

DERMATOLOJİDE  
GELİŞMELER-6

Y. TÜZÜN

# DERMATOLOJİDE GELİŞMELER – 6

Editör: Prof. Dr. Yalçın Tüzün

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı

# **DERMATOLOJİDE GELİŞMELER - 6**

Editör:  
Yalçın TÜZÜN

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı ve  
Dermatoloji Akademisi Derneği Yayınıdır

ISBN 978-975-95676-5-1

Baskı Tarihi: 24 Mayıs 2007

Basıldığı Yer: Has Matbaacılık

100. Yıl MAh. MAS-SİT Matbaacılar Sitesi 3. Cad.

199/A Bağcılar/İstanbul Tel: 0212 629 0249

Tasarım

**ACAMEDIA**

## ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı olarak altıncısını gerçekleştirdiğimiz "Prof. Dr. Faruk Nemlioğlu Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumu" nun ana amacı mezuniyet sonrası eğitimidir. Şu anda elinizde bulunan kitap, ülkemizin 47 seçkin dermatoloğunun katkılarıyla hazırlanmıştır.

Simpozyumun hazırlanmasında büyük katkılarını gördüğümüz başta Sayın Prof. Dr. Server Serdaroğlu olmak üzere Anabilim Dalımız Öğretim Üyelerine, öğretim üye yardımcısına ve tüm ilaç şirketlerine teşekkürü bir borç biliriz.

Bu kitabın hazırlanması sırasında yardımlarını gördüğümüz Sayın Dr. Ersel Anmaç başta olmak üzere Sayın Aynur Uğur ve diğer Acamedia görevlilerine, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'ndan Sayın Dr. Nilgün Bahçetepe, Sayın Dr. Özer Pehlivan, Sayın Dr. Murat Küçüktaş, Sayın Dr. Bilgen Çakıl ve Sayın Dr. Öykü Maraşoğlu'na teşekkür eder, kitabın Türk Tıbbına yararlı olmasını dileriz.

Düzenleme Kurulu Adına  
Prof. Dr. Yalçın Tüzün  
Ekim 2006

# İÇİNDEKİLER

Önsöz .....	05
İçindekiler .....	06
Akne vulgariste oral isotretinoin tedavisi. C.Erdem, B.N.Akay .....	09
Siklosporin kullanımında karşılaşılan zorluklar, yan etkiler, yan etki durumunda tedavi stratejisi ve ilaç kesilmesi. S.İnalöz .....	20
Azatiyoprin. N.Kundakçı .....	26
Dermatoendokrinoloji. A.T.Güneş, S.Akarsu .....	40
Pitriyazis rozea tanı ve tedavisinde güçlükler. V.L.Aksungur, E.İnan .....	46
Palmoplantar püstüloz tanı ve tedavisinde yaşanan zorluklar. Ö.Yerebakan .....	50
Prurigo nodularis. T.Cantürk, F.Aydın, E.Arisoy .....	54
Keloid ve keloid tedavisi. G.İkizoğlu .....	63
Melanomun dermoskopik bulguları. R.Anadolu, B.N.Akay .....	76
Bazı özellikli tablolarda dermoskopi. O.Oğuz, L.Taşlı, E.Derviş .....	86
Metotreksat tedavisinde sorunlar. H.Sancaoğlu .....	91
Antimalaryeller. N.Şendur .....	98
Dapson. A.Metin, N.Akdeniz, Ö.Çalka .....	111
Dermatolojide mikofenolat mofetil. İ.Altunay .....	130
Glossit tanısında ve tedavisinde yaşanan zorluklar. N.Şentürk .....	139
Keilitis tanı ve tedavisinde zorluklar. S.Öztürkcan, D.Bayraktar .....	149
Yanan ağız sendromu. M.Özpoyraz, A.Yücel .....	158
Psoriasiste güncel medikal tedavi seçenekleri ve hastaya yönelik yaklaşımlar. V.Baysal Akkaya .....	163
Akne tedavisinde pratik yaklaşımlar. S.Bahadır, S.Yaylı .....	171
Ürtiker tedavisinde pratik yaklaşımlar. Y.Harmanyeri .....	184
Kronik kontakt dermatit tedavisi. M.Seyhan .....	187
Dolgu maddelerinin seçimi ve uygulama teknikleri. Z.Kurumlu, E.Koç, E.Arca .....	193
Kimyasal peeling seçimi ve uygulama teknikleri. Ü.Gül .....	204
Dermatolojide mezoterapi uygulamaları. B.Tüzün .....	216
Saç kozmetiklerinin kullanımında pratik yaklaşımlar. Ş.Tunalı .....	219
Büllü hastalıklar overlap sendromu. M.Önder .....	229
Sweet Sendromu.E. Erkek.....	237
Lupus overlap sendromu. D.Seçkin .....	252
Diskoid lupus eritematozus basamak tedavisi. E.Fetil, T.İlknur .....	262
Uzun süreli tedavi gerektiren mantar hastalıklarında düşünülmesi gereken olası komplikasyonlar, ilaç etkileşimleri ve bu durumlarda yaklaşım. S.Akdeniz .....	268
Kaşıntılı paraziter hastalıklarda yaklaşım ve tedavi seçenekleri. D.Bayramgüler .....	277
Herpes virüs infeksiyonlarının tedavisinde pratik yaklaşımlar. İ.E.Aydınöz .....	290
Furonküloz tedavisi. A.Aktaş .....	295
İndeks .....	299

# YAZARLAR

**Dr. Sevgi AKARSU**

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

**Uzm. Dr. Bengü Nisa AKAY**

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara

**Yard. Doç. Dr. Necmettin AKDENİZ**

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Van

**Doç. Dr. Sedat AKDENİZ**

Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

**Prof. Dr. Varol AKSUNGUR**

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Adana

**Prof. Dr. Akın AKTAŞ**

Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Erzurum

**Doç. Dr. İlnur ALTUNAY**

Şişli Etfal Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul

**Prof. Dr. Rana ANADOLU**

Ankara Üniversitesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara

**Doç. Dr. Ercan ARCA**

GATA Dermatoloji Kliniği, Ankara

**Dr. Esra ARISOY**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Samsun

**Yard. Doç. Dr. Fatma AYDIN**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Samsun

**Doç. Dr. İkbal Esen AYDINGÖZ**

Haydarpaşa Numune Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul

**Prof. Dr. Sevgi BAHADIR**

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Trabzon

**Dr. Dilek BAYRAKTAR**

Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Manisa

**Doç. Dr. Dilek BAYRAMGÜLER**

Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Kocaeli

**Prof. Dr. Vahide BAYSAL AKKAYA**

Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Isparta

**Prof. Dr. Tayyar CANTÜRK**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Samsun

**Yard. Doç. Dr. Ömer ÇALKA**

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Van

**Doç. Dr. Emine DERVİŞ**

Haseki Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul

**Prof. Dr. Cengizhan ERDEM**

Ankara Üniversitesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara

**Prof. Dr. Emel FETİL**

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

**Doç. Dr. Ülker GÜL**

Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Ankara

**Prof. Dr. Ali Tahsin GÜNEŞ**

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

**Prof. Dr. Yavuz HARMANYERİ**

GATA Dermatoloji Kliniği, İstanbul



# YAZARLAR

**Prof. Dr. Güliz İKİZOĞLU**

Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Mersin

**Yard. Doç. Dr. Turna İLKNUR**

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

**Doç. Dr. Serhat İNALÓZ**

Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

**Dr. Esra İNAN**

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Adana

**Yard. Doç. Dr. Erol KOÇ**

GATA Dermatoloji Kliniği, Ankara

**Prof. Dr. Nihal KUNDAKÇI**

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara

**Prof. Dr. Zafer KURUMLU**

GATA Dermatoloji Kliniği, Ankara

**Doç. Dr. Ahmet METİN**

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Van

**Prof. Dr. Oya OĞUZ**

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul

**Prof. Dr. Meltem ÖNDER**

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara

**Prof. Dr. Metin ÖZPOYRAZ**

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Adana

**Prof. Dr. Serap ÖZTÜRKCAN**

Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Manisa

**Prof. Dr. Hayriye SARICAÖĞLU**

Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Bursa

**Prof. Dr. Deniz SEÇKİN**

Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara

**Prof. Dr. Muammer SEYHAN**

İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Malatya

**Prof. Dr. Neslihan SENDUR**

Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Aydın

**Doç. Dr. Nilgün SENTÜRK**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Samsun

**Yard. Doç. Dr. Levent TAŞLI**

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Denizli

**Prof. Dr. Şükran TUNALI**

Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Bursa

**Prof. Dr. Binnur TÜZÜN**

Serbest Dermatolog, Tarabya, İstanbul

**Uzm. Dr. Savaş YAYLI**

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Trabzon

**Doç. Dr. Özlem YEREBAKAN**

Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Antalya

**Yard. Doç. Dr. Aydın YÜCEL**

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Adana

## AKNE VULGARİSTE ORAL İSOTRETİNOİN TEDAVİSİ

Cengizhan Erdem, Bengü Nisa Akay

Retinoidlerin dermatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlanması son yılların belki de en heyecan verici gelişmelerinden birisidir. 1970'lerde topikal tretinoin ve isotretinoinin, 1980'lerde etretinatın kullanılmaya başlanmasına kadar retinoidlerin, özellikle tedavi edici dozlarda kullanılan sistemik A vitamininin, nörolojik ve hepatik yan etkileri oldukça fazla olduğu için deri hastalıklarının tedavisinde kullanımı söz konusu olamamıştır. İso-tretinoin ve etretinatta bu yan etkiler minimuma indirilmiş olsa da mukokutanöz yan etkiler, serum lipid düzeylerindeki yükselme ve teratojenite gibi istenmeyen yan etkiler halen varlığını sürdürmektedir.

### Farmakoloji

Peck ve arkadaşlarının bildirdilerinden sonra tedaviye yanıt vermeyen veya geleneksel tedaviler sonrası nükseden şiddetli, nodülökistik akne tedavisinde isotretinoinin üstünlüğü pek çok çalışma ile doğrulanmıştır.<sup>1</sup> Sistemik isotretinoin, akne lezyonlarında hem dramatik düzelme sağlamakta hem de remisyon süresini uzatmaktadır. Sistemik isotretinoin akne vulgaris patogenezinde rol alan tüm faktörlere etkili olan tek ilaçtır.

#### İso-tretinoin:

- Sebace bezlerin boyutunu ve sekresyonunu azaltır. Tedavi sırasında sebum üretimi % 90 veya daha fazla oranda azalır.
- Foliküler keratinizasyonu normalleştirir, yeni komedon oluşumunu engeller.
- Foliküler ortamı değiştirerek P. acnes büyümesini indirekt olarak inhibe eder.
- Antiinflamatuar etki gösterir.
- Deride dihidrotestosteron düzeyini azaltır ve androjen reseptörlerinin down-regülasyonuna neden olur.

İso-tretinoin tedavisi kesildikten sonra tedavi süresince azalmış olan sebum üretimi ve P. acnes düzeyleri tekrar artar.

İso-tretinoinin hücre içi etkileri oldukça karmaşıktır ve tam olarak anlaşılammıştır. İso-tretinoin hücre çekirdeğinin RAR ve RXR reseptörlerine kuvvetle bağlanmaktadır.<sup>2</sup> All-trans retinoik asit ve 9-cis retinoik asitin prekürsörü gibi hareket etmekle birlikte insanlarda sebum supresyonunda, 9-cis retinoik asitten daha fazla etkilidir.<sup>2,3</sup> Oral isotretinoinin sebuma spesifik etkileri retinoid nükleer reseptörlerin moleküler biyolojisi zemininde açıklanamaz. Çünkü, isotretinoinin tanımlanan retinoid nükleer reseptörlerinin hiçbirine özel bir afinitesi yoktur. Sebosupresif etkiler daha çok 4 okso-isotretinoin metabolitine bağlansa da bunu destekleyecek çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, isotretinoinin akne tedavisinde diğer mekanizmalar üzerinden etkili olduğu kabul edilmektedir.

İsotretinoin, retinoik asit ve özellikle androjen ve östrojen metabolizması olmak üzere hidroksisteroid metabolizmasında gerekli olan enzim reaksiyonlarının güçlü bir inhibitörüdür.

## Klinik Kullanım

İsotretinoin ilk olarak şiddetli, inatçı nodüler akne tedavisi için onay almıştır. Ancak, 1993–2000 yılları arasında Amerika'da isotretinoin kullanımı şiddetli akne de % 63'den, % 46'ya düşerken, hafif ve orta akne de oran % 31'den, % 49'a yükselmiştir.<sup>4</sup>

Oral isotretinoinin şiddetli nodülokistik akne de etkinliği dramatiktir ve pek çok olgu 4–6 aylık tedaviye yanıt verir.<sup>1,5–7</sup> Genellikle püstüller papül ve nodüllerden daha hızlı geriler. Yüz, kol üstleri ve bacaklar gövde lezyonlarına göre daha hızlı yanıt verir.<sup>8</sup>

Oral isotretinoin şiddetli akne de birinci seçenektir. Literatürdeki veriler dikkate alındığında, şiddetli ve tedaviye dirençli akne vulgaris olguları dışında, aşağıda belirtilen olgularda da isotretinoin kullanılabilir.<sup>9</sup>

- 1- Klasik tedavilere (topikal retinoid ve benzoil peroksit kombinasyonu, topikal veya sistemik antibiyotikler ve hormonal tedaviler gibi) yanıtız orta şiddette akne olguları,
- 2- Klasik tedavilere yanıt veren ancak tedavi sonrasında hızla tekrarlayan akne olguları,
- 3- Gram (-) folikülit,
- 4- Akne lezyonlarının belirgin sikatrizasyona yol açtığı hastalar.

Bu endikasyon özellikle önem taşımaktadır, çünkü akne lezyonlarında sikatrizasyona eğilimi olan hastalarda erken dönemde isotretinoin tedavisine geçilmesi, ileride tedavi edilmesi son derece zor ya da olanaksız olan sikatrislerin oluşumunu önlemektedir.

Genellikle tedaviye başladıktan sonraki 1–2 ayda yanıt belirgin değildir. Benzer şekilde etkinlik tedavi kesildikten sonra birkaç ay daha devam eder.<sup>10</sup> Nadiren de bazı olgularda tedavi kesildikten 1–2 ay sonra tam iyileşme ortaya çıkabilir.<sup>10</sup>

## Doz

Tedavide önerilen isotretinoin dozu, akne olgularının büyük bir bölümünde 0.5–1 mg/kg/gün arasında değişmektedir. Çok şiddetli aknesi olan olgularda doz 2 mg/kg/gün'e kadar çıkılabilir. Relapsı önlemek amacıyla, 120–150 mg/kg kümülatif doz önerilmektedir. 120 mg/kg'ın üzerindeki kümülatif dozlarda, tedavi sonrası remisyon süresi daha uzunken 150 mg/kg'ın üzerindeki kümülatif dozlar ek bir yarar sağlamamaktadır.

İlacın oral alımından sonra % 15–90 arasında değişen belirgin bireysel farklılıklar olması, plazma konsantrasyonu ve istenilen farmakolojik etki arasında kesin bir korelasyon olmaması nedeniyle, her bir bireyde başlangıç dozu, ajanın genel farmakokinetiğine göre kabaca ayarlanabilir.<sup>11</sup> Daha sonra doz ayarlaması plazma ilaç (ve olası metaboliti) konsantrasyonuna, ilacın etkinliğine ve ilacın tolere edilebilme özelliğine göre yapılabilir.

Günlük doz düşük olduğunda (<0.5 mg/kg) relapsların daha fazla geliştiği saptanmıştır.<sup>12</sup> Toplam kümülatif doz verilen olguların %15'inde tam remisyon elde edilememektedir.<sup>12</sup> Hatta ideal doz verilen olguların yaklaşık %20–40'ında relaps gelişmektedir. Böyle olgular, bir veya birkaç kez daha isotretinoin ile tedavi edilebilirler.

Aknede alevlenme gibi olası yan etkileri azaltmak amacıyla pek çok hekim ilacı ilk ay 0.5 mg/kg'dan fazla vermemektedir. Eğer hastada tolerasyon problemi olmazsa, sonraki 16–20 haftalık tedavi süresince 1 mg/kg/gün doza çıkılabilir.<sup>5,13,14</sup> Derin nodüllerin olduğu akne formlarında tedavi süresini daha uzun (24–32 hafta) tutmak gerekebilir.

Gençlerde ve lezyonları şiddetli ve yaygın olan hastalarda, örneğin gövde lezyonlarının da bulunduğu hastalarda, 0.5 mg yerine, 1 mg/kg/gün doz ile tedaviye başlanabilir. Çünkü, her iki dozla da yaklaşık aynı sürede remisyon elde edilirken 0.5 mg/kg/gün'lük dozda yeniden tedavi gereksinimi daha sık olmaktadır.

Sistemik isotretinoin tedavisi sırasında lokal veya sistemik tedavilere gerek duyulmaz. Bununla birlikte açık ve kapalı komedonların cerrahi olarak çıkarılması iyileşmeyi hızlandırabilir ve tedavinin başlangıcında görülen inflamatuvar atakları azaltabilir.<sup>12</sup> Eğer hastada komedonlar çok sayıda ise, tedaviye 0.25 mg/kg/gün gibi düşük dozdan başlanıp, dozun yavaş yavaş artırılması tedavinin başlangıcında ortaya çıkan akne alevlenmelerini önleyebilir.

İlaç, biyoyararlanımının artırılması amacıyla, tercihen yağlı yiyeceklerle günde bir veya iki kere alınabilir. Isotretinoin besinlerle alındığında biyoyararlanımı açığa oranla iki kat fazladır. Son yıllarda Amerika Birleşik Devletleri'nde, daha düşük dozlarda ve günde bir kez alınan, standart isotretinoindeki gibi aç veya tok alımı sorun yaratmayan ve biyoyararlanımı daha fazla olan mikronize bir form üretilmiştir. Günde bir kere, aç karına alınan 0.4 mg/kg mikronize isotretinoinin etkinliği, 1 mg/kg/gün standart isotretinoine benzer bulunmuştur. Mukokutanöz yan etkiler ve hipertrigliseridemi, mikronize isotretinoinde daha az görülmüştür.<sup>15</sup>

Bazı olgulara aralıklı tedavi verilebilir. Cunliffe ve Norris, orta şiddette akne vulgarisi bulunan erişkin olgularda isotretinoinin orta dozda, aralıklı olarak verildiğinde (6 ay boyunca, ayda bir hafta 0.5 mg/kg/gün) iyi sonuçlar alınabileceğini bildirmişlerdir.<sup>12</sup> Ayrıca Fransa'da 2 veya 3 kür isotretinoin tedavisi alan ancak, nüks gelişen olgularda, birkaç ay hatta yıl, etkili minimum dozda isotretinoin ile idame tedavisi yapılabileceği bildirilmektedir.<sup>15</sup> Tedavi rejimi 10 mg/gün, ardından gün aşırı, ardından haftada 3 gün veya iki haftada bir şeklinde ayarlanabilir. Ancak kadın hastalar bu rejim sırasında düzenli gebelik testi yaptırmaları konusunda uyarılmalıdır.

Tedavi sonrası hastalıkta yineleme olursa, yeni bir kür isotretinoin tedavisi genellikle etkili ve emniyetlidir. Birinci kür tedavisinin bitiminden iki ay sonrasına kadar, yeni bir kür isotretinoin tedavisine başlamamak gerekir çünkü, birinci kür tedavinin kesilmesinden sonra da, isotretinoinin kümülatif etkisi nedeniyle, akne lezyonlarındaki düzelve devam edecektir.

## Yan Etkiler

Isotretinoinin, dikkatle monitörize edilmesi gereken önemli mukokutanöz ve sistemik yan etkileri vardır. Bu yan etkiler Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Sistemik Retinoidlerin Yan Etkileri

<p><b>Teratojenite</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Retinoik asit embriopatisi (hidrosefali, mikrosefali, dış kulak anomalileri mikropinna, dış işitme kanallarının küçük olması veya yokluğu, mikroftalmi, kardiyovasküler anomaliler, yüzde dismorfî, timus ve paratiroid anomalileri ve serebellar malformasyonlar)</li> <li>● Spontan abortuslar</li> </ul> <p><b>Oküler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Gece görüşünde azalma</li> <li>● Gözlerde persistan kuruluk</li> <li>● Stapyhylococcus aureus infeksiyonları</li> </ul> <p><b>Kemik</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Diffüz intersitisiyel iskelet hiperostozisi (DISH)</li> <li>● Osteofit oluşumları</li> <li>● Uzun kemiklerde osteoporotik değişiklikler</li> <li>● Epifizlerde erken kapanma</li> </ul> <p><b>Lipid Metabolizması</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Hiperkolesterolemi</li> <li>● Hipertrigliseridemi</li> </ul>	<p><b>Hepatik</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Transaminazlarda yükselme</li> <li>● Toksik hepatit (nadiren)</li> </ul> <p><b>Diğer Endokrin Etkiler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Hipotiroidizm**</li> <li>● Diabetes mellitus (tartışmalı)</li> </ul> <p><b>Hematolojik</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Lökopeni **</li> <li>● Agranülositoz**</li> </ul> <p><b>Nörolojik</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Psödötümör serebri</li> <li>● Depresyon – intihar düşüncesi</li> </ul> <p><b>Kas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Miyopati</li> </ul> <p><b>Gastrointestinal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● İnflamatuvar barsak hastalıklarında alevlenme</li> <li>● Pankreatit (trigliseridlere bağlı)</li> </ul>
--	---

Burada sistemik retinoidlerin sadece ağır potansiyel yan etkileri görülmektedir. Bu kadar çok sayıda ve bir bölümünü çok önemli yan etkilerin oluşturduğu sorunlara değinmek yerine bu yazıda yalnızca isotretinoinin en tartışmalı iki yan etkisi olan teratojenite ve depresyonun üzerinde durulmuştur.

## Isotretinoide Teratojenite Sorunu

ABD’de her yıl 3.6 milyon kadın gebe kalmakta ve bu gebeliklerin %45’ini istenmeyen gebelikler oluşturmaktadır. ABD’de isotretinoin kullanan her bin hastanın 3’ünde gebelik oluşmaktadır. Bu hastaların %91’i, ilacın gebelikte kullanılması durumunda doğumsal defektlere yol açabileceği konusunda uyarılmış olduklarını bildirmektedirler (Roche Accutane Drug Safety Database 1991–1998).

Isotretinoin gebeliklerinin %64’ünü tedavi sırasında gebe kalanlar, % 14’ünü ilk muayene öncesinde gebe olanlar, %12’sini de tedaviye başlamak için bir sonraki menstrual siklusu beklemeyenler oluşturmaktadır. Isotretinoin gebeliklerinin %26’sının, ilk muayene öncesinde gebe olanlar yada bir sonraki normal menstrual siklusu beklemeyenler olması, bu hastalarda sorunun gebelik testi ile ilgili olduğunu göstermektedir. Bu nedenle isotretinoin yazılan kadın hastaların, tedavi öncesinde gebe olmadığından kesin olarak emin olunması, tedavi süresince ve tedavinin bitiminden 1 ay sonrasına kadar, kontrasepsiyonun mutlaka monitöze edilmesi gerekmektedir. Bu sürenin bitiminden sonra her anne adayı gebe kalabilir ve sağlıklı bebekler doğurabilir. Bu aşamada isotretinoin kullanmış bir anne adayının kullanmamış anne adaylarından hiçbir farkı yoktur.

Bu verilerin ışığı altında 2000 yılında ABD'de isotretinoin prospektüslerinde değişiklikler yapılmıştır. Bu değişiklikler:

- Belirlenen zamanlarda iki gebelik testi yapılmasını,
- İkinci testten de negatif sonuç almadan tedavinin başlanmamasını,
- İki etkin kontrasepsiyon yönteminin uygulanmasını,
- Yalnız 1 aylık reçete yazılmasını,
- Gebelik testinin ve kontrasepsiyon konusunda bilgilendirmenin her ay yinelenmesini kapsamaktadır.

Mikrodoz progesteron preparatları (minipill) isotretinoin tedavisi sırasında gebelikten korunmak için yeterli bir yöntem olmayabilir. St. John's Worth gibi bazı bitkisel ürünler ise oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltabilir.

Histerektomi yapılmış olanlar ve tedaviden 1 ay önce, tedavi süresince ve 1 ay sonrasında bir erkekle genital-genital cinsel ilişki yani penis, vajina cinsel ilişkisi kurmayacağından kesin olarak emin olan kadınlar isotretinoin kullanırken kontrasepsiyon uygulamayabilirler. Bu cinsel ilişki dışındaki ilişkiler isotretinoin kullanan kadınlar için serbesttir.

Gebelik testlerinin belirlenen zamanlarda gerçekleştirilmesi önem taşır. Birinci test ilk muayene sonrasında, ikinci test ise bir sonraki normal menstruasyonun 2. veya 3. gününde gerçekleştirilmelidir.<sup>16</sup>

Etkin kontrasepsiyon yöntemleri içinde tuba ligasyonu, partnerde vazektomi, oral kontraseptifler, enjekte ya da implante edilebilen doğum kontrol ürünleri ve RIA primer kontrasepsiyon yöntemlerini, spermisitli diaframlar, spermisitli lateks kondomlar ve spermisitli servikal başlıklar da sekonder kontrasepsiyon yöntemlerini oluştururlar.

FDA'nin elinde 1982'den beri isotretinoin kullanırken gebe kalmış ikibinin üzerinde olgu bulunmaktadır. Bu gebeliklerin büyük çoğunluğu abortusla sonlanmıştır. Sağlıklı bebekler doğmuş olmasına karşın FDA verilerine göre 160'ın üzerinde bebek doğum defektleri ile doğmuştur. ABD'de bildirim konusu isteğe bağlı olduğu için isotretinoin kullanan kadınlarda oluşan tüm gebeliklerin FDA tarafından bilinmesi olanaksız gibi görünmektedir. Bildirilen isotretinoin gebeliklerinin en az 5 katı kadar isotretinoin gebeliğinin olduğu tahmin edilmektedir.

Ülkemizde isotretinoin gebelikleri ile ilgili güvenilir istatistikler yoktur. Ancak ABD örneğini düşünürsek 70 milyon genç nüfusa sahip ve giderek artan oranda retinoid reçetesi yazılan bir ülkenin dermatologları olarak, biz de bu konuda rahat ve dikkatsiz olmamalıyız. Yeni Türk Ceza Yasası, belli bir meslek veya sanatın gerektirdiği dikkat ve özen yükümlülüğünü göstermeyenlere, o meslek ya da sanatın icrasının yasaklanmasını da içeren, ağır cezalar öngörmektedir.

Türkiye'deki isotretinoin preparatının etiketinde yer alan teratojenite ilgili uyarılar ise şu şekildedir:

- Tedaviye başlamadan iki hafta önce hastadan negatif gebelik testi alınmış olmalıdır. Gebelik testi mümkünse her ay tekrarlanmalıdır.
- Hastanın gebe olmadığından tamamen emin olmak için isotretinoin tedavisine, bir sonraki menstrüel siklusun ikinci veya üçüncü gününde başlanmalıdır.
- Hasta, isotretinoin tedavisine başlamadan bir ay önce, tedavi sırasında ve tedavinin bitiminden sonraki bir ay boyunca kontrasepsiyonu sürdürmelidir.

- Hasta, ilacın kullanımına yönelik uyarıları anlayabilecek ve uygulayabilecek durumda olmalıdır.
- Hasta, zorunlu kontraseptif önlemlere uyabilecek durumda olmalıdır.
- Hasta, doktor tarafından, isotretinoin tedavisi sırasında ve tedavi bitimini izleyen bir ay boyunca gebe kalmanın tehlikeleri konusunda bilgilendirilmiş ve kontraseptif önlemlerin başarısızlığına karşı uyarılmış olmalıdır.
- İso­retinoin ile tedavi edilmiş kadın ve erkek hastalar, tedavi sırasında ve tedavinin bitiminden sonraki bir ay içinde kan bağı­şı yapamazlar.

Hastalar isotretinoini eczaneden, sadece doktorlarıyla birlikte imzaladıkları "hasta onay formu" karşılığında satın alabilmektedirler. Bu formu imzalamadan önce, arka yüzündeki uyarı ve bilgileri tam olarak okumuş ve anlamış olmaları gerekmektedir.

### İso­retinoinde Depresyon Sorunu

İso­retinoin ile akne etkili bir şekilde tedavi edilmeye başlandıktan sonra pek çok olguda akne ile ilişkili psikososyal sorunlar da düzelmektedir. Ancak depresyonu bulunan bazı hastalarda tedavi ile depresyonda düzelmeye olmamaktadır. Bu durum etkili olmayan mücadele stratejileri, akne sikatrisleri, isotretinoin tedavisi ve diğer bağımsız faktörlere bağlı olabilir.<sup>17</sup>

İso­retinoinin depresyona yol açtığını bildiren yayınlar 1983 yılına, yani ilacın kullanıma girmesinden bir yıl sonrasına kadar gitmektedir. Hazan ve arkadaşları, 1983 yılında yayımladıkları araştırmalarında isotretinoin kullanan hastaların % 5.5'inde depresyon bulguları olduğunu bildirmişlerdir.<sup>18</sup>

1999 yılında yayımlanan bir araştırmada akne vulgaris tedavisinde kullanılan 6 ilacın (isotretinoin, minosiklin, tetrasiklin, doksisisiklin, Diane ve oksitetrasiklin) intihar, intihar girişimi ve intihar düşüncesi ile ilişkisi araştırılmıştır.<sup>19</sup> Bulgular Tablo 2'de gösterilmiştir. Reçete sayıları ve ilaç yan etkileri ile ilgili bilgiler değişik ülkelerdeki Sağlık Bakanlıkları, İlaç Kontrol Kurulları, Dünya Sağlık Örgütü ve isotretinoinin üretici firması Roche'dan elde edilmiştir. Bu araştırmada 1999 yılına kadar dünya genelinde bildirilmiş toplam 1830 psikiyatrik yan etkiye ulaşılmış ve bunların % 59.8'inin de isotretinoine bağlı olduğu belirlenmiştir. İso­retinoin kullanımı ile ilgili 47 intihar ve 56 intihar düşüncesinin olduğu bildirilirken diğer akne ilaçlarını kullanan hastaların hiçbirinde (1999 yılına kadar diğer 5 akne ilacı yazılan hasta sayısı 300 milyon civarındadır) bu iki yan etki; yani intihar ve intihar düşüncesi rapor edilmemiştir.

Tablo 2. Akne Vulgaris Tedavisinde Kullanılan 6 İlacın (İso­retinoin, Minosiklin, Tetrasiklin, Doksisisiklin, Diane-35 Oksitetrasiklin) İntihar, İntihar Girişimi ve İntihar Düşüncesi ile İlişkisi				
İlaç	Toplam	İntihar	İntihar Girişimi	İntihar Düşüncesi
İso­retinoin	170	47	67	56
Minosiklin	2	0	2	0
Doksisisiklin	0	0	0	0
Tetrasiklin	3	0	3	0
Diane-35	3	0	3	0
Oksitetrasiklin	0	0	0	0

Öte yandan literatürde, isotretinoin ile depresyon ve intihar eğilimi arasında bir ilişkinin olmadığını vurgulayan araştırmalar da bulunmaktadır. Jick ve arkadaşları, 2000 yılında yayımladıkları araştırmalarında, isotretinoin kullanımı ile depresyon, psikotik semptomlar, intihar ve intihar girişimi arasındaki ilişkiyi incelemişler ve isotretinoin kullanımının, depresyon, intihar ya da diğer psikiyatrik hastalıkların insidansında artışa yol açtığına ilişkin bir bulgu saptamamışlardır.<sup>20</sup> Jacobs ve arkadaşları, 2001 yılında yayımladıkları araştırmalarında, isotretinoinin depresyona ve intihara yol açtığını bildiren literatürleri değerlendirmişler ve literatürde bildirilen olgular ile isotretinoin arasında neden sonuç ilişkisinin bulunmadığını bildirmişlerdir.<sup>21</sup>

Isotretinoinin depresyona yol açabilmesi için beyin fonksiyonlarını etkilemesi gerekmektedir. Bugüne kadar araştırılmayan bu konu 2005 yılında Bremner ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmalarında yayımlanmıştır.<sup>22</sup> Isotretinoin (N=13) ve antibiyotik (N=15) ile tedavi edilen hastalarda, tedaviden önce ve 4 ay sonra, florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi ile beyin fonksiyonları ölçülmüş, isotretinoin ile tedavi edilen hastalarda, beyin depresyon semptomları ile ilişkili orbitofrontal korteksinde, beyin metabolizmasında azalma (isotretinoinde -%21, antibiyotikte -%2) saptanmıştır.

Isotretinoin ile depresyon arasında bir neden-sonuç ilişkisinin olup olmadığı kanıtlanamamış olmasına karşın Şubat 1998'de, ABD'de de, isotretinoin prospektüsünde değişiklik yapılmıştır.<sup>20</sup>

"Isotretinoin depresyon, psikoz, nadiren de intihar düşüncesi, intihar girişimi ve intihara neden olabilir. İlacın kesilmesi yeterli olmayabilir ve hastanın daha ayrıntılı değerlendirilmesi gerekebilir. İlaçla bu yan etkilerin oluşmasına yol açan bir etki mekanizması saptanamamıştır." cümleleri isotretinoin prospektüsüne eklenmiştir.

Hastalara, isotretinoinin depresyon ve intihar düşüncesi gibi mental problemlere yol açabileceğini ve bazı hastaların yaşamlarına son verdiklerini belirten hasta onay formları imzalatılmaya başlanmıştır. Bu tarihten sonra, Türkiye dahil birçok ülkede de, benzer prospektüs değişiklikleri gerçekleştirilmiştir.

Türkiye'deki isotretinoin preparatının etiketinde yer alan depresyonla ilgili uyarılar ise şu şekildedir:

"Roaccutane tedavisi gören hastalar arasında depresyon, psikotik semptomlar ve nadiren intihar girişimleri ve intihar bildirilmiştir. Her ne kadar bu durum ilaç ile sebep-sonuç ilişkisi açısından bağlantılı bulunmamışsa da, depresyon geçmişi olan hastalara özel ilgi gösterilmeli ve bütün hastalar, depresyon belirtileri açısından izlenmeli ve gerekiyorsa uygun bir tedavi için yönlendirilmelidirler."

ABD'de ve Avrupa ülkelerinde yapılan bu prospektüs değişiklikleri, intiharları tümüyle önleyemeyebilir, ancak depresyona veya intihar düşüncesine eğilimli hastaların, emosyonel durumlarının değerlendirilmesini ve gerektiğinde alternatif akne tedavilerine geçilmesini sağlayabilmektedir.

Akne hastaları, yaş gruplarının ve hastalıklarının özelliği nedeniyle, depresyon, anksiyete ve benzeri psikiyatrik rahatsızlıklar açısından risk grubudurlar. O nedenle Roaccutane kullanan hastalarımızı dikkatle izlememiz gerekir.

- Yoğun olarak olumsuz duygular içinde olan
- Sık sık ağlama nöbetleri geçiren
- Daha önce sevdiği sosyal ya da sportif etkinliklere ilgisi azalan
- Çok fazla uyuyan ya da uykusuzluk çeken hastaların ilacı kesip doktorlarına başvurmaları gerekmektedir.



İsotretinoine bağlı psikiyatrik yan etkileri tanımak ve gerektiğinde etkin girişimlerde bulunmak, çok önemli bir morbiditenin azalmasına yol açabilir, hatta yaşam kurtarıcı olabilir.

İsotretinoinin diğer yan etkileri arasında deri ve mukozalarda kuruma, keilitis, burun kanaması, ses kısıklığı, konjunktivit, reversibl kornea opaklığı ve kontakt lenslere intolerans gibi A hipervitaminozu ile ilgili semptomlar vardır.<sup>23</sup>

Dermatolojik yan etkiler ekzantem, pruritus, yüzde eritem/dermatit, terleme, piyojenik granülom, tırnak distrofisi, granülom oluşumunda artış, inatçı saç teli incelmeleri, geri dönüşümlü saç dökülmesi, akne fulminans, hirsutizm ve hiperpigmentasyondur.

İskelet-kas sisteminde miyalji, artralji, hiperostoz ve tendinit gelişebilir. Duyusal bozukluklar arasında, izole olgularda, görme bozuklukları, fotofobi, karanlığa uyum bozuklukları (gece görüşünün azalması), lentiküler katarakt, keratit, belli frekansları duyma bozukluğu yer alır.

Yan etkiler ortaya çıktığında yapılması gerekenlere değinilecek olursa;

#### Transaminazlarda artış varsa;

- Transaminazlardaki artış normalin 10 katından fazlaysa tedavinin sonlandırılıp, karaciğer hastalığının araştırılması gerekir.
- Transaminazlardaki artış normalin 2.5-10 katıysa tedavinin sonlandırılıp, 15 gün sonra testlerin tekrarlanması gerekir. Değerler normale dönmüşse, isotretinoin daha düşük dozda tekrar başlanabilir. Eğer değerler normale dönmediyse karaciğer hastalığını araştırmak gerekir.
- Transaminaz düzeyi normalin 2.5 katından azsa doz azaltılır ve 15 gün sonra testler tekrarlanır. Değerler normale dönmüşse tedaviye devam edilir. Dönmemişse hepatoloji konsültasyonu istenir. Tedavi öncesi alkolizm, diyabetes mellitus, dislipidemi, viral hepatit gibi olası risk faktörlerinin araştırılması gerekir.

#### Kolesterol düzeyinde artış varsa;

- Lipid düzeyleri değerlendirilir (trigliserid, total kolesterol, HDL).
- Tiroid stimüle edici hormon düzeyleri ölçülür. Hipotiroidi, hiperkolesterolemi oluşturmaktadır.
- Kan glukoz düzeyi değerlendirilir.
- Diyet önerileri; hayvansal yağlar azaltılıp, tavuk eti ve balık eti önerilir. Zeytin yağı ve alfa linoleik asit içeren yağlar tercih edilmelidir. Margarin ve kızartmaların azaltılması ve daha az peynir ve yumurta tüketilmesi önerilir.
- Gereğinde isotretinoin dozu azaltılabilir.

#### Trigliserid düzeyi artarsa;

- Trigliserid düzeyi 12 saat açlıktan sonra bakılmalıdır.
- Lipid düzeyleri değerlendirilir (trigliserid, total kolesterol, HDL).
- Tiroid stimüle edici hormon ve kan glukoz düzeyi değerlendirilir.
- Diyet önerileri; basit şekerlerin ve alkol tüketiminin azaltılması önerilir.
- Fibrat tedavisi planlanabilir.
- Gereğinde isotretinoin dozu azaltılabilir.

İsotretinoin tedavisi sırasında lezyonlarda alevlenme olursa;

Tedavi sırasında lezyonlarda alevlenme beklenen bir durumdur. Üç şekilde karşımıza çıkmaktadır.

### 1- İlk ayda gözlenen inflamatuvar ataklar

İyi bilinen bu komplikasyon için hastalar uyarılmalıdır. İlk ayın sonunda genellikle alevlenme geriler ve tedaviye sorunsuz bir şekilde devam edilir.

### 2- İkinci ayda gözlenen rekürren inflamatuvar ataklar

Klinik görünüm tedaviye yanıt vermeyen akne şeklindedir. İnflamatuvar lezyonlar yeniden ortaya çıkar ve günlük doz artırıldığında sıklıkla daha kötüleşir. Açık ve kapalı komedonların varlığı inflamasyonun neden devam ettiğini açıklar.

### 3- Üçüncü ve dördüncü ayda gözlenen inflamatuvar ataklar

Bu ataklar patlayıcı tarzdadır ve genellikle hızlı bir şekilde ortaya çıkar. Birkaç gün içerisinde klinik tablo genel semptomlar olsun veya olmasın akne fulminansa ilerler. Lezyonlar derin, pürülan ve ağrılı nodüller şeklinde oldukça inflamatuardır. Nadir vakalarda, stafilokokus aureus veya gram negatif bakterilerle gelişen sekonder enfeksiyon sonucu ülsere, nekrotik, fluktuasyon veren iltihaplı keseler gelişebilir. Bu lezyonlar piyojenik granülom atakları ile karıştırılabilir. Artralji, kas ağrısı ve 38°C üzerinde ateş sıklıkla eşlik eden bulgulardır. Eritrosit sedimentasyon hızında artış, lökositoz ve CRP düzeylerinde artış vardır. Bu tip akne spontan olarak da ortaya çıkabilir. Bu alevlenmeler sıklıkla sistemik kortikosteroidlerle tedavi edilir. Doz 0.5-1 mg/kg arasında değişir. Tedavi süresi 10 gün ile 3-4 ay arasında değişir. Steroid dozunun hızla azaltılması lezyonlarda artışa neden olabilir. Bazı otörler isotretinoini keserken diğerleri dozu yarıya düşerek sistemik steroid tedavisi ekler. Oral eritromisin kullanılabilir. Piyojenik granülom gümüş nitrat veya elektrokoterizasyon ile tedavi edilebilir.

İsotretinoinin etkileşim içinde olduğu ilaçlar tetrasiklin grubu antibiyotikler, fenobarbital türevleri ve karbamazapin ve A vitamini dir. Sistemik kortikosteroidler ve antikönvülzanların kemik üzerine olan etkileri isotretinoin ile artabilir.

İsotretinoinin tetrasiklinlerle birlikte kullanımı ile psödötümör serebri (benign intrakranial hipertansiyon) gelişebilmektedir. Tetrasiklinler dışındaki tüm antibiyotikler isotretinoin ile birlikte alınabilir.

Tetrasiklin kullanan hastaların isotretinoin tedavisine başlamaları için tetrasiklinlerin 4-5 yarı ömrünün geçmesi beklenmelidir. Tedaviye başlamak için 3-4 gün beklemek yeterlidir.

İsotretinoin kullanan hastaların derin peeling, mikrodermabrazyon, dermabrazyon, lazer resurfacing gibi yeniden yüzeylendirme ve jelli epilasyon uygulamalarını tedavinin kesilmesinden en az 6 ay sonrasına kadar ertelemeleri gerekir. Çünkü isotretinoin kullanımı bu uygulamalar sonrasında sikatrizasyon olasılığını arttırmaktadır.

## Rekürrens

Tedavi sonrası rekürrens nadir değildir. Bazı hastalar geleneksel tedaviler ile başarı ile tedavi edilirken pek çoğu tekrar isotretinoin tedavisine ihtiyaç duymaktadır.<sup>24,25</sup> Bir çalışmada isotretinoin tedavisi sonrası üç yıllık takip sonunda olguların ancak % 38'inin remisyonunda kalabildiği bildirilmiştir. Nüks gelişen hastalardan % 17'si topikal tedavi, %25'i topikal tedavi +oral antibiyotik, % 20'si ise ikinci kür sistemik isotretinoin ile kontrol altına

alınmıştır.<sup>26</sup> Relapslar 16 yaş altında, kadınlarda, nodüler akne daha az, şiddetli akne formlarında daha sık gözlenmiştir.<sup>26</sup>

Oral isotretinoin tedavisinin verildiği ve 229 hastanın katıldığı bir çalışmada 5 yıllık takip sonunda hastaların %30'unda nöks gelişmiştir.<sup>24</sup> Nüks gelişimine katkıda bulunan faktörler; 0.1 ve 0.5 mg/kg gibi düşük doz isotretinoin verilmesi, şiddetli akne, akne hikayesinin uzun olması, kadın cinsiyeti ve tedavinin 25 yaştan sonra başlaması olarak değerlendirilmiştir.<sup>24</sup> Relaps gelişimi ile ilişkilendirilen diğer faktörler ise tedavinin genç yaşlarda verilmesi ve trunkal aknedir.<sup>5,10,14,27</sup> Relaps genellikle tedavi sonrası ilk yılda daha fazla görülürken, üçüncü yıldan sonra nadirdir.<sup>24</sup> Topikal retinoidlerin idame tedavisinde kullanılması mikrokomedon oluşumunu kontrol altına alarak nöks oranını düşürebilir.

İsotretinoinin tedavi maliyeti yüksektir. Bununla birlikte 4-6 ay içinde, hastalığı yaklaşık %100 oranında iyileştirir. Fiziksel ve psikolojik yararlarının parasal karşılığının hesaplanması doğal olarak mümkün değildir.

## Kaynaklar

- 1- Peck GL, Olsen TG, Yoder FW, Strauss JS, Downing DT, Pandya M, Butkus D, Arnaud-Battandier J. Prolonged remissions of cystic and conglobate acne with 13-cis-retinoic acid. *N Engl J Med* 1979; 300: 329-333.
- 2- Bershah S, Poulin YP, Berson DS, Sabean J, Brodell RT, Shalita AR, Kakita L, Tanghetti E, Leyden J, Webster GF, Miller BH. Topical retinoids in the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 1999; 64 (Suppl 2): 8-20.
- 3- Blaner WS. Cellular metabolism and actions of 13-cis-retinoic acid. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 129-135.
- 4- Chivot M. Residual acne lesions after treatment. *Ann Dermatol Venerol* 1996; 123: 594-600.
- 5- Leyden JJ. The role of isotretinoin in the treatment of acne: personal observations. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 45-49.
- 6- Pochi PE. 13-cis retinoic acid in severe acne. *N Engl J Med* 1979; 300: 369-380.
- 7- Jones DH, Blanc D, Cunliffe WJ. 13-cis retinoic acid and acne. *Lancet* 1980; 2: 1048-1049.
- 8- Johnson BA, Nunley JR. Use of systemic agents in the treatment of acne vulgaris. *Am Fam Physician* 2000; 62: 1823-1830, 1835-1836.
- 9- Goulden V, Layton AM, Cunliffe WJ. Current indications for isotretinoin as a treatment for acne vulgaris. *Dermatology* 1995; 190: 284-287.
- 10- Di Giovanna JJ. Systemic retinoid therapy. *Dermatol Clin* 2001; 19: 161-167.
- 11- Geiger JM, Hommel L, Harms M, Saurat JH. Oral 13-cis retinoic acid is superior to 9-cis retinoic acid in sebosuppression in human beings. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 513-515.
- 12- Cunliffe WJ, Norris JFB. Isotretinoin: an explanation for its long term benefit. *Dermatologica* 1987; 175 (Suppl1): 133-137.
- 13- Cunliffe WJ, van de Kerkhof PC, Caputo R, Cavicchini S, Cooper A, Fyrand OL ve ark. Roaccutane treatment guidelines: results of an international survey. *Dermatology* 1997; 194: 351-357.
- 14- Layton AM, Knaggs H, Taylor J, Cunliffe WJ. Isotretinoin for acne vulgaris-10 years later: a safe and successful treatment. *Br J Dermatol* 1993; 129: 292-296.
- 15- Strauss JS, Leyden JJ, Lucky AW, Lookingbill DP, Drake LA, Hanifin JM ve ark. A randomized trial of the efficacy of a new micronized formulation versus a standard formulation of isotretinoin in patients with severe recalcitrant nodular acne. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 187-195.
- 16- Mitchell AA, Van Bennekom CM, Louik C. A pregnancy-prevention program in women of childbearing age receiving isotretinoin. *N Engl J Med* 1995; 333: 101-106.
- 17- Kellet SC, Gawkrödger DJ. The psychological and emotional impact of acne and the effect of treatment with isotretinoin. *Br J Dermatol* 1999; 140: 273-282.
- 18- Hazen PG, Carney JF, Walker AE, Stewart JJ. Depression—a side effect of 13-cis-retinoic acid therapy. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 278-279.
- 19- Middelkoop T. Roaccutane (isotretinoin) and the risk of suicide: case report and a review of the literature and pharmacovigilance reports. *J Pharmacy Practice* 1999; 7: 374-378.

- 20- Jick SS, Kremers HM, Vasilakis-Scaramozza C. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide, and attempted suicide. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1231-1236.
- 21- Jacobs DG, Deutsch NL, Brewer M. Suicide, depression, and isotretinoin: is there a causal link? *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 168-175.
- 22- Bremner JD, Fani N, Ashraf A, Votaw JR, Brummer ME, Cummins T. Functional brain imaging alterations in acne patients treated with isotretinoin. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 983-991.
- 23- Nguyen E-Q H, Wolverton SE. Systemic retinoids. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*'de. Ed. Wolverton SE. Philadelphia, WB Saunders Company, 2001; 269-310.
- 24- Stalnforth JM, Layton AM, Taylor JP, Cunliffe WJ. Isotretinoin for the treatment of acne vulgaris: which factors may predict the need for more than one course? *Br J Dermatol* 1993; 129: 297-301.
- 25- Harms M, Masouye I, Radeff B. The relapses of cystic acne after isotretinoin treatment are age-related: a long-term follow-up study. *Dermatologica* 1986; 172: 148-153.
- 26- White GM, Yao J, Wolde-Tsadiq G. Recurrence rates after one course of isotretinoin. *Arch Dermatol* 1998; 134: 376-378.
- 27- Cunliffe WJ, Layton A, Knaggs HE. Retinoids: 10 years on. Ed. Saurat JH. Basel, Karger, 1991; 274-280.

# SİKLOSPORİN KULLANIMINDA KARŞILAŞILAN ZORLUKLAR, YAN ETKİLER, YAN ETKİ DURUMUNDA TEDAVİ STRATEJİSİ VE İLAÇ KESİLMESİ

Serhat İnalöz

Dermatoloji, diğer tıp bölümlerine göre daha fazla sayıda ve kolay sınıflaması yapılan hastalıkları içermektedir. Çoğunluğunu immünolojik bozuklukların ön planda olduğu dermatozların oluşturduğu bu hastalıkların tedavileri konusunda yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır. Tedavide kullanılmak üzere sunulan immünomodülatör etkili her yeni ajan her zaman ilgi odağı olmaktadır. Bu ajanlar sadece immünolojik hastalıkların tedavisinde değil, birçok farklı dermatozun tedavisinde de etkili görünmektedir.<sup>1</sup>

Tolypocladium inflatum gams isimli fungustan elde edilen siklosporin (Cs) laboratuvar şartlarında ilk bulunduğu kimyasal özelliklerine göre A, B ve C olarak isimlendirilmiştir. CsA'nın diğerlerine göre daha fazla immünsupresyon yaptığı saptandıktan sonra, ilk kez 1972 yılında organ transplantasyonu sonrası gelişen greft rejeksiyonunu önlemede kullanılmıştır. Piyasaya ilk olarak Sandimmun olarak sunulmasına rağmen, daha sonraki yıllarda oral kullanım için ideal bir mikroemülsiyon formu geliştirilerek Neoral ismi verilmiştir. Sandimmun Neoral lipofilik ve aköz bir karışım halinde surfaktan içermekte olup, bu formülasyon bilinen ilk form olan Sandimmun'e göre emilimdeki farklılıkları ortadan kaldırarak, oral kullanımda biyoyararlanımı artırmaktadır.

## Dermatolojik Tedavi Dışı Endikasyonları

- Böbrek, karaciğer, kalp, akciğer ve pankreasın allojenik transplantasyonu sonrasındaki greft reddinin önlenmesinde,
- Kemik iliği transplantasyonundan sonra greft reddinin önlenmesinde,
- Greft versus host hastalığının önlenmesinde veya tedavisinde,
- Endojen üveit konvansiyonel tedavisinin başarısız olduğu veya istenmeyen yan etkilere yol açtığı, non-infeksiyöz orijinli, aktif görme fonksiyonunu tehdit edici intermediyat veya posterior üveit ile retinayı da kapsayan, tekrarlayıcı inflamatuvar ataklı Behçet üveiti tedavisinde,
- Erişkin ve çocuklarda; minimal değişiklik nefropatisi, fokal ve segmental glomerüloskleroz veya membranöz glomerülo nefrit gibi glomerüler hastalıklara bağlı steroid bağımlı ve steroide dirençli nefrotik sendrom olgularının tedavisinde,
- Nefrotik sendromlu hastalarda steroide bağlı olarak sağlanmış remisyonların idamesinde steroidlerin kesilmesine olanak sağlamak için,
- Şiddetli, aktif romatoid artrit tedavisinde steroid ihtiyacını azaltıcı ajan olarak kullanılmaktadır.

## Dermatolojik Tedavi Endikasyonları

- Psoriasis<sup>2</sup>
- Atopik dermatit<sup>3</sup>
- Liken planus (erozif oral formu dahil)<sup>4</sup>
- Kontakt dermatit
- Liken nitidus
- Pitiriazis likenoides kronika
- Piyoderma gangrenozum
- Kronik aktinik dermatit
- Pemfigus, büllöz pemfigoid (herpes gestasyones dahil)
- Akiz ve distrofik epidermolizis büllöz<sup>7</sup>
- Toksik epidermal nekroliz, eritema multiforme
- Kutanöz nekrotizan vaskülit
- Hailey-Halley hastalığı
- Sweet sendromu<sup>5</sup>
- Kronik idyopatik ürtiker<sup>6</sup>
- Darier hastalığı
- Fotosensitif dermatozlar, solar ürtiker
- Sistemik ve diskoid lupus eritematozus
- Dermatomiyozit (infantil formu dahil)
- Liken skleroatrofikus
- Yaygın granüloma annülare
- Alopesi areata
- Behçet hastalığı<sup>8</sup>
- Liken miksedematöz
- Eozinofilik fasiit
- Sarkoidoz, Netherton sendromu, iktiyozis vulgaris, senil pruritus, nodüler prurigo, Langerhans hücreli histiyositozlar, hidradenitis süpürativa, sistemik sklerozda CsA kullanımı ile bazı başarılı sonuçlar elde edilmiş olsa da, literatürde değişik görüşler mevcuttur.

Dermatolojik hastalıklarda CsA genellikle düşük dozlarda (2.5–5 mg/kg/gün) kullanılmakta olup günlük doz mutlaka ikiye bölünerek verilmelidir.

CsA'nın dermatolojik tedavide en sık ve başarıyla kullanıldığı hastalıklar psoriasis ve atopik dermatittir. Her iki hastalığın deri tutulumunun değişkenliği nedeniyle tedavi bireye göre ayarlanmadır. CsA, eritrodermik generalize püstüler psoriasis ve Hallopeau akrodermatiti gibi şiddetli olgular ile ultraviyole tedavisinden ve topikal tedavilerden fayda görmemiş hastalarda başarıyla kullanılmaktadır.

Psoriasisde remisyonu sağlamak için tavsiye edilen başlangıç dozu, ikiye bölünmüş olarak verilen oral 2.5 mg/kg/gün'lük dozdur. Eğer bir ay sonra bir gelişme görülmezse günlük doz tedricen yükseltilebilir ancak günlük doz 5 mg/kg'ı geçmemelidir. Altı hafta içinde 5 mg/kg/gün'lük dozla, psoriatik lezyonlarda yeterli

düzelme olmazsa veya kullanılan dozla ilişkili istenmeyen etkiler oluşursa tedavi kesilmelidir. Hızlı iyileşmenin istendiği durumlarda ise 5 mg/kg/gün başlangıç dozu önerilir. İyileşme sağlanınca CsA kesilebilir. Relapslar daha önceki etkin dozun yeniden uygulanmasıyla tedavi edilebilir. Bazı hastalarda idame tedavisi gerekebilir. İdame tedavisi için dozlar her hastada minimum etkin doz düzeyinde ayarlanmalı ve 5 mg/kg/gün dozunu geçmemelidir.

Yaşlı hastalar, ancak ağır ve hasara uğratacak psoriasis varlığında tedavi edilmeli ve renal fonksiyon özel bir dikkatle takip edilmelidir. Konvansiyonel immünsupresif tedavilerde olduğu gibi, CsA tedavisi altında olan psoriatik hastalarda da malignite gelişimi (özellikle deride) bildirilmiştir. Psoriasis için tipik olmayan fakat malign veya premalign olduğundan şüphelenilen deri lezyonlarından CsA tedavisine başlamadan önce biyopsi yapılmalıdır. Malign veya premalign deri değişikliği olan hastalarda CsA tedavisi ancak etkili tedavi için başka bir seçenek kalmadığı takdirde ve bu lezyonların tedavisinden sonra uygulanmalıdır.

Atopik dermatit tedavisinde de önerilen doz ikiye bölünmüş olarak oral 2.5-5 mg/kg/gün'dür. Eğer 2.5-5 mg/kg/gün başlangıç dozu iki hafta içinde yeterli cevap oluşturamazsa, günlük doz maksimum 5 mg/kg'a kadar artırılabilir. Ciddi olgularda, hastalığın hızlı ve yeterli bir biçimde kontrol altına alınabilmesi için 5 mg/kg/gün başlangıç dozu gerekebilir. Yeterli yanıt alındığında, doz dereceli olarak azaltılmalı ve mümkünse CsA tedavisi sona erdirilmelidir. CsA'nın atopik dermatitte uzun süreli kullanımı ile ilgili deneyim henüz sınırlı olup, tedavi süresinin 8 haftayı aşmaması önerilir. Ek olarak, CsA'nın atopik dermatitli çocuklardaki deneyimi henüz sınırlı olduğundan, 16 yaşın altındaki hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

Yaşlı hastalar, ancak yaygın ve ağır tutulumu olan atopik dermatit varlığında tedavi edilmeli ve renal fonksiyon özel bir dikkatle takip edilmelidir.

Benign lenfadenopati sıklıkla atopik dermatitin alevlenmesi ile birlikte ve hastalığındaki genel iyileşmeyi takiben kendiliğinden düzelir. CsA tedavisi ile ortaya çıkan lenfadenopati düzenli olarak takip edilmelidir. Hastalığın iyileşmesine rağmen devam eden lenfadenopati durumunda lenfoma yokluğundan emin olmak amacıyla mutlaka biyopsi yapılmalıdır.

CsA ile tedaviye başlamadan önce aktif herpes simpleks infeksiyonları tedavi edilmelidir. Ancak, tedavi sırasında gelişen bir infeksiyon ciddi olmadığı sürece ilacın bırakılmasını gerektirmez. Staphylococcus aureus'a bağlı deri infeksiyonları, CsA tedavisi için mutlak bir kontrendikasyon oluşturmamakla beraber, uygun antibakteriyel ilaçlarla tedavi edilmelidir. CsA'nın kan konsantrasyonlarını artırdığı bilinen eritromisin kullanımından kaçınılmalıdır. Eğer penisilin allerjisinden dolayı başka bir seçenek yoksa, CsA kan düzeyleri, renal fonksiyonlar ve CsA bağlı yan etkiler açısından hasta yakından izlenmelidir.

Potansiyel deri malignitesi gelişmesi riskinden dolayı, psoriasis ve atopik dermatit tedavisinde CsA kullanan hastaların, korunmasız olarak uzun süre güneş ışığına maruz kalmaları önlenmeli ve eş zamanlı olarak ultraviyole B tedavisi veya PUVA uygulaması yapılmamalıdır.

CsA'nın istenmeyen etkileri tedavi süresi ve dozuyla ilişkili olup, bildirilen birçok olgu organ transplantasyon sonrası tedavide yüksek doz kullanan hastalardır. Yan etkiler genellikle doz azaltılmasıyla kısa sürede ortadan kalkar. En sık görülen yan etkiler serum kreatinin ve üre düzeylerinde artış, böbrekte yapısal değişiklikler, hipertansiyon, gastrointestinal şikayetler ve karaciğer fonksiyon bozukluğudur. Daha nadir görülen yan etkiler

ise yorgunluk, hipertrikoz, tremor, el ve ayaklarda yanma duygusu, baş ağrısı, gingival hipertrofi, grip benzeri semptomlar, allerjik deri döküntüleri, hafif anemi, hiperpotasemi, hiperürisemi, gut, hipomagnezemi, hiperkolestrolem, kolit, kilo artışı, ödem, pankreatit, konvülsiyonlar, dismenore veya amenore, kaslarda güçsüzlük, kramplar, miyopati, jinekomastr (aynı zamanda spironolakton uygulanan hastalarda), trombositopeni (bazen hemolitik üremik sendrom ile birlikte) olarak bildirilmiştir. Diğer uzun süreli immünsupresif tedavilerde olduğu gibi lenfoproliferatif hastalık riskinin artışı dikkate alınmalıdır. Eğer CsA metotreksatla kombine olarak kullanılırsa risk daha da artar.

Aşırı duyarlılığı olan kişiler, anormal renal fonksiyonu, kontrol altına alınamayan hipertansiyonu, kontrol altına alınamayan infeksiyonu veya herhangi bir malignitesi olan hastalarda CsA kullanılmamalıdır. CsA sadece, immünsupresif tedavide deneyimli, laboratuvar güvenlik parametrelerinin kontrolünü ve düzenli tam fiziksel muayene ile kan basıncı ölçümlerini yeterli düzeyde takip edebilecek hekimler tarafından kullanılmalıdır.

Uzun süreli CsA tedavisi sırasında serum kreatinin ve üre miktarlarında yükselme olabilir. Bunun nedeni, CsA'nın vasküler rezistansı artırarak renal plazma akımında ve endojen kreatinin klirensinde azalmaya yol açmasıdır. Bu fonksiyonel değişiklikler doza bağlı ve geri dönüşümlüdür. CsA, karaciğer enzimlerinin ve serum bilirubin düzeylerinin reversibl ve doza bağlı olarak artmasına da neden olabilir. Renal fonksiyonların değerlendirilmesi için uygun parametrelerin yakın takibi gereklidir. Bu takip için, en uygun laboratuvar parametresi glomerül filtrasyon hızının (GFH) ölçülmesidir. Ancak her merkezde uygulanması mümkün olmayan bu parametre yerine, tedavi öncesinde bazal serum kreatinin düzeylerini tespit etmek amacıyla en az 2 ölçüm yapılmalıdır. Ayrıca tedavinin ilk üç ayında 2 haftalık aralarla serum kreatinin ölçümlerine devam edilmelidir. Daha sonraları eğer kreatinin sabit kalırsa ölçümler ayda bir yapılmalıdır. Serum kreatinin artarsa ve birden fazla ölçümde bazal düzeyin % 30'unun üstüne çıkarsa doz %25-50 oranında azaltılmalıdır. Doz indirimi bir ay içinde düzeylerin düşmesini sağlayamazsa, CsA tedavisi kesilmelidir. Ayrıca, CsA'nın total kan düzeylerinin ölçümü ileri laboratuvar teknikleri olan merkezlerde yapılabilmektedir. Kan, plazma veya serumdaki CsA konsantrasyonunun, hastanın klinik durumuna katkıda bulunan birçok faktörden sadece biri olduğu unutulmamalıdır. Bu yüzden sonuçlar, sadece diğer klinik ve laboratuvar parametrelerinin çerçevesinde pozolojiye yol gösterici olarak değerlendirilmelidir.

CsA tedavisi sırasında düzenli kan basıncı kontrolleri yapılmalıdır. Hipertansiyon geliştiğinde uygun antihipertansif tedaviye başlanmalıdır. Buna rağmen, kontrol edilemeyen hipertansiyon varlığında tedavi sonlandırılmalıdır.<sup>9</sup>

CsA'nın nadiren kan lipid değerlerinde reversibl artışa yol açtığı bildirildiğinden, tedavi öncesi ve tedavinin ilk ayı içerisinde lipid düzeyleri kontrol edilmelidir. Lipid değerlerinde artışa rastlanıldığında diyetle yağ alımını kısıtlanmalı ve gerektiğinde doz azaltılmalıdır.

CsA'nın özellikle renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda hiperpotasemi riskini artırabileceği unutulmamalıdır. Potasyum tutucu diüretikleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerini, anjiyotensin-II reseptör antagonistlerini, potasyum içeren ilaçları kullanan ve potasyumdan zengin gıdalarla beslenen hastalarda potasyum düzeylerinin kontrol edilmesi tavsiye edilmektedir.

CsA, magnezyum klirensini artırır. Bu durum özellikle ilacın ilk başladığı dönemde semptomatik hipomagnezemiye yol açabilir. Bu nedenle ilaç alımının ilk dönemlerinde özellikle nörolojik semptom/belirtilerin varlığında serum magnezyum düzeylerinin kontrol edilmesi önerilmektedir.<sup>10</sup> Gerekli görülürse magnezyum verilebilir.



## İlaç Etkileşimleri

CsA, sitokrom P450 enzimleri ile karaciğerde metabolize olur. Bu yüzden bazı ilaçların eşzamanlı olarak kullanılmasının sitokrom P450 enzimlerinin inhibisyonunu veya induksiyonunu sağlayarak plazma veya tüm kan CsA düzeylerini artırdığı veya azalttığı bilinmektedir. Barbitüratlar, karbamazepin, fenitoin, nafsilin, sulfadimidin, rifampisin, oktreotid ve orlistat kullanımı CsA'nın kan düzeylerini azaltır. Makrolid grubu antibiyotikler (özellikle eritromisin ve klaritromisin), ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, diltiazem, nikardipin, verapamil, metoklopramid, oral kontraseptifler, danazol, metilprednizolon (yüksek doz), allopurinol ve amiodaron gibi ilaçların sitokrom P450 sistemini inhibe ettiği bilinmektedir. Bu tür ilaçların CsA ile beraber kullanılması CsA'nın kan düzeylerini artırır.

Ek olarak, aminoglikozidler, amfoterisin B, siprofloksasin, vankomisin, non-steroid antiinflamatuvarlar (diklofenak ile naproksen dahil), melfalan ve trimetoprim gibi nefrotoksik etkileri bulunduğu bilinen ilaçlar ile CsA'nın birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır. CsA'nın bu ilaçlarla beraber kullanılması gerekli ise, renal fonksiyonun (başlıca serum kreatinin) yakın takibi yapılmalıdır. Eğer renal fonksiyonda anlamlı bir yetersizlik oluşursa birlikte uygulanan ilacın dozu azaltılmalı veya alternatif bir tedavi uygulanmalıdır.

CsA ile tedavi sırasında etkinlikleri azalacağı için canlı aşıların kullanımından kaçınılmalıdır. CsA ve nifedipinin birlikte kullanımı ile tek başına siklosporin kullanımıyla gözlenenden daha fazla oranda gingival hiperplazi meydana gelmiştir.<sup>11</sup>

Diklofenak ile siklosporinin birlikte kullanımı sonucunda diklofenak biyoyararlanımında anlamlı bir artışla birlikte reversibl renal fonksiyon yetersizliği meydana gelmiştir. Diklofenakin biyoyararlanımındaki artış büyük bir olasılıkla ilacın yüksek ilk geçiş etkisinin redüksiyonu sonucu olmuştur. Bu yüzden, yüksek ilk geçiş metabolizmasına sahip diklofenak gibi non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, CsA kullanacak hastalarda daha düşük dozda uygulanmalıdır. Düşük ilk geçiş etkisine sahip non-steroid antiinflamatuvar ilaçların (asetil salisilik asit gibi) CsA ile birlikte kullanımlarıyla biyoyararlanımlarında artış oluşmaz.

CsA ayrıca digoksin klirensini azaltarak digoksin toksisitesine neden olur. Ayrıca kolşisin, lovastatin, pravastatin ve simvastatinin kan düzeylerini artırarak kas ağrısı ve zayıflığı, miyozit ve rabdomiyolizi içeren müsküler toksisiteye neden olabilir.

Eğer CsA ile birlikte digoksin, kolşisin, lovastatin, pravastatin veya simvastatin kullanılacaksa ilacın toksik etkilerini erken tespit edebilmek için yakın klinik takip yapılmalı ve gerektiğinde doz azaltılmalı veya ilacın alımı kesilmelidir.

CsA hayvanlarda teratojenik olmamasına rağmen gebe kadınlarda kullanımı ile ilgili deneyimler sınırlıdır. Bundan dolayı, gebelikte yalnızca beklenen yararın, muhtemel risklerden fazla olduğu durumlarda kullanılmalıdır. CsA'nın anne sütüne geçtiği bilinmektedir. Bu nedenle, CsA ile tedavi süresince bebek emzirilmemelidir. CsA'nın çocuklarda kullanımıyla ilgili deneyimler henüz sınırlıdır.

## Kaynaklar

- 1- Capella GL, Casa-Alberighi OD, Finzi AF. Therapeutic concepts in clinical dermatology; cyclosporine A in immunomediated and other dermatoses. *Int J Dermatol* 2001; 40: 551-561.
- 2- Ho VC. The use of ciclosporin in psoriasis: a clinical review. *Br J Dermatol* 2004; 50: 1-10.
- 3- Bunikowski R, Gerhold K, Brautigam M, Hamelmann E, Renz H, Wahn U. Effect of low-dose cyclosporin a microemulsion on disease severity, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor alpha production in severe pediatric atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 125: 344-348.
- 4- Levell NJ, Munro CS, Marks JM. Severe lichen planus clears with very low-dose cyclosporin. *Br J Dermatol* 1992; 127: 66-67.
- 5- von den Driesch P, Steffan C, Zobe A, Hornstein OP. Sweet's syndrome-therapy with cyclosporin. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 274-277.
- 6- Baskan EB, Tunali S, Turker T, Saricaoglu H. Comparison of short- and long-term cyclosporine A therapy in chronic idiopathic urticaria. *J Dermatolog Treat* 2004; 15: 164-168.
- 7- Yamasaki H, Tada J, Yoshioka T, Arata J. Epidermolysis bullosa pruriginosa (McGrath) successfully controlled by oral cyclosporin. *Br J Dermatol* 1997; 137: 308-310.
- 8- Avci O, Gurler N, Gunes AT. Efficacy of cyclosporine on mucocutaneous manifestations of Behcet's disease. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 796-797.
- 9- Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN ve ark. Cyclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol* 2004; 150: 11-23.
- 10- Ozkaya O, Kalman S, Bakkaloglu S, Buyar N, Soylemezoglu O. Cyclosporine-associated facial paralysis in a child with renal transplant. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 544-546.
- 11- Spolidorio LC, Spolidorio DM, Neves KA, Gonzaga HF, Almeida P. Morphological evaluation of combined effects of cyclosporin and nifedipine on gingival overgrowth in rats. *J Periodontal Res* 2002; 37: 192-195.

## AZATİYOPRİN

Nihal Kundakçı

Azatiyoprin, sentetik bir purin analogudur. Aktif metabolitleri aracılığı ile immünsupressif ve antiinflamatuvar etki gösterir. Sıklıkla steroid ihtiyacını azaltmak için kullanılmaktadır. Fakat monoterapi ajanı olarak da kullanılır. Klinik etki yaklaşık 6-8 hafta içinde ortaya çıkmaktadır.

Generik ismi	Azatiyoprin
Ticari ismi	Imuran®, Azatiyoprin®
Piyasa verildiği tarih	1959
İlaç formülasyonu	50 mg tab 100 mg vial
Amprik doz	2-2,5 mg/kg
TPMT düzeyine göre doz ayarlaması	
Yüksek TPMT >19U	2,5 mg/kg/gün'e kadar
Orta TPMT 13.7-19U	1,5 mg/kg/gün'e kadar
Düşük TPMT <19U	0,5 mg/kg/gün'e kadar
Fiyatı	Ucuz

Azatiyoprin (Imuran), ilk defa 1959 yılında ana ilacı olan 6-merkaptopurinden sentez edilmiştir. Azatiyoprin, 6-merkaptopurinin imidazol derivesi olup, bir ön ilaçtır. Bu nedenle purin analogu olarak sınıflandırılır. Immünsupressif etkileri 6-merkaptopurin ile eşit, fakat ondan daha az toksik etkili olduğundan bu ilacın yerini almıştır. Ana ilaç 6-merkaptopurin (Purineto®) ise bugün için sitotoksik bir ajan olarak özel durumlarda akut lenfoblastik lösemi tedavisinde kullanılmaktadır.

İlk olarak 1961 yılında renal transplantasyonda immünsupressif bir ilaç olarak kullanılan azatiyoprin, 1961-1970 yılları arasında renal transplant hastalarında ilk seçenek olmuştur. Bu süre içerisinde azatiyoprinin sadece immünsupressif değil aynı zamanda antiinflamatuvar etkilerinin de olduğu gösterilmiş ve böylece birçok farklı immünolojik hastalığın tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır. Azatiyoprin özellikle romatoloji, gastroenteroloji, nöroloji ve dermatoloji alanındaki çok sayıda otoimmün kökenli inflamatuvar hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır.<sup>1-4</sup>

Azatiyoprin, 40 yılı aşkın bir süredir, lisanslı endikasyonlarla kısıtlı kalınmayarak çok sayıda dermatolojik hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Amprik olarak eskiden beri 100 mg/gün dozunda verilmektedir. Daha sonra üretici firma ve çok sayıda araştırmacı dozun vücut ağırlığına göre ayarlanması gerektiğini bildirmiştir. Yakın zamanlarda ise azatiyoprin metabolizması ile ilgili gelişen bilgiler ışığında, bir çok dermatolog thiopurin metil transferaz enzim aktivitesine bağlı olarak doz ayarlamasına gitmeyi tercih etmektedir.<sup>4-7</sup>

## Farmakoloji

### Emilim ve Dağılım

Azatiyoprin genellikle oral formda reçete edilmektedir. Oral alımı takiben ilacın %88'inden fazlası gastrointestinal kanaldan absorbe edilir. İki saat sonra plazma pik seviyelerine ulaşır. İlaç hızla çeşitli ürünlere metabolize olarak vücuda dağılır. Dönüşen metabolitler yavaşça birikime uğrar ve daha sonra geleneksel doz şemalarında 8-12 hafta süren bir immünsupresyona yol açarlar. Thiopurin metil transferaz aktivitesi farklılık gösteren hastalar da bu konservatif doz şeması içinde tedavi edilmektedir. Son zamanlarda bu enzim ile ilgili yapılan araştırmalarda hastaların % 89'undan fazlasında homozigot olarak thiopurin metil transferaz aktivitesi yüksek bulunduğundan etkili tedavi için daha yüksek dozlar gerektiği bildirilmiştir.<sup>1-7</sup>

Absorbsiyon ve Biyoyararlanım				Eliminasyon	
Pik seviyesi	Biyoyararlanım %	Proteine bağlanma	Yarı ömür	Metabolizma	Ekskresyon
1-2 saat	%88	%30	5 saat	Thiopurinmetiltransferaz Ksantin oksidaz HGPRT (aktif 6 thioguanin metabolitleri)	Hemen hemen tamamen metabolize edilir, ihmal edilir düzeyde ekstrete edilir.

### Metabolizma ve Ekskresyon

Çok sayıda klinik araştırma ve deneyime karşılık azatiyoprin metabolizması halen tam olarak anlaşılammıştır. Azatiyoprin, absorbe edildiğinde hızla 6-merkaptopurine dönüşür. Bu dönüşüm esas olarak eritrositlerde olur. 6-merkaptopurin birbiri ile yarışan şu üç ara yolla dönüşüme uğrar;

- 1- Thiopurinmetiltransferaz (TPMT) ile inaktif metabolitlerine katabolize olur.
- 2- Ksantin oksidaz (XO) ile inaktif metabolitlerine katabolize olur.
- 3- Hipoksantin guanin fosforibosiltransferaz (HGPRT) enzimi aracılığı ile bir purin analogu olan aktif formuna dönüşür.

### Azatiyoprinin Metabolik Arayolları

Enzimatik Arayol	Son Ürün	Arayolun İnhibisyonu
Thiopurinmetiltransferaz Ksantin oksidaz Hipoksantin guanin fosforibosiltransferaz	İnaktif metabolitler İnaktif metabolitler Aktif purin analogları (özellikle 6-thioguanin)	Genetik predispozisyon Allopurinol Lesch-Nyhan sendromu

Anabolik arıyol ile purin analogları tioguanin monofosfata ve diğeri 6-tioguanin analoglarına dönüşür. Bu analoglar DNA ve RNA'nın sentez ve onarımını bozarlar. Katabolik arıyol ile de inaktif nontoksik metabolitler ortaya çıkar. Katabolik arıyollardan birisinde genetik olarak veya ilaç etkileşimi yolu ile ortaya çıkan aktivite azalması klinik olarak potansiyel etkilere yol açabilir. Bu aktivite azalması daha fazla 6-merkaptopurinin hipoksantin guanin fosforibosiltransferaz anabolik (veya aktif ara yoluna) girmesine neden olacaktır. Bu da klinik olarak kendisini pansitopeni veya kemik iliğı depresyonu ile belli eden daha fazla immünsupresyona neden olur.

Farmakolojik olarak; bu katabolik ara yollarda ksantin oksidaz aktivitesinde azalma veya genetik olarak TPMT aktivitesinde azalma olduğu gösterilmiştir. TPMT aktivitesinde azalma bu allelde polimorfizm sonucu ortaya çıkar.

Enzim fonksiyon testleri ve allel sekanslarının gösterilmesi mümkündür. Enzim fonksiyon testleri eritrositlerde TPMT enzim aktivitesinin ölçülmesine dayanır ve sistemik TPMT aktivitesi ile korelidir. Bu fonksiyonel ölçümlerle üç tip hasta belirlenmiştir.

- Hastaların büyük çoğunluğu (% 88.6) yüksek TPMT aktivitesi göstermektedir.
- Hastaların % 11.1'inde TPMT aktivitesi orta derecededir.
- Çok az sayıda hastada da (% 0.3) çok düşük düzeylerde TPMT aktivitesi olduğu gösterilmiştir.

Bu nedenle azatiyoprin kullanan her 300 hastadan birisi potansiyel fatal kemik iliğı supresyonu riski altındadır. Bazı yazarlar, hastaların düzenli kan sayımı ile izlenmesinin yeterli olmayacağını, tedavi öncesi TPMT enzim aktivitesine bakılmasının, alternatif olarak da tedavinin ilk birkaç gününden sonra 6-TGN düzeyi ölçülmesinin bu riskin anlaşılmasında ve önlenmesinde gerekli olduğunu bildirmektedirler.

Düşük TPMT aktivitesi gösteren hastalarda 6-tioguanin metabolitleri birikir ve bu hastalarda pansitopeni riski fazladır. Enzim düzeyi yüksek olanlarda ise muhtemelen terapötik dozun altında kalınmaktadır. Enzim aktivitesindeki bu değişiklikler genetik olarak açıklanmaktadır. TPMT geni klonlanmıştır. 34 kB uzunluğunda, 10 exondan ve 9 introndan oluşan, 6p 22.3 de yerleşen bir genidir. TPMT aktivitesi otozomal codominant geçiş göstermektedir. Yüksek TPMT düzeyli hastalar yüksek aktivite alleli için homozigottur. İntermediate düzey gösterenler ise yüksek aktivite alleli ve bilinen 7 düşük aktivite allellerinden birisi ile heterozigottur. Düşük aktivite gösterenler ise düşük aktivite alleleri ile homozigottur.

TPMT lokusunda etnik değişiklikler nedeniyle tioguanine farklı cevaplar vardır. Irklar arasındaki mutasyonların farklılığı düşük aktivite allellerinin test edilmesini zorlaştırmaktadır. TPMT mutasyonları promotör bölgede eksonlarda olurken, yeni mutasyonlar genomik DNA'nın herhangi bir yerinde olabilir. Fonksiyonel enzim ölçümleri mutant alleleri veya düşük TPMT aktivite fenotipini ortaya çıkarmak için yeterli değildir. Son zamanlarda fonksiyonel enzim testlerinin test bölgelerine göre değişiklikler gösterdiği gösterilmiştir. Yine fonksiyonel enzim testleri ihtiva ettiği enzim inhibitörü miktarına göre farklı kitlerle değişik sonuçlar da vermektedir. Bu nedenlerle bazı otörler azatiyoprin yazmadan önce TPMT aktivitesi bakılmasını gerekli görmemektedirler. Bu üç fenotipin varlığının bilinmesi; doktoru azatiyopriini tolere edebilen fakat yeterli klinik cevabın alınmadığı olgularda (homozigot yüksek aktivite alleleri) doz artırılırken pansitopeni açısından hastanın izlenmesi konusunda yönlendirecektir.

Ksantin oksidaz azatiyoprini metabolize eden bir diğer enzimdir. Genetik değişikliklere bağlı olarak değil, ilaç etkileşimleri sonucunda bu enzim aktivitesinde azalma olabilmektedir. Ksantin oksidaz arayolu spesifik olarak allopurinol tarafından inhibe edilmektedir. Allopurinol gut tedavisinde çok sık kullanılan bir ilaçtır ve XO enzimini inhibe ederek ürik asit birikimini engellemektedir. Allopurinol ve azatiyoprini birlikte kullanan hastalarda; allopurinol daha fazla 6-MP'yi XO katabolik arayolundan TPMT anabolik arayoluna sokar. Bunun sonucunda da daha fazla purin analogu oluşur. Sonuçta daha fazla immünsupresyon ve pansitopeni riski ortaya çıkar. Allopurinol kullanan hastalarda azatiyoprini kullanmak gerektiğinde azatiyoprin dozu % 75 oranında azaltılmalıdır. TPMT'nin aksine XO aktivitesi bireyler arasında çok az genetik varyasyon gösterir. Bu nedenle azatiyoprin dozunu hesaplamak için bu enzim aktivitesine bakmak gerekmez.

Anabolik arayolda aktivitenin azalmasının bilinen bir yan etkisi yoktur. Ancak azatiyoprinin aktif metabolitine dönüşümü azaldığında daha az immünsupresyon olması beklenir. Anabolik arayoldan katabolik arayollara şant oluştuğunda nontoksik inaktif metabolitler biriktiğinden yan etki oluşmaz.

Lesch Nyhan sendromunda genetik olarak HGPRT yoktur. Azatiyoprin kullanan Lesch Nyhan sendromlu hastalarda immünsupresyon ve yan etki gözlenmemektedir. Bu bulgu HGPRT'nin 6-MP'i aktif metabolitleri olan 6-thioguanin metabolitlerine dönüştürmesindeki önemini, ayrıca XO ve TPMT metabolik arayollarının hem nontoksik hem de klinik olarak inaktif metabolitler ortaya çıkardığını göstermektedir.

**Özetle;** farmakolojik inhibisyon veya katabolik arayolun (XO ve TPMT) aktivitesinin genetik olarak azalması, azatiyoprinin 6-MP yolu ile fazla miktarda HGPRT'ye dönüşmesine yol açacaktır. Bu da klinik olarak artmış immünsupresyon ve kemik iliği toksisitesi şeklinde karşımıza çıkmaktadır.<sup>1-7</sup>

## Etki Mekanizması

Azatiyoprin immünsupressif ve antiinflamatuvar etkileri ile birçok otoimmün hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Bunların başında otoimmün büllöz hastalıklar; pemfigus vulgaris ve büllöz pemfigoid gelmektedir.

Azatiyoprinin etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Azatiyoprinin aktif metaboliti bir purin analogudur. DNA/RNA sentezini ve onarımını inhibe ederek immünsupressif aktivite gösterir. 6-MP yapısal olarak endojen purinlerden adenin ve guanine benzerler. Endojen purinlerde amino grubu veya hidroksil grubu varken, 6-MP'de thiol grubu vardır. Bu yapısal benzerlik nedeniyle 6-MP; purin metabolizmasını ve hücre bölünmesini inhibe eder. Her ne kadar azatiyoprininin etki mekanizması basitçe bu yoldan oluyor gibi görünüyorsa da aslında ilaç T ve B hücreleri üzerine de etkilidir. T hücreleri üzerinden hücrel immüniteyi baskımlarken, B hücrelerinden de antikör salınmasını inhibe eder. Aynı zamanda Langerhans hücre sayısını ve diğer antijen sunan hücre sayılarını ve bu hücrelerin antijene cevap verme yeteneğini de azaltarak immünsupressif etki gösterir.<sup>1-7</sup>

## Endikasyonlar

- FDA Onaylı Endikasyonları
  - Organ transplantasyonları
  - Şiddetli romatoid artrit

## ● Ruhsatsız Endikasyonları (Off-Label)

- İmmünobüllöz Hastalıklar
  - Bülloz pemfigoid, pemfigus vulgaris, sikatrisyel pemfigoid
- Vaskülitler
  - Lökositoklastik vaskülit, Wegener granülomatozu, poliarteritis nodosa
- Nötrofilik Dermatozlar
  - Behçet hastalığı, piyoderma gangrenozum
- Otoimmün Konnektif Doku Hastalıkları
  - SLE, dermatomyozit, Sjögren sendromu, skleroderma, relapsing polikondrit
- Dermatit ve Papüloskuamöz Hastalıklar
  - Psoriasis, atopik dermatit, kontakt dermatit, liken planus
- Fotodermatozlar
  - Kronik aktinik dermatit, polimorf ışık erupsiyonu, persistan ışık reaksiyonu
- Diğerleri
  - Sarkoidoz, eritema multiforme, Weber Christian hastalığı, Kronik GVHD

Azatiyoprin, FDA tarafından sadece organ transplantasyonlarında ve şiddetli romatoid artrit olgularında ruhsatlandırılmıştır. Fakat belirgin immünsupressif ve antiinflamatuvar etkileri nedeniyle yarar/zarar oranı gözetilerek ve ucuz bir ilaç olması nedeniyle de birçok ruhsat dışı endikasyonu bulunmaktadır. Tıbbın birçok alanında hekimler azatiyoprini kortikosteroidlerin yanında steroid ihtiyacını azaltmak amacıyla kullanmaktadırlar. En sık olarak inflamatuvar barsak hastalığında ve multipl sklerozda kullanılmaktadır.<sup>1-4,8-11</sup>

Dermatolojide azatiyoprin kullanımı için aşağıdaki kriterlerin dikkate alınması önerilmektedir;

- Hastalık şiddetli veya hayatı tehdit edici olmalı
- Hastalık reversibl ve kontrol edilebilir olmalı
- Hastalık potansiyel olarak daha az riskli tedavilere dirençli olmalı
- Hastalığın düzelmesi klinik ve laboratuvar olarak izlenebilmeli
- Hasta ile risk ve yan etkiler açıkça tartışılmalı
- Hasta ile alternatif tedaviler tartışılmalı
- Hasta çeşitli laboratuvar testlerini yaptırabilmeli

## İmmünobülloz Dermatozlar

Dermatologlar, 30 yılı aşkın bir süredir pemfigus vulgaris, büllöz pemfigoid ve sikatrisyel pemfigoid başta olmak üzere immünobülloz dermatozlarda azatiyoprin kullanımı konusunda deneyime sahiptirler. Genel olarak dermatologlar azatiyoprini hemen tamamen bu endikasyonlarda reçete etmektedirler. 1978'lerde büllöz pemfigoidde azatiyoprin + prednizon tedavisi ile tek başına prednizon kullanımı karşılaştırılmış ve azatiyoprinin steroid ihtiyacını azaltıcı etkisi gösterilmiştir. Daha sonraları, azatiyoprin + prednizon tedavisi, plazma exchange + prednizon ve tek başına prednizon ile karşılaştırılmış ve 6 aylık periyotta bir üstünlük gösterilememiştir. Ancak bu sonuç çalışmanın istatistiksel değerlendirilmesindeki yetersizliğe ve kısa takip periyoduna bağlanmıştır.

Benzer şekilde pemfigusta da prednizona azatiyoprin eklenmesine ilişkin retrospektif ve prospektif çalışmalarda ilacın steroid ihtiyacını azaltıcı etkisi gösterilmiştir. Bazı otorler ise pemfigus vulgaris tedavisinde kortikosteroidlere adjuvan bir tedavi (azatiyoprin gibi) eklenmesinin bir yararı olmayacağını söylemektedirler. Bu tartışmalar klinik araştırma sonucu değil literatürün gözden geçirilmesi ile ortaya atılmıştır. Tüm bu tartışmalara karşın dermatologlar yıllardır pemfigus vulgaris ve büllöz pemfigoid tedavisinde kortikosteroidlerle azatiyoprini kombine kullanmaktadırlar. Azatiyoprin sikatriyel pemfigoid tedavisinde, özellikle kortikosteroide dirençli göz tutulumunda da kullanılmaktadır.<sup>1-4, 8-18</sup>

## Vaskülit

Azatiyoprin dev hücreli arterit, poliarteritis nodosa, Wegener granülomatozu, retinal vaskülit, lökositoklastik vaskülit tedavisinde etkilidir. Özellikle lökositoklastik vaskülitte belirgin etkileri vardır. Romatoid artrit ile ilişkili lökositoklastik vaskülitte azatiyoprin + prednizolon tedavisi konvansiyonel tedavilerle karşılaştırılmış, birinci grupta vaskülit relapslarının, yan etkilerin ve rölatif mortalitenin daha az olduğu saptanmıştır. Kortikosteroidlere cevap vermeyen idyopatik lökositoklastik vaskülitli hastalarda yapılan başka bir çalışmada, azatiyoprin tedavisi ile 6 hastadan 5'inde düzelmeye, ikisinde de hastalığın tam kontrolü sağlanmıştır. Azatiyoprin göğüs hastalıkları uzmanları, kulak burun boğaz uzmanları ve dermatologlar tarafından Wegener granülomatozisi tedavisinde kullanılmaktadır. Kortikosteroid ve azatiyoprin tedavi kombinasyonu ile renal ve akciğer hastalıkları düzelmeye göstermektedir. Yine poliarteritis nodosada renal hastalıkta düzelmeye olmaktadır.<sup>1-4, 8-11</sup>

## Nötrofilik Dermatozlar

Azatiyoprinin Behçet hastalığının tedavisinde kullanımı yaygındır. Bunun dışında daha az olarak da piyoderma gangrenozum tedavisinde kullanılmaktadır. Behçet hastalığında azatiyoprin kullanımına ait iki plasebo kontrollü çift kör çalışmada ilacın hipopyon ve körlük probleminde azalma sağladığı gösterilmiştir. Bunun dışında bu çalışmalarda göz problemleri dışında oral ve genital ülser sayısını ve artriti azalttığı da gösterilmiştir.<sup>1-4, 8-11</sup>

## Otoimmün Konnektif Doku Hastalıkları

Azatiyoprin sistemik lupus eritematozus tedavisinde özellikle de lupus nefritinde sık kullanılan bir ajandır. Üç retrospektif ve bir prospektif çalışmada azatiyoprinin prednizolon ve/veya siklofosfamidle kombinasyonunun renal fonksiyonların korunmasında ve hastalık ataklarının engellenmesinde yararlı olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada azatiyoprinin lupusa bağlı kardiyomiyopati tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Lupusun deri lezyonlarının tedavisinde, diskoid lupus eritematozus, subakut kutanöz lupus eritematozus ve sistemik lupus eritematozus tedavisinde de kullanılmaktadır. Azatiyoprin özellikle palmoplantar tutulumu olan yaygın DLE'de etkili bulunmuştur.

Polimiyozit ve dermatomiyozit azatiyoprinle başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir. Solunum sistemi ve kas lezyonları tedaviye cevap verirken deri lezyonları pek cevap vermemektedir.

Bunlar dışında Sjögren sendromu, skleroderma ve relapsing polikondritte de etkilidir. Polikondritli olgularda özellikle göz tutulumunun tedavisinde etkilidir.<sup>1-4, 8-11</sup>



## Dermatit ve Papüloskuamöz Dermatozlar

1960 ve 70'li yıllarda psoriasisın azatiyoprin ile tedavi edildiğine dair bazı yayımlar vardır. 1992'de yapılan bir yayında da azatiyoprinin psoriasisde unutulmuş bir alternatif olduğundan söz edilmektedir. Fakat halen azatiyoprin psoriasis tedavisinde ilk seçenek ilaçlar arasında yer almamaktadır. Belki de psoriasis tedavisinde yaygın şekilde fototerapinin kullanılmasına ek olarak siklosporin ve sistemik retinoidlerin kullanılmaya başlanması psoriasisde azatiyoprin kullanımını azaltmıştır.

Atopik dermatit ve kontakt dermatit de azatiyoprin ile tedavi edilmektedir. Genellikle bu dermatozlar topikal kortikosteroidlerle tedavi edilirler, fakat bazı şiddetli olgularda sistemik kortikosteroidler ve sitotoksik ajanlar kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada şiddetli atopik ekzemanın azatiyoprine cevap verdiği ve siklosporinden daha ucuz bir tedavi alternatifi olduğu bildirilmiştir. Bu retrospektif çalışmada azatiyoprin kullanan hastaların daha az antibiyotik ve daha az güçlü topikal kortikosteroid kullandıkları ve hastalara daha az hospitalizasyon gerektiği, ayrıca azatiyoprinin siklosporinden daha emniyetli ve takibinin daha kolay olduğu bildirilmiştir.

Hem eroziv hem de generalize liken planusta azatiyoprin monoterapi olarak kullanılmaktadır. Bir çalışmada azatiyoprin liken planusta steroid ihtiyacını azaltmak amacıyla kullanılmıştır.<sup>1-4, 8-11, 20-26</sup>

## Fotodermatozlar

Azatiyoprin, kronik aktinik dermatit ve polimorf ışık erüpsiyonunda kullanılmıştır. Kronik aktinik dermatitte yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada azatiyoprin son derece etkili bulunmuş ve iyi tolere edilmiş, anlamlı istatistiksel sonuçlara ulaşıncaya da çalışma erkenden sonlandırılmıştır. Bir başka çalışmada da kronik aktinik dermatitte azatiyoprin kullanılmış ve tedavi sonlandırıldıktan 11.5 ay sonra bile kalıcı iyilik olduğu gözlenmiştir.

Şiddetli polimorf ışık erüpsiyonu ve persistan ışık reaktivitesi gösteren iki olguda azatiyoprin tedavisinin etkili olduğu, ancak azatiyoprinin yalnızca çok şiddetli olgularda kullanılması gerektiği bildirilmiştir.<sup>1-4, 8-11</sup>

## Diğer Dermatozlar

Azatiyoprin, eritema multiforme, Weber Christian panniküliti, kronik greft versus host hastalığı ve tip 1 lepra reaksiyonu gibi birçok hastalığın tedavisinde de kullanılmaktadır. Pulmoner sarkoidoz azatiyoprin tedavisine iyi cevap verirken kutanöz sarkoidoz lezyonlarında cevap iyi değildir.<sup>1-4, 8-11, 27</sup>

## Kontrendikasyonlar

### Mutlak Kontrendikasyonlar

- Gebelik
- Laktasyon
- Azatiyoprin veya 6-MP'e hipersensitivite
- Klinik olarak aktif infeksiyon bulguları
- TPMT enzimi olmayan veya çok düşük olan hastalar
- Beraberinde malignitesi olan hastalar

## Rölatif Kontrendikasyonlar

- Allopurinol kullanımı (Azatiyoprin dozu azaltılır)
- Böbrek veya karaciğer yetmezliği
- Daha önce alkile edici ajan kullanımı

## Yan Etkiler<sup>1-4, 28-37</sup>

- İmmünsupresyon
- Karsinogenezis
- Pansitopeni
- Fırsatçı infeksiyonlar
- Teratojenite
- Hipersensitivite sendromu
- Gastrointestinal yan etkiler

## İmmünsupresyon ve Karsinogenez

Azatiyoprinin immünsupresif etkileri bazı hasta gruplarında maligniteye yol açabilmektedir. Azatiyoprine bağlı olarak ortaya çıkan maligniteler arasında en sık lenfoproliferatif maligniteler (non-Hodgkin B hücreli lenfoma) ve derinin skuamöz hücreli karsinomu görülür. Bu tip kanserlerin gelişimi etnik faktörlere, tedavi süresine, immünsupresyonun şiddetine ve altta yatan hastalığın durumuna göre de değişmektedir. İmmünsupresyon şiddeti doza ve hastalığı kontrol altına alabilmek için kullanılan immünsupresan ilaçların sayısına bağlıdır. Renal transplant hastalarında, karaciğer transplant hastalarına göre organ reddine engel olmak için daha derin immünsupresyona gerek vardır. İmmünitenin bu derece yoğun supresyonu organizmanın kansere karşı rutin korunma fonksiyonlarını da etkileyecektir. Bu teori klinik gözlemlerle de doğrulanmaktadır. Siklosporin veya azatiyoprin kullanan renal transplant alıcılarında karaciğer transplant alıcılarına göre daha fazla malignite riski olduğu gösterilmiştir. İmmünsupresif tedavi gerektiren altta yatan hastalık da azatiyoprin kullanımı ile malignite gelişimini etkilemektedir. İlaç kullanımından bağımsız olarak romatoid artritli hastalarda malignite gelişim riski normal popülasyona göre 3-8 kat daha fazladır. Bu durum romatoid artritin immünpatogenezindeki mekanizmalara bağlıdır. Malignite predispozisyonu olan bu hastalara azatiyoprin verilmesi de lenfoproliferatif malignite insidansını artırmaktadır. Romatoid artritli hastalarda azatiyoprin dışındaki diğer immünsupresiflerin de lenforetiküler maligniteyi artırdığı bilinmektedir. Bu nedenle Romatoid artritli hastalarda malignite gelişiminde artış, azatiyoprin kullanımından ayrı bir fenomendir.

Crohn hastalığı ve ülseratif kolitli hastalarda azatiyoprin kullanıldığında malignite riskinde artış görülmemektedir. Bu hastalarda maligniteye yatkınlık bulunmamasının yanı sıra, renal transplant alıcılarındaki kadar derin bir immünsupresyona gerek olmamasının da rolü vardır.

Dermatolojik hastalıklar için azatiyoprin kullanan hastalarda lenfoproliferatif malignite veya skuamöz hücreli kanser gelişimini araştıran belirgin çalışma yoktur. Bunun yanı sıra dermatolojik problemi için azatiyoprin kullanan hastalarda lenfoproliferatif malignite gelişimi de bildirilmemiştir. Bununla beraber ekzema, atopik dermatit ve kronik aktinik dermatit için azatiyoprin kullanan hastalarda agresif skuamöz hücreli karsinom gelişen üç olgu bildirilmiştir. Bu agresif skuamöz hücreli karsinomlar baş ve boyun bölgesinde bildirilmiştir. Açık deri tipine sahip olan bu üç hastanın ikisi yoğun olarak güneşe maruziyet tanımlanmaktadır. Birinci hastada

azatiyoprin kullanımının 4. yılında lokal lenf nodlarına metastaz, ikinci hastada azatiyoprin kullanımının 6. yılında enokülasyon gerektiren rekürren skuamöz hücreli karsinom, üçüncü hastada ise azatiyoprin kullanımının 4. yılında kulakta geniş ekzisyon gerektiren skuamöz hücreli karsinom gelişmiştir.

Dermatologlar azatiyoprini lenfoproliferatif malignite ve skuamöz hücreli karsinom riskini bilerek, seçilmiş hastalara reçete etmelidir. Dermatolojik hastalarda bu malignitelerin artışına dair bir bulgu yoksa da uzun süre azatiyoprin kullanan hastalarda düzenli fizik muayene yapılmalıdır.<sup>1-4, 28-31</sup>

## Pansitopeni

Pansitopeni, azatiyoprin kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan yoğun immünsupresyonun ender görülen bir bulgusudur. Pansitopeni, düşük TPMT enzim aktivitesi gösteren hastalarda ortaya çıkmaktadır. Bunlarda TPMT enzim eksikliği nedeniyle fazla miktarda 6 thioguanin metabolitleri birikir. Bunlar da, özellikle hematolojik öncü hücreler gibi hızla çoğalan hücrelerde DNA/ RNA sentezini bozar. WBC sayısı 4000-4500 / mm<sup>3</sup>'den, hemoglobün 10 gr/ dl' den, trombositler 100.000 / mm<sup>3</sup>'den azsa tedavi kesilmelidir. Bu komplikasyona engel olmak için düzenli olarak tam kan sayımı yapılmalıdır.<sup>1-4, 32</sup>

## Fırsatçı Enfeksiyonlar

Azatiyoprin kullanan hastalar immünsupresyon nedeniyle fırsatçı enfeksiyonlar açısından da risk altındadır. Enfeksiyon riski her ne kadar yüksek dozda ve diğer immünsupresiflerle kombine tedavi alan hastalarda daha yüksek olsa da azatiyoprin kullanan her hasta enfeksiyon riski açısından izlenmelidir. Bu enfeksiyonlar arasında herpes virus enfeksiyonları, skabies ve HPV enfeksiyonları vardır.<sup>1-4</sup>

## Gebelikte Kullanım

Azatiyoprin plasentayı geçer. Gebelikte azatiyoprin kullanımı D kategorisindedir ve kontrendikedir. Hayvan çalışmalarında insanlara benzer dozlarda verilen ilaç iskelet sistemi ve visseral anomalilere neden olmuştur. Azatiyoprinin gebelikte kontrendike olmasına rağmen yapılan bir çalışmada azatiyoprin kullanan 440 gebenin hiçbirinde fetal anomali gösterilmemiştir. Bununla beraber bu gebelerin bir kısmında kemik iliği yetmezliği, iki olguda fetal CMV enfeksiyonu gelişmiştir.

Bir diğer olgu bildirisinde gebelik sırasında azatiyoprin kullanan hastalarda kongenital anomali ile doğan iki çocuk bildirilmiştir. Birinde preaksiyel polidaktili, diğerinde miyelomeningoseal, bilateral kalça çıkığı ve bilateral talipes equinovarus deformitesi geliştiği bildirilmiştir.<sup>1-4,33, 34</sup>

## Hipersensitivite Sendromu

Azatiyoprinin ender görülen bir diğer yan etkisi "ilaca bağlı hipersensitivite sendromu"dur. Burada kardiyovasküler kollaps, kutanöz erüpsiyon, ateş, lökositoz, gastrointestinal yan etkiler (bulantı, hepatotoksisite, pankreatit), artralji, miyalji, rabdomiyolizis, baş ağrısı, böbrek yetmezliği, solunum sistemi tutulumu (öksürük, pnömoni) vardır. Deri lezyonları dağınıktır. Maküler ve makülopapüler erüpsiyon, maküler döküntü üzerinde vezikül ve püstüller, purpurik ve peteşiyal lezyonlar görülebilir. Azatiyoprin hipersensitivitesine bağlı olarak gelişen diğer

deri lezyonları eritema multiforme, ürtiker, anjioödem, eritema nodozumdur. Hipersensitivite ilaç başlandıktan sonraki, 1-4. haftalar arasında ortaya çıkar. Bu reaksiyon beraberinde siklosporin ve metotreksat alan hastalarda daha sıktır. Bu hastalarda ilacın tekrar başlanması yaşamı tehdit eden reaksiyonlara neden olabileceği için kontrendikedir.<sup>1-4,35, 36</sup>

## Gastrointestinal Yan Etkiler

En sık rastlanan gastrointestinal yan etkiler; bulantı, kusma ve diyaredir. Bu semptomlar tedavinin ilk on gününde ortaya çıkar. Dozun azaltılması veya bölünmesi ve ilacın gıdalarla birlikte alınması bu semptomları kontrol altına alabilmektedir.<sup>1-4, 37</sup>

## İlaç Etkileşimleri

Azatiyoprinle etkileşen az sayıda ilaç vardır. Azatiyoprinle etkileşen en önemli ilaç allopurinoldür. Allopurinol, azatiyoprini inaktif metabolitlerine indirgeyen iki ara yoldan birinde rol alan ksantin oksidaz enzimini inhibe etmektedir. Bu şekilde aktif purin analogları ortaya çıkmakta ve pansitopeni riski artmaktadır.

Sulfasalazin TPMT aktivitesini inhibe ederek azatiyoprin toksisitesini artırabilir.

Penisilamin ve kotrimoksazol gibi miyelosupresif ilaçlar hematolojik yan etkileri artırabileceğinden azatiyoprin ile birlikte kullanılmamalıdır.

Azatiyoprin kullanan hastalarda ACE inhibitörleri de lökopeni riskini artırmaktadır.

Azatiyoprin kullanan hastalarda daha yüksek Warfarin dozuna gerek duyulabilir.

Kaptopril lökopeni riskini artırır. Pancuronium kullanan hastalarda ise bu paralizik ajanla daha iyi kontrol sağlamak için doz artırımı gerekebilir.<sup>1-4</sup>

Azatiyoprin kullanan hastalarda canlı aşı uygulamaları kontrendikedir.<sup>4</sup>

## İlaç Monitörizasyonu

### Tedavi Öncesi

### Klinik Değerlendirme

- Hastaya yarar/zarar oranı ve yan etkiler konusunda bilgi verilmelidir.
- Alternatif tedaviler anlatılmalı ve tedavi sırasında multipl kan tetkikleri isteneceği belirtilmelidir.
- Güneşten korunma ve doğurganlık çağındaki kadınlarda doğum kontrolü gerektiği konusunda uyarılar yapılmalıdır.
- Daha önceden alkile edici ajan kullanımı ve beraberinde allopurinol kullanımı konusunda dikkatli öykü alınmalıdır.
- Deri ve lenforetiküler sistem muayenesi dikkatle yapılmalıdır.
- Yaşlılarda verilebilecek dozun en düşüğü verilmelidir.

### Laboratuvar Takibi

- Gebelik testi
- Tam kan
- Biyokimya
- Tam idrar
- PPD

## Özel Testler

- Eğer TPMT testi yapıldı ise doz enzim aktivitesine göre ayarlanır.  
TPMT düzeyi <5.0 U ise azatiyoprin verilmez.  
TPMT düzeyi 5.0-17 U ise max. doz 0,5 mg/kg/gün  
TPMT düzeyi 13,7- 19.0 U ise max. doz 1,5 mg/kg/gün  
TPMT düzeyi > 19.0 U ise max. doz 2,5 mg/kg/gün

## Tedavi Takibi

### Klinik Değerlendirme

- Özellikle lenforetiküler sistem ve skumaöz hücreli karsinom yönünden dikkatli aylık muayeneler yapılmalıdır.

### Laboratuar Takibi

İlk üç ay, her ay, daha sonra 2 ayda bir

- Tam kan, periferik yayma
- Karaciğer fonksiyon testleri

### Özel testler

- Bazalde TPMT düzeyi bakıldıktan sonra takipte tekrarına gerek yoktur.<sup>3,4,8-11</sup>

## Azatiyoprin Tedavisinde Karşılaşılan Güçlükler

### Tedaviye cevabın yeterli olmamasının nedenleri

- Etkinin ortaya çıkması için gereken sürenin uzunluğu
- Yetersiz doz (TPMT enzim aktivitesi yüksek hastalar)
- İlaç etkileşimleri

### Yan etkilerin nedenleri

- TPMT enzim aktivitesi düşüklüğü
- İlaç etkileşimleri
- Altta yatan hastalıklar
- Beraber uygulanan diğer tedaviler

Azatiyoprin kullanan hastalarda orta şiddetten (% 5-25) (lökopeni, trombositopeni, makrositosis) şiddetliye (pansitopeni) değişen şiddette kemik iliği supresyonu gözlenmektedir. TPMT enzim aktivitesindeki düşüklüğe bağlı olarak ilacın daha fazla anabolik arayola girmesi ve aktif purin analoglarının ortaya çıkarak kemik iliği supresyonuna yol açması nedeniyle enzim aktivitesine bakılarak doz ayarlanmalıdır. Buna imkan yoksa bu durumun neden olabileceği düşünülerek hastanın yakın takibi, hematolojik parametrelerin yakından izlenmesi, doz azaltılması veya ilacın kesilmesi için kritik kan düzeylerinin izlenmesi gereklidir. İmmüsupresyon ve karsinogenezisde etnik faktörler ve tedavi süresi etkili görülmektedir. Daha önce de bahsedildiği gibi, burada altta yatan hastalık, beraber alınan immüsupresif tedaviler de etkilidir. İmmüsupresyon derinliğinin verilen doza bağlı olduğu kadar, TPMT enzim düzeyinde düşüklük nedeniyle ortaya çıkabileceği de unutulmamalıdır.

Bulanti, kusma, diyare, karın ağrısı (% 10) gibi gastrointestinal yan etkiler doz azaltılması, dozun bölünerek verilmesi ve ilacın gıdalarla birlikte alınması ile azaltılabilir.

Hepatotoksisite doza bağlıdır. 2,5 mg/kg alan renal transplant hastalarında % 3-5 oranında, 1 mg/kg alan dermatolojik hastalarda % 1'den az oranda görülmektedir. Hepatotoksisite dozun azaltılması veya tedavinin kesilmesiyle düzelir.

Fırsatçı enfeksiyonlar konusunda doza ve birlikte kullanılan immünsupresiflere dikkat edilmelidir. Hipersensitivite reaksiyonu, ilacın başlanmasından 3 saat-42 gün sonra ortaya çıkar. Metotreksat kullanan romatoid artritli hastalarda azatiyoprin eklendiğinde daha sık reaksiyon geliştiği için iki ilaç arasında etkileşim olduğu düşünülmektedir.

## Tedavi

Genellikle tedaviye 1-2 mg/kg/gün (1-3 mg/kg/gün) dozda başlanır. Doz ikiye bölünmüş şekilde verilir. Cevap 6-8 haftada elde edilir. 6-8 hafta sonra klinik cevap ve beyaz küre sayısı izlenerek 4 haftalık intervallerle doz 0,5 mg/kg artırılır. Maksimum 3 mg/kg/günlük doz aşılmamalıdır.

Tedavi başlangıcında tam kan sayımı, periferik yayma, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yapılır. İlaç monitörizasyonu konusunda bir standart yoktur.

İzlemede;

- Tam kan, periferik yayma (ilk ay her hafta, ikinci ay iki haftada bir, sonra ayda bir)
- BUN, kreatinin, idrar ve karaciğer fonksiyon testleri (ayda bir kez)
- Yüksek dozda azatiyoprin kullanan veya karaciğer, böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda bu sayımlar başlangıçta bir haftadan daha kısa aralıklarla yapılmalıdır.
- GFR 10-50 ml/dak ise doz %25, 10 ml/dak'dan azsa ilaç %50 oranında azaltılır
- 12-16 haftada cevap yoksa ilaç bırakılmalıdır.

Kronik azatiyoprin doz aşımının klinik bulguları kemik iliği supresyonu bulguları, beklenmeyen enfeksiyonlar, ağız ve boğazda ülserasyonlar, ekimoz ve kanamalıdır. Bu komplikasyonlara engel olmanın ilk şartı, tedavi başlangıcında tam kan sayımı ve TPMT enzim aktivitesinin ölçülmesidir. Azatiyoprin kullanan hastalarda azatiyoprinin imidazol derivelerine bağlı lenfositotoksisite nedeniyle izole lenfopeni gelişimi de görülebilmektedir.

Kemik iliği supresyonunun ilk belirtisi lökopeni ve trombositopenidir.

- Beyaz küre sayısı 4000, trombosit sayısı 100.000 ise doz azaltılmalıdır.
- Beyaz küre sayısı < 2500, trombosit < 100.000 ise tedavi kesilmelidir.
- Tam hematolojik düzelmeye elde edilince başlangıç dozunun % 50'si ile tedaviye başlanır.
- Pansitopeni görülürse ilaç derhal bırakılmalı ve uygun destek tedavisine başlanmalıdır.

## Özet

Azatiyoprin, 4-5 dekad önce geliştirilmiş bir ilaçtır. Bu süre içerisinde azatiyoprin çok sayıda inflamatuvar ve otoimmün hastalığın tedavisinde kullanılmıştır. Major kontrendikasyonları ve yan etkileri iyi bilinmektedir. FDA onaylı endikasyonu olmamasına karşın azatiyoprinin dermatolojik hastalıklarda etkili olduğuna dair çok sayıda veri vardır ve dermatolojide en iyi çalışılan kullanımı immünobüllöz dermatozlardır.

## Kaynaklar

- 1- Lennard L. The clinical pharmacology of 6 mercaptopurine. *Eur J Pharmacol* 1992; 43: 329-339.
- 2- Badalamenti S, Kerdel FA. Azathioprine. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy'de*. Ed. Wolwerton SE. Philadelphia, WB Saunders Company, 2001:165-179.
- 3- Callen JP. Immunosuppressif and cytotoxic drugs in dermatology: a practical overview and personal perspective. *J Cut Med Surg* 1996; 1: 58-64.
- 4- Anstey AV, Wakelin S, Reynolds NJ. Guidelines for prescribing azathioprine in dermatology. *Br J Dermatol* 2004; 151: 1123-1132.
- 5- Coulthard SA, Matheson EC, Hall AG, Hogarth LA. The clinical impact of thiopurine methyltransferase polymorphisms on thiopurine treatment. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2004; 23: 1385-1391.
- 6- Sandersen J, Ansari A, Marinaki T, Duley J. Thiopurine methyltransferase: should it be measured before commencing thiopurine drug therapy? *Ann Clin Biochem* 2004; 4: 294-302. Comment in: *Ann Clin Biochem* 2004; 41: 260-262.
- 7- Rodriguez DB, Macklin A, Easley R, Boyle CR, Hou W, Langston C, Walsh AM, Province MA, McLeod HL. Relationship between red blood cell thiopurine methyltransferase activity and myelotoxicity in dogs receiving azathioprin. *J Vet Intern Med* 2004; 18: 339-345.
- 8- Dutz JP, Ho VC. Immunosuppressive agents in dermatology. *Dermatol Clin* 1998; 16: 235-251.
- 9- Scerri L. Azathioprine in dermatological practice. An overview with special emphasis on its use in nonbullous inflammatory dermatoses. *Adv Exp Med Biol* 1999; 455: 343-348.
- 10- Tan BB, Lear JT, Gawakroder DJ ve ark. Azathioprine in dermatology; a survey of current practices in the UK. *Br J Dermatol* 1997; 136: 351-355.
- 11- Younger IR, Haris DWS, Clover GB. Azathioprine in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 281-288.
- 12- Rozenkrantz WY. Pemphigus: current therapy. *Veterinary Dermatol* 2004; 15: 90-98.
- 13- Toth CG, Jonkman MF. Therapy of pemphigus. *Clin Dermatol* 2001; 19: 761-767.
- 14- Benoit Corven C, Carvalho P, Prost C, Verret JL, Salag P, Noblesse I, Bedane C, Chosidow O, Young P, Roujeau JC, Joly P. Treatment of pemphigus vulgaris by azathioprine and low doses of prednisone (Lever scheme). *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130: 13-15.
- 15- Mourefflou O, Chaidemenos GC, Koussidou T, Kapetis E. The treatment of pemphigus vulgaris; experience with 48 patients seen over an 11-year period. *Br J Dermatol* 1995; 133: 83-87.
- 16- Grando SA. New approaches to the treatment of pemphigus. *J Invest Dermatol* 2004; 9: 84-91.
- 17- Gupta MT, Jerajani HR. Control of childhood pemphigus erythematosus with steroids and azathioprine. *Br J Dermatol* 2004; 150: 163-164.
- 18- Popovský JL, Camisa C. New and emerging therapies for diseases of the oral cavity. *Dermatol Clin* 2000; 18: 113-125.
- 19- Primka EJ, Camisa C. Psoriasis and bullous pemphigoid treated with azathioprin. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 121-123.
- 20- Hacker SM, Ramos-Caro FA, Ford MJ, Flowers FP. Azathioprine: a forgotten alternative for treatment of severe psoriasis. *Int J Dermatol* 1992; 31: 873-874.
- 21- Geraves MW, Dawber RP. Azathioprine in psoriasis. *Br Med J* 1970; 703: 237-238.
- 22- Jackson CG. Immunomodulating drugs in the management of psoriatic arthritis. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 367-375.
- 23- Bukley DA, Baldwin P, Rogers S. The use of azathioprine in severe adult atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 11: 137-140.
- 24- Lear JT, English JSC. Severe and chronic allergic contact dermatitis responding to azathioprine therapy. *J Dermatol Treat* 1996; 7: 109-110.
- 25- Lear JT, English JSC. Erosive and generalized lichen planus responsive to azathioprine. *Clin Exp Dermatol* 1996; 21: 56-57.
- 26- Klien LR, Callen JP. Azathioprine: effective steroid sparing therapy for generalized lichen planus. *Surh Med J* 1992; 82: 198-201.
- 27- Marlowe NS, Hawkworth RA, Butlin CR, Nicholls PG, Lockwood DNJ. Clinical outcomes in a randomised controlled study comparing azathioprine and prednisolone versus prednisolone alone in the treatment of severe leprosy type 1 reactions in Nepal. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2004; 98: 602-609.
- 28- Wolwerton SE. Major adverse effects from systemic drugs: defining risks. *Curr Prob Dermatol* 1995; 7: 1-40, *Acta Derm Venereol* 1992; 72: 115-119.
- 29- Silman AJ, Petrie J, Hazelman B ve ark. Lymphoproliferative cancer and other malignancy in patients with rheumatoid arthritis treated with imuran: a 20 year follow up study. *Ann Rheumaol Dis* 1988; 47: 988-992.

- 30- Taylor AE, Shuster S. Skin cancer after renal transplantation: the causal role of azathioprine. *Acta Derm Venereol* 1992; 72: 115-119.
- 31- Bottomley WW, Ford C, Cunliffe WJ ve ark. Aggressive squamous cell carcinoma developing in patients receiving long term azathioprine. *Br J Dermatol* 1995; 133: 460-462.
- 32- Konstantopoulou M, Belgi A, Griffiths KD, Seale JR, Macfarlane AW. Azathioprine induced pancytopenia in a patient with pompholyx and deficiency of erythrocyte thiopurine methyltransferase. *Br Med J* 2005; 330: 350-351.
- 33- Mori H, Yamanaka K, Kaketa M, Tamada K, Hakamada A, Isoda K, Yamanishi K, Mizutani H. Drug eruption caused by azathioprine: value of using the drug-induced lymphocytes stimulation test for diagnosis. *J Dermatol* 2004; 31: 731-736.
- 34- Fields CL, Robinson JW, Roy TM, Ossorio MA, Byrd RPJ. Hypersensitivity reaction to azathioprine. *South Med J* 1998; 91: 471-474.
- 35- Weersma RK, Peters FT ve ark. Increased incidence of azathioprine -induced pancreatitis in Crohn's disease compared with other diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 843-850.
- 36- Faro Pharmaceutical. Azathioprine medication profile. Drug inser information.
- 37- Williamson RA, Karp LE. Azathioprine teratogenicity: review of the literature and case report. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 247-250.



## DERMATOENDOKRİNOLOJİ

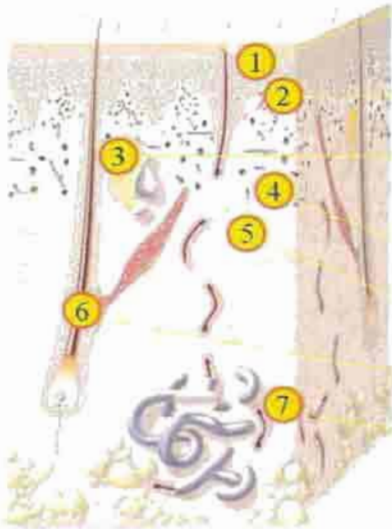
Ali Tahsin Güneş, Sevgi Akarsu

Klasik endokrinoloji (iç salgıbilim), özellikle hormon yapımı, hormon etkilerinin fizyopatolojisi ve hormonal sayrılıklar olmak üzere endokrin sistemin fonksiyon ve regülasyonu, ayrıca nonendokrin sayrılıkların hormonal sağaltımı ile uğraşan bir bilim dalıdır. Endokrin sistemin regülasyonunu ayarlayan "merkez", endokrin salgılamayı yapan "organ" ve endokrin etkinin olduğu "hedef organ" olmak üzere üç basamağı vardır. Deri, "endokrin sistem" olabilmek için gereken bu üç basamağı da içeren "özgün bir endokrin sistem" konumundadır:

1. Deri endokrin regülasyonu ayarlayan bir "merkez"dir; Kıl yuvasında ve sebositte "hipotalamus-hipofiz-adrenal" benzeri bir eksen vardır. Bu eksen sebosit proliferasyonunu, differensiyasyonunu ve etkinliğini düzenler. Sebositleri hedefleyen ACTH, alfa-MSH ve CRH gibi hormonların etkisiyle lipogenez ve proinflamatif sitokinlerin sentezi düzenlenmektedir.

2. Deri endokrin salgılamayı yapan bir "organ"dır; Deri, hormonlar ve hormonsu maddeler yapan, pleotropik etkilerini autokrin (özesalgi), intrakrin (içsalgi), yukstakrin (yanasalgi), parakrin (yakinasalgi) ve endokrin (içsalgi) mekanizmalarıyla oluşturan, hormonları metabolize edebilen ve sistemik etkili potent deriveleri dolaşıma veren, dört dörtlük bir endokrin organdır (1. Resim).

3. Deri endokrin etkinin olduğu bir "hedef organ"dır; Addison sayrılığı ve Cushing Sendromu gibi sistemik endokrinopatilerde hormonların hedef organı durumundaki deride belli değişikliklerin olduğu bilinmektedir.<sup>1</sup>

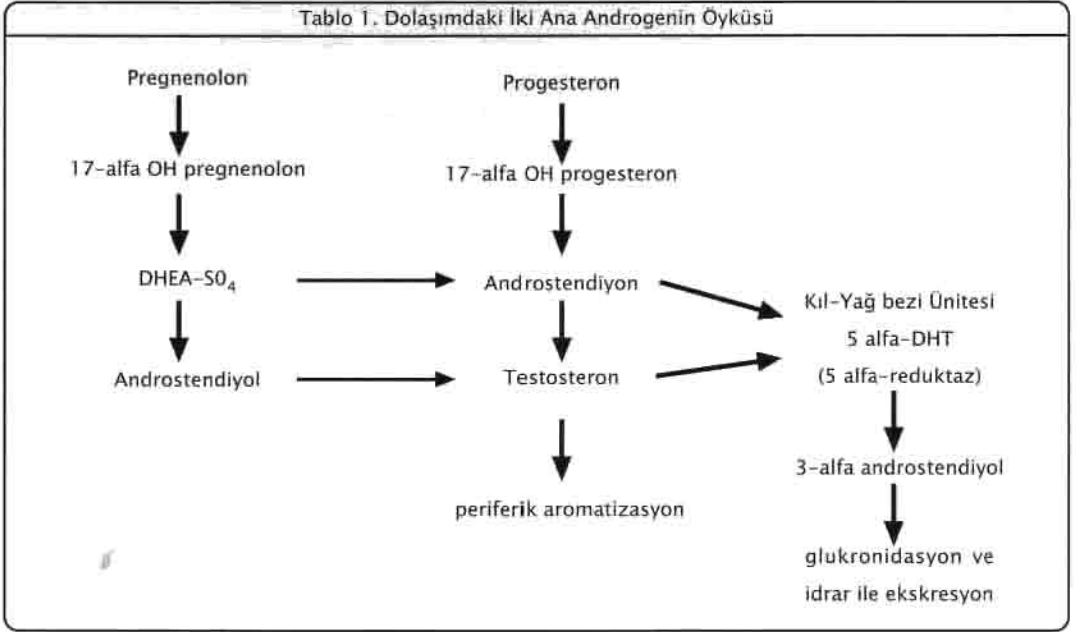


1. Keratinosit: ACTH, alfa-MSH, adrenalin, CRH, D-vit., kortizol, retinoik asid, eikosanoidler
2. Melanosit: ACTH, alfa-MSH, CRH, IGF-I
3. Yağ bezi : Androgenler, estrogenler, D vitamini, kortizol, retinoik asid
4. Deri sınırı: CRH
5. Endotel: ACTH, alfa-MSH, CRH
6. Kıl yuvası: ACTH, alfa-MSH, beta-endorfin, CRH
7. Fibroblast: ACTH, alfa-MSH, beta-endorfin, IGF-I/-II, IGFBP-3,

Resim 1: Deride yapılan hormonlar.

Dermatoendokrinolojinin en sık görülen sayırlıkları androgenik ya da androgenetik dermatozlardır. Bu dermatozlar ya kanda artan androgene ya da androgenin dokudaki etki artışına bağlı olarak gelişirler. Androgene bağlı dermatozlar, hiperandrogenemik dermatozlar ve normoandrogenemik dermatozlar olarak ikiye ayrılır. Dolaşımdaki testosteronun %50'ye yakını deride yapılabilmektedir. Androstendiyon ve testosteronun kıl-yağ bezi ünitesindeki 5 alfa-reduktaz enzimi yardımıyla 5 alfa-DHT'ye dönüşümü ile periferik hiperandrogenizasyon oluşur. Aşağıdaki 1. Tablo'da dolaşımdaki androgen döngüsü özetlenmektedir:

Tablo 1. Dolaşımdaki İki Ana Androgenin Öyküsü



Kutan virilizasyon (derisel erilleşim) oluşturan nedenler arasında, dolaşımda ovaryal/adrenal kökenli androgen artışı, karaciğerde androgen yıkımı azalması, deride androgen aktivasyonu artışı, eşey hormonu bağlayan globulinin serum düzeyinin azalması, nuklear androgen alıcı sayısında artış ve periferik aromatazların etkinliğinde azalma sonucu konversiyon azalması gibi çeşitli etmenler yer alır. Kutan virilizm tanısında ovaryal, adrenal, hipofizer ve derisel köken ya da kökenlerin araştırması gerekmektedir. İlk amaç bir "ur (neoplazi ya da hiperplazi)" olasılığının eliminasyonudur. Hastaların yaklaşık %10'unda ileri tetkike gerek duyabileceğimizi bilmemiz gerekir. Lunenfeld şeması'na göre değerlendirildiğinde;

1. Hastaların % 90'ını oluşturan grupta, uzun süreli olan kutan virilizm belirtileri sabit ve hafif şiddettedir. Eşlik eden şişmanlık, mens bozukluğu ya da kısırlık yoktur. Hormonal araştırım yapılmaksızın antiandrogenik sağaltım yapılabilir.
2. Hastaların % 10'unu oluşturan grupta, aylardır mevcut olan kutan virilizm belirtileri orta ya da aşırı şiddette olup hızlı ilerlemektedir. Bu olgularda şişmanlık, mens bozukluğu ya da kısırlık vardır. Hormonal araştırım yapılması ve "ur eliminasyonu" şarttır.

Kutan virilizmin kökenine dönük şu araştırmalar yapılmalıdır:

A. Ovaryal köken araştırması: Ovaryal köken düşünülen olgularda kanda androstendiyon, testosteron, DHEA-SO<sub>4</sub>, 17-hidroksi progesteron, LH ve FSH, ayrıca obezlerde glukoz, lipid ve insulin düzeyleri bakılmalıdır. Bu olgularda androstendiyon ve/veya testosteron, LH düzeyi ve LH/FSH oranı yüksektir. Altın standart olarak transabdominal ultrason yapılmalıdır. Transabdominal USG'nin %42 olguda şişmanlık, barsak veya kese doluluğu

gibi nedenlerle yetersiz kalması durumunda transvaginal USG gerekebilir. Bu tetkikler sonucunda gerek görülürse laparoskopi, bilgisayarlı tomografi/magnetik rezonans, intraovaryal ve uterin arterlerin doppler akım analizleri ve ovaryal biyopsi istenebilir.<sup>2</sup>

Polikistik over sendromu (Stein–Leventhal Sendromu) en sık görülen ovaryal endokrin bozukluktur. Bu sendrom polikistik overler ve eşlik eden endokrin bozukluklarla karakterize olup tamamen benign bir durum değildir. Endometriyal karsinom, kalp–damar sayrılıkları, yüksek tansiyon, dislipidemi, yineleyici düşüklükler, 2. tip diyabet (%7,5–10), assit, hidrotoraks, hipovolemi, hemokonsantrasyon ve tromboembolizm gibi riskleri bulunmaktadır.<sup>3,4</sup> Ultrason ile overlerin tunika albuginea ve dış korteksinde fibroz kalınlaşma ile belirgin kapsüllü çoklu kistik yapı görülür.<sup>5–7</sup> Avrupa İnsan Reprodüksiyon ve Embriyoloji Derneği ile Amerikan Reprodüktif Tıp Derneği'nin konsensusuna göre PKOS tanısı için; polikistik over, oligoovulasyon/anovulasyon ve hiperandrogenizm (klinik ya da biyokimyasal bulgu) olmak üzere 3 ölçütten, 2'si gereklidir.

Polikistik over sendromunda hiperandrogenizmin deri belirtileri arasında; sebore (%100), akne (%10 izole), hirsütizm (% 6 izole) ve androjenetik alopesi (%21 izole) bulunmaktadır. Olguların % 20'sinde bu bulguların tamamı görülebilir. Diğer hiperandrogenizm belirtileri ise kısırlık (% 74), mens bozukluğu (%79), şişmanlık (insulin direnci ve ikincil hiperinsulinemi) ve bozuk glukoz toleransı (%31–35) ile ilişkilidir. Genç kızların %27–39'unda polikistik over varken (gizli polikistik over sendromu) hiperandrogenizm belirtileri bulunmayabilir.<sup>8</sup>

**İnsulin Direnci Sendromu:** Bu olgularda insulinin biyolojik etkisini önleyen antikorlar bulunur. Enzimatik yıkılım artışı ya da reseptöre bağlanmanın azalması sonucu günlük insulin gereksinimi 100 İÜ'nin üzerindedir. İnsülin direncinin neden olduğu yağ dokusu artışı testosteron ve ovaryal androjen sentezini artırır. Bu sendromun deri belirtileri arasında; hiperandrogenizasyon belirtileri, akantozis nigrikans, molluskum pendulum, intertrigo, stria, staz pigmentasyonu ve lenfödem bulunmaktadır. Ayrıca PKOS, santral yağlanma (kasta, karaciğerde), kan basıncı yüksekliği, aterosklerotik kalp hastalığı, erken koroner kalp hastalığı, azalmış glukoz toleransı, 2. tip diyabet gelişimi, dislipidemi ve hiperkoagulasyon eğilimi gibi komplikasyonları vardır. Hiperandrogenizm ve şişmanlık birlikteliğinde insulin direnci sendromu daima düşünülmelidir. Yaşam kısaltıcı özellikleri dolayısıyla erken tanı önemlidir. İnsülin direnci ile ilişkili olarak "Hiperandrogenizm + İnsülin Rezistansı + Akantozis Nigrikans" üçlüsü HAIR–AN sendromu olarak bilinmektedir.<sup>9–11</sup>

**B. Adrenal köken araştırması:** Adrenal bezlerdeki patolojinin varlığını gösterebilmek için kanda androstendiyon, testosteron, 17alfa–OH progesteron ve DHEA–SO<sub>4</sub> bakılması, şüphe halinde bilgisayarlı tomografi/magnetik rezonans tetkikleri istenmesi gereklidir. Adrenal adenomda androstendiyon > 600 ng/dl, testosteron > 200 ng/dl; adrenal kongenital hiperplazide 17alfa–OH progesteron yüksek; adrenal karsinomda ise DHEAS > 700 mcg/dl olarak bulunur. Deksametazon supresyon testi, tumorda yanıt vermez.<sup>12–13</sup>

**C. Hipofizer köken araştırması:** Kan incelemelerinde mikroprolaktinomada 100–250 ng/ml, makroprolaktinomada ise > 250 ng/ml düzeylerinde prolaktin yüksekliği saptanır. Prolaktin düzeyi sinus kavernoza tutan adenomlarda binlere çıkabildiği gibi, iri ve fonksiyonel olmayan adenomlarda 25–150 ng/ml arasında olabilir. Prolaktinomali olgularda magnetik rezonans, görme alanı incelemesi ve biyopsi yapılmalıdır. Mikroadenomlar %17 sıklıkta magnetik rezonans ile saptanabilir. İzlemede eğer prolaktinoma varsa 6 ayda bir magnetik rezonans incelemesi, yılda bir ise prolaktin düzeyi istenir. Hiperprolaktinemi sağaltılmazsa mens bozuklukları ve

Sağaltım: Androgenizasyon belirtilerinin sağaltımında antiandrogenik etkili ajanlar kullanılmaktadır. Tablo 2’de çeşitli antiandrogenler ve indikasyonları özetlenmiştir.<sup>14</sup> Günümüzde en yaygın kullanılan antiandrogenik sağaltım rejimi, antiandrogenik progestinler (özellikle siproteron asetat) ve etinilestradiyol kombinasyonudur. Antiandrogenik sağaltım ile testosteron ve 5alfa-DHT’yi ilgilendiren androgen reseptörleri bloke olur, bunun yanında karaciğerde androgenin metabolik yıkım düzeyi artar, deride 5alfa-reduktazın periferik aktivasyonu azalır, LH sekresyonu azalır ve androgenlerin ovaryal sekresyonu azalır. Etinilestradiyol aracılığıyla ise SHBG düzeyi artar ve dolayısıyla serbest testosteron düzeyi azalır.<sup>15</sup>

Tablo 2. Antiandrogenler ve İndikasyonları

Siproteron asetat	Akne, Sebore, Alopesi, Hirsutizm, PKO, SLE
Flutamid	Akne, Hirsutizm
Finasterid	Androgenetik alopesi, Hirsutizm
Spironolakton	Akne, Hirsutizm, Skleroderma
Danazol	Akne, DLE, SLE, Henoch-Schoenlein vaskuliti
Liyarozol	Psoriyazis, İktiyozis
Ketokonazol	Akne, Seboreik ekzema, Blastomikoz, Sporotrikoz

Sebore sağaltımı; 0,035 mg etinilestradiyol +2 mg siproteron asetat ile klinik çalışmalarda belirlenen iyileşme oranları; 3. siklusta %42.8 iken, 36.siklusta %100 olarak saptanmıştır.

Akne sağaltımı; en yaygın olarak kullanılan 0,035 mg etinilestradiyol ve 2 mg siproteron asetat kombinasyonu ile yüz aknesinde iyileşme oranları; 3. siklusta %37,8 iken, 36. siklusta %100, gövde aknesinde ise 3. siklusta %34,5 iken, 36.siklusta %100 olarak belirlenmiştir. Akneli olguların bu sağaltıma toleransı iyi olmakla birlikte %3,4’ünde çoğu hafif olan yan etkiler nedeniyle sağaltımın kesilmesi gerekebilir. Tansiyon yüksekliği ve kilo alma gibi sorunlar anlamlı değildir.<sup>15</sup>

Hirsutizm sağaltımı; Hirsutizm başarı için en uzun sağaltım yapılması gereken bir androgenizasyon belirtisidir. Androgen yüksekliğinde ve idyopatik hirsutizmde aynı sağaltım yapılır. İlk seçenek olarak kullanılan 0,035 mg etinilestradiyol +2 mg siproteron asetat kombinasyonunun etkinliği anlamlıdır. PKOS’te hafif şiddetteki hirsutizmde 24 siklus sonrası tam etki, orta şiddetteki hirsutizmde 60 siklus sonrası tam etki, çok şiddetli hirsutizmde ise 60 siklus sonrası %80 olguda az veya orta etki sağlamaktadır. Alternatif seçenek olarak flutamid (2x250 mg/gün) sağaltımı kullanılabilir.<sup>14,15</sup>

Androgenetik alopesi sağaltımı; 0,035 mg etinilestradiyol +2 mg siproteron asetat kombinasyonu ile 12 ayda % 84-92 oranında etkinlik sağlanmıştır. Daha yüksek siproteron asetat dozu etkili olmamakla birlikte kil folikül atrofisi oluşturur. Alternatif olarak kullanılabilen 0,035 mg etinilestradiyol +2 mg klomadidon asetat kombinasyonu ise 12 ayda % 65 oranında etkinlik sağlar.<sup>15</sup>

İnsülin direnci sendromu sağaltımı; kilo verme, yaşam stili düzenlenmesi, insülin düzeyi denetimi, kontraseptif ve antiandrogen ajanların kullanılması önerilmektedir. Akantozis nigrikansta bir vitamin D3 analogu olan kalsipotriyol uygulaması etkili olarak bildirilmiştir.<sup>11</sup>

## Sonuç olarak Dermatoloji ve Endokrinoloji ilişkisi özetlenecek olursa;

1. Deri ve ekleri, fizyoloji, fizyopatoloji ve patolojisi açısından klasik endokrin sistemle ilişki içindedir.
2. Deri, regülasyonu ayarlayan "MERKEZ"i, endokrin salgılamayı yapan "ORGAN"ı, salgıların etkilerinin autokrin (özesalgi), intrakrin (içesalgi), yukstakrin (yanasalgi), parakrin (yakınasalgi) ve endokrin (içsalgi) yolla oluştuğu "HEDEF ORGAN"ı da içeren "özgün bir endokrin sistem" konumundadır.
3. Nonendokrin sayrılıkların yerel ve genel hormonal sağaltımı dermatolojinin günlük uğraşdır (örn. ekzemada yerel, pemfigusta genel kortikoid sağaltımları).
4. Belli hormonlara karşı, immun yanıt özel dermatozları oluşabilmektedir (örn. autoimmun progesteron dermatiti),
5. Belli sistemik endokrinopatilerde dermatozlar oluşabilmektedir (örn. diyabette rubeozis, Addison'da pigmentlenme),
6. Belli periferik (kutan) endokrinopatilerde dermatozlar oluşabilmektedir (örn. sebore, akne, hirsutizm, androgenetik alopesi)

Deri hormonlarının, medyatörlerinin, reseptörlerinin ve antagonistlerinin farmakolojik ve terapötik açıdan incelenmesi, deneysel ve klinik dermatolojiye yeni ufuklar açmaktadır. Günümüzde klinik dermatoloji'de kendilerine yer bulan kortikoidler, antiandrogenler, estrogenler, topikal D vitamini analogları ve retinoidler bu çığırın öncüleri olarak değerlendirilebilir.

Tüm bu veriler, dermatolojik endokrinolojinin (dermatoendokrinolojinin) önemini ve dermatoloğun bir deri endokrinoloğu olması gerektiğini vurgulayan bilimsel gerçeklerdir. 1991 yılında yapılmış olan 1. Dermatolojide Gelişmeler Sempozyumu'ndaki "Dermatoloji ve Endokrinoloji" konulu bildirinin sonunda söylenmiş şu sözleri yinelemek ve "kutan virilizm" konusunda dermatoloğun görev tanımını yapmak ve vurgulamak yararlı olacaktır: "İlgili hastaların tamamı yakını dermatoloğa başvurmaktadır; hastalıklı organ deridir; tanı ve en önemlisi de ayırıcı tanı dalımızın kapsamına girmektedir ve bu hastaların %90'ından fazlasının sağaltım ve takibinin dermatologca yapılması bilimsel açıdan uygundur".<sup>16</sup> Kutan virilizm ile ilgili bu çıkarsamalar, dermatoloğun androgenik sayrılıklarda ne kadar ön planda olduğunu gözler önüne sermektedir. Günümüz dermatoloğu, kutan virilizmin, olgusuna göre çok aktif davranılması gereken bir sayrılık grubu olduğunun bilgi ve bilincinde olma yükümlülüğünü taşımaktadır.

Günümüz dermatologlarının dermatoendokrinolojik açıdan ivedilikle yapması gerekenler şunlardır:

1. Dermatoendokrinolojinin çağcıl dermatolojide almakta olduğu yerin önemi algılanmalıdır.
2. Dermatoendokrinoloji, öğrenci ders programları ve uzmanlık eğitim programları kapsamında süratle yer almalıdır.
3. Dermatoendokrinolojiye bilimsel toplantılarda konu olarak sürekli biçimde yer verilerek bilgi akışı zorlanmalıdır. Ancak, dermatoendokrinoloji, öğretim ve eğitimde ağırlıklı biçimde yer alana dek; "Her dermatolog bu konuda kendini yetiştirmeli, yaşamsal önemi de olabilen kutan virilizm olgularında ilgi ve bilgi yetersizliğinden veballi ya da suçlu duruma düşmemelidir".

## Kaynaklar

- 1- Zouboulis CC, Böhm M. Neuroendocrine regulation of sebocytes - a pathogenetic link between stress and acne. *Exp Dermatol* 2004; 13: 31-35.
- 2- Battaglia C, Mancini F ve ark. Ultrasound evaluation of PCO, PCOS and OHSS. *Reprod Biomed Online* 2004; 9: 614-619.
- 3- Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18: 737-754.
- 4- Schroder AK, Tauchert S, Ortmann O, Diedrich K, Weiss JM. Insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *Ann Med* 2004; 36: 426-439.
- 5- Clayton RN, Ogden V, Hodgkinson J, Warswick L, Rodin DA, Dyer S, Meade TW. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population? *Clin Endocrinol* 1992; 37:127-134.
- 6- Goldzieher JW, Axelrod LR. Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1963; 14: 631-653.
- 7- Hoyt KL, Schmidt MC. Polycystic ovary (Stein-Leventhal) syndrome: etiology, complications, and treatment. *Clin Lab Sci* 2004; 17: 155-163.
- 8- Orfanos CE, Adler YD, Zouboulis CC. The SAHA syndrome. *Horm Res* 2000; 54: 251-258.
- 9- Garcia Hidalgo L. Dermatological complications of obesity. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 497-506.
- 10- Smith DO, LeRoith D. Insulin resistance syndrome, pre-diabetes, and the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Clin Cornerstone* 2004; 6: 6-7.
- 11- Greenfield JR, Campbell LV. Insulin resistance and obesity. *Clin Dermatol* 2004; 22: 289-295.
- 12- Sciarra F ve ark. Androgen-secreting adrenal tumors. *Minerva Endocrinol* 1995; 20: 63-68.
- 13- James K, Couldwell WT. Contemporary management of prolactinomas. *Neurosurg Focus* 2004; 16: 2-13.
- 14- Gunes AT, Fetil E. Hormones: Androgens, Antiandrogens, Anabolic Steroids, Estrogens. *Clin Dermatol* 2000; 18: 55-61.
- 15- Schindler AE. Antiandrogenic progestins for treatment of signs of androgenisation and hormonal contraception. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 112: 136-141.
- 16- Güneş AT. *Dermatoloji ve Endokrinoloji, 1, Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumu Kitabı*. İstanbul, Anka Ofset, 1991.

## PİTİRİYAZIS ROZEA TANI VE TEDAVİSİNDE GÜÇLÜKLER

Varol Lütü Aksungur, Esra İnan

Pitiriyazis rozea, genellikle kolay tanınan ve bir süre sonra kendiliğinden iyileşen ancak, az da olsa, tanısında ve tedavisinde güçlükler yaşanabilen bir tablodur.

Tipik pitiriyazis rozea papüloskuamöz bir döküntüdür. Gövde, boyun ve proksimal ekstremiteleri tutar. Haberci yama ile başlar. Lezyonlar, Langer çizgileri boyunca yönelme gösterir. Lezyonlardaki skuam yakacık biçimindedir ve infiltrasyon yoktur. Döküntü yaklaşık olarak 2 ay sürer.

Haberci yama, madalyon ve ana yama olarak da adlandırılır.<sup>1,2</sup> Oval ya da yuvarlak olan lezyon ilk çıkan lezyondur ve birkaç gün içinde 2-6 cm çapına erişir. Hasta, önce tek, bir süre sonra çok lezyon çıktığını belirtmesi bile, diğerlerinden oldukça büyük bir lezyonun görülmesi, "haberci yama var" demek için yeterlidir.

Haberci yamadan 2 gün - 2 ay sonra, daha küçük lezyonlardan oluşan döküntü gelişir.<sup>1</sup> Döküntünün oval lezyonlarının uzun eksenlerinin dağılımını tanımlamak için birçok benzetme kullanılmıştır; Çam ağacı, köknar ağacı, Noel ağacı ya da ters dönmüş Noel ağacı görünümü ya da kaburgalara paralel. Dağılım, göğüste "V", sırtta "ters V" biçiminde, karında ve belde "yatay" olduğu için bu benzetmeler çok doğru değildir. Dağılıma en iyi Langer çizgilerinin karşılık geldiği gösterilmiştir.<sup>3</sup> Langer çizgileri, "cleavage" çizgileri olarak da bilinir.

Pitiriyazis rozea lezyonlarının skuamı çoğunlukla "periferik kollaret" olarak tanımlanır. Perifer, bir yüzey ya da yapının dış parçası demektir. Oysa pitiriyazis rozea lezyonlarında skuam tam olarak kenarda değildir. Pitiriyazis rozea lezyonlarının skuamı dış kenarı deriye yapışık, iç kenarı serbest halkalar biçimindedir. Böylece skuamın altındaki açıklık lezyonun ortasına bakmaktadır. Somon renginde ve kırışık olan orta alan ile daha koyu kırmızı olan periferik (dış) bölgeyi birbirinden ayıran ince kepek yakacığı en iyi biçimde tanımlar.<sup>1</sup> Üzerinde skuam yokmuş gibi gözükken lezyonlar nazikçe kazınırsa, yakacık skuam ortaya çıkarılabilir.

### Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanılar arasında, ilaç döküntüsü ve sifiliz yer alır. İlaça bağlı pitiriyazis rozea, haberci yama yokluğu, büyük lezyonlar, belirgin postinflamatuar hiperpigmentasyon, likenoid dermatite dönüşüm, tedaviye belirgin direnç ve uzun seyir gibi atipik özellikler gösterir.<sup>1,4</sup> Atipik pitiriyazis rozea görünümünün yanı sıra, ilaca bağlı tipik pitiriyazis rozea görünümü de ortaya çıkabilir. Bu nedenle pitiriyazis rozea düşünülen tüm olgularda döküntü öncesi kullanılmakta olan ve yaşamsal önemi olmayan tüm ilaçların kesilmesi, döküntü geçtikten sonra ilaçlara tek tek başlanması uygundur. Böyle bir provokasyonda bir ilaç yeniden döküntüyü oluşturabiliyorsa, pitiriyazis rozea benzeri ilaç döküntüsü tanısı kesinleştirilmiş olur.

Ayrırcı tanıda sifilliz dışlamak için sifiliz serolojisi yapılmalıdır. Çoğu yazar tipik pitiriyazis rozea görünümünde de serolojik sifiliz testlerinin istenmesi gerektiğini düşünmektedir.<sup>2,5</sup> Döküntüsü gövdeye ve proksimal ekstremitelere sınırlı olan ve haberci yama gösteren bir olguda serolojik sifiliz testleri pozitif bulunmuş, üstelik lezyonlardan alınan biyopsi örneklerinde dermiste damar duvarlarında *Treponema pallidum* gösterilmiştir.<sup>6</sup> Bu olgu bildirisini, bu yaklaşımı desteklemekle beraber olgunun lezyonları giderek papüller özellik kazanmış, dolayısıyla pitiriyazis rozeanın tipik özelliklerinin dışına çıkmıştır. Pitiriyazis rozea düşünülen olgularda serolojik sifiliz testlerinin gereğini sorgulayan bir çalışmada klinik olarak tipik ya da atipik pitiriyazis rozea tanısı konmuş olan 50 ardışık hastaya bir serolojik sifiliz testi olan RPR testi yapılmış ve test yalnız üç hastada pozitif bulunmuştur. İki hastadaki 1:2 ve 1:8'lik düşük titrelerdeki pozitiflik, yıllar önce tedavi edilmiş olan sifillize bağlanmıştır. Üçüncü hasta ise primer sifiliz için tedavi gördükten 4 hafta sonra pitiriyazis rozea geçirmiş; 1:16'lık titredeki pozitiflik, yeniden sifiliz tedavisi yapılmamasına karşın düşmeyi sürdürmüştür. Araştırmacılar, hiçbir olguda döküntü ile sifiliz arasında nedensel bir ilişki kuramamış ve dermatolog olmayan hekimlerin, pitiriyazis rozea düşündükleri tüm olgularda serolojik sifiliz testlerini istemelerini önermiş, deneyimli olan hekimlerin ise pitiriyazis rozea ve sekonder sifiliz arasındaki ayrırcı tanıda klinik izlenimlerine güvenebilecekleri sonucuna varmışlardır.<sup>7</sup> Sekonder sifiliz ile ayrırcı tanıda şankr öyküsü sorulmalıdır. Ayrıca oral, anogenital ve palmpolanter lezyon ve lenfadenopati olup olmadığına bakılmalıdır. Bunlar pitiriyazis rozeada da görülebilir, ancak sifilizde daha sıktır.<sup>1</sup> Bunlardan birini bile gösteren bir olgu, diğer açılardan ne denli tipik olursa olsun, serolojik sifiliz testleri ile değerlendirilmelidir.

HIV enfeksiyonunun serokonversiyonunda lenfadenopati ile birlikte pitiriyazis rozea benzeri döküntü bildirilmiştir.<sup>8</sup> Yine haberci yaması ve diğer özellikleri ile neredeyse tipik pitiriyazis rozea görünümünde bir döküntü ile başvuran bir olguda splenomegali ve çok sayıda, 1-2 cm'lik, bilateral, servikal ve inguinal lenfadenopatiler saptanmış ve servikal lenf bezi biyopsisi ile Hodgkin hastalığı tanısı konmuştur.<sup>9</sup> Öte yandan solid tümörler, örneğin mide ve akciğer kanserleri de pitiriyazis rozea benzeri döküntü yapabilir.<sup>2</sup>

### Atipik Klinik Görünümler

Papüler pitiriyazis rozea, özellikle çocuklarda görülür. Yalnız başına ya da tipik lezyonlar ile birlikte olabilen papüller çok sayıda ve 1-2 mm çapındadır.<sup>10</sup> Foliküler yerleşimli olabilir.<sup>1</sup> Deri tipi IV ve V olan kişilerde likenoid özellik kazanabilir.<sup>2</sup> Pitiriyazis rozealı olguların %20-30'unda haberci yama görülmez.<sup>2</sup> Öte yandan çift ya da çok sayıda olabilir. Böyle durumlarda çoğunlukla birbirlerine yakındırlar. Haberci yamanın hastalığın tek belirtisi olduğu olgular da bildirilmiştir.<sup>1</sup> Haberci yamanın armut büyüklüğünde olduğu dev lezyonlar gösteren olgular bildirilmiştir.<sup>10</sup> Genellikle lezyonlar daha az sayıdadır ve gövdede bir bölgede sınırlıdır.<sup>1</sup> Aylarca süren, birleşebilen büyük halkalar gösteren olgular, Vidal'in "pityriasis circinata et marginata"sı olarak adlandırılmıştır.<sup>1</sup>

Pitiriyazis rozea, histopatolojik olarak hafif ya da orta şiddette bir subakut spongiotik dermatittir.<sup>11</sup> Mikrovezikülasyon oluşturabilen fokal spongiyozun üzerinde şapka gibi fokal parakeratoz görülür.<sup>5</sup> Başlıca mononükleer hücrelerden oluşan dermal infiltrasyona, klinik olarak purpura görülmesi bile, eritrosit ekstrasvazasyonu eşlik edebilir.<sup>12</sup> Mononükleer hücrelerin yanı sıra eritrositler de epidermis içine girebilir. Bu histopatolojik bulgular nedeni ile pitiriyazis rozeada veziküler ya da purpurik lezyonlar görülebilir. Veziküler pitiriyazis rozea, özellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür. Yalnız başına ya da tipik lezyonlar ile birlikte olabilir. Yaygın ve çok kaşıntılı oluşu ile generalize ekzemya andırır.<sup>1</sup> Avuç içi ve ayak tabanları çoğunlukla etkilenir.<sup>2</sup> Purpurik pitiriyazis rozea, özellikle çocuklarda görülür. Skuam ile birlikte olabilir ya da olmayabilir. Küçük noktalar biçimindedir.<sup>1</sup>



Ürtikeryal pitiriyazis rozeada lezyonlar, ilk birkaç gün akut ürtiker gibidir; daha sonra ürtikeryal özellik plakların yalnız kenarlarında kalır.<sup>1</sup> Pitiriyazis rozea için bunların yanı sıra püstüller ve eritema multiforme benzeri lezyonlar da tanımlanmıştır.<sup>1</sup>

Pitiriyazis rozea, tipik olgularda gövde, boyun ve proksimal ekstremitelerde sınırlıdır. Ancak saçlı deride, yüzde, ellerde ve ayaklarda lezyonlar gösteren olgular az değildir.<sup>10</sup> Lokalize formda en sık gövde tutulumu görülür.<sup>10</sup> Baş ve boyunda, omuzlar ve kalçalarda ya da koltuk altları ve kasıklarda da sınırlı olabilir.<sup>1,10</sup> "Pitiriyazis rozea inversa" terimini koltuk altları ve kasıklarda sınırlı olgular için kullananlar vardır.<sup>10</sup> Ancak "inversa", fleksural değil ters demektir. Psoriasis, başlıca ekstansör yüzleri tuttuğu için, ağırlıklı olarak koltuk altları ve kasıklar gibi fleksural yüzler tutulursa "inversa" denir. Oysa pitiriyazis rozea, başlıca vücudun orta bölgesini tutar; ancak ağırlıklı olarak dış bölgelerini tutarsa "ters davranmış" olur ve "inversa" denebilir.<sup>1</sup> Asimetrik döküntüler ya da tümüyle sağ ya da sol yanda sınırlı olan unilateral döküntüler de bildirilmiştir.<sup>1,10</sup> Döküntü hem lokalize hem de unilateral olabilir. Yalnız sol memede sınırlı, ancak diğer açılardan tipik pitiriyazis rozea lezyonları gösteren bir olgu bildirilmiştir.<sup>13</sup>

Pitiriyazis rozeada döküntü oral mukozayı da etkileyebilir. Lezyonlar masere olarak beyaz görülebilir, Annüler biçim alabilir. Hemorajik noktalar ya da yamalar, büller ve aftöz ülserler de gelişebilir.<sup>1,2,10</sup> Penis ve vulva tutulumları da bildirilmiştir.<sup>1,10</sup> Pitiriyazis rozea sonrası tırnak distrofisi gelişimi de gözlenmiştir.<sup>1</sup>

Bir olguda birden çok atipik özellik bulunabilir. Örneğin periferik yerleşimli veziküler ve purpurik lezyonlar görülebilir.<sup>1</sup> Atipik olgularda biyopsi almak en doğru yaklaşımdır. Kuşkusuz her atipik görünüm çeşitli hastalıklar ile ayırıcı tanıya girecektir ve bu hastalıklar ile ilgili incelemeler gerekli olacaktır.<sup>10</sup> Örneğin veziküler pitiriyazis rozea düşünülen hastada suçiçeği ile ayırıcı tanı için Tzanck yayması yapılabilir.

### İrrite Pitiriyazis Rozea Tedavisi

Komplike olmamış pitiriyazis rozealı hastaların dörtte birinde kaşıntı yoktur, yarısında hafif ya da orta şiddettedir, geri kalan dörtte birinde ise şiddetlidir.<sup>1</sup> Kaşıma, kuruluk, yünlü giysiler, terleme ve başka irritasyonlar sonucu pitiriyazis rozea, şiddetli kaşıntı ve ekzematizasyon gösterebilir.<sup>1</sup> Bu duruma "pitiriyazis rozea irritata" denir. Önemli olan hastanın bu duruma gelmesini önlemektir. Kaşıntı varsa, çinko oksit ya da kalamınli antipruritik losyonlar ya da oral antihistaminler önerilebilir.<sup>1,2</sup> Öte yandan antipruritik losyonların kuruluk yapabileceği göz ardı edilmemelidir. Kuruluk varsa nemlendirici yağlar kullanılmalıdır.<sup>5</sup> Şiddetli olgularda tedaviye topikal steroidler eklenebilir ya da kısa süreli oral steroidler kullanılabilir. Ancak oral steroid ile alevlenmeler de bildirilmiştir.<sup>1</sup> UVB'nin özellikle ilk hafta içinde 5 gün boyunca minimal eritem dozunda ya da eritem ve deskuamasyon yapacak dozda uygulanması ile iyi sonuçlar alınmıştır.<sup>1,2</sup> Ancak postinflamatuar hiperpigmentasyon riskini arttıracığı göz ardı edilmemelidir.<sup>1</sup>

### Uzun Süren ya da Yineleyen Pitiriyazis Rozea

Tipik pitiriyazis rozea olgularının beşte birinde pitiriyazis rozea öncesi halsizlik, bulantı, iştahsızlık, ateş, eklem ağrıları ve lenf bezi şişmelerinin geliştiği bir prodromal dönem olabilir.<sup>1,2</sup> İlk olarak tek bir lezyon, haberci yama çıkar ve birkaç gün içinde birkaç santimetre çapına erişir. Haberci yamanın çıkışından birkaç gün – 2 hafta sonra döküntü gelişir.<sup>2</sup> Birkaç günlük aralar ile yeni lezyon kümeleri belirir.<sup>1</sup> Yeni lezyon çıkışı 7–10 gün sürer.<sup>2</sup> Bazen yeni lezyon çıkışı birkaç hafta sürebilir.<sup>1</sup> Yaklaşık 1.5 – 2 ay içinde döküntü iyileşir. Postinflamatuar hipo ya da hiper pigmentasyon kalabilir.<sup>2</sup>

Şiddetli ekzematöz pitiriyazis rozea daha uzun sürebilir. Ancak ondört haftadan, yaklaşık olarak 3 aydan uzun süren döküntüler persistan sayılmalıdır.<sup>2</sup> İlaça bağlı pitiriyazis rozea uzun sürebileceği için, ilaç öyküsü yeniden gözden geçirilmelidir.<sup>1</sup> Parapsoriasis ve mikozis fungoides açısından biyopsi alınmalıdır.<sup>2</sup> HIV enfeksiyonunun papüloskuamöz dermatozları arasında persistan pitiriyazis rozea benzeri döküntüler de olabildiği için, HIV serolojisi yapılmalıdır.<sup>14</sup>

Pitiriyazis rozeanın, tıpkı kızıl ve zona gibi, yaşamda bir kez geçirilen bir döküntü olduğu bilinir. Ancak bu hastalıkların yinelenmesi ile karşılaşılabildiği gibi, pitiriyazis rozeanın da yinelenmesi olabilir. Yineleme sıklığı %2-3 olarak bildirilmektedir.<sup>10</sup> Beş yıl boyunca her yıl yineleyen bir olgu bile bildirilmiştir.<sup>15</sup> Yine de bu tür olgular, biyopsi başta olmak üzere daha ayrıntılı incelemelerden geçirilmelidir.

## Kaynaklar

- 1- Björnberg A, Tegner E. Pityriasis rosea. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine'de, Eds. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. 6. Baskı, New York, McGraw-Hill, 2003; 445-450.
- 2- Arndt KA, Bowers KE. Manual of Dermatologic Therapeutics. 6. Baskı, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002; 164-165.
- 3- Chuh AAT. Rash orientation in pityriasis rosea: a qualitative study. Eur J Dermatol 2002; 12: 253-256.
- 4- Litt JZ. Drug Eruption Reference Manual. Millenium edition. New York, Parthenon, 2000; 616.
- 5- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Dermatology. 2. Baskı, Berlin, Springer Verlag, 2000; 584-585.
- 6- Secher L, Weismann K, Kobayasi T. Pityriasis rosea eruption in secondary syphilis: an isomorphic phenomenon? Cutis 1985; 35: 403-404.
- 7- Horn T, Kazakis A. Pityriasis rosea and the need for a serologic test for syphilis. Cutis 1987; 39: 81-82.
- 8- Staughton R. Skin manifestations in AIDS patients. Br J Clin Pract Suppl 1990; 71: 109-113.
- 9- García-F-Villalta MJ, Hernandez-Núñez A, Córdoba S, Fernandez-Herrera J, Garcia-Diez A. Atypical pityriasis rosea and Hodgkin's disease. J Eur Acad Dermatol Venereol 2004; 18: 81-82.
- 10- Chuh A, Zavar V, Lee A. Atypical presentations of pityriasis rosea: case presentations. J Eur Acad Dermatol Venereol 2005; 19: 120-126.
- 11- Abell E. Spongiotic dermatitis. Pathology of The Skin'de, Eds. Farmer ER, Hood AF. Norwalk, Appleton & Lange, 1990; 63-78.
- 12- Lever WF, Schaumburg-Lever G. Histopathology of The Skin. 6. Baskı, Philadelphia, JB Lippincott Company, 1983; 150.
- 13- Ahmed I, Charles-Holmes R. Localized pityriasis rosea. Clin Exp Dermatol 2000; 25: 624-626.
- 14- Sadick NS, McNutt NS, Kaplan MH. Papulosquamous dermatoses of AIDS. J Am Acad Dermatol 1990; 22: 1270-1277.
- 15- Halkier-Sorensen L. Recurrent pityriasis rosea. New episodes every year for five years. A case report. Acta Derm Venereol 1990; 70: 179-180.

## PALMOPLANTAR PÜSTÜLOZ TANI VE TEDAVİSİNDE YAŞANAN ZORLUKLAR

Özlem Yerebakan

Palmoplantar püstüloz avuç içi ve ayak tabanlarında lokalize steril püstüllerle karakterize, kronik, tekrarlayıcı klinik bir tablodur. Histolojik olarak nötrofillerle dolu intraepidermal veziküller gözlenir.<sup>1,3</sup> Bu klinik tablo tam olarak sınıflandırılmamış ve yıllar içinde farklı isimlerle tanımlanmıştır. Püstülozis palmaris et plantaris, persistan palmoplantar püstülozis, palmoplantar püstüler psoriasis sinonim olarak kullanılan isimlendirmelerdir.<sup>1,4</sup> Andrews bir grup hastada aynı klinik tabloyu, bakteriyel ürünlere karşı gelişen özgül bir yanıt olarak tanımlamış ve püstüler bakterid olarak adlandırmıştır.<sup>1,3</sup> Palmoplantar püstüloz yoğun olarak sigara içenlerde daha sık görülmektedir. Hastalık tonsillit ve diş infeksiyonları gibi infeksiyon odaklarıyla, tiroid disfonksiyonuyla, emosyonel stresle ve çeşitli artropatilerle pozitif korelasyon gösterir.<sup>2,4-9</sup>

Hastalık genellikle 20-60 yaşlar arasında ve daha çok kadınlarda gözlenir. Lezyonlar el ve ayaklarda belirgin simetri göstermekle birlikte bazen tek taraflı soliter lezyonlar diğer püstüller oluşmadan haftalar hatta aylarca kalabilir. Elde en sık tenar bölge, daha az sıklıkta hipotenar bölge ya da santral tutulum gözlenir. Ayaklarda ise püstüller daha çok taban kavsinde ve topuk kenarları ile arkasında gözlenirler. Dijital lezyonlar nadirdir, parmak araları tutulmaz. 2-4 mm çaplı püstüller bir yandan kururken bir yandan yenileri çıkar. Taze püstüller sarı renkliken, eskiler sarı kahve veya koyu kahverengi gözüktürler. Haftalar ya da aylar süren remisyonları püstülasyon atakları izler. Lezyonlarda kaşıntı ya da yanma hissi olabilir.<sup>2,4</sup>

Palmoplantar püstüloz tanısı, hastalığın tipik seyri ve lezyonların karakteristik görünümü ile klinik olarak konur ve genellikle tanıya ulaşmada zorluk yaşanmaz.<sup>1,4</sup> Ayırıcı tanıda öncelikle mantar infeksiyonlarının düşünülmesi gerekir. Nadiren tinea pedis ve tinea manum seyrinde de aynı boyutlarda ve simetrik püstüller gözlenebilir. Skabieste infekte olmuş lezyonlar benzer görünümler oluşturabilir. Hifaların veya sarkoptun gösterilmesi bu iki hastalığı kolaylıkla ayırt ettirmektedir.<sup>2,3</sup> Dihazidrotik ekzema, özellikle sekonder infeksiyon gelişmiş ve püstüller oluşmuşsa, palmoplantar püstüloz ile karışabilir. Dihazidrotik ekzemada da başlangıç akutur, fakat burada değişik boyutlardaki berrak veziküller, avuç içlerine, ayak tabanlarına ve parmakların volar, interdijital bölgelerine yayılmıştır.<sup>2,3</sup>

Ayırıcı tanıda klinik olarak palmoplantar püstülozu, Barber'in püstüler psoriasisinden ayırt etmek olanaksızdır. Üstelik birçok önde gelen dermatoloji kaynak kitaplarında da palmoplantar püstüloz, püstüler psoriasisin lokalize bir formu olarak sınıflandırılmıştır.<sup>4,9</sup> Ancak palmoplantar püstülozisin, psoriasisle ilişkisi halen tartışmalı bir konu olup HLA çalışmaları psoriasisle işaret edecek genetik birliktelikleri göstermemektedir ve bu iki hastalığın farklı antiteler olduğunu düşündürmektedir.<sup>1,10</sup> Çalışmalarda, farklı serilerde palmoplantar püstüllere %2-19 arasında değişen oranlarda psoriatik lezyonların eşlik ettiği bildirilmiştir.<sup>4,10</sup> Vücutta başka bir alanda psoriasis lezyonu saptanması lokalize püstüler psoriasis lehine düşündürmelidir.

Akrodermatitis continua, genellikle el ve ayak parmaklarının distal falanklarından başlayan, histolojik özellikleri nedeniyle püstüler psoriasisın lokalize bir formu olarak düşünülen ve yine steril püstüllerle seyreden bir başka tablodur. Lezyonların distal lokalizasyonu ve püstüllerin birleşme eğilimi gösterip eritemli, krutlu lezyonlar oluşturmasıyla palmoplantar püstülozisten ve püstüler dishidrotik ekzemadan ayırt edilir.<sup>2,3</sup>

Mikozis fungoides palmaris et plantaris, kutanöz T hücreli lenfomanın bir varyantı olup sadece avuç içi ve ayak tabanlarına sınırlıdır. Bu tablonun palmoplantar püstülozise benzeyen ve tırnak distrofileriyle seyreden vezikülopüstüler bir varyantı tanımlanmıştır.<sup>11</sup> Mikozis fungoides tanısı bu durumda histopatolojik ve immünohistokimyasal yöntemlere dayanarak konmaktadır.

Palmoplantar püstülozisin, psoriasis dışında ilişkili bulunduğu bir başka hastalık da Sweet sendromudur. Gambichler ve arkadaşları daha önce psoriasis vulgaris tanısı almış bir hastada, Sweet sendromu gelişmesiyle birlikte palmar püstüler tutulum olduğunu bildirmişlerdir.<sup>12</sup> Aynı yıl, öncesinde psoriasis öyküsü olmayan palmoplantar püstülozisle seyir gösteren benzer bir olgu sunulmuştur.<sup>13</sup> Olguda palmoplantar püstüloz tipik Sweet sendromu kliniğinden 2 hafta önce ortaya çıkmış ve diğer lezyonların gelişmesiyle püstüller 1 hafta içinde el dorsumuna yayılmıştır. Yazarlar, palmoplantar püstülozisin, Sweet sendromunun nadir gözlenen bir klinik bulgusu olarak değerlendirilmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir. Bu gözlemler, etyolojisi tam olarak bilinmeyen palmoplantar püstülozisin genetik olarak predispoze kişilerde, ister bakteriyel nedenli, ister psoriasisın bir parçası olarak ya da Sweet sendromu gibi nötrofilik bir hastalıkta olsun, nötrofil aktivasyonuna karşılık gelen bir klinik yanıt olabileceğini düşündürmektedir.<sup>1</sup>

İnatçı ve kronik bir seyir gösteren palmoplantar püstüloziste henüz ideal bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Farklı tedavi yöntemleriyle alınan sonuçlarla ilgili de az sayıda bilgi vardır. Geleneksel tedavi metodlarıyla her zaman yüz güldürücü sonuçlar elde edilememektedir. Etkin sistemik tedavilerin kesilmesini takiben relapslar gelişmektedir. Tedavide önce güçlü topikal steroidler ve vitamin D3 analogları veya ditranol gibi antipsoriatik ilaçlar değişken başarı oranlarıyla kullanılır.<sup>3</sup> Topikal steroidlerin hidrokolloid oklüzyonla uygulanması daha iyi sonuçlar sağlayabilir.<sup>9,14</sup> Ancak oklüzyonlu uygulamalarda steroidler hızla atrofiye neden olmaktadır.<sup>9</sup>

Palmoplantar püstüloziste lokal PUVA, banyo PUVA ve sistemik PUVA gibi farklı PUVA tedavi yöntemleri etkili birer seçenek olarak kullanılmaktadır.<sup>15,17</sup> Sistemik PUVA tedavisiyle ortalama 15 ay gibi uzun süreli remisyon sağlandığı bildirilmiştir.<sup>17</sup> Yeni yapılan bir çalışmada 8-MOP jel ile yapılan lokal PUVA uygulamasında 6 haftada düzelmeye elde edilmiştir.<sup>15</sup> Palmoplantar püstüloziste PUVA tedavisine yanıt psoriasis vulgarise göre daha geç ortaya çıkar ve daha az tatminkardır. Muhtemelen lokal psoralenle PUVA uygulaması en etkin topikal tedavi yöntemidir. Oral PUVA da etkilidir ancak topikal psoralene göre etki bu yöntemde daha azdır.<sup>9</sup>

Palmoplantar püstüloziste sistemik tedavi olarak bir çok ilaç denenmiştir. Tetrasiklin günde 3 kez, 250 mg dozunda plaseboya üstün bulunmuştur. Sulfapridin ve dapsonun etkili olduğuna dair anekdotal raporlar vardır.<sup>9</sup> Metotreksat (15-25 mg/hafta) psoriasis vulgaris ve jeneralize püstüler psoriasisteki kadar etkin değildir. Metotreksat verildiği süre içinde ve tedavinin kesilmesini takiben kısa bir süre püstülasyonu azaltabilir.<sup>3,9</sup>

Oral retinoidlerin tek başına veya PUVA ile birlikte kullanımı etkili ve en çok kullanılan ikinci aşama tedavi seçeneğidir. Etretinat ve asitretin ile yeni püstül oluşumları engellenmekte ve lezyonlarda düzelmeye sağlanmaktadır.<sup>18</sup>

Siklosporin tedavisi PUVA, oral retinoidler ve diğer güvenli ajanlara cevapsız olgularda tercih edilmelidir. Bu tür dirençli olgularda düşük doz (1,25–2,5 mg/kg/gün) siklosporine yanıt alınıyorsa, bu olgular için siklosporin, ön planda bir tedavi seçeneği olarak yer alabilir.<sup>3,9,19</sup> Düşük doz siklosporin ile tedavi 3 ay uygulandıktan sonra topikal tedavilere geçilebilir ya da ciddi olgularda tedavi daha uzun süre devam ettirilir.<sup>19</sup>

Kolşisin nötrofil motilitesi üzerine güçlü inhibisyon yaparak nötrofillik dermatozlarda antiinflamatuvar etki göstermektedir. Bu ilaç, palmoplantar püstüloz tedavisinde kullanımda önce, 2–8 hafta süreyle 1–2 mg/gün dozlarında etkili bulunmuştur.<sup>20</sup> Daha sonra az sayıda hastayla yapılan kontrollü iki çalışmada ise 1 mg/gün kolşisin 6 hafta ve 3 aylık kullanımda etkisiz bulunmuştur.<sup>20,21</sup> Wong ve arkadaşları uzun süredir tedaviye dirençli yakınmaları olan 3 hastada, kolşisin 2 mg/gün dozunda bir yıl kullanımının, tam düzelme sağlamasa da ataklarda gelişen püstül sayısını azalttığını ve ilacın uzun süreli kullanımının dirençli ve tekrarlayan olgular için etkin bir tedavi olduğunu bildirmişlerdir.<sup>23</sup>

Psoriasis ve palmoplantar püstüloz gibi tedavisi zor, sorunlu hastalıklarda, farklı tedavi yöntemlerinin kombinasyonu etkiyi arttırmak ve yan etkiyi azaltmak açısından monoterapiye göre daha üstündür.<sup>3,24</sup> Bugün palmoplantar püstüloz için de öncelikle kombinasyon ve ardışık tedavi yöntemleri önerilmektedir.<sup>3</sup> Topikal güçlü steroidlerle elde edilen düzelmenin devamını sağlamak için topikal vitamin D<sub>3</sub> analogları ve tazaroten kullanılabilir. Güçlü ve çok güçlü topikal steroidlerin banyo PUVA ile birlikte kullanılması iyi bilinen bir kombinasyondur.<sup>3</sup> Sistemik tedaviler, düzelme süresini kısaltmak ve dozunu azaltmak için topikal ajanlarla kombine edilebilir. Etretnat ve asitretinin lokal PUVA ile birlikte kullanılması bu tedavilerin tek başına kullanımına göre daha etkilidir.<sup>25,26</sup>

## Kaynaklar

- 1- Van de Kerkhof PCM. Pustulosis palmaris et plantaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 248.
- 2- Mengesha YM, Bennett ML. Pustular skin disorders: diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 389–400.
- 3- Christophers E, Mrowietz U. Pustular eruptions of palms and soles. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*'de. Eds. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. 6. Baskı. New York, Mc Graw Hill, 2003; 628–632.
- 4- Van de Kerkhof PCM. Psoriasis. *Dermatology*'de. Eds. Bologna JL, Lorzio JL, Rapini RP, Horn TD, Mascaró JM, Mancini AJ, Salasche SJ, Saurat JH, Stingl G. Edinburg, Mosby, 2003; 125–149.
- 5- Ericsson MO, Hagforsen E, Lundin JP ve ark. Palmoplantar pustulosis: a clinical and immunohistological study. *Br J Dermatol* 1998; 138: 390–398.
- 6- Gimenez-García R, Sanchez-Ramon S, Cuellar-Olmedo LA. Palmoplantar pustulosis: a clinicoepidemiological study. The relationship between tobacco use and thyroid function. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 276–279.
- 7- Hagforsen E, Edvinsson M, Nordlind K ve ark. Expression of nicotinic receptor in the skin of patients with palmoplantar pustulosis. *Br J Dermatol* 2002; 146: 383–391.
- 8- Saez-Rodríguez M, Noda-Cabrera A, Alvarez-Tejera S ve ark. The role of psychological factors in palmoplantar pustulosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 325–327.
- 9- Griffiths CEM, Camp RDR, Barker JNWN. Psoriasis. *Textbook of Dermatology*'de. Eds. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. 7. Baskı. Oxford, Blackwell Science, 2004; 35–69.
- 10- Ward JM, Barnes RMR. HLA antigens in persistent palmoplantar pustulosis and its relationship to psoriasis. *Br J Dermatol* 1978; 99: 477–483.
- 11- Torisugi M, Satoh T, Higuchi T ve ark. A vesiculopustular variant of mycosis fungoides palmaris et plantaris masquerading as palmoplantar pustulosis with nail involvement. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 139–141.

- 12- Gambichler T, Menzel S, Herde M, Altmeyer P ve ark. Sweet's syndrome with eruption of pustulosis palmaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 327-329.
- 13- Sommer S, Wilkinson SM, Merchant WJ ve ark. Sweet's syndrome presenting as palmoplantar pustulosis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 332-334.
- 14- Kragballe K, Larsen FG. A hydrocolloid occlusive dressing plus triamcinolone acetonide cream is superior to clobetasol cream in palmoplantar pustulosis. *Acta Derm Venereol* 1991; 71: 540-542.
- 15- Engin B, Oğuz O. Evaluation of time-dependent response to psoralen plus UVA (PUVA) treatment with topical 8-methoxypsoralen (8-MOP) gel in palmoplantar dermatoses. *Int J Dermatol* 2005; 44: 337-339.
- 16- Behrens S, von Kobyletzki G ve ark. PUVA-bath photochemotherapy (PUVA-soak therapy) of recalcitrant dermatoses of the palms and soles. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999; 15: 47-51.
- 17- Agren-Jonsson S, Tegner E. PUVA therapy for palmoplantar pustulosis. *Acta Derm Venereol* 1985; 65: 531-535.
- 18- Lassus A, Geiger JM. Acitretin and etretinate in the treatment of palmoplantar pustulosis: a double-blind comparative trial. *Br J Dermatol* 1998; 119: 755-759.
- 19- Reitamo S, Erkkö P, Remitz A ve ark. Cyclosporine in the treatment of palmoplantar pustulosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Dermatol* 1993; 129: 1273-1279.
- 20- Takigawa M, Miyachi Y, Uehera M ve ark. Treatment of pustulosis palmaris et plantaris with oral doses of colchicine. *Arch Dermatol* 1982; 118: 458-460.
- 21- English JSC, Fenton DA, Wilkinson JD. Failure of colchicine for palmoplantar pustulosis. *Clin Exp Dermatol* 1983; 8: 207-208.
- 22- Man RJ. Failure of colchicine for palmoplantar pustulosis. *Br J Dermatol* 1986; 106: 373.
- 23- Wong SS, Tan KC, Goh CL. Long term colchicine for recalcitrant palmoplantar pustulosis: treatment outcome in 3 patients. *Cutis* 2001; 68: 216-219.
- 24- Lebwohl M, Menter A, Koo J ve ark. Case study in severe psoriasis: a clinical strategy. *J Dermatol Treat* 2003; 14: 26-46.
- 25- Matsunami E, Takashima A, Mizuno N ve ark. Topical PUVA, etretinate and combined PUVA and etretinate for palmoplantar pustulosis: a comparison of therapeutic efficacy and the influences of tonsillar and dental focal infections. *J Dermatol* 1990; 17: 92-96.
- 26- Ettlér K, Richards B. Acitretin therapy for palmoplantar pustulosis combined with UVA and topical 8-MOP. *Int J Dermatol* 2001; 40: 541-542.

## PRURİGO NODULARİS

Tayyar Cantürk, Fatma Aydın, Esra Arısoy

Prurigo nodularis, etyolojisi tam olarak bilinmeyen, kaşıntılı nodüllerle seyreden, klinik ve histopatolojik görünümü iyi tarif edilmiş, çok sık rastlanılmayan bir deri hastalığıdır.

### Tarihçe

İlk kez Hyde tarafından 1909'da tanımlanan hastalık, kol ve bacakların ekstansör yüzünü tutan birçok persistan nodülün beraber bulunduğu, nadir görülen, tedavisi zor, idyopatik bir erüpsiyondan ibarettir.<sup>1</sup> Hardaway, 1880 yılında hastalığın yoğun kaşıntının eşlik ettiği multipl bir deri tümörü olduğunu düşünmüştür.<sup>2</sup> Brocq, 1900 yılında aynı antiteyi, lichen obtutus şeklinde tanımlamıştır.<sup>3</sup> Pautrier, 1934 yılında Masson boyama tekniğiyle nöral dermal hiperplaziye göstermiş (Pautrie's nöroma) ve hastalık için patognomonik kabul etmiştir.<sup>4</sup> 1949'da Perez ve Maruri dermisteki nöral değişimi detaylıca çalışmış ve 1964'de Crown, lezyonlarda schwannom gelişimini tanımlamıştır.<sup>5,6</sup> 1975 yılında Feverman ve Sandbank elektron mikroskopik yöntemle dermisteki değişiklikleri göstermiştir.<sup>7</sup> Fakat Doyle ve arkadaşlarının 1979'da, Payne ve arkadaşlarının 1985'de yaptıkları çalışmalarda prurigo nodularis lezyonlarında büyük nöroma oluşumu saptanmadığı bildirilmiştir.<sup>8,9</sup>

### Klinik Bulgular

Prurigo nodularis nadir görülen, ayırımı ve klinik tanısı kolay olan kronik bir hastalıktır. Sıklıkla erişkin kadınlarda görülmekle birlikte, çocuklarda da tanımlanmıştır.<sup>11,12</sup> Lezyonların kliniği yuvarlak, keratotik, sert nodüllerdir ve üzeri deprese görünümündedir. Likenoid plaklara da sık rastlanılır. Yoğun ekskoriyasyon ve postinflamatuar hiperpigmentasyon bulunabilir. Lezyonların sayısı birkaç adetten yüzlerceye kadar değişebilir. Lezyonlar simetrik dağılıma eğilimindedir ve özellikle kalçanın ekstansör yüzü belirgin olarak tutulur.<sup>10</sup> Payne ve arkadaşları hastaların %50'sinde sakral, %44'ünde abdominal, az bir kısmında ise palmo-plantar bölgenin tutulduğunu göstermişlerdir.<sup>9</sup> Nodüler lezyonlar dışında deri genel olarak normal olmasına rağmen kserotik ve likenifiye de olabilir.<sup>9,10</sup> Hirschel-Scholz ve arkadaşları da lezyonların anetoderma bırakarak regrese olabileceğini ifade etmişlerdir.<sup>8,13</sup>

### Etyoloji, Patogenez ve Eşlik Eden Bulgular

Prurigo nodularis sebebi bilinmeyen papulonodüler, kaşıntılı bir erüpsiyon olmasına rağmen, etyolojide nöronal, travmatik ve metabolik sebepler sorumlu tutulmaktadır.<sup>9,10</sup> Periferik sinirlerin proliferasyonundan travmanın sorumlu olabileceği düşünülmektedir.<sup>10</sup> Papüllerin dizilişinin daha çok derinin ayrılma çizgilerini izlediği, Blaschko çizgilerine uymadığı gösterilmiştir.<sup>15</sup> Bu bulgu prurigo nodularisin kronik travmatik papülozis grubuna alınmasını desteklemektedir.

Prurigo nodularis birçok uzman tarafından sınırlı nörodermatitin atopik nodüler formu olarak kabul edilmektedir.<sup>16</sup> Bununla birlikte Vaalasti ve arkadaşları, prurigo nodularis lezyonlarından alınan sinir liflerinde, indirekt immünofloresan yöntemiyle substans-P ve kalsitonin gen ilişkili proteinde artmış immünoreaktivite saptamışlardır.<sup>17,18</sup> Bu bulgular sınırlı nörodermatitte saptanmamıştır. Substans-P ve kalsitonin gen ilişkili proteinin, kuvvetli histamin salgılatıcı özellikleri olması nedeniyle kaşıntıyla seyreden prurigo nodularis lezyonlarının kökeninde direkt ve indirekt olarak etkili olabileceğine, nörojenik inflamasyon ve allerjik iltihabi deri reaksiyonundan sorumlu tutulabileceğine inanılmaktadır.<sup>19</sup>

Harris ve arkadaşları prurigo nodularisli 25 hastanın 24'ünde, papiller dermiste S100 ile immünohistokimyasal olarak pozitif boyanan sinir sayısında artış saptamışlardır.<sup>20</sup> Diğer taraftan kaşıntılı epidermal hiperplazisi olan 25 liken simpleks kronikuslu hastanın 1'inde deride sinir lifleri gösterilmiş; kaşıntısı olmayan epidermal hiperplazisi bulunan hastaların hiçbirinde deride sinir lifleri saptanmamıştır. Uzmanlar dermal sinirlerdeki hipertrofinin prurigo nodularis için kesin bir bulgu olduğunda hemfikir olmuşlardır.

Nahass ve Penneys prurigo nodularisli hastalarda sitokeratine spesifik antikor olan CK 8 - klon CAM 5,2 ile boyanan Merkel hücrelerinin sayısında artış olduğunu ve bu bulguların prurigo nodularis ile ilişkili nörokutanöz anormallüğün komponenti olabileceğini belirtmişlerdir.<sup>21</sup> Genel olarak Merkel hücreleri hem epidermiste hem de epitelyal sinir sonlanmalarında bulunur ve yavaş adapte olan duyuşal dokunma reseptörlerini temsil eder. Uzmanlar bu hücre artışlarını liken simpleks kronikus örneklerinde bulamamışlardır.

Perez ve arkadaşları çalışmalarında prurigo nodularisli hastaların derisindeki mast hücrelerinin sayısında ve eozinofilik degranülasyonda artış olduğunu saptamışlardır.<sup>22</sup> Bu artışın ispatı olarak da granüler proteinlerin ekstraselüler depozitlerindeki belirginleşmeyi göstermişlerdir. Bunun tersine mast hücrelerinin ve nötrofillik proteinlerin ekstraselüler birikimini saptayamamışlardır. Bu proteinlerin dokularda depolanması eozinofillerin prurigo nodularisteki rolünü ortaya koymaktadır.<sup>23</sup>

1992'de Geary ve Cooper çalışmalarında immünperoksidaz tekniği kullanılarak proliferen olan hücre popülasyonunu tiplendirme ve gösterme yerine, sık görülen epidermal lezyonlarda proliferen olan hücrelerde nükleer antijenin dağılımını saptamışlardır.<sup>24</sup> Bu çalışmada 11 olgu ele alınmış, olgularda derin kontinuous tabaka, bazal ve suprabazal tabakada uniform kalınlaşma saptanmıştır. Bu tabakalarda proliferen hücrelerin nükleer antijenin orta veya kuvvetli derecede pozitif olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte derinin yüzeysel epidermal hücrelerinde antijenin büyük ölçüde veya tamamen kaybolduğu gösterilmiştir. Antijenin yoğunlukla gösterildiği bölgelerin lezyonun santral bölgeleri, antijen kaybının olduğu bölgelerin lezyonun perifer kısmı olduğu gösterilmiştir.

Boynuzsu bölgenin major komponenti olan lorikrinin, keratinosit diferasyonunun son basamağında epidermin granüler tabakasında normal olarak bulunduğu gösterilmiştir. Bu durum prurigo nodularisli hastaların derilerinde saptanamamıştır.<sup>25</sup> Prurigo nodularis ile birçok kaşıntılı hastalık arasında ilişki bulunmuştur. Miyachi ve arkadaşları, hastalarda normal popülasyona göre atopi insidansında artış saptamışlardır.<sup>26</sup> Atopik hastalar prurigo nodularis ve ekzorasyona neden olan tetikleyici ajanlara daha duyarlıdır. Bu yüzden kaşıntılı hastalığı olan hastalarda prurigo nodularis yatkınlığının arttığını belirtmişlerdir. Tanaka ve arkadaşları immünoallerjik çalışma sonucunda atopik ve nonatopik olmak üzere 2 tip prurigo nodularis tablosu tanımlamışlardır.<sup>27</sup>



Bir grupta atopik dermatitte sorumlu tutulan çevresel allerjenlere benzer hipersensitivite yaratan tablolara maruz kalmış gençler bulunurken, diğer grupta allerjenlere cevap vermeyen yaşlı hastalar bulunmaktadır.<sup>28</sup>

Yaygın prurigo nodularis olan bir hastada  $\alpha$ -1 antitripsin eksikliği saptanmıştır. Bu enzim eksikliğinde proteolitik enzimler (elastaz, kollajenaz, kemotripsin) aktive olur. Uzmanlar bu hastalarda böcek ısırması ve sellülit sonrasında generalize kaşıntı ve ekskoriyasyonlarla seyreden ve dissemine prurigo nodularise ilerleyen bir tablo tanımlamışlardır. *S. aureus* kolonizasyonu ve bunun sonucunda T hücrelerden protein A ve enterotoksin A gibi kuvvetli mitojenlerin salgılanması, kaşıntı ve lezyonların artmasına neden olabilir. Bu tablolar immünohistokimyasal bilgiler ışığında dermisin üst tabakasında sitotoksik, supressör ve T helper lenfositlerin elektron mikroskopuyla gösterilmesiyle ispatlanır.<sup>29,30</sup>

Mattila ve arkadaşları PPD yöntemiyle (Monteaux testi) 12 mikobakteriyel antijeni kullanarak 43 prurigo nodularisli hastada intrakutanöz reaktiviteyi saptamak için histopatolojik ve mikrobiyolojik çalışmalar yapmışlardır.<sup>31</sup> Histopatolojik olarak 12 örnekte ARB (+) basıl gösterilmiş ve 12 olgunun 1'inde granülatöz reaksiyonda belirginleşme saptanmıştır. Pozitif kültürü olan hastalar mikobakteriyel antijene karşı daha yoğun intradermal reaksiyon göstermişlerdir. İki hastaya 2 yıl süren tüberküloz tedavisi verilmiş, birinde mükemmel sonuç, diğerinde kısmi yanıt alınmıştır. Bunun sonucunda da lezyonun temelinde mikobakteriyel bir neden olabileceği kanısına varılmıştır.

Boer ve Smeenk, etretinat kullandıkları hiperkeratotik palmoplantar ekzematılı 12 hastada prurigo nodularise benzer lezyonlar tarif etmişlerdir.<sup>32</sup> Bunlardan ikisinde görülen lezyon ilaç kullanımına sekonder kutanöz erüpsiyon şeklinde tanımlanmıştır.

Payne ve arkadaşları prurigo nodularisli 46 olgunun yarısında anemi, hepatik disfonksiyon, üremi ve miksödem gibi potansiyel metabolik kaşıntı nedeni göstermişlerdir.<sup>9</sup> Başka çalışmalarda ise olguların %37'sinde kaşıntıya neden olan böcek ısırığı, folikülit, venöz staz ve numuler ekzema gibi fokal bir neden göstermişlerdir.<sup>33,34</sup>

Brown ve arkadaşları hemodiyaliz sonucu alüminyum yüklenmesi olan prurigo nodularis olgusu bildirmişlerdir. Lezyonlar ve kaşıntı tedavi bitiminde ve desferrioksamin kullanımı ile kaybolmuştur.<sup>35</sup>

Gluten enteropatisi ve prurigo nodularis arasında da bir ilişki saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda glutensiz diyetle hem deri hem de intestinal semptomların düzeldiği gösterilmiştir.<sup>36,40</sup>

Hodgkin hastalıklı olgularda kaşıntı en önemli deri semptomu olmasına rağmen bu hastalarda prurigo nodularis gelişimi nadirdir. 1917'de Cole, 33 hodgkinli hastanın 8'inde generalize kaşıntı ve 6'sında prurigo benzeri lezyon bulunduğunu bildirmiştir.<sup>41</sup> 1925'de Shillmire hodgkinle beraber olan 100 PLE bildirmiştir.<sup>42</sup> Schelnitz ve Paller 1990'da mediastinal hodgkin ve prurigo nodularis olan 1 olgu bildirmiştir.<sup>11</sup> Hem hodgkin hem de prurigo nodularis lezyonları kombine kemoterapi ile tedavi edilmiştir. Bu nedenle kaşıntısı ve prurigo nodularisli olan hastalarda sistemik nedenler dışında lösemi, lenfoma, solid tümörler, PSV ve karsinoid sendromlar ekarte edilmelidir. AIDS hastalarında yapılan 2 çalışmada prurigo nodularis sıklığı %6,5 ile %1,8 arasında saptanmıştır.<sup>48,49</sup> Bir hastada büllöz pemfigoid ve prurigo nodularis aynı anda saptanmıştır. Ancak bu ilişki çözülememiştir. Kronik kaşıntılı hastalarda psikiyatrik faktörler tabloyu ağırlaştırır.<sup>50,51</sup>

## Histopatoloji ve Elektronmikroskopisi

Prurigo nodularis lezyonları hiperkeratozis ve akantozis ile karakterizedir. Ek olarak psödokarsinomatöz hiperplaziye benzer şekilde epidermisin derin tabakalarında irregüler proliferasyon ve papillomatosis de saptanabilir. Klasik olarak fokal ve histolojik bulgular kronik ekzemaya benzer. Daha nadir olarak böcek ısırıklarının persistan reaksiyonlarıyla da benzer olabilir.<sup>9,52</sup> Dermiste histiositler, lenfositler, bazı mast hücreleri ve eozinofillerden oluşan nonspesifik inflamatuvar infiltratlar görülebilir. Subepidermal yerleşen fibrin birikimleri ve fibroblast proliferasyonları saptanır,<sup>10,52,53</sup>

Pautrier, dermal bölgede yerleşen inflamatuvar hücrelerden salgılanan elastolitik enzimlerin sebep olduğu elastik fibrillerin harabiyetini göstermiştir.<sup>13</sup> Ayrıca sinir dokunun klossal hiperplazisi ile karakterize "Pautrier's nöroma" adını alan sinir dokuda yoğunluk artışı göstermiştir.

Elektron mikroskopik yöntemle az sayıda mitokondri içeren, endoplazmik retikulumu bulunmayan, az sayıda düzensiz vakuole sahip ve parlak sitoplazmalı schwann hücreleri gözlenmiştir. Bu hücrelerde akson boyları belirgin farklılık gösterir.<sup>7-9,54</sup> Normal görünümü küçük aksonların yanında büyük boy aksonlarda bulunmaktadır.

Yapılan çalışmaların tamamında nöral, epidermal ve vasküler hiperplazinin hastalığın nedeni olmayıp kronik travma sonucunda geliştiği saptanmıştır. Bazı çalışmalarda da prurigo nodularis lezyonlarının merkezinde saç folikülleri olduğu gösterilmiş ve hastalığıdaki inflamatuvar dermal infiltrasyonların sıklıkla bu foliküllerin çevresinde, üst ve orta dermiste üçgenimsi yapı şeklinde yerleştikleri gösterilmiştir.<sup>8,54,55</sup>

## Laboratuvar

Prurigo nodularise sıklıkla eşlik eden sistemik hastalıklar nedeniyle tanıda rutin tetkiklerin (Tam kan sayımı, periferik yayma, glukoz, AST, ALT, BUN, kreatinin, AC grafisi ve diğerleri) ve deri testlerinin yapılması önerilmektedir.<sup>29</sup>

## Ayırıcı Tanı

Prurigo nodularis ve liken simpleks kronikus aynı hastalığın farklı parçaları olarak tanımlanırken bazı uzmanlar her iki hastalığı birbirinden ayrı antiteler olarak kabul etmişlerdir.<sup>9,17,28,54</sup> Liken simpleks kronikusta plaklar boyun çevresinde lokalizeyken, prurigo nodularisde nodüller kalça ve gövdede yaygındır. Histopatolojik olarak inflamatuvar infiltratların dağılımı iki hastalıkta farklıdır. Liken simpleks kronikusta infiltratlar epidermis altında yüzeysel dermise paralel uzanırken, prurigo nodularisde infiltratlar yüzeysel dermisten orta dermise doğru üçgenimsi şekilde yerleşirler.<sup>55</sup>

Liken planus hipertrofikusta da yanlışlıkla prurigo nodularis tanısı konulabilir. Bu hastalıkta lezyonlar mor renktedir ve tipik deri ve oral mukoza lezyonları gözden kaçırılmamalıdır.<sup>10</sup>

Pemfigoid nodularisin klinik görünümü prurigo nodularise benzer. İmmünfloresan yöntemiyle bazal epidermal bölgedeki C3 ve IgG birikimleri önemlidir. Tanıda hastaların daha öncesindeki büllöz lezyonları sorgulanmalıdır.<sup>58</sup>

Epidermolizis bülloza prurigoza, distrofik epidermolizis büllozanın bir formudur ve prurigo nodularise benzer lezyonlar oluşturabilir. Bülöz lezyonların bulunması prurigo nodularis olasılığını azaltsa da albopapuloid lezyonların varlığı tanıyı zorlaştırabilir.<sup>68</sup> Multipl keratoakantoma, yaygın anjiolenfoid hiperplazi, botriomikozisin atipik prezentasyonu, dissemine CMV ve HIV (+) olguları ve epidermal kistler diğer ayırıcı tanılardır.<sup>67-70</sup>

## Tedavi

Prurigo nodularis belirgin tedavi direnci olan bir hastalıktır. Kaşıntı-ekskoriyasyon-kaşıntı döngüsünün başlamasıyla tedavi zorlaşır. Tırnakların kesilmesi gibi yerel önlemler alınmalı ve hasta gözlem için hospitalize edilmelidir.<sup>10</sup> Önlemler arasında topikal ajanlar, emolientler, mentol, katran, kortikosteroidler, steroidli veya steroidsiz oklüzyonlar yer alır. Bunlar içinde en önemlisi emolientlerdir.<sup>10</sup> Hastaya deride tazelik hissini yaşatmak için yumuşaticılara mentol eklenmesi faydalıdır. Benzokain gibi duyarlanmayı arttırıcı topikal anestezi ajanlardan uzak durulmalıdır. Orta derecede etkili topikal steroidler kutanöz atrofiye neden olmayacak şekilde kullanılabilir. Oklüzyon bandajları, kaşınma-ekskoriyasyon-kaşınma döngüsünün kırılmasında faydalıdır. Oklüzyon yöntemiyle lezyonlar üzerindeki çevresel oksijen gerginliği azaltılır. Bunun sonucunda kuvvetli ağrı mediatörü olan PgE<sub>2</sub> sentezi inhibe edilir ve lezyonun ağrısı azaltılmış olur.<sup>72</sup>

Tupker ve arkadaşları, kırmızı biber derivesi olan topikal kapsaisini (%0,025) günde 5 kez kronik kaşıntı ve çevrelenmiş nörodermatiti olan olgularda kullanmışlardır.<sup>72</sup> Kapsaisin uygulanan 3 hastanın ikisinde lezyonlar tamamen kaybolmuştur. Kapsaisinin miyelinize olmamış duyuşal nöronlardan substans-P ve diğer nörotransmitterlerin salgılanmasını arttırdığına inanılmaktadır. Bu madde kaşıntı ve ağrı sinyallerinin önemli bir nörotransmitteridir. Kapsaisinin tekrarlayan dozlarda uygulanması C tipi nöronların desensitizasyonuna yol açmakta ve bunun sonucunda bu maddelerin salgılanmasının azalmasına neden olmaktadır. Sonuçlar kaşıntıyı azaltmada yüz güldürücüdür.

Oral antihistaminikler alternatif bir tedavi yöntemidir. Özellikle gece alınmaları önerilir. Sedatif ve trianklizanlar da önerilmektedir. Hinton ve arkadaşları eş zamanlı tedavi edilen osteoartrit esnasında kullandıkları benaksoprofen adlı NSAİ ilacın orta yaşta kadın hastada lezyonları sürpriz bir şekilde geriletliğini rapor etmiştir. Zaman zaman kısa süreli sistemik steroid tedavisi endike olabilir. Lokalize fototerapi ve fotokemoterapi tedavide başarılı olarak kullanılmıştır.<sup>10,73-76</sup>

Shelly, antibiyotik (eritromisin) kullanımının prurigo nodularisde kaşıntı üzerine etkili olduğunu bildirmiştir.<sup>77</sup> Tedaviye dirençli bir olguda 6 ay boyunca 300 mg/gün dozunda klofazimin uygulanmış, bununla birlikte tedavi kesildikten 10 hafta sonra hastada glutensiz diyete cevap veren kilo kaybı ve GIS yan etkileri saptanmış ve 1 yıl sonra relaps görülmüştür. Aynı hastaya yapılan laparotomide dokularda sarı-turuncu renkte boyanma ve histolojik incelemede koryon intestinal villuslar, mezenterik lenf nodlarında kristal yapıda birikimlerin olduğu saptanmıştır.<sup>78</sup>

1973'te Matos, bir glutamik asit derivesi olan talidomid ile 1 hastada başarılı bir tedavi sağlamış ve dirençli olgularda talidomidin kullanılabileceğini belirtmiştir.<sup>79</sup> Aynı şekilde Winkelman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada talidomid tedavisiyle kaşıntı ve nodüllerin kaybolduğu bildirilmiştir.<sup>80</sup> Yine bu çalışmada ilaç kesildikten 2 ay sonra kaşıntı tekrarlamış ve lezyonlar 4 ay sonra yeni tedavi gerektirecek kadar yoğunlaşmıştır. Bu nedenle uzmanlar tedavinin 200 mg/gün dozunda en az 6 ay sürdürülmesini önermektedirler. (Matos ve Sheskin daha yüksek dozlarda talidomidde kullanmışlardır.)<sup>81</sup>

Talidomidin en büyük avantajlarından biri immünsupresyona yol açmadığı için AIDS'li hastalarda güvenle ve etkin bir şekilde kullanılabilir olmasıdır.<sup>48</sup> Teratojen etkisine dikkat edilmelidir. İnsidansı net olmamakla birlikte (%1-50) uzun süreli kullanımında polinörit rapor edilmiştir.<sup>82</sup> Esas olarak semptomlar duyuşal vasıftadır. İleri dönemlerde tabloya kas güçsüzlüğü de eklenebilir. Clemmensen ve arkadaşları klinik semptomlar ve EMG bulgularıyla yüksek nöropati saptamışlardır.<sup>84</sup> Johnke ve Zachariae'nin serisinde 22 hastanın 5'inde nöropati nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır.<sup>85</sup> Bielsa ve arkadaşları kronik renal yetmezlikli 2 hastada talidomid kullanımıyla oluşan eritrodermi saptamışlardır.<sup>86</sup> İlacın etki mekanizması net değildir, ilacın esas etki mekanizmasının periferik uyarı alımını azaltan (kaşıntı-ekskoriasyon -kaşıntı kısır döngüsü) santral sedatif etki olduğu düşünülmektedir. Buna rağmen diğer sedatiflerin niye aynı etkiyi gösteremedikleri açıklanamamıştır. İlacın periferik nöral dokudaki ek bir etkisinin tedaviye katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Talidomidin kesin olmamakla birlikte immün sistem üzerine de etkili olabileceği düşünülmektedir.<sup>8</sup>

Berth-Jones ve arkadaşları şiddetli prurigo nodularisli iki hastada sırasıyla 3-4.5 mg /kg /gün dozunda siklosporin uygulamışlar ve iki hafta sonunda kaşıntıda belirgin azalma saptamışlardır,<sup>87</sup> Olguların birinde tam remisyon, diğerinde kabul edilebilir kısmi remisyon sağlanmıştır. Hastaların birinde kreatinin düzeyinde artış görülmüş, tedavinin kesilmesiyle 2 hastada da relaps gelişmiştir.

Literatürde sıvı nitrojen kullanımı ile ilgili kısıtlı bilgi olmasına rağmen Graham, kullanım süresi ve dondurma süresini bildirmediği bir çalışmada yöntemin yararlı olabileceğini ifade etmiştir.<sup>88</sup> Tedavi esnasında büllöz lezyon oluşumundan bahsetmemiştir. Kriyoterapi yapılırken eş zamanlı tedavi edilen nodüllerin sayısı ve kriyoterapi seansının süresi her olgu için ayrı ayrı saptanmalıdır. Aynı anda birçok nodül tedavi edilecekse tedavi ile oluşabilecek ödem ve ağrı göz önünde bulundurulmalıdır. Bunun dışında zencilerde oluşabilecek rezidüel hipopigmentasyona karşı dikkatli olunmalıdır. Kriyoterapiyle nodüllerin eradikasyonu bül oluşumu ve sonrasındaki iyileşmeye bağlıdır. Kriyoterapi sonrası kaşıntının kaybolmasında lezyonların rezolüsyonu veya duyuşal sinir hasarının etkili olabileceği bildirilmiştir.<sup>89</sup>

Stoile ve arkadaşları kriyocerrahi ve lidokain eklenmiş intralezyonel steroid kullanımıyla başarılı sonuçlar almıştır.<sup>9</sup> Hirsche-Scholetz ve arkadaşları arotinoid asit (RO-137410) kullanımıyla geride retinoid dermatit bırakarak iyileşen nodüler lezyonlar gözlemişlerdir.<sup>13</sup>

Sonuç olarak, prurigo nodularis, çok sayıda tedavi seçeneği olan ancak buna rağmen tedavisinde zorluklar yaşanan bir hastalıktır.

## Kaynaklar

- Hyde JN, Montgomery FHA. Practical Treatise on disease of the skin for the use of students and practioners. Philadelphia, Lea & Febiger, 1909.
- Hardaway WA. A case of multiple tumors of the skin accompanied by intense itching. Arch Dermatol 1880; 6: 129-132.
- Brocq LAJ. Lichen obtusus corneus. Prat Dermatol 1900; 3: 201.
- Pautrier LM. Le neurome de la lichenification circonscrite nodulaire chronique (lichen ruber obtusus corne prurigo nodularis). Ann Dermatol Syph 1934; 7: 897-919.
- Perez RM, Maruri CA. Polynevrite cutane nodulaire chronique allergique. Ann Dermatol Syph 1949; 9: 623-648.
- Cowan MA. Neurohistological changes in prurigo nodularis. Arch Dermatol 1964; 89: 734-738.
- Feuerman EJ, Sandbank M. Prurigo nodularis: histological and electron microscopical study. Arch Dermatol 1975; 111: 1472-1477.

- 8- Doyle JA, Connolly SM, Hunziker N, Winkelmann RK. Prurigo nodularis: a reappraisal of the clinical and histologic features. *J Cutan Pathol* 1979; 6: 392-403.
- 9- Payne R, Wilkinson JD, Mckee PH, Jurecka W, Black MM. Nodular prurigo a klinikopatolojik study of 46 patients. *Br J Dermatol* 1985; 113: 431-439.
- 10- Jorizzo JL. Prurigo: a clinical review. *J Am Acad Dermatol* 1981; 4: 723-728.
- 11- Scheinitz LS, Paller AS. Hodgkin's disease manifesting as prurigo nodularis. *Pediatr Dermatol* 1990; 7: 136-139.
- 12- Gomes PA, Duarte AA, Oliveira Filho J, Cuce LC. Prurigo nodular de Hyde na infância. *An Bras Dermatol* 1994; 69: 301-303.
- 13- Hirschel-scholz S, Salomon D, Merot Y, Saurat J-H. Anetodermic prurigo nodularis (with pautrier's neuroma) responsive to arotinoid acid. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 437-442.
- 14- Runne U, Orfanos CE. Cutaneous neural proliferation in highly pruritic lesions of chronic prurigo. *Arch Dermatol* 1977; 113: 787-791.
- 15- Wollina U, Simon D, Knopf B. Prurigo nodularis Hyde-Bevorzugung der Hautspaltlinien. *Dermatol Mon Schr* 1990; 176: 469-473.
- 16- Weyers W. Lichen amyloidosis. Krankheitsentität oder Kratzeffekt. *Hautarzt* 1995; 46: 165-172.
- 17- Pillsbury DM. Eczema. *Dermatology'de*. Eds. Moschella SL, Pillsbury DM, Hurley HJ. Philadelphia, WB Saunders, 1975.
- 18- Vaalasti A, Suomalainen H, Reichardt L. Calcitonin gene-related peptide immunoreactivity in prurigo nodularis: a comparative study with neurodermatidis circumscripta. *Br J Dermatol* 1989; 120: 619-623.
- 19- Molina FA, Burrows NP, Jones RR, Polak JM. Increased sensory neuropeptid in nodular prurigo: a quantitative immunohistochemical analysis. *Br J Dermatol* 1992; 127: 344-351.
- 20- Harris B, Harris K, Penneys NS. Demonstration by 5-100 protein staining of increased numbers of nerves in the papiller dermis of patients with prurigo nodularis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 56-58.
- 21- Nahhas GT, Penneys NS. Mercei cells and prurigo nodularis. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 86-88.
- 22- Perez GL, Peters MS, Reda AM, Butterfield JH, Peterson EA, Leiferman KM. Mast cells, neutrophils and eosinophils in prurigo nodularis. *Arch Dermatol* 1993; 129: 861-865.
- 23- Juhlin L, Venge P. Eosinophilik cationic protein (ECP) in skin disorders. *Acta Derm Venerol* 1991; 71: 495-501.
- 24- Geary WA, Cooper PH. Proliferating cell nucleer antigen (PCNA) in common epidermal lesions. *J Cutan Pathol* 1992; 19: 458-468.
- 25- Juhlin L, Magnolto T, Darmon M. Exprestion of loricrin in skin disorders. *Acta Derm Venerol* 1992; 72: 407-409.
- 26- Miyachi Y, Okamoto H, Furukawa F, Imamura S. Prurigo nodularis: a possible relationship to atopy. *J Dermatol* 1980; 7: 281-283.
- 27- Tanaka M, Alba S, Matsumura N, Aoyama H, Tagami H. Prurigo nodularis consist of two distinct forms. early-onset atopic and late-onset non atopic. *Dermatology* 1995; 190: 269-279.
- 28- Shaffer B, Beerman H. Liken simplex chronicus and its variants: a discussion of certain psychodynamic mechanisms and clinical and histopatologic correlations. *Arch Dermatol Syphilol* 1951; 64: 340-351.
- 29- Zelickson BD, McEvoy MT, Fransway AF. Patch testing in prurigo nodularis. *Contact Dermatitis* 1989; 20: 321-325.
- 30- Heng MC, Allen SG, Kim A, Lieberman J. Alpha-1 antitrypsin deficiency in a patient with widespread prurigo nodularis. *Australas J Dermatol* 1991; 32: 151-157.
- 31- Mattila JO, Vornanen M, Vaara J, Katila M-L. Mycobacteria in prurigo nodularis: the cause or a consequence. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 224-228.
- 32- Boer J, Smeenk G. Nodular prurigo-like eruptions induced by etretinate. *Br J Dermatol* 1987; 116: 271-274.
- 33- Iijima S. Prurigo nodularis. *Tohoku J Exp Med* 1951; 54: 73-80.
- 34- Rien BE, Lemont H, Cohen RS. Prurigo nodularis: an association with uremia. *J Am Pediatr Assoc* 1982; 72: 321-323.
- 35- Brown MA, George CRP, Dunstan CR, Kalowski S, Corrigan AB. Prurigo nodularis and aluminum overload in maintenance haemodialysis. *Lancet* 1994; 340: 48.
- 36- Wells GC. Skin disorders in relation to malabsorption. *Br Med J* 1962; 4: 937-943.
- 37- Howell R. Exudative nummular prurigo with idiopathic malabsorption syndrome. *Br J Dermatol* 1967; 79: 357.
- 38- McKenzie AW, Stubbing DG, Elvy BL. Prurigo nodularis and gluten enteropathy. *Br J Dermatol* 1976; 95: 89-92.
- 39- Goodwin PG. Nodular prurigo associated with gluten enteropathy. *Proc R Soc Med* 1977; 70: 140-141.
- 40- Suarez C, Pereda JM, Moreno LM, Garcia-Gonzalez F, Gomez-Orbaneja J. Prurigo nodularis associated with malabsorption. *Dermatologica* 1984; 169: 211-214.
- 41- Cole HN. The cutaneous manifestations of Hodgkin's disease. *JAMA* 1917; 69: 341-346.
- 42- Shilmire B. Hodgkin's disease of the skin. *South Med J* 1925; 18: 511-518.
- 43- Fina L, Grimalt R, Berti E. Nodular prurigo associated with Hodgkin's disease. *Dermatologica* 1991; 82: 243-246.

- 44- Finaki M, Ohno T, Dekio S ve ark. Prurigo nodularis associated with advanced gastric cancer: report of a case. *J Dermatol* 1996; 23: 703-707.
- 45- Seeburger J, Anderon-wilms N, Jacobs R. Lennert's lymphoma presenting as prurigo nodularis. *Cutis* 1993; 51: 355-358.
- 46- Anzala AO, Wanbugu P, Bosire M, Ngugi EN, Waiyaki P, Plummer FA. The rate of development of HIV-1 related illness in women with a known duration of infection. *AIDS* 1990; 6: 143 (Abstract).
- 47- Wanbugu P, Plummer FA, Anzala AO, Glik C, Bosire M, Ngugi EN. Clinical manifestations of HIV-1 infection among women working as prostitutes in Nairobi. *AIDS* 1990; 6: 260 (Abstract).
- 48- Berger TG, Hoffman C, Thieberg MD. Prurigo nodularis and photosensitivity in AIDS. Treatment with thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 837-838.
- 49- Kundu A, Wade AAH, Ichyshyn A. Prurigo nodularis in an HIV positive man. *Genitourin Med* 1995; 71: 129-135.
- 50- Roenigk RK, Dahl MV. Bullous pemphigoid and prurigo nodularis. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 944-947.
- 51- Borradori L, Prost C, Wolkenstein P, Bernard P, Baccard M, Morel P. Localized pretibial pemphigoid and pemphigoid nodularis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 863-867.
- 52- Lever WF, Schaumburg-Lever G. *Histopathology of the Skin*. 7. Baskı. Philadelphia, JB Lippincott, 1990: 155-156.
- 53- Wong E, MacDonald DM. Localized subepidermal fibrin deposition-a histopathologic feature of friction induced cutaneous lesions. *Clin Exp Dermatol* 1982; 7: 499-503.
- 54- Lindley RP, Payne CMER. Neural hyperplasia is not a diagnostic requisite in nodular prurigo. *J Cutan Pathol* 1989; 16: 14-18.
- 55- Miyauchi H, Uehara M. Follicular occurrence of prurigo nodularis. *J Cutan Pathol* 1988; 15: 208-211.
- 56- Burton JL, Rook A, Wilkinson DS, Eczema, lichen simplex, erythroderma and prurigo. *Textbook of Dermatology'de*, Eds, Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL. 4. Baskı. Oxford, Blackwell Science Ltd, 1986; 367-418.
- 57- Ackerman AB. *Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1978.
- 58- Yung CW, Soltani K, Lorincz AL. Pemphigoid nodularis. *J Am Acad Dermatol* 1981; 5: 54-60.
- 59- Massa MC, Conolly SM. Bullous pemphigoid with features of prurigo nodularis. *Arch Dermatol* 1982; 118: 937-939.
- 60- Tani M, Murata Y, Masaki H. Pemphigoid nodularis. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 1099-1104.
- 61- Borradori L, Rybojad M, Verola O, Flageul B, Puissant A, Morel P. Pemphigoid nodularis. *Arch Dermatol* 1990; 126: 1522-1523.
- 62- Ross JS, MacKee PH, Smith NP ve ark. Unusual variants of pemphigoid: from pruritus to pemphigoid nodularis. *J Cutan Pathol* 1992; 19: 212-216.
- 63- Gallo R, Parodi A. Pemphigoid nodularis. *Br J Dermatol* 1993; 129: 744-745.
- 64- Bourke JF, Berth-Jones J, Gawkrödger DJ, Burns DA. Pemphigoid nodularis: a report of two case. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 496-499.
- 65- Tamada Y, Yokochi K, Ushitani Y ve ark. Pemphigoid nodularis: a case with 230kDa hemidesmosomes antigen associated with bullous pemphigoid antigen. *J Dermatol* 1995; 22: 201-204.
- 66- McGrath JA, Schofield OM, Eady RA. Epidermolysis bullosa pruriginosa: dystrophic epidermolysis bullosa with distinctive clinicopathological features. *Br J Dermatol* 1994; 130: 617-625.
- 67- Amagai N, Stolar E, Williams CM. Unusual widespread type of angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia mimicking prurigo nodularis. *J Dermatol* 1993; 20: 660-661.
- 68- Salvemini JN, Baldwin HE. Bothermyomycosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Cutis* 1995; 56: 158-160.
- 69- Chiewchanvit S, Thamprasert K, Siriunkgul S. Disseminated cutaneous cytomegalic inclusion disease resembling prurigo nodularis in a HIV-infected patient: a case report and literature review. *J Med Assoc Thai* 1993; 76: 581-584.
- 70- Park SK, Lee JY, Kim YH, Kim SY, Cho BK, Houh W. Molluscum contagiosum occurring in an epidermal cyst-report of 3 cases. *J Dermatol* 1992; 19: 119-121.
- 71- Meyers LN. Use of occlusive membrane in the treatment of prurigo nodularis. *Int J Dermatol* 1989; 28: 275-276.
- 72- Tupker RA, Coenraads PJ, Van Der Meer JB. Treatment of prurigo nodularis, chronic prurigo and neurodermatitis circumscripta with topical capsaicin. *Acta Derm Venereol* 1992; 72: 463-465.
- 73- Griether A. On the different forms of prurigo: pruritus- prurigo. *Curr Probl Dermatol* 1970; 3: 1-30.
- 74- Hindson C, Lawlor F, Wacks H. Treatment of nodular prurigo with benoxaprofen. *Br J Dermatol* 1982; 107: 369.
- 75- Vaatainen N, Hannuksela M, Karvonen J. Local photochemotherapy in nodular prurigo. *Acta Derm Venereol* 1979; 59: 544-547.
- 76- Hann SY, Cho MY, Park Y-K. UV treatment of generalized prurigo nodularis. *Int J Dermatol* 1990; 29: 436-437.
- 77- Shelley WB. *Consultations in Dermatology II*. Philadelphia, WB Saunders, 1974.

- 78- Belaube P, Devaux J, Pizzi M, Boutboul R, Privat Y. Small bowel deposition of crystals associated with the use of clofazimine in the treatment of prurigo nodularis. *Int J Lep* 1983; 51: 328-330.
- 79- Mattos O. Prurigo nodular de Hyde tratado com talidomida. *Bol Div Nac Lepra* 1973; 32: 71-77.
- 80- Winkelmann RK, Connolly SM, Doyle JA, Gonçalves AP. Thalidomide treatment of prurigo nodularis. *Acta Derm Venereol* 1984; 64: 412-417.
- 81- Sheskin J. Therapeutische Erfahrungen ber den einfluss der thalidomids bei der leprareaktion. *Hautarzt* 1975; 26: 1-5.
- 82- Van Den Broek H. Treatment of prurigo nodularis. *Acta Derm Venereol* 1984; 64: 412-417.
- 83- Fullerton PM, O'Sullivan DJ. Thalidomide neuropathy: a clinical, electrophysiological and histological follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1968; 31: 543-551.
- 84- Clemmensen OJ, Olsen PZ, Andersen KE. Thalidomide neurotoxicity. *Arch Dermatol* 1984; 120: 338-341.
- 85- Johnke H, Zachariae H. Thalidomid be handling of prurigo nodularis. *Ugeskr Laeger* 1993; 155: 3028-3030.
- 86- Bielsa I, Teixido J, Ribera M, Fernandez C. Erythroderma due to thalidomide; report of two cases. *Dermatology* 1994; 189: 179-181.
- 87- Berth-jones J, Smith SG, Graham-Brown RAC. Nodular prurigo responds to cyclosporin. *Br J Dermatol* 1995; 132: 795-799.
- 88- Graham GF. Cryosurgery in treatment of acne and specific cutaneous neoplasia. *Cryosurgical Advances in Dermatology and Tumors of the Head and Neck'de*. Ed. Zacarian SA. Springfield, Charles C Thomas 1977: 74-97.
- 89- Waldinger TP, Wong RC, Taylor WB, Voorhess JJ. Cryotherapy improves prurigo nodularis. *Arch Dermatol* 1984; 120: 1598-1600.
- 90- Stoll DM, Fields JP, King LE. Treatment of prurigo nodularis: use of cryosurgery and intralesional steroids plus lidocaine. *J Dermatol Surg Oncol* 1983; 9: 922-924.

## KELOİD VE KELOİD TEDAVİSİ

Güliz İkizoğlu

Keloidler aşırı bir sikatris dokusu üretimi sonucunda ortaya çıkan, benign, iyi sınırlı, orijinal defektin sınırlarını aşan, klinikte sert, hafif hassas, irregüler bir nodül veya plak şeklinde görülen lezyonlardır. Hipertrofik sikatrislerden farklı olarak yara sınırlarını aşma ve çevredeki sağlıklı deriyi infiltre etme eğilimindedirler. Fibroblastlar hipertrofik sikatrislerdekinden iki kat daha fazla aktiftirler ve fazla miktarda kollajen sentez ederler.<sup>1,2</sup> Hipertrofik sikatrisler genellikle yaralanmadan sonra erken dönemde (genellikle 4 hafta içinde) ortaya çıkarken, keloidler olaydan yıllar sonra bile ortaya çıkabilirler.<sup>3</sup> Her ikisi de derinin kalın ve gergin olduğu omuzlar, sırt ve presternal bölgede ve delinmeyi takiben kulak memesinde sık görülürler.<sup>2</sup> Keloidler hipertrofik sikatrislerden farklı olarak spontan gerilemezler. Altta yatan mekanizma muhtemelen artmış bağ dokusu sentezinin yanı sıra miyofibroblastlar ve fibroblastlardaki farklılaşma eksikliği sonucunda kollajen fibrillerinin çapraz bağlanmalarında değişiklik olmasıdır. Kollajen fibrilleri tam bir düzensizlik durumu içindedirler ve proteoglikan oranı da artmıştır.<sup>1</sup>

Deride ortaya çıkan bir lezyon, bir grup onarım mekanizmasını harekete geçirir. İdeal bir olguda, orijinal lezyondan tek geri kalan, çok veya az belirgin bir sikatrisdir. Ancak bazı hastalarda abartılı bir iyileşme reaksiyonu sonucunda aşırı bir kollajen üretimi ile kozmetik ve fonksiyonel bozukluklara yol açabilecek hipertrofik sikatrisler veya daha da abartılı olgularda keloidler ortaya çıkar.<sup>1</sup>

Keloid fenomenini ilk olarak, 1768-1837 yılları arasında yaşayan bir Fransız dermatolog olan Jean Louis Marc Alibert tanımlamıştır. Tipik yayılma paterni göz önüne alınarak tablo ilk olarak "cancroid" olarak adlandırılmış, ancak daha sonra terimin kanserle karışmasını önlemek için kerevit balığının kısıkaçları anlamına gelen, Yunan kökenli bir sözcük olan "chela"dan esinlenerek "keloid" ("cheloid") terimi seçilmiştir.<sup>1</sup>

### Etyoloji ve Patogenez

Keloidlerin patogenezine yönelik yapılan sayısız çalışmada bazı önemli veriler elde edilmiştir. Keloidlerde kollajen sentezi ve kollajenaz aktivitesinin, bazal hücreli kanser gibi neoplazmalarda da saptanan bir onkogen olan gli-1 proteini ekspresyonunun arttığı saptanmıştır. Normal sikatrislerde bulunmayan bir kollajenaz inhibitörü olan alfa-1 globülin, keloidlerde artmış kollajen depolanmasından sorumlu olabilir. Keloide yatkın kişilerin fibroblastlarında değişik bir sitokin paterni ve TGF-β1, TGF-β2, ve EGF'e karşı artmış hassasiyet vardır.<sup>2</sup> Yapılan bir çalışmada keloid fibroblastlarının aşırı miktarda insülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörü eksprese ettikleri, insülin benzeri büyüme faktörünün de TGF-beta ile indüklenen keloid oluşumunu güçlendirdiği gösterilmiştir.<sup>4</sup> Fibroblast stimülasyonunun bir kısmından sikatrisi infiltre eden aktive T hücreleri sorumlu olabilir. Keloidlerin fibroblastlarında TUNEL tekniğiyle apoptozda azalma, bcl-2 ve p53 ekspresyonunda artma gösterilmiştir.<sup>2</sup> Cerrahi ve hipertrofik sikatrislerle karşılaştırıldıkları zaman keloidlerde damar yoğunluğunda belirgin bir azalma vardır. Endotel proliferasyonuna bağlı olarak gelişen damar tıkanıklığı, anoksi ve fibroblast



proliferasyonunda stimülasyona neden olabilir.<sup>5</sup> Ancak hipertrofik sikatrislere basınç uygulaması ve anoksi oluşturulması ile lezyonda düzleşme sağlandığı düşünülürse bu teorinin kabul görmesi zordur.<sup>2</sup>

Yapılan biyopsilerde özellikle erken lezyonlarda dermal mast hücrelerinin sayılarının artmış olarak bulunması ve mast hücreleriyle miyofibroblastların yakın ilişkisinin gösterilmesi bu hücrelerin keloid gelişiminin patofizyolojisinde rol oynayabileceklerini düşündürmektedir.<sup>6,9</sup> Aktive mast hücreleri, iyileşme fazında inflamatuvar dönemin tetiklenmesi ve modülasyonu, konnektif hücresel elemanların proliferasyonu ve yeni oluşan konnektif doku matriksinin yeniden yapılanması gibi aşamalarda önemli role sahiptirler. Degranüle olan biyolojik mediyatörlerin iyileşme eksikliği, aşırı granülasyon dokusu oluşumu, gecikmiş kapanma ve inflamatuvar dönemin kronikleşmesi gibi etkilerinin olduğu bilinmektedir.<sup>10</sup>

Niessen ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise epidermal Langerhans hücresi sayısında ve epidermal IL-4 ekspresyonundaki artmanın keloid ve hipertrofik sikatris oluşumu ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiş, ancak mast hücreleri, T lenfositler ve makrofajlarla bir ilişki saptanamamıştır.<sup>11</sup>

Keloidler ekstrasellüler matriksin yapımı ve yıkımı arasındaki bir dengesizlik sonucunda ortaya çıkarlar. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), anjiogenez ve inflamasyon oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda keloidal fibroblastlardan yüksek düzeyde VEGF eksprese edildiği gösterilmiştir. VEGF, keloid oluşumunda yıkımı azaltıp birikimi arttırmak yolu ile ekstrasellüler matriks hemostazını bozarak etkili olabilir.<sup>12</sup>

## Keloid Gelişiminde Rol Oynayan Faktörler

- Deri renginin koyu olması-Fitzpatrick IV-VI
- Genç yaş
- Artmış deri gerginliği
- Belli vücut bölgeleri
- Hormonlar

Keloidler deri rengi koyu olan kişilerde deri rengi açık olanlara oranla on kat daha fazla görülürler. Bunun nedeninin, MSH metabolizmasındaki bir bozukluk olabileceği düşünülmektedir. Yaşla da belirgin bir ilişki vardır. Keloidlerin hemen hemen % 90'ı gençlerde, yani kollajen sentezinin artmış ve internal deri gerginliğinin maksimum düzeyde olduğu hayatın ilk üç dekadı içinde görülür. Keloidler, deri gerginliğinin fizyolojik olarak fazla olduğu presternal bölge, sırt, omuzlar ve ekstremitelerde daha sık ortaya çıkarlar. İyileşme sürecinde daha fazla gerginliğe maruz kalacaklarından, deri gerilim çizgilerine transvers kesilerde kötü sikatris oluşumu ve keloid gelişme riski fazladır. Doku serbestleştirilmeden gerilim altında kapatılan yaralarda da aynı durum geçerlidir.<sup>1</sup>

Kontamine veya infekte yaralar gibi hatalı yara iyileşmesine neden olabilecek durumlarda da aşırı sikatrizasyon ve keloid oluşumu görülebilir. Keloidlerin bazı ailelerde sık görülmesi, genetik bir predispozisyonu akıla getirmektedir. Ancak yapılan HLA çalışmalarında kesin sonuçlar elde edilmemiştir. İmmün sistemin etkisini araştıran çalışmalardan elde edilen sonuçlar da genetik yatkınlıktan fazla değildir. Hücresel, humoral, sistemik<sup>1</sup> ve lokal immünitenin patolojik sikatris oluşumu ile ilgisi gösterilememiştir. Bir görüşe göre vücut yaradaki belli

bazı yabancı cisimleri antijen olarak algılamakta, bunu izleyen masif bir immündefans sonucunda keloid ortaya çıkmaktadır.<sup>1</sup>

Bazı hormonların keloid oluşumundaki etkileri de üzerinde tartışılan bir konudur. Keloidler gebelik süresince ortaya çıkabilir ve mevcut olanlar da bu dönemde büyüme eğilimi gösterirler. Bu veriler, kan östrojen düzeyi ile arada bir ilişki olabileceğini akla getirmektedir. Hormonal değişikliklerin çok yoğun olduğu puberte döneminde de keloidlerin sık görülmesi bu görüşü desteklemektedir.<sup>1</sup>

## Lokalizasyon

Keloidler esas olarak deri geriliminin artmış olduğu sternal bölge, sırt, omuz, çene ve ekstremitelerde ortaya çıkarlar.

## Klinik Görünüm

Aşırı kollajen yapımına bağlı olarak keloidler, deriden kabarık ve çevreye infiltrasyon gösteren ve orijinal yara alanının sınırlarını aşan tümöral yapılar olarak karşımıza çıkarlar. Yüzey parlak, renk canlı pembe-kırmızıdır, zamanla soluklaşır. Ancak genel olarak spontan iyileşme ve regresyon görülmez.

Yakınmalar keloidin lokalizasyonu ve boyutuna göre değişir. Semptomlar arasında sıklıkla rahatsızlık veren bir kaşıntı, spontan ağrı ve özellikle büyüme fazında dokunmaya karşı artmış hassasiyet yer alır. Eklemere yakın yerleşen keloidler, fonksiyonel bozukluklara ve etkilenen eklem malpozisyonuna yol açabilecek kontraktürlere neden olabilirler. Bu durum, özellikle büyümesi devam eden adölesan iskelet yapısı üzerinde olumsuz etkili olabilir. Ancak hastaların çoğu bu tip yakınmalarla değil, kozmetik kaygılarla doktora başvururlar.

## Histoloji

Histolojik incelemelerde epidermis ya değişmemiş ya da hafif incelmıştır. Dermiste tipik olarak geniş eozinofilik kollajen demetleri görülür. Erken dönemde fibroblastlarda, miksoid bazal maddede ve vaskülarizasyonda artma, kapillerler etrafında mast hücreleri ve seyrek lenfositler görülür. Elastik fibrillerde büyük oranda kayıp vardır. Kıl folikülleri, sebace ve ter bezlerinde atrofi vardır. Geç dönemde tabloya tamamen hiyalinize kollajen bantlar hakimdir.<sup>1,2</sup>

## Tedavi

Keloidlerde pek çok tedavi seçeneği olmakla birlikte, tam olarak kabul görmüş bir tedavi protokolü yoktur ve hangi seçeneğin uygulanacağına karar verirken dikkate alınması gereken en önemli noktalardan birisi, hastanın istek ve beklentileridir. Hasta açısından estetik kaygılar ön plandaysa eksizyondan sonraki rekürrensler ve rekürrenslerin eski lezyondan da büyük olabileceği unutulmamalıdır. Eğer hasta görüntüden rahatsız olmuyorsa, konservatif tedavi yöntemlerine öncelik tanınmalıdır.<sup>1</sup> Keloid tedavisinde ilk kural, oluşumun önlenmesidir, keloid gelişimine yatkın kişilerde gereksiz cerrahi girişimlerden kaçınılmasıdır. Bir kez sikatris oluştuktan sonra, aralarından seçim yapılabilecek radyasyon, basınç tedavisi, kriyoterapi, intralezyonel steroid, interferon, florourasil enjeksiyonları, topikal silikon örtüler, PDL gibi birçok tedavi seçeneği vardır. Basit cerrahi eksizyon yapıldıktan sonra ek bir tedavi uygulanmazsa rekürrens oranı fazladır.<sup>13</sup>

## Keloidde Tedavi Yaklaşımları

### Konservatif Tedaviler

- Steroidler
- Interferon
- 5-Florourasil
- İmikimod
- Topikal sikatris ürünleri

### Cerrahi Tedavi

- Primer eksizyon
- Kriyoterapi

### Fiziksel Tedaviler

- Fizyoterapi (fizyoterapi egzersizleri, balneoterapi, masaj)
- Kompresyon tedavisi
- Silikon jel kapamalar
- PDL

Radyoterapi (Düşük Kilovoltaj Tekniği)

Yeni Potansiyel Tedaviler

Psikoterapi Yaklaşımı

### Konservatif Tedaviler

#### Steroid Tedavisi

Steroid tedavisi, hem sikatrisyel büyüme fazında, hem de eski sikatris ve keloidlerin tedavisinde etkinliği gösterilmiş bir yöntemdir. Profilaktik olarak topikal uygulama, oluşmuş keloidlerde ise lezyonu küçültmek amacı ile intralezyonel uygulama tercih edilir.<sup>1</sup> Kortikosteroidlerle kollajenazi inhibe eden alfa-2 makroglobülin inhibe edilir, kollajenaz aktivite olarak artmış fibröz dokunun yıkımını başlatır.<sup>14</sup>

Intralezyonel uygulamada birinci tercih olan steroid, triamsinolon asetoniddir. 1 ml süspansiyon lokal anestezikle 1:3-1:5 oranında seyreltilerek üst dermise enjekte edilir. Bu işlem 3-4 haftalık aralıklarla tekrarlanabilir. Enjeksiyon dermojetle yapılacaksa 1 ml triamsinolon 1 ml lokal anestezikle karıştırılarak uygulanabilir.<sup>1</sup> 10-40 mg/ml çoğu hasta için yeterlidir. İğne lezyon içinde ilerlerken veya geri çekilirken lezyon beyazlaşınca kadar lezyon içine ilaç verilir. Intralezyonel enjeksiyondan önce hafif bir kriyoterapi yapılırsa enjeksiyon kolaylaşır. 2-4 saniye, deri donana kadar sıvı nitrojen uygulanır, bu işlemden 10-15 dakika sonra steroid enjekte edilir.<sup>3,14</sup> Intralezyonel steroidlerle kriyoterapi veya silikon jel kapamalar birlikte uygulandığında elde edilen başarı, bu yöntemler tek başına uygulandığında elde edilenden daha fazla olmaktadır.<sup>14,15</sup> İstenmeyen yan etkileri en az düzeyde tutmak için steroidlerin kızarıklık ve kaşıntı gibi aktivasyon belirtileri devam ettiği sürece kullanılması,

lezyon deri yüzeyiyle aynı kalınlığa ulaştığında, aşırı baskılanma ve yan etkileri engellemek için ilaç konsantrasyonunun azaltılması ve enjeksiyon aralıklarının uzatılması gereklidir.<sup>3</sup> Akut tedavi tamamlandıktan sonra ya tedaviler arasındaki süre uzatılır ya da steroid olmayan bir ürünle tedaviye devam edilir. Bu tip kombinasyon tedavileriyle hem terapötik etkinlik artar hem de yan etki insidansı azalır.<sup>1</sup>

Keloid ekzisyonundan sonra kortikosteroid yara kenarlarına uygulanacaksa, yara iyileşmesinde gecikmeye yol açabileceği akılda tutulmalıdır. Intralezyonel uygulamaya alternatif olarak kortikosteroidler oklüzyon altında da uygulanabilir. Özel kortikoid emdirilmiş sargılarla da iyi sonuçlar alınmaktadır. Oklüzif uygulama 14 gün kadar kesintisiz olarak yapılmalıdır. Uzun süreli uygulamalarda telenjektazi, deri atrofisi, pigmentasyon değişiklikleri gibi yan etkilere dikkat edilmesi gerekir.<sup>1</sup>

## İnterferon

Intralezyonel IF-alfa2b keloidal fibroblastlarda tip I ve III kollajen üretimini *in vivo* ve *in vitro* azaltsa da matür keloidlerde etkili değildir.<sup>2</sup> İnterferon gama, TGF-beta'yı antagonize edici etkisiyle bazı fibrotik hastalıklarda potansiyel bir terapötik ajan olmakla birlikte, keloid kökenli fibroblastlarda bu etkisini gösterememiştir.<sup>16</sup>

Primer ekzisyonun hemen sonra bölgeye lineer her 1 cm için 1 milyon ünite IF-alfa2b enjekte edilir, aynı işlem 1-2 hafta sonra tekrarlanır. Geniş ekzisyon bölge uygulamalarında grip benzeri semptomların engellenmesi için hastaya önceden asetaminofen verilmesi uygundur.<sup>14</sup>

## 5-Florourasil

Intralezyonel 5-florourasil (50 mg/cc) inflame hipertrofik sikatrislerin tedavisinde tek başına veya intralezyonel kortikosteroid enjeksiyonları ve PDL tedavisi ile birlikte uygulanabilir. Haftada 1-3 kere yapılan sık uygulamaların daha iyi sonuç verdiği gösterilmiştir. Daha sonra haftalık-aylık uygulamalarla lezyonun tam gerilemesi sağlanır. 5-FU'in, triamsinolon asetonid ile kombinasyonu (0.1 ml 10 mg/ml TA+ 0.9 ml 50 mg/ml 5-FU) daha etkili ve daha az ağrılıdır. Enjeksiyon tedavisine PDL tedavisi de eklendiğinde en başarılı sonuçlar alınır.<sup>3,14,17</sup> Yan etki olarak enjeksiyon bölgesinde ağrı, hiperpigmentasyon, ülserasyon ve yanma duygusu belirtilmiştir.<sup>18</sup> Maksimum çapı 6 cm olan keloidlerde haftada bir 50-150 mg/ml 5-FU enjeksiyonları ile, maksimum 16 enjeksiyon, hastaların 1/3'ünde % 75'in üzerinde gerileme sağlanmıştır. Lezyon süresi 5 yıldan azsa sonuçlar daha başarılıdır. Sonuç olarak, intralezyonel 5-FU, küçük keloidlerin intralezyonel tedavisinde kısa süreyle uygulandığında etkili bir seçenektir.<sup>19</sup>

## İmikimod

İnterferon alfa-2b'nin keloidal fibroblastlardan kollajenin, glikozaminoglikanların ve kollajenazın aşırı üretimini normale çevirdiği, keloid ekzisyonundan sonra rekürrensleri azalttığı, nativ p53 ekspresyonunu ve apoptozu güçlendirdiği bilinmektedir. Deriye uygulandığı bölgede lokal olarak hızlı ve güçlü bir şekilde interferonların lokal üretimini indükleyen imikimod keloid ekzisyonundan sonra % 5 konsantrasyonda topikal uygulandığında rekürrensleri azaltmaktadır.<sup>20,21</sup> Cerrahi ekzisyonun sonraki gece başlamak üzere 8 hafta boyunca %5 imikimod kremi ekzisyon bölgesine uygulayan 11 olgunun hiçbirisinde 24 hafta sonunda rekürrens görülmemiştir. Olgularda %63 oranında hiperpigmentasyon, 2 olguda ilacın geçici olarak kesilmesiyle gerileyen hafif irritasyon ve yüzeysel erozyonlar dışında yan etki bildirilmemiştir.<sup>22</sup>

## Topikal Sikatris Ürünleri

Önceden ortaya çıkmış keloidlerin tedavisinde veya öyküsü olan hastalarda travma veya operasyon sonrası yeni lezyonların önlenmesi amacı ile kullanılabilirler. Bu ürünlerin kullanımına mümkün olan en erken dönemde başlanması en iyi sonucu verse de, eski sikatrisler ve keloidler üzerinde de etkili olabilirler. Bu ürünler farklı yöntemlerle uygulanabilir. Ürünler masaj yapılarak yedirilir (taze lezyonlarda baskılı masajdan kaçınılmalıdır) veya geniş bir alan etkilenmişse oklüzyon altında uygulanabilir. Oklüzyon yapılacaksa bölgeye önceden ılık kompreslerle uygulanır, ilaç sürülür ve kapatılır. İlacın günde 1-3 kere uygulanması gereklidir. Tedavi süresi hastanın durumuna göre birkaç aya kadar uzayabilir. Tatmin edici bir cevap ancak düzenli ve uzun süreli bir tedaviden sonra elde edilebilir.

Contractubex'in içinde suda eriyen, yağsız bir jel baz içinde extractum cepae, heparin ve allantoin bulunur. Extractum cepae, allium cepae'den elde edilen, inflamasyon mediatörlerinin salınımını engelleyerek antiinflamatuvar etki gösteren, aynı zamanda antiallerjik bir maddedir. Extractum cepae, fibroblastların, özellikle de keloid fibroblastlarının çoğalmasını inhibe eder. Mitojenik inhibitör bir etkinin yanısıra fibroblastlardan proteoglikanlar gibi ekstrasellüler matriks komponentlerinin de yapımını azalttığına dair bulgular vardır. Bunlara ek olarak bakterisidal bir etki de gösterir. Tüm bu etkileri sayesinde hem primer yara iyileşmesini hızlandırır, hem de fizyolojik olmayan sikatris oluşumunu engeller.

Topikal olarak uygulanan heparin antiinflamatuvar, antiallerjik ve antiproliferatif etkilidir; doku hidrasyonunu artırır ve kollajen yapısı üzerinde gevşetici bir etkisi vardır. Sikatris tedavisinde başlıca bağ dokusu matriksi üzerindeki antiinflamatuvar etkisi önemlidir.

Allantoin epitelizasyonu ve yara iyileşmesini hızlandırır ve su bağlama kapasitesini artırır. Keratolitik özellikleri ile penetrasyonu artırarak diğer komponentlerin etkisini güçlendirir. Sikatrizasyon sırasında görülen kaşıntı üzerinde de azaltıcı etkisi vardır.

Contractubexle epitel oluşumu ve fibrinolitik hızlandırılır, kaşıntı azalır, inflamasyon ve proliferasyon inhibe edilir, rejenerasyon tetiklenir. Üç aktif ajanın sinerjistik etkisiyle fibroblast proliferasyonu ve patolojik olarak artmış bulunan kollajen sentezi üzerinde güçlü bir inhibitör etki sağlanır. Tedaviye ne kadar erken dönemde başlanırsa, alınacak cevap da o kadar iyi olmaktadır.<sup>1</sup>

## Diğer Konservatif Medikal Tedaviler

Yapılan bir çalışmada 1.5 IU/ml Bleomisin lokal anesteziyi takiben lezyon üzerine damlatılmış, daha sonra 25 gauge iğneyle deri delinerek ilacın penetrasyonu sağlanmıştır. 1-4 aylık aralıklarla 2-5 tedavi sonrasında 7 keloid lezyonundan 3 tanesinde tam düzleşme, kalanlarda ise %90 belirgin düzleşme sağlanmıştır.<sup>3</sup> Retinoidler fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezini azalttıklarından topikal tedavide başarılı olabilirler.<sup>2</sup> Keloid dokusundaki yüksek metabolik aktiviteden artmış metalloproteinaz (MMP) aktivitesinin sorumlu olabileceği düşünülerek yapılan çalışmada, keloidlerin tedavisinde güçlü bir MMP inhibitörü olan tretinoin kullanılmış ve MMP-1, MMP-8 ve MMP-13 ekspresyonlarındaki değişiklikler araştırılmış, sonuçta keloid dokusunda belirgin olarak artmış bulunan MMP-13 ekspresyonunun baskılandığı saptanmıştır.<sup>23</sup>

Keloïdlerde gli-1 onkogeninin artmış düzeyde bulunmasından sonra, bu geni inhibe eden takrolimus keloïd tedavisinde denenmiştir. Günde iki kere uygulama önerilmektedir. Ancak etkinliği hakkında bir sonuca varmadan önce daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir.<sup>14</sup>

Cerrahi eksizyondan sonra dört günde bir, günde 15-20 mg metotreksat 3-4 ay süreyle verildiğinde başarılı sonuçlar alınmıştır. Günde 3 kere 400 mg pentoksifilin, muhtemelen dolaşımı düzenleyerek eksizyon sonrası rekürrensleri engelleyebilmektedir. Kolşisin de kollajen sentezini inhibe edip kollajenazı stimüle ederek keloïd tedavisinde etkili olduğu bildirilmektedir.<sup>14</sup>

## Cerrahi Tedavi

### Sikatriş Düzeltmesinde Genel Noktalar

Cerrahi yaklaşımın amacı, orijinal sikatrişin kozmetik ve fonksiyonel olarak düzeltilmesidir. Eski sikatrişin sadece cerrahi olarak eksize edilmesinin fazla yararı olmaz. Esas olarak stratejik bir planlama ile iyi hazırlanmış bir yaklaşımla ve lokal tedavilerin de kombinasyonu ile hastanın durumunda düzelme sağlanabilir.

Öncelikle operasyonun zamanı iyi seçilmelidir. Eklem çevresinde yerleşip fonksiyon bozukluğuna yol açabilecek bir sikatriş nedeniyle acil yaklaşım gerekmedikçe, sikatriş revizyonu yara belli bir matürasyona ulaşınca kadar bekletilmelidir. Yaranın yerine bağlı olarak 8-12 ay içinde dokulardaki aktivite yavaş ve tedaviye en iyi cevap alınabilecek duruma ulaşılır. Sikatrişlerin birçoğu zaman içinde gerileyip neredeyse fark edilemez olduklarından gereksiz cerrahi girişimleri engellemek amacı ile beklenmesi uygun olur.

Diğer önemli kriterler, hastanın yaşı ve deri tipidir. Internal gerginliğin fazla olduğu genç derisi, aktif sebaze bezler -akne olduğu gibi-, keloïd gelişimine allel yatkınlık gibi faktörler, cerrahi tedavinin başarısını azaltırlar. Bu nedenle, pubertede artan hormonlar da keloïde yatkınlığı arttırdığından, adölesan hastalarda cerrahi işlem yapmadan önce yetişkin döneme geçmelerinin beklenmesi uygundur. Aknesi olan hastalarda lezyonlar etkin olarak tedavi edilmeli, derin lezyonların oluşumu engellenmelidir.

Sikatriş revizyonu, eksizyonla sikatrişin düzeltilmesidir. Bu amaçla Z ve W plasti sikatrişin yönünün değiştirilmesi ve fonksiyonların düzeltilmesi için uygulanır. Bu iki teknikle rotasyon veya kaydırma flepleri oluşturularak sikatrişe ek açılar kazandırılır. Bu şekilde sikatriş uzatılır, eksen deri çizgilerine veya kasların hareketlerine uyumlu hale getirilir.

Sikatriş revizyonu sırasında eski sikatriş dokusunun, geride kalmış olan dikiş izlerinin tam olarak eksize edilmesi alınacak kozmetik sonuç açısından önemlidir. Eğer yara iyileşmesi doku kaybıyla olmuşsa veya enfeksiyon veya yabancı cisim varlığı nedeniyle olumsuz etkilenmişse kozmetik bir sikatriş elde etmek için yaranın özenle temizlenmesi gerekir. Yaranın tüm tabakaları gerginlikten uzaklaştırılmalı, düzey farkına yol açmamak ve yanlış sikatrizasyonu engellemek için tabakalar anatomik olarak eşleştirilerek kapatılmalıdır.

Dikiş sırasında travmatik materyal kullanılmalı, dikişler uygun zamanda alınmalıdır. Dikişler alındıktan sonra da yara gerginlikten korunmalıdır. Cerrahi sikatriş eksizyonu sonrasında kompresyon, steroid, fizyoterapi, düşük kilovoltaj teknikli radyoterapi de gerekeceğinden, operasyon sonrasında hasta uyumu çok önemlidir. Hastanın sürecin uzunluğu hakkında bilgilendirilmesi gereklidir.

## Keloid Eksizyonu

Sikatriks keloidlerinin eksizyonu, yüksek rekürrens hızı nedeniyle oldukça sorunlu bir işlemdir. Ayrıca keloid tam olarak eksize edildiğinden, yeni sikatriks daha büyük olur. Cerrahi izleyen tedavi uygulanmazsa, yeni keloidin kozmetik olarak eskisinden daha can sıkıcı olması kaçınılmazdır. Bu nedenle hastaya detaylı açıklama yapılmalı, konservatif tedavi yöntemleri anlatılmalıdır. Postoperatif dönemde konservatif tedavi yöntemleriyle kombinasyonla (erken kompresyon, rezidüel tümöre intralezyonel steroid enjeksiyonu, düşük kilovoltajlı radyoterapi) başarı oranı artar ve rekürrens olasılığı en aza indirilebilir.

Cerrahi eksizyon tedavide tek başına uygulanırsa, %55–100 oranda rekürrens riski vardır. Eksizyondan sonra yara kenarlarına 10–40 mg/ml triamsinolon asetonid enjekte edildiğinde ve bu uygulama 6 ay boyunca 2–4 haftalık aralıklarla tekrarlandığında oldukça başarılı sonuçlar alınmaktadır.<sup>1,3</sup>

## Kriyoterapi

Özellikle eski lezyonlarda lezyonu küçültmekte kullanılan potansiyel olarak başarılı, ancak ağrılı bir yöntem, lezyonun sıvı nitrojenle dondurulmasıdır. Kriyoterapi ile kollajen sentezinin ve keloidal fibroblastların farklılaşmasının modifiye edildiği düşünülmektedir.<sup>24</sup> Aplikatörle sikatriks üzerine 20 saniyelik bir uygulama yapılarak bir vezikül oluşması sağlanır. Bu işlem, özellikle dokunun erime fazında çok ağrılı olabilir. Ancak vezikül tavanının her soyulmasında sikatriks kalınlığı biraz daha azalır ve keloid zamanla deriyle aynı düzeye kadar inebilir.<sup>1</sup>

Keloidlerde her seansta 2–3 donma–erime siklusu uygulanır. 2–10 tedavi seansından sonra belirgin cevap alınır. Bir aylık iyileşme sürecinde her gün antibiyotikli kremle kapama tedavisi yapılır. Yan etkiler hipopigmentasyon ve atrofidir. Kriyoterapi ile birlikte intralezyonel kortikosteroid enjeksiyonları da yapılabilir.<sup>3</sup> Kriyoterapi keloidlerin tedavisinde etkili olmakla birlikte, çok sayıda uygulama gerektirmesi bir dezavantajdır. Geliştirilen bir yöntemle, özel olarak yapılmış iğne şeklinde bir prob kullanılmış, prob lezyonun uzun eksen boyunca sokulup lezyon içinden dondurma sağlanmıştır. Bu teknikte tüm lezyon intralezyonel proba dondurulduktan sonra probun defrost olması beklenir ve prob geri çekilir. Bu metodla tek bir tedavi seansı sonrasında sikatriks volümünde %51.4 azalma sağlanabilir. Hafif ağrı, hafif lokal ödem ve epidermoliz dışında yan etki bildirilmemiştir. Hem dondurulan lezyon hacminin fazla olması, hem de daha az tedavi seansı gerektiğinden etkili bir yöntem olarak kabul edilebilir.<sup>25</sup>

## Fiziksel Tedavi Yöntemleri

### Fizyoterapi/Fiziksel Egzersizler

Bu tedavi yöntemi, özellikle eklemler çevresinde ortaya çıkan büyük sikatrikslerde etkilidir. Fizyoterapi ve egzersizlerin erken dönemde başlatılması ile mobilitenin korunması veya restorasyonu mümkün olabilir. Ek olarak banyo ve masaj uygulaması ile başarı oranı artar. Masajla kaslarda ve etkilenen bölgede bağ dokusunda gevşeme sağlanır, sikatriks bölgesine lokal noktasal masaj da uygulanabilir. Bu masajla sikatriksin yumuşaması ve düzleşmesi sağlanabilir. Masajla lokal merhemlerin kullanılması da iyi bir kombinasyondur.<sup>1</sup>

## Kompresyon Tedavisi

Basınç uygulaması ile aşırı sikatris oluşumunun nasıl engellendiğini açıklayan farklı görüşler öne sürülmüştür. Basınçla kollajenin kollajenazla yıkımını inhibe eden alfa-makroglobülinlerin azalması, doku hidrasyonunda azalma sonucunda mast hücrelerinin stabilizasyonu, neovaskülarizasyonda azalma ve ekstrasellüler matris yapımında azalma olması, bunlardan bazılarıdır.<sup>14</sup> Kompresyon tedavisi, özellikle yanıkların ve gelişmekte olan sikatrislerin tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır.<sup>1</sup> 24 mmHg düzeyde uygulanan bir basınç, erken dönemde kullanıldığında regresyonu sağlayabilmektedir.<sup>2</sup> Çocuklarda keloid gelişme riski fazla olduğundan, profilaktik kompresyon tedavisi bu grupta özellikle yararlıdır. Bu tedavi yöntemi, ciddi fonksiyon bozukluğuna yol açabilecek kontraktürlerin gelişebileceği eklem çevresindeki sikatrislerin tedavisinde oldukça başarılıdır.<sup>1</sup> Keloid tedavisinde basınç uygulamasının en önemli komplikasyonları, yumuşak dokuya fazla basınç uygulanması sonucu ülserasyon gelişmesi ve bunun da iyileşme süresi ve tedavi süresinin uzamasına yol açmasıdır.<sup>26</sup> Fizyoterapi ve/veya topikal tedaviyle kombinasyon ile başarı şansı artacağından, kombinasyon tedavileri önerilir.<sup>1</sup>

## Silikon Jel Kapamalar

Silikon jel örtülerin (Epi-Derm, Sil-K, Cica-Care, Rejuveness, DuraSil, Silastic Gel Sheeting vb) cerrahiden sonra uygulanması keloid ve hipertrofik sikatrislerdeki rekürrensleri engelleyebilir. Uygulama kolaydır, sikatrisde ağrı ve kaşıntıyı azalttığı bildirilmektedir.<sup>3</sup> Ağrısız ve noninvazif bir yöntem olduğundan, özellikle çocuklarda tercih edilebilir.<sup>2</sup> Kapama tedavisinin en az iki ay boyunca günde 12 saat uygulanması gereklidir.<sup>3</sup> Uygulama öncesi ve 24 haftalık kullanımdan sonra biyopsi alınarak kontrollerin yapıldığı bir çalışmada, tedavi sonrasında mast hücre sayısında belirgin bir azalma saptanmış ve etki mekanizmasında hidrasyon ve oklüzyona ek olarak mast hücreleri üzerindeki inhibitör etkisinin de rol oynayabileceği öne sürülmüştür.<sup>27</sup> 24 hafta süreyle silikon jel yaprakların kullanıldığı keloidlerde ağrı ve kaşıntının dört hafta sonra azalmaya başladığı, 12 haftada tamamen ortadan kalktığı, sikatris kalınlığında ve kızarıklıkta azalma sağlanması için 12 hafta gerektiği bildirilmiş, 24 hafta sonunda yapılan incelemede mast hücre sayısının da azaldığı saptanmıştır. Sonuç olarak muhtemelen sayıları artmış olan mast hücrelerinden salınan mediatörlere bağlı olarak ağrı ve kaşıntının belirgin olduğu hastalarda silikon jel yaprakların uygun bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmüştür.<sup>28</sup>

## Pulsed Dye Laser

585 nm PDL keloidlerde semptomların, rengin ve kalınlığın azaltılmasında etkili bulunmuştur. Daha iyi sonuçlar almak için daha çok sayıda uygulama gereklidir.<sup>3</sup> CO<sub>2</sub> laser tedavisi ile keloidlerde TGF- $\beta$ 1 düzeyinin azaldığı gösterilmiş olsa da, CO<sub>2</sub> laser kullanıldığında rekürrens olasılığı PDL'e göre daha fazladır.<sup>2</sup> Keloidler ve hipertrofik sikatrislerin özellikle gelişimlerinin erken evresinde belirgin bir vasküler komponentleri vardır. İmmatür sikatrislere keloide yatkın kişilerde önceden PDL uygulamasının profilaktik etkili olabileceğini gösteren çalışmalar vardır.<sup>29</sup> PDL tedavisiyle keloid regresyonunda mitojen aktive protein (MAP) kinaz aktivasyonu ve caspase ile hücre apoptozu ve fibroblast proliferasyonunun ilgisi olup olmadığı araştırılan bir çalışmada, PDL tedavisinden önce ve sonra PCNA ile fibroblast proliferasyonunda değişiklik olup olmadığı araştırılmış, PDL uygulamasından sonra PCNA ekspresyonunda belirgin azalma saptanmıştır. Laser tedavisi sonrasında DNA hasarı ve fragmentasyon gösteren apoptotik hücrelerde, özellikle de fibroblastlarda artma saptanmıştır. PDL tedavisi ile keloid fibroblast proliferasyonunda baskılanma, apoptoz indüksiyonu ve ERK ve p38 MAP kinaz aktivitesinde artma mekanizmaları ile keloid regresyonu indüklenmektedir.<sup>30</sup> PDL tedavisi sonrasında TGF- $\beta$ 1 ekspresyonunda da belirgin bir azalma saptanmıştır.<sup>31</sup> Keloidi olan 30 hastaya 2 aylık aralıklarla uygulanan PDL tedavisi sonrasında TGF- $\beta$ 1 ekspresyonunda, fibroblast proliferasyonunda ve tip III kollajen depolanmasında azalma saptanmıştır. En iyi



sonuçların ise 6 veya üzerinde tedavi seansı uygulanan hastalarda alındığı belirtilmiştir.<sup>32</sup>

### Düşük Kilovoltaj Teknikli Radyoterapi

Keloid tedavisinde x ışınları ilk kez 1898 yılında, Freund tarafından Viyana'da kullanılmıştır. Günümüzde benzer bir tedavi, minimum dozla maksimum terapötik etkiyi sağlayan gelişmiş aletlerle uygulanmaktadır. Thorium X, strontium-yttrium, soft x-rays ve hızlı elektronlar farklı radyasyon kaynakları olarak kullanılmaktadır. Düşük kilovoltaj tekniğiyle uygulanan radyoterapi, birçok merkezde kabul görmüş ve kullanılmakta olan bir tekniktir. Keloidlerin radyosensitivitesi sürelerine bağlı olarak değişir. Cevap alınamayan olguların çoğunda neden, yetersiz doz verilmesidir. Ancak yüksek dozlarla da istenmeyen yan etkiler oluşabilir. Radyoterapinin mümkün olan en erken dönemde başlanması gereklidir. Primer radyoterapi (önceden eksizyon uygulanmadan) ile en başarılı sonuçlar tedavi keloid gelişiminin ilk altı ayında uygulandığında elde edilmektedir. Keloidin ve çevresindeki normal derinin birkaç milimetresinin ışınlanması yeterlidir. Kullanılan x ışını gradı, kalitesi, keloidin kalınlığına göre ayarlanır. Tek doz 400 rad uygulamalar dört haftada bir yapıldığında iyi sonuçlar alınmaktadır. Toplam 2000 rad üzerinde dozlarda boyun gibi radyasyona hassas bölgelerde telenjektazi ve bazen hiperpigmentasyonlar gelişebileceğinden, total 2000 rad doz mümkün olduğu kadar aşılmamalıdır. Üç seanstan sonra yeterli klinik cevap alınamazsa, tedavinin kesilmesi uygun olur.

Geniş bir alanı kaplayan keloidlerde ayrı doz ayarlaması yapılmalıdır. Keloidlerin kemik büyümesinin devam ettiği bölgelerde yerleşmeleri durumunda tedavide sorunlar yaşanabilir. Bu durumlarda radyoterapinin daha yumuşak uygulanması gerekir.

Kızanklık, kaşıntı ve büyüme gibi aktivasyon bulguları gösteren eski keloidler, özel bir durumdur. Radyoterapiden önce cerrahi eksizyon yapılmıyorsa, primer radyoterapi ile en azından lezyonun büyümesi durdurulabilir. Temel olarak, lezyon yaşı arttıkça radyasyona hassasiyet azalır. En sık uygulanan yöntem, hemostaza özen gösterilerek cerrahi eksizyon, gerilim engellenerek yaranın atravmatik, mümkün oldukça intrakutanöz kapatılması, postoperatif dönemde enfeksiyonun engellenmesi ve bunları izleyen radyoterapidir. Farklı ışınlama şemaları önerilmektedir: günde 300 rad, total 1500-1800 rad olana kadar her gün uygulandığında başarılı sonuçlar alınmaktadır. Bu şemada da mümkün olduğu kadar total 2000 rad doz aşılmamalıdır.<sup>1</sup>

Cerrahi eksizyondan sonra radyoterapi uygulanması ile 1 yıllık izlemde rekürrensler %75 oranında önenebilmektedir. Sadece cerrahi uygulandığında bu oran %40'ta kalmaktadır. En sık kullanılan yöntem, yüzeysel 900cGy veya üzerinde dozlarda x ışınının cerrahiden sonraki 10 gün içinde uygulamasıdır. İkinci jenerasyon fibroblastların proliferasyonunu önlemek için radyasyon genellikle cerrahiden sonraki 24 saat içinde verilir.<sup>3</sup> Tedavi eksizyon alanına tüm dikişleri de içerecek şekilde 1-2 cm sınırla uygulanmalıdır.<sup>2</sup> Bir çalışmada, cerrahi olarak çıkartılmayan keloidlere total 3750 cGy haftada bir kez 5 hafta boyunca verildiğinde 64 hastanın 86 keloidinde %97 oranında belirgin gerileme sağlanmıştır.<sup>33</sup> Keloidlerin cerrahi eksizyonundan hemen sonra tek dozda, operasyondan sonraki 24 saat içinde 10Gy dozda yüzeysel radyasyon verildiğinde, rekürrenslerde belirgin azalma saptanmıştır.<sup>34</sup>

### Yeni Potansiyel Tedaviler

UVA1 fototerapisi, muhtemelen mast hücre sayısını azaltıcı etkisiyle keloid ve hiperplastik sikatris tedavisinde başarılı sonuçlar vermiştir.<sup>2</sup>

Verapamil oldukça yaygın olarak kullanılan bir kalsiyum kanal blokörüdür ve bu ajanların kollajen, glikozaminoglikan ve fibronektin gibi matris proteinlerini azalttıkları, kollajenaz aktivitesini ise arttırdıkları bilinmektedir. Total keloid eksizyonunu takiben lezyon içine 2.5 mg/ml verapamil hidroklorid enjekte edildiğinde, başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir.<sup>35,36</sup>

Çok sayıda cerrahi eksizyona, intralezyonel steroidlere ve radyoterapiye dirençli dev bir palmar keloide eksizyon, intralezyonel steroidler ve tissue-engineered allograft uygulaması ile başarılı sonuç alınmıştır.<sup>37</sup> Antiallerjik bir ilaç olan tranilastın, mast hücrelerinden histamin ve prostaglandin salınımını önleyerek keloidler ve hipertrofik sikatrislerin tedavisinde başarılı olduğu bildirilmiştir. Tranilast TGF-beta ve PGE2 inhibisyonu ile fibroblastlardan kollajen sentezini, IL-1 inhibisyonu ile de fibroblast proliferasyonunu baskılar.<sup>38</sup> Antineoplastik ve fibroblastlar üzerinde antiproliferatif etkileri olan bir ilaç olan mitomisin C, keloid eksizyonundan sonra yaranın kapatılmasından önce 1 cc 0.4 mg/mL dozda 5 dakika süre ile uygulandığında, 2 ay sonra yapılan kontrollerde keloid kalınlığında belirgin bir azalma saptanmıştır.<sup>39</sup>

Bir protein kinaz C inhibitörü olan N-benzoil staurosporinin (PKC412) kültürde keloid fibroblastlarında zaman ve doza bağlı olarak, caspase bağımlı bir mekanizmayla apoptozu indüklediği gösterilmiştir.<sup>40</sup> Seramidlerin apoptozu indükleyerek fibroblastlar üzerinde etkili oldukları gösterilmiştir. Ancak keloid fibroblastları, normal fibroblastlardan farklı olarak seramidle indüklenen apoptozu dirençlidirler. Seramidin metabolik bir ürünü olan sfingozin, farklı biyokimyasal özellikleri sayesinde normal fibroblastlar üzerinde olduğu kadar keloid fibroblastları üzerinde de etkili bulunmuştur.<sup>41</sup>

Flavanol yapısında diyetel bir bileşik olan, güçlü antioksidan ve antikanser özellikler gösteren quercetin, kültürde keloid fibroblastları üzerinde düşük, orta ve yüksek dozlarda TGF-beta ekspresyonunu baskıladığı gösterilmiştir.<sup>42</sup> Yapılan başka bir çalışmada quercetin de aralarında bulunduğu fitokimyasalların kültürde keloid fibroblastlarına uygulandıklarında doz ve süreye bağımlı olarak fibroblast proliferasyonunu baskıladıkları ve bu etkinin apoptoz indüklenmesine değil, hücre büyümesindeki duraklamaya bağlı olduğu gösterilmiştir. En uzun etki quercetinle sağlanmıştır.<sup>43</sup> Quercetinle kültür keloid fibroblastlarında kollajen I ekspresyonu ve tip III kollajen belirgin olarak azalmaktadır. Quercetin olası bir etki mekanizmasının da IGF ekspresyonunu baskılamak olduğu düşünülmektedir.<sup>44</sup>

Transforme edici büyüme faktörü beta (TGF-beta) kutanöz sikatris oluşumunda önemli bir rol oynar. Minimum sikatrisle iyileşen fetal yaralarda, erişkinlerden farklı olarak düşük miktarda TGF-beta bulunur. Gen terapi teknikleriyle yetişkindeki yara iyileşmesi fetal yara iyileşmesine benzer şekilde modifiye edilebilirse, yani yaradaki TGF-beta hedeflenebilirse, istenmeyen sikatris ve keloid oluşumları da minimale indirilebilir.<sup>45</sup>

Potent bir anjiojenik faktör olan (vasküler endotelial büyüme faktörü) VEGF üretiminin keloidlerde, özellikle üstteki epidermisten, belirgin olarak artmış olması, keloidlerin anjiojenik lezyonlar olduğunu göstermektedir ve epidermal VEGF düzeylerini azaltmaya yönelik tedaviler, keloidlerin ortadan kaldırılmasında faydalı olabilir.<sup>46</sup>

### Hastalara Psikolojik Yaklaşım

Deriye dışarıdan bakıldığında görülebilen değişiklikler, hasta üzerinde oldukça olumsuz etkilere neden olabilir.

<sup>5</sup> Görüntüyü bozan sikatrisler, duygusal kırılganlığa ve kendine güven kaybına yol açar. Keloidler özellikle

çocuklarda gruptan dışlanmaya, aşağılık duygusuna ve depresyona neden olur. Sikatrisler, cinsiyetler arasında da farklı algılanır. Örneğin bir erkeğin yüzündeki sikatrisler onu daha ilginç, karizmatik kılarken, kadınlarda durum oldukça farklıdır.

Her bireyin sikatrisleriyle baş etmekte kullandığı farklı yöntemleri vardır. Bazıları için sikatrisleri kabul edilebilirken, bazıları giderek artan agresif davranışlar içine girebilirler. Bu hatalı reaksiyon paternleri kronikleşirse, sonuç uzun süreli depresyon, kendini dış dünyadan izole etme, ve bazen intihar girişimleri olabilir. Bu hastalara mutlaka psikoterapötik veya psikiyatrik yaklaşım gereklidir.

Fonksiyonel kayba neden olan veya gerçekten kozmetik olarak kabul edilemeyen sikatrisler dışında sikatris düzeltmesi amacıyla plastik cerrahi girişimine karar vermeden önce çok iyi düşünülmesi gerekir. Önemli olan sadece dış görünüşü düzeltmek değil, kişinin kendi vücut algısının düzeltilmesi ve gerçekçi beklentiler geliştirmesinin sağlanmasıdır. Bu da ancak hasta ve doktor arasında gerçekten güvene dayanan bir ilişkinin kurulması ile sağlanabilir.<sup>1</sup>

## Kaynaklar

- 1- Vogt HJ. Scars. Hippokrates. Stuttgart, Verlag GmbH, 2001.
- 2- Shea CR, Prieto VG. Fibrous lesions of dermis and soft tissue. *Dermatology in General Medicine*'de. Eds. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. 6. Baskı. New York, McGraw-Hill, 2003; 991-992.
- 3- Habif TP. Benign skin tumors. *Clinical Dermatology*'de. 4. Baskı. Edinburgh, Mosby, 2004; 709-710.
- 4- Daian T, Ohtsuru A, Rogounovitch T ve ark. Insulin-like growth factor-1 enhances transforming growth factor-beta-induced extracellular matrix protein production through the P38/activating transcription factor-2 signaling pathway in keloid fibroblasts. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 956-962.
- 5- Beer TW, Baldwin HC, Goddard JR, Gallagher PJ, Wright DH. Angiogenesis in pathological and surgical scars. *Hum Pathol* 1998; 29: 1273-1278.
- 6- Sharquie KE, Al-Dhalimi MA. Keloid in Iraqi patients: a clinicohistopathologic study. *Dermatol Surg* 2003; 29: 847-851.
- 7- Sasaki A, Mueller RV, Xi G, Sipe R, Buck D, Hollinger J. Mast cells: an unexpected finding in the modulation of cutaneous wound repair by charged beads. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111: 1446-1453.
- 8- Kamath NV, Ormsby A, Bergfeld WF, House NS. A light microscopic and immunohistochemical evaluation of scars. *J Cutan Pathol* 2002; 29: 27-32.
- 9- Lee YS, Vijayasingam S. Mast cells and myofibroblasts in keloid: a light microscopic, immunohistochemical and ultrastructural study. *Ann Acad Med Singapore* 1995; 24: 902-905.
- 10- Noll C, Miolo A. The mast cell in wound healing. *Vet Dermatol* 2001; 12: 303-313.
- 11- Niessen FB, Schalkwijk J, Vos H, Timens W. Hypertrophic scar formation is associated with an increased number of epidermal Langerhans cells. *J Pathol* 2004; 202: 121-129.
- 12- Wu Y, Zhang Q, Ann DK ve ark. Increased vascular endothelial growth factor may account for elevated level of plasminogen activator inhibitor-1 via activating ERK1/2 in keloid fibroblasts. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 286: 905-912.
- 13- Alster TS, Tanzi EL. Hypertrophic scars and keloids: etiology and management. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 235-243.
- 14- Kelly AP. Medical and surgical therapies for keloids. *Dermatol Ther* 2004; 17: 212-218.
- 15- Yosipovitch G, Widjanti Sugeng M, Coon A, Chan YH, Goh CL. A comparison of the combined effect of cryotherapy and corticosteroid injections versus corticosteroids and cryotherapy alone on keloids: a controlled study. *J Dermatolog Treat* 2001; 12: 87-90.
- 16- Hasegawa T, Nakao A, Sumiyoshi K, Tsuboi R, Ogawa H. IFN-gamma fails to antagonize fibrotic effect of TGF-beta on keloid-derived dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci* 2003; 32: 19-24.
- 17- Apiklan M, Goodman G. Intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloid scars. *Australas J Dermatol*. 2004; 45: 140-143.
- 18- Nanda S, Reddy BS. Intralesional 5-fluorouracil as a treatment modality of keloids. *Dermatol Surg* 2004; 30: 54-56.
- 19- Gupta S, Kalra A. Efficacy and safety of intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloids. *Dermatology* 2002; 204: 130-132.

- 20- Jacob SE, Berman B, Nassiri M, Vincek V. Topical application of imiquimod 5% cream to keloids alters expression genes associated with apoptosis. *Br J Dermatol* 2003; 149: 62-65.
- 21- Berman B, Villa A. Imiquimod 5% cream for keloid management. *Dermatol Surg* 2003; 29: 1050-1051.
- 22- Berman B, Kaufman J. Pilot study of the effect of postoperative imiquimod 5% cream on the recurrence rate of excised keloids. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 209-211.
- 23- Uchida G, Yoshimura K, Kitano Y, Okazaki M, Haril K. Tretinoin reverses upregulation of matrix metalloproteinase-13 in human keloid-derived fibroblasts. *Exp Dermatol* 2003; 12: 35-42.
- 24- Dalkowski A, Fimmel S, Beutler C, Zouboulis ChC. Cryotherapy modifies synthetic activity and differentiation of keloidal fibroblasts in vitro. *Exp Dermatol* 2003; 12: 673-681.
- 25- Har-Shai Y, Amar M, Sabo E. Intralesional cryotherapy for enhancing the involution of hypertrophic scars and keloids. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111: 1841-1852.
- 26- Vachiramam A, Bamber MA. A U-loop pressure clip for earlobe keloid. *J Prosthet Dent* 2004; 92: 389-391.
- 27- Eishi K, Bae SJ, Ogawa F, Hamasaki Y, Shimizu K, Katayama I. Silicone gel sheets relieve pain and pruritus with clinical improvement of keloid: possible target of mast cells. *J Dermatolog Treat* 2003; 14: 248-252.
- 28- Hanasono MM, Lum J, Carroll LA, Mikulec AA, Koch RJ. The effect of silicone gel on basic fibroblast growth factor levels in fibroblast cell culture. *Arch Facial Plast Surg* 2004; 6: 88-93.
- 29- Lipper GM, Anderson RR. Lasers in dermatology. *Dermatology in General Medicine'de*. Eds. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. 6. Baskı. New York, McGraw-Hill, 2003; 2504.
- 30- Kuo YR, Wu WS, Jeng SF ve ark. Activation of ERK and p38 kinase mediated keloid fibroblast apoptosis after flashlamp pulsed-dye laser treatment. *Lasers Surg Med* 2005; 36: 31-37.
- 31- Kuo YR, Wu WS, Jeng SF ve ark. Suppressed TGF-beta1 expression is correlated with up-regulation of matrix metalloproteinase-13 in keloid regression after flashlamp pulsed-dye laser treatment. *Lasers Surg Med* 2005; 36: 38-42.
- 32- Kuo YR, Jeng SF, Wang FS ve ark. Flashlamp pulsed dye laser (PDL) suppression of keloid proliferation through down-regulation of TGF-beta1 expression and extracellular matrix expression. *Lasers Surg Med* 2004; 34: 104-108.
- 33- Malaker K, Vijayraghavan K, Hodson I, Al Yafi T. Retrospective analysis of treatment of unresectable keloids with primary radiation over 25 years. *Clin Oncol* 2004; 16: 290-298.
- 34- Ragoowansi R, Cornes PG, Moss AL, Glees JP. Treatment of keloids by surgical excision and immediate postoperative single-fraction radiotherapy. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111: 1853-1859.
- 35- Copcu E, Sivrioglu N, Oztan Y. Combination of surgery and intralesional verapamil injection in the treatment of the keloid. *J Burn Care Rehabil* 2004; 25: 1-7.
- 36- D'Andrea F, Brongo S, Ferraro G, Baroni A. Prevention and treatment of keloids with intralesional verapamil. *Dermatology* 2002; 204: 60-62.
- 37- Osswald SS, Elston DM, Vogel PS. Giant right plantar keloid treated with excision and tissue-engineered allograft. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 131-134.
- 38- Suzawa H, Kikuchi S, Ichikawa K, Koda A. Inhibitory action of tranilast, an anti-allergic drug, on the release of cytokines and PGE2 from human monocytes-macrophages. *Jpn J Pharmacol* 1992; 60: 85-90.
- 39- Talmi YP, Orenstein A, Wolf M, Kronenberg J. Use of mitomycin C for treatment of keloid: A preliminary report. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132: 598-601.
- 40- Nakazono-Kusaba A, Takahashi-Yanaga F, Miwa Y, Morimoto S, Furue M, Sasaguri T. PKC412 induces apoptosis through a caspase-dependent mechanism in human keloid-derived fibroblasts. *Eur J Pharmacol* 2004; 497: 155-160.
- 41- Chang SE, Kim KJ, Ro KH ve ark. Sphingosine may have cytotoxic effects via apoptosis on the growth of keloid fibroblasts. *J Dermatol* 2004; 31: 1-5.
- 42- Phan TT, Lim JJ, Chan SY ve ark. Suppression of transforming growth factor beta/smad signaling in keloid-derived fibroblasts by quercetin: implications for the treatment of excessive scars. *J Trauma* 2004; 57: 1032-1037.
- 43- Phan TT, Sun L, Bay BH, Chan SY, Lee ST. Dietary compounds inhibit proliferation and contraction of keloid and hypertrophic scar-derived fibroblasts in vitro: therapeutic implication for excessive scarring. *J Trauma* 2003; 54: 1212-1224.
- 44- Phan TT, See P, Tran E ve ark. Suppression of insulin-like growth factor signalling pathway and collagen expression in keloid-derived fibroblasts by quercetin: its therapeutic potential use in the treatment and/or prevention of keloids. *Br J Dermatol* 2003; 148: 544-552.
- 45- Liu W, Wang DR, Cao YL. TGF-beta: a fibrotic factor in wound scarring and a potential target for anti-scarring gene therapy. *Curr Gene Ther* 2004; 4: 123-136.
- 46- Gira AK, Brown LF, Washington CV, Cohen C, Arbiser JL. Keloids demonstrate high-level epidermal expression of vascular endothelial growth factor. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 850-853.

## MELANOMUN DERMOSKOPİK BULGULARI

Rana Anadolu, B. Nisa Akay

Dermoskopi (dermatoskopi), özellikle pigmentli deri lezyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan, kolay uygulanabilen, çabuk sonuç veren, non-invaziv bir tanı yöntemidir. Greko-Latin bir sözcük olan "Dermatoskopi" (dermatoscopia) 'dermato' deri ve 'scopia' bakı, anlamına gelen sözcüklerin birleşiminden oluşmaktadır. Yeterli aydınlatma ve optik sistemi yardımıyla, kırılma ve yansıtma olmaksızın, epidermis, dermoepidermal bileşke ve papiller dermisteki renk ve yapıların daha iyi görülebilmesini ve değerlendirilmesini sağlar. Bu nedenle dermoskopi, klinik inceleme ile dermatopatolojik inceleme arasında yeni bir tanınal kapı açmıştır.

Dermoskopi yöntemi, yirminci yüzyılın ikinci yarısından sonra gerek melanositik gerekse nonmelanositik kökenli pigmente deri lezyonlarının tanısında pek çok ülkede giderek artan oranda kullanılmakta, uluslararası dermoskopi kongresi, kurs ve simpozyumları düzenlenmektedir. Dermoskopi melanom başta olmak üzere melanositer kökenli lezyonlar, bazal hücreli karsinom, seboreik keratoz, anjiokeratom, hemanjiom ve dermatofibrom gibi nonmelanositer lezyonların tanısındaki duyarlılığı deneyimli dermoskopistler için oldukça yüksek olup, bu da gereksiz cerrahi girişimlerin önüne geçilmesini sağlamaktadır. Melanomun dermoskopik bulgularına geçmeden önce melanositik lezyonlarda görülen dermoskopik bulguları anlamak gerekir.

### Melanositik Lezyonlarda Dermoskopik Bulgular

#### Renk Değişiklikleri

Dermoskopik incelemede normal epidermis sarı renkte görünürken, hiperkeratoz ve boynuzsu yalancı kistler beyazimsı sarı; akantotik epidermis, pigmente keratinosit sayısı ile doğru orantılı bir şekilde opak sarı-kahverengi ile gri kahverengi arasında değişen renklerde görülebilmektedir.<sup>1,2</sup>

Dermoskopik incelemede beyazimsı bir peçe ile örtülmüş gibi izlenim veren opak görünüm 'sanyolu manzarası' (Beyaz peçe, Milkyway) olarak adlandırılmış olup hipergranüloz ve kompakt ortokeratozun karşılığıdır. Melanin kaybı ya da fibrozis izlenen bölgelerde beyaz görülmekle birlikte artefakt olarak değerlendirilen flaş yansımaları parlak beyaz yapılar olarak gözlenir. Lezyon üzerindeki siyah lekelenme krut yapısında izlenebilmektedir. Melanositik lezyonlarda ise melaninin yerleşim yerine göre siyah ile çelik mavisi arasında değişen bir renklenme izlenir. Epidermin üst katmanlarında melanin pigmenti siyah görünürken dermoepidermal bileşkede konsantrasyona bağlı olarak açık ve koyu kahverengi arasında değişmektedir. Melanin papiller dermiste bulunduğu zaman mavi-gri renkte, retiküler dermisteyken çelik mavisi renginde görünmektedir.<sup>1,3</sup> Kırmızı renk ise kan damarlarındaki dilatasyona, travmaya veya neovaskülarizasyona bağlı gelişebilir.



Şekil 1: Düzensiz dot ve globüller, mavi beyaz peçe

### Pigment Ağı

Epidermal rete uzantılarındaki keratinositlerde melanin depolanması, pigment ağının dermoskopide bal peteğine benzer bir görünüm kazanmasına neden olur. Güneş görmeyen alanlarda ve açık tenli kişilerde, normal deride ağ yapısı homojen soluk kahverengi zeminde seyrek ve düzenli yerleşimli pigmentli çizgiler şeklinde görülürken, koyu tenli ve fazla bronzlaşmış kişilerde, daha koyu bir zeminde yama tarzında dağılım gösterir.<sup>1,2,4,5</sup> Dermoskopik incelemede pigment ağ yapısının izlenmesi, nadir durumlar dışında lezyonun melanositik bir lezyon olduğuna işaret etmektedir. Pigment ağı, ağ gözü ve ağ atkılarında oluşur. Rete uzantıları arasındaki alan ağ gözünü, rete uzantıları ise ağ atkısını oluşturmaktadır. Rete uzantılarının birbirinden uzak olması ağ gözünün geniş olmasına neden olur. Geniş ağ gözü, erken melanom için uyarıcıdır. Aynı durumun tersi küçük ağ gözü olarak adlandırılır. Rete uzantılarının dar olması ince ağ atkısına, rete uzantıların geniş olması ise kalın ağ atkısına neden olur. İnce ağ atkısı ve küçük ağ gözü, benign melanositik lezyonlar lehine yorumlanmaktadır. Kalın ağ atkısı ise, petek yapısında düzensizlik ve bozulma ile birlikte bulunduğu malign melanositik lezyonlar ve "Clark nevus" için uyarıcı olmaktadır.<sup>1,4,6,7</sup>

### Pigment Ağı Sonlanma Özellikleri

Pigment ağının periferde keskin ya da azalarak sonlanması, lezyonun doğasına işaret edebilmesi açısından önemli bir bulgudur. Benign melanositik lezyonlarda pigment ağı kenarda azalarak sonlanım gösterirken, keskin kenar sonlanımı melanomda izlenen bir bulgudur.

### Dallanan Çizgiler

Melanositik lezyonlarda belirlenen dallanan çizgiler açık-koyu kahverengi, siyah ya da mavi-gri renkli pigment ağ yapılarının bozulması sonucu ortaya çıkan pigment ağının değişikliğini ifade etmektedir. Dermatopatolojik düzeyde koyu pigmentasyon gösteren rete uzantılarının ve papiller dermis ile epidermiste köprüleşen melanosit hücre yuvalarının karşılığıdır. Çok nadiren, seboreik keratozda da görülebilirler.



Şekil 2: Atipik pigment ağı, geniş gri-mavi alanlar, asimetric noktalar, asimetric ışınal çizgiler

## Işınsal Çizgilenme

Lezyon periferindeki ışınsal ve asimetrik yerleşmiş paralel lineer uzantılardır. Dermatopatolojik düzeyde, pigmente melanositlerin jonksiyonel yuvalarına karşılık gelirler.

## Psödopodlar

Lezyon periferindeki koyu pigmentin (kahverengi-siyah) parmaklı çıkıntılar şeklinde uzanması sonucu görülürler. Uçlarında top gibi yumrular bulunabilir. Hem pigment ağına hem de tümör cisimciğine direk olarak bağlanabilirler. Dermatopatolojik düzeyde intraepidermal veya jonksiyonel ışınsal melanosit yuvalarına karşılık gelirler. Oldukça nadir olup özellikle yüzeysel yayılan melanoma özgüdürler.

## Yalancı Çizgiler

Düzensiz yüzeyin sulkusları içerisindeki pigment birikimine bağlı olarak gelişirler ve normal deriye doğru dallı, düzensiz, göreceli olarak geniş ve künt bir şekilde uzanırlar. Yalancı çizgilerde ana çizgi daha kalın olup, daha kısa ve ince dallanmalar içerir. Yalancı çizgiler benign papillomatöz lezyonlarda ve seboreik keratozda görülür. Bozulmuş pigment ağının göstergesi olan ışınsal yayılım, düzensiz ince dallı uzantılar şeklinde görüntü oluşturmaktadır. Bunlar melanomun ışınsal büyüme fazını gösterir. Yalancı çizgiler, dallanan çizgilerden ve ince kapiller damarlardan ayrılmalıdır. Yalancı çizgiler daha geniştirler ve yalnız küçük dalları vardır.<sup>1,2,4,7</sup>

## Kahverengi Globüller

Dermoskopik incelemelerde, pigment ağı dışında pigmentli özel yapılar da izlenebilir. Alt epidermal katmanlarda ve papiller dermisin üst bölümlerinde, hücre yuvaları içindeki yoğun pigmentli melanositlerin birikimine bağlı gelişmiş 0,1 mm'den büyük yapılar, kahverengi globüller olarak adlandırılır. Kahverengi dışında, gri-mavi ve siyah renkte de görülebilirler. Eşit olmayan büyüklüklerde, düzensiz, gelişigüzel dağılım "Clark nevus" ve malign lezyonlarda görülürken, düzenli dağılım göstermeleri kaldırım taşı görünümü olarak bilinir ve benign melanositik nevuslara işaret eder.<sup>1,2,4,5,7</sup>

## Siyah Noktalar

Stratum granülozumun yüzeysel bölümü veya stratum korneumda yoğun melanin pigmenti birikimi sonucu oluşan 0,1 mm'den küçük kahverengi siyah keskin sınırlı lezyonlar, siyah noktaları oluşturmaktadır.<sup>1,2,4,5,7</sup> Guillod ve arkadaşları selobant yöntemi ile ayrılmış stratum korneumun elektronmikroskopik incelemelerinde, siyah noktaların dermatopatolojik düzeyde migrasyonla alt katmanlardan gelen melanositlerden değil, kornositlerdeki melanozomlar nedeniyle oluştuğunu bildirmişlerdir.<sup>8</sup> Noktalar ve globüller, pigmente bazal hücreli karsinom veya seboreik keratozda ortaya çıkabilirse de, algoritimde primer kriterler olarak kullanılmamaktadırlar.

## Pigmentli Yapısız Alanlar

Melanositik lezyonlarda görülebilen diğer bir bulgu da pigmentli yapısız alanlardır. Rete uzantıları kısa ve az pigmentli olgularda, değişik kahverengi tonlarda, ağ yapısı içermeyen yapısız alanlar olarak dermoskopik bulgu verirler. Kahverengi yanında siyah, gri-mavi, beyaz veya sütlü kırmızı renkte olabilmektedirler.<sup>1,5</sup>



Şekil 3: Düzensiz dot ve globüller, siyah lekeler, multipl renk ve yapılardaki asimetri, sütlü-kırmızı alanlar ve geniş mavi-beyaz yapılar, çizgiler

### Lekeler

Tüm epidermis ve / veya dermis boyunca lokalize olan büyük miktarda melanin pigmentine bağlı olarak gelişen ve alttaki yapıların görünmesini engelleyen alanlardır.

### Melanomun Dermoskopik Bulguları

#### Beyaz Peçe Görünümü

Diffüz, düzenli ya da fokal düzensiz olarak, lezyon üzerinde bir peçe tarzında izlenen buzlu cam görünümündeki beyaz veya gri renkli alanlar, beyaz peçe görünümü olarak tanımlanmıştır. Dermatopatolojik düzeyde kompakt ortokeratoz ve hipergranüloza karşılık gelmektedir. Bulgu, melanom için özgül kabul edilmektedir. Kreusch ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda, bu bulgunun melanom için özgül olmakla beraber, duyarlılığının az olduğunu bildirmişlerdir. Nonmelanositik lezyonlardan bazal hücreli karsinom ve hemanjiomda da görülebilmektedir.<sup>6,7</sup>

#### Mavi-Gri Peçe ve Mavi-Gri Alanlar

İnceleme sırasında, beyaz peçe görünümünde mavimsi bir renk gözleendiğinde mavi-gri peçeden söz edilir. Mavi-gri renginin, tındal etkisi olarak da bilinen kısa dalga boylu ışığın, uzun dalga boylu ışığa göre daha fazla yansımından kaynaklandığı düşünülmektedir. Mavi-gri alanların papiller ve orta dermiste yerleşmiş melanofajlar olduğu belirlenmiştir. Melanom için özgül olan bu tablo hemanjiom ve bazal hücreli karsinomda da bulunabilmektedir.<sup>6</sup>

#### Yalancı Pigment Ağı

Yüz yerleşimli lezyonlarda, retelerde melanin birikimine bağlı olmaksızın, koyu renkli zeminin pigmentsiz foliküller veya ter bezi kanal ağızlarıyla delinmesi nedeniyle ya da çevrelerinde hiperpigmentasyon bulunan birbirine yakın yerleşimli foliküller nedeniyle oluşan, kaba retiküler ağ yapısına verilen addır. Lentigo malign ve yüz yerleşimli melanomda sık rastlanabildiği gibi yüz yerleşimli seboreik keratozda da izlenilebilmektedir.<sup>1</sup>



## Regresif Alanlar

Hastanın deri renginden daha açık bir rengi ifade etmektedir. Lezyonun genel renginden daha açık bir renk olarak tanımlanan hipopigmentasyon ile karıştırılmamalıdır. Dermoskopik incelemede beyaz sikatris benzeri depigmentasyon vardır ve sütlü-kırmızı, kırmızı-mavi veya mavi-grı alanlarla birliklilik gösterebilir. Bazen mavi renkli biber benzeri granüller de izlenebilir. Dermatopatolojik düzeyde melanin kaybı veya fibrozis bulunur.<sup>6</sup> Benign pigmentli lezyonlarda depigmentasyon düzenli olup genelde lezyonun merkezinde yerleşim gösterir. Çevrede normal pigmentli deri bulunur (psödo-regresif alanlar). Malign karakterdeki pigmentli lezyonlarda depigmentasyon düzensiz olup lezyonun herhangi bir bölgesinde izlenebilir. Melanomda regresyon göstergesi olduğu kabul edilmektedir.

## Vasküler Yapılar

Melanomda 3 vasküler patern izlenir.

1. Irregüler polimorfik küçük damar paterni, kırmızı çizgiler ve küçük kırmızı noktalar şeklinde görünürler, hem paralel hem de vertikal yerleşebilirler.<sup>1</sup>
2. Flu görünümde olabilen sütlü kırmızı veya mavi-kırmızı globüller ve/veya daha geniş alanlar, melanom için oldukça özgüdürlük ve iyi vaskülarize olan tümör nodüllerine karşılık gelmektedirler. Bu sütlü kırmızı alanların ayırıcı tanısında melanositik nevus ve angiokeratom da düşünülmelidir. Angiokeratomda kırmızı lagünler keskin sınırlıyken, melanomdaki sütlü kırmızı alanlar fludur ve sınırları belirgin değildir.<sup>1</sup>
3. Polipoid melanomda, yüzeydeki damarlar düzensiz bir paternde olabilir. Zaman zaman, irregüler firkete benzeri damarlara benzerlik gösterebilirler.

Tablo 1. Benign ve Malign Lezyonların Dermoskopik Bulguları

	Benign Melanositik Lezyonlar	Malign Melanom
Noktalar	Merkezde lokalizedir veya pigment ağı içerisindedir	Düzensiz dağılır ve periferde doğru saçılmıştır.
Globüller	Büyüklikleri, şekilleri ve renkleri aynıdır. Periferde simetrik olarak, merkezi olarak veya lezyon içerisinde kaldırım taşı şeklinde düzenli bir dağılımları vardır.	Globüller düzensiz dağılım gösterirler ve kırmızıysalar melanomu kuvvetle düşündürmelidirler.
Çizgiler	Işınsal çizgi veya psödopodlar simetrik olma eğilimindedir ve periferde düzenli yerleşirler.	Işınsal çizgi veya psödopodlar fokal olma eğilimindedir ve periferde düzensizdirler.
Mavi/beyaz peçe	Merkezi yerleşme eğilimindedir.	Asimetrik yerleşme eğilimindedir ve tüm lezyon boyunca diffüzdür.
Leke	Santral olarak yerleşir veya lezyonun periferine kadar ilerleyen diffüz hiperpigmente alanlardır.	Asimetrik lokalizasyon veya multipl asimetrik lekeler

Tablo 1. Benign ve Malign Lezyonların Dermoskopik Bulguları

	Benign Melanositik Lezyonlar	Malign Melanom
Ağ yapısı	Tipik ağ yapısı açık-koyu kahverengi düzenli pigmente çizgilerden ve hipopigmente deliklerden oluşur.	Atipik ağ yapısı düzenli değildir, siyah/kahverengi veya gri kalın çizgilerden oluşur ve deliklerin büyüklükleri ve biçimleri birbirinden farklıdır.
Ağ sınırı	Perifere doğru solar, simetrik keskindir.	Fokal ve keskindir.

2000 yılında internette düzenlenen "Dermoskopide Uzlaşma Toplantısı" ve 2001 yılında düzenlenen "1. Dünya Dermoskopi Kongresi'nde" pigmente lezyonların dermoskopik analizinde tanılma stratejisinin 2 farklı basamaktan oluşması gerektiği ortaya konmuştur.<sup>9,10</sup> Birinci basamakta, lezyonun melanositik veya nonmelanositik olduğuna karar verilmelidir. Bu karar için morfolojik anahtar kriterler kullanılarak bir algoritim uygulanmalıdır. İkinci basamakta melanosit kökenli olduğuna karar verilen lezyon benign-kuşku veya malign olarak sınıflandırılmalıdır. Bunu gerçekleştirebilmek amacıyla 4 farklı sistem üzerinde durulmuştur. Bunlar; modifiye patern analizi, Menzies'in skorlama metodu, dermoskopinin ABCD kuralı ve Argenziano'nun 7 nokta kontrol listesidir.<sup>2,11-13</sup> Melanositik ve nonmelanositik pigmente deri lezyonlarının ayrılmasında ve benign melanositik nevus melanom ayırımında dermoskopinin değerli bir yöntem olduğu belirlenmiştir. En iyi tanılma performansı, %83.7 duyarlılık ve %83.4 özgüllük ile patern analizinde alınmıştır. ABCD kuralı, Menzies Metodu ve 7 nokta kontrol listesi patern analizi ile karşılaştırıldığında duyarlılığının benzer olduğu, özgüllüğünün ise %10 daha az olduğu belirlenmiştir.<sup>9</sup> Tanımlanan bu dört dermoskopik tanılma analiz aşağıda incelenmiştir.

## Modifiye Patern Analizi

Pehamberger, Steiner ve Wolff, 1987 yılında 3000'den fazla pigmente deri lezyonunun dermoskopik muayenesinde ilk sistematik tanılma modeli ortaya koymuşlar ve patern analizi olarak adlandırmışlardır.<sup>2</sup> Modifiye patern analizinde dermoskopik bulgular; global, lokal ve bölgesel görünüm olmak üzere 3 ana başlık altında incelenmiştir.

### 1-Global Görünümler

- Retiküler patern: Melanositik lezyonlarda en sık rastlanılan patern olup lezyonun birçok yerini kaplayan pigment ağı ile karakterlidir. Pigment ağı, bal peteği görünümündedir. Kahverengi, siyah ve gri renklerde olabilir. Melanositik nevuslarda bulunan bir bulgudur.
- Globüler patern: Melanositik lezyon içini yuvarlak veya oval, değişik çap ve büyüklükte yapılar kaplamaktadır. Doğumsal ve edinsel melanositik nevuslarda, ve "Clark nevusda" bulunabilen bir bulgudur.
- Kaldırım taşı paterni: Kaldırım taşına benzeyen, geniş birbirine yakın yerleşmiş, bazıları köşeli globül benzeri yapılardan oluşur. Genellikle dermal nevusda görülen bir bulgudur.
- Homojen patern: Lezyonun büyük bir kısmını dolduran diffüz, uniform, yapısız alanlar vardır. Yapısız alanların rengi siyah, kahverengi, gri, mavi, beyaz veya kırmızı olabilir.
- Yıldız patlaması paterni: Melanositik bir lezyonun periferinde pigmente uzantılar, noktalar ve globüllerin ışınal olarak yerleşmesi ile karakterlidir. "Spitz nevüs" için tipik bir morfolojik bulgudur.

- f. Birden fazla yapı: Yukarıda anlatılan paternlerin üç veya daha fazlasının kombinasyonudur. Melanomda görülür.
- g. Spesifik olmayan patern: Bazen melanositik bir lezyonda, yukarıda listelenen global paternlerin hiçbiri bulunmayabilir ve non spesifik patern olarak sınıflandırılır. Bu patern melanomda da bulunabilir.

## 2-Lokal Görünümler

- a. Pigment ağı: Atipik ise melanom, düzenli ise benign melanositik lezyon düşünülmelidir.
- b. Noktalar ve globüller: Düzenli ise benign melanositik lezyon, düzensiz ise melanom düşünülmelidir.
- c. Uzantılar: Düzenli ise Spitz nevus, düzensiz ise melanom düşünülmelidir.
- d. Mavi-beyaz yama: Melanom düşünülmelidir.
- e. Lekeler: Simetrik ise benign melanositik lezyon, asimetrik ise melanom düşünülmelidir.
- f. Hipopigmentasyon: Nonspesifik bir bulgudur
- g. Regresyon bölgeleri: Melanom düşünülmelidir.
- h. Vasküler yapılar: Virgül benzeri damarlar varsa dermal nevus, firkete benzeri damarlar uniform şekildeyse seboreik keratoz, irregülerse melanom, noktasal damarlar varsa melanom, lineer düzensiz damarlar varsa melanom, regresyon alanları içerisinde damarlar ve/veya eritem varsa melanom düşünülmelidir.

## 3- Bölgesel Görünümler

### Yüz

- a. Tipik psödo ağ yapısı: Deride bulunan folikül ağzlarına karşılık gelen yuvarlak, eşit büyüklükte ağ aralıklarıdır. Benign melanositik lezyonda görülen bir bulgudur.
- b. Annüler-granüler yapılar: Folikül ağzını çevreleyen annüler-granüler görünümde olan multipl mavi-gri noktalar. Melanomda görülen bir bulgudur.
- c. Gri psödo ağ yapısı: Annüler-granüler yapıların devamlılığı sonucu oluşan, folikül ağzını çevreleyen gri pigmentasyondur. Melanomda görülen bir bulgudur.
- d. Romboidal yapılar: Folikül ağzını çevreleyen, romboidal görünümde olan gri-kahverengi pigmentasyondur. Melanomda görülen bir bulgudur.
- e. Asimetrik pigmente foliküller: Folikül ağzı etrafında dış merkezli annüler pigmentasyonur. Melanomda görülen bir bulgudur.

### El içi, ayak tabanı:

- a. Paralel iz paterni: Sulcus superfisialis takip eden pigmentasyondur. Akral nevusda görülür.
- b. Pencere kafes paterni: İzleri takip eden ve çaprazlayan pigmentasyondur. Akral nevusda görülür.
- c. Fibriler patern: El içi, ayak tabanındaki iz ve olukları dik kesen pigmente ince filamentlerdir. Akral nevusda görülür.
- d. Paralel sırt paterni : Krista superfisialis hizasındaki pigmentasyondur. Melanomda görülür.

## Menzies Yöntemi

Menzies tarafından 1996 yılında tanımlanmıştır.<sup>11</sup> Benign melanositik lezyon ve melanom ayırımında kullanılan bir yöntemdir.

Menzies yönteminde, pozitif ve negatif bulgular skorlanarak tanı konulmaktadır. Melanom için, negatif bulguların hiçbirisinin olmaması pozitif bulgulardan ise 1 veya daha fazlası olmalıdır.

## Negatif Bulgular

**Simetri:** Lezyonun merkezinden tüm eksenlere doğru simetri, paternde simetri gerektirmekte iken şekilde simetri gerektirmemektedir.

**Tek renk varlığı:** Renkler siyah, gri, mavi, koyu-kahverengi, kırmızı ve kırmızı olarak skorlanır. Beyaz, skorlama kapsamında değildir.

## Pozitif Bulgular

**Mavi-beyaz yama:** Beyaz renkli bir zemin üzerinde irregüler, yapısız mavi pigmentasyon gösteren alanlardır. Pigmentasyon tüm lezyonu kaplamaz ve kırmızı mavi lagünlerle ilişkili olamaz.

**Multipl kahverengi noktalar:** Genellikle koyu kahverengi fokal yerleşmiş noktalar.

**Psödopodlar:** Tümör cisimciği veya pigment ağı ile bağlantılı olabilen ve lezyonun periferinde yerleşen uzantılardır. Lezyon etrafında simetrik ve düzenli bir dağılım göstermezler.

**Işınsal çizgilenme**

**Sikatri benzeri depigmentasyon**

**Perifer yerleşimli globül ve dotlar**

**Multipl mavi/gri noktalar**

**Multipl renk (5-6)**

**Genişlemiş pigment ağı**

## ABCD Kuralı

Benign ve malign melanositik lezyonların ayırımında pratik bir yöntem olan ABCD kuralı kullanılmaktadır. STOLZ tarafından 1994 yılında tanımlanmıştır.<sup>12</sup> Lezyon, ABCD kriterlerine göre skorlanarak bir risk katsayısı elde edilir. Elde edilen değere "total dermoskopi skoru" adı verilir. Bu değer yükseldikçe lezyonun malign olma olasılığı artmaktadır. ABCD kriterleri Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2. Dermoskopinin ABCD Kuralı ve Total Dermoskopik Skor

	Kriterler	Skor	Katsayı
<b>A: Asimetri (Asymmetry)</b>	2 ekseninde renk, yapı ve kenar asimetrisi	0- 2	1,3
<b>B: Kenar (Border)</b>	Pigment yapısının 8 ekseninde ani kesilmesi	0- 8	0,1
<b>C: Renk (Clour)</b>	6 renk varlığı araştırılır (beyaz, kırmızı, mavi-gri, açık kahverengi, koyu kahverengi ve siyah)	0- 6	0,5
<b>D: Ayırt edici yapılar (Differential structures)</b>	Pigment ağı yapısı, noktalar, globüller, ışınsal yayılım ve yapısal alanlar	1- 5	0,5

ABCD kriterlerinin saptanmasından sonra aşağıdaki formül ile dermoskopi skoru belirlenir:

Total dermoskopi skoru (TDS):  $(Ax1,3) + (Bx0,1) + (Cx0,5) + (Dx 0,5)$

TDS <4,75: Benign melanositik nevus

TDS=4,75– 5,45: Kuşkulu melanositik lezyon

TDS> 5,45: Melanom

Stolz ve arkadaşları, dermoskopinin ABCD kuralını tanımladıkları çalışmalarında yöntemin tanılmal doğruluk oranının %92,2, özgünlüğünün %97,9, duyarlılığının ise %90,3 olduğunu bildirmişlerdir.<sup>12</sup>

### Yedi Nokta Kontrol Listesi

1998 yılında, Argenziano tarafından geliştirilmiştir.<sup>13</sup> Melanositik lezyon ve melanom ayırımında kullanılan bir yöntemdir. Dermoskopik incelemede belirlenen atipik bulgular skorlanmaktadır. Hesaplanan toplam skor üçün üzerinde ise melanom tanısı konulmaktadır.

Tablo 3. Yedi Nokta Kontrol Listesi

Kriterler	7 nokta kontrol
<b>Majör kriterler</b>	
Atipik pigment ağı	2
Mavi-Beyaz peçe	2
Atipik vasküler yapı	2
<b>Minör kriterler</b>	
Düzensiz çizgiler	1
Düzensiz pigmentasyon	1
Düzensiz nokta ve globüller	1
Regresyon alanları	1

**Atipik pigment ağı:** Düzensiz aralıkları ve kalın çizgileri bulunan siyah, kahverengi, veya gri ağ yapısı.  
**Mavi-beyaz yama:** Beyaz renkli bir zemin üzerinde irregüler, yapısız mavi pigmentasyon gösteren alanlar. Pigmentasyon tüm lezyonu kaplamaz ve genellikle lezyonun klinik olarak deri düzeyinden yüksek bölümüne karşılık gelir.

**Atipik vasküler patern:** Lineer, düzensiz veya noktasal damarlardır.

**İrregüler uzantılar:** Kahverengi-siyah, parmaklı çıkıntılardır. Lezyon sınırında görülürler. Pigment ağı içerisinde nadiren gelişebilirler.

**İrregüler nokta ve globüller:** Lezyon içerisinde asimetrik olarak dağılan kahverengi-siyah, oval-yuvarlak değişik büyüklükte yapılarıdır.

**Regresyon yapıları:** Beyaz sikatris benzeri ve/veya mavi biber benzeri granüllerdir. Lezyonun düz bölümüne karşılık gelirler.

**İrregüler pigmentasyon:** Siyah, kahverengi ve /veya gri, yapısız, lezyon içerisinde asimetrik dağılan yapılarıdır.

Melanomun dermoskopik bulgularını özetlemek gerekirse; düzensiz çizgiler, ışınal çizgilenme, düzensiz pigmentasyon, periferde yerleşen nokta ve globüller, regresyon alanları, atipik pigment ağı, atipik vasküler patern, mavi beyaz peçe, mavi gri alanlar, skar benzeri depigmentasyon, multipl mavi-gri noktalar ve multipl

renk değişen oranlarda görülen bulgulardır. Melanomda görülebilen düzensiz depigmentasyon, siyah noktalar, yüzey ve sınır düzensizliği, beyaz peçe, mavi-gri peçe ve mavi-gri alanlar bazal hücreli karsinomda da saptanabilir. Bazal hücreli karsinom, melanom ve diğer melanositik lezyonlardan, pigment ağı, kahverengi globüller, ışınsal çizgiler ve gerçek dilsiz uzantıların olmaması ile ayrılır.

Sonuç olarak dermoskopi, nonmelanositer lezyonların, melanom ve melanositik nevuslardan ayırımında klinik görünüm ve patoloji arasında yeni bir kapı aralamış, hastalara uygulanacak gereksiz cerrahi girişimlerin önüne geçilmesini sağlamıştır.

## Kaynaklar

- 1- Stolz W, Braun FO, Bilek B, Landthaler M, Cognetta B. A Color Atlas of Dermoscopy. Oxford, Blackwell Science Ltd, 1994.
- 2- Pehamberger H, Steiner A, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions. J Am Acad Dermatol 1987; 17: 584-591.
- 3- Editorial. Skin surface microscopy. Anything new under sun? Lancet 1989; 1: 1329.
- 4- Soyer HP, Smolle J, Hodl S. Surface microscopy. A new approach to the diagnosis of cutaneous pigmented tumors. Am J Dermatopathol 1989; 11: 1-10.
- 5- Bahmer F, Fritsch P, Kreusch J. Terminology in surface microscopy. J Am Acad Dermatol 1990; 23: 1159-1162.
- 6- Kenet OR, Kang S, Kenet BJ. Clinical diagnosis of pigmented lesions using digital epiluminescence microscopy. Arch Dermatol 1993; 129: 157-174.
- 7- Güneş AT, Avcı O, Özkan Ş. Dermatoskopi. Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumu, Ankara, Simpozyum kitabı, 1993; 192-200.
- 8- Gullod JF, Skaria AM, Salomon D. Epiluminescence microscopy, black dots and brown globules revisited by stripping the stratum corneum J Am Acad Dermatol 1997; 36: 371-377.
- 9- Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, Corona R, Sera F, Özdemir F, Braun Falco O, Menzies SW, De Giorgi V. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the internet. J Am Acad Dermatol 2003; 48: 679-693.
- 10- Soyer H, Argenziano G, Chimenti S, Menzies SW, Pehamberger H, Rabinowitz HS, Stolz W, Kopf AW. Dermoscopy of pigmented skin lesions. An atlas based on the Consensus Net Meeting on Dermoscopy 2000. Milan, Edra, 2001.
- 11- Menzies SW, Crotty KA, Ingvar C, McCarthy WH. An atlas of surface microscopy of pigmented skin lesions. Sydney, McGraw-Hill, 1996; 8.
- 12- Stolz W, Riemann A, Cognetta AB, Pillet L, Abmayr W, Hoelzel D. ABCD rule of dermatoscopy: a new practical method for early recognition of malignant melanom. Eur J Dermatol 1994; 4: 521-527.
- 13- Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Sammarco E, Delfino M. Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions: comparison of the ABCD rule of dermatoscopy and a new 7 point checklist based on pattern analysis. Arch Dermatol 1998; 134: 1563-1670.
- 14- Menzies SW, Westerhoff K, Rabinowitz H, Kopf AW, Mc Carthy WH, Katz B. Surface microscopy of pigmented basal cell carcinoma. Arch Dermatol 2000; 136: 1012-1016.

## BAZI ÖZELLİKLİ TABLOLARDA DERMOSKOPİ

Oya Oğuz\*, Levent Taşlı\*, Emine Derviş\*\*

Pigmentli deri lezyonlarının preoperatif tanısı dermoskopi sayesinde gelişmiştir. Derinin yüzey mikroskopisinin ilk uygulayıcısı 1663 yılında Johan Christophorus Kolhaus olup, tırnak büklümünün küçük damarlarını mikroskop ile incelemiştir.<sup>1</sup> 1789'da Hueter alt dudak kapillerlerini bu yöntemle incelemiş sonraları deri yüzey mikroskopisinde immersiyon yağı kullanılmaya başlanmıştır.<sup>2</sup> Yirminci yüzyılın başlarından itibaren deri yüzeyinin mikroskopik incelemesine ilişkin araçlarda gelişmeler olmuş ve bu gelişmeler malign melanomu erken tanıma olanağının sağlanmasına yönelik araştırmalar paralelinde günümüze dek sürmüştür.

Son 10 yıldaki meta analitik çalışmalar, dermoskopinin doğru klinik tanı olasılığını %35 oranında artırdığını ve bu yöntemin tanılabilirliğin %90'a yakın olduğunu ortaya koymaktadır.<sup>3</sup> Günümüzde dermoskopi özellikle pigmentli deri lezyonlarında doğru tanı kalıplarının oluşturulmasında ve en az sayıda kriterle en doğru tanıyı sağlama doğrultusunda gelişmektedir. Bununla birlikte dermoskopik tanıda kullanılan kalıplara ve tanımlamalara uymayan bazı klinik tabloların var olduğu akıldan çıkarılmamalıdır. Bu çelişkiler, çoğu zaman benign bir pigmentte oluşumun malign melanom gibi değerlendirilmesine veya malign melanom tanısının daha zor konulmasına yol açmaktadır. Dermoskopik tanıda zorluğa neden olan durumlar ya lezyonun yapısal karakterinden ya da yerleştiği bölgenin tanıyı daha özelliikli kılmasından ve zorlaştırmasından kaynaklanmaktadır. Lezyon karakterine bağlı olarak tanıyı zorlaştıran tablolar kongenital melanositik nevuslar, melanoakantoma, seboreik keratoz ve lentigo malign melanomadır. Mukoza ve yarı mukozada, tırnak yatağında, avuç ve tabanda yer alan pigmentli lezyonları değerlendirirken tanılabilir öğelerin bölgeye göre nasıl değişime uğradıklarını dikkate almak gerekmektedir.

Kongenital melanositik nevuslar yenidoğanların en az % 1'inde saptanan pigmentli oluşumlardır. Bu lezyonlar malign potansiyel taşıyabildiklerinden profilaktik olarak cerrahi eksizyonları gerekebilir. Çocuklarda cerrahi travma ve genel anestezinin sakıncaları açısından dermoskopik tanı ve takip bu gibi durumlarda önem taşır. 1-1.5 cm ve daha geniş çaplardaki nevusların görüntülerinin bilgisayar ortamında saklanıp ileriye yönelik takibinin kıyaslamalarla yapılması sağlıklı bir yöntemdir. Kongenital nevuslarda başlıca 3 görüntü kalıbının bulunduğu saptanmıştır.<sup>4</sup>

1- Olguların %73'ünde çakıltaşı manzarasında bir globüler yapı gözlenmektedir.

2- Olguların %19'u ise melanositik nevuslara özgü, karakteristik ağ yapısını veya globüler yapıları içermemektedir.

3- Regresyon bulgusu kongenital melanositik nevusların % 8'inde ve özellikle yaş ilerledikçe saptanılabilen bir özelliktir.

Kongenital melanositik nevusların dermoskopik bulguları tümüyle değerlendirildiğinde en göze çarpan özelliğin heterojen yapı olduğu dikkati çekmektedir. Bu heterojen yapı, asimetri, mavi-gri alanlar, kahverengi-gri alanlar, papillomatöz yüzey, polisiklik kenar (%96), keskin pigmentli sınır ve beyaz tül görünümünü (%35) ender olmayarak içermektedir (Şekil 1, 2a,b).



Şekil 1 ; Kongenital melanositik nevus:  
Dermaskopide heterojen yapı



Şekil 2a: Kongenital melanositik nevus:  
Dermaskopide mavi-gri alanlar



Şekil 2b: Kongenital melanositik nevus:  
Dermaskopide beyaz tül görünümü

Bu özelliklerin her biri, ışınal uzantı ve pseudopod gibi özelliklerle birlikte olduğunda melanom tanısı konulmaktadır. Dolayısıyla kongenital melanositik nevusların özellikle geniş yüzeyli olanlarının yüzey ve kenar özelliklerinin dikkatle değerlendirilmesi yanlış malign melanom tanısını ve gereksiz eksizyonları engeller. Ayrıca lezyondaki değişikliğin yalnızca çapın artması yönünde yani simetrik büyüme şeklinde olması da benign melanositik nevuslarda görülebilir. Buna karşılık asimetri ve yapısal değişimin birlikte olması eksizyonu gerektirir.

Nevomelanositik olmayan pigmentli oluşumlarda da bazı dermoskopik yanılığlar olabilmektedir. Bu oluşumların başında melanoakantoma ve diğer seboreik keratozlar gelmektedir. Melanoakantomada pigment ağı, globül ve ışınal uzantı gibi melanositik nevuslara ait yapısal elemanların varlığı malign melanom ayırıcı tanısını gündeme getirebilmektedir (Şekil 3). Oysa ki bu görüntüyü akantotik epidermis, bazaloïd hücre yuvaları ve bu hücrelerdeki melanin içeriği, pigment yüklü makrofajlar ve hafif şiddetteki inflamasyon oluşturmaktadır.

Şekil 3:  
Melanoakantoma;  
Buzlu cam görünümü,  
periferde keskin  
pigmente sınır ve  
asimetri ile melanom  
ayırıcı tanısına  
girebilmektedir.





Seboreik keratozlarda ender olmayarak papillomatöz yapı, gri mavi alanlar, heterojenite ve yalancı ağ yapısı gibi melanositik lezyonlarda ve malign transformasyonda saptanan özellikler saptanabilmektedir. Seboreik keratozlarda melanositik oluşumlara özgü yapılardan en sık saptananları globül benzeri yapılar, pigment ağı ve ışınal uzantılardır. Mavi gri alanlar pigmentli seboreik keratozlar dışında bazal hücreli karsinom, malign melanom ve kongenital melanositik nevuslarda da gözlenebilmektedir.



Şekil 4a: Göz kapağı ve kapak konjonktivasında pigmente oluşum



Şekil 4b: Kapak konjonktivasında melanositik nevusa ait dermoskopik görünümde açık-koyu kahverengi globüller, parmak izi yapısı, kesikli pigmentasyon

Dermoskopik özelliklerin malign melanom açısından ayrıcalık taşıdığı mukozal alanlar dudak, kapak konjonktivası ve dış genital organlardır (Şekil 4 a,b). Bu bölgelerde yer alan pigmentli lezyonların eksizyonel biyopsisi de bazen zorluk taşıdığından mikroskopik ön tanının doğruluğu önem taşımaktadır. Genel olarak bu lezyonların gri-kahverengi görünümü atipi kuşkusu uyandırıp, biyopsiyi gerektirirken, biyopsi gerektirmeyen, benign karakterli oluşumlar kahverengidir. Mukoza lezyonlarında saptanan dermoskopik özellikler ve eksizyonu gerektiren atipi bulguları Tablo 1 ve 2'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Benign Mukoza Lezyonlarında Dermoskopik Özellikler

- Açık / koyu kahverengi globüller
- Soluk gri globüller
- Parmak izi yapısı
- Dar paralel çizgiler
- İz tarzında, geniş, nokta ve globüllerle kesikli görünen pigmentasyon

Tablo 2. Mukoza Lezyonlarında Eksizyonu Gerektiren Atipi Bulguları

- Asimetri
- Heterojenite (renk ve yapısal)
- Çevrede pigmentin birden sonlanması
- Mavi gri alanlar
- Düzensiz dağılmış nokta ve globüller
- Düzensiz pigmentasyon
- Çevrede testere dişi görünümü



Şekil 5a: Tırnakta pigmente oluşum:  
hemorajji



Şekil 5b: Tırnakta melanositik nevus:  
Dermaskopide paralel, düzenli, gri-kahverengi  
homojen çizgilenme



Şekil 6: Tırnakta malign melanom:  
Dermaskopide düzensiz aralıklı ve farklı  
kalınlıkta kahverengi-siyah çizgiler ve pigment  
yoğunlaşması

Tırnak yatağı ve çevresindeki pigmentasyonun öncelikle melanositik oluşumdan kaynaklanıp kaynaklanmadığının saptanması önem taşır çünkü bazen travma sonrasında gelişen hemorajjiler, melanositik pigmentasyonu taklit etmektedir (Şekil 5a, b). Bundan sonraki aşama ise melanositik oluşumun benign veya malign olduğunun saptanmasıdır (Şekil 6).

Tırnak plağındaki pigmentli çizgilenmeler, benign oluşumlarda gri veya kahverengi olup paralel ve homojen görünümündedir. Kalınlıkları değişen çizgilenmeler, düzensiz aralıklar kahve veya siyah renk maligniteyi düşündürmelidir. Tırnak çevresindeki pigmentasyonu tanımlayan "Hutchinson bulgusu" gerek melanositik nevusta gerekse malign melanomda saptanabildiğinden tek başına tanı koymada yeterli bir bulgu olmayıp, tırnak plağıyla birlikte değerlendirilmelidir.



Şekil 7: Palmar melanositik nevus: Dermaskopide  
paralel çizgiler ve globüler yapı



Şekil 8: Palmar melanositik nevus: Dermaskopide  
fibriller yapı, globüller ve kaldırım taşı görünümü

El ve ayaklardaki pigmentli oluşumlar deri çizgilerinin bu bölgelere özel konumuyla daha özellikli bir görünüm sergilerler. Bu bölgelerdeki melanositik nevuslar paralel çizgiler, kaldırım taşı görünümü, globüler yapı, fibriler yapı, kaldırım taşı ve globüllerin bir arada bulunması veya merdiven görünümü gibi pigmentasyonla karakterizedir (Şekil 7,8). Düzensiz nokta ve globüllerin varlığı, sırtlarda koyu kahverengi pigmentasyonun bulunması, damarlanma artışı, süt kırmızısı renk ve kahverengi alanların birlikte bulunması malignite kuşkusu uyandıran ve eksizyonel biyopsiyi gerektiren özelliklerdir.

Lentigo malign melanoma başlangıç döneminde malign melanomun diğer klinikopatolojik tiplerine kıyasla daha kendine özgü bir yapı sergileyen ve sık rastlanan malign melanom bugularını barındırmayan bir tablodur. Bu tabloda tipik romboid yapıya eşlik eden çift sıralı yalancı ağ yapısı ve bu özelliğin kimi yerde geniş ağ atkılarını, kimi yerde de geniş boşluklar oluşturması karakteristiktir (Şekil 9). Malign melanomun dermoskopik tanısıyla ilgili çalışmaların değerlendirilmesi bizi şu sonuçlara götürmektedir: Malign melanomların oldukça büyük bir bölümüne herhangi bir alet yardımı olmaksızın klinik olarak tanı konulabilmektedir.<sup>5</sup> Atipik karakteri çıplak gözle bakıldığında gözden kaçabilecek melanositik oluşumlara dermaskopi ile tanı konulabilmesi ise bu tanı yöntemini spesifik kılan en önemli husustur. Ancak kuşkulu bulunsa da ne klinik olarak ne de dermoskopi aracılığıyla malign melanom tanısı konulamayan bir grup oluşunun varlığı ve mevcut yapısal analiz yöntemlerinin bunları doğru tanımlamaya yetmediği de göz önünde bulundurulmalıdır. Dolayısıyla dermoskopi klinik gözlem olmaksızın pigmentli lezyonların tanısında her koşula uyarlanabilir yeterlilikte bir tanı aracı değildir.



Şekil 9: Lentigo malign melanom: Dermaskopide düzenli romboidal yapının bozulması, beyaz tül görünümü ve ağ atkılarının düzensiz kalınlaşması

## Kaynaklar

- 1- Gilje O, O'Leary PA, Baldes EY. Capillary microscopic examination in skin disease. Arch Dermatol 1958; 68: 136-145.
- 2- Hueter C. Die Chellangioskopie, eine neue Untersuchungsmethode zu physiologischen und pathologischen Zwecken. Centralb Med Wissensch 1879; 13: 225-227.
- 3- Kittler H, Pehamberger K, Wolff K, Binder M. Accuracy of the clinical diagnosis for melanoma with and without dermoscopy: A meta-analysis of diagnostic test performance. Arch Dermatol 2001(baskıda).
- 4- Braun RP, Calza AM, Krischer J, Saurat JH. The use of digital dermoscopy for the follow-up of congenital nevi: a pilot study. Pediatric Dermatol 2001; 18: 277-281.
- 5- Skvara H, Teban L, Fiebiger M, Binder M, Kittler H. Limitations of dermoscopy in the recognition of melanoma. Arch Dermatol 2005; 141: 155-160.

## METOTREKSAT TEDAVİSİNDE SORUNLAR

Hayriye Sarıcaoğlu

Metotreksat (Ametopterin), bir folik asit analogudur. Yapı olarak folik aside çok benzer. Diğer bir folik asit analogu olan ve bugün artık kullanılmayan aminopterininden daha stabildir.<sup>1-3</sup> Dermatolojide psoriasis başta olmak üzere çeşitli kronik inflamatuvar ve non neoplastik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.<sup>4</sup> 2002'de yapılan bir çalışmada psoriasis tedavisinde verilen sistemik tedavilerin %44'ünü metotreksatın oluşturduğu saptanmıştır.<sup>5</sup>

### Etki Mekanizması

Metotreksat, dihidrofolatın tetrahidrofolata dönüşümünü katalize eden dihidrofolat redüktaz enziminin aktif noktasına sıkı bir şekilde bağlanarak enzimi inhibe eder. Tetrahidrofolat sentezinin inhibisyonu DNA sentezi için gerekli purin bazlarının sentezinin durmasına ve protein sentezinin bozulmasına yol açar. Metotreksat spesifik olarak S fazındaki hücreler üzerinde sitotoksik etkilidir. Böylece epidermiste antimitotik etki ortaya çıkar.<sup>1,6</sup> Deri hastalıklarında verilen dozlarda PNL kemotaksisinin inhibisyonu ve diğer yollarla klinik etkileri ortaya çıkar.<sup>7,8</sup>

Metotreksatın deri hastalıklarındaki etki mekanizmaları:

- Folik asit antagonizmi/ hücre proliferasyonunda azalma
- İnflamatuvar hücre kemotaksisinde supresyon
- Monosit/makrofaj aktivasyonunun inhibisyonu
- Bazofillerden histamin salgılanmasının inhibisyonu
- Lenfosit fonksiyonunun inhibisyonu

### Doz ve Uygulama

Metotreksat, oral, intramuskuler ve intravenöz olarak verilebilir. Oral verildiğinde %32-98 oranında absorbe edildiği gösterilmiştir. Özellikle kalsiyum içeren yiyecekler ve absorban olmayan antibiyotiklerle birlikte alındığında emilimi azalır. Kanser hastalarında oral emilim tam olduğu halde, psoriatik hastalarda az da olsa malabsorbsiyon söz konusudur.<sup>9</sup> Oral alındığında 1 saat içinde kana dağılır ve hücreler tarafından aktif olarak alınır. Maksimum plazma düzeyine 1-5 saat sonra ulaşır. Başlıca karaciğerde metabolize olur. Dermatolojide kullanılan dozlarda yarılanma ömrü 6-7 saattir. 8-24 saat içinde %95 oranında 7-OH-metotreksat halinde böbreklerden atılır. Metotreksatın idrardaki eriyebilirliği idrar pH'sına bağlıdır. Alkali idrarda eriyebilirliği ve klirensi artar.<sup>4,6</sup> Kontrollü çalışmalar lokal absorpsiyonunun olmasına karşın topikal olarak etkisiz olduğunu göstermiştir. Penetrasyon artırıcılar içeren jel formlarıyla yeterli düzeyde etkili olduğu düşünülmektedir.<sup>6</sup>

Oral metotreksat haftada 1 kez bazen de iki haftada bir verilir. Günlük doz şeması tehlikeli olduğundan terk edilmiştir. 70 kg'lık bir erişkinde başlangıç test dozu erken toksisiteden kaçınmak için 5-10 mg'dir, sonra haftada 2.5-5 mg artırılarak haftalık 7.5-30 mg doza çıkarılır. Haftalık doz bir kerede veya 3'e bölünmüş olarak verilebilir. Parenteral tedavi de eşit emniyettedir, benzer dozlar 7-14 günde bir verilir. Yaşlılarda etkili doz daha düşüktür ve yüksek dozlarda renal klirensin azalmasıyla ilgili olarak daha kolay toksisite gelişir. 80 yaşın üzerindeki hastalarda 2.5 mg gibi düşük dozlar bile yeterli tedavi sağlayabilir.<sup>1,4,8</sup>

## Metotreksatin İstenmeyen Etkileri

Metotreksatin yan etkileri oldukça fazla olmakla birlikte hayatı tehdit eden ve ilacın kesilmesini gerektiren etkileri nadirdir. Uzun dönemli bir çalışmada hastaların %73'ünde yan etki geliştiği görülmüştür.<sup>10</sup> Yan etkiler doza bağlı olarak artar. Genellikle tedavinin başlangıcında oluşur, yaşlı ve genel durumu bozuk olanlarda daha fazla görülür ve bölünmüş dozlar yan etkilerin azalmasını sağlar. En önemli yan etki pansitopeni ve hepatotoksisitedir.<sup>11</sup> En sık (%10-30 olguda) karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, bulantı ve kusma görülür.<sup>8</sup> Bulantı ve kusma oral kullanımda daha fazladır, genellikle antiyasitlerle önlenebilir. Bazı hastalarda H<sub>2</sub> blokerler, Ondansetron (Zofran), metoclopramide gerekebilir. Diğer gastrointestinal yan etkiler geçici iştahsızlık, karın ağrısı, diyare, dispeptik yakınmalar ve birlikte antiartritik ilaç alanlarda mide ülseri şeklinde sıralanmaktadır. Yuncu ve arkadaşları hayvan deneyleri ile A vitamininin ince bağırsakla ilgili yan etkileri önleyebileceğini bildirmişlerdir.<sup>12</sup> Mukokutanöz şikayetler oldukça sık gelişir. Oral ülserasyon ve ağrı en sık görülen mukozal belirtiler olup, yüksek dozla ilişkilidir. Kemik iliği toksisitesi olan hastalarda deride de ülserasyonlar gelişebilir. Lezyonlar topikal anestetikler ve lokal streoidlerle tedavi edilebilir.<sup>8</sup>

## Hepatotoksisite

Hepatotoksisite transaminaz düzeylerinde artış, hepatit, fibroz, siroz şeklinde sıralanabilir. Karaciğer enzimlerinin hepatotoksisite göstergesi olarak önemi tartışmalıdır. Metotreksat kullanan hastaların %8-67'sinde transaminazlarda artış olduğu bildirilmiştir. Transaminazlardaki bu anormallik 1-3 haftada düzelir.<sup>4,6,8</sup> Hepatik fibroz riski metotreksat tedavisinde önemli bir komplikasyon olup, kümülatif dozla yakından ilişkilidir. Diğer risk faktörleri; tedavi süresi, hastanın ileri yaşta olması, renal fonksiyon bozukluğu, diyabet, obezite, önceden arsenik, A vitamini, alkol gibi hepatotoksik ajanların kullanılmış olması şeklinde sıralanabilir. Kronik hepatit B ve C enfeksiyonu da metotreksat tedavisinden önce araştırılmalıdır. Metotreksatin fibrozis ve siroza götüren hepatotoksisite insidansı %0-26 arasında değişen oranlarda bildirilmekte, bu nedenle şüpheyle karşılanmaktadır.<sup>6, 8,13-16</sup> Genel olarak total dozun 1.5 gr'dan daha az olduğu durumlarda fibroz ihtimali önemsenmeyecek kadar azdır. Diğer taraftan bilinmeyen bir sebeple aynı tedavi protokolü uygulanmış olsa da psoriatik hastalarda romatoid artrit hastalarına göre karaciğer fibrozu gelişme insidansının daha fazla olduğu görülmüştür.<sup>8</sup> Hepatik fibrozun noninvaziv yöntemlerle saptanması zordur. Karaciğer fonksiyon testleri, karaciğer ultrasonografisi ve scanlerinin normal olmasına karşın fibroz gelişen olgular bildirilmiştir. Biyopsi ile fibroz ve siroz kanıtlanmış vakaların %35'inde transaminazlar ve diğer karaciğer fonksiyon testleri normal bulunmuştur.<sup>4</sup> Chalmers ve arkadaşları da 87 hastanın 3'ünde karaciğer fonksiyon testleri normal olduğu halde fibrozis saptamışlardır.<sup>17</sup> Metotreksata bağlı hepatik hasarın belirlenmesinde en yararlı yöntem karaciğer iğne biyopsisidir. 1998'de yeniden düzenlenmiş olan AAD rehberinde de her 2 yılda bir biyopsiye denk gelen metotreksatin her 1.5 gramında bir karaciğer biyopsisi yapılması önerilmektedir.<sup>15</sup> Biyopsiler daha az sıklıkta alınmamalıdır. Yine de bu karar hastaya ve duruma göre değişkenlik göstermektedir.<sup>6,17</sup> Hastada alkol kullanımı, karaciğer hastalığı

öyküsü veya başka risk faktörleri varsa daha sık biyopsi alınabilir. Eğer 1.5 gram kümülatif dozdan sonra tedaviye sadece 1–2 ay daha devam edilecekse biyopsi yapılmayabilir. Metotreksata bağlı olarak gelişen karaciğer hasarı agresif değildir. Bazı hastalar karaciğer biyopsi bulguları daha da kötüleşmeksizin ilaca devam edebilirler. Biyopsi sonuçları I–IV arasında derecelendirilir. Roenigk ve arkadaşlarına göre Grade I ve II'de tedavi sonlandırılmaz; Grade IIIA'da metotreksat devamı gerekiyorsa 6 ayda bir tekrarlayan biyopsilerle izlem; Grade IIIB ve Grade IV'de tedavinin kesilmesi önerilmektedir.<sup>18</sup> Biyopsi sırasında kanama (% 0,1) ve ölüm (% 0,01) gibi önemli komplikasyonların gelişebildiği bildirilmiştir.<sup>17,19</sup>

Geçmişte hastaların çoğuna biyopsi uygulanırken bu uygulama çok eleştirilmiştir ve son zamanlarda yalnızca karaciğer hastalığı öyküsü olan veya diğer benzeri faktörler bulunan durumlarda biyopsi yapıldığı bildirilmiştir.<sup>20</sup> Son 20 yıldır çeşitli çalışma grupları uzun dönem metotreksat kullanan psoriasisli hastalarda, fibrinogenezin göstergesi olarak pIIINP (prokollagen III aminopeptidi) serum düzeyini ölçmeye başlamışlardır. Aktif karaciğer fibrozis olarak kabul edilen pIIINP'nin sürekli normal bulunması halinde hepatik fibrozis gelişme riskinin çok az olduğu, pIIINP düzeyleri sürekli yüksek bulunursa fibrozis riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir.<sup>17,20,21–23</sup> Serum pIIINP karaciğer fibrozisi için spesifik değildir; büyüme çağına ve psoriatik artritli hastalarda da yüksek bulunur. Psoriatik artropati hastalarındaki bu yanlış pozitiflik durumuna rağmen pIIINP'nin rutin kullanımı karaciğer biyopsisi ihtiyacını azaltmaktadır.<sup>17</sup> Sonuç olarak tekrarlayan normal karaciğer ultrasonu, normal dinamik hepatik sintigrafi, tip III prokollajenin amino-terminal propeptid serum seviyelerinin normal olmasının karaciğer biyopsi aralıklarını uzatabileceği düşünülmektedir. Yine de bu işlemlerin metotreksat hepatotoksitesisi takibinde yer alması için ileri çalışmalar gereklidir.

## Kemik İliği Toksisitesi

Kemik iliği hücreleri hızla proliferasyon için metotreksata özellikle duyarlıdır. Düşük doz metotreksatla bile şiddetli miyelosupresyon geliştiği bildirilmiştir. Yaşlılık, kreatinin klirensinin düşük olması, birlikte nonsteroid antiinflamatuar ilaç kullanılması toksisite riskini artırır. Miyelosupresyon sonucunda lökopeni, trombositopeni, folat eksikliğine bağlı megaloblastik anemi ortaya çıkar. Sepsis ve şiddetli kanama bozukluğu gelişir.<sup>6,8</sup>

Çoğu hastada belirgin bir miyelosupresyon olmaksızın fırsatçı bakterilerin sebep olduğu solunum sistemi ve deri infeksiyonlarına yatkınlık vardır. P.carinii pnömonisi ve Listeria monositogenez artrit nadir ama hayatı tehdit edici komplikasyonlardır.<sup>8,13</sup>

## Malignite Gelişimi

Metotreksat hayvanlarda mutajeniktir, ama dermatolojik kullanım dozlarında kanser riskini artırmamaktadır.<sup>8</sup> Yine de uzun süre metotreksat kullananlarda akciğer, meme, serviks kanserleri ve metastazlı skuamöz hücreli karsinom gelişimi tek tek olgular halinde bildirilmiştir.<sup>13, 25,26</sup> Önceden yüksek doz (3 gr veya 4 yıl ve daha uzun süre) metotreksat alan hastalarda PUVA ve diğer tedaviler sırasında skuamöz hücreli karsinom gelişme rölatif riski, hiç metotreksat almayan veya az alana göre iki kat daha yüksek olarak bildirilmiştir. Bu nedenle hastalar dikkatli muayene edilmelidirler.<sup>6</sup> Uzun süre metotreksat kullanan hastalarda Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma gelişme riski diğer malignitelerden daha fazladır. Metotreksat kesildiğinde bu malignitelerin remisyona girmesi ve EBV reaktivasyonunda metotreksatın rolünün önemli olduğunu düşündürmektedir.<sup>27–29</sup>

## Pulmoner Yan Etkiler

Methotreksatin pulmoner komplikasyonu başlıca iki şekildedir:

Akut interstisiyel pnömoni en sık görülenidir. Bu tabloya interstisiyel pnömoni de denilir. Interstisiyel pulmoner fibrozis, pulmoner toksisite gelişen hastaların sadece % 10'unda görülür. Hastalarda fatal respiratuar yetersizlik gelişir.<sup>30</sup>

Bu tip bulgular çoğunlukla romatoid artrit hastalarında gelişmektedir. Psoriasisde görülmesi ise çok nadirdir ve metotreksatin başlanmasından sonraki 12-100. günlerde gelişebilir.<sup>4,6</sup> Ameen ve arkadaşları 15 yıl tek başına, 11 yıl da siklosporinle birlikte haftada 20 mg metotreksat kullanan bir hastada interstisiyel pnömoni geliştiğini bildirmişlerdir.<sup>31</sup> Sigara içimi, total kümülatif doz veya süre ile bir ilişki kurulmamıştır. Önceden akciğer rahatsızlığı olması bir risk faktörü olabilir. Psoriatik hastalarda total doz 100mg-9.8gr arasında olduğunda pnömoni geliştiği bildirilmiştir.<sup>32</sup> Klinik belirtiler belirgin değildir. Dispne ve kuru öksürük olan hastalarda akciğer grafisinde diffüz interstisiyel infiltrat ve alveoler gölgeler gibi nonspesifik bulguların saptanması şüphe uyandırmalıdır. Mikrobiyolojik tetkiklerin negatif olması, solunum fonksiyon testlerinde restriktif bozukluk saptanması, HRCT bulguları tanıyı koydurur. Çalışmalarda klinik semptom vermeden solunum fonksiyon testlerinde bir bozukluk olmayacağı gösterilmiştir. Tedavide metotreksatin kesilmesi, kortikosteroid ve solunum desteği önerilmektedir. Yanıt genellikle hızlıdır. Metotreksata bağlı pnömoni bir hipersensitivite reaksiyonu olarak kabul edilmiştir. Ateş, periferik eosinofili, akciğer biyopsilerinde granülomatöz değişiklikler ve sterolde cevap olması bunu düşündürmektedir. Ancak tekrar metotreksat verilince tekrarlamasının gerekmediği de görülmüştür. Bu nedenle immünolojik mekanizma yanı sıra, kanda lökosit inhibe edici faktör varlığının da etkili olduğu düşünülmektedir. Bronkoalveolar lavajda lenfositik alveolit saptanır. Metotreksat pnömonisi daha nadir olarak pemfigus vulgaris, mikozis fungoides gibi diğer hastalıklarda da bildirilmiştir.<sup>33</sup>

## Renal Yan Etkiler

Konvansiyonel psoriasis tedavi dozunda renal hasar tanımlanmamıştır.<sup>6</sup> Çok nadir olarak serum kreatinin düzeyinde artış, üremi ve hematüri olabilir. Yüksek doz metotreksat kullanılmasına bağlı akut renal yetmezlik bildirilmiştir. Önlem olarak idrarın alkalileştirilmesi ve bol sıvı alınması önerilmektedir.<sup>13</sup>

## Diğer Yan Etkiler

Metotreksat kullanan erkek hastalarda reversibl oligospermi önemli bir yan etkidir ve bazen ilaç kesildikten sonra da devam edebilir. Metotreksat osteopatisi düşük doz uzun süre tedavide çok az vakada bildirilmiştir. Tibia distalinde lokalize şiddetli ağrı ve kompresyon kırığı ile osteoporoz triadı şeklinde karşımıza çıkar. Psoriatik artropatiyle kolaylıkla karıştırılır, sadece metotreksat kesilmesiyle düzelir onun için tanınması çok önemlidir.<sup>34</sup> Çok merkezli bir çalışmada düşük doz metotreksatin kemik mineral dansitesi üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığını göstermiştir.<sup>35</sup>

Anagen alopesi, deri döküntüleri, kutanöz erozyonlar, ülserasyon ve kanama haftalık doz rejimleriyle nadirdir. Fotosensitivite için güneşten koruyucular önerilmelidir.<sup>11</sup> Diğer nadir görülen yan etkiler epidermal nekroliz, kandidiyazis, folikülit, keratokonjunktivit, gastrointestinal kanama, ataksi, depresyon ve diğer psikotik semptomlar, tüberküloz aktivasyonu ve diğer pulmoner rahatsızlıklar şeklinde sıralanabilir.<sup>6,36,37</sup> Birkaç olguda anafilaksi geliştiği bildirilmiştir.<sup>8</sup>

## Metotreksatla Kombine Tedaviler

Metotreksat UVB, PUVA, folinik asit ve etretinat gibi diğer tedavilerle başarıyla kombine edilmiştir. Kombinasyon tedavisiyle daha düşük dozlara ihtiyaç duyulur, böylece her bir tedavinin toksisitesi azaltılmış olur. PUVA ile kombine tedavi sırasında fototoksik reaksiyon gelişebileceğinden metotreksatın fototerapiden 4 saat sonra kullanılması önerilmektedir. Ayrıca bu kombinasyonda kanser riskinin de artabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

## Metotreksat Toksisitesi Tedavisi

Kazara aşırı doz alınması veya beklenmeyen akut toksisite durumunda folinik asit (Leucovorin) tam dozda ( $10 \text{ mg/m}^2$ ) IV ve her 6 saatte bir 20 mg oral olarak tekrarlanmalıdır. İlk dozdan sonra folinik asit verilmesi serum metotreksat seviyesiyle yönlendirilmelidir. Folinik asit, dihidrofolat redüktaz gereksizsin vücutta tetrahidrofolata dönüştüğü için, metotreksata bağlı pansitopeni öyküsü olan hastalarda ve hepatik veya renal fonksiyonları azalmış olan hastalarda antidot olarak kullanılabilir. Metotreksatın etkinliğini azaltmaz. Optimal dozu ve süresi tam olarak bilinmemektedir. Gerekli leucovorin süresini belirlemek için metotreksat kan düzeyi ölçülmesi önerilmektedir. Metotreksat düzeyi  $0,01 \mu\text{M}$  altına ininceye kadar tedavi sürdürülür. Metotreksatın verildiği gün 18 saat içinde başlanır, 6 saat ara ile 15 mg oral leucovorin verilir, 36–48 saat devam edilir.<sup>1,4,8,37</sup> Megaloblastik anemi bazen oral folik asit (5 mg, gün aşırı) eklenerek de düzeltilebilir, böylece metotreksatın kesilmesiyle oluşabilecek olan relapslardan hasta korunmuş olur. Orta derecede trombositopeni (100–125 bin) ve düşük–normal lökosit sayısı (3500–4500), sayı sabitse uzun süreli tedaviyi gerektirmez.<sup>6</sup>

## Tedavi Öncesinde Değerlendirme ve Takip

Tedaviden önce renal, hepatik ve kemik iliği fonksiyonları normal olmalıdır. İdrar albümin ve serum üre, kreatinin düzeyleri normale kreatinin klirensine bakmak gerekmez. Eğer renal fonksiyonlar bozursa çok yakın takiple düşük doz metotreksat verilir.

Tam kan sayımı ve folik asit düzeyi bakılmalıdır.

Rutin karaciğer fonksiyon testlerinden transaminazlar, alkalin fosfataz, total bilirübin, albümin düzeyleri ölçülmelidir.

Hasta seçimi ve hastayı eğitmek oldukça önemlidir.

Kontrendikasyonlar ve ilaç etkileşimleri dikkatle gözden geçirilmelidir.

Başlangıç dozu hastalığı kontrol altına alabilecek en az miktarda olmalıdır.<sup>8,38</sup>

Tedavi sırasında başlangıçta haftada bir kere, bir sonraki dozu vermeden önce, karaciğer fonksiyon testleri ve hemogram bakılmalıdır. Maksimal miyelosupresyon oral dozdan sonraki ilk 7–10 günde olur. Birinci aydan sonra aylık veya daha uzun aralarla testler tekrarlanmalıdır.<sup>6</sup> İdame tedavisinde 3–4 ayda bir karaciğer fonksiyon testleri, serum albümin, üre ve kreatinin seviyelerine bakılmalıdır.

## Kontrendikasyonlar

Metotreksatın yan etkileri hastaların dikkatli seçilmesiyle azaltılabilir. Gebelik ve laktasyon, anemi, lökopeni, trombositopeni, renal yetmezlik mutlak kontrendikasyonları oluşturur. Karaciğer hastalığı ve enzim yüksekliği ile renal fonksiyonların bozuk olması, hastanın tedaviyi doğru uygulayamayacağı, özellikle aşırı doz alabileceği şüphesi rölatif kontrendikasyonları oluşturur. Ayrıca infeksiyon, peptik ülser, ülseratif kolit, eski veya o anda



alkolizm, immünyetmez  
bulundurulmalıdır.<sup>6,13,19</sup>

Metotreksat yaşamın ilk 6 ayında nadiren kullanılır. Şiddetli psoriasisli çocuklarda haftada 0.2-0.4 mg /kg metotreksat kullanıldığına dair yayınlar bulunmaktadır.<sup>39</sup> Gebeliğin erken döneminde düşüğe yol açar ve teratojendir. Fertil hastalara kontrasepsiyon önerilmelidir. Tedavi kesildikten sonra 3 aya kadar konsepsiyona izin verilmez.<sup>6</sup> Erkek hastaların metotreksat kullanımı sırasında sperm motilitesi değişmekle birlikte, çocuklarında her hangi bir anomali gelişimi bildirilmemiştir.<sup>8</sup>

## İlaç Etkileşimleri

Dört grup ilaç metotreksat toksisitesine yol açabilir. Metotreksat kullanırken bu ilaçların etkisi göz önünde bulundurulmalı, birlikte verilmemelidirler. Bir kısmı mutlak kontrendikasyon oluştururlar.<sup>4,6,8,40</sup>

Salisilatlar, tetrasiklin, probenesid, kloramfenikol, fenitoin ve sulfonamidler metotreksatın plazma proteinlerine bağlanmasını engelleyerek serbest metotreksat düzeyinin artmasına sebep olur. Organik asitler, probenesid, aspirin, penisilin, nonsteroid antiinflamatuvarlar, askorbik asit ve sulfonamidler renal tübüler transportu azaltarak atılım süresini uzatır. Trimetoprim, sulfonamidler, dapson folik asit metabolizmasını bozarak metotreksatın pansitopeni riskini artırır.

## Kaynaklar

- 1- Kayaalp SO. Tıbbi Farmakoloji . 8. Baskı. Ankara, Hacettepe Basımevi, 1998; 392.
- 2- Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology. 7. Baskı. Stamford Connecticut, Appleton Lange, 1998; 889.
- 3- Hurdman JG, Umbird LE. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.10. Baskı. NewYork, Mc Craw-Hill, 2001; 399.
- 4- Eken A, Can SP, Soyuer Ü. Dermatolojide Klinik ve Laboratuvar Takip Gerekiren Sistemik İlaçlar. 1. Baskı. Kayseri, Erctyes Üniversitesi Yayınlar, 1993; 65.
- 5- Boffa MJ, Smith A,Chalmers RJG ve ark. Serum type III procollagen aminopeptide for assessing liver damage in methotrexate-treated psoriatic patients. Br J Dermatol 1996; 135: 138-144.
- 6- Camp RDR. Psoriasis. Textbook of Dermatology'de. Eds. Champion RH, Burton JL, Burns DA. Oxford, Blackwell Science, 1998; 1589.
- 7- Jeffes EBW, McCullough JL, Pittelkow MR ve ark. Methotrexate therapy of psoriasis: differential sensitivity of proliferating lymphoid and epithelial cells to the cytotoxic and growth-inhibitory effects of methotrexate. J Invest Dermatol 1995; 104: 183-188.
- 8- Cassetty C, Shupack JL, Washenik K. Cytotoxic and Antimetabolic Agents. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine'de. Eds. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. 6. Baskı. New York, Mc Craw Hill, 2003; 2398.
- 9- Hendel L, Hendel J, Johnsen A ve ark. Intestinal functional and methotrexate absorbtion in psoriatic patients. Clin Exp Dermatol 1982; 7: 491-498.
- 10- van Dooren-Greebe RJ, Kuijpers ALA, Mulder J ve ark. Methotrexate revisited: effects of long term treatment in psoriasis. Br J Dermatol 1994; 130: 204-210.
- 11- Wolverson S, Dorst M. Other Systemic Drugs. Dermatology'de. Eds. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. 1. Baskı. London, Mosby, 2003; 2071.
- 12- Yuncu M, Eralp A, Koruk M, Sarı I, Bağcı C, İnalöz S. Effect of vitamin A against methotrexate-induced damage to the small intestine in rats. Med Princ Pract 2004; 13, 346-352.
- 13- Orion E, Matz H, Wolf R. The life-threatening complications of dermatologic therapies. Clin Dermatol 2005; 23: 182-192.
- 14- Gilbert SC, Klintmalm G, Menter A ve ark. Methotrexate induced cirrhosis requiring liver transplantation in three patients with psoriasis. Arch Intern Med 1990; 150: 889-891.
- 15- Roenigk HH, Auerbach R, Malbach H ve ark. Methotrexate In psoriasis: consensus Conference. J Am Acad Dermatol 1998; 38: 478-485.
- 16- West SG. Methotrexate hepatotoxicity. Rheum Dis Clin 1997; 23: 883-917.

- 17- Chalmers RJG, Kirby B, Smith A, Burrows P, Little R ve ark. Replacement of routine liver biopsy by procollagen III aminopeptide for monitoring patients with psoriasis receiving long-term methotrexate: a multicentre audit and health economic analysis. *Br J Dermatol* 2005; 152: 444-450.
- 18- Roenigk HH Jr, Auerbach R, Malbach HI, Weinstein GD. Methotrexate in psoriasis: revised guidelines. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 145-156.
- 19- Tugwell P ve ark. Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1989; 110: 581.
- 20- Zachariae H. Liver biopsies and methotrexate: a time for reconsideration? *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 531-534.
- 21- Boffa MJ. Methotrexate for psoriasis—a postal survey of European dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 136.
- 22- Zachariae H, Heickendorff L, Sogaard H. The value of type III procollagen in routine screening for methotrexate-induced liver fibrosis: a 10-year follow-up. *Br J Dermatol* 2001; 144: 100-103.
- 23- Maurice PDL, Maddox AJ, Green CA ve ark. Monitoring patients on methotrexate: hepatic fibrosis not seen in patients with normal serum assays of aminoterminal peptide of type III procollagen. *Br J Dermatol* 2005; 152: 450-457.
- 24- Roenigk HH, Auerbach R, Malbach HI ve ark. Methotrexate in psoriasis: revised guidelines. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 145-146.
- 25- Jensen DB, Albrektsen SB, Krag C. Development of metastatic skin cancer during methotrexate therapy for psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1989; 69: 274-275.
- 26- Hausteijn UF, Rytter M. Methotrexate in psoriasis: 26 years experience with low-dose long-term treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 382-388.
- 27- Kono H, Inokuma S, Matsuzaki Y ve ark. Two cases of methotrexate induced lymphomas in rheumatoid arthritis: an association with increased serum IgE. *J Rheumatol* 1999; 26: 2249-2253.
- 28- Moseley AC, Lindsley HB, Skikne BS. Reversible methotrexate associated lymphoproliferative disease evolving into Hodgkin's disease. *J Rheumatol* 2000; 27: 810-813.
- 29- Feng WH, Cohen JL, Fischer S, Li L, Sneller M ve ark. Reactivation of latent Epstein-Barr virus by methotrexate: a potential contributor to methotrexate-associated lymphomas. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1691-1702.
- 30- Van der Veen MJ, Dekker JJ, Dinant HJ ve ark. Fatal pulmonary fibrosis complicating low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1766-1768.
- 31- Ameen M, Taylor DA, Williams IP, Wells AU, Barkert JN. Pneumonitis complicating methotrexate therapy for pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 247-249.
- 32- McKenna KE, Burrows D. Pulmonary toxicity in a patient with psoriasis receiving methotrexate therapy. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 24-27.
- 33- Goldman GC, Moschella SL. Severe pneumonitis occurring during methotrexate therapy. *Arch Dermatol* 1971; 103: 194-197.
- 34- Zonneveld IM, Bakker WK, Dijkstra PF, Bos JD ve ark. Methotrexate osteopathy in long-term, low-dose methotrexate treatment for psoriasis and rheumatoid arthritis. *Arch Dermatol* 1996; 132: 184-187.
- 35- di Munno O, Mazzantini M, Sinigaglia L, Bianchi G ve ark. Effect of low dose methotrexate on bone density in women with rheumatoid arthritis: results from a multicenter cross-sectional study. *J Rheumatol* 2004; 31: 1305-1309.
- 36- Primka EJ, Camisa C. Methotrexate-induced toxic epidermal necrolysis in a patient with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 815-818.
- 37- Chabner BA, Wilson W, Supko J. Pharmacology and toxicity of antineoplastic drugs. Williams Hematology'de, Eds. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS ve ark. 6. Baskı. New-York, Mc Graw Hill, 2002; 185.
- 38- Hausteijn UF, Rytter M. Methotrexate in psoriasis: 26 years' experience with low-dose long-term treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 382-388.
- 39- Kumar B, Dhar S, Handa S, Kaur J. Methotrexate in childhood psoriasis. *Pediatr Dermatol* 1994; 11: 271-273.
- 40- Andersen WK, Feingold DS. Adverse drug interactions clinically important for dermatologist. *Arch Dermatol* 1995; 131: 468-473

## ANTİMALARYELLER

Neslihan Şendur

İlk bilinen orijinal antimalaryel kinin olup, Güney Amerika'da bulunan Cinchona ağacının kabuğundan elde edilmiştir. Cinchona ağaç kabuğu kinin, kinidin, kinkonin ve kinkondin de dahil olmak üzere 25 farklı alkaloid içermektedir. İlk kez İnka'lar tropikal ateş (Humma) tedavisinde bu ağacın kabuklarını toplamış ve kullanmışlardır. Tıbbi kullanımları ise ilk kez 1639 yılında Jesuit rahipleri tarafından dökümente edilmiş ve Cinchona ağacı ateş ağacı olarak tanımlanmıştır.<sup>1-4</sup>

1820'de iki Fransız eczacı kinin ve kinkonini rafine etmişler ve kısa zamanda acı bir tadı olan kinin preparatları çeşitli hastalıklarda ilk tedavi seçeneği olmuştur.

Kininin en önemli orijinal tıbbi kullanımı malaryaya karşıdır. 1894 yılında ilk kez Payne lupus eritematozusun deri döküntüsünü tanımlayıp, tedavide kinini kullanmış ve başarılı olmuştur. 1943'lerde kininin sentetik analogları üretilmiş ve sarıya boyayan Amerikan atarini (kinakrin, mepakrin) bulunmuş ve 2. dünya savaşı sırasında yaklaşık iki yıl boyunca askerlerde malarya profilaksisinde kullanılmış ve antimalaryel verilen askerlerde lupus eritematozusun deri belirtilerinin kaybolduğu bildirilmiştir. Daha güvenli antimalaryeller için devam eden çalışmalar sonrasında klorokin fosfat ve hidroksiklorokin sülfat bulunmuştur. Saha araştırmaları hidroksiklorokinin antimalaryel etkisinin klorokine benzer ve daha az toksik olduğunu göstermiştir.<sup>5</sup>

1950'lerde antimalaryeller resmi olarak romatolojide kullanıma sunulmuş ve Page antimalaryellerin lupus eritematozus ve diğer romatizmal hastalıklarda, deri ve eklemlerdeki antiinflamatuvar etkilerini göstermiştir.

Günümüzde dermatolojide kullanılan antimalaryel ilaçlar; hidroksiklorokin, klorokin ve kinakrindir. Olguların % 90'ında hidroksiklorokin kullanılmaktadır. Kinakrin ise kendisinden daha güvenli ve etkili antimalaryeller olması nedeniyle klinik kullanımda tercih edilmemekle beraber çocuklarda giyardiyazis tedavisinde kullanılmaktadır. Kinakrin sadece diğer antimalaryel ilaçları alamayan veya diğerlerine dirençli lupuslu hastalarda kullanılmaktadır. En önemli dezavantajı uzun süreli kullanımda görülen sarı renkli diskolorasyondur.

Özellikle hidroksiklorokin ve klorokin son 50 yılda geliştirilen en etkileyici ilaçlardan ikisidir. Çok çeşitli hastalıklar için kullanılmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Uygulandığı birçok hastalık içinde yalnızca malarya, lupus eritematozus ve romatoid artrit tedavilerinde FDA onaylıdır.<sup>6</sup>

Bu yazıda kısaca antimalaryellerin dermatolojide FDA onayı olmayan diğer endikasyonlarından, yan etkilerden, tedavide karşılaşılan güçlüklerden ve izlemde yapılması gereken sistematik ve pratik yollardan söz edilecektir.

## Farmakoloji

Antimalaryeller suda çözünen ve gastrointestinal sistemden hızla emilen ilaçlardır. Tek bir dozdan sonra plazma konsantrasyonlarına 4–8 saatte ulaşırlar. Klorokin için sabit konsantrasyon yaklaşık 4 haftada, hidroksiklorokin için 6 ayda elde edilir. Klorokin ve hidroksiklorokin terminal yarı ömürleri 1–2 aydır.

Şiddetli malnütrisyon klorokin emilimini ve metabolizmasını azaltarak gastrointestinal transportunu bozar. Sigara kullanımı emilimi azaltarak, plazma klirensini artırarak ya da sitokrom p-450 sistemini aktive ederek ilacın farmakokinetiğini değiştirebilir. Kutanöz lupusda sigara içiminin antimalaryel ilaçların etkinliğini azalttığı belirtilmektedir.<sup>7-10</sup>

Klorokin plasentadan geçer, anne sütünde çok küçük miktarlarda salınır.<sup>11</sup> Klorokin ve hidroksiklorokin özellikle melanin içerenler olmak üzere doku proteinlerine güçlü bir şekilde bağlanırlar. Klorokin, hidroksiklorokinden daha fazla kornea dokusuna bağlanmak eğilimindedir. Yapılan araştırmalar klorokin daha fazla oküler toksisitesi olduğunu göstermektedir. Easterbrook ve arkadaşları birkaç yıl arayla yaptıkları çalışmalarında klorokin ile tedavi edilen hastaların %90–95'inde, hidroksiklorokin ile tedavi edilenlerin ise %5–10'unda korneal depozitler olduğunu göstermişlerdir.<sup>12,13</sup> En az kemik, deri, yağ ve beyin dokusunda, en çok kas, göz, kalp, böbrek, karaciğer, akciğer, dalak ve adrenalde tespit edilmiştir. Günlük dozun yaklaşık %50'si idrarla atılır. Çok az oranda feçesde, terde, tükürükte ve anne sütünde saptanır.<sup>14,15</sup> Renal yetmezlikli hastalarda klorokin ve hidroksiklorokin doz ayarlaması yapılmalıdır. Her iki ilaç yoğun olarak dokularda birikir. Bu nedenle vücuttan uzaklaştırılmaları için diyaliz yararlı değildir.

Hidroksiklorokin 400 mg/gün dozunda (günde bir kez veya 200 mg'lık bölünmüş dozlarda günde iki kez) veya 5–7 mg/kg/gün dozunda kullanılır. Yanıtlar 2–3 aya kadar görülmez, maksimum etkinlik 6–12. aylar arasında görülür. Klorokin sıklıkla 250–500 mg/gün (yaklaşık 4 mg/kg/gün) dozda başlanır ve etkileri 1–2 ay içinde belirginleşir. Kinakrin genellikle 100–200 mg/gün dozunda başlanır ve etki 3–6 haftada başlar. Dozla ilgili öneriler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Doz Hesaplaması

	Hidroksiklorokin (6.5 mg/kg/gün)	Klorokin (6.5 mg/kg/gün)	Kinakrin
Önerilen doz	400 mg/gün	200 mg/gün	100 mg/gün
Erkek (70 kg)	455 mg	245 mg	100–200 mg
Kadın (55 kg)	357.5 mg	192.5 mg	100–200 mg
Tablet (mg)	200 mg veya 400 mg	250 mg veya 500 mg	100 mg

## Etki Mekanizması<sup>1,2,6,14,15</sup>

Antimalaryellerin etki mekanizmaları kesin olarak bilinmemektedir. Birkaç gün içinde etki eden kortikosteroid, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve salisilatların aksine antimalaryellerin etkisinin başlaması için 4–8 hafta geçmelidir. Bu ajanların etkisi sıklıkla C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), immunglobulin seviyesi ve romatoid faktör (RF) titresi gibi akut faz reaktanlarının düşüşü ile birliktedir. Herhangi bir etki mekanizması modeli antimalaryellerin karakteristiği olan gecikmiş etki başlamasını, akut faz reaktanlarındaki azalmayı ve eşlik eden fırsatçı infeksiyonların azlığını açıklayamamaktadır.

Muhtelif etki mekanizmaları; immunsupresyon, antiinflatuar etki, UV ışık absorpsiyonu ve DNA'ya bağlanmaları şeklinde olmaktadır.

İmmünsupresif etki; makrofaj yüzeyinde MHC antijen ekspresyonunu azaltmak, mitojenlere karşı lenfosit yanıtlarını azaltmak, CD4+ T hücre klonundan IL-2 salınımını doza bağımlı olarak inhibe etmek, komplemana bağımlı antijen-antikor kompleksinin oluşumunu engellemek yolları ile sağlanır.

Antiinflatuar etki; lizozomal stabilizasyon, muhtemelen lizozomal fonksiyonlarda inhibisyon, nötrofil, makrofaj ve eozinofil kemotaksisini engelleme, prostoglandin metabolizmasını etkileme, süperoksit oluşumunu inhibe etme, trombosit agregasyonu / adezyonunu ve trombüs oluşumunu engelleme ile sağlanır.

UV ışık absorpsiyonu; klorokinin gün perdeleme etkisi vardır. UVA'yı absorbe eder, epidermise bağlanır, ancak minimal eritem dozunu etkilemez.

Diğer etkiler; SLE'lilerde hidrosiklorokin tromboemboliyi azalttığı, kolesterol, trigliserid, LDL, VLDL düzeylerini düşürdüğü saptanmıştır. Hidrosiklorokin HIV'a karşı antiviral etkisi olduğu bildirilmiş, HIV miktarını az derecede azalttığı saptanmıştır.

## Antimalaryellerin Dermatolojide Kullanımları

Günümüzde antimalaryel ilaçlar, konnektif doku hastalıkları ve şiddetli inflamatuvar dermatozların tedavisinde ilk seçenek veya adjuvan olarak kullanılmaktadır.<sup>16</sup> Amerika Birleşik Devletleri'nde antimalaryellerin kullanımı için onay alan tek dermatolojik hastalık sistemik lupus eritematozusdur. Bu ilaçlar, diskoid lezyonlar, eritem, mukokutanöz ülserasyonlar ve saç kaybı gibi lupusta görülen deri bulgularının tedavisinde oldukça etkilidirler. Antimalaryellerin hastalığı suprese edebildiği ve stabilizelediği gösterilmiştir. Lupus için sıklıkla hidrosiklorokin sülfat kullanılmakta olup, günde 200-400 mg dozunda verilmektedir. Bu ilaçlar kesin güneşten korunma, geniş spektrumlu gün perdesi, topikal veya intralezyonel steroid enjeksiyonlarının başansız olduğu durumlarda tercih edilmelidir.

Diskoid, anüler veya papüloskuamöz tipte yaygın lezyonları olan vakalarda antimalaryeller öncelikle tercih edilmelidir. Bu ajanların etkisi 4-6 hafta sonra başlar. Eğer hasta hidrosiklorokine yanıtızsız klorokin tedavisine geçilebilir veya 100-200 mg/gün dozunda kinakrin verilebilir. Benzer şekilde eğer hasta antimalaryel tedaviye dirençli görünüyorsa gün perdesi kullanımı ve güneşten korunma mutlaka artırmalıdır. Antimalaryel tedaviye direnç düşünülmeden önce antimalaryellere sekonder, ilaçların indüklediği lupus ve likenoid ilaç erüpsiyonları olasılığı iyi değerlendirilmeli ve ekarte edilmelidir. Antimalaryel ile tedavi edilmiş, %97'si hidrosiklorokin kullanan 156 sistemik lupus eritematozus hastasından oluşan bir seride, ilacın kesilmesinin en sık nedeni klinik remisyon olarak bildirilmiştir.<sup>17</sup>

Antimalaryellerin lupusta kullanımı ile ilgili bir diğer önemli nokta bu hastaların 1/3'ünde antifosfolipid antikorlarının olmasıdır. Sistemik lupus eritematozus hastalarında antimalaryeller trombotik olay riskini azaltmalarına rağmen antifosfolipid antikorlu tüm hastaların 80-100 mg/gün dozunda asetil salisilik asit almaları önerilmektedir.

Sistemik lupus eritematozus hastalarındaki en sık ölüm nedeni steroidlerin indüklediği hızlı ateroskleroz nedeniyle ortaya çıkan ani ölümlerdir. Glukokortikoidlerle tedavinin yan etkilerinden dolayı ortaya çıkan bu komplikasyonlar; hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabettir. Çalışmalar romatoid artritli hastalarda hidroksiklorokin steroid ihtiyacını azalttığını göstermiştir.<sup>2,16</sup>

Antimalaryellerin dermatoloji dışında kullanımları; romatoid artritte hidroksiklorokin, malarya için hidroksiklorokin, klorokin ve kinakrindir. Bu hastalıklar için FDA onayı bulunmaktadır.

Antimalaryellerin diğer dermatolojik hastalıklardaki kullanımları fotosensitivite bozukluklarını içermektedir. Bunlar; polimorf ışık erüpsiyonu (PMLE), dermatomyozit ve solar ürtikerdir. Antimalaryeller, dermatomyozitin deri bulgularında etkili, ancak miyopatide etkili değildir. Retiküler eritematöz musinoz sendromu ve Jessner'in lenfositik infiltrasyonu güneş ışığı ile alevlenen dermatozlardır ve antimalaryel tedaviden nadiren yarar görürler.<sup>1,2,16,18</sup>

Granülomatöz dermatozlardan sarkoidoz tedavisinde antimalaryeller 1950 yılından beri kullanılmaktadırlar. Yapılan çalışmalarda antimalaryel tedavi ile lezyonların %70–100'ünde gerileme olduğu bildirilmiştir.<sup>19,20</sup> Bir başka çalışmada ise antimalaryellerin kutanöz sarkoidoz tedavisinde değerli ve sistemik sarkoidoza eşlik eden serum kalsiyum düzeyini azaltmada etkili olduğu ancak küratif olmaktan çok baskılayıcı olduğu ve pulmoner lezyonların tedavisinde kortikosteroidler kadar etkili olmadığı bildirilmiştir.<sup>21</sup>

Antimalaryeller porfiry kutane tardada fazla porfirinin lizozomal depolarını mobilize edebildikleri ve uzaklaştırabildikleri için etkili bir tedavi seçeneğidir. Yapılan bir çalışmada kısa süreli yüksek doz hidroksiklorokin tedavisi uygulanan hastalar izlenmiş ve tedavinin dezavantajı olarak karaciğer transaminazlarında belirgin yükselmenin izlendiği ve tedavi başlangıcında hastaların hastaneye yatırılması gerektiği vurgulanmıştır.<sup>22</sup> Antimalaryeller Sjögren sendromlu hastalarda, eozinofilik fasiitte de kullanılabilirler.

Antimalaryel ajanların dermatolojideki klinik kullanımları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Dermatolojide Antimalaryel Ajanların Klinik Kullanımı <sup>3</sup>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Lupus eritematozus</li> <li>● Porfiry kutane tarda</li> <li>● Polimorf ışık erüpsiyonu</li> <li>● Dermatomyozit</li> <li>● Retiküler eritematöz musinozis</li> <li>● Jessner'in lenfositik infiltrasyonu</li> <li>● Solar ürtiker</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Sarkoidoz</li> <li>● Granuloma annülaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Lenfositoma kutis</li> <li>● Atopik dermatit</li> <li>● Ürtikeryal vaskülit</li> <li>● Morfea</li> <li>● İdyopatik pannikülit</li> </ul>

## Yan Etkiler

Hidroksiklorokin önemli renal, hepatik ya da kemik iliği toksisitesi yapmayan birkaç ilaçtan biridir ve kullanımı sırasında rutin laboratuvar takibi daha az gerekmektedir. Gastrointestinal rahatsızlık en sık rapor edilen yan etkidir. Özellikle kinakrin olmak üzere tüm antimalaryeller psikoz, nöbetler, huzursuzluk, baş ağrısı ve hipereksitabilitiyi indüklebilirler.<sup>3,23</sup> Diskoid lupus eritematozusu olan iki olguda hidroksiklorokin ile gelişen

ototoksosite bildirilmiştir.<sup>24</sup> Etkiler, komplikasyonlar ve kontrendikasyonlar Tablo 3’de, yan etkiler Tablo 4’de gösterilmiştir.

## Generalize ve gastrointestinal reaksiyonlar

Hidroksiklorokin kullanan hastaların %10’nu, klorokin kullanan hastaların %20’si anoreksi, abdominal distansiyon ve kramplar, göğüste yanma, bulantı, kusma, diyare ve kilo kaybından yakınmışlardır. Bu belirtiler geçici olup, doz azaltılması ile azalır veya kaybolurlar. Kinakrin hastaların %30’unda benzer semptomlara neden olur ve diyare en sık bildirilen yan etkidir. Düşük doz bizmut süspansiyonları bu semptomları giderebilir.<sup>2,20,27</sup>

## Kas- iskelet semptomları ve miyopati

Klorokin, tedaviye devam etmekle kaybolan gripal infeksiyona benzer ağrı ve yorgunluk gibi kas-iskelet semptomlarına neden olabilir. Klorokin nöromiyopatisi, kas güçsüzlüğü, uyuşma, karıncalanma ve nadiren miyastenik semptomlar ile seyredebilir. İlaç kesildiğinde düzelen pitozis ile birlikte miyastenia gravis benzeri tablo gelişimi ve kas enzim düzeylerinde nadiren yükseklik ve çeşitli anormallikler gösteren EMG bulguları bildirilmiştir.<sup>2,17,28</sup>

## Hematolojik yan etkiler

Trombositopeni, hemolitik anemi, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliğinde hemoliz, agranülositoz ve aplastik anemi gelişebilir. Uzun süreli klorokin tedavisi alan hastaların lökositlerinde toksik granülasyon gözlenmiştir. Günümüzde önerilen dozun 3-6 katı dozda hidroksiklorokin kullanan bir olguda agranülositoz geliştiği bildirilmiştir. Tüm antimalaryeller ciddi lökopeni yapabilme kapasitesine sahiptir.<sup>2,26</sup> Yüksek dozda parenteral kinakrine çocuklar çok duyarlıdır. Kardiyovasküler toksisiteye bağlı ölümler bildirilmiştir. Diğer kardiyak yan etkiler, hipotansiyon ve EKG değişiklikleridir. Bunlar sıklıkla klorokinin intramüsküler, intravenöz, oral ya da subkutan yolla verilmesi ile oluşmaktadır.<sup>2,26</sup>

## Kutanöz ve pigmente değişiklikler <sup>2,25, 27,29- 33</sup>

Elektrostatik kuvvetler klorokinlerin melanine artmış afinitesine neden olur. Pozitif yüklü ilaç moleküllerinin negatif yüklü melanin polimerlerine doğru çekilmesi deri, kıllar ve tırnak yataklarının mavi-siyah renk değişikliği ile sonuçlanır. Sonuç olarak klorokin ve hidroksiklorokin ile uzun süreli tedavi alan hastaların % 10-25’inde yüz, sert damak, boyun, alt ekstremiteler ya da ön kollarda mavi-gri pigmentasyon gelişir. Saçlar, kirpikler ya da kaşların kökleri uzun süreli tedavide beyaz - gri renge dönüşebilir. Bu etki ilacın düşük dozları ile daha nadir görülmektedir. Tırnak yataklarında transvers bantlar gelişebilir veya diffüz olarak pigmentasyon yerleşebilir. Deri pigmentasyonu ultraviyole maruziyeti ile veya uzun tedavi rejimleri ile koyulaşabilir. Deri biyopsisinde dermis içinde melanin granülleri ve hemosiderin birikimi görülür. Her ne kadar birkaç ay boyunca devam etse de bu şekildeki pigmentasyon tipik olarak ilaç kesildikten sonra geriler. Kinakrin ilacın kesilmesi ile tipik olarak gerileyen, dozla ilişkili diffüz sarı renk değişikliğine neden olur. Deri, skleralar ve kornea sarımsı boyanır. Bu şekilde sararma vücut salgılarını da etkiler. Sarılığı taklit edebilir. Kinakrin tedavisi alan hastaların 1/3’ünde görülür. Derinin san diskolarasyonu tedavi başlangıcından sonra 1-2 hafta içinde gözlenebilir. İlacın kesilmesinden

sonra anormal pigmentasyon 4 aya kadar devam edebilir. Genellikle 6–8 ayda yavaşça kaybolur. Kinakrin tedavisi ile tırnak yatağının, sert damağın, burun ve derinin mavi–siyah pigmentasyonu da bildirilmiştir. Kinakrin melanine bağlanarak baldırlar, tırnak yatakları ve sert damakta asemptomatik mavi–siyah renk değişikliğine neden olur. Her iki tipteki diskolarasyon çok miktarda demir ve sülfür içeren membranla bağlı intrasellüler kinakrin moleküllerinden ibarettir. Kinakrin alan hastalarda wood ışığı ile incelemede dişlerde ve tırnak yataklarında floresan izlenir. Çenenin, yüzün, damağın ve tırnak yataklarının gri–mavi ile siyah hiperpigmentasyonu klorokin ve hidroksiklorokin kullanan hastalarda da izlenmiştir.

Klorokin alan hastaların % 10'unda görülebilen saç köklerinin kademeli beyazlaşması ya da grileşmesi reversibl bir fenomendir. Klorokin tedavisi alan bazı hastalarda da ilaç kesiminden sonra yaklaşık 18 ay içinde düzelen vitiligo geliştiği bildirilmektedir.

Hastaların yaklaşık % 3'ü çeşitli kutanöz reaksiyonlar nedeni ile ilacı bırakmak zorunda kalırlar. Antimalaryallerin kullanımı ile görülen diğer deri bulguları pruritus, ürtiker, morbilliform döküntü, ekzematöz dermatit, likenoid ve eksfoliatif dermatit, skuamöz hücreli karsinom gelişimini de içeren malignite gelişme riski ve ilaç erüpsiyonları şeklinde sıralanabilir. En sık pruritus görülür. En iyi bilinen kutanöz reaksiyon ise kinakrin ile oluşan likenoid ilaç erüpsiyonudur. Erüpsiyona sıklıkla anhidroz, kutanöz atrofi, alopesi ve çeşitli tırnak değişiklikleri eşlik etmektedir. Bu erüpsiyonların çoğu geçici olup, ilaç kesildikten sonra aylar içinde gerilemektedir. Antimalaryallerin psoriatik artropati tedavisinde kullanılmalarına rağmen klorokin ile alevlenen psoriasis ile ilgili yayınlar bulunmaktadır.

### Merkezi sinir sistem etkileri<sup>2,34,35</sup>

Kinakrin ve daha az oranda da klorokinler serebral kortikal uyarıcıdır. Yorgunluk ve mental bulanıklık semptomlarını giderebilirler. Ancak fazla doz psikoz, nöbet ve hipereksitabilite ile sonuçlanabilir. Bu etkiler çoğu olguda tedavi başlangıcından günler–haftalar sonra başlar. Bildirilen tüm olgular geçici epizodlar şeklindedir. Kümülatif dozla ilişki kurulamamıştır.

### Oküler toksisite<sup>1,2,14, 27,36– 41</sup>

Melanotopik bir bileşik olarak klorokin retinal pigment epiteline afinite gösterir ve ilaç kesildikten yıllar sonra bile retinada depolanmış ilacı görmek mümkündür. Klorokin tedavisi alan hastaların % 90'ında korneal depozitler görülebilir. Korneal birikimin semptomları bulanık görme, fotofobi ile ışık kaynaklarının etrafında halo görmeye kadar değişebilir. Görme keskinliği sağlam olduğu için tedavi kesiminde korneal depozitler tamamen geri döner ve tedaviyi acilen kesme nedeni değildir.

Klorokin tedavisi retinal toksisiteden bağımsız olarak oküler semptomlara neden olabilir. Örneğin tedavinin başlangıcında hastalar, görme bulanıklığı veya diplopiden yakınabilir. Bu semptomlar oküler kaslar üzerine olan depresan etkiye sekonderdir ve zamanla veya doz azaltılması ile iyileşir.

Bazı hastalarda da göz kaslarının akomodatif güçlerinde azalmaya sekonder odaklama güçlüğü görülmüştür. Bunun görmeye etkisi olmayıp, sadece klorokin tedavisi sırasında bildirilmiştir.



Klorokin ve hidroksiklorokin direkt olarak karşılaştırılmamış olmasına rağmen klorokinin daha retinotoksik olduğunu ileri süren yayınlar bulunmaktadır. Toksikite başlangıçta nöroretinayı hedefler ve bu hasarlar erken görme alanı defektlerinin temelini oluşturur. En kötü oküler etkisi parasantral veya santral görme alanı stroması ile ortaya çıkan retinopatinin ileri evrelerinde görülen "boğa gözü" makülopatisidir. Sonuçta bu tablo retinal pigment epitelinin yaygın atrofisine ve körlüğe ilerleyebilir. Yüksek doz antimalaryellerin düşük dozlardan daha erken retinopatiye neden olduğu bildirilmiştir.

Easterbrook çalışmalarında asemptomatik, normal görme ve parasantral stromaları olan hastaların ilaç kesildiğinde retinopatisinin ilerlemediğini tespit etmiştir. Ancak semptomları olan hastaların 2/3'ünde ilaç kesildikten sonra merkezi veya diğer görme alanında kayıp yaşamaya devam ettikleri görülmüştür.

Her ne kadar belgelenmiş retinopati olgularının çoğu uzun süreli, yüksek doz tedavi rejimi uygulanmış olan hastalar olsalar da artmış retinal toksisite riski açısından günlük dozun mu yoksa kümülatif dozun mu önemli olduğuna dair şüpheler her zaman olmuştur. Bu konuda kümülatif dozu belirlemeye yönelik yapılan bir çok araştırmada bir konsensus oluşturulmuş, ideal vücut ağırlığına göre alınması gereken dozlar belirtilmiş ve uygulayıcılara önerilmiştir (Tablo 1).

Tablo 3. Etkiler, Komplikasyonlar ve Kontendikasyonlar<sup>2,25</sup>

	Hidroksiklorokin	Klorokin	Kinakrin
İlaç Etkileşimleri	Antikonvülzanlar (antagonize) Digoksin (plazma seviyesinde değişiklik) Simetidin (HCQ klirensinde azalma) Amiodarone (aritmi riskinde artma)	Antikonvülzanlar (antagonize) Ampisilin (biyoyararlanımını azaltır) D- penisilamin (antagonize) Simetidin (CQ klirensinde azalma) Siklosporin (sinerji)	Diğer kemik illiğini suprese eden ilaçlarla sinerji
Tedavi aralığında yan etkiler	G6PD da Hemoliz, GIS: bulantı, kusma Hiperpigmentasyon Saçlarda beyazlaşma Nöromusküler semptomlar Eksfoliatif dermatit	G6PD da Hemoliz, GIS-bulantı, kusma Hiperpigmentasyon Saçlarda beyazlaşma Nöromusküler semptomlar Eksfoliatif dermatit Korneal depozitler	Başağrısı, başdönmesi Diyare Aplastik anemi Likenoid ilaç erüpsiyonu GIS- bulantı, kusma
Doz aşımında komplikasyonlar	Retinopati Korneal depozitler Psikoz	Retinopati Psikoz	Vertigo, uykusuzluk Hiperirritabilite Psikoz, Aplastik anemi
Letal doz aşımında semptomlar Klorokin>2gr, Hidroksiklorokin >4gr, Kinakrin(?)	Başağrısı, baş dönmesi, dispne, disfaji, ses boğukluğu, kardiyovasküler kollaps, konvülsiyon, solunum ve kardiyovasküler arrest	Başağrısı, baş dönmesi, dispne, disfaji, ses boğukluğu, kardiyovasküler kollaps, konvülsiyon, solunum ve kardiyovasküler arrest	Başağrısı, hiperirritabilite, dispne, disfaji, ses boğukluğu, kardiyovasküler kollaps, konvülsiyon

Tablo 3. Etkiler, Komplikasyonlar ve Kontrendikasyonlar<sup>2,25</sup>

	Hidroksiklorokin	Klorokin	Kinakrin
Mutlak kontrendikasyonlar	Mevcut retinal hastalık, bilinen hipersensitivite	Mevcut retinal hastalık, bilinen hipersensitivite	Bilinen hipersensitivite, birlikte kemik iliği suprese eden ilaç kullanımı
Göreceli kontrendikasyonlar	Karaciğer, böbrek hast., psoriasis?, gebelik?	Karaciğer, böbrek hast., psoriasis?, gebelik?	

Tablo 4. Antimalaryaların Yan Etkileri<sup>1</sup>

Yan etkiler	Hidroksiklorokin	Klorokin	Kinakrin
Oftalmolojik toksisite	Retinopati + Kornea -	Retinopati +++++ Kornea +++++	Retinopati nadir, Korneal değişiklikler geri dönüşümlü
İlaç tedavisine sekonder deri ve saç değişiklikleri	Deri ve mukozanın mavi-siyah pigmentasyonu, saç beyazlaması, alopesi	Deride ve mukozada mavi-siyah pigmentasyon, saçın ve çillerin hipopigmentasyonu ve/veya depigmentasyonu	Kornea sklera ve derinin sarı diskolarasyonu, deri ve mukozanın mavi-siyah pigmentasyonu, alopesi
Deri erüpsiyonları	Ürtiker, morbiliform likenoid makülopapüler, purpurik, Eritem anüler santrifüj ve eritrodermi	Eritem anüler santrifüj ve büllöz eritem	%80'i ekzamatöz tip, %20'si likenifiye/eksfoliatif dermatit
Diğer yan etkiler	Agranülositoz, lökopeni, oküler toksisite, bulantı ve kusma	Methemoglobinemi, EKG değişiklikleri, kardiyomyopati, kas zayıflığı, ataksi, mani, epilepsi, oküler toksisite	Baş ağrısı, baş dönmesi, toksik psikoz, bulantı, kusma, aplastik anemi, oküler toksisite
İlaç etkileşimleri	Aurotioglucose, yükselmiş digoksin düzeyi	Aurotioglucose, simetidine ve D-penicilamine	Aurotioglucose (kinakrin gibi kan diskrazilerine adidif etki)

EKG: elektrokardiyogram

+ : düşük risk,

++++ : yüksek risk

## Çocuklarda Antimalaryellerin Kullanımı

Her ne kadar belgelenmiş hasta sayısı az olsa da hidroksiklorokin ve klorokin dermatomiyozit, lupus profundus, Brocq'un psödopeladi, morfea, porfirya kutane tarda tanısı konulan çocuklarda başarı ile kullanılmıştır. Yapılan bir araştırmada malarya profilaksisi nedeniyle %77'si klorokin kullanan çocuk hastalar yan etkiler ve komplikasyonlar yönünden izlenmişler ve hastalarda baş ağrısı, bulantı ve uykuya eğilim tespit edilmiş ancak bu yan etkiler nedeniyle hastaların hiçbirinde tedavinin sonlandırılmasına gerek kalmadığı bildirilmiştir.<sup>42</sup> Diğer çalışmalarda da genel olarak tedavinin yan etkilerinin dozla ilişkili olduğu ve sıklıkla bulantı, kusma görüldüğü belirtilmektedir. Daha az sıklıkta ise pruritus, aşırı terleme ve baş ağrısı görülmektedir. En ciddi iki yan etki ise aşırı dozdan dolayı oluşan kardiyak arreste sekonder fatal toksisite ve retinal toksisitedir. Antimalaryellerin güvenilirlik profilli çocuklarda ve yetişkinlerde aynıdır.<sup>1,2,43</sup>

## Gebelikte Antimalaryel Kullanımları

Antimalaryeller FDA tarafından C kategorisinde sınıflandırılmışlardır. Bu hayvanlarda yapılan çalışmalarda teratojenik ya da embriyosidal etkiler gösterildiği, fakat insanlar için veri olmadığı anlamına gelmektedir. Her 3 ajan da plasentayı geçer, fakat doğumsal defektler sadece kinakrin ve klorokin için tanımlanmıştır. Kinakrin için renal agenez ve hidrosefali olan tek bir olgu bildirimidir mevcuttur. Klorokin ile yapılan malarya profilaksisinde ise konjenital körlük, sağırılık ve fetal malformasyonlar gelişen sporadik olgular sunulmuştur. Hidroksiklorokinin farmakokinetiği bu ilacın stabil seviyelere günlük kullanımla 6 ay sonra ulaştığı ve ilacın kesilmesinden sonra yarı ömrünün 8 hafta olduğunu göstermiştir. Bu ilacın bazı dokularda yıllar boyunca birikip kaldığı gösterilmiştir. Yani gebelik birkaç yıl önceden planlanmadığı takdirde fetus, hidroksiklorokin ve metabolitlerine maruz kalacaktır. Gebeliğin olabilecek en erken döneminde hidroksiklorokin kesilse bile, bu fetal dokuyu ilaç birikiminden korumak için oldukça geçtir. Lupus hastalarında antimalaryellerin kesilmesi artmış alevlenme ve istenmeyen fetal komplikasyonlar ile birlikte. Bu nedenle tedavi devamlılığı veya sonlandırılması iyi değerlendirilmelidir. Günümüzde lupuslu gebelerde, hastalığın alevlenmesinin bebekte olası risklere yol açabilmesi nedeniyle hidroksiklorokin kullanımına devam edilmesinin güvenli olacağı yönünde konsensus kararı mevcuttur.<sup>1,2</sup>

## İlaç Etkileşimleri

Antimalaryellerin çok az ilaçla etkileşimleri vardır. D-penisilamin konsantrasyonları klorokin tedavisi sırasında 1/3 oranında artar. 600 mg'lık tek doz klorokin alan gönüllülere verilen 400 mg dozundaki simetidin atılımını %50'den fazla azalttığı gösterilmiştir. Hidroksiklorokin ve klorokin adidif etkilerinden dolayı birlikte alınmamalıdır.

## Tedavi ve İzlem Kılavuzları<sup>1,44</sup>

Güvenlik profili ile hidroksiklorokin ilk seçenек antimalaryeldir. Klorokin sadece hidroksiklorokinin maksimal terapötik etkisinin görülmesi için 6 ay beklenemeyecek olan, şiddetli kutanöz lupusta önerilir. Klorokin sadece 1 ayda etkili olur. Kinakrin 4-6 haftada etkiler, retinal toksisitesi yoktur ve diğer klorokin derivelerini alamayan hastalarda endikedir. Hidroksiklorokin için önerilen günlük doz 5 mg/kg/gün olup, günlük 6.5 mg/kg veya 400 mg/gün dozu aşmamalıdır. İyileşme sağlandıktan sonra veya 2 yıllık tedaviden sonra idame doz 200 mg/gün'e düşürülebilir. Düşük dozlarda relapslar sık olduğu için her 3-6 ayda % 25'lik azaltmalarla doz

düşürmek gerekli olabilir ve sonuçta hastalığı kontrol edebilmek için haftalık tedaviye geçilir. Eğer hastada bir yan etki gelişirse, ilacın 72 saat için kesilmesi ve sonrasında tekrar orijinal dozun % 50'si ile başlanması önerilmektedir. Eğer daha düşük dozlar iyi tolere ediliyorsa birkaç hafta içinde tam doza çıkılır. Eğer deri döküntüsü ürtikeryel ya da likenoid ise ilaç kesilmelidir.

Literatürde malarya profilaksisi nedeniyle kinakrin kullanan 58 askerde aplastik anemi geliştiği ve bundan birkaç ay öncesinde liken planus benzeri döküntü geliştiği bildirilmiştir.<sup>1,14</sup>

Kinakrin sıklıkla 100 mg/gün dozunda verilir. Hastaların 1/3'ünde derinin sarı diskolarasyonu görülebilir. Fakat bu esmer hastalarda daha az belirgindir. Kinakrin tedaviye tam yanıt vermeyen hastalarda diğer antimalaryellerle kombine edilebilir. Bu, retinal toksisite riskini artırmaz. Bir antimalaryele olan duyarlılık diğerinin kullanımını engellemez.

Tablo 5. Antimalaryal İlaç İzlem Kılavuzu<sup>1,45</sup>

Antimalaryal	Başlangıç	Takip
Kinakrin	<ul style="list-style-type: none"> <li>● göz muayenesi</li> <li>● tam kan sayımı, kc.fonk. testleri, üre/kreatinin</li> <li>● G6PD bakışı,</li> <li>● 24 saatlik idrarda porfirin bakışı</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 3 ay boyunca ayda bir tam kan sayımı, sonra 4-6 ayda bir</li> <li>● başlangıç bulguları normal değilse kc.fonk. testleri, üre kreatinin oranı izlemine devam</li> <li>● muhtemel bir psikoz için davranışları kontrol et</li> </ul>
Klorokin	Yukarıdaki gibi sadece çocuklarda başlangıç EKG'si alınmalıdır	<ul style="list-style-type: none"> <li>● yıllık göz muayenesi, (doz &lt; 3 mg/kg, &lt; 10 yıl kullanım ve normal böbrek durumunda), 6 ayda bir göz muayenesi (doz &gt; 3 mg/kg ve &gt; 10 yıl kullanım)</li> <li>● çocuklarda 6-12 haftada bir, serum düzeyleri ölçülmeli (max.konsantrasyon aralığı 250-280 mikro gr/l)</li> </ul>
Hidroksiklorokin	Yukarıdaki gibi	<ul style="list-style-type: none"> <li>● yıllık göz muayenesi (&lt; 6.5 mg/kg ve &lt; 7 yıl) daha yüksek doz ve 7 yıl kullanım için 6 ayda bir göz muayenesi</li> <li>● çocuklarda 6-12 haftada bir serum düzeyi ölçümü (370-470 mikro gr/l emniyet aralığı)</li> </ul>

Oftalmolojik muayene görme keskinliğinin değerlendirilmesini, renk görmesinin değerlendirilmesini, korneal muayeneyi içermelidir.

Laboratuvar incelemeleri tam kan sayımı, glukaz 6 fosfat dehidrogenaz taraması, karaciğer ve böbrek fonksiyonları için biyokimya profilini içermelidir. Eğer endikasyonu var ise spot (rastgele) ya da 24 saatlik üriner porfirin taraması yapılmalıdır.

## İzlem

- Klorokini 3 mg/kg/gün dozundan fazla alanlarda ya da 10 yıldan uzun süre kullanan ve renal fonksiyonu normal olan hastalarda göz muayenesi 6 ayda bir, 3 mg/kg/gün dozundan az alan ve renal fonksiyonu normal olan hastalarda yılda bir göz muayenesi önerilmektedir.
- Hidroksiklorokin dozu 6.5 mg/kg/gün'den az olan ya da 7 yıldan az tedavi süresi olan hastalarda retinal pigment değişikliklerini, görme alanı ve keskinliğini değerlendirmek için yıllık göz muayenesi önerilmektedir. Eğer bu dozdan fazla ilaç kullanımı varsa veya tedavi süresi 7 yıldan fazla ise , daha sık oküler inceleme önerilmektedir.
- Herhangi bir retinal toksisite belirtisi var ise antimalaryel tedavi kesilmelidir.

## Çocuklar

Bazal incelemede sayılan diğer çalışmalara EKG de eklenmelidir. Takip sırasında daha sık izlem gereklidir. Çünkü kümülatif dozun ya da tedavi sürelerinin sınırları henüz belirlenmemiştir.

- Her 3–6 ayda bir oftalmolojik muayene
- 6 ve 12. haftalarda serum antimalaryel seviyeleri (güvenli maksimum serum konsantrasyonları; klorokin için 250–280 µg/l ve hidroksiklorokin için 370 – 470 µg/l)
- 3 ay boyunca her ay kan sayımı, sonrasında her 4–6 ayda bir tam kan sayımı
- Her 4–6 ayda bir karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri önerilmektedir.

## Antimalaryellerin Dikkatli Kullanılması Gereken Durumlar;

- Tedavi edilmemiş bipolar bozukluğu olan hastalar
- Tekrarlayan amfetamin kullanımlarında
- Epilepsisi olan hastalarda normal dozun %25 veya %50'si ile başlanıp, doz yavaş yavaş artırılabilir.
- Bozulmuş renal ve hepatik fonksiyonları olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır.
- Daha önceden retinopatisi olan hastalarda ilaç kullanımından kaçınılmalıdır.<sup>1</sup>

## Kaynaklar

- 1- Trehan M. The use of antimalarials in dermatology. *J Dermatol Treat* 2000; 11: 185-194.
- 2- Van Beek MJ, Piette WW. Antimalarials. *Dermatol Clin* 2001; 19: 147- 160.
- 3- Bennett ML. Antimalarials in dermatology. *Curr Probl Dermatol* 2000; 257-259.
- 4- Kinsley-Scott TR, Norton SA. Useful plants of dermatology. VII: Cinchona and antimalarials. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 499-502.
- 5- Wallace D. The history of antimalarials. *Lupus* 1999; 5: 2-3.
- 6- Wolf R, Wolf D, Ruocco V. Antimalarials unapproved uses or indications. *Clin Dermatol* 2000; 18: 17-35.
- 7- Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB. Smoking interferes with efficacy of antimalarial therapy in cutaneous lupus. *J Rheumatol* 1998; 25: 1716-1719.
- 8- Schein JR. Cigarette smoking and clinically significant drug interactions. *Ann Pharmacol* 1995; 29: 1139-1147.
- 9- Lardet D, Martin S, Truchetet F, Cuny JF, Virion JM, Schmutz JL. Effect of smoking on the effectiveness of antimalarial drugs for cutaneous lesions of patients with lupus: assessment in a prospective study. *Rev Med Interne* 2004; 25: 786-791.
- 10- Jewell ML, McCauliffe DP. Patients with cutaneous lupus erythematosus who smoke are less responsive to antimalarial treatment. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 983-987.
- 11- Griffin JP. Drug interactions with antimalarial agents. *Adverse Drug Reac Toxicol Rev* 1999; 18: 25-43.
- 12- Easterbrook M. Is corneal deposition of antimalarial any indication of retinal toxicity? *Can J Ophthalmol* 1990; 25: 249-251.
- 13- Easterbrook M. The ocular safety of hydroxychloroquine. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 23: 62-67.
- 14- Callen JP, Camisa C. Antimalarial agents. Ed. Wolverton SE. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy'de*. Philadelphia, WB Saunders Company, 2001; 251 -268.
- 15- Swanbeck G. Aminoquinolines. *Dermatology in General Medicine'de*. Eds. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, 5. Baski. New York, McGraw- Hill, 1999: 2294-2297.
- 16- Pramatarov K Vassileva S. Synthetic antimalarial drugs in the therapy of skin diseases. *Drug Therapy in Dermatology'de*. Ed. Milikan LE. New York, Marcel Dekker Incorporated, 2000; 146-159.
- 17- Wang C, Forin PR, Li Y ve ark. Discontinuation of antimalarial drugs in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999; 26: 808- 815.
- 18- Motten AG, Martinez LJ, Holt N, Sik RH, Reszka K, Chignell CF, Tonnesen HH, Roberts JE. Photophysical studies on antimalarial drugs. *Photochem Photobiol* 1999; 69: 282-287.
- 19- Wallace DJ. The use of chloroquine and hydroxychloroquine for non-infectious conditions other than rheumatoid arthritis or lupus: A critical review. *Lupus* 1996; 5: 59-64.
- 20- Jones E, Callen J. Hydroxychloroquine is effective therapy for control of cutaneous sarcoidal granulomas. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 487-489.
- 21- Zic JA, Horowitz DH, Arzubaga C ve ark. Treatment of cutaneous sarcoidosis with chloroquine: review of the literature. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1034-1040.
- 22- Petersen CS, Thomsen K. High-dose hydroxychloroquine treatment of porphyria cutanea tarda. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 614-619.
- 23- Taylor WR, White NJ. Antimalarial drug toxicity: a review. *Drug Saf* 2004; 27: 25-61.
- 24- Johansen PB, Gran JT. Ototoxicity due to hydroxychloroquine: report of two cases. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 472-474.
- 25- van Beek MJ, Piette WW. Antimalarials. *Dermatol Therapy* 2001; 14: 143-153.
- 26- Wallace DJ. Antimalarial drugs. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 243-263.
- 27- Patel Purvisha, Werth V. Cutaneous lupus erythematosus: a review. *Dermatol Clin* 2002; 20: 373-385.
- 28- Becerra- Cunat JL, Coll-Canti J, Gelpi-Mantius E, Ferrar- Avelll X, Lozano-Sanchez M ve ark. Chloroquine-induced myopathy and neuropathy: progressive tetraparesis with areflexia that simulates a polyradiculoneuropathy. Two case reports. *Rev Neurol* 2003; 36: 523-526. (Abstract)
- 29- Millard TP, Kirk A, Ratnavel R. Cutaneous hyperpigmentation during therapy with hydroxychloroquine. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 92-93.
- 30- Pelle MT, Callen JP. Adverse cutaneous reactions to hydroxychloroquine are more common in patients with dermatomyositis than in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1231-1233.
- 31- Mc Cauliffe DP. Cutaneous lupus erythematosus. *Semin Cutan Med Surg* 2001; 20: 14-26.
- 32- Werth V. Current treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Dermatol Online J* 2001; 7. [http:// dermatology.org/cdlib](http://dermatology.org/cdlib).
- 33- Dereure O. Drug- induced skin pigmentation. Epidemiology, diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 253-262.

- 34- Van Rieemsdijk MM, Klaauw MM, Heest JA, Reedeker FR, Ligthelm RJ, Herings RM, Stricker BH. Neuro-psychiatric effects of antimalarials. *Eur J Pharmacol* 1997; 52:1-6.
- 35- Meier CR, Wilcock K, Jick SS. The risk of severe depression psychosis or panic attacks with prophylactic antimalarials. *Drug Saf* 2004; 27: 203-213.
- 36- Bernstein HN. Ocular safety of Hydroxychloroquine. *Ann Ophthalmol* 1991; 23: 292-296.
- 37- Mavrikakis M, Papazoglou S, Sfikakis PP ve ark. Retinal toxicity in long term hydroxychloroquine treatment. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 187-189.
- 38- Portnoy JZ, Callen JP. Ophthalmologic aspects of chloroquine and hydroxychloroquine therapy. *Int J Dermatol* 1983; 22: 273-278.
- 39- Easterbrook M. An ophthalmological view on the efficacy and safety of chloroquine versus hydroxychloroquine. *J Rheumatol* 1999; 26: 1866-1868.
- 40- Vu BLL, Easterbrook M, Hovis JK. Detection of color vision defects in chloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 1999; 106: 1799-1804.
- 41- Cox NH, Paterson WD. Ocular toxicity of antimalarials in dermatology: a survey of current practice. *Br J Dermatol* 1994; 131: 878-882.
- 42- Albright TA, Binns HJ, Katz BZ. Side effects of and compliance with malaria prophylaxis in children. *J Travel Med* 2002; 9: 289-292.
- 43- Ziering CL, Rabinowitz LG, Esterly NB. Antimalarials for children. Indications, toxicities and guidelines. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 267-270.
- 44- Levy GD, Munz SJ, Paschal J ve ark. Incidence of hydroxychloroquine retinopathy in 1207 patients in a large multicenter outpatient practice. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1482-1486.
- 45- Easterbrook M. Current concepts in monitoring patients on antimalarials. *Aust NZJ Ophthalmol* 1998; 26: 101-103.

## DAPSON

Ahmet Metin, Necmettin Akdeniz, Ömer Çalka

Dapson 1940'lardan beri başta lepra tedavisinde olmak üzere antibakteriyel amaçla, son yıllarda da anti-protozoon etkinliğiyle sıtma, toksoplazma ve Pneumocystis carinii enfeksiyonlarında kullanılan bir ilaçtır.<sup>1-4</sup> 1950'li yılların başından beri birçoğunda henüz kullanım izni bulunmayan enfeksiyonsuz inflamatuvar hastalıklarda da etkin olduğu görülmüş ve çoğu deri hastalıkları olmak üzere kullanım alanı genişlemiştir.<sup>5-8</sup> Dapson başta dermatitis herpetiformis olmak üzere hastalıkların bir kısmında hızlı ve belirgin bir etki ile tedavinin ilk seçeneğini oluşturmaktadır.<sup>9-11</sup> Günümüzde çoğunluğunu dermatologların oluşturduğu birçok hekim tarafından antibiyotik etkinliğinden daha çok antinflamatuar ve immünsupresif etki amacıyla kullanılmaktadır. Hekimin dapson kullanırken ilacın farmakolojisini, etki mekanizmalarını ve yan etkilerini bilmesi tedavi başarısını en üst düzeye çıkarırken, görülmesi mümkün yan etkileri de mümkün olduğunca azaltacaktır.

### Tarihçe

Sulfonamidler ve dapson 1908 yılında tıbbi amaçtan öte, kumaş fabrikalarında boya maddesi olarak kullanılmak amacıyla kömür katranındaki P-Nitrotiyofenolden sentez edilmiştir. Sulfonların kaşifi Almanya'nın Freiburg Üniversitesi'nden kimyager Profesör Emil Fromm'dur. 1933 yılından itibaren tıbbi amaçla kullanılmaya başlanmış olan dapsonun anti-streptokokal bir antibiyotik olarak diğer sulfonamidlerle birlikte klinik testleri de yapılmıştır.<sup>12</sup> Sentezleri çok daha önce gerçekleşmesine karşın sulfonamidlerin antibakteriyel etkinlikleri Gerhard Domagk tarafından 1930'ların sonlarına doğru tanımlanmış ve bu nedenle Nobel ödülüne layık bulunmuştur.<sup>13</sup> İnsanda ilk tıbbi kullanım amacı da streptokok ve gonore enfeksiyonları olmuştur.

DeneySEL çalışmalarla 1941 yılında dapsonun önce tüberküloz, ardından da lepra hastalığında etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>14</sup> 1945 yılında lepra hastalığının tedavisinde parenteral, 1949 yılında da oral kullanılan dapson halen tedavinin ilk basamağını oluşturmaktadır.<sup>15</sup>

Costello 1947 yılı içerisinde sulfonlardan sulfapiridin'in dermatitis herpetiformis tedavisinde başarıyla kullanımını bildirmiş ve bu bildiri çok sayıda sulfonamidin dermatitis herpetiformis tedavisinde araştırılmasını sağlamıştır.<sup>16</sup> Dermatitis herpetiformiste dapsonu ilk kez 1950 yılında Esteves ve Brando kullanmış, Kruizinga ve Hamminga ile Leonard ve Fry tarafından kullanımı yeniden tanımlanmıştır.<sup>16,17</sup> Subkorneal püstüler dermatoz tedavisinde sulfonları ilk kez 1956 yılında Sneddon ve Wilkinson kullanmıştır.<sup>14</sup> O zamandan beri bu ender rastlanan hastalığın tedavisinde sulfonlar ilk seçenek ilaç olmuştur. Araştırmacılar 1950'li yıllarda sulfonlarla tedavi edilen lepra hastalarında akne vulgarisin de düzeldiğini gözlemişlerdir.<sup>14</sup> Bu bildiriler çok sayıda araştırmacıyı püstül, vezikül ve bül oluşumuyla seyreden diğer hastalıklarda da dapson kullanmaya yöneltmiş, dapson ve sulfonlar birçok dermatolojik ve sistemik hastalığın tedavisinde kullanılmıştır.



## Farmakoloji

### Kimyasal yapısı

Dapson yapısal bakımdan sulfonların en basiti olup, diğerleri gibi iki karbon atomuna bağlı kükürt atomu bulundurulur.<sup>14</sup> Kimyasal yapısı 4,4'-diamino-difenil sulfon adı verilen aromatik bir amindir. Kokusuz ve suda çözünmeyen beyaz pudra halinde üretilen dapson alkolde kolaylıkla erir. Işıkla temas edince koyulaşmasına rağmen kimyasal değişikliğe uğramaz. Diasone ve diasetil dapson sindirim kanalında dapsona dönüşen, suda daha fazla çözünen türevlerdir.<sup>18</sup>

### Emilim / Biyoyararlanım

Dapson yağda çözünen bir bileşik olup dokulara ve hücre içerisine iyi geçiş gösterir. Suda iyi çözünmeyen yapısı nedeniyle biyoyararlanımı ve damardan kullanımı uygun değildir. Tabletlerinin ince bağırsaktan emilimi kolay ve hızlı olup oral kullanımda biyoyararlanım %86'nın üzerindedir. Antiasitlere birlikte alımı emilimi azaltacağından dapsonla antiasit kullanımı arasında en az 2 saat bulunması gerekir. Dapsonun diğer sulfonamidlerden daha fazla etkili olması da muhtemelen bağırsaktan emilimi ve hücrelere geçişinin iyi olmasıyla ilişkilidir. Alınan tek dozun yaklaşık %70-80'i emilir. Bağırsaklardan emilimin yarılanma ömrü yaklaşık 1 saattir.<sup>16</sup> Oral tek doz 100 mg dapsonun 24 saat sonraki serum konsantrasyonu 0.4 ile 1.2 mg/L arasında değişir. Sağlıklı gönüllülerde 100 mg dapson alımını takiben 0.5 ile 4 saat içerisinde ulaşılan serum pik konsantrasyonlarının 1.10 ile 2.33 mg/L arasında değiştiği görülmüştür.<sup>14</sup> Günlük 100 mg dapsonla 6-28. günde ulaşılan kararlı tedavi plazma konsantrasyonu 1.82-1.95 mmol/L'dür.<sup>16</sup> Lepra hastalığında etkili serum konsantrasyonun 0.5 ile 5 mg/L arasında değişmesine karşın, dermatitis herpetiformis hastalarının hepsine etkili olacağı kabul edilen özel bir seviye bildirilmemiştir.<sup>14,16</sup> Ağır lepra hastalarında emilim azalırken, dermatitis herpetiformisli hastalarda semptomatik bir bağırsak tutulumu olsun ya da olmasın dapson emilim bozukluğu olmaz.<sup>14,16</sup>

Dapsonun çocuklardaki farmakokinetiği erişkinlerle aynı olup erişkinlerde 100 mg/gün ile erişilen pik konsantrasyonuna günlük 2 mg/kg veya haftalık 4mg/kg dozda verilen ilaçlarla erişilebilir.<sup>19</sup>

### Dağılım

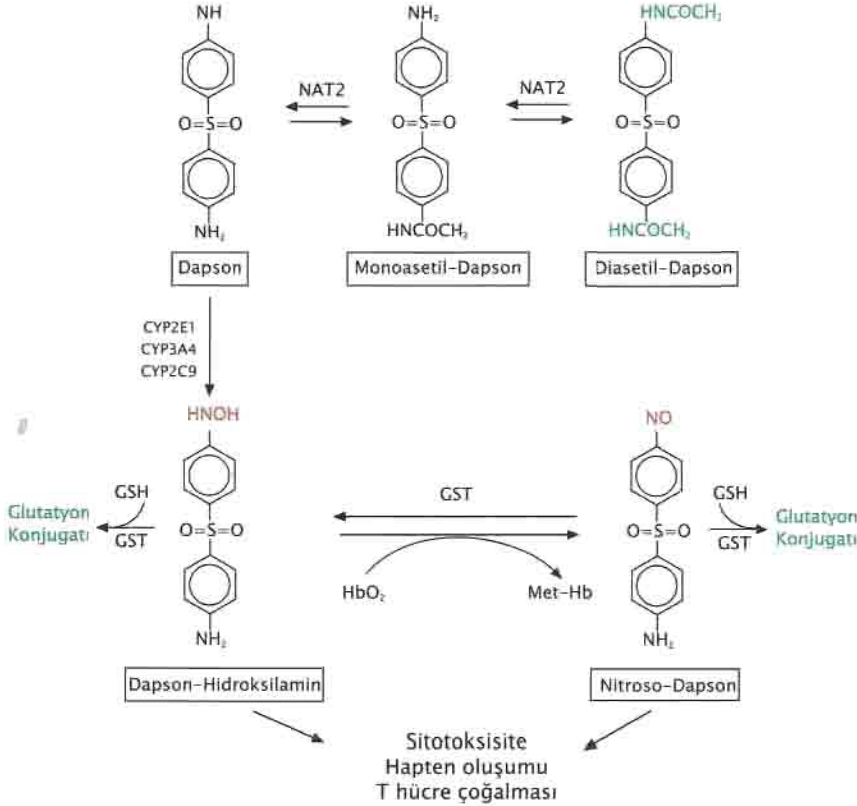
Dapsonun kendisi yaklaşık %70 oranında, monoasetil metaboliti ise tamama yakın oranda proteinlere bağlanarak taşınır. İlaç vücut sıvılarıyla tüm organlara kolayca dağılır ancak özellikle deri, kas, karaciğer, böbrekler ve eritrositlerde tutulur. Bu dokularda tedavi sonlandırıldıktan sonraki 3 hafta boyunca saptanabilir. Kan-beyin bariyerini ve plasentayı geçebilen dapson süte de salınabilir.<sup>13,14,16,18,20</sup>

### Metabolizma

Dapson sindirim kanalından emildikten sonra portal dolaşımla asetilasyon veya N-hidroksilasyon yöntemleriyle metabolize olacağı karaciğere gelir. Burada sitokrom P-450 enzim sistemleriyle (büyük oranda CYP2E1, ayrıca CYP2C9, CYP3A4) gerçekleşen N-hidroksilasyon sonrası potansiyel toksik özellik taşıyan hidroksilamin metabolitine dönüşürken karaciğer ve eritrositlerdeki N-asetil transferaz tarafından yürütülen asetilasyon

sonrasında, toksik etkinlik taşımadığı sanılan monoasetil ve diasetil dapson metabolitleri üretilir (Şekil 1).<sup>14,16</sup> Asetilasyon kişiler arasında belirgin bir farklılık gösterir ancak bunun toksisite üzerinde etkisi tartışmalıdır. Asetilasyon geri dönüşümü, deasetilasyonu ise hızlı olduğu için asetilatörük durumunun etkinlik, toksisite ya da atılım üzerine etkisinin olmayacağı kabul edilir.<sup>16</sup>

Hidroksilasyon beyaz ırkta on kata varan ve yaşla azalan belirgin bir farklılık gösterir.<sup>14</sup> Dapsonla ilişkili methemoglobinemi ve hemolitik anemiye de içeren hematolojik yan etkilerden hidroksilamin metaboliti sorumludur.<sup>14,16</sup> Yavaş asetilatörler aynı zamanda hızlı hidroksilatör oldukları için dapsonun toksik etkilerinden sorumludurlar.



Şekil 1: Dapson metabolizması ve metabolitleri NAT = N-asetil Transferaz, CYP = Sitokrom-P450, GHS = İndirgenmiş Gutatyon, GST = S-Transferaz HbO<sub>2</sub> = Oksi Hemoglobin, Met-Hb=Methemoglobin Atılım

Dapson ve metabolitleri karaciğerde glukuronidlerle birleşip suda çözünür hale gelir ve başlıca glukronid ve sulfamatlar olarak yaklaşık %85-90 oranında böbrekler aracılığıyla idrara; %10 oranında da karaciğer ile safraya atılır.<sup>14</sup> Alınan tek doz dapsonun yaklaşık %50'si ilk 24-30 saat içerisinde vücuttan atılır. Bireyler arasındaki metabolizma farklılığına bağlı olarak bu süre 14 ile 83 saat arasında değişebilir.<sup>14,16</sup> Bu uzun süreli eliminasyon ömrü, ilacın enterohepatik siklusa girmesi ve dapsonun % 70-90 oranında, ana metaboliti monoasetil dapsonun da %99'a varan oranlarda proteinlere bağlanma özelliğiyle ilişkilidir. İlaç kesildikten sonra 35 güne kadar uzayan sürede dolaşımda saptanabilir.<sup>18</sup> Glukuronidlerin renal tübüllerden emilimini artıran probenesid, dapson klirensini

azaltırken; rifampisin ise klirensi artırır.<sup>16</sup> Dapson tedavisi alan hastalarda oral aktif kömür kullanıldığında safrayla birlikte enterohepatik siklusa giren dapson atılımı da artacağından ilacın yarılanma ömrü beş kat azalabilir.<sup>16</sup> Karaciğer yetmezliği olan hastalarda dapson kullanımı araştırılmış, sirozlu hastalarda dapson doz ayarlamasını gerektirmeyen küçük metabolizma değişikliklerinin olduğu görülmüştür.<sup>21</sup> Böbrek yetmezliği olan hastalarda dapson kullanımı iyi araştırılmamıştır.<sup>16</sup>

## Etki Mekanizması

### Antimikrobiyal Etkinlik

Dapson bir antibiyotik olarak bakteri ve protozoonlar (Tokso plazma ve Pneumosistitis carinii infeksiyonu) üzerinde sulfonamidlerle aynı etki mekanizmasını kullanır ve dihidropteroat sentezinin aktif bölgesi için paraaminobenzoatla (PABA) yarışmaya girerek dihidrofolik asit sentezini inhibe eder. Sonuçta endojen folik asit sentezine bağımlı olan mikroorganizmaların büyümesini baskılar.<sup>13,14,16,18</sup> PABA ile birlikte verilmesi dapsonun etkisini azaltırken toksik etkilerini değiştirmez.<sup>18</sup>

### Antinflatuar Etkinlik

Dapson genellikle deride nötrofil ağırlıklı PNL infiltrasyonu ile seyreden ve bir kısmı otoimmün karakter taşıyan hastalıkların tedavisinde oldukça etkilidir.<sup>13,14,16,18</sup> Dapsonla iyi tedavi edilen bu hastalıklarda deriye nötrofil infiltrasyonu belirgin derecede azalmaktadır. İlacın antibakteriyel ve antiprotozoon etkisinin folik asit yolundaki baskıyla gerçekleştiği ortaya konmasına karşın inflamatuvar hastalıklardaki etkinliğinin nasıl gerçekleştiği iyi anlaşılamamıştır.<sup>14-16,22</sup> Antibakteriyel mekanizmalarla ilişkisi bulunmayan antinflatuar etkinliğin genelde nötrofil kemotaksisinin baskılanması ve/veya kemotaktik sinyallere karşı nötrofil yanıtının azalması sonucunda olduğu kabul edilmektedir. Nötrofillerin kendisi ya da fonksiyonları üzerindeki etkileşimine rağmen ilaç alanlarda fırsatçı infeksiyon riskinde artış bulunmayışı bu etkinin nispeten seçici olduğunu düşündürmüştür, araştırmalarda dapsonun nötrofil fonksiyonlarını baskılanması yanında kemoatraktan üretimini de engelleyebildiği gösterilmiştir.<sup>16</sup>

### Nötrofil Fonksiyonlarını Bozma

Dapson nötrofil kemotaksisini çeşitli yollarla engeller. İnflatuar bir olayda öncelikle kemoatraktanların üretimi gerekir. Schmidt ve arkadaşları dapsonun büllöz pemfigoidde patojenik antikörlere maruz kalan keratinositlerden salınan ve kemotaktik bir ajan olan IL-8'in salınımını inhibe ettiğini göstermiştir.<sup>22</sup> Bu araştırmacılar IL-8 ve mRNA düzeylerinde değişme saptayamadıklarından dapsonun etkinliğinin posttransizyonel olacağını yorumlamışlardır. Bu etkiyi araştıran invivo çalışmalar ise henüz yapılmamıştır.

Kemoatraktanlar yada bazı yerel sinyallerin yapıldıktan sonra nötrofillere tutunması, nötrofillerin de bunlara yanıt verme yeteneğinde olması gerekir. Çeşitli çalışmalar dapsonun hem sinyallerin nötrofile tutunmasını azalttığını hem de nötrofil kemotaksisini bozduğunu göstermiştir.<sup>13,16,24,25</sup> Lökotrien B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>), lipoksijenaz-5 ailesi inflamatuvar mediyatörlerinde yapılan bir kemoatraktanıdır. Dapsonun, LTB<sub>4</sub>-nötrofil etkileşimini inhibe ettiği gösterilmiştir. Dapson nötrofillerin LTB<sub>4</sub>'e bağlanmasını ve kemotaksisini inhibe eder.<sup>16,26</sup>

Nötrofillerin inflamasyon sinyallerine duyarlandıktan sonra dokulardaki inflamasyon alanını belirlemeleri ve oraya hareket etmeleri gerekir. İlk çalışmalarda nötrofil kemotaksinde dapsonla ilişkili bir inhibisyonu gösterilememişse de, van Rensburg ve arkadaşları 1982 yılında dapsonla nötrofillerde, bakteriyel bir peptid analogu kemoatraktan olan "N-formil-metiyonil-lösil-fenilalanine" (FMLF) karşı seçici inhibisyon oluştuğunu bildirmişlerdir.<sup>16,27,28</sup>

Benzer bir inhibisyon da direkt antikorlarla ilişkili olacak şekilde Thuong-Nguyen ve arkadaşları tarafından ortaya konmuştur.<sup>29</sup> Booth ve arkadaşları ile Debol ve arkadaşları dapsonun IgA veya IgG ile kaplı bazal membranlarda inflame dokulara diapedez için gereken bir adım olan integrinlerle ilişkili endotele tutunmayı baskılayarak nötrofillerin hareketini engellediğini göstermiştir.<sup>24,30</sup> Bu invitro çalışmalar dapsonun toksik mekanizmalardan ayrı olarak, CD11b'nin CD18 ile non-kovalent birlikteliği sonucu gelişen bir sinyali baskıladığını göstermiştir. CD11b /CD18 çifti normalde nötrofillerin vasküler alandan hasarın oluştuğu bir alana hareketini sağlayan G-proteine ikincil mesaj sistemini tetikler.<sup>34,30</sup> Modschiedler ve arkadaşları da dapsonun interferon-7 ile tedavi edilen deride nötrofillerin tutunmasını azalttığını göstermiştir.<sup>31</sup>

Nötrofiller inflamasyon bölgesinde toplanarak önce hızla hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), ardından da hipoklorik (HOCl) aside dönüşen süperoksit anyonunu üretirler.  $H_2O_2$ 'den, HOCl'ye dönüşüm eozinofil peroksidaz ve hem yapısı içeren nötrofil miyeloperoksidazı (MPO) tarafından gerçekleştirilir. HOCl nötrofillerce üretilen en toksik ve en güçlü oksidandır.<sup>32</sup> İnflamatuar olaylarda yapılan oksidanlar sadece bakterilerle mücadelede değil, aynı zamanda birçok hastalığıdaki doku hasarına iştirak ettikleri için çok önemlidirler. Büyük miktarlarda oksijen gerektiren bu işlemler nötrofiller saniyede 150 bakteriyi yok edecek miktarda asit üretirler.<sup>3,14</sup> Klor iyonlarının yokluğunda ya da  $H_2O_2$  fazlalığında miyeloperoksidaz inaktif yapıya dönüştürülür. Invitro çalışmalarda dapsonun MPO'a geri dönüşümlü bağlanarak enzimin aktif bölgesini değiştirdiği ve enzimi aktif olmayan bir yapıya (komponde II) dönüştürdüğü görülmüştür.<sup>13,14,36,37</sup> Bu etkinlik fagolizozom mikro çevrenin aksine tercihen yüksek pH'da belirginleştiğinden Bozeman ve arkadaşları dapsonun intertisyumdaki miyeloperoksidaz üzerine etkisinin büyük olacağını öne sürmüşlerdir.<sup>38</sup> Dapson MPO aracılığıyla oluşan HOCl yapımını ve sitotoksik etkiyi baskılar. Eozinofil peroksidazın dapson baskısına hassasiyeti MPO olandan daha fazladır.<sup>16,38</sup> Dapson bir taraftan nötrofil lizozomu enzimlerini baskılayarak, diğer taraftan lizozomları da stabilize eder. Ayrıca nötrofillerce üretilen reaktif oksijen ara ürünlerini temizlediği için antioksidan özellik de taşır.<sup>13,33-35</sup> Böylece oksijen kaynaklı toksik radikalleri doğrudan baskılayarak hücreleri nötrofil ve eozinofil aracılığıyla gerçekleşen hasarlardan korur.<sup>39</sup> Hastalarda deride halen yoğun ancak fonksiyonları bozulmuş nötrofillerin bulunması yerine bunların sayıca da azaldıkları görüldüğü için nötrofil fonksiyonları üzerindeki etkinliğin başlıca deride toplanmalarının engellenmesiyle oluştuğu ileri sürülmüştür.<sup>16</sup>

Sonuç olarak tüm bu verilere dayanarak dapsonun antiinflamatuvar etkinliği tam olarak bilinmemekle beraber etkinin nötrofil ve nötrofil ürünleri üzerinden gerçekleştiği söylenebilir. İlaç nötrofillerle birden fazla mekanizma üzerinden etkileşime girerek yine birden fazla nötrofil fonksiyonunu değiştirir. Bu durum farklı sebepleri bulunan birçok deri hastalığında ilacın neden ve nasıl etkili olduğunu da açıklamaktadır.

## Yan Etkiler

Dapson tedavisi sırasında bazıları klinik kullanımı oldukça sınırlayan çok sayıda yan etki ortaya çıkabilir. Bunlar başlıca doza bağlı farmakolojik yan etkiler ve dozdan bağımsız allerjik ya da idiyosenkratik yan etkiler olmak üzere iki ayrı başlık altında toplanabilir.<sup>13</sup>

Bunlar dapsonun sık görülen ve iyi bilinen ancak mekanizmaları her yönüyle açıklanamamış olan yan etkilerdir. Dapson sitokrom P-450 enzimleri, flavin monooksijenaz ve MPO aracılığıyla dapson-hidroksilamine metabolize olur (Şekil 1). Fatal agranülositoz, methemoglobinemi, hemoliz ve anemiyi içeren hematolojik yan etkilerden bu hidroksilamin metaboliti sorumludur. İlacın plazma konsantrasyonu 5 mg/L'nin altında bulunduğu yan etkilerin görülme riski oldukça azdır.<sup>14,41</sup> Lepra tedavisinde etkin ilaç plazma konsantrasyonunun 0.5-5 mg/L arasında değiştiği belirtilmesine karşın diğer hastalıklardaki oranları bilinmemektedir.<sup>14,41</sup>

## Hemolitik Anemi

Dapsona bağlı methemoglobinemi ve Heinz cisimcikleri oluşumuyla seyreden hemolitik anemi uzun zamanlardan beri bilinen ve bir dereceye kadar hemen tüm hastalarda görülen yan etkilerdir. Bununla birlikte hemolitik değişikliklerin derecesinde hastalar arası belirgin bir farklılık vardır. Hemolizin şiddeti hastanın yaşı ve ilacın miktarına paralel şekilde artar.<sup>42</sup>

Hemolize yatkın hastalarda dozla ilişki tarzda 100 mg dapson alımıyla bile belirginleşen yan etkiler görülebilir.<sup>16,43</sup> İn vitro çalışma gözlemlerinde dapsonun eritrositlere doğrudan toksik etki yapmaması ve hematolojik yan etkilerin kan dapson seviyeleriyle ilgisizliği, bu yan etkilerin güçlü oksidan ajanlar olan N-hidroksi metabolitleriyle geliştiği dolayısıyla serbest oksijen radikalleriyle ilişkili olduğu gerçeğini ortaya çıkarmıştır.<sup>14,16,43,44</sup>

Eritrositlerin oksidatif streslere direnci onların indirgenmiş glutatyon beslemesine ve heksoz monofosfat şantının oksidatif stresi tamir yeteneğine bağlıdır. Eritrositler yeni protein sentezleyemedikleri için zamanla oksidatif strese dirençleri azalır. Oksidatif hasarlar alyuvarlarda yapısal değişikliklerin oluşmasına yol açar. Bunlar vücut tarafından yaşlı hücreler olarak algılanır ve dalak tarafından dolaşımdan uzaklaştırılır.<sup>16,43</sup> Hidroksilamin ve okside olduğu nitrozo türevi alyuvarların hücre bütünlüğü için gerekli olan glutatyonu okside eder ve bu da membran bütünlüğünü tehdit ederek hemoliz oluşumuna yol açar (Şekil 2).<sup>18</sup> Bu dapson alan hastalarda başlangıçta görülen hemoglobin azalmasını açıklayabilir. Sonra kemik iliğinde yeni alyuvarların yapımını takiben görülen kısmi bir düzelme olur. Ancak yine de membrandaki yapısal değişiklikler sonucu ortaya çıkan eritrosit kırılabilirliğine bağlı olarak gelişen damar içi hemoliz bir dereceye kadar görülmeye devam eder. Glikoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği heksoz monofosfat şantını bozarak NADPH yapımını azaltır. Sonuçta dapsonun hidroksilamin metabolitlerinin yenilenmesi ve methemoglobin yapımı üzerindeki etkileri azalır, methemoglobinemiye hassasiyet azalırken glutatyon temininde bozulma oluştuğu için hemoliz oluşumu en az 2 kat artar.<sup>14,16,45</sup> Eritrositlerin, G6PD'yi ve heksoz monofosfat şantı inhibitörü olan epiandrosteronla muamelesi fare hücrelerinde N-hidroksi dapsonun hemolitik aktivitesine karşı duyarlanmada 2 kat artışa ve alyuvar glutatyonunda orta derecede azalmaya neden olmuştur.<sup>14,46,48</sup>

Hemolizi azaltmak için günlük alınan dapson miktarının 1,5 mg/kg'ı aşmamasına özen gösterilmeli, hemolizi artıracak ilaçlar beraberinde kullanılmamalıdır (Tablo 1). Bu amaçla dapson sağlıklı normal bireylerde 100 mg'dan, G6PD eksikliği olanlarda ise 50 mg'dan fazla verilmemelidir.<sup>47</sup> Diğer yandan lepra tedavisi amacıyla uzun süre, haftada 600 mg'dan fazla dapson alan G-6PD'yi eksik hastalarda belirgin bir hemolize rastlanılmamıştır.<sup>14</sup>



Oksijen radikalleri dapsonla ilişkili hemolitik anemiyle yakından ilgili olduğu için vitamin C ve E gibi antioksidanların bu yan etkileri engelleyebileceği düşünülmüştür.<sup>44</sup> 1984'de Kelly ve arkadaşları günlük 100 mg dapson alan hastalarda 3 ay süreyle verilen günlük 800 mg vitamin E'nin ilacın hemolitik etkilerinde düzelleme yapmadığını bildirmişlerdir.<sup>49</sup> Ancak yakın zamanlarda dermatitis herpetiformis tedavisi nedeniyle dapson kullanan hastalarda 4 hafta boyunca verilen günlük 800 IU vitamin E'nin dapsonla indüklenen hemolitik anemiye karşı kısmi koruyucu etkili olduğu saptanmış, vitamin C ise etkili bulunmamıştır.<sup>56</sup>

## Methemoglobinemi

Dapsonla ilişkili ikinci büyük hematolojik yan etki methemoglobinemidir. Methemoglobin hem molekülü demirinin, dapson-hidroksilamin metaboliti tarafından  $Fe^{+2}$  durumundan  $Fe^{+3}$  (ferrik) duruma okside olmasıyla meydana gelir (Şekil 2).<sup>13,16</sup> Alyuvarlarda gerçekleşen bu olayın geri dönüşümü için redükte glutatyon ve NADPH-bağımlı methemoglobin redüktaz enzimine ihtiyaç duyulur.<sup>13,16,43,50</sup> Ardından hidroksilamin bir başka oksihemoglobinle reaksiyona girer ve tekrarlayan redoks siklusu ile her bir hidroksilamin molekülü eritrositteki glutatyon bitene kadar süren ortalama 5 oksihemoglobin molekülünü okside eder. İnsan alyuvarlarındaki çalışmalarda hidroksilamine bağlı methemoglobin yapımıyla hidroksilaminden dapson ve amine dönüşüm arasında doğru bir ilişki bulunduğu görülmüştür. Karaciğerde hidroksilamine dönüşümle eritrositlerde amine indirgemeden oluşan bir siklusun varlığı ortaya konmuştur.<sup>13</sup> İlacın invivo kalıcılığını bu siklus belirlemektedir.<sup>13,51</sup> Methemoglobin oksijeni taşıyamaz ve normal kişilerdeki konsantrasyonu %30'u aştığında oksijen dağılımını bozar. Normal kişilerde günlük 100 mg dozda alınan dapsonla methemoglobin oranı genelde %15'i geçmez ve klinik bulgular oluşmaz. Methemoglobineminin klinik belirtilerinin görülmesi o kişinin toplam hemoglobini ve kardiyopulmoner rezervi ile yakından ilişkilidir. Toksik etkinin semptom ve bulguları laterji, baş ağrısı, dispne ve siyanozdur (Tablo 2).<sup>16,25</sup> Dudak ve parmak uçlarında izlenen siyanozdan hastadaki methemoglobinemin derecesini tahmin etmek mümkün değildir. Methemoglobinemin emilim spektrumu deoksijene hemoglobinin dalga boyu ile benzer olup deoksihemoglobin ile aynı klinik anlamı taşımadığı halde pulse oksimetre ölçümleri düşük bulunacaktır.<sup>53</sup> Dapson ayrıca eritrosit ömründe azalma ve methemoglobinemi sonucu artifaktal bir HbA1c azalması yapabilir.<sup>54</sup>

Çocuklarda yapılan bir çalışmada sitokrom B5 redüktaz yetmezliğinin methemoglobinemiye eğilim oluşturabileceği görülmüştür (Şekil 3).<sup>55</sup> Dapsona bağlı methemoglobinemiye düşük ve orta doz ilaçla tahammül iyidir ancak günlük 200 mg'ı aşan dozlarda ciddi problemler oluşmaya başlar.<sup>52</sup>

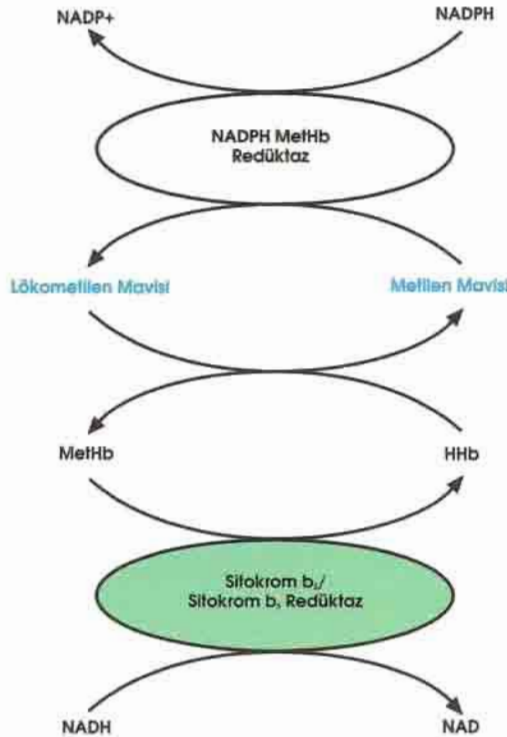
Karaciğerdeki oksidasyon sonucu gerçekleşen hidroksilamin metaboliti yapımını baskılayan simetidin, dapsonun yan etkilerini azaltır.<sup>57</sup> Yaklaşık üç ay süreyle verilen simetidin ile hemoliz ve methemoglobinde artış olmaksızın plazma dapson seviyesinde yükselme saptanmış; bu hastalarda rastlanan baş ağrısı ve laterji gibi yan etkilerin insidansında da belirgin bir azalma görülmüştür.<sup>16,58,59</sup> Simetidin methemoglobinemi gibi yan etkilere ikincil oluşan şikayetleri azaltmasıyla günlük 200 mg üzerinde dapson alan hastalarda tedaviye uyum artar.<sup>14</sup> Bu nedenle dozun artırılması gereken ancak hematolojik yan etkiler nedeniyle dapson doz artımı yapılamayan hastalara simetidin verilmesi önerilmektedir.<sup>16</sup>

Aşırı doza bağlı ağır methemoglobinemi ve methemoglobin redüktaz eksikliğinde günlük 3-5 mg/kg dozda oral veya 1-2 mg/kg dozda 5 dakika içerisinde damar yoluyla verilen ve 30-60 dk. içinde tekrarlanan metilen

mavisini methemoglobin seviyesinde azalma sağlar.<sup>60</sup> Gerekirse oral alım 4–6 saatte bir tekrarlanabilir. Metilen mavisini G6PD gerektiren bir indirgeme yolağında NADPH–bağımlı methemoglobin redüktaz aktivitesini uyararak etki eder (Şekil 3). G6PD enzimi eksik olgular metilen mavisine yanıt vermezler.<sup>16</sup>

Tablo 2. Methemoglobineminin Klinik Bulguları

MetHb (%)	Klinik Bulgular
<3 (normal)	Yok
3–15	Yok veya Kurşun grisi renk
15–30	Hafif bulgular: siyanoz (dudak, burun ve kulak loblarında), koyu renkli kan, halsizlik, sersemlik, baş ağrısı
30–50	Dispne, senkop, güçsüzlük, taşipne, taşikardi, pulse oksimetre arteriyel oksijen saturasyon bulguları
50–70	Ağır belirtiler: stupor, koma, konvülsiyon, solunum durması, disritmiler ve metabolik asidoz
>70	Ağır hipoksik bulgular, ölüm



Şekil 3: Methemoglobin–hemoglobin dönüşümü. Haymond S, Cariappa R, Eby CS, Scott MG. Laboratory assessment of oxygenation in methemoglobinemia. Clin Chemistry 2005; 51(2): 434–444



Dapsonun idyosenkrazik yan etki mekanizmaları, farmakolojik yan etki mekanizmalarından daha az anlaşılıştır. Bunlar dozdan bağımsız ve önceden tahmin edilemez şekilde ortaya çıkarlar.

## Agranülositoz

Dapsonla oluşan en önemli idyosenkrazik yan etkilerden biri de muhtemelen immün durum, malnutrisyon ve etnik köken gibi faktörlerle belirlenen agranülositozdur.<sup>13,14,16,61,62</sup> Mekanizması tam açıklanamayan bu yan etki için birkaç hipotez ileri sürülmüştür.<sup>13,16</sup>

Bunlardan ilki eritrositlerle ilişkilidir. Dapsonun hidroksilamin metabolitinin eritrositler tarafından temizlendiği bilinmektedir. Hidroksilamin metabolitlerine maruz kalan eritrositler tekrar tekrar temizlenmesine karşın invitro ortamda hala mononükleer hücreleri öldürmeye yetecek konsantrasyonda metabolit taşımaya devam ederler.<sup>13</sup> Coleman bu sitotoksik metabolitin eritrositlerce kemik iliğine taşınarak burada nötrofil öncülerine kovalent bağlarla bağlandığı, ardından gelişen bir immün yanıtla bu öncü hücrelerin harap edildiği görüşündedir.<sup>62</sup> Diğer bir hipoteze göre agranülositozun nedeni kemik iliğindeki nötrofil öncülerinde bulunan MPO enzimince gerçekleştirilen yerel hidroksilamin üretimidir. Ancak bu mekanizmanın kemik iliğinde belirgin bir toksik etki yapması pek mümkün görünmemektedir.<sup>16</sup>

Akla en yakın bir diğer açıklama dapsonun nötrofil öncülerinde apoptozu indüklemesidir. Nötrofil düzenleyici sistem içerisindeki birkaç önemli ikincil mesajcıdan biri de G-protein çiftleridir. Dapson doğrudan bir toksin gibi davranmaktan veya hapten aracılıklı immün yanıt oluşturmaktan öte G-proteinlerini inhibe ederek hücre kontrolünü oldukça özgün bir mekanizmayla engeller. Bu, ilacın kesilmesiyle birlikte kemik iliğindeki hızlı düzelmeyi de açıklayan bir mekanizmadır.<sup>62</sup>

Bilinmeyen bir sebeple dermatitis herpetiformis hastalarında agranülositoz riski 12 kat fazladır.<sup>13</sup> Hornsten ve arkadaşları dapsonla tedavi edilen dermatitis herpetiformis hastalarında agranülositoz insidansının yaklaşık 240-425 hastada 1 olarak tahmin etmektedir.<sup>63</sup> Agranülositoz öncesi ortalama tedavi süreleri 7 haftadır. Bununla beraber ilaç başlandıktan sonraki 3 hafta içerisinde ortaya çıkan ya da tedavinin 12. haftasından sonra gelişen olgularda görülmüştür.<sup>16</sup> Agranülositoz bildirilen olgulardaki günlük ortalama doz 100 mg olmasına karşın bu etkinin doza bağımlı olduğuna dair bir delil yoktur.<sup>16,63</sup> Hastalar sıklıkla ateş ya da farenjit gibi infeksiyon bulgu ve belirtileri gösterirler. Bazen sepsis bulguları vardır. İlacın bırakılmasıyla birlikte yan etkinin klinik bulgularında tipik olarak 7-14 gün içerisinde düzelme görülür. Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) verilen hastalarda hematolojik bulgulardaki düzelmelerin hızlandığı görülmüştür.<sup>16,61,64</sup> Tedavinin ilk 3 ayı içerisinde hastalarda sık aralarla tam kan sayımı yapılmalı, hastalar infeksiyon bulgu ve belirtileri geliştğinde ilacı hemen bırakmaları için uyarılmalıdır.

## Nöropati

Az da olsa hastalarda mekanizması tam bilinmeyen bazı nörolojik bulgular gelişebilir. Nöropatiyle ilişkili dapson dozu günlük 75 ile 600 mg arasında değişmekle birlikte hastaların çoğunu günde 300 mg'dan fazla ilaç alanlar

oluşturur.<sup>16</sup> En çok rastlanılanı yine de nadir kabul edilen periferik nöropati olup başlıca distal motor sinirleri etkiler ve elektrofizyolojik incelemelerle ortaya konan patolojik bulgular gösterir.<sup>13,14,16,65</sup> Az bir kısım hastada nevralsi yaparak duyu bölümleri de etkilediği görülmekle beraber hemen daima motor bulgularla birlikte.<sup>16</sup> Hastalar tipik olarak kaslarda zayıflama bulgularıyla belirti veren el ve/veya ayaklarındaki güçsüzlükten yakınrlar. Bu olgularda genellikle dapson toksisitesinin diğer bulgularına rastlanmaz. İlacın kesilmesinden sonra hastaların çoğu tamamen düzelir ancak bazen düzelleme gecikebilir veya tam olmayabilir.<sup>16</sup> İlacın kesilmesini tolere edemeyen hastalarda doz da azaltılabilir ya da sulfapiridin gibi alternatif bir ilaca geçilir.

## Diğer Nörolojik Etkiler

Aşırı dozda ilaç kullanan hastalarda retinayı besleyen damarlarda alyuvar parçalanmasına sekonder geliştiği düşünülen iskemi ve kalıcı optik sinir atrofisini bildirilmesine karşın günlük 50–100 mg dapson alan dermatitis herpetiformis hastalarında retinal kan akımını araştıran bir çalışmada herhangi bir bozukluk saptanmamıştır.<sup>16</sup> Aşırı dozda dapson kullanan bir hastada ilaç kesiminden 14 ay sonra düzelen motor nöropati ve kalıcı optik sinir atrofisini bildirmiştir.<sup>16</sup>

Çoğunluğunu lepra olgularının oluşturduğu hastalarda dapsona bağlı akut psikoz gelişmiş ancak mental durumdaki değişiklikler ilaç kesildikten sonra düzelmıştır.

Dapsona bağlı nörolojik bulgulardan diğer bir sık rastlanılanı baş ağrısı ve sinirlilik olup bu durum bazı hastaların çok düşük methemoglobin düzeylerine duyarlı olmalarıyla açıklanmıştır. Gerçekten de methemoglobin düzeylerini azaltmak amacıyla simetidin verilen bir çalışmada hastalardaki baş ağrılarının anlamlı oranda azaldığı görülmüştür.<sup>58</sup> Methemoglobince uyanılan depresyon, konvülsyon ve şiddetli siyanoz acil müdahale gerektiren durumlardandır.

## Gastrointestinal Yan Etkiler

Dapsonla ilişkili birçok intestinal yan etki bulunmaktadır.<sup>66,67</sup> Bazı hastalar genellikle kendini sınırlayan, ilaç veya gıda alımıyla geçen hafif bulantı hissederek. Rastlanan diğer yan etkiler arasında ilaç kesildikten sonraki 10–14 gün içerisinde düzelen kolestatik hepatit, primer hepatosellüler hepatit ve 2 gr/dl üzerindeki kan dapson düzeyleri ile ilişkili, direkt hepatotoksik etkiyle gelişen transaminaz yükselmesi bulunmaktadır.<sup>16</sup> Dapsonla ilişkili diğer nadir intestinal yan etkiler arasında pankreatit ve albümine karşı otoimmün reaksiyonla oluştuğu düşünülen şiddetli hipoalbuminemi yer alır.<sup>16,68</sup>

## Dapson Hipersensitivite Sendromu

Dapsonla ilişkilendirilmiş şiddetli bir başka tablo ateş, deri erüpsiyonları ve iç organ tutulumuyla seyreden "dapson sendromu" veya "sulfon sendromu" olarak adlandırılmıştır.<sup>16</sup> Sendrom başlangıçta tedavi altındaki lepramatöz lepralı hastalarda enfeksiyöz mononükleozis benzeri hastalık adıyla tanımlanmıştır.<sup>16,69</sup> Sendromun diğer klinik bulguları arasında lenfadenopati, kaşıntı, karaciğer ve dalak büyümesi, sarılık ve sarılık ensefalopatisi ile fotoduyulanma yer alır.<sup>14,16</sup> Bu doza bağlı bir idiyosenkratik multiorgan hastalığı tablosu olup ne yazık ki

gelişiminin önceden tahmini mümkün değildir. İlacın başlanmasıyla ilaca bağlı aşırı duyarlanma reaksiyonları arasında geçen süre hastadan hastaya değişir. Genelde tedavinin 4. haftasından (ortalama 27. günde) sonra ortaya çıkar.<sup>14,67</sup> Eritrosit sedimantasyon hızı ve karaciğer enzimleri seviyelerindeki yükseklik sendromun değişkenlik gösteren bulgularıdır.<sup>14</sup> Laboratuvar araştırmasında karaciğer fonksiyonel bozukluğuna ait enzim yükselmeleri yanında mononükleozis ve eozinofiliye rastlanır.<sup>14,70,71</sup> Günlük 100 mg'ın altında dapson alanlarda nadir olup dapson kullananların % 0,5'inden azında görülür.<sup>16,69</sup> Sendrom patogenezinin muhtemelen otoimmün bir reaksiyonda kimyasal ajan olarak rol aldığı düşünülen hidroksilamin metaboliti suçlanmaktadır. Klinik veya deneysel yöntemlerle doğrulanmamış olmakla beraber metabolit üretiminin azaldığı mevcut karaciğer hastalıklarının ve ileri yaşın, hastaları sendrom gelişiminden koruduğu düşünülmektedir. Deri erüpsiyonları ilaç kesilmesinden sonraki ortalama 2 hafta içinde düzelen makülopapüler erüpsiyonlardan, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolize kadar değişir.<sup>13,16,69-71</sup> Hastalarda sıklıkla lökositoz, eozinofili ve atipik lenfositoz vardır. Çoğunda ilaç kesildikten sonra düzelmeye görülsede ölümlerle sonlanan olgular olmuştur. Benzer hipersensitivite sendromu yapan ilaçlar arasında antiepileptikler, sulfametoksazol gibi sulfonamid antibiyotikler, allopurinol, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, minosiklin, terbinafin ve azatiyoprin bulunmaktadır.<sup>14</sup> Hipersensitivite sendromunun tedavisinde günlük 30 ile 60 mg arasında değişen dozda prednizolonla başarılı tedaviler bildirilmiş olmasına karşın sistemik kortikosteroidlerin faydası tartışmalıdır.<sup>14,16</sup>

## Kutanöz Hipersensitivite

Hemen her ilaçla olduğu gibi dapsonla ilişkilendirilen çok sayıda deri erüpsiyonu vardır.<sup>70</sup> Bunlar genellikle makülopapüler ve kızıl benzeri erüpsiyonlar, ürtiker, eritema multiforme, eritema nodozum, TEN, büllöz reaksiyonlar ve eritrodermadan oluşur. Kutanöz aşırı duyarlanma mekanizması Reilly ve arkadaşlarıncı dapsonun keratinositler tarafından yerel olarak biyoaktiflenerek metabolitlerine dönüştürülmesiyle ilişkilendirilmiştir.<sup>72</sup> Roychowdhury ve arkadaşlarıncı yakın zamanda bildirilen bir çalışmada keratinositlerin sulfonamid ve sulfonları reaktif metabolitlerine dönüştürebileceği gösterilmiştir.<sup>73</sup> Aynı çalışmada hücre içerisinde meydana gelen bu olayın askorbik asitle artarken N-asetil sisteinle azalan tarzda ilaç/metabolit-protein birleşikleri oluşturacağı ve bunun da antijen sunan hücrelerce tanınarak immün yanıtı uyuracağı gösterilmiştir. Çalışmadan çıkarılan bir diğer sonuç keratinositlerdeki insitu haptenezasyon sırasında farklı sulfonamid ya da sulfonların farklı proteinleri hedef almasıdır.<sup>73</sup> Beumont ve arkadaşları trimetoprim/sulfametoksazol ile tedavi edilirken duyarlanma oluşan hastalarda dapson kullanımıyla herhangi bir yan etkinin görülmediğini bildirmiştir.<sup>74</sup> Dapson alan bazı hastalarda doza bağlı ve metabolitlerle ilişkili geliştiği düşünülen fotoduyarlanmaya rastlanmıştır.<sup>75</sup>

## Diğer Yan Etkiler

Pulmoner eozinofili, taşikardi, renal papiller nekroz, nefrotik sendrom, tek başına bulunan ya da hipoalbuminemiye eşlik eden proteinüri ve erkekte infertilite görülebilir. Bazı hastalarda hipersensitivite reaksiyonundan aylar sonra gelişen hipotiroidizm bildirilmiştir.<sup>69</sup>

## Karsinogenez

Yüksek dozla yapılan hayvan deneyi araştırmalarında dapsonun zayıf bir karsinojen olduğunu düşündüren hafif malignite insidans artışı saptanmış ancak insan üzerinde karsinojen etkiyi destekleyen bir çalışma yapılmamıştır.<sup>16,76,77</sup>

## Hamilelik ve Emzirme

Hamilelik boyunca birçok deri hastalığının tedavi gerektirmesi nedeniyle dapsonun hamilelerde güvenilirliği de araştırılmıştır. Lepranın başlangıcı, reaktivasyonu ya da reaksiyonları özellikle hamileliğin son üç ayı içerisinde gelişmektedir. Diğer yandan lepralı annelerden doğan çocukların %20'sinde yaşamın sonraki dönemlerinde hastalık gelişebilmesi riski nedeniyle lepralı hamilelerde dapson kullanılmış ve bu hastaların verilerinden dapsona bağlı gelişim bozukluklarının düşük ve belirsiz olduğu, sadece birkaç olgu bildirisiyle rastlanan neonatal hemoliz, methemoglobinemi ve hiperbilirübinemi dışında zararlı etkisine rastlanmadığı saptanmıştır. Bu verilere dayanarak dapson tedavisinin genelde anne ile fetüs sağlığı bakımından güvenilir olduğu kanısına varılmış ve ilaç C kategorisine yerleştirilmiştir.<sup>13,14,16,41,78</sup> Dapson plasentadan geçer. Nadir de olsa bebeklerde ve annede hemolitik anemi yapabilme ihtimali nedeniyle emziren annelerde kullanılması önerilmemektedir. Hamilelikte kullanım kararı ise tedavi amacıyla verilen hastalıkta dapsondan beklenen yarara göre değişmektedir.<sup>13,14,16</sup>

## İlaç ve Kimyasal Etkileşimler

Dapson alan hastalarda ilaç etkileşimine oldukça az rastlanır. Dapsonun farmakokinetiğini ve etkinliğini değiştiren, çoğunlukla hematolojik yan etki oluşturan ilaçlar ile methemoglobinemi yapan ilaç ve ajanlar Tablo 1 ve Tablo 3'de gösterilmiştir.<sup>14,79-81</sup> Metabolize eden enzimin diğer substratları ile birlikte ya da hematolojik yan etki yapan ajanlarla alındığında dapsonun etkinliği ve toksisitesi değişebilir. Lepra hastalarında klofaziminle birlikte verildiğinde dapsonun atılımında bir değişiklik olmaz.<sup>14</sup> Probenesid renal tübüllerde dapson atılımını azaltırken; rifampisin karaciğerde dapsonu metabolize eden enzimleri indükleyerek fonksiyonel yarılanma ömrünü 7-10 kat kısaltır.<sup>16</sup> Lepra hastalarında verilen rifampisin için ayrıca doz ayarlanmasına ihtiyaç duyulmaz. Belirgin yan etki potansiyeli taşıyan diğer oksidan ilaçlarla birlikte kullandığında önemli etkileşimler görülebilir. Oksidatif baskının artması normalde bulunan ve belirgin olmayan hemolizi artırıp kötüleştirir. Bu tür ilaçlar arasında diğer sulfonamidler ve hidrosiklorokin gibi antimalaryalar da bulunmaktadır.<sup>16</sup> Örneğin dapson, sulfametazin ve izoniazid muhtemelen aynı N-asetil transferaz enziminin asetillenir ve bu ilaçlarla birlikte kullanıldığında dapsonun asetilasyonu azalırken hidrosilasyonu ve toksik etkisi artar.<sup>14</sup>

Diğer ilaçlar dapsonun metabolizmasını sitokrom P-450 enzim sistemini etkileyerek de değiştirebilirler. Glukokortikoidler ve antikonvülsanlar gibi sitokrom P-450 indükleyicileri dapsonun hidrosilamine dönüşümünü artırabilir. Azol antifungaller ve makrolid antibiyotikler gibi sitokrom P-450 inhibitörleriyle birlikte alındığında dapsonun hidrosilasyonu ve toksik potansiyeli azalır. Makrolid grubu içerisinde eritromisin, CYP3A'yı en fazla inhibe eden antibiyotik olup bunu klaritromisin takip eder, azitromisinin ise hiç etkisi yoktur. Azol grubunda ketokonazol en güçlü CYP3A inhibisyonu yaparken bunu itrakonazol ve flukonazol takip eder. Hidrosilasyonla gerçekleşen metabolizmanın birden fazla sitokrom P-450 izoformuyla ilişkisi nedeniyle (CYP3A, CYP2C, ve CYP2E) diğer ilaçlar da farklı izoformlar üzerinde dapsonla etkileşime girebilir.<sup>14</sup>

Tablo 3. Methemoglobinemi Oluşturan Ajanlar<sup>8,4</sup>

İlaçlar	Kimyasallar	Diğerleri
Asetanilid	Aminofenoller	Kontamine kuyu suları
Benzokain	Anilin	Kontamine diyaliz suları
Klorokin	Klorat	Havuçgiller (özellikle çocuklarda)
Dapson	Bakırsulfat	Ispanak (özellikle çocuklarda)
Lidokain	N,N-dimetil-p-toluidin	Ağır gastroenteritler (infantlarda)
Nitratlar	Metilen mavisi	
Nitrogliserin	Naftalen	
Fenasetin	Nitritler	
Prilokain	Nitrobenzen	
Pirpakin	Nitroetan	
Sulfonamidler	Nitrojen oksitleri	
	Fenoller	
	Potasyum permanganat	

## Kontrendikasyonlar

G6PD, glutatyon redüktaz ve methemoglobin redüktaz enzim eksiklikleri ile ağır anemi, şiddetli karaciğer hastalıkları ve ilaca karşı aşırı duyarlanma görülen durumlarda dapsonun kullanımı kontrendikedir.<sup>13</sup> Hastalarda allerjik duyarlanma gelişmişse sulfapiridinin kullanımı da kontrendikedir.<sup>16</sup> Dapson ve diğer sulfonamidler arasında çapraz duyarlılık oldukça nadir görülmesine rağmen bu kontrendikasyon oldukça önemlidir.<sup>16,40</sup> Her iki ilaç için diğer bir rölatif kontrendikasyon dozla ilişkili farmakolojik yan etkilerdir. Oksijen taşıma kapasitesi azalmış kardiyopulmoner veya hematolojik hastalığı bulunanlar ile G6PD ve glutatyon redüktaz enzim eksikliği bulunanlar hematolojik yan etkiler bakımından büyük risk altında olduklarından bu gruptaki hastalara düşük dozda ilaç verilmeli ve hastalar büyük bir özenle takip edilmelidir.<sup>13,16</sup>

## Tedavi Öncesi Önlemler

Hekimin dapsonun farmakolojisi ve kullanacağı hastalıkların patogeneziyle ilişkin bilgisini yenilemesi tedavi başarısını artıracak gibi yan etki riskinin de azalmasını sağlayacaktır. Dapson tedavisine başlamadan önce hastada görülebilecek toksik etkileri azaltmak amacıyla atılması gereken en önemli adımlardan bir diğeri de ilacın tedavi süresince yakın takip edilebilecek olgularda tercih edilmesi ve ilaç başlamadan önce karaciğer fonksiyon testleriyle birlikte tam kan sayımı ve periferik yaymayı da içeren temel araştırmaların yapılmasıdır (Tablo 4).

Dapson tedavisini düşünen hekimin öncelikle izoniazid, aspirin, ibuprofen, primakin ve sulfonamidler gibi hemoliz yapabilen ilaçları kullanmaktan uzak durması gerekir.

G6PD eksikliği gibi kan diskrazilerinin varlığında dapson kullanılmamalıdır. Mümkünse ilaç başlanacak her hastada G6PD enzim düzeyi ölçülmelidir. Bu enzimin eksikliğine Afrika kökenli Amerikalılarda ve Orta veya Uzakdoğu kökenlilerde daha sık rastlanır. Retikülosit sayısı yüksek olanlarda, enzim eksikliği heterozigot

olanlarda ve alyuvarlardaki oksidatif stresi daha az işleme yeteneğine sahip enzim varyantına sahip olanlarda G6PD eksikliğinin yalancı pozitif bulunacağı akılda tutulmalıdır.<sup>52</sup> Hastaların bazal hemoglobin değerlerine ayrı bir dikkatle bakılmalıdır. Demir eksikliği anemisi, folat veya vitamin B<sub>12</sub> eksikliği bulunanlar başlangıçta dapsonla indüklenen hemolize yeterli bir retikülosit yanıtı veremeyeceğinden daha belirgin bir hemolitik anemi gösterirler. Bu nedenle hastalar dapson başlanmadan önce tedavi edilmelidirler.

Dapsonla tedaviye alınacak hastaların belirgin bir hemoliz ya da methemoglobinemi gelişmesi durumunda riski artabilecek mevcut bir kardiyopulmoner hastalık bakımından da dikkatlice taranması gerekir. Bu hastalarda daha az başlangıç dozları önerilmektedir. Karaciğer veya böbrek hastaları daha yakın laboratuvar takibine alınmalıdır.

## Tedavi Kılavuzu

Tedaviye başlamadan önce hastalarda tam kan ve retikülosit sayımı, G6PD seviyesi, rutin biyokimya, karaciğer ve böbrek fonksiyonları ile idrar analizleri yapılmalıdır (Tablo 3). Çoğu hastada deri hastalığının kontrolü için günlük 100–200 mg dapson yeterlidir. Zorunlu ise ilaç daha düşük dozda başlanabilir ancak bu dozun hastada yeterli olup olmadığının belirlenmesi uzun zaman alacaktır. Doza bağlı yan etkiler gözlenerek ve hastalık tam kontrol altına alınmaya kadar dapson dozunda 2 haftalık aralarla doz ayarlanması yapılabilir. Hastalık kontrol altına alındığında yan etkilerin azaltılması amacıyla dapson dozunun dereceli olarak düşürülüp etkili olan en düşük dozda kullanılması önerilir.<sup>16</sup>

## İzlem

Dapson günümüze kadar milyonlarca hastada önemli bir sorun çıkmadan kullanılmıştır. Ancak yine de birkaç önemli yan etkisi nedeniyle dapson tedavisi başlanan hastaların dikkatli takip edilmeleri gerekmektedir (Tablo 4). Hemoliz ve agranülositozu araştırmak amacıyla hastalarda tedavinin ilk ayında haftalık, sonraki 2 ay içerisinde 2 haftalık sürelerle tam kan sayımı ve periferik yayma yapılmalıdır.<sup>16</sup> İlk üç aydan sonra hemoliz sabitlenip, agranülositoz oldukça ender görüleceğinden tam kan sayımı süresinin 3–4 aya çıkarılıp ayrıca doz artımına gidildiği zaman tekrarlanması yeterlidir. Hastalarda aşırı bir kırgınlık, baş ağrısı, kardiyopulmoner belirtiler veya tedaviye uyumsuzluk görülemediği sürece methemoglobin düzeylerinin araştırılması gerekmez. Fotosensitivite gelişen hastalar gün örtüleri ve güneş gözlükleri kullanmalıdır. Karaciğer ve böbrek fonksiyonları sağlam olan hastalarda 3–6 aylık zaman dilimlerinde yapılacak araştırma yeterlidir. Başka hekimlerce yapılacak incelemelerde özellikle methemoglobinemi ve azalmış pulse oksimetre dozla orantılı olarak HbA1c'de azalma yapacağından karmaşa yapmaması amacıyla hastaların dapson tedavisi aldıklarını gösteren ilaç kartları taşınması yerinde olacaktır.<sup>53</sup> Dapsonun doza bağımlı yan etkileri sebebiyle hastaların kendi başlarına doz artımına gitmemeleri sık sık hatırlatılmalı; uzun süren ateşli hastalıklar ve "enfeksiyöz mononükleozis benzeri" hastalık durumunda hastalara ilacını keserek kontrole gelmeleri söylenmelidir. Kontrollerde kötüleşen bir kardiyopulmoner hastalık veya distal motor nöropati semptomları bakımından hastaların ayrıca değerlendirilmesi gerekir.

Tablo 4. Dapsonla Tedavi Öncesi ve Tedavi Süresince Yapılması Önerilen Araştırmalar<sup>18</sup>

## Tedavi Öncesi Önerilen Araştırmalar

- Risk taşıyan hastaların belirlenmesi için dikkatli öykü ve fizik muayene
- Tam kan sayımı
- Retikülosit sayımı
- G-6PD ölçümü
- Karaciğer fonksiyon testleri
- Tam idrar ve renal fonksiyon çalışmaları

## Kontrol Takiplerinde Önerilen Araştırmalar

- Tam kan sayımı (12 hafta boyunca 2 haftada bir sonra 3 aylık aralarla)
- Retikülosit sayımı (12 hafta boyunca 2-4 haftada bir sonra 3 aylık aralarla)
- Böbrek ve karaciğer fonksiyonları araştırılması (3-6 ay arayla)
- Methemoglobinemi veya methemoglobin belirtileri varsa MetHb ölçümü

## Sonuç

Dapsonun keşfi ve deri hastalıkları tedavisinde kullanılmasından bu yana birçok yeni ilaç kullanıma sunulmuş olsa da, dapson dermatolojik tedavinin önemli bir ajanı olarak halen yerini korumaya devam etmektedir. Dapson kullanımına ilişkin belirgin bir toksisite mevcut olmakla birlikte klinik yan etkiler ilacın farmakolojisini, verildiği hastalıklardaki etki mekanizmalarını, yan etkileri ve önlemek için yapılması gerekenleri öğrenmeyle büyük ölçüde azaltılabilir.

## Kaynaklar

- 1- Powell R, DeGowin R, Eppes R ve ark. The antimalarial and hemolytic properties of 4,49-diaminodiphenylsulfone (DDS). *Int J Lepr* 1967; 35: 590-604.
- 2- Lee B, Medina I, Benowitz N ve ark. Dapsone, trimethoprim and sulfamethoxazole plasma levels during treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): evidence of drug interactions. *Ann Intern Med* 1989; 110: 606-611.
- 3- Hughes W, Smith B. Efficacy of diaminodiphenylsulfone and other drugs in murine *pneumocystis carinii* pneumonitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 26: 436-440.
- 4- Leoung G, Milles J, Hopewell P ve ark. Dapsone-trimethoprim for *pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1986; 105: 45-48.
- 5- Bernstein J, Lorincz A. Sulfonamides and sulfones in dermatologic therapy. *Int J Dermatol* 1981; 20: 81-88.
- 6- Lang P. Sulfones and sulfonamides in dermatology today. *J Am Acad Dermatol* 1979; 1: 479-492.
- 7- Lorincz A, Pearson R. Sulfapyridine and sulfone drugs in dermatology. *Arch Dermatol* 1962; 85: 42-56.
- 8- Wozel G, Hackert I. Sulfone dermatologische indikationen und nebenwirkungen in einer uebersicht. *Dermatol Monatsschr* 1986; 172: 513-522.
- 9- Smith E, Zone J. Dermatitis herpetiformis and linear IgA bullous dermatosis. *Dermatol Clin* 1993; 11: 511-526.
- 10- Leonard J, Fry L. Treatment and management of dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol* 1991; 9: 403-408.
- 11- Fry L. The treatment of dermatitis herpetiformis. *Clin Exp Dermatol* 1982; 7: 633-642.
- 12- Powell R, DeGowin R, Eppes R ve ark. The antimalarial and hemolytic properties of 4,49-diaminodiphenylsulfone (DDS). *Int J Lepr* 1967; 35: 590-604.

- 13- Wolf R, Matz H, Orion E, Tuzun B, Tuzun Y. Dapsone. *Dermatol Online J* 2002; 8: 2.
- 14- Zhu YI, Stiller MJ. Dapsone and sulfones in dermatology: overview and update. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 420-434.
- 15- Lee BL, Medina I, Benowitz NL, Jacob P, III, Wofsy CB, Mills J. Dapsone, trimethoprim, and sulfamethoxazole plasma levels during treatment of pneumocystis pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Evidence of drug interactions. *Ann Intern Med* 1989; 110: 606-611.
- 16- Costello M. Sulfapyridine in the treatment of dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol Syphilol* 1947; 56: 614-624.
- 17- Esteves J, Brandao F. Acerca da accao das sulfamideas e das sulfoneas na doenca de Duhring. *Trab Soc Portuguesa Dermatol Venereol* 1950; 8: 209-217.
- 18- Paniker U, Levine N. Dapsone and sulfapyridine. *Dermatol Clin* 2001; 19: 79-86.
- 19- Mirochnick M, Cooper E, McIntosh K, Xu J, Lindsey J, Jacobus D, Mofenson L, Sullivan JL, Dankner W, Frenkel LM, Nachman S, Wara DW, Johnson D, Bonagura VR, Rathore MH, Cunningham CK, McNamara J. Pharmacokinetics of dapsone administered daily and weekly in human immunodeficiency virus-infected children. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 2586-2591.
- 20- Gatti G, Hossein J, Malena M, Cruciani M, Bassetti M. Penetration of dapsone into cerebrospinal fluid of patients with AIDS. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 113-115.
- 21- May DG, Arns PA, Richards WO, Porter J, Ryder D, Fleming CM, Wilkinson GR, Branch RA. The disposition of dapsone in cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51: 689-700.
- 22- Wozel G, Barth J. Current aspects of modes of action of dapsone. *Int J Dermatol* 1988; 27: 547-552.
- 23- Schmidt E, Reimer S, Kruse N, Brocker EB, Zillikens D. The IL-8 release from cultured human keratinocytes, mediated by antibodies to bullous pemphigoid autoantigen 180, is inhibited by dapsone. *Clin Exp Immunol* 2001; 124: 157-162.
- 24- Debol SM, Herron MJ, Nelson RD. Anti-inflammatory action of dapsone: inhibition of neutrophil adherence is associated with inhibition of chemoattractant-induced signal transduction. *J Leukoc Biol* 1997; 62: 827-836.
- 25- Coleman MD, Smith JK, Perris AD, Buck NS, Seydel JK. Studies on the inhibitory effects of analogues of dapsone on neutrophil function in vitro. *J Pharm Pharmacol* 1997; 49: 53-57.
- 26- Wozel G, Blasum C, Winter C, Gerlach B. Dapsone hydroxylamine inhibits the LT $\beta$ 4-induced chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes into human skin: results of a pilot study. *Inflamm Res* 1997; 46: 420-422.
- 27- Millar BW, Macdonald KJ, Macleod TM, Raffle EJ. Dapsone and human polymorphonuclear leucocyte chemotaxis in dermatitis herpetiformis. *Acta Derm Venereol* 1984; 64: 433-436.
- 28- van Rensburg CE, Gatner EM, Imkamp FM, Anderson R. Effects of clofazimine alone or combined with dapsone on neutrophil and lymphocyte functions in normal individuals and patients with lepromatous leprosy. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21: 693-697.
- 29- Thuong-Nguyen V, Kadunce DP, Hendrix JD, Gammon WR, Zone JJ. Inhibition of neutrophil adherence to antibody by dapsone: a possible therapeutic mechanism of dapsone in the treatment of IgA dermatoses. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 349-355.
- 30- Booth SA, Moody CE, Dahl MV, Herron MJ, Nelson RD. Dapsone suppresses integrin-mediated neutrophil adherence function. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 135-140.
- 31- Modschiedler K, Weller M, Worl P, von den DP. Dapsone and colchicine inhibit adhesion of neutrophilic granulocytes to epidermal sections. *Arch Dermatol Res* 2000; 292: 32-36.
- 32- van Zyl JM, Basson K, Krieglger A, van der Walt BJ. Mechanisms by which clofazimine and dapsone inhibit the myeloperoxidase system. A possible correlation with their anti-inflammatory properties. *Biochem Pharmacol* 1991; 42: 599-608.
- 33- Barranco VP. Inhibition of lysosomal enzymes by dapsone. *Arch Dermatol* 1974; 110: 563-566.
- 34- Mier PD, van den Hurk JJ. Inhibition of lysosomal enzymes by dapsone. *Br J Dermatol* 1975; 93: 471-472.
- 35- Miyachi Y. Dapsone and oxygen intermediates. *Br J Dermatol* 1985; 112: 246.
- 36- van Zyl JM, Basson K, Krieglger A, van der Walt BJ. Mechanisms by which clofazimine and dapsone inhibit the myeloperoxidase system. A possible correlation with their anti-inflammatory properties. *Biochem Pharmacol* 1991; 42: 599-608.
- 37- Utrecht JP, Shear NH, Zahid N. N-chlorination of sulfamethoxazole and dapsone by the myeloperoxidase system. *Drug Metab Dispos* 1993; 21: 830-834.
- 38- Bozeman PM, Learn DB, Thomas EL. Inhibition of the human leukocyte enzymes myeloperoxidase and eosinophil peroxidase by dapsone. *Biochem Pharmacol* 1992; 44: 553-63.
- 39- Martin WJ, Kachel DL. Reduction of neutrophil-mediated injury to pulmonary endothelial cells by dapsone. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 544-547.



- 40- Holtzer CD, Flaherty JF, Jr., Coleman RL. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 831-835.
- 41- Zuidema J, Hilbers-Modderman ES, Merkus FW. Clinical pharmacokinetics of dapsone. *Clin Pharmacokinet* 1986; 11: 299-315.
- 42- Byrd SR, Gelber RH. Effect of dapsone on haemoglobin concentration in patients with leprosy. *Lepr Rev* 1991; 62: 171-178.
- 43- Jollow DJ, Bradshaw TP, McMillan DC. Dapsone-induced hemolytic anemia. *Drug Metab Rev* 1995; 27: 107-124.
- 44- Bradshaw TP, McMillan DC, Crouch RK, Jollow DJ. Formation of free radicals and protein mixed disulfides in rat red cells exposed to dapsone hydroxylamine. *Free Radic Biol Med* 1997; 22: 1183-1193.
- 45- Coleman MD. Dapsone toxicity: some current perspectives. *Gen Pharmacol* 1995; 26: 1461-1467.
- 46- Grossman S, Budinsky R, Jollow D. Dapsone-induced hemolytic anemia: role of glucose-6-phosphate dehydrogenase in the hemolytic response of rat erythrocytes to N-hydroxydapsone. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 273: 870-877.
- 47- Balakrishnan S, Karthikeyan S, Ramu G. Investigations into the haemolytic effects of dapsone therapy in leprosy patients. *Indian J Lepr* 1989; 61: 10-16.
- 48- Reilly TP, Woster PM, Svensson CK. Methemoglobin formation by hydroxylamine metabolites of sulfamethoxazole and dapsone: implications for differences in adverse drug reactions. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288: 951-959.
- 49- Kelly JW, Scott J, Sandland M, Van der Weyden MB, Marks R. Vitamin E and dapsone-induced hemolysis. *Arch Dermatol* 1984; 120: 1582-1584.
- 50- Gill HJ, Tingle MD, Park BK. N-Hydroxylation of dapsone by multiple enzymes of cytochrome P450: implications for inhibition of haemotoxicity. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 40: 531-538.
- 51- Coleman MD, Jacobus DP. Reduction of dapsone hydroxylamine to dapsone during methaemoglobin formation in human erythrocytes in vitro-II. Movement of dapsone across a semipermeable membrane into erythrocytes and plasma. *Biochem Pharmacol* 1993; 46: 363-368.
- 52- Coleman MD. Dapsone: modes of action, toxicity and possible strategies for increasing patient tolerance. *Br J Dermatol* 1993; 129: 507-513.
- 53- Craig D, Cadden IS, Gormley WP, Riley MS, Jones FG, McMullin MF. Dapsone-induced methaemoglobinaemia: a source of diagnostic confusion. *Int J Clin Pract* 2000; 54: 194-196.
- 54- Albright ES, Ovale F, Bell DS. Artificially low hemoglobin A1c caused by use of dapsone. *Endocr Pract* 2002; 8: 370-372.
- 55- Williams S, MacDonald P, Hoyer JD, Barr RD, Athale UH. Methemoglobinemia in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) receiving dapsone for pneumocystis carinii pneumonia (PCP) prophylaxis: a correlation with cytochrome b5 reductase (Cb5R) enzyme levels. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44: 55-62.
- 56- Prussick R, Ali MA, Rosenthal D, Guyatt G. The protective effect of vitamin E on the hemolysis associated with dapsone treatment in patients with dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol* 1992; 128: 210-213.
- 57- Coleman MD, Scott AK, Breckenridge AM, Park BK. The use of cimetidine as a selective inhibitor of dapsone N-hydroxylation in man. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30: 761-767.
- 58- Rhodes LE, Tingle MD, Park BK, Chu P, Verbov JL, Friedmann PS. Cimetidine improves the therapeutic/toxic ratio of dapsone in patients on chronic dapsone therapy. *Br J Dermatol* 1995; 132: 257-262.
- 59- Coleman MD, Rhodes LE, Scott AK, Verbov JL, Friedmann PS, Breckenridge AM, Park BK. The use of cimetidine to reduce dapsone-dependent methaemoglobinaemia in dermatitis herpetiformis patients. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34: 244-249.
- 60- Dawson AH, Whyte IM. Management of dapsone poisoning complicated by methaemoglobinaemia. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1989; 4: 387-392.
- 61- Hoffmann TK, von Schmiedeberg S, Wulferink M, Thier R, Bier H, Ruzicka T, Lehmann P. Dapsone-Induced agranulocytosis Die Rolle fremdstoffmetabolisierender Enzyme am Beispiel einer Kasuistik. *Hautarzt* 2005.
- 62- Coleman MD. Dapsone-mediated agranulocytosis: risks, possible mechanisms and prevention. *Toxicology* 2001; 162: 53-60.
- 63- Hornsten P, Kelsu M, Wiholm BE. The incidence of agranulocytosis during treatment of dermatitis herpetiformis with dapsone as reported in Sweden, 1972 through 1988. *Arch Dermatol* 1990; 126: 919-922.
- 64- Miyagawa S, Shiomi Y, Fukumoto T, Ishii Y, Shirai T. Recombinant granulocyte colony-stimulating factor for dapsone-induced agranulocytosis in leukocytoclastic vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 659-661.
- 65- Mery L, Dega H, Prost C, Dubertret L. Dapsone-induced sensory peripheral neuropathy. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130: 447-449.
- 66- Veggi LM, Crocenzi FA, Roma MG, Dawson PA, Pellegrino JM, Sanchez Pozzi EJ, Mattino AD. Dapsone-induced cholestasis and impairment of bile salt output in the rat. *Biochem Pharmacol* 2002; 63: 1553-1563.

- 67- Kumar RH, Kumar MV, Thappa DM. Dapsone syndrome—a five year retrospective analysis. *Indian J Lepr* 1998; 70: 271–276.
- 68- Jha SH, Reddy JA, Dave JK. Dapsone-induced acute pancreatitis. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1438–1440.
- 69- Saito S, Ikezawa Z, Miyamoto H, Kim S. A case of the 'dapsone syndrome'. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 152–156.
- 70- Prussick R, Shear NH. Dapsone hypersensitivity syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 346–349.
- 71- Leslie KS, Gaffney K, Ross CN, Ridley S, Barker TH, Garioch JJ. A near fatal case of the dapsone hypersensitivity syndrome in a patient with urticarial vasculitis. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 496–498.
- 72- Reilly TP, Bellevue FH, III, Woster PM, Svensson CK. Comparison of the in vitro cytotoxicity of hydroxylamine metabolites of sulfamethoxazole and dapsone. *Biochem Pharmacol* 1998; 55: 803–810.
- 73- Roychowdhury S, Vyas PM, Reilly TP, Gaspari AA, Svensson C. Characterization of the formation and localization of sulfamethoxazole and dapsone-associated drug protein adducts in human epidermal keratinocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 2005.
- 74- Beumont MG, Graziani A, Ubel PA, MacGregor RR. Safety of dapsone as *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis in human immunodeficiency virus-infected patients with allergy to trimethoprim/sulfamethoxazole. *Am J Med* 1996; 100: 611–616.
- 75- Stockel S, Meurer M, Wozel G. Dapsone-induced photodermatitis in a patient with linear IgA dermatosis. *Eur J Dermatol* 2001; 11: 50–53.
- 76- Fleming CM, Persad R, Kaisary A, Smith P, Adedoyin A, Porter J, Wilkinson GR, Branch RA. Low activity of dapsone N-hydroxylation as a susceptibility risk factor in aggressive bladder cancer. *Pharmacogenetics* 1994; 4: 199–207.
- 77- Kelso JM, Bal CL, Ahokas JT, Wright PF. In vitro effects of MOCA and dapsone on rat hepatic and splenic immune cells. *Immunopharmacology* 1997; 35: 183–193.
- 78- Edstein MD, Veenendaal JR, Newman K, Hyslop R. Excretion of chloroquine, dapsone and pyrimethamine in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 22: 733–735.
- 79- Palamanda JR, Hickman D, Ward A, Sim E, Romkes-Sparks M, Unadkat JD. Dapsone acetylation by human liver arylamine N-acetyltransferases and interaction with antiopportunistic infection drugs. *Drug Metab Dispos* 1995; 23: 473–477.
- 80- Winter HR, Trapnell CB, Slattery JT, Jacobson M, Greenspan DL, Hooton TM, Unadkat JD. The effect of clarithromycin, fluconazole, and rifabutin on dapsone hydroxylamine formation in individuals with human immunodeficiency virus infection (AACTG 283). *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 579–587.
- 81- Zalewska A, Napieralska-Krzysiek E. Dapsone in skin diseases. *Pol Merkuriusz Lek* 2003; 15: 484–486.
- 82- Todd P, Samarasinghe IR, Pembroke A. Screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency prior to dapsone therapy. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 217–218.
- 83- Venkataram MN, Al-Suwaid AR. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in dermatology. *Int J Dermatol* 1999; 38: 730–734.
- 84- McCrea S. Methaemoglobinaemia and poisoning. *Emergency Nurse* 2001; 9: 18–22.

## DERMATOLOJİDE MİKOFENOLAT MOFETİL

İlknur Altunay

Son on yılda gelişen biyoteknoloji ile immünolojik temelde oluşan hastalıkların patomekanizmalarını anlamada büyük ilerlemeler kaydedilirken immünolojik tedavi stratejileri de aynı paralelde gelişmiş, spesifik ve nonspesifik özellikte immün düzenleyici ve immün baskılayıcı ilaçlar tıbbın kullanım alanına girmiştir. Son yirmi yılda immüneyi baskılayabilen birçok yeni molekül keşfedilmiş ve bu ksenobiyotik ilaçlar özellikle allograft reddini engellemek üzere organ transplantasyonlarında kullanılmaya başlanmıştır. Dermatolojik kullanımda gelecek vaat eden bu moleküllerden biri de mikofenolat mofetildir. Mikofenolat mofetil mikofenolik asidin bir morfolinoester derivativesidir. Mikofenolik asid ise bazı penisilyum türevlerinin bir fermentasyon ürünüdür. Mikofenolat mofetilin biyoyararlanımı asid formdan daha iyi olup bir esteraz yardımıyla aktif forma çevrilir. Sonuçta insan lenfositlerinin purin sentezinin inhibisyonu ve böylece T ve B lenfositlerinin proliferasyonu engellenir. Bu inhibisyon selektif bir inhibisyondur ve diğer memeli hücreleri mikofenolat mofetilden etkilenmez. Mikofenolat mofetil azatiyoprin ile benzer mekanizmalarla purin sentezini inhibe ederken azatiyoprin, purin sentezinin birkaç enzimi ile kompetitif inhibisyona girdiğinden başka hücre popülasyonlarını da etkiler. Mikofenolat mofetil, antiviral, antibakteriyel, antifungal ve immünsupresif olarak işlev görür. 1995'de FDA tarafından allojenik renal transplantlarda siklosporin ve steroidlerle kombine olarak immünsupresyon için onaylanmıştır. Şimdilerde, özellikle <sup>2</sup>transplantasyon tıbbında azatiyoprinin yerine geçen en önemli alternatif olarak kabul edilmektedir.<sup>1-9</sup>

Birçok dermatolojik hastalığın patogenezinde immün disfonksiyonun rolünün anlaşılması üzerine tedavide immünsupresyon oluşturan ajanlar kullanılmaya başlanmıştır. İlk olarak kortikosteroidler ve daha sonraki yıllarda azatiyoprin, metotreksat, siklosporin, siklofosamid gibi ajanlar özellikle dirençli hastalıkların tedavisinde kullanıma girerken 1975'de mikofenolik asidin psoriasisin tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>10</sup> Bununla birlikte gelişen immünsupresyon sonucunda karsinojenik potansiyel, latent viral infeksiyonlarda artmış risk ve gastrointestinal sistemde oluşan yan etkiler ilacın bir süre gözden düşmesine neden olmuş, ancak yıllar sonra mikofenolik asidin yeni semisentetik formülasyonu olan mikofenolat mofetil oluşturulunca biyoyararlılık, etkinlik ve tolerabilite iyileştirilmiştir. 1990'lı yıllarda mikofenolat mofetilin pemfigus vulgaris, büllöz pemfigoid gibi otoimmün büllü hastalıklar ve psoriasis başta olmak üzere çeşitli deri hastalıklarında etkin olduğu gösterilmiş, günümüze gelene kadar da dermatolojik endikasyonlar listesi oldukça genişletilmiştir. Bununla birlikte çeşitli dermatozlarda mikofenolat mofetil kullanımı için gereken resmi onay hala beklenmektedir.<sup>1-9</sup> Genel olarak ilaç iyi tolere edilmektedir. Azatiyoprin ve siklosporin gibi diğer immün baskılayıcı ajanların aksine nörotoksite, nefrotoksite, hiperglisemi, hipertansiyon daha ender görülürken hematolojik yan etkiler de daha azdır. Hafif ya da orta derecede anemi, lökopeni, trombositopeni görülebilse bile reversibl ve doza bağımlıdır. Dizürü, yanma, sık miksiyon gibi ürogenital belirtiler ve baş ağrısı, tinnitus, halsizlik gibi yakınmalar görüle bile ilacı kesmeyi gerektirecek ölçüde değildir. Bulantı, abdominal kramplar ve gastrit sıktır. Invaziv infeksiyon ve malignite riski azatiyoprine benzerdir. Uzun süreli kullanımda mikofenolat mofetile bağlı yan etkilerin önemli derecede azaldığı bildirilmektedir.<sup>4,5</sup>

- Psoriasis
- Otoimmün büllöz hastalıklar
  - Pemphigus vulgaris
  - Büllöz pemfigoid
  - Pemfigus foliaceus
  - Paraneoplastik pemfigus
  - Akiz epidermolizis büllöza
  - Sikatrisyel pemfigoid
- Kollajen doku hastalıkları
  - Sistemik lupus eritematozus
  - Diskoid lupus eritematozus
  - Dermatomyozit
  - Wegener granülomatozisi
  - Ürtikeryal vaskülit
  - Mikroskobik polianjiit
  - Takayasu arteriti
  - Liken planus / liken planopilaris
  - Piyoderma gangrenozum
  - Eritema nodozum
  - İdyopatik lobüler pannikülit
- Ekzematöz dermatitler
  - Atopik dermatit
  - Dİzhidrotik ekzema
  - Kronik aktinik dermatit
- Greft – versus – host hastalığı
- Sarkoidoz
- Kutanöz crohn hastalığı
- Kutanöz lenfoma

## Psoriasis

Olgu ve seriye dayanan çalışmalar 1 – 2 gr /gün dozlarının etkili olduğunu göstermektedir. Özellikle dirençli plak psoriasis ve eritrodermik psoriasis mikofenolat mofetile yanıt vermektedir. Ancak püstüler psoriasis konusunda veri yoktur.<sup>11-18</sup>

Yetmişli yıllarda mikofenolik asit ile 85 hastalık bir hasta serisinde başlayan ilk kullanım denemeleri, izleyen yıllarda mikofenolat mofetil ile devam etmiş, ciddi psoriasis olgularında genel olarak günde 2 gramlık dozlarla ilk üç haftada iyileşme sağlanabildiği bildirilmiştir.<sup>11-16</sup> Bununla birlikte orta şiddette ve ciddi psoriasis olan beş kişilik küçük bir grupta, 2 gr /gün dozunda, on haftalık monoterapide ciddi psoriasisde başarısız olduğu, ancak psoriatik artritin iyileşebildiği bildirilmiştir.<sup>17</sup> Siklosporinin yan etkileri nedeniyle mikofenolat mofetilin tercih edildiği bir başka hasta grubunda da mikofenolat mofetilin siklosporin kadar etkili olmadığı anlaşılmıştır.<sup>18</sup>

Mikofenolat mofetilin kombinasyon terapilerine katkısı ile ilgili yapılan tek çalışