ile tırnak plağı arasındaki küçük kapiller hemoraji odakları longitudinal siyah çizgiler şeklinde görülür. Psoriatik lezyonlardaki Auspitz fenomenine benzer. Tırnak yatağının anatomik yapısından ötürü dermiste oluşan küçük hemorajiler tırnak yatağı epidermisini geçer ve epidermisle tırnak plağı arasında yerleşirse kıymık batmış şekilde splinter hemorajiler oluşur.^{1,2}

Benekli lunula: Lunulanın eritemli plaklarıdır, distal matriks hastalığını yansıtır.²

Ayrırcı Tanı

Özellikle vücudun başka bir yerinde psoriasis lezyonu yoksa onikomikozlarla ayrırcı tanı açısından mikolojik inceleme ve tırnak plağı biyopsisi önerilmektedir.^{1,8} Bunun dışında kesin tanı için gerekirse vücudun başka yerindeki lezyonlardan biyopsi alınması ve distal interfalangeal eklem tutulumu açısından radyolojik incelemeler yapılması da önerilmektedir.¹ Onikomikozis dışında kronik ekzemalar, pitriyazis rubra pilaris, Darier hastalığı, pakionişi konjenita, alopesi areata, konjenital ektodermal defektler, periferik dolaşım bozuklukları, hipo-hipertiroidizm, sarı tırnak sendromu, kabuk tırnak sendromu, travmatik distrofiler, idiyopatik onikolizis, kronik perioniksiz, liken planus, liken nitidus, Darier hastalığı, CHILD sendromu gibi hastalıklar ayrırcı tanıda düşünülmelidir.¹

Tedavi

Hastanın tırnaklarını iyileştirecek basit bir tedavi yöntemi olmadığı için tedavi, tırnak psoriasisinin tipine, hastaya ve hekime bağlıdır. Başlangıçta hastaya yapılabilecek şeyleri açıklamak, hastanın tedaviden faydalanabilmesi için 4-6 ay gibi bir süre gerekeceğini belirtmek ve bu sürenin ayak tırnaklarında daha uzun olabileceğini ve ayak tırnaklarında tedaviye yanıtın daha zayıf olabileceği açıklanmalıdır.⁷

Tırnak psoriasisinin topikal tedavisi, klasik topikal ilaçların deri hastalıkları için hazırlanmış olması nedeniyle oldukça zordur. Çünkü bu ilaçlar tırnak plağından en iyi şekilde penetre olabilmek için hazırlanmamıştır. Şu anda kullanılan ilaçlarla tırnak matriks psoriasisini tedavi etmek mümkün değildir. Bununla beraber bu ilaçlar, özellikle kalsipotriol, distal tırnak yatağı ve hiponışyum tutulumunda etkili, tırnak matriksi ve tırnak yatağı tutulumunda etkisizdirler.⁹ Psoriatik tırnaklar önemli kişisel ve sosyo-ekonomik sorunlara yol açmaktadır ve bu nedenle yeni tedavilerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.⁶

Günümüzde tırnak psoriasis tedavisinde kullanılan ve iyi sonuç alındığı bildirilen ilaç ve yöntemler Tablo 2'de belirtilmiştir.

Tablo 2. Tırnak Psoriasis Tedavisi İçin Kullanılan Yöntemler

KOZMETİK KAMUFLAJ	RADYASYON TEDAVİSİ
TOPIKAL TEDAVİLER	Grenz Ray
Steroidler	Elektron Beam Terapi
Kalsipotriol	Yüzeysel Radyoterapi
5-fluorourasil	
Siklosporin	CERRAHİ TEDAVİ
Antralin	DİĞERLERİ
Tazaroten	Kolloidal Silisik Asit
	Nimesulid
PUVA	Salazopirin
Topikal Psoralen	Kemik İliği Nakli
Sistemik Psoralen	
SİSTEMİK	
Methotreksat	
Siklosporin	
Retinoidler	

Kozmetik Yaklaşımlar

Eğer tırnaklar büyük ölçüde sağlamısa tırnak sertleştiriciler veya tırnak cilalarının kullanılması görünüş açısından önerilir. Yüksük tırnak major problem ise tırnak üzerinin gel bir tabaka ile kapatılması denenebilir. Onikolizis tırnak cilaları ile herhangi bir yan etki olmaksızın gizlenebilir. Eğer tırnak kıvrımı değişiklikleri de varsa asetona deriyi irite etmesi açısından dikkat edilmelidir. Tırnak uzatma ve protez tırnaklar önerilmemelidir. Bunun tek istisnası önemli sosyal olaylarda geçici adhesiv tırnakların kullanılmasıdır. Kütikülanın düzeltilmesi ve proksimal tırnak kıvrımının geriye itilmesi hem normal hem de psoriatik tırnaklarda paronişi gelişimine yol açar.¹

Tırnak Bakımı

Tırnak bakımı çok önemlidir. Bu nedenle hastanın başlangıçta eğitilmesi gerekir. Hastalar tırnaklarını kesebilir, törpüleyebilir. Tırnaklar mutlaka travmalardan korunmalıdır. Geniş ayakkabılar giyilerek tırnaklarla ayakkabı arasındaki sürtünme önlenmelidir. Tırnaklar batma ve enfeksiyondan kaçınmak için düz olarak kesilmelidir. Hem el hem de ayak tırnakları katran içeren banyo yağı eklenmiş ılık suda bekletilmelidir. Daha sonra her birine nemlendirici uygulanmalıdır. Psoriatik tırnak problemlerinin en önemlilerinden birisi onikolizisdir. Uzun onikolitik tırnaklar takılır. Isık veya kirlî işler yapılacaksa mutlaka içi pamuklu eldiven giyilmelidir, bu şekilde yanklarda daha az döküntü birikir. Onikolizisi artıran *Candida* türlerinin sekonder kolonizasyonu da bu şekilde önlenmiş olur. Temizlik için yumuşak bir tırnak fırçası kullanılmalıdır. Tırnak kıvrımlarına ve tırnak yüzeyine yumuşatıcılar sürülmelidir. Tırnak sertleştiriciler ve yapay tırnaklar tırnakların görünümünü düzeltmede yardımcı olabilirler.^{1,7,10}

Uzun tırnaklar, protez tırnaklar, kütlükülün kesilmesi, itilmesi, tırnak altındaki debrisin çıkarılmaya çalışılması, iritanlar ve fungal enfeksiyonlar gibi tırnak psoriasisini artıran nedenler de ortadan kaldırılmalı veya tedavi edilmelidir.¹

Topikal Tedaviler

Tırnak psoriasisinin başlıca tedavisi topikal steroidler ve vitamin D analoglarıdır. Uygulama yeri hastalık şekline göre değişebilir.

Yüksük tırnak, kalınlaşma ve yüzey sırtlanmaları

Yüksük tırnak ve yüzey sırtlanmaları matriks hastalığını yansıtır ve psoriatik paronişi bu bulguları başlatabilir. Topikal steroidlerin bu durumda kullanılmasına dair çok açık kanıtlar sunan yayınlar olmamasına rağmen, klinik deneyimler, tırnak kıvrımlarında inflamasyonla birlikte görüldüğünde tırnak plağı değişikliklerinin kısmen yada tamamen düzeleceğini göstermiştir. Ancak bunun için klobetasol propiyonat gibi çok potent steroidlerin geceleri kullanılması gerekir. Fluandrenolid emdirilmiş bantlarda kullanılabilir. Taşiflaksiden kaçınmak için uzun süreli tedaviden kaçınılmalıdır. Böyle potent bir steroidün 3-4 aydan daha uzun süre kullanılması lokal deri atrofisine yol açacaktır. Çok potent steroidlerin yıllarca kullanımına bağlı olarak alttaki kemikle birlikte parmağın giderek incelendiği ve tamamen kaybolduğu bildirilmiştir.⁷ Topikal steroidler, %5-10 benzoil peroksit, %0.1 retinolik asit ile kombine olarak da kullanılabilirler.¹ Yüksük tırnak tırnak kıvrımı değişiklikleri olmaksızın da görülebilir ve topikal steroidlerin yarar sağladığına dair ne bir klinik gözlem ne de yayın vardır. Ancak proksimal tırnak kıvrımlarına steroid enjeksiyonu kısmen yarar sağlayabilir.⁷

Onikolizis ve tırnak yatağı hiperkeratozu

Tırnak yatağında epidermin üst tabakalarının kornifikasyonu tırnak plağının yapışmasını önlediğinden, onikolizis ve tırnak yatağı hiperkeratozu tırnak yatağı psoriasisine bağlanmaktadır. Tırnak yatağının topikal D vitamini analogları veya steroid içeren (salisilik asitli veya salisilik asitsiz) losyonlarla direkt tedavisi mümkündür. Bu kolaydır ama çok etkili değildir. Tırnağı tırnak yatağından ayırdığı yerden geriye doğru kesmek ve etkilenen tırnak yatağını potent bir steroidli merhem ile tedavi etmek daha etkilidir. Tırnağın kesilmesi ağırlı olacağı için tekniğin hastaya

gösterilmesi uygun olur. Bu tırnağın her iki tarafından küçük, simetrik parçaların karşılıklı olarak, ortada buluşuncaya kadar kesilmesi şeklinde yapılırsa ağnıdır. Sürekli tek taraftan kesmeye çalışmak makas orta hatta tırnak yatağına batacağı için ağrıya neden olacaktır. Hasta tırnak yeniden büyüyene kadar görüntüsü hoş olmayan bir tırnağa sahip olacaktır. Ancak hasta yöntemin faydasını gördüğünde işlemi diğer tırnaklarına da uygulayacaktır. Merhemler subungual hiperkeratoz da tırnak kesilmeksizin kullanılabilir.^{1,7} Kalsiptriol pomad ile betametazon dipropiyonat-salisilik asit kombinasyonunun karşılaştırıldığı kontrollü bir çalışmada, her iki ilaçla da benzer oranda tırnak kalınlığında azalma bulunmuş, ancak diğer tırnak bulgularında değişiklik tanımlanmamıştır.¹¹

Kalsipotriol krem hafta içi 5 gün geceleri, klobetazol propiyonat krem hafta sonu 2 gün gece kombine olarak 6 ay kullanılmış, daha sonra bir 6 ay daha sadece haftada 2 gece klobetazol propiyonat krem tek başına kullanılmış ve tedavi sonunda subungual hiperkeratoz belirgin olarak düzelmiştir.¹² İki ayrı merkezde yapılan, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada taşıyıcı olarak renksiz tırnak cilası içinde %8 klobetazol-17-propiyonat içeren yeni bir formülasyon denenmiş ve etkili bulunmuştur. Onikolizis, çukurlaşma, subungual hiperkeratoz, splinter hemorajiler, sırtlanmalar, transvers oluklar, onikomadezis ve periungual psoriasisde belirgin düzelmeler görülmüştür.⁹

Diğer topikal ajanlar

Yüksük tırnak ve tırnak kalınlaşmasının esas sorun olduğu durumlarda propilen glikol veya %20 üre içinde %1 5-fluorouracil kullanılabilir. Topikal 5- fluorouracil %1 solusyon veya %5 krem şeklinde günde iki kez matris bölgesine 6 ay oklüzyon şeklinde uygulanabilir. Psoriatik traksiyonda %5 5-fluorouracil kremin etkili olduğu bildirilmiştir. Onikolizisin esas bulgu olduğu durumlarda kullanımını uygun değildir.^{1,2,13,14}

Siklosporini bir topikal formüle katmak zor olmasına rağmen %10 yağlı preparatının uzun süre kullanılması ile başarı elde edildiği bildirilmiştir.¹⁵ Mısır yağında çözünmüş %70 siklosporin solusyonunun da psoriatik tırnakların tedavisinde etkili olduğu belirtilmiştir.¹⁶

Bir başka çalışmada %0,4-2 oranlarındaki antralin merhem ile tırnak yatağına 30 dakikalık kısa kontakt tedavi uygulanmış ve 5 ayın sonunda hastaların %60'ında orta derecede düzelme bildirilmiştir.¹⁷

Tazaroten %0.1 gel 24 hafta süreyle her akşam el tırnaklarına açıktan veya kapatılarak uygulanmış ve özellikle onikolizisde her iki uygulama şekli,yüksük tırnakta ise sadece kapalı tedavi etkili bulunmuştur. Diğer tırnak bulgularına tazarotenin herhangi bir etkisi olmamıştır.¹⁸

Intralezyonel Steroid Enjeksiyonları

Steroidler, genellikle %2.5-10 triamsinolon asetonid ekilenen parmağa enjekte edilebilir. Enjeksiyon yeri distrofinin görünürdeki kaynağını yansıtmalıdır (Tablo3).

Tablo 3. Farklı Psoriatik Tırnak Tutulumlarında İntralezyoner Steroid Enjeksiyon Yerleri

Psoriatik bulgu	Aktif hastalık yeri	Enjeksiyon yeri	İyi sonuç olasılığı	LA*gereksinimi
Yüksük tırnak	Proksimal matris	Proksimal tırnak kıvrımı	Orta	Hastaya bağlı
Yüzeyde sırtlanma	Proksimal matris ve tırnak kıvrımı	Proksimal tırnak kıvrımı	Yüksek	Hastaya bağlı
Tırnak plağında kalınlaşma	Matris	Derin proksimal tırnak kıvrımı	Yüksek	Var
Subungual hiperkeratoz	Tırnak yatağı	Tırnak yatağı	Yüksek	Var
Onikolizis	Tırnak yatağı	Tırnak yatağı	Orta	Var
Tırnak atrofi	Matris	Muhtemelen faydası yok	Düşük	-

* LA=Lokal anestetik

Enjeksiyon parmağın her iki kenarından orta hatta doğru doğrultularak yapılmalıdır. En sık tedavi edilen yer matristir. Küçük dozlarda steroid proksimal tırnak kıvrımının ortasına ve yanlarına orta tabakalara kadar yapılmalıdır. Bu enjeksiyonlar lokal anestetik uygulamasını gerektiremeyebilir fakat bu kararı verirken hastanın yapısını da göz önünde bulundurmak gerekir. Kalınlaşmış tırnaklar için daha derin enjeksiyonlar faydalı olabilir. Tırnak yatağı ve derin yapılacak proksimal tırnak kıvrımı enjeksiyonları oldukça ağrıdır ve önceden lokal anestezi yapılması gerekir. Tırnak yatağına giriş lateral tırnak kıvrımları yoluyla olur. Enjeksiyon için Luer kilitleli ince gauge iğnelerin (28 no) veya insülin enjektörleri kullanılması önerilir. Jet enjektörler, bu aletlerin sterilizasyon işleminin hepatit virüsleri ve retrovirüslerle kontaminasyonu önleyemediği için artık önerilmemektedir.¹

İntralezyonel steroid kullanılarak yapılacak uygulamalarda en önemli soru uygulamaların hangi sıklıkta yapılacağı ve atrofi riskidir. Düşük konsantrasyonlar, tek bir parmağın her 3 ayda bir tedavisi için güvenlidir ve hekimi uyaracak şiddette herhangi bir atrofi bildirilmemiştir. Kısa süren hafif atrofiler görüldüğü bildirilmiştir. Distal falanksın dorsumundaki ekstansör tendonun atrofi de aynı bir teorik kaygıdır. Literatürde digital tendon yırtığı iki olguda bildirilmiştir. Bunların biri karpal tünel sendromu, diğeri tetik parmak nedeniyle intralezyonel steroid enjeksiyonu yapılan olgulardır. Dermatolojik literatürde bu komplikasyona ait bir yayın yoktur. Steroidler daha yüksek konsantrasyonlarda (%10 triamsinolon asetonid) kullanılacak olursa sırtlanma ve subungual hiperkeratozda, yüksük tırnak ve onikolize göre daha iyi cevap alınır. Yarar en az 9 ay kadar nadiren birden fazla tedaviyle aynı düzeyde sürdürülebilir.^{1,7,10,19,20}

PUVA

Birkaç küçük çalışma psoriatik tırnaklarda PUVA tedavisinin etkili olabileceğini göstermiştir. Tırnak kıvrımlarına psoralen sürülerek yapılan lokal PUVA uygulamaları da faydalı olabilir ve bazı avantajları da vardır. Subungual hemoraji, fotoonikolizis ve tırnak plağı pigmentasyonu gibi yan etkileri vardır.^{1,7,21}

Radyasyon Tedavileri

Çift kör kontrollü bir çalışmada yüzeysel radyoterapi psoriatik tırnaklara 150cGy üç fraksiyone dozda verilerek uygulanmıştır. Yüzeysel radyoterapinin tırnak psoriasisinde geçici de olsa etkili olduğu gösterilmiştir. Tedavi ile 10.-15. haftalarda anlamlı düzelme görülürken, 20.haftada herhangi bir fark saptanamamıştır.²²

Tedavide Grenz ışınlarının da yararlı olduğu bildirilmiştir. Lindelöf²³, psoriatik tırnağı olan 22 hastanın rastgele seçilen bir eline grenz ışını uygulamış, diğer eline ise ışın verilir gibi yapılarak çift-kör plasebo kontrollü bir çalışma gerçekleştirmiştir. Grenz ışınları birer haftalık aralarla 10 kez 5 Gy olarak verilmiş ve aktif olarak tedavi edilen tarafta kontrole göre belirgin bir düzelme gözlenmiş ancak tedavi edici etki orta derecede bulunmuştur. Daha sonra plasebo uygulanan tarafta grenz ışınları ile tedavi edilmiş ve hastalar 6 ay takip edilmiştir. Tedavi sırasında herhangi bir yan etki görülmemiştir. Hiperkeratotik tırnaklar tedaviye cevap vermediği için grenz ışınlarının sadece psoriatik tırnak kalınlığı normalse uygulanması önerilmiştir.

Psoriatik tırnak distrofilerinde yüzeysel radyoterapiye benzer şekilde elektron beam tedavisinin de geçici düzelmeler sağladığı bildirilmiştir. Daha çok-subungual hiperkeratozda , daha az olarak da yüksük tırnak ve onkolizisde etkili bulunmuştur.²⁴

Sistemik Tedaviler

Deri, tırnak ve eklem psoriasislerinin tedavi edildiği bir çalışmada 10 haftalık siklosporin (başlangıç dozu 3 mg/kg/gün) ve asitretin (başlangıç dozu 0.52 mg/kg/gün) tedavileri ile tırnak lezyonlarının belirgin olarak düzeldiği bildirilmiştir.²⁵ Yine bir hastada 3-5 mg/kg/gün dozlarında siklosporine ciddi tırnak psoriasisinin iyi cevap verdiği bildirilmiştir. Retinoidlerle tedavide tırnaklarda incelme sık görülen bir bulgudur. Tırnak psoriasisinde asitretin ile yapılan çalışmalarda özellikle subungual hiperkeratozun düzeldiği görülmüştür. Ancak başlangıçta tırnaklar normal kalınlıkta veya atrofik iseler asitretin ile bunlar patolojik derecede inceleyebilir ve frajil hale gelebilir.²⁵

Methotreksat, deri lezyonlarını düzeltmesinin yanısıra tırnak psoriasisinde de yararlı olabilir. hem asitretin hem de methotreksat, püstüler psoriasisin tırnak tutulumlarında da faydalıdır.²⁶

Cerrahi Tedavi

Anormal büyük ayak tırnakları bazen tüm medikal tedavilere direnç gösterir ve şekil bozukluğu ve ağır nedeniyle hastanın hareket kabiliyetini etkiler. Basit avulsiyon pratik olarak asla uygun değildir. Chiropody birçok durumda faydalı olabilir. Bir diğer alternatif %40 üre paste ile tırnağın 4-6 hafta oklüzyon altında aralıklı dissolüsyonudur. Avulsiyon ve matriksin fenolle ablasyonu kalıcı kür sağlar.^{2,7,10}

Diğer Tedaviler

Psoriatik artritli olan bir erkek hastada nonsteroid antiinflamatuvarla birlikte salazopirin 0.5 g/gün dozunda kullanılmaya başlanmış, daha sonra doz artırılarak 2 g/gün dozunda tedaviye devam

edilmiş ve 3 ay sonra tırnak lezyonlarında gerileme ve daha sonra tamamen düzelme görülmüştür.²⁷

Kolloidal silisik asitte topikal ve oral olarak randomize, çift kör bir çalışmada değerlendirilmiş ve etkili bulunmuştur.²⁸

Nimesulid, kontrolsüz bir çalışmada akrodermatitis tedavisinde oral olarak kullanılmış ve etkili olduğu bildirilmiştir.²⁹

Yaygın psoriasis olan bir hastada, aplastik anemi nedeniyle kemik iliği transplantasyonu yapıldıktan sonra immünsupresifler kesildikten sonra da psoriasisin düzeldiği bildirilmiştir.³⁰ Tedavideki gelişmelere rağmen tırnak psoriasis tedavisi halen uzun süreli, usandırıcı ve bazen de yetersizdir ve bu nedenle yeni tedavilerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. De Berker DAR, Baran R, Dawber RPR. The nail in dermatological diseases. In: Diseases of the nails and their management. Baran R, Dawber RPR, de Berker DAR, Haneke E, Tosti A, Eds. Blackwell Science. 3rd ed. Oxford, 2001:172-193.
2. Li C, Schher RK. Psoriasis, nails. <http://www.emedicine.com/derm/topic363.htm>
3. Baran R, Tosti A. Topical treatment of nail psoriasis with a new corticoid-containing nail lacquer formulation. *J Dermatol Treat* 1999;10:201-4
4. Farber EM, Nail ML. The natural history of psoriasis in 5600 patients. *Dermatologica* 1974; 148:118.
5. Tham SN, Lim JJ, Tay SH, Chiew YF, Chua TN, Tan E, Tan T. Clinical observations on nail changes in psoriasis. *Ann Acad Med Singapore* 1998;17(4):482-485
6. de Jong EM, Seegers BA, Gulnick MK, Boezeman JB, van de Kerkhof PC. Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: results of a recent interview with 1728 patients. *Dermatology* 1996;193(4):300-303
7. De Berker D. Management of nail psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2000;25(5):357-62.
8. Grammer-West NY, Corvette DM, Giandoni MB, Fitzpatrick JE. Clinical pearl: Nail plate biopsy for the diagnosis of psoriatic nails. *J Am Acad Dermatol* 1998;38(2):260-262
9. Baran R, Tosti A. Topical treatment of nail psoriasis with a new corticoid-containing nail lacquer formulation. *J Dermatol Treat* 1999;10:201-204.
10. Bikowski JB. Psoriatic nail disease: Diagnosis and treatment options. *Cutis* 1999;44:
11. Tosti A, Piraccini BM, Cameli N, Kokely F, Plozzer C, Cannata GE, Benelli C. Calcipotriol ointment in nail psoriasis: a controlled double-blind comparison with betamethasone dipropionate and salicylic acid. *Br J Dermatol* 1998;139(4):655-9
12. Rigopoulos D, Ioannides D, Prastilis N, Katsambas A. Nail psoriasis: A combined treatment using calcipotriol cream and clobetasol propionate cream. *Acta Derm Venereol* 2002;82(2):140.
13. Schissey DJ, Elston DM. Topical 5-fluorouracil treatment for psoriatic trachyonychia. *Cutis* 1998;62(1):27-8
14. De Jong EM, Menke HE, van Praag MC, van de Kerkhof PCM. Dystrophic psoriatic fingernails treated with 1% 5 fluorouracil in a nail penetration-enhancing vehicle: A double blind study. *Dermatology* 1999;199(4):313-318.
15. Tosti A, Guerra L, Bardazzi F. Topical ciclosporin in nail psoriasis. *Dermatologica* 1990;180:110.
16. Cannova SP, Guarnieri F, Vaccaro M, Borgia F, Guarnieri B. Treatment of psoriatic nails with topical cyclosporin: a prospective, randomized placebo-controlled study. *Dermatology* 2003; 206(2):153-6.
17. Yamamoto T, Katayama I, Nishioka K. Topical anthralin therapy for refractory nail psoriasis. *J Dermatol* 1998; 25(4):231-3.
18. Scher RK, Stiller M, Zhu YI. Tazarotene 0.1% gel in the treatment of fingernail psoriasis: A double-blind, randomized, vehicle-controlled study. *Cutis* 2001;68(5):355-358.
19. De Berker DA, Lawrence CM. A simplified protocol of steroid injection for psoriatic nail dystrophy. *Br J Dermatol* 1998;138(1):90-5
20. Khoo BP, Giam YC. A pilot study on the role of intralesional triamcinolone acetonide in the treatment of pitted nails in children. *Singapore Med J* 2000;41(2):66-8
21. Marks JL, Scher RK. Response of psoriatic nails to oral photochemotherapy. *Arch Dermatol* 1980;116:1023-1024
22. Yu RCH, King CM. A double blind study of superficial radiotherapy in psoriatic nail dystrophy. *Acta Derm Venereol* 1992;72(2):134-136.

23. Lindelöf B. Psoriasis of the nails treated with grenz rays: A double-blind bilateral trial. *Acta Derm Venereol* 1989;69(1):80-82.
24. Kwang TY, Nee TS, Seng KTH. A therapeutic study of nail psoriasis using electron beams. *Acta Derm Venereol* 1994;75:90.
25. Mahrie G, Schulze HJ, Farber L, et al. Low-dose short-term cyclosporine versus etretinate in psoriasis: Improvement of skin nail and joint involvement. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:78-88.
26. Bauza A, Redondo P, Aquerrata D. Psoriatic onycho-pachydermo periostitis: treatment with methotrexate. *Br J Dermatol* 2000;143(4): 901-2
27. Gerster JC, Hohl D. Nail lesions in psoriatic arthritis: recovery with sulfasalazine treatment. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(3): 277
28. Lassus A. Colloidal silicic acid for the treatment of psoriatic skin lesions, arthropathy and onychopathy. A pilot study. *J Int Med Res* 1997;25(4):206-9
29. Piraccini BM, Fantì PA, Morelli R, Tosti A. Hallopeau's acrodermatitis continua of the nail apparatus: a clinical and pathological study of 20 patients. *Acta Derm Venereol* 1994;74:65-67
30. Yokota A, Hukazawa M, Nakaseko C, et al. Resolution of psoriasis vulgaris following allogenic bone marrow transplant. *Rinsho Ketsueki*. 1996;37:35-39.

İLAÇ KULLANIMINDA PROBLEM VE ÇÖZÜMLER: SİSTEMİK RETİNOİDLER

Prof. Dr. Metin Özpoyraz, Y. Doç. Dr. Aydın Yücel
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Retinooidler birçok mukokutanöz ve sistemik yan etkilere sahiptirler. Farklı retinooidler farklı yan etki profilleri gösterirler. Örneğin isotretinoin başlıca mukozal kuruluk gibi bir etkiyi ağırlıklı olarak gösterirken, asitretin, alopesi ve palmoplanter deskuamasyona, fenretinide ise gece görüşünde azalmaya neden olur. Teratojenite ise tümünün genel komplikasyonudur.^{1,2}

"A" rumuzundan da anlaşıldığı gibi Vitamin A 20. yüzyılda ilk keşfedilen vitamindir. Isotretinoin vitA (retinol) analogu olup, yan etkileri vitA hipervitaminozis sendromu ile benzerlik gösterir. Bu sendrom ilk olarak 1800'lü yılların ortalarında kutup keşiflerinde, kutup ayısı karaciğeri ile beslenen kaşiflerde tanımlanmıştır. Bu tabloda toksik substansın vitA olduğu ancak 1943'de tanımlanabilmektedir. Bu sendromun özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir.^{1,2}

Tablo 1. Hipervitaminozis A Sendromu

Mukokutanöz	Kserozis, deskuamasyon, atrofi, fragilité, keilitis, palmoplanter peeling, burunda kuruma, kanama, alopesi, kılgan tırnaklar
Oftalmik	Gözlerde kuruma, blefarit, papilla ödemi, görmede bulanıklık
GIS	Anoreksi, kann ağrsı, sıroz
Nöromüsküler, Psikolojik	Baş ağrsı, halsizlik, letarji, depresyon, huzursuzluk, psikoz, kas ağrıları, sertlik
Romatolojik	Artralji, kemik ağrıları, hiperosteoz
Laboratuvar	Trigliserid, kolesterol, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme

Mukokutanöz Yan Etkiler: Tolere ve tedavi edilebilir, doza bağımlı etkilere sahiptir. Keilitis olmaması tedavide etkinliğin ortaya çıkmamış olması anlamına gelir. Bu yan etkinin ortadan kaldırılması için dudaklara ve burun kanatları çevresine nemlendiriciler kullanılmalıdır. Kserozis ve bundan kaynaklanan kaşıntı özellikle atopik zemini olan kişilerde oldukça önemli bir sorun olarak ortaya çıkabilir. Palmoplanter soyulma acitretin ile tedavide daha sık görülür. Isotretinoin granülasyon dokusu oluşumunu arttırdığı için granüloma pyojenikum tarzında lezyonlar minör travma alanlarında ortaya çıkabilir. Nadir olarak destrüktif hemorajik lezyonlarla, lökositoz, poliartralji ve ateş yüksekliği ile birlikte akne fulminans tablosunun gelişebildiği bildirilmektedir. Bu gibi durumlarda tedavi hemen kesilmeli ve steroid verilmelidir.^{1,2}

Saçlarda diffüz bir inceltme ve tırnaklarda kılganlık özellikle acitretin ile ortaya çıkan bir yan etkidir. 3-8 hafta arasında ortaya çıkıp, tedaviden 6-8 hafta sonra belirtiler ortadan kalkar. Dirençli alopesi uzun süre ilaç kullanan 720 hastadan sadece 2'sinde bildirilmiştir.¹

Isotretinoin yarılanma ömrü 22 saattir. Oral alımdan 1-4 saat sonra pik konsantrasyona ulaşmaktadır. Günlük dozun ikiye bölünerek alınmasının doza bağımlı olan bu yan etkilerin azaltılabileceği ileri sürülmektedir. Yine bu etkiler göz önünde bulundurulduğunda tedavi dozunun artırılması gerekiyorsa, 0.1 mg/kg/gün'den yavaşça artırılarak 0.5 mg/kg/gün maksimum doz şeklinde belirlenmesi önerilmektedir.^{1,3}

Çok yüksek dozlarda retinoid kullanan hastalarda mukokutanöz yan etkilerin azaltılması için vitE (α -tocopherol) 800IU/gün önerilmektedir. Ama vitE ve retinoidin birlikte kullanımının retinoid etkinliğinde kısıtlama yapip, yapmadığı bilinmemektedir.^{1,2}

Atrofi ve frajilitenin artması nedeniyle tedavinin kesilmesinden 6 ay sonrasına dek dermabrazyon uygulanmamalıdır.¹

Ofthalmolojik Yan Etkiler: Hastaların 3:1'inde konjonktival mukozada kuruluk ortaya çıkar. Meibomian gland salgısının azalması dolayısıyla yüzeysel lipidlerin eksikliği ve koruyucu film tabakanın özelliğinin bozulması sonucunda bu yan etki gerçekleşir. Bu semptomlar, gözde kuruma şeklinde başlayıp, kseroftalmi, konjonktivit, keratit ve korneal ülserasyona kadar ilerleyebilir. Bu yüzden retinoid kullanan hastalar kontakt lens kullanımından mümkün olduğunca kaçınmalıdırlar. Yapılan takip çalışmalarında %1 olguda dirençli göz kuruluğu geliştiği ve bu hastaların kontakt lensleri tolere edemedikleri bildirilmiştir. Bazı hastalarda gelişen korneal opasiteler, keratin üretiminde bozulma sonucu ortaya çıkabilen ve tedavinin kesilmesiyle kaybolan bir diğer problemlerdir. Gece körlüğü retinoid kullanımında yan etki olarak ortaya çıkabilir. Bunun nedeni retinal bir pigment olan rodopsinin miktarında kompetitif inhibisyon nedeniyle azalmadır. Kalıcı gece körlüğü olan olgular sayıca az da olsa bildirilmiştir.^{1,2}

Teratojenite: Retinoidler potent teratojendir. Maruz kalan fötüslerin 4:1'inde doğumsal anomalî görülür. CNS, kulak, göz, kardial septal defekt, timus gland anomalileri en sık görülenlerdir. Diğer yandan fertillite üzerine retinoidlerin yan etkileri saptanmamıştır. Aksine sperm sayısını arttırdığı belirlenmiştir. Teratojenik etkileri nedeniyle retinoidlerin yarılanma ömürleri önemlidir. Isotretinoin ilacın kesilmesinden itibaren 10 günde normal fizyolojik seviyeye inmekte, bir ay içinde ise tamamen temizlenmektedir. Etrefinate, yağ dokusunda depolandığı için 100 gün sonra serumda etkin seviyelerdedir. Üç yıl sonra bile eser seviyelerde bulunabilir. Acitretin'in yan ömrü 2 gün olmasına rağmen bir miktarının etrefinate'a dönüşebileceği gözönünde bulundurulmalıdır. Bu etkileri nedeniyle retinoid kullanan hastalar iki adet etkinliği bilinen yöntemle korunmalıdırlar. Oral kontraseptiflerle retinoidler arasında bir geçimsizlik tesbit edilmemiştir. Mikrodoze progesteron ilaçları bu genellemenin dışındadır. Etki tartışmalıdır ve henüz geçimsizlik araştırılmamıştır.^{1,4} Bu ciddi komplikasyondan korunmak amacıyla retinoid kullanacak doğurgan çağıdaki kadınların tedaviden 1 ay önceden korunma yöntemlerine başlaması, isotretinoin için tedaviden sonraki 1 ayda da korunmaya devam etmesi önerilmektedir. Tedaviden 2 hafta önceki hamilelik testi negatif olmalı, hasta ilk gördüğü adetini 2. veya 3.günü tedaviye başlamalıdır. Etrefinate ve acitretin için kısıtlamalar çok daha uzundur. Tedaviden sonraki 2 yıl hamile kalınmamalıdır.^{2,3}

Nöromusküler: Başağrısı, halsizlik, letarji görülebilir. Başağrısı sürekli bir hal alırsa, buna görme bulanıklığı, bulantı, kusma gibi belirtiler de ekleniyorsa hasta, papillaödem ve psödötümör serebri yönünden incelenmelidir. Psödötümör serebri'ye yol açabilecek diğer ilaçların

özellikle tetrasiklinlerin kullanımı yasaklanmalıdır. Myalji %15 olguda gözlenir. Yükselen kreatin fosfokinaz seviyelerine bağlıdır. Eğer kişinin mesleği fizik aktivite gerektiyorsa kas ağrıları artmaktadır.^{1,2}

Gastrointestinal: Karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik olguların %15'inde gözlenir. Tedavinin devamına rağmen 2-4 haftada normale dönebilir. Etreinate ile akut hepatotoksik reaksiyon bildirilmiştir. "Retinoid hepatiti" kesin tanısı için ultrasonografi, hepatit C serolojisi ve biopsi gerçekleştirilmelidir. Prospektif çalışmalarda ise uzun dönemli etreinate kullanımının kronik karaciğer toksisitesine yol açmadığı ileri sürülmektedir. Retinoidlerin karaciğerde toksite yapan diğer ilaçlarla kullanımı (methotraxate vb.) sakıncalıdır. Bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı gibi gastrointestinal semptomlar sık olmayarak gözlenebilir. İnflamatuar barsak hastalıkları ve isotretinoin ile tedavi arasındaki ilişki araştırılmış ve hastalıkların alevlenmesine dair bazı raporlar bildirilmesine karşın bir neden-sonuç ilişkisi tesbit edilememiştir.^{1,2}

Renal: Isotretinoin için renal toksite karakteristik değildir. Hemodiyaliz gören hastalarda bile rahatlıkla kullanılabilir.^{1,2}

Lipid metabolizması: Serum lipidlerinde yükselme iki yönlü etkiyle ortaya çıkmaktadır. Hem lipid sentezi artmakta, hem de katabolizma azalmaktadır. Ciddi yan etki olarak erüptif ksantomalar ve akut hemorajik pankreatit ortaya çıkabilir. Lipoprotein ve trigliserid düzeylerindeki yükselmeler doza bağımlı ve geri dönüşümlüdür. Serum lipidlerini yükselten diğer ilaçlardan örneğin östrojen kullanımından eğer sorun varsa kaçınılmalıdır. Serum trigliseridlerinde ve total kolesterolde yükselme görülebilir. %20-25 hastada HDL düzeyinde düşme görülmektedir (5). Obezite, alkol alımı, diyabet, önceki hipertrigliseridemi tabloları predispoze faktörlerdir. Tedavi öncesi ve ilk 2 ayda aylık kontrol yapılmalı, daha sonra yükselme düzeylerine göre 2-3 aylık periyodlarla kontroller yinelenmelidir. Ciddi olmayan yükselmeler fizik aktivitede artış, diyet, sigara kullanımının yasaklanması gibi önerilerle kontrol altına alınabilir. Ciddi yükselmelerin lipid düzenleyici ilaçlarla başarılı tedavileri bildirilmiştir. Trigliserid düzeyi 800 mg. üzerinde ise tedavi kesilmelidir. Balık yağı içindeki eicosapentenoic asitin trigliserid düzeyini düşürdüğü ileri sürülmektedir. Uzun dönemli takiplerde retinoid tedavisi sırasında oluşmuş lipid yüksekliğinin aterosklerotik kalp hastalıklarına yol açıp açmadığı ise bilinmemektedir.²

Aşırı doz, toksisite: Akut toksisite olarak 350 ve 900 mg. isotretinoini bir kerede alan iki olguda kullanım sonrasında hafif bir karın ağrısı ve kserozis dışında semptom tesbit edilememiştir. Uzun dönemli takipler ciddi toksisite bulguları göstermemiştir.⁶ "Retinoid asid sendromu" olarak bilinen tablo ise lösemi vb. nedeniyle yüksek doz retinoid kullanan hastalarda kilo alımı, ateş, alt ekstremitelerde ödem, plevral, perikardial effüzyon ve hipotansiyon gibi belirtilerle ortaya çıkar.^{2,7}

Kemik yapı üzerine toksisite: Retinoidlerin kullanımı kemik yapıda diffüz hiperostozis oluşturabilir. Pediatrik yaş grubunda prematüre epifiz kapanmaları oluşabilir. Bu etkinin mekanizması açık değildir.⁵ İki yıldan uzun sürede 1.5 mg/kg/gün üzerinde dozlarda isotretinoin kullanımının vertebrada hiperostozis oluşturduğu tesbit edilmiştir. Xeroderma pigmentosum gibi uzun süreli kullanımı gerektiren hastalıklarda anterior spinal ligament kalsifikasyonunun, parsiyel periferik sinir felçleri gibi çok ciddi yan etkiler oluşturabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Akne tedavisi için kullanılan standart 4-6 aylık ve 1-2 mg/kg/gün dozlarındaki şemalar ise ancak minimal r

adyografik bulgulara yol açmaktadır. %10 olguda minimal spinal hiperostozis tesbit edilmiştir. Etretrate osteoporoz da yol açabilir.²

Psikolojik: Özellikle isotretinoin kullanımının iki önemli psikiyatrik yan etkisi üzerinde durulmaktadır. Bunlar intihar ve majör depresyon olarak ön plana çıkmışlardır.

Ro-Accutane® günümüzde 80 ülkede kullanılmaktadır. ABD'de 2 milyon, dünyada 8 milyon olgu bu ilacı kullanmıştır. 1991-97 yılları arasında 1,6 milyon isotretinoin kullanıcısında 34 intihar vakası tesbit edilmiştir. Bu rakam normal popülasyonda beklenen intihar sıklığının 5:1'i düzeyindedir (5). Bu tartışmalar Michigan Kongre Üyesi Bart Stupak'ın oğlu BJ'nin isotretinoin kullanırken gerçekleşen intiharı nedeniyle yeniden alevlenmiştir.^{8,9}

Diğer yandan özellikle yüzdeki skar bırakan dermatozlarda ve özellikle bu gruptaki kadınlarda intihar olasılığının sık olduğu bildirilmektedir. Bu özellikteki akneli olgularda isotretinoin kullanımı koruyucu etki gösterebilir.¹⁰

Depresyon ve isotretinoin kullanımı arasında ilişki belirleyen çok sayıda rapor, ve bu ilişkiyi epidemiyolojik düzeyde belirlemeye çalışan birçok araştırma olmasına karşın, sonuçlar kesin bir ilişkiyi kanıtlar düzeyde değildir. Majör depresyon olasılığı 15-24 yaş arası popülasyonda 30 gün için %6,1 iken total popülasyonda %4,9 olarak bildirilmektedir. Diğer yanda akne için kullanılan antibiyotiklerde isotretinoini depresyon açısından karşılaştıran ve isotretinoinin diğerlerine göre 900 kat daha fazla depresyona neden olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur.¹¹ Depresyon-isotretinoin arasındaki ilişki moleküler düzeyde de araştırılmış, ama bir neden-sonuç ilişkisi tesbit edilememiştir. Birçok araştırmanın sonucu birlikte değerlendirildiğinde; depresyon ve isotretinoin arasında tıbbi, farmakolojik ve epidemiyolojik kanıtlara dayanan bir ilişki bulunamamıştır.^{8,12,13}

Klinik uygulamalarda psikiyatri dışındaki uzmanların zorlandığı bir diğer konu, emosyonel duruma, psikiyatrik bir hastalık, retinoidler için özellikle majör depresyon tablosunun ayrıdır. Bu yönde gerçekleştirilen bir çalışmada psikolojik ve emosyonel etkiler araştırılmış, ciddi akneli olgularda isotretinoin kullanımı ile psikolojik fonksiyonlarda belirgin bir düzelme görülmesine karşın emosyonel durumların değişime daha dirençli olduğu tesbit edilmiştir. Diğer yandan vit A yan etkileri olan yorgunluk, iştahsızlık, baş ağrısı ve iritabilite gibi semptomların kolaylıkla majör depresyon bulguları olarak yorumlanabileceği açıktır. Bir diğer problem de dermatolojik hastalarda, normal popülasyona oranla daha fazla ruhsal semptomların ortaya çıkmasıdır. Depresif semptomların varlığı depresyon tanısını klinik olarak koymaya yeterli değildir. Yan etki bildiren raporların çoğunluğu semptomlar düzeyindedir.¹⁴

Akne psikolojik yönden de özel bir hastalıktır. Stres hormonal aktivasyon sonucu akneyi alevlendirebilmekte, diğer yandan akne de stresse neden olabilmektedir. Birçok akneli hastada negatif self-İmaj nedeniyle klinik depresyon ve sosyal fobi gelişebilmektedir. Yapılan çalışmalarda akneli hastaların büyük çoğunluğunun negatif İmajını, klinisyenin objektif değerlendirmesine göre daha ciddi düzeyde algıladığı görülmüştür.¹⁵

Bu aşamada dermatoloğun yapması gereken hastayı bedensel ve psikişik açılarından bir bütün olarak gözlemlemesidir. Çoğu dermatoloji uzmanı çok miktarda psikişik ögesi olan hastalara

bile kesin yorumlar yapılmaması gerektiğini bilmemektedir. Yanlış yaklaşımlar veya konunun uzmanından yardım almamak; bir dermatoloğu, konjestif kalp hastalığı olan vakasında safra kesesi operasyonunu, kardiyak sorunu halletmeden gerçekleştiren ve hastasını masada bırakan bir cerrah kadar suçlu durumda bırakabilir. Dermatoloji uzmanı, psikolojik sorunları olan hastalarına önerilerinin, yüzeleştirme ve yorumların iyi düşünülmesi olmasının farkında olmalı ve gerekirse konunun uzmanından konsültasyon istemelidir.

Tüm bu sonuçlar toparlanacak olursa;

1. Isotretinoin kistik, diğer tedavilere dirençli akne için çok etkin bir ilaçtır.
2. Data analizlerine göre intihar, depresyon ve ilacın kullanımı arasında anlamlı bir ilişki tesbit edilmiştir.
3. Retinoidler kuvvetli teratojenlerdir.
4. Ciddi kistik aknesi olan hastalarda yine ciddi psikolojik ve fizyolojik negatif özellikler bulunabilir.

Sonuç olarak retinoidler kullanımı kolay, tüm hastalara reçete edilebilecek ilaçlar değildirler. Özellikle isotretinoin kullanacak adölesanlar depresyon açısından uyarılmalı, bu hastalar bu açıdan titizlikle gözden geçirilmelidir. Bilinmelidir ki; bu ilaç kapımızın önünden geçen her akneli hastaya reçete etmeye uygun bir ilaç değildir. Bu özellikteki bir ilaç ancak sebosesifik bir retinoidin keşfi ile mümkün olabilecektir.^{5,8}

Kaynaklar

1. Ellis CN, Krach KJ. Uses and complications of isotretinoin therapy. *JAAD* 2001 Nov; 45(5):150-7.
2. Peck GL, DiGiorgio JJ. The Retinoids. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*'de. McGraw-Hill, 1999; vol 2:2810-20.
3. Erdi H. Akne'de Retinoid Tedavisi. II. Çukurova Dermatoloji Günleri Kitabı, Çukurova Üniv. Basımevi, Haziran 1998; 5:53-60.
4. Lamberg L. Acne drug depression warnings highlight need for expert care. *JAMA* 1998 Apr; 279(14):1057.
5. Bickers DR, Saurat JH. Isotretinoin: A state-of-the-art conference. *JAAD* 2001 Nov; 45(5):125-8.
6. Aubin S, Lorette G, Muller C, Vaillant L. Massive isotretinoin intoxication. *Clin Exp Dermatol* 1995 Jul; 20(4):348-50.
7. Çuhadaroğlu E, Korular D, Ererel M, and et al. Respiratory distress with acitretin reversal by corticosteroid. *Dermatology Online Journal* 2001; 7(2).
8. Weinberg JM. Scars: The battle over isotretinoin. *Cutis* 2001 Jul; 68(1):18-19.
9. www.house.gov/stupak
10. Cotterill JA, Cunliffe WJ. Suicide in dermatological patients. *Br J Dermatol* 1997 Aug; 137:246-50.
11. Middelkoop, T. *Journal of Pharmacy Practice* Vol X11, 374-378, 1999.
12. Chee Hong Ng, Schweitzer I. The association between depression and isotretinoin use in acne. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 2003 Feb; 37(1):78-85
13. Jacobs DG, Deutsch NL, Brewer M. Suicide, depression, and isotretinoin: Is there a causal link? *JAAD* 2001 Nov; 45(5): 168-74.
14. Kelleff SC, Gawkrödger DJ. The psychological and emotional impact of acne and the effect of treatment with isotretinoin. *British Journal of Dermatology* 1999; 140:273-282.
15. Koo JYM, Smith LL. Psychologic Aspects of Acne. *Pediatric Dermatology* 1991 Sep; 8(3): 185-88.

SİKLOSPORİN KULLANIMINDA SORUNLAR VE ÇÖZÜMLER

Doç. Dr. Deniz Seçkin

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Siklosporin, ilk kez 1970 yılında Borel ve arkadaşları tarafından, bir toprak fungusu olan *Tolyocladium inflatum* gams'dan izole edilmiştir. Siklosporin A (CsA) olarak da bilinen siklosporinin, önceleri sadece zayıf bir antibiyotik aktivitesi saptanmışken, 1976 yılında güçlü bir immünoşüpresif ajan olduğu da gösterilmiştir.¹ Siklosporinin psoriasisdeki tedavi edici etkisi ise, 1979 yılında Mueller ve Hermann² tarafından romatoid artritte siklosporinin etkisini araştıran bir çalışma sırasında tesadüfen saptanmıştır. Bu araştırmacılar, romatoid artriti olan hastalarda psoriasis lezyonlarında iyileşme gözlemişlerdir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1983 yılında siklosporinin özgün formülasyonunun (Sandimmune?) organ rejeksiyon profilaksisindeki kullanımı onaylanmıştır. Siklosporinin, biyoyararlanımı yüksek ve sabit emilimi olan mikroemülsiyon formülasyonu (Neoral?) aynı amaçla 1995 yılında, psoriasis tedavisi için ise 1997 yılında kullanıma girmiştir.³

Psoriasis tedavisindeki olağanüstü etkisi ve dünyada yaygın kullanımına rağmen, bugün bile pek çok dermatoloğun siklosporin tedavisi konusunda çekinceleri bulunmakta, özellikle böbrek yetmezliği ve kansere yol açtığı şeklinde yanlış inanışları olduğu görülmektedir. Bu yazıda, siklosporinin indikasyonları, kontraindikasyonları, dozajı, güvenli ilaç kullanımı için tedavi öncesi ve sırasındaki klinik ve laboratuvar izlem, siklosporine bağlı sık görülen yan etkiler ve bunların tedavileri ile ilaç etkileşimleri hakkında bilgi verilecektir.

İndikasyonlar

Siklosporin, immünojenik kökenli ve immünojenik kökeni olmayan pek çok dermatolojik hastalıkta kullanım alanı bulmuştur. Siklosporin kullanılması planlanan tüm hastalarda şiddetli veya yaygın deri tutulumu olmalı, daha önce diğer tedavi şekilleri denenmiş olmalıdır.⁴ Siklosporin, özellikle ani, şiddetli alevlenme gözlenen dermatozlarda hızlı düzelme sağlar. Bu düzelme sonrasında hastalarda daha önce etkisiz bulunan tedavi yöntemlerinden de yanıt alınabilir. Çoğu deri hastalığında siklosporin tedavisi kesilince relaps gözlenir, ancak tedavi öncesinden daha şiddetli seyir nadirdir.

Siklosporinin psoriasis tedavisindeki spesifik indikasyonları şunlardır: daha önce en az bir sistemik tedaviye (PUVA, sistemik retinoid veya metotreksat gibi) yanıtız şiddetli hastalık, diğer sistemik tedavilere tolerans azlığı veya kontraindikasyonun saptandığı şiddetli hastalık, şiddetli ve akut bir alevlenme gösteren psoriasis ile eritrodermik, püstüler psoriasis veya akrodermatitis kontinua.³⁻⁶

Siklosporin tedavisine yanıt veren diğer dermatozlar ise şöyle sıralanabilir: atopik dermatit, pyoderma gangrenozum, liken planus, alopesi areata, granüloma anülare, Behçet hastalığı, büllöz pemfigoid, pemfigus vulgaris, edinsel epidermolizis büllöza, Hailey-Hailey hastalığı, sistemik lupus eritematosus, skleroderma, dermatomyozit, 'graft-versus-host' hastalığı, kronik ürtiker, vitiligo, fotodermatozlar, kronik pigmente purpura, pitriyazis likenoides kronika ve

hidradenitis suppurativa.^{3,4,6}

Siklosporin pek çok deri hastalığının tedavisinde kullanılmasına rağmen, psoriasis dışında bu ilaçla ilgili en çok araştırmanın yapıldığı en popüler indikasyonlar; atopik dermatit ve pyoderma gangrenozumdur.

Kontraindikasyonlar

Siklosporin tedavisi için kontraindikasyonlar, büyük oranda, böbrek fonksiyonları ile hastanın kanser ve enfeksiyöz hastalıklarla savaşımını sağlayan immün sistem üzerine ters etkilerin önlenmesine yönelik olarak oluşturulmuştur.

Kesin kontraindikasyonlar; hastada böbrek fonksiyonunda belirgin bozulma, kontrol altında olmayan hipertansiyon, siklosporinin kendisine veya formülasyon içeriğindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılık ile melanoma dışı deri kanserleri dışında klinik olarak tedavi olmuş kabul edilen veya persistan malign hastalığın olmasıdır.^{3,4}

Relatif kontraindikasyonlar ise; hastanın 18 yaşın altında veya 64 yaşın üzerinde olması, kontrol altında hipertansiyon öyküsünün bulunması, hastaya canlı athenüe aşı yapılacak olması, siklosporin metabolizması ile etkileşen veya böbrek disfonksiyonunu artıracak ilaç alınması, aktif enfeksiyon veya immün yetersizlik bulgularının saptanması, hastanın aynı zamanda fototerapi, metotreksat veya diğer immünosüpresif tedavileri alması, hastanın hamile veya emziriyor olması ile tedaviye uyum sağlayamamasıdır.^{3,4}

Dozaj

Psoriasis tedavisi için siklosporinin başlangıç dozu, hastanın klinik durumuna göre planlanmalıdır. Başlangıç dozunu ve sonraki doz artırımları belirlemeye yönelik 2 yaklaşım mevcuttur. Birinci yaklaşımda ilaç düşük dozda (2.5 mg/kg/g) başlanır, doz artımı için en az 1 ay beklenir. Bir ay sonunda psoriasisde düzelme izlenmezse siklosporin dozajı, gerekli olduğu sürece, 2 haftada bir 0.5-1 mg/kg/g ve maksimum doz 5 mg/kg/g olacak şekilde artırılır. Hem klinik iyileşmenin hızı, hem de tedavinin toplam başarı oranı, kullanılan siklosporin dozajı ile doğrudan ilişkilidir. Bu nedenle 'düşük dozlu başlangıç, dozajda yavaş artırım' yaklaşımı, stabil jeneralize veya orta-şiddetli arası psoriasisli olan hastalar için uygundur.^{3,4} Şiddetli inflamatuvar alevlenmesi olan veya daha önce pek çok tedavi şekline direnç saptanan hastalarda bu yaklaşım ile yetersiz yanıt alınma riski yüksektir.^{3,4} İkinci yaklaşımda ise tedaviye maksimum dermatolojik doz olan 5 mg/kg/g ile başlanır. Tedaviye iyi bir yanıt alınmaz siklosporin dozajı 2 haftada bir 0.5-1 mg/kg/g şeklinde ve idame için minimum etkili dozaj bulunana kadar azaltılır.^{3,4} 5 mg/kg/gün ile 3 ay tedavi sonrasında yetersiz yanıt elde edilmesi durumunda siklosporin kesilmelidir.³ Bu 'yüksek dozlu başlangıç, düşük doza kademeli geçiş' yaklaşımı, şiddetli, inflamatuvar alevlenmesi olan veya diğer tedavilere çok dirençli hastalarda, ya da hızlı iyileşmenin kritik öneme sahip olduğu hastalarda tercih edilmelidir.^{3,4}

Obez hastalarda günlük siklosporin dozajı, ideal vücut ağırlığına göre hesaplanmalıdır.³ Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Gıda ve İlaç İdaresi (FDA)'nin tedavi rehberine göre siklosporin bir

defada sürekli olarak 1 yıla kadar, uluslararası rehberde göre ise 2 yıla kadar verilebilir. Ancak Koo ve arkadaşları, siklosporinin psoriasisteki alevlenmeyi kontrol etmek veya jeneralize psoriasisde belirgin düzelme sağlamak amacıyla, bir defada 3-4 ay süreyle akut tedavi ajanı olarak kullanılmasının ideal olduğunu düşünmektedirler. Uzun süreli idame tedavisi için ise, bu sürenin sonunda başka bir tedavi yöntemine (asifretin gibi) geçilmelidir.³

- Siklosporin atopik dermatitte ancak çok şiddetli hastalıkta ve diğer tedavilere yanıt alınamaması durumunda kullanılmalıdır. Atopik dermatit için başlangıç dozu 2.5-5 mg/kg/g olarak seçilebilir. Harper ve arkadaşları⁷, topikal kortikosteroid tedavisine dirençli şiddetli atopik dermatiti olan çocuk hastalarda, aralıklı, çok sayıda 12 haftalık siklosporin tedavisi ile 1 yıllık tedaviyi karşılaştırdıkları çalışmalarında, daha sabit bir kontrolün sürekli tedavi ile sağlandığını, bununla birlikte kısa dönemlerden oluşan tedavinin de bazı hastalar için yeterli olduğunu gözlemişlerdir. Araştırmacılar bu sonuca göre, tedavinin her hastanın gereksinimine göre düzenlenebileceğini vurgulamışlardır.⁷ Bunikowski ve arkadaşları⁸ ise 2.5 mg/kg/g siklosporin başlanan ve 8 hafta süreyle tedavi uygulanan hastalardaki etkinin, 5 mg/kg/g dozunun 2 hafta kullanımı sonucu elde edilen ile benzer olduğunu ve 'düşük doz' yaklaşımının tedavi edici etkisinin hastalık şiddetinden bağımsız olduğunu belirtmişlerdir.

Pyoderma gangrenozum tedavisinde siklosporin, hastalığın yaygın olması ve sistemik kortikosteroidlere yanıt alınamaması durumunda kullanılabilir. Bu hastalık için siklosporin dozu önceleri 5-10 mg/kg/g olarak önerilmiş olmasına rağmen, günümüzde tercih edilen mikroemülsiyon formülasyonunun yüksek biyoyararlılığı nedeniyle artık standart doz (3-5 mg/kg/g) yeterli olmaktadır.^{6,9}

İzlem

Siklosporin tedavisi öncesinde hastalara ayrıntılı bir fizik muayene yapılmalı, tıbbi öyküleri alınmalıdır. Hastalar özellikle hipertansiyon, hiperlipidemi, malign hastalıklar, böbrek, karaciğer ve kemik iliği hastalıkları, tüberküloz ile migren yönünden sorgulanmalıdır. Önceki tedavilere ait ayrıntılı öykü alınmalı, deri kanseri riskini artıracak PUVA, UVB ve metotreksat gibi tedavilerin uygulanıp uygulanmadığı öğrenilmelidir. Siklosporinin olası toksisitesini artıracak ilaçların kullanılıp kullanılmadığı, kadın hastaların gebe olup olmadığı da sorulmalıdır.^{3,4,10} Fizik muayenede aktif infeksiyon ve tümör olasılığı ekarte edilmeli, en az 2 kez kan basıncı ölçümü yapılmalıdır.^{3,4,10}

Tedavi öncesi laboratuvar değerlendirmede tam kan sayımı yapılmalı, BUN, tam idrar tetkiki, karaciğer fonksiyon testleri istenmeli, kolesterol, trigliserid, HDL, potasyum ve ürik asit değerleri ile birlikte en az 2 kez serum kreatinin düzeyi ölçülmelidir. Magnezyum düzeyinin bakılmasına 4 aydan kısa süreli tedavide gerek yoktur.^{3,4} Fizik muayene, tedaviye başladıktan sonraki 1-2 ay içinde 2 haftada bir, daha sonra ayda bir tekrar edilmeli, her kontrolde mutlaka kan basıncı ölçülmelidir.³ Hastalar tedavinin erken döneminde halsizlik, yorgunluk, bulantı, baş ağrısı ve genel vücut ağrısı yönünden sorgulanmalıdır.⁴ Laboratuvar tetkikleri de ilk 1-2 ay 2 haftada bir, daha sonra tedavi boyunca ayda bir tekrarlanmalıdır. Siklosporin ilaç düzeyi ölçümüne rutin gereksinim yoktur. Ancak klinik yanıt yetersizse veya ilaç etkileşiminden şüphe ediliyorsa ilaç düzeyi bakılabilir. Kreatinin klirensine ise ancak tedavinin 6 aydan fazla sürdüğü durumda gereksinim duyulabilir.^{3,4}

Yan Etkiler

Siklosporinin en sık görülen yan etkileri; renal, kardiyovasküler, nörolojik, mukokütanöz, gastrointestinal yan etkiler ile kas-iskelet sistemi ve laboratuvar değerleri üzerine etkileridir,

Renal disfonksiyon. Siklosporinin, hastalarda böbrek yetmezliği veya ciddi böbrek disfonksiyonuna yol açtığına ait yanlış bir inanış mevcuttur. Siklosporin kullanımı sırasında renal disfonksiyon sık görülür, ancak çoğu kez hafiftir ve dozun azaltılması veya tedavinin kesilmesiyle böbrek fonksiyonları geriye döner.^{3-5,10} Böbrek toksisitesi gelişen hastaların geriye dönük değerlendirmelerinde ise, bu hastaların siklosporini maksimum doz olan 5 mg/kg/g'den daha yüksek dozda, 1 yıldan fazla süreyle ve hatta kreatinin düzeylerinde tedavi öncesine göre %30'dan fazla artış olmasına rağmen kullandıkları belirlenmiştir.¹¹ Yaşlı hastalarda ve tedavi öncesinde hipertansiyonu olanlarda renal disfonksiyon gelişme olasılığı daha yüksektir. Kreatinin düzeyinde tedavi öncesine göre %30'dan fazla yükselme olması durumunda 2 hafta sonra kreatinin düzeyine tekrar bakılır, aynı değerin saptanması durumunda siklosporin dozu en az 1 ay süreyle ve en az 1 mg/kg/gün olmak üzere azaltılır. Bir ay sonra kreatinindeki yükselme %30'un altına düşerse yeni doz ile tedaviye devam edilir. Kreatinin düzeyinin tedavi öncesi düzeyin %30 üzerinde kalması durumunda siklosporin kesilir, kreatinin düzeyindeki yükselmenin %10'un altına düşmesi durumunda ise düşük dozda siklosporin tedavisine yeniden başlanabilir.³⁻⁵

Hipertansiyon. Siklosporin kullanan hastaların %8-30'unda bildirilmiştir. Hipertansiyon, obezite, sigara içimi, hiperlipidemi gibi diğer kardiyak risk faktörlerine sahip hastalarda daha sık görülmektedir.¹⁰ Siklosporinin direkt vazokonstriktif etkisine veya renal disfonksiyona bağlı olarak ortaya çıkar. Düşük doz siklosporin ile gelişen hipertansiyon hafiftir, doz azaltımı ile düzelir. Bu yaklaşımın başarılı olmaması durumunda kan basıncı, sodyum kısıtlaması, zayıflama ve egzersiz ile kontrol edilmeye çalışılır.¹⁰ Farmakolojik tedavinin gerektiği durumda ise kan siklosporin düzeyini etkilemeyen nifedipin ve isradipin gibi kalsiyum kanal blokörleri kullanılır.³ Isradipin, jiniya hiperplazisine yol açmaması nedeniyle nifedipinden daha üstündür.

Nörolojik yan etkiler. Siklosporin, hastaların %15'inde erken dönemde baş ağrısına neden olur. Baş ağrısı, tedaviye devam edilmesine rağmen spontan olarak geçer. Migreni olan hastalarda daha sık ataklar ortaya çıkar. Yine tedavinin başlangıcında tremor, parestezi, akral bölgelerde soğuk ve sıcak aşırı duyarlılık gelişebilirse de bu bulgular da spontan olarak düzelir. Siklosporinin nadiren epilepsiye yol açtığı, ancak zamanla ortadan kalktığı bildirilmiştir.^{10,12}

Gastrointestinal yan etkiler. Siklosporin alan hastalarda karın ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık ve diyare bildirilmiştir. Karaciğer enzimlerinde ve serum bilirubininde yükselme izlenebilir. Hiperbilirubinemi hastaların %50'sinde ortaya çıkar. Karaciğer fonksiyon testlerindeki yükselmenin bu hastalarda sıklıkla asemptomatik seyretmesi nedeniyle klinik önemi bilinmemektedir. Ancak siklosporin, diğer hepatotoksik ilaçlarla birlikte verildiğinde dikkatli olunmalıdır.¹⁰

Mukokütanöz yan etkiler. Hipertrikoz en sık görülen kütanöz yan etkidir ve hastaların %6'sında ortaya çıkar.⁴ Çocuklarda daha sık izlenir. Hipertrikozlu hastalarda siklosporin yerine takrolimus geçilmesiyle hipertrikoz düzelir. Jiniya hiperplazisi hastaların %25'inde izlenir. Nifedipin başlanan hastalarda bu ilacın da jiniya hiperplazisinin ortaya çıkışına katkısı olur. Bu hastalarda oral

hijyene dikkat edilmeli, antiseptik gargara kullanılmalı ve düzenli periyodontolojik muayene yapılmalıdır. Siklosporin yerine takrolimus başlanan hastalarda 6 ay sonra jİNjİva hiperplazisinin düzeldiği bildirilmiştir.¹³

Kas-iskelet sistemi üzerine yan etkiler. Siklosporin, hastaların %5'inde miyalji ve artraljiye neden olabilir. Ancak bu bulgular da kendiliğinden düzelir.^{4,7}

Laboratuvar bulguları üzerine yan etkiler. Siklosporin, hiperkalemi ve asemptomatik hafif hipomagnezemiye yol açabilir. Hiperürisemi hastaların %15'inde izlenir, ancak çoğu kez asemptomatiktir ve tedavi gerektirmez. Böbrek fonksiyonları bozuk olan ve/veya diüretik alan hastalarda ise gut ataklarına neden olabilir. Ürik asitteki yükselme, Ürat klirensinin azalmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Hiperlipidemi siklosporin tedavisinin iyi bilinen yan etkilerindedir. Hipertrigliseridemi (>750 mg/dl) siklosporin alanların %15'inde saptanırken, hiperkolesterolemi hastaların %3'ünden azında izlenir. Hiperlipidemi uygun diyet ve egzersiz ile düzelir.^{4,7} Hastaların bir kısmına hipolipidemik ilaç başlanması gerekebilir, bu durumda HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (örneğin, fluvastatin) seçilmelidir.¹⁴

Karsinogenez riski. Siklosporin tedavisi ile ilgili diğer bir yanıtı, bu hastalarda lenfoma ve diğer internal malign hastalıklar ile deri kanserleri riskinin arttığına dair inanıştır. Oysa yapılan araştırmalarda, siklosporinin, sağlıklı hastada, maksimum 5 mg/kg/g dozunda, 2 yıldan kısa süreyle kullanılması ve başka bir sistemik immünoşüpresif ajan alınmaması durumunda kanser riskini artırmadığı gösterilmiştir.³

İlaç Etkileşimleri

Siklosporin, hepatic sitokrom P-450 3A4 enzim sistemi tarafından metabolize edildiği için bu enzim sistemini inhibe eden veya İndükleyen ilaçlar, kan siklosporin düzeyini artırabilir veya azaltabilir.

Kan siklosporin düzeyini artıran ilaçlar: antibiyotikler (makrolidler, florokinolon grubu, sefalosporinler, doksisisiklin), antifungal ajanlar (azol grubu), HIV-1 proteaz inhibitörleri, kalsiyum kanal antagonistleri, H2 antihistaminikler, kortikosteroidler, diüretikler (fiazidler, furosemid), allopürinol, oral kontraseptifler, amfoterisin B, ve warfarin. Greyfurt da siklosporin düzeyini artırır.

Kan siklosporin düzeyini azaltan ilaçlar: antitüberküloz ilaçlar (rifampin), nafsilin, antikonvülan ilaçlar (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, valproik asit) ve fiklopidin.

Birlikte kullanıldığında siklosporinin nefrotoksisite riskini artıran ilaçlar. aminoglikozidler (tobramisin, gentamisin), vankomisin, trimetoprim/sulfametoksazol, amfoterisin B, steroid dışı antiinflatuvar ilaçlar (İndometazin, naproksen, diklofenak), immünoşüpresif ilaçlar (takrolimus, melfalan).

Sonuç olarak siklosporin çok etkin ve iyi tolere edilen bir ilaçtır. Yan etkilerinin iyi bilinmesi ve gerekli önlemlerin alınması durumunda başta psoriasis olmak üzere pek çok dermatozun tedavisinde güvenle kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Borel JF, Feurer C, Gubler HU. Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocyte agent. *Agents Act* 1976; 6: 468-475.
2. Mueller W, Hermann B. Cyclosporin A for psoriasis. *N Engl J Med* 1979; 301: 555.
3. Koo JYM, Lee CS, Maloney JE. Cyclosporine and related drugs. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy* (Wolverton SE ed.) W.B. Saunders Company 2001, 205-229.
4. Lebwohl M, Ellis C, Gottlieb A, et al. Cyclosporine consensus conference: with emphasis on the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 464-475.
5. Berth-Jones J, Voorhees JJ. Consensus conference on cyclosporin A microemulsion for psoriasis, June 1996. *Br J Dermatol* 1996; 135: 775-777.
6. Capella GL, Casa-Alberighi OD, Fritzi AF. Therapeutic concepts in clinical dermatology: cyclosporine A in immunomediated and other dermatoses. *Int J Dermatol* 2001; 40: 551-561.
7. Harper JL, Ahmed I, Barclay G, et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol* 2000; 142: 52-58.
8. Bunikowski R, Staab D, Kussebl F, et al. Low-dose cyclosporin A microemulsion in children with severe atopic dermatitis: clinical and immunological effects. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: 216-223.
9. Wollina U. Clinical management of pyoderma gangrenosum. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 149-158.
10. Fradin MS, Ellis CN, Voorhees JJ. Management of patients and side effects during cyclosporine therapy for cutaneous disorders. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 1265-1275.
11. Zachariae H, Hansen HE, Kragballe K, et al. Morphologic renal changes during cyclosporine treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 415-419.
12. Bechstein WO. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. *Transpl Int* 2000; 13: 313-326.
13. Hernandez G, Ariba L, Lucas M, et al. Reduction of severe gingival overgrowth in a kidney transplant patient by replacing cyclosporin A with tacrolimus. *J Periodontol* 2000; 71: 1630-1636.
14. Asberg A. Interactions between cyclosporin and lipid-lowering drugs: implications for organ transplant recipients. *Drugs* 2003; 63: 367-378.

İNTERFERON

Prof. Dr. Ayşe Boyrat

İbn-i Sina Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

İnterferonlar antiviral, antitümör ve immunmodulator etkileri ile oldukça geniş biyolojik aktiviteye sahip endojen sitokinlerdir. İlk olarak 1957 yılında Isaacs ve Lindenmann tarafından bulunmuşlardır¹ ancak üretim güçlüğü nedeniyle 1980'lerin başına kadar laboratuvar dışına çıkamamışlardır. 1980'li yılların başında rekombinant DNA teknolojisinin gelişimi ile çok miktarda üretilmeleri mümkün olmuş ve çok sayıda hastalığın tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. İnterferonlar geniş biyolojik aktiviteleri ile ilişkili olarak dermatolojide de geniş kullanım alanı bulmuşlardır^{2,3} (Tablo 1).

Tablo 1. İnterferonların Dermatolojide Kullanımı

FDA onaylı	FDA onayı olmayan
<ul style="list-style-type: none"> ■ Condyloma acuminata ■ AIDS' le ilişkili Kaposi sarkomu ■ Kronik granulomatoz hastalık ■ Malign melanom 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Aktinik keratoz ■ Skuamöz hücreli karsinoma ■ Basal hücreli karsinom ■ Mikozis fungoides ■ Keratoakantoma ■ Verruca vulgaris ■ Varicella zoster ■ Herpes simpleks ■ Atopik dermatit ■ Behçet hastalığı ■ Hemanjiom ■ Progresif sistemik skleroz

İnterferonların tedavide kullanılmaya başlandığı ilk yıllara bakacak olursak özellikle kutanöz T hücreli lenfoma ve AIDS ile ilişkili Kaposi sarkomu gibi malign hastalıkların tedavisinde 20-200 milyon ünite (MU)/gün arasında değişen yüksek dozlarda kullanıldığını ve bu dönemde yüksek dozla ilişkili olarak şiddetli yan etkilerin gözlemlendiğini, hastaların önemli bir kısmında dozun azaltıldığını veya tedavinin sonlandırıldığını görmekteyiz.⁴ Sonraki yıllarda interferon kullanımı ile deneyim arttıkça interferon dozları giderek azaltılmış ve hastaların daha iyi tolere ettiği tedavi şemaları oluşturulmaya başlanmıştır. Ancak interferon yan etkileri günümüzde hala problem yaratmaktadır. Kronik viral hepatit ve malignite nedeniyle hastalarda düşük dozda interferon tedavisinin uzun süre sürdürülmesi zaman içinde interferon tedavisinin yan etkilerinin giderek daha iyi anlaşılmasına neden olmuş ve bu yan etkilerle başa çıkma yollarının geliştirilmesi için bir fırsat oluşturmuştur.

Genel olarak İnterferonların yan etkileri doz, tedavi şeması ve uygulama şekli ile ilişkili olarak değişiklik gösterirler. Uzun süre kullanımda 1-5 MU/gün dozlar genel olarak iyi tolere edilir.^{2,3} Bu dozlarda doz azaltılmasını gerektiren yan etkiler hastaların %10-15' inde görülürken, hastaların %1-2' sinde şiddetli yan etkiler saptanmıştır.⁵ 6 MU/gün üzerindeki dozlarında interferon alfa tedavisi gören hastalarda ise ciddi yan etki görülme sıklığı belirgin derecede artmaktadır.⁶ Alfa interferon tedavisi sırasında rastlanılan yan etkiler başlıca erken ve geç yan etkiler olarak

2 grupta değerlendirilebilir.

A. Erken yan etkiler

Erken yan etkiler tedavinin ilk günlerinde ortaya çıkar, sık görülürler, genellikle doz değişikliği gerektirmezler ve tedavinin sürdürülmesi için bir problem oluşturmazlar. Olguların %40-85'inde halsizlik, titreme ile başlayan ateş, myalji, artralji, başağrısı ile kendini gösteren grip benzeri yan etkiler görülür. Ateş 39 dereceyi bulabilir. Bazı olgularda tabloya bulantı, kusma, diare ve kramp tarzında karın ağrısı eklenir. Enjeksiyondan 1-6 saat sonra ortaya çıkarlar ve 12 saat içinde gerilerler. Grip benzeri yan etkilerin IL-6, IFN-gama ve prostoglandinler gibi inflamatuvar sitokinlerin düzeyindeki geçici artışa bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bunun yanında interferonun hipotalamus üzerine direk santral etki gösteriyor olması da mümkündür. Erken yan etkiler tedavinin ilk haftalarında çok şiddetli olabilmekle birlikte ilk 3 ay içinde giderek azalarak ortadan kaybolurlar ve bu nedenle genellikle tedavi şemalarında değişikliğe neden olmazlar. Ancak bazı hastalarda özellikle de tedavi öncesi yeterli bilgilendirme yapılmamışsa tedavi tolerasyonunu ve uyumunu bozabilirler ve sonuç olarak tedavide planlanan doz veya süreyi etkileyebilirler. 20 MU/gün üzerindeki dozlarda ise erken yan etkiler yüksek ateş, hipotansiyon, siyanoz, konfüzyon ve delirium ile son derece şiddetli ve hatta hayatı tehdit eden yan etkiler şeklinde görülebilir.^{4,11}

Erken yan etkilerin hasta tarafından daha iyi tolere edilmesini sağlamak için tedavi öncesinde hastanın bilgilendirilmesi son derece önemlidir. İlk enjeksiyonlarda belirtiler çok şiddetli olacağından hastaların bu dönemde yatırılarak tedavi edilmesi uygundur. Genellikle bu yan etkiler tedavi süresinde zaman içinde genellikle 3 ay içinde azalma gösterse de hasta eğitimi, interferon doz ve uygulanma süresinin en iyi şekilde ayarlanması, asetaminofen ve nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlarla birlikte kullanım hastanın tedaviye uyumunu arttıracak ve tedaviden optimum sonuç alınmasını sağlayacaktır. Grip benzeri yan etkiler asetaminofenle hafifletilebildiğinden asetaminofen ilk enjeksiyonla birlikte verilmelidir. Gerekirse 4 saatte bir tekrarlanabilir. Asetaminofene rağmen yan etkilerin hafifletilememesi durumunda naproxen, ibuprofen gibi NSAİ ilaçlar kullanılabilir. Grip benzeri yan etkileri en aza indirmenin bir yolu enjeksiyonların akşam saatlerinde uygulanması ve bu şekilde belirtilerin çoğunun hastanın uyuduğu saatlere denk getirilmesidir. Tüm bu önlemlere rağmen yan etkiler çok şiddetli olarak devam ediyorsa dozun %25-%50'sine azaltılması ve yan etkiler kontrol altına alındıktan sonra hastanın tolere ettiği doza çıkılması önerilir. Özellikle yüksek dozlarda interferon tedavisi planlanıyorsa tedaviye düşük dozla başlayıp zaman içinde interferon dozunu arttırmak tedavinin daha iyi tolere edilmesini sağlamaktadır.^{4,6,7} Erken yan etkiler tedavinin kesilmesini takiben ortadan kalkacaktır ancak bu birkaç haftayı alabilir.

B. Geç yan etkiler

Geç yan etkiler tedaviye başladıktan 1-2 hafta sonra görülmeye başlarlar, daha nadirdirler ancak saptanmaları ve kontrol altına alınmaları daha zordur. Doz azaltılmasını veya tedavinin sonlandırılmasını gerektirebilirler. Genel olarak tedavinin kesilmesi ile geri dönüşümü yan etkiler olmakla birlikte bazen geri dönüşümü olmayan yan etkiler de görülebilir.^{4,6}

Geç Sistemik Yan Etkiler

Geç sistemik yan etkiler genel olarak erken yan etkilerin bir uzantısı gibidir. Tedavinin 2-6

haftasında ortaya çıkarlar. Hastalarda halsizlik, myalji, ateş, baş ağrısı görülür. Ateş ilk haftalardaki kadar yüksek değildir. Hastalarda sürekli yorgunluk, bitkinlik hali gelişebilir ve bu hastalar tarafından tedavinin sonlandırılma isteğinin en önemli nedenini oluşturur. Tedavi kesildikten veya doz azaltıldıktan 2-3 hafta sonra düzelir.^{4,6,8,9,12} Hastalarda iştahsızlık ve buna bağlı kilo kaybı görülebilir. Altı ay süren tedavilerde 2-5 kilogram arasında değişen kilo kaybı olabilir. Hastalarda uykusuzluk gelişebilir, Uykusuzluk için hipnotikler verilebilir. Bu hastalarda interferon enjeksiyon saatinin günün erken saatlerine alınması da faydalı olabilir. Libido azalması yine interferon tedavisinin geç yan etkisi olarak karşımıza çıkabilir.^{4,6,8,11}

Laboratuvar Değişiklikler

Alfa interferon tedavisinin hematopoetik progenitör hücreler üzerindeki antiproliferatif etkisi sonucunda myelosupresif yan etkileri ortaya çıkmaktadır. Eritrosit, granulosit ve trombosit sayılarında interferon tedavisi sırasında sıklıkla azalma görülmektedir.⁴⁻¹¹ Bu değerlerde azalma genellikle hafif düzeyde olup hastanın tedavi öncesi değerleri normal sınırlardaysa genellikle tedaviyi etkilememektedir. Şiddetli anemi, nötropeni veya trombositopeni son derece nadirdir. Interferon tedavisinde hemoglobin ve hematokrit değerlerinde 3 ay içinde stabilize olan düşüşler sık olarak görülmektedir, 4-6 ay devam eden tedavilerde Hb değerlerinde %2-5 arasında değişen azalmalar görülmektedir. Hastaların %1 inde ise tedavi öncesi değerlerin %20' sinden fazla düşüş gözlenmektedir. Hemoglobin değerlerindeki düşüş doz azaltılması veya tedavinin sonlandırılmasını takiben normale dönmektedir.⁶

Olguların %50'sinde tedavi sırasında lökosit veya trombosit düzeylerinde azalma saptanmaktadır ancak tedavinin sonlandırılması trombosit sayısı $75.000/\text{mm}^3$, lökosit sayısı ise $1500/\text{mm}^3$ altına düşmedikçe gerekmemektedir.⁷

Interferon tedavisinin serum lipidlerini de etkilediği gösterilmiştir. Tedavi sırasında serum trigliserid düzeylerinde artış hastaların %35'inde gözlenmektedir. Özellikle kutanöz T hücreli lenfoma gibi hastalıkların tedavisinde retinoidlerle kombine olarak kullanıldığında daha sık gözlenen bu etki de reversibl olup tedavinin kesilmesinden sonra normale dönmektedir.⁶

Alfa interferon tedavisi sırasında serum aminotransferaz düzeylerinde artış gözlenebilir. Genellikle bu yükselmeler hafif yükselmeler olup tedavinin sürdürülmesi ile normale döner. Ancak dekompanse karaciğer hastalığı olanlarda interferon tedavisi ile asitfe artış, karaciğer yetmezliği ve ölüm görülebilir.^{6,9,10}

Interferon tedavisinin böbrek üzerine yan etkileri hafiftir. Tedavinin ilk günleri ateşe de bağlı olabilecek asemptomatik hafif proteinüri görülebilir. Nefrotik sendrom ve ciddi böbrek hasarı interferon tedavisi sırasında son derece nadir olarak görülmektedir.^{6,13}

Nöropsikiyatrik Yan Etkiler

Nöropsikiyatrik yan etkiler problem yaratan ve önceden tahmin edilemeyen yan etkilerdir. Uzun süreli düşük doz interferon tedavisi sırasında psikiyatrik yan etkiler hastaların %20'sinden azında görülürler ancak gelişikleri zaman interferon tedavisinde doz azaltılmasının veya

tedavinin sonlandırılmasının en sık nedenini oluşturur.⁴ Nöropsikiyatrik yan etkiler interferon tedavisi başladıktan birkaç hafta sonra ortaya çıkar ve apati, sinirlilik ve anksiyeteden, depresyon ve deliriuma kadar değişen oldukça geniş bir spektrum gösterebilir.^{8,14,16} Bu yan etkiler özellikle yaşlı hastalarda daha sık görülmekte ve dozla ilişkili olarak artış göstermektedir.¹⁴

Hastalarda unutkanlık, konsantrasyon bozukluğu, hesap yapma, problem çözme gibi bilişsel işlevlerde bozulma görülebilir.^{10,14,16} Özellikle öğrenciler ve akademisyenlerde bu yan etkilerin problem yaratabileceği unutulmamalı ve hastalar bu olası yan etkiler yönünden tedavi öncesinde mutlaka bilgilendirilmelidir.

Anksiyete ve sinirlilik genellikle tedavinin 2.-3. ayında ortaya çıkar. Belirtiler giderek artan şekilde ortaya çıkar ve hasta bu durumu genellikle tedaviyle bağdaştırmaz. Sorun kendini işyerinde yaşanan bir problem veya yakın çevreden kişilerle ilişkilerin bozulması şeklinde gösterebilir. Hastalar ufak olaylara aşırı reaksiyon gösterirler ve kendilerini kontrol edemeden kaynaklanan suçluluk duygusu içindedirler. Bu bulgular hastanın rutin kontrolü sırasında farkedilmeyebilir ve hastanın sosyal ya da iş yaşantısı ciddi boyutta etkilenene kadar anlaşılabilir. Bu yüzden anksiyete ve sinirlilik bulguları her kontrolde rutin olarak sorgulanmalıdır. Tedavi öncesinde de hasta ve özellikle de hasta yakınları bu olası yan etki hakkında bilgilendirilmelidir.⁴

Depresyon hastaların %5-10'unda genellikle tedavinin 2.-3. ayında ortaya çıkar. Hastalarda duygulanım bozukluğu kendini daha çok önceden tahmin edilemez ve kontrol edilemez ağlama nöbetleri şeklinde gösterir. Hastanın karşılaştığı durumla orantılı olmayan ve çevreden hayretle karşılanabilecek bir duygulanım bozukluğu vardır. Hasta televizyonda haberleri seyredemez veya gazete okuyamaz durumda olabilir. Psikiyatrik yan etkilerin içinde daha şiddetli olarak ağır depresyon, intihar düşünceleri veya girişimi, ajitasyon, paranoya, bilinç bulanıklığı ve delirium tablosu görülebilir. Genel olarak nöropsikiyatrik yan etkiler daha önceden psikiyatrik problemi olmayan kişilerde de görülebilmekle birlikte intihar eğilimi ve delirium tablosu genellikle önceden santral sinir sistemi hastalığı veya beyin travması geçirmiş kişilerde görülmektedir.^{4,8,14-16}

Alkol veya ilaç bağımlılığı olan kişiler psikiyatrik yan etkiler açısından özel bir risk grubu oluşturur. Tedavi sırasında genellikle tedavinin ileri dönemlerinde bu hastalarda zamanında başarı ile bıraktıkları eski alışkanlıklarına dönme yönünde şiddetli bir arzu, madde bağımlılığının tekrar başlayacağına yönelik korku, veya tekrar başlama görülebilmektedir. Bu aşırı istek genellikle doz azaltılması veya tedavinin kesilmesi ile düzelmektedir. Tedaviye başlamadan hastaların bu yönden de değerlendirilmesi önem taşımaktadır.⁴

İnferonların kan beyin bariyerini geçmediği kabul edilmektedir ve psikiyatrik yan etkilere tam olarak hangi mekanizma ile neden olduğu belirlenememiştir.¹⁴ Nöropsikiyatrik yan etkilerin tedavi sonrasında düzeleceğinin bilinmesi hastanın tedaviye uyumunu artırabilir. Depresyon ve deliriumda dozu azaltmak veya tedaviyi kesmek gereklidir. Trisiklik antidepresan, SSRI, naloxane ve anksiyolitik tedavilerle doz azaltılmasına gidilmeden psikiyatrik yan etkilerin giderilmesine yönelik çalışmalar vardır ancak henüz kesin sonuçlar elde edilmemiştir.^{14,16} İnterferon tedavisi sırasında nadir olarak nöropati ve konvülsyon gibi nörolojik yan etkiler bildirilmiştir.^{6,17} Elektroensefalografik çalışmalarda yavaş dalga aktivitesinde artış görülmektedir.

Genellikle hafif olan bu bulgular bazı hastalarda şiddetli olarak görülebilmektedir. Konvülsyonlar hastaların %1.3'ünde görülmekte ve tedavinin sonlandırılmasını takiben ortadan kalkmakta ve uzun süreli antikonvülsan tedavi gerektirmemektedir. Nadir olarak özellikle malign hastalık nedeni ile interferon tedavisi gören yaşlı hastalarda kortikal körlük gibi nörolojik yan etkiler bildirilmiştir. Myastenia gravisli olgularda interferon tedavisinin myastenik krizlere neden olduğu ve semptomları arttırdığı bildirilmektedir.⁶

Otoantikör İndüksiyonu

Alfa interferon tedavisinde interferonların immunomodulatör etkilerine bağlı olarak otoantikör sentezinin indüklenmesi ve otoimmün hastalık gelişimi gözlenebilir. En sık gözlenen antikörler antitiroid ve antinükleer antikördür.^{4,7,10,18} Otoantikör pozitifliği saptanan hastaların büyük çoğunluğunda otoimmün hastalıkların klinik bulguları gözlenmez. En sık gözlenen otoimmün hastalık otoimmün tiroidittir ve kendini hipotiroidi veya hipertiroidi olarak gösterir. Interferon tedavisi alan hastalarda %5-10 arasında değişen oranlarda hipotiroidi veya hipertiroidi geliştiği bildirilmektedir. Tiroid disfonksiyonu gelişimi için herhangi bir risk faktörü belirlenememiştir. Genellikle geri dönüşümlü bir yan etki olmasına rağmen nadir olarak hipotiroidi veya hipertiroidi tedavinin sonlandırılması ile geri dönüşümlü olmayabilir. Tedaviyi disfonksiyon farkedilir farkedilmez erken dönemde kesmek hastalığın şiddetini azaltabilir.^{4,6,10,11,18}

Interferon tedavisinde tiroid hastalığı özellikle önemli olmakla birlikte otoimmün diabet, trombositopeni, hemolitik anemi, romatoid artrit, SLE, dermatomyozit, otoimmün hepatit ve primer bilier siroz bildirilen diğer otoimmün hastalıklardır.^{6,7,18,22}

Dermatolojik Yan Etkiler

Interferonların dermatolojik yan etkileri içinde en sık görülen enjeksiyon bölgelerinde lokal deri reaksiyonlardır. Lokal deri reaksiyonları olgularda enjeksiyon bölgesinde haftalar içinde gerileyen hafif eritem, ağrı ve indurasyon şeklinde karşımıza çıkar.^{2,3,7,23} Enjeksiyon bölgesini her seferinde değiştirmek faydalı olabilir. Nadir olarak nekrotik deri lezyonlarının geliştiği de görülmektedir. Nekrotik deri lezyonları rekombinant IFN- β tedavisi sırasında rekombinant IFN- α tedavisine göre daha sık gelişmektedir.^{2,7}

Uzun süreli interferon tedavisi alan hastaların %30'unda genellikle tedavinin başlamasından 3 ay sonra telogen effluvium gelişebilir. Sık olarak görülmekle birlikte geri dönüşümlüdür, interferon kesildikten 1-3 ay sonra düzelle olur.²³

Interferonların diğer bir dermatolojik yan etkisi psoriasisin aktivasyonu veya de novo olarak tedavi sırasında oluşmasıdır.²⁴⁻²⁸ Aslında interferonların dermatolojide ilk kullanılmaya başlandıkları yıllarda keratinositler üzerinde antiproliferatif etkileri gözönüne alınarak psoriasis tedavisinde etkili olabilecekleri düşünülmüş ve bu yönde çalışmalar başlatılmıştır. Ancak kısa sürede interferon tedavisi ile psoriasisde aktivasyon geliştiği anlaşılmıştır. Psoriasis aktivasyonu 3 tip interferonla da ortaya çıkarken de novo olarak interferon tedavisi sırasında psoriasis gelişimi sadece interferon alfa tedavisi alan olgularda bildirilmiştir. Liken planus da psoriasis gibi interferon tedavisi sırasında de novo olarak ortaya çıkabilir veya önceki lezyonlar şiddetlenebilir.²³

İnterferonların diğer dermatolojik yan etkileri arasında pruritus, eritema multiforme, sarkoidoz, vitiligo, pemfigus vulgaris ve leprali olgularda eritema nodosum leprozum reaksiyonu sayılabilir.^{23,29-35} Vitiligo büyük ihtimalle otoimmünitenin indüklenmesi sonucu gelişmektedir.

Renal Etkiler

Kronik hepatit C enfeksiyonu nedeni ile interferon tedavisi alan hastalarda interstisyel nefrit, nefrotik sendrom ve akut böbrek yetmezliği gelişimi bildirilmiştir.^{2,6,13} Ancak hemodializ hastaları tarafından iyi tolere edilmektedir. Transplantasyon interferon tedavisi için klasik bir kontrendikasyondur. İnterferona bağlı gelişen immunstimulasyon graft atılımını indükleyebilir. Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda interferon tedavisi %60 oranında graft rejeksiyonuna neden olmaktadır. Karaciğer transplantlarında da %30 oranında rejeksiyon görülmüştür.¹¹

Kardiyovasküler Bozukluklar

İnterferon tedavisi sırasında nadir olarak aritmi, iskemik kalp hastalığı ve kardiyomyopati bildirilmiştir. Özellikle tedavi öncesi kardiyovasküler bozukluğu olan hastaların interferon tedavisi sırasında düzenli takibi gereklidir. İnterferonların direk kardiyak etkisi olmasa da ateşe neden olduklarından hiperdinamik durum oluşturur ve bu şekilde angina, aritmi, kalp yetmezliği gibi kardiyak rahatsızlığı olanlarda yakın takip gerektirirler.²

Ofthalmolojik Yan Etkiler

İnterferon tedavisi alan 63 hastadan oluşan prospektif bir çalışmada hastaların %57'sinde retinal hemoraji veya cotton wool spots gelişimi saptanmış olup, bu bulguların özellikle diabetli veya hipertansiyonu olan hastalarda daha sık görüldüğüne dikkat çekilmiştir.³⁶ Retinal komplikasyonların çoğu asemptomatik olup görme keskinliğinde azalmaya neden olmamakta, tedavinin kesilmesiyle de normale dönmektedir.

Ancak interferon tedavisi sırasında akut görme kaybı da gelişebilmektedir. Çeşitli hastalıklar nedeniyle interferon tedavisi gören olgularda kapiller nonperfüzyona bağlı retinal iskemik, arteriolar oklüzyon ve hemoraji bildirilmiştir. Anterior iskemik optik nöropati de interferon tedavisinin komplikasyonu olarak karşımıza çıkabilir. Alfa interferon tedavisi sırasında gözlenen oftalmolojik hasarın mekanizması bilinmemekle birlikte küçük arteriollerde vaskülitte bağlı olabileceği düşünülmektedir.³⁶⁻³⁹

İşitme Kaybı

İnterferon tedavisi sırasında tinnitus ve ani işitme kaybı görülebilir. Tedavinin başlamasından aylar sonra görülen bu yan etkiler tedavinin kesilmesinden sonraki 2 hafta içinde gerilemiştir. Bu yan etkinin de ani görme kaybı gibi küçük damar vaskülitli veya vazospazm nedeni ile olduğu düşünülmektedir.⁶

Pnömoni

İnterferon tedavisi alan hastalarda pulmoner interstisiyel fibrozis gelişimine ait yayınlar vardır. Pnömoni benzeri klinik tablo hastalarda tipik olarak tedavinin başlamasından 8-12 hafta sonra görülmektedir. Genellikle yüksek dozlar veya pulmoner toksisitesi olan ilaçlarla kombine kullanım sonucunda ortaya çıkar. Genellikle tedavinin hemen sonlandırılması ve steroid tedavisi ile düzelmeye saptanmıştır ancak fatal algular da bildirilmiştir.⁶

Alfa İnterferon Antikorları

Tedavi sırasında hastaların %10'unda alfa interferona karşı antikor geliştiği gösterilmiştir. Antiinterferon antikorları nötralizan veya nonnötralizan olabilir. Genel olarak nötralizan antikorlar tedavinin ilk 3 ayı içinde ortaya çıkarlar ve bazı hastalarda tedaviye cevapsızlıktan sorumlu olabilirler. İnterferon antikoru saptanan hastaların yaklaşık %50'sinde nötralizan aktivite saptanmış ve bu hastaların %20'sinde klinik cevapsızlık bildirilmiştir. Nonnötralizan antikorların ise klinik önemi belirlenmemiştir. İnterferon antikoru gelişimi özellikle rekombinant interferon alfa-2a kullanımında diğer rekombinant antikorlara göre daha sık görülmektedir. Doğal ve lenfoblastoid interferonlarda ise antikor gelişimi en azdır.⁶

İlaç Etkileşimleri

İnterferonların çok fazla ilaç etkileşimi yoktur. Teofilin klirensini azalttıkları bildirilmiştir. Sitokrom P 450 aktivitesini azaltabilecekleri de gösterilmiştir. Bunun klinik önemi henüz bilinmemekle birlikte bu yolla metabolize olan ilaçlar kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. İnterferonları diğer ilaçlarla kombine kullanırken asıl göz önüne alınması gereken durum myelosupresif, hepatotoksik, kardiyotoksik ve nörotoksik etkili ilaçlarla birlikte kullanıldığında interferonların yan etkilerinin şiddetlenmesidir. Metotreksat, busulfan ve siklofosfamid gibi pulmoner ve kardiyak toksisitesi olan ilaçlar bu açıdan önemlidir. Myelosupresif etkili ilaçlarla birlikte kullanıldığında hematolojik etkilerin ciddi boyuta gelebileceği unutulmamalıdır.

Hasta Takibi

İnterferon tedavisi öncesinde hastalar çok iyi değerlendirilmeli ve interferon yan etkileri için risk faktörü bulunan hastalarda interferon tedavisinden kaçınılmalıdır. Özellikle kronik hastalıklarda tedaviye cevap veren ancak tedavi kesilmesinden sonra relaps görülen hastalarda uzun süreli kullanıma bağlı oluşabilecek yan etkiler konusunda dikkatli olunmalıdır. İnterferon tedavisi öncesinde ve tedavi süresince düzenli olarak yapılması önerilen tetkikler Tablo 2'de gösterilmiştir.³

Tablo 2. İnterferon Tedavisi Alan Hastalarda Yapılması Önerilen Tetkikler

Tedaviye başlarken
■ Tam kan sayımı.
■ Kan biokimya tetkiki
■ Tam idrar tetkiki
■ Kardiyolojik problemi olan hastalarda EKG
■ Protrombin/parsiyel tromboplastin zamanı
■ Tiroid fonksiyon testleri
Tedavi süresince
■ İlk 2 ay ayda 2 kez sonra ayda bir tam kan sayımı
■ Ayda bir kan biokimya tetkiki, tam idrar tetkiki
■ 3 ayda bir tiroid fonksiyon testleri
■ Psikiyatrik yan etkiler yönünden yakın takip

Kontrendikasyonlar

Alfa interferon tedavisi için kontrendikasyonlar ilacın bilinen yan etkilerine dayandırılarak oluşturulan kontrendikasyonlardır (3) ve genel olarak relatif kontrendikasyonlardır (Tablo 3).

Tablo 3. İnterferon Tedavisi İçin Kontrendikasyonlar

Kontrendikasyon
Kullanılan interferona veya enjeksiyon komponentlerine karşı aşırı duyarlılık
Dikkatli kullanılması gereken durumlar
■ Depresyon
■ Myelosupresyon
■ Karaciğer yetmezliği
■ Otoimmün hastalık
■ Tiroid disfonksiyonu
■ Kardiyovasküler hastalık
■ Transplant hastaları
■ Konvulzyon
■ Ketoasidoz eğilimli DM
■ Koagulasyon bozukluğu
■ Kronik obstrüktif AC hastalığı

İnterferon gebelikte kullanım açısından FDA C kategorisinde yer almaktadır. Hayvan çalışmalarında teratojenik etki gösterilmemiş olmasına rağmen abortif etkisinin olabildiği gösterilmiştir. Bu nedenle hamile kalmayı isteyen kadın hastalarda interferon tedavisinin kesilmesi önerilir. Anne sütüne geçip geçmediği tam olarak bilinmediğinden bu dönemde de kullanılmaması önerilir.⁷

Günümüzde interferonların intraselüler etkilerinin daha iyi anlaşılmasına yönelik çalışmalar devam etmektedir. İlacın etki ve yan etkilerinin oluşum mekanizmalarının aydınlatılmasıyla etkili ancak daha güvenilir interferonların sentezi mümkün olabilecektir.

Kaynaklar

1. Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *Proc R Soc Lond* 1957; 147: 258-73.
2. Stadler R. Interferons in dermatology. *Dermatologic therapy* 1998; 16: 377-398.
3. Hurd DS, Conte ET. Practical uses of the interferons in dermatology. *Int J Dermatol* 1998; 37: 881-896.
4. Renault PF, Hoofnagle JH. Side effects of alpha interferon. *Semin Liver Dis*. 1989;9: 273-7. Review.
5. Poynard T, Leroy V, Cohard M, Thevenot T, Mathurin P, Opolon P, Zarski JP. Meta-analysis of Interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration. *Hepatology* 1996; 24: 778-789.
6. Dushenko G. Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1997; 26(3 Suppl 1):112S-121S.
7. Walther EU, Hohlfeld R. Multiple sclerosis. Side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology* 1999; 53: 1622-1627.
8. Weiss K. Safety profile of interferon-alpha therapy. *Semin Oncol* 1998;25 (1 Suppl 1):9-13.
9. Kirkwood JM, Bender C, Agarwala S, Tarhini A, Shipe-Spotlwe J, Smelko B, Donnelly S, Stover L. Mechanisms and management of toxicities associated with high-dose interferon alfa-2b therapy. *J Clin Oncol* 2002 ;20:3703-18.
10. Schachter J, Brenner B, Fenig E, Yahav J, Marshak G, Sulkes A, Gutman H. Toxicity of adjuvant high-dose Interferon-alpha-2b in patients with cutaneous melanoma at high risk of recurrence. *Oncol Rep* 1999;6:1389-93
11. Fontaine H, Pol S. Side effects of interferon-alpha in treating hepatitis C virus infection. *Transplant Proc*. 2001;33:2327-9.
12. Malik UR, Makower DF, Wadler S. Interferon-mediated fatigue. *Cancer* 2001;2 (6 Suppl):1664-8.
13. Roeloffzen WW, Haspers GA, De Vries EG, Navis GJ. Renal failure after treatment with interferon alpha 2b. *Anticancer Res* 2002;22:1929-31.
14. Trask PC, Esper P, Riba M, Redman B. Psychiatric side effects of Interferon therapy: prevalence, proposed mechanisms, and future directions. *J Clin Oncol*. 2000;18:2316-26.
15. Valentine AD, Meyers CA, Kling MA, Richelson E, Hauser P. Mood and cognitive side effects of interferon-alpha therapy. *Semin Oncol* 1998;25 (1 Suppl 1):39-47.
16. Schafer M, Messer T, Wegner U, Schmid-Wendtner MH, Volkenandt M. Psychiatric side effects during adjuvant therapy with interferon-alpha in patients with malignant melanoma. Clinical evaluation as well as diagnostic and therapeutic possibilities. *Hautarzt* 1999;50:654-8.
17. Legroux-Crespel E, Lafaye S, Mahe E, Picard-Dahan C, Crickx B, Sassolas B, Descamps V. Seizures during Interferon alpha therapy: three cases in dermatology. *Ann Dermatol Venereol*. 2003;130:202-4.
18. Raanani P, Ben-Bassat I. Immune-mediated complications during interferon therapy in hematological patients. *Acta Haematol* 2002;107:133-44.
19. Schilling PJ, et al. Development of SLE after interferon therapy. *Cancer* 1991; 68: 1536-1537.
20. Tolaymat A, et al. SLE in a child receiving long term interferon therapy. *J Pediatr* 1992; 120: 429-432.
21. Morris LF, Lemak NA, Arnett FC Jr, Jordan RE, Duvic M. Systemic lupus erythematosus diagnosed during interferon alfa therapy. *South Med J* 1996; 89:810-4.
22. Dietrich LL, Bridges AJ, Albertini MR. Dermatomyositis after interferon alpha treatment. *Med Oncol*. 2000;17:64-9.
23. Chang LW, Liranzo M, Bergfeld WF. Cutaneous side effects associated with interferon-alpha therapy: a review. *Cutis*. 1995;56:144.
24. Kusec R, Ostajic S, Planinc-Peraica A, Minigo H, Jaksic B. Exacerbation of psoriasis after treatment with alpha-interferon. *Dermatologica*. 1990;181:170.
25. Pauluzzi P, Kokelj F, Perkan V, Pozzato G, Moretti M. Psoriasis exacerbation induced by interferon-alpha. Report of two cases. *Acta Derm Venereol*. 1993; 73:395.
26. Downs AM, Dunnill MG. Exacerbation of psoriasis by interferon-alpha therapy for hepatitis C. *Clin Exp Dermatol*. 2000; 25:351-2.
27. Georgetown MJ, Yarze JC, Lalos AT, Webster GF, Martin P. Exacerbation of psoriasis due to Interferon-alpha treatment of chronic active hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 1993; 88:1756-8.
28. Wolfe JT, Singh A, Lessin SR, Jaworsky C, Rook AH. De novo development of psoriatic plaques in patients receiving Interferon alfa for treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 1995; 32(5 Pt 2):887-93.
29. Yavorkovsky LL, Camum G, Bruce S, McCarthy PL Jr. Cutaneous sarcoidosis in a patient with Philadelphia-positive chronic myelogenous leukemia treated with interferon-alpha. *Am J Hematol*. 1998; 58:80-1.
30. Ramseur WL, Richards F 2nd, Duggan DB. A case of fatal pemphigus vulgaris in association with beta interferon and Interleukin-2 therapy. *Cancer*. 1989; 63: 2005-7.
31. Marinho RT, Johnson NW, Fatela NM, Sereja F5, Gloria H, Raimundo MO, Velosa JF, Ramalho FJ, Moura MC. Oropharyngeal pemphigus in a patient with chronic hepatitis C during interferon alpha-2a therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001; 13: 869-72.
32. Nizeki H, Inamoto N, Nakamura K, Tsuchimoto K, Hashimoto T, Nishikawa T. A case of pemphigus foliaceus after interferon alpha-2a therapy. *Dermatology*. 1994;189 Suppl 1:129-30.
33. Kirsner RS, Anhalt GJ, Kerdel FA. Treatment with alpha interferon associated with the development of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol*. 1995; 132: 474-8.

34. Nouri K, Busso M, Machler BC. Vitiligo associated with alpha-interferon in a patient with chronic active hepatitis C. *Cutis*. 1997; 60: 289-90.
35. Simsek H, Savas C, Akkiz H, Telatar H. Interferon-induced vitiligo in a patient with chronic viral hepatitis C infection. *Dermatology*. 1996; 193:65-6.
36. Kawano T, Shigehira M, Uto H, Nakama T, Kato J, Hayashi K, Maruyama T, et al. Retinal complications during interferon therapy for chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 309-313.
37. Feigl B, Faschinger C, Soyer P. Melanoma-associated retinopathy versus abnormal retinal function due to interferon-alpha/isotretinoin therapy in cutaneous malignant melanoma. *Ophthalmologica*. 2000;214:271-6.
38. Hejny C, Sternberg P, Lawson DH, Grelner K, Aaberg TM Jr. Retinopathy associated with high-dose interferon alfa-2b therapy. *Am J Ophthalmol* 2001;131:782-7.
39. Hayasaka S, Nagaki Y, Matsumoto M, Sato S. Interferon associated retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1998;82:323-5.

YEREL STEROİDLER

Doç. Dr. Güliz İkizoğlu

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Yerel olarak kullanılan ilk glukokortikoid olan hidrokortizon, veya o zamanki adı ile bileşik F, 1952 yılında Sulzberger ve Witten tarafından tanıtılmıştır. Daha sonra halka yapısının veya yan zincirlerin değiştirilmesi ile, örneğin 9 pozisyonunda flor eklenmesi, ilk iki karbon atomunun arasına doymamış bir bağ eklenmesi ve özellikle 21 pozisyonunda olmak üzere eklenen yan zincirlerle üretilen daha güçlü ürünler bunu izlemiştir.^{1,2,3}

Günümüzde kullanılmakta olan yerel steroid preparatlarının güçleri farklılık göstermektedir.² Steroidlerin güç ve eşdeğer güçlerinin araştırılması için mükemmel test tekniği henüz geliştirilmemiş olmakla birlikte, uygulamadan sonra ortaya çıkan geçici vazokonstrüksiyonun süresi ve miktar, yerel steroidlerin etki gücü tayininde kullanılan bir kriterdir.¹ Ancak kişisel ve gözlemciler arasındaki farklılıklar nedeniyle çok güvenilir bir yöntem değildir.⁴ Bu nedenle etki gücünün belirlenmesinde psoriasis gibi klinik modellerin yanı sıra deneysel olarak oluşturulmuş allerjik kontakt dermatit veya iritan dermatitin (kerosen veya kroton yağı ile) supresyonu ve histaminle indüklenen kabaklığın çapındaki azalmanın tayini gibi kriterler de kullanılır.^{2,4}

Steroidler vazokonstrüksiyon yapıcı etkilerine göre sınıflandırıldıklarında İngiliz sisteminde 4, Amerikan sisteminde ise 7 grup bulunur.^{1,2,3}

Steroidler molekül yapılarına göre florlu ve florsuz olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Florlu steroidlerde güçü arttırmak için kimyasal bir değişiklik yapılmıştır. Bir steroidin gücü, hedef hücrede aktiviteyi arttıran ve inaktif metabolitlere yıkımı azaltan 9 α pozisyonunda halojenizasyonla artırılabilir. Ancak bilişğin halojenizasyonu, mineralokortikoid etkiyi de artırarak sistemik yan etkilerde artmaya neden olur. 16 pozisyonunda hidroksid veya metil grubu eklenmesiyle mineralokortikoid etki artmaksızın etkinlik artırılabilir.²

Glukokortikoid molekülünün yapısından bağımsız olan bazı faktörler de güç üzerinde etkilidir. Belli bir zamanda salınan steroid miktarı üzerinde etkili olduklarından, taşıyıcılar oldukça önemlidir. Yerel steroidler birçok farklı taşıyıcı içinde sunulmaktadır. Merhemler gibi okluzif taşıyıcılar, yağ ve vazelinin suda çözünmeyen bileşikleri olup, stratum korneumun hidrasyonunu arttırmak yoluyla molekülün emilimini arttırdıklarından, glukokortikoid etkilerini güçlendirirler ve bu nedenle sıklıkla en etkili formülasyonlardır.^{2,5}

Kremler su içinde yağ süspansiyonlardır. Merhemlerden daha az yağlıdır ancak deriyi onlar kadar nemlendiremezler. Birçok hasta kremlerin uygulamasını daha kolay ve kozmetik açıdan daha kabul edilir bulmaktadır. Ancak kremlerde bulunan kıvam arttırıcılar ve koruyucular, bazı hastalarda allerjik reaksiyonlara neden olabilir.²

Losyonlar su içinde yağ süspansiyonları olup kremlere benzerler. Steroidleri çözen ve deriye kolayca yayılmalarını sağlayan ajanlar içerirler. Solüsyonlarda yağ bulunmaz, su, alkol ve propilen glikol içerirler. Jeller oda ısısında katı, deriyle temasta eriyen bileşiklerdir. Losyonlar, solüsyonlar ve jellerin penetrasyonu merhemlerden az olmakla birlikte, saçlı deri gibi kılı

bölgelerin tedavisinde yağlı bir görüntü rahatsız edici olduğundan, merhemlerden daha uygun seçeneklerdir.²

Yerel steroidlerin içine eklenen bazı maddeler steroidin emilimi ve etki gücü üzerinde etkilidir. Steroidleri taşıyıcı içinde çözmekte en sık kullanılan ajanlardan biri olan propilen glikol, birçok yerel steroid preparatında bulunur. Genel olarak yüksek propilen glikol miktarı içerenler daha güçlü steroidlerdir.^{2,6} Salisilik asitin de yerel steroidlerin emilim ve etki gücünü arttırdığı gösterilmiştir. Krochman ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada %2 salisilik asit kombinasyonu ile hidrokortizon-17-valerat kremin emiliminde 3 kat artma saptanırken, kamfor-mentol-fenol, %5 LCD ve %10 üre ile emilimin etkilenmediği görülmüştür. Polano ve Polec, triamsinolon asetonid kremin emiliminin de salisilik asit varlığında arttığını göstermişlerdir. Krochman ve arkadaşlarının çalışmalarında ürenin farklı steroidler üzerinde farklı etkileri olduğu gösterilmiştir. Triamsinolon asetonid kremin emilimi, %10 üre ile karıştırıldığında iki katına çıkarken, flusinonid krem %10 üre ile karıştırıldığında hiç emilmemiştir. Ancak, emilimin artması ile steroidin yan etkileri de artabilmektedir. Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksının baskılanması ve deri atrofisi gibi istenmeyen etkiler düşünülerek geliştirilen, mometazon furoat ve salisilik asit karışımından oluşan yeni bir ürünün, bileşenlerinden daha etkili olduğu gösterilmiştir. Mometazonun göreceli güvenirliliği birçok çalışmada gösterildiğinden, bu kombinasyonun belirgin bir toksisiteye yol açmadan ilacın etkinliğini arttıracığı düşünülmektedir.⁶

Birçok deri hastalığında başarıyla kullanılmaları, küçük miktarlarda bile hızla etkili olmaları, kullanım kolaylıkları, kokusuz ve kullanımda ağrısız olmaları, duyarlanmaya nispeten az neden olmaları, uzun süre etkili kalabilmeleri, kullanılan birçok yerel ilaçla uyumlu olmaları, ve deriden emilimle yan etkilerin nadiren ortaya çıkması gibi özellikleri nedeniyle giderek artan sıklıkta kullanılan steroidlerin yol açtığı istenmeyen yan etkiler 1960'lı yıllardan itibaren giderek artan sıklıkta bildirilmeye başlamıştır.^{1,3,4} Yan etkilerin en aza indirilebilmesi için kullanılacak yerel steroidin etki gücü ve bazı, tedavi edilecek hastalığın yerel steroidlere cevap verme oranı, uygulama yapılacak anatomik bölge, lezyon morfolojisi, hastanın yaşı, uygulama metodu gibi bazı önemli noktalar göz önünde tutulmalıdır.⁵

Tablo 1. Yerel Steroid Seçiminde Göz Önüne Alınacak Faktörler⁵

Preperatın tipi (baz ve potens)
■ Lezyonun akut veya kronik olması
■ Hastanın yaşı
■ Tedavi edilecek bölge
■ Lezyonların yaygınlığı
■ Uygulama metodu

Baz: Tablo 2'de yerel steroid bazları gösterilmektedir.

Tablo 2. İlaçların Bazıları⁵

- Merhem
- Krem
- Emülsiyon
- Losyon
- Jel

Okluzif etkisi ve belirgin nemlendirici özelliği nedeniyle içerdikleri steroidlerin daha iyi penetrasyonunu sağlayan merhemler, sıklıkla en etkili formülasyonlardır.⁵ Yağda çözünürlük arttıkça sitoplazmadaki reseptöre bağlanma ve etki gücü artmaktadır.¹ Ayrıca derinin kalın olduğu avuç ve tabanlar için de en uygun form merhemlerdir.² Merhemler inflame deride krem veya jellere oranla daha iyi tolere edilirler.⁴ Ancak yağlı olduklarından kozmetik olarak kabulleri ve hastanın uyum sağlaması zor olabilir. Kozmetik olarak daha kabul edilebilir olan kremler kurutucu olabildikleri gibi, içerdikleri koruyucular iritan olup yanma-batma, hatta allerjik reaksiyonlara yol açabilir. Uygulanmaları ve uyumları merhemlerden iyidir ve sulantılı-sızıntılı akut ekzemalarda tercih edilirler. Yağların krem içindeki emülsiyonları ile kozmetik olarak kabul edilebilir bir yağlayıcı etki elde edilebilir. Emülsiyonlar ince bir film tabaka halinde yayılabilirler, vücudun geniş bir kısmına uygulama gereken durumlarda uygun seçeneklerdir. Kılı bölgelerde merhem ve kremlerin uygulanması zor olduğu için bu bölgelerde jel ve losyonlar daha uygun seçeneklerdir. Yerel steroid seçilirken tedaviye uyumun en kolay sağlanacağı form tercih edilmelidir. Ancak hastanın kabulü ve toleransı göz önüne alınarak ilk tercih dışında da seçimler yapılabilir.⁵

Etki gücü: Yerel steroidlerin etki güçlerine göre sınıflandırılmaları Tablo 3'te gösterilmektedir.

Tablo 3. Yerel steroidlerin etki gücü (Niedner sınıflaması)⁵

Grup 1	Zayıf
Grup 2	Orta güçlü
Grup 3	Güçlü
Grup 4	Çok güçlü

Hidrokortizon en hafif, florlu bir steroid olan klobetazol propionat en güçlü steroiddir. Grup 1 ve 2 için nispeten bir kısıtlama yoktur, ancak Grup 3 ve 4 dikkatli ve kısa süreli kullanılmalı, mümkün olan en kısa sürede de idame için zayıf gruba geçilmelidir.⁵ Çoğu durumda tedaviye güçlü bir preparatla başlanmalı, idame tedavisi ise daha zayıf bir steroid veya %1 hidrokortizonla yapılmalıdır. Hastaların en az %33-50'si orta-düşük etki gücüne sahip yerel steroidlerle tedavi edilebildiklerinden, bu gruplar tedavinin başında mutlaka denenmelidir. Skrotum, kasıklar, aksilla, göz kapakları ve yüzde %1 hidrokortizon gibi daha düşük etki gücüne sahip steroidler kullanılmalıdır.⁴ Sentetik florlu bir steroid olan klobetazol propionat, en güçlü grupta yer alır. İnflamatuvar ve hiperplastik hastalıkların tedavisinde kısa süreli kullanımı uygundur. Diğer yerel steroidlere oranla daha uzun süreli ve hızlı bir cevaba neden olur. Haftada 60 gramdan fazla

ve 14 günden uzun süreli kullanılmaması önerilir. Oklüzyonla kullanılmamalıdır ve 12 yaşın altındaki çocuklara önerilmez.⁴ Ekzemaların çoğu %1 hidrokortizon merhem gibi zayıf steroidlere cevap vermekle birlikte, bazı durumlarda güçlü steroidler gerekebilir ve kısa pulslar şeklinde uygulanırlar, mümkün olan en kısa zamanda zayıf preparata geri dönülür.⁵

Dünyanın farklı bölgelerinde farklı rejimler kullanılmaktadır. Bazı doktorlar güçlü bir steroidi sadece 1 hafta önerirken, diğerleri inflamasyonu baskılamak için 3 hafta güçlü ürüne devam edilmesini önermektedirler. Çocuk hastaların çoğu bu süre içinde tedaviye cevap verirler. Aksi durumlarda başarısızlığın nedenleri araştırılmalıdır. %1 hidrokortizon (Grup 1) merhem kullanımı bebeklerde bile güvenlidir ancak güçlü steroidlerin (Grup 3 ve 4) uzun süreli kullanılması ile deride lokal yan etkiler olarak incelme, striá, atrofi, morarma ve inflame deride geniş alanlara uygulanma durumlarında sistemik emilme sonucunda hipofiz-adrenal aksında baskılanma, gelişme geriliği ve Cushing sendromu görülebileceği unutulmamalıdır. Uygun güç ve sürede steroid kullanımı ile bu yan etkilerin görülmesi oldukça nadirdir.⁵

Yaş: Çocuklarda yerel steroid kullanımında efki kadar güvenlik de önemlidir. Satılan birçok preparat çocuklarda denenmemiştir. Çocuk hastalarda klinik çalışmalar sonucunda kullanımı onaylanan ve ülkemizde kullanılmakta olan yerel steroidler hidrokortizon, klobetazon bütirat, diflukortolon valerat, flufikazon propionat, hidrokortizon bütirat, mometazon furoat, halsinonid ve betametazon dipropionat'dır. Bunun dışında çocuklarda kullanım esasları, büyük ölçüde yetişkin çalışmaları göz önüne alınarak belirlenmiştir.⁷ Çok küçük çocuklarda %1 hidrokortizon genellikle yeterlidir ve bu grupta daha güçlü steroidlerin kullanılması genellikle istenmez. Büyük çocuklar güçlü steroidlerin puls tedavisini bebeklerden daha iyi tolere ederler.⁵ Pediatrik yaş grubunda çok güçlü steroidlerin oklüzyonla kullanılması durumunda 7 gün gibi kısa bir sürede atrofi gelişebileceği düşünülürse oklüzyondan mümkün olduğu kadar kaçınılması gerekir. Daha zayıf grubun iki hafta oklüzyonla uygulanması veya güçlü grubun açık olarak iki hafta kullanılması ile de deride atrofi gelişir.⁷ Çocuklarda yerel steroidler kullanılırken nemlendiricilerle kombine kullanımla kullanılan steroid miktarı azaltılabilir. Devillers ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tedaviye dirençli atopik dermatitte seyreltilmiş steroid içeren nemli kapama tedavisi ile oldukça başarılı sonuçlar alınmıştır.⁸ Lucky ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da günde iki kere uygulanan hidrokortizon tedavisinin, günde bir kere nemlendirici eşliğinde uygulanan hidrokortizon tedavisine üstünlüğünün olmadığı gösterilmiştir.⁹

Tüm bunlar göz önüne alındığında, bebekler ve çocuklarda yerel steroid kullanımı sırasında uyulması gereken kurallar şunlardır:

1. Kullanılacak steroidin gücü ve dozu uygulanacak anatomik bölgeye göre seçilmelidir. Bebeklerde kıvrım alanları, doğal bir oklüzyon sağlarlar. Bu nedenle bez bölgesinde, gerekli olduğunda düşük etki gücüne sahip steroidler kullanılmalıdır. Derinin ince ve nemli olduğu koltuk altı ve kasıklar gibi kıvrım bölgelerinde de özen gösterilmesi gerekir. Gövde ve ekstremitelerde orta etki gücündeki steroidler gereğinde güvenle kullanılabilir.

2. Bebekler ve çocuklarda günde iki kere, 7-14 günlük uygulamalar genellikle yeterlidir.

3. Çok güçlü grubun kullanımından kaçınılmalı, çocuklar ve bebeklerde uzun süreli kullanım gerektğinde sadece zayıf grup kullanılmalıdır. Atopik dermatit gibi şiddetli bir inflamatuvar

dermatozun akut dönemde baskılanması için bazen orta gruptan bir steroid kullanılması gerekebilir. Güçlü grup steroidler psoriasis gibi şiddetli inflamatuvar dermatozlarda ve kısa süreli olarak kullanılabilirler.

4. Cevap yetersizse, alternatif tedaviler düşünülmelidir.⁷

Çocuklarda zayıf etkili bir steroid kısa süreli ve oklüzyon yapılmaksızın uygulanırsa yan etkiler az görülür.^{1,2,10} Ancak bebekler ve küçük çocuklarda deri yüzey alanı/vücut ağırlığı oranları fazla olduğundan ve güçlü steroidleri daha yavaş metabolize ettiklerinden, risk yüksektir. Derileri daha ince olduğundan ve yerel uygulanan ilaçların penetrasyon hızı arttığından, prematüre bebeklerde risk daha da fazladır. Yerel steroidlerin aşırı emilmesi ile endojen kortizol üretimi baskılanabilir ve uzun süreli bir tedaviden sonra tedavinin kesilmesi ile bulantı, anoreksi, postural hipotansiyon ve vasküler kollaps ile karakterize, Addison benzeri bir kriz ortaya çıkabilir. Yerel steroid kullanımını izleyen Addison krizlerine bağlı ölümler bildirilmiştir ve risk çocuklarda daha yüksektir. Eğer baskılanma varsa, Addison krizini önlemek için steroid tedavisi yavaşça kesilmelidir. Yerel steroid kullanımını takiben hipotalamus-hipofiz-adrenal aksında baskılanmanın yanı sıra, büyümede gecikme, Cushing sendromu, glokom ve benin sefalik hipertansiyon gibi sistemik yan etkiler de bu yaş grubunda ortaya çıkabilir.^{2,7,11,12}

Çocuklarda yerel steroidler kullanılırken en çok üzerinde durulan konulardan birisi de ne miktarda ilacın kullanılacağıdır. Yerel steroid tedavisini belirli bir düzene sokmak amacı ile Long ve Finlay tarafından parmak ucu ünitesi (FTU) tekniği önerilmiştir. Bu teknikte krem işaret parmağının parmak ucundan ilk ekleme kadar sıkılır. Bu miktarın iki katı, 1 gram merhem veya kreme eşittir. Tablo 4'te çocuklarda farklı bölgelerde parmak ucu ünitesi birimi ile ne kadar ilaç kullanılacağı gösterilmektedir.⁵

Tablo 4. Yetişkin FTU Olarak Steroid Kullanımı (2FTU=1 gram)⁵

Lokalizasyon	6 ay	1 yaş	5 yaş	10 yaş
Elx2	0.5	0.5	1	2
Kolx2	0.5	1	2	3
Bacakx2	1	1.5	4	5
Ayakx2	0.5	0.5	2	2
Gövde (ön)	1	1.5	3	4
Gövde (arka)	1	1.5	3	4
Yüz ve boyun	0.25	0.5	0.5	1
*Her tedavide total FTU	4.75	7	15.5	21
*Her tedavide gr olarak eşdeğer	2.5	3.5	8	10.5
*Günde 2 kere, 1 hafta süreyle tüm vücut için ortalama miktar (gr olarak)	35	50	100	150

Çocuk hastalarda yerel steroidler kullanılırken FTU hesaplamasının yanı sıra 9'lar kuralı, standart boy ve ağırlık tabloları ve standart vücut yüzey alanı ölçümleri de kullanılabilir.¹³

Lokalizasyon: Yerel steroid uygulamalarında lezyonun lokalize olduğu bölge oldukça önemlidir.

Tablo 5. Yerel Steroid Seçiminde Özel Dikkat Gerektiren Bölgeler⁵

- Yüz
- Göz kapakları
- Göğüs ve uyluklar
- El ve ayaklar
- Kıvrım bölgeleri
- Saçlı deri

Tedavi edilecek ekzemanın lokalizasyonu kullanılacak steroidin bazı ve gücünün kararlaştırılmasında önemlidir. Yüz ve göz kapaklarında lokalize lezyonlarda genellikle %1 hidrokortizon yeterlidir ve daha güçlü bir form nadiren gerekir. Gerektiği durumlarda da, güçlü formun 24 saat kullanılması genellikle yeterlidir ve daha sonra tekrar zayıf forma dönülür. Glukom riski göz önüne alınarak göz çevresine steroid kullanılırken dikkat edilmelidir. Adolesanlarda göğüs ve uyluklar hızlı gelişen bölgelerdir ve bu bölgelere steroid sürüldüğü zaman beklenenden daha kısa sürede strialar ortaya çıkabilir. El ve ayaklar derinin daha kalın olduğu bölgeler olduğundan, güçlü steroidler buralarda daha güvenle kullanılabilirler. Fleksural bölgelerde genellikle %1 hidrokortizon preparatları yeterli olur.⁵

Yerel bir steroid preparatı seçilirken, bölgesel farklılıkların kullanılan ajanın aktivitesini etkilediği düşünülerek tedavi edilecek vücut bölgesi göz önünde tutulmalıdır. Yerel steroidlerin penetrasyonu deri bölgesine göre değişir ve bu da stratum korneumun kalınlığı ve bölgenin kanlanması ile ilişkilidir. Örneğin yerel steroidlerin göz kapakları ve skrotumdan emilimi alından 4, avuç-tabanlardan 36 kat fazladır. İnflamasyon, nemli ve bütünlüğünü kaybetmiş deriden de emilim artmıştır. Derinin yapısal olarak ince olduğu bölgelerde ilacın emiliminin daha fazla olmasının yanı sıra, derinin kalın olduğu bölgelere oranla yan etkiler de daha sık görülür. Güçlü yerel steroidler (Grup 3 ve 4) göz kapakları gibi emilimin fazla olduğu bölgelerde çok gerekmedikçe kullanılmamalıdır.² Hidrokortizon solüsyonunun yaklaşık %1'i önkol derisinden emilirken, ekzematize deriden bunun iki katı emilim olur. Önkolla kıyaslandığında sırttan 0,14 kat, saçlı deriden 3,5 kat, alından 6 kat, çene açısında yanaklardan 13 kat, skrotal deriden ise 42 kat fazla emilim olur.^{3,4}

Tablo 5. Bölgesel Emilim Farklılıkları²

1. Mukoz membranlar (en fazla emilim)
2. Skrotum
3. Göz kapakları
4. Yüz
5. Göğüs ve sırt
6. Kol ve bacakların üst kısmı
7. Kol ve bacakların alt kısmı
8. El ve ayak sırtı
9. Avuç ve tabanlar
10. Tırnaklar (en az emilim)

Yüzey alanı ve aktivite: Steroidlerin deriden emilme miktarı, ekzemanın aktivitesi ve yaygınlığı ile paralel olarak artar. Tutulan yüzey alanı arttıkça kullanılması gereken ilaç miktarı artar. Akut ekzemalarda, baskılanmayı sağlayıp hastayı rahatlatmak için güçlü bir steroidün kısa süreli kullanılması çok uygundur. Ancak uzun süredir devam eden kronik ve yaygın ekzemaların zayıf steroidlerle tedavi edilmesi ve cevap alınamıyorsa nedenlerinin araştırılması uygundur.^{2,5}

Tedavi rejimi: Bilimsel veriler temeline dayanmasa ve en iyi rejim olup olmadığı bilinmese de, çoğu yerel steroid için günde iki kez uygulama önerilir.^{2,5} Yerel steroid kullanımında optimal doz-cevap özelliklerine yönelik yeterli farmakokinetik veri olmamakla birlikte, 12 hastalık bir grupta yapılan bir çalışmada, günde 6 uygulamanın günde 3 uygulamadan daha etkili olmadığı gözlemlenmiştir. Psoriasis veya atopik dermatitli hastalarda da günde 3-4 kere uygulamanın günde tek uygulamaya üstünlüğü yoktur. Gece boyunca iyi nemlendirilmiş deriye kapalı veya açık uygulanan steroidlerin gündüz birden fazla uygulanan steroidlerle kıyaslandığında hem eşit etkinlikte, hem de daha ucuz olduğu gösterilmiştir. Eğer istenirse steroidler günde 2-3 kere uygulanabilir ancak inflamatuvar ve hiperplastik lezyonların çoklu uygulamalarla daha hızlı iyileştiklerine ilişkin veri yoktur.⁴ Günde bir kere uygulanan formlar genellikle güçlü gruptan olmakla birlikte hem kullanılan total doz, hem de yan etkiler günde iki kere kullanılanlardan fazla değildir ve total emilime bağlı beklenen yan etkiler belirgin olarak azdır.⁵ Yan etki riskini azaltmak için en iyi yöntem, hasta ile görüşerek hastalığı kontrol altında tutan en düşük doz ve aralıktaki ilaç miktarının belirlenmesidir. Bu metodla hem yan etki, hem de taşıfaksi riski azaltılabilir.²

Tedavi edilecek hastalığın özellikleri: Yerel steroidlerle deri hastalıkları tedavi edilirken bu hastalıkların steroidlere cevap oranları göz önünde tutulmalıdır. Buna göre incelendiğinde, yerel steroid tedavisine çok iyi cevap veren-orta derecede cevap veren-az cevap veren hastalıklar olarak 3 grup deri hastalığı olduğu görülür. Cevap oranı yüksek hastalıklar genellikle zayıf steroidlere cevap verirken, cevap oranı azaldıkça gereken etki gücü artar.

Cevap oranı yüksek hastalıklar: Psoriasis (intertriginöz), atopik dermatit (çocuklarda), seboreik dermatit, intertrigo.

Cevap oranı orta hastalıklar: Psoriasis, atopik dermatit (yetişkin), nummuler ekzema, primer iritasyon dermatit, papüler ürtiker, parapsoriasis, liken simpleks kronikus.

Cevap oranı düşük hastalıklar: palmoplantar psoriasis, tırnak psoriazisi, dishidrotik ekzema, lupus eritematozus, pemfigus, liken planus, granuloma annulare, nekrobiyozis lipoidika diabetikorum, sarkoidoz, allerjik kontakt dermatit (akut faz), böcek ısırıkları.²

Yerel steroidlerin yan etkileri: Yerel steroidlerin yan etkileri lokal ve sistemik olmak üzere ikiye ayrılır. Sistemik yan etkilerin ortaya çıkmasını etkileyen faktörler arasında uygulanan ilaç miktarı, tedavi edilen vücut yüzey alanı, uygulama sıklığı, tedavinin süresi, kullanılan ürünün etki gücü ve oklüzyon uygulanması yer alır.^{3,7} Güçlü yerel steroidlerin kullanımı ile hipofiz-adrenal aksı baskılanabilir. Yapılan bir çalışmada iki hafta boyunca haftada 49 gram süper güçlü steroid kullanımı ile üç hastada belirgin olmak üzere 40 hastanın 8 tanesinde geçici hipofiz-adrenal aksı baskılanması bildirilmiştir. Önerilen tedavi şemalarında süper güçlü grup için haftalık doz 50 gramdan az, güçlü steroidler içinse 100 gramdan azdır. Güçlü steroidlerin uzun süreli

kullanımı engellenmelidir. Yerel olarak uygulanan hidrokortizonun bile bazı çocuklarda adrenokortikal cevabı baskılabileceği unutulmamalıdır.¹

Lokal yan etkiler hayatı tehdit edici olmamakla birlikte, sistemik yan etkilerden daha sık görülürler, sinsiçe başlarlar ve can sıkıcıdır. Lokal yan etkiler arasında epidermis ve dermisen atrofi, stria, rozasea, tinea inkognito, granuloma gluteale infantum, aknenin alevlenmesi, hirsutizm ve hipopigmentasyon yer alır.^{1,2,3,7}

Yerel steroidlerin istenmeyen etkileri direkt olarak etki güçleriyle ilişkilidir. Yan etkiler zaman içinde daha zayıf steroidlere geçerek, ya da güçlü steroidlerin nasıl, nerede ve ne süreyle kullanılacağına doğru karar vererek azaltılabilir. Yan etkiler birkaç düzeyde incelenebilir.

a)Epidermal etkiler. Epidermal kinetik aktivitede azalma, ortalama keratinosit tabaka kalınlığında azalma ve dermoepidermal kıvrımların düzleşmesi sonucunda epidermal incelme ortaya çıkar.¹ Bu durum, birlikte yerel retinoik asit kullanılması ile kısmen önlenir, retinoik asitle kombinasyonla yerel steroidlerin etkisi artar, atrofi gibi istenmeyen yan etkiler ise azalır.^{3,14,15,16} Yerel steroidler yerel kalsipotriol ile birlikte kullanıldığında da iki ilacın eklenen etkileri nedeniyle gereken steroid dozu düşük tutulabilir ve yan etki riski azalır.^{17,18} Güçlü steroidlerin oklüzyonla kullanılması veya intralezyonel uygulama sonucunda melanosit inhibisyonu ile vitiligo benzeri bir tablo ortaya çıkabilir.¹

b)Dermal etkiler. Kollajen sentezinde azalma sonucunda ara madde miktarı azalır. Sonuçta strialar, dermal damarlarda destek doku kaybıyla travmalar sonrasında kolay kanamalar ortaya çıkar. Bu kanamalar yıldızlı skarlar bırakarak geriler. Sonuçta erken yaşlanmış bir deri görünümü ortaya çıkar.

c)Vasküler etkiler. Rebound ve sabit vazodilatasyon olmak üzere iki tip vasküler etki görülür. Kortikosteroidler başlangıçta yüzeysel küçük damarlarda vazokonstrüksiyona neden olur, daha sonra rebound bir vazodilatasyon ortaya çıkar ve geç dönemde sabit bir dilatasyon görülür. Sabit dilatasyona sekonder olarak ödem, artmış inflamasyon ve bazen oluş mekanizması açıklanamayan püstüller ortaya çıkar.¹

En sık görülen yan etkiler olan stria ve atrofi, uzun süreli kullanımla ortaya çıkarlar ve terlemenin fazla olduğu bölgelerde, oklüzyonla uygulamada veya emilimin fazla olduğu aksilla-kasıklarda daha fazla görülürler. Genel olarak atrofi, ilaç 3-4 hafta kullanılmadıkça görülmez ve genellikle düzelir. Zayıflamış derinin gerilmesi sonucu oluşan striaların ise düzleşme olasılığı yoktur.^{2,3,4} Güçlü steroidler uzun süre, özellikle oklüzyonla uygulanırsa atrofi ve telenjektazi sık olarak görülebilir. Erken atrofik değişiklikler genellikle epidermise sınırlıdır, ancak uzun süreli kullanımlarda dermis ve subkutan doku da etkilenebilir. Atrofinin oluşmasında genellikle hücre sayısından ziyade hücre boyutlarında azalma önemlidir. Steroidin kesilmesinden sonra 6 ay içinde minör atrofik değişiklikler ve telenjektaziler düzelir. Eş zamanlı olarak %12 amonyum laktat (Lac-Hydrin losyon) losyonunun kullanılması ile steroidin biyoyararlanılığı ve antiinflamatuvar özellikleri etkilenmezken epidermal ve dermal atrofi riski azalır.⁴

Uzamış tedaviler sonucunda yüzde, sırt ve göğüste aynı dönemde inflamatuvar püstüllerle karakterize steroid aknesi olarak adlandırılan bir tablo ortaya çıkar. Perioral ve perioküler

dermatit de yerel steroid kullanımı ile ortaya çıkabilir, tedavinin kesilmesi ile düzelirler. Rozasea nedeniyle yerel steroid kullanan hastalarda tedavinin başlangıcında gerileme olsa da ödem ve püstüllerle karakterize şiddetli alevlenmeler sık görülür. Bu nedenle perioral-perioküler dermatit ve rozaseada yerel steroid tedavisi önerilmemelidir.^{2,4} Özellikle florlu steroidlerin yüze uygulanmasından sonra yatıklılığı olan kişilerde rozaseaya benzer bir tablo ortaya çıkabilir.³ Çocuk hastalarda hidrokortizon gibi zayıf etkili yerel steroidlerle bile steroid rozaseası ortaya çıkabilmektedir. Tedavide yerel steroidin hemen kesilmesi ve oral eritromisin-yaşa göre tetrasiklin verilmesi ile bulgular 4-8 hafta içinde geriler.¹⁹ Bazı olgularda sadece yerel metronidazol de etkili olabilmektedir.^{20,21} Bu veriler göze alındığında, akut kontakt dermatit dışındaki tablolarda yüzde yerel steroid kullanımından özenle kaçınılması gerektiği sonucu çıkmaktadır. Yüzde yerel steroid kullanmak zorunlu ise süre mümkün olduğu kadar kısa tutulmalı, tablo kontrol altına alınır alınmaz daha düşük etki gücüne sahip preparatlara geçilmelidir.^{22,23}

Taşiflaksi: Dermatologlar ve hastalar tarafından fark edilen bir durum, yerel steroidlerin tedavinin başlangıcında daha etkili olduklarıdır. Tedavinin ilerleyen dönemlerinde aynı etkiyi elde etmek için hastanın steroidi daha sık uygulaması gerekir. Bu olaya taşiflaksi denir.¹ Yerel steroid kullanımında karşılaşılan önemli sorunlardan birisi olan taşiflaksi, uzun süre yerel steroid kullanma öyküsü olan hastalarda azalmış vazokonstriksiyon ve rebound DNA sentezi ile karakterizedir.^{2,24} Taşiflaksi tedavinin başlangıcından sonra bir hafta içinde ortaya çıkabilir, ancak tedavi kesildikten 1 hafta sonra ilaca tekrar cevap alınabilir. Bu nedenle steroid tedavisi kısa süreli (maksimum 2 hafta) uygulanmalı ve arada bir haftalık aralıklar verilmeli, bu dönemlerde sadece nemlendiriciler kullanılmalıdır.^{4,25} Aralıklı tedavinin yanı sıra yerel steroid preparatının değiştirilmesi de bazı olgularda yararlı olabilir.³ Aralıklı uygulama ile taşiflaksinin önlenebileceğine ilişkin yayınlar olmasına karşın yeni yapılan bir çalışmada aralıklı kullanım uygulansa ve tedavisiz süre uzatılsa bile taşiflaksinin engellenemeyeceği gösterilmiştir.¹ Bazı çalışmalarda ise taşiflaksinin klinikte çok fazla gözlenmediği, ilacın etkisiz kalmasında taşiflaksiden çok hastanın tedaviye uymaması veya hastalığın farklı bir nedenle alevlenmesinin etkili olabileceği öne sürülmektedir.²⁶

Steroid allerjisi: İlk olarak 1959 yılında hidrokortizona karşı bildirilen steroid hipersensitivitesi, son yıllarda giderek artan sıklıkta görülmektedir.^{2,27,28,29} Bu artıştan kortikosteroidlerin artan kullanımı, doktorların steroid allerjisinden şüphelenmesi ve yama testi yaparak tanı koyabilmeleri, ve kortikosteroid duyarlılığını kanıtlamak için allerjenlerin ayımlarının daha iyi yapılabilmesi gibi bazı faktörler sorumlu tutulmaktadır.^{30,31} İnsidansı %0.2-5.98 oranında bildirilen tablo Finlandiya'da altıncı, Belçika'da yedinci en sık görülen allerjidir.^{30,31,32} Yerel steroid kullanan hastalarda bazen steroide, veya daha sık olarak katılan koruyuculara karşı kontakt veya iritan dermatit gelişebilir.² Yanma, kaşıntı, iritasyon ve kuruluk en sık karşılaşılan sorunlardır.^{1,4} Özellikle kremlerde bulunan kıvam arttırıcı ve koruyucular, bazı hastalarda allerjik reaksiyonlara neden olabilir. Allerjik kontakt dermatite en sık neden olan koruyucular arasında parabenler, polietilen glikol, benzil alkol, klorokresol, etilendiamin hidroklorid, isopropil palmitat, polisorbata 60 ve stearyl alkol yer alır. Steroidli merhemlerden çoğunda koruyucu bulunmaz ve bu ürünler iritan veya allerjik kontakt dermatite diğer yerel ilaçlara oranla daha az neden olurlar. Son yıllarda steroid komponentine bağlı kontakt dermatitte de artma bildirilmektedir.²

Yerel steroidlere allerjinin gösterilmesinde kullanılan ajanların başında 1980'li yıllarda izole edilen ve klinik dermatolojide kullanılmayan tixokortol pivalat gelir.^{29,32} Hiçbir steroid allerjeni %100 duyarlı olmamakla birlikte, tixokortol pivalat ile reaksiyonların %90.8'inin tanı alabildiği

bildirilmektedir. Budesonid ve tiksokortolün birlikte kullanılması ile bu oran %91.3'e çıkar. Bu ajanlarla tanı konamayan gruptaki steroidlere karşı alerjisi olan hastaların tanı alması çok zordur.³² Yama testlerinde tiksokortol pivalat vazelin içinde %1 konsantrasyonda, budesonid de vazelin içinde %0.1 konsantrasyonda kullanılır.^{29,30,32}

Steroid molekülünün yapısı incelendiğinde, halojenizasyonun, halojenli olanlara oranla daha fazla duyarlanmaya neden olduğu görülmektedir. Florlu olmayan steroidlerin in vitro sistemde hızla yıkılıp arjinine reaksiyona girdikleri ve bu nedenle daha fazla duyarlanmaya neden oldukları yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Steroid molekülünün arjinine bağlanma yeteneği, allerjenlik derecesini belirleyen anahtar faktördür. Steroid molekülünün halojenizasyonu ile bu bağlanma yeteneği azalır ve bu nedenle halojenli steroidler daha az duyarlanmaya neden olurlar.^{29,30}

Yerel steroidler kimyasal yapılarına göre dört gruba ayrılırlar. Steroid alerjisi olan hastaların çoğunda birden fazla steroidde karşı reaksiyon görülür, bu ya çapraz duyarlılığa, ya da aynı anda duyarlanmaya bağlı olarak ortaya çıkar. Kimyasal yapılarına göre dört gruba ayrılan steroidlerde Grup A ve D arasında çapraz reaksiyonlar bildirilmektedir. Betametazon ve esterleri ve mometazon furoatın yer aldığı Grup C steroidlerin duyarlanma yapma olasılıkları daha düşük olduğundan steroid alerjisi olan bireylerde kullanılabilirler, ancak yine de testlerin yapılması gereklidir.³²

Kimyasal yapılarına göre steroidlerin sınıflandırılmaları ve her grup için spesifik olan allerjenler aşağıda belirtilmiştir:

Grup A. Tiksokortol pivalat,*prednizon, prednizolon, prednizolon asetat, melilprednizolon asetat, hidrokortizon, hidrokortizon asetat, kortizon, kortizon asetat, fludrokortizon

Grup B. Budesonid,* triamsinolon asetonid, triamsinolon alkol, amsinonid, desonid, halsinonid, flusinonid, flusinalon asetonid

Grup C. Betametazon, betametazon sodyum fosfat, deksametazon, deksametazon sodyum fosfat, flukortolon, mometazon furoat

Grup D. Hidrokortizon-17-bütirat,* hidrokortizon-17-valerat, betametazon valerat, betametazon dipropionat, aclometazon dipropionat, klobetazol-17-propionat, klobetazon-17-bütirat

*Grup için spesifik allerjen³²

Yerel steroidlere karşı allerjik reaksiyonların bildirilenden çok daha fazla olduğu düşünülmektedir. Steroid alerjisinin beklenenden az görülmesinin nedenlerinden biri, steroidlerle test yapılmasının zor olmasıdır. Steroidlerin vazokonstrüktif ve antiinflamatuvar etkileri nedeniyle yalnızca negatif sonuçlar çıkabilir.³⁰ Test bölgesinin geç dönemde değerlendirilmesi çok önemlidir. 7. günde bir okuma yapılmazsa steroid allerjilerinin %30'una tanı konamaz.²⁹ Yama testi yapılırken kullanılan steroidlerin konsantrasyonu konusunda da tartışmalar vardır. Bazı çalışmalarda steroidlerin yüksek konsantrasyonda kullanılmasının muhtemelen antiinflamatuvar etkinin fazla olması nedeniyle pozitif cevapları inhibe ettiği gösterilmiştir. 48 saat sonraki okumada sadece hafif bir eritemli halka izlenirken, ikinci okumada tipik uniform eritem ve ödemli plağın geliştiği görülebilir. Yama testi tekniğinde kullanılan steroidin teknik nedeniyle Finn chamberin orta kısmında daha yoğun bulunması sonucunda ilk okumada pozitif uniform reaksiyonun

baskılanabileceği, bu nedenle ilk okumada homojen bir plak yerine kortikosteroid konsantrasyonunun düşük olduğu çevrede eritemli bir halkanın görüldüğü düşünülmektedir. Pozitif reaksiyonlar başlangıçta anüler-semianüler bir görünümde ve ikinci bir okuma gereklidir.³²

Kortikosteroidlere kontakt duyarlılığın fazla tanınmamasının nedenlerinden birisi de klinik görünümüdür. Kortikosteroid allerjisi olan durumlarda klinik tabloda kötüleşme-alevlenme görülse de bu durum genellikle allerjik reaksiyon olarak değil, kronik bir olayın steroidlere yeterince cevap vermemesi olarak değerlendirilmektedir. Kortikosteroid allerjisi sıklıkla kronik ekzema olan kişilerde görülür. Venöz stazi olanlarda ve bacak ülseri olanlarda en sık görülmekle birlikte, el-ayak-perianal ve fasial ekzeması olanlarda da görülebilir.^{1,4,29,30} Diğer allerjilerde olduğu gibi steroid allerjisi de sağlam deriden çok ekzematize alanlarda görülür, bu da tanıyı zorlaştırır. Kortikosteroidlere kontakt duyarlılığı olan hastalarda oral steroid alınmasıyla önceden dermatit olan bölgelerde alevlenme, hatta ilaç erupsiyonlarına benzer yaygın reaksiyonlar görülebilir. Lokal nazal spreylerle de göz kapaklarında, perioral ve perinazal alanlarda fasial dermatit tablosu görülebilir.³²

Kombine ürünler: Yerel steroidlerin diğer ilaçlarla etkileşimleri oldukça nadirdir. Bu nedenle antibiyotik ve antifungallerle kombine preparatlar oluşturmak amacı ile birleştirilir. Bu şekilde kombine bazı ürünler olmakla birlikte, yeni kombine ürün üretimine FDA tarafından sıcak bakılmamaktadır. Neomisin ve basitrasinin hidrokortizonla kombine edildiği ürünlerin üretimine, yakın geçmişte bu ajanların aynı etkinlikleri belirlenemediğinden FDA izin vermemiştir. Bu tip kombine ilaçlar Amerika dışında birçok ülkede bulunmakla birlikte, gerçekte bileşenler aynı bulunabildiği sürece bu tip kombinasyonlara gerek yoktur.²

Birlikte kullanılan ilaçların birbirlerinin etkileri üzerinde genellikle pozitif veya negatif bir etkileri yoktur. Bazı durumlarda topikal olarak uygulanan bir ilaç diğeriyle uyumlu etki gösterebileceği gibi, bileşenlerin biri veya ikisinin yıkımı ile etki gücü azalabilir.⁶ Bu kombinasyonlar dermatologlar tarafından, geniş terapötik etkileri tanıda fazla esnekliğe izin verdiği için çok tercih edilmemektedir.³³ Bazı antimikrobiyal ajanlar duyarlanmaya da neden olabilmektedir. Birçok dermatolog sistemik antibiyotik vermeyi tercih etse de bu ürünler enfekte ekzemalarda kullanılabilir. Katkı maddeleri, koruyucular, parfümler, stabilizatörler ve antioksidanlar birçok yerel ürüne eklenen maddelerdir ve tedavi sırasında lezyonlarında alevlenme olan hastalarda bu maddelere karşı duyarlanma olabileceği akılda tutulmalıdır.^{3,4}

Önlemler: Yerel steroidlerin istenmeyen etkileri direkt olarak etki güçleriyle ilişkilidir. Yan etkiler zaman içinde daha zayıf steroidlere geçerek, ya da güçlü steroidlerin uygun kullanımı ile azaltılabilir.^{1,34} Yerel steroidler reçete edilirken dikkatli olunmalı, tekrarlayan reçetelerde daha da dikkatli olunmalıdır. %1 hidrokortizon pek çok durumda güvenle kullanılabilir. Yüz derisi steroid hasarına özellikle duyarlıdır. Güçlü gruptaki yerel steroidler yüzde kullanılacaksa diskoid lupus eritematozus gibi şiddetli dermatozlarda tercih edilmelidir.¹

Yan etki riskini azaltmak için en iyi yöntem, hasta ile görüşerek hastalığı kontrol altında tutan en düşük doz ve aralıkta ilaç miktarının belirlenmesidir. Bu metodla hem yan etki, hem de taşıflaks riski azaltılabilir. Yüksek güçte yerel steroidlerin ince veya hasarlı deride, yaşlılar veya pediatrik hastalarda, veya oklüzyon altında uygulanması ile yan etki insidansı artar. Yerel ve sistemik yan etkilerin çoğu klinisyen tarafından erken fark edilirse kolayca geri döner.² Bazı doktorların ve basının etkisiyle steroid yan etkilerinden aşırı derecede haberdar olan kişiler steroid kullanımına şiddetle karşı çıkmaktadırlar.³⁵ Ancak yerel steroidlerin nasıl, nerede ve ne sürede kullanılacağı iyi belirlendiğinde korkulan yan etkiler büyük ölçüde engellenebilir ve steroidler güvenle kullanılabilir.¹

Kaynaklar

1. Griffiths WAD, Wilkinson JD. Topical therapy. *Textbook of Dermatology*. Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM editörler. Blackwell Science Ltd, Oxford, 6. baskı, 1998; 3547-3553.
2. Baumann L, Kerdel F. Topical glucocorticoids. *Dermatology in General Medicine*. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB editörler. McGraw Hill, New York, 5. baskı, 1999; 2713-2717.
3. Tüzün Y. Dermatolojide yerel steroidler. *Cilt Hastalıkları ve Yara Bakımı*. Aydemir EH, Altındağ M editörler. İstanbul, 1. basım, 2001; 23-31.
4. Amdt KA, Bowers KE. *Manual of Dermatologic Therapeutics*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 6. basım, 2002; 329-343.
5. Bingham EA. Guidelines to management of atopic dermatitis. *Textbook of Pediatric Dermatology*. Harper J, Oranje A, Prose N editörler. Blackwell Science, Oxford, 1. basım, 2000; 215-230.
6. Lebwohl M, Gelfand JM, Tan MH. Clinically significant therapeutic interactions for the practicing dermatologist. *Advances in Dermatology*. James WD, Cockerell CJ, Dzubow LM, Paller AS, Yancey KB editörler. Mosby, St. Louis, 1999; 1-27.
7. West DP, Micali G. Principles of paediatric dermatological therapy. *Textbook of Pediatric Dermatology*. Harper J, Oranje A, Prose N editörler. Blackwell Science, Oxford, 1. basım, 2000; 1731-1742.
8. Devillers AC, de Waard-van der Spek FB, Mulder PG, Oranje AP. Treatment of refractory atopic dermatitis using "wet-wrap" dressings and diluted corticosteroids: results of standardized treatment in both children and adults. *Dermatology* 2002; 204(1): 50-55.
9. Lucky AW, Leach AD, Laskarzewski P, Wenck H. Use of an emollient as a steroid-sparing agent in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in children. *Pediatr Dermatol* 1997; 14(4): 321-324.
10. Moshang T. Prednicarbate emollient cream 0.1% in pediatric patients with atopic dermatitis. *Cutis* 2001; 68(1): 63-69.
11. Ozerdem U, Levi L, Cheng L et al. Systemic toxicity of topical and periocular corticosteroid therapy in an 11-year-old male with posterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 2000; 130(2): 240-241.
12. Kountz DS, Clark CL. Safely withdrawing patients from chronic glucocorticoid therapy. *Am Fam Physician* 1997; 55(2): 521-525.
13. Long CC, Mills CM, Finlay AY. A practical guide to topical therapy in children. *Br J Dermatol* 1998; 138(2): 293-296.
14. McMichael AJ, Griffiths CE, Talwar HS et al. Concurrent application of tretinoin (retinoic acid) partially protects against corticosteroid-induced epidermal atrophy. *Br J Dermatol* 1996; 135(1): 60-64.
15. Kilgman LH, Schwartz E, Lesnik RH, Mezick JA. Topical tretinoin prevents corticosteroid-induced atrophy without lessening the anti-inflammatory effect. *Curr Probl Dermatol* 1993; 21: 79-88.
16. Lebwohl MG, Breneman DL, Goffe BS et al. Tazarotene 0.1% gel plus corticosteroid cream in the treatment of plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39(4 Pt 1): 590-596.
17. Lebwohl M. Topical application of calcipotriene and corticosteroids: combination regimens. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37(3 Pt 2): S55-8.
18. Kirsner RS, Federman D. Treatment of psoriasis: role of calcipotriene. *Am Fam Physician* 1995; 52(1): 237-240.
19. Weston WL, Morelli JG. Steroid rosacea in prepubertal children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154(1): 62-64.
20. Laude TA, Salvemini JN. Perioral dermatitis in children. *Semin Cutan Med Surg* 1999; 18(3): 206-209.
21. Egan CA, Rallits TM, Meadows KP, Krueger GG. Rosacea induced by beclomethasone dipropionate nasal spray. *Int J Dermatol* 1999; 38: 133-134.
22. Ljubojević S, Basta-Juzbasia A, Lipozević J. Steroid dermatitis resembling rosacea: aetiopathogenesis and treatment. *J EADV* 2002; 16: 121-126.
23. Franco HL, Weston WL. Steroid rosacea in children. *Pediatrics* 1979; 64: 36-38.
24. du Vivier A, Staughton RB. Tachyphylaxis to the action of topically applied corticosteroids. *Arch Dermatol* 1975; 111(5): 581-583.
25. Marghescu S. External corticoid therapy: continuous versus discontinuous use. *Hautarzt* 1983; 34(3): 114-117.
26. Miller JJ, Roling D, Margolis D, Guzzo C. Failure to demonstrate therapeutic tachyphylaxis to topically applied steroids in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41(4): 546-549.
27. Agerwal S, Berth-Jones J. A contact dermatitis reaction to clobetasol propionate cream associated with resolution of recalcitrant, generalized granuloma annulare. *J Dermatol Treatment* 2000; 11: 279-282.
28. Peng YS, Shyr SD, Lin HY, Wang CY. Steroid allergy: report of two cases. *J Microbiol Immunol Infect* 2001; 34(2): 150-154.
29. English JSC. Corticosteroid-induced contact dermatitis: a pragmatic approach. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 261-264.
30. Thomson KF, Wilkinson SM, Powell S, Beck MH. The prevalence of corticosteroid allergy in two U.K. centres: prescribing implications. *Br J Dermatol* 1999; 141: 863-866.
31. Khoo BP, Leow YH, Ng SK, Goh CL. Corticosteroid contact hypersensitivity screening in Singapore. *Am J Contact Dermat* 1998; 9(2): 87-91.
32. Mowad CM. Update on contact dermatitis. *Advances in Dermatology*. James WD, Cockerell CJ, Dzubow LM, Paller AS, Yancey KB editörler. Mosby, St. Louis, 1999; 61-87.
33. Shaffer MP, Feldman SR, Fleischer AB Jr. Use of clotrimazole/betamethasone dipropionate by family physicians. *Fam Med* 2000; 32(8): 561-565.
34. Takeda K, Arase S, Takahashi S. Side effects of topical corticosteroids and their prevention. *Drugs* 1988; 36 Suppl 5: 15-23.
35. Charman CR, Morris AD, Williams HC. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2000; 142(5): 931-936.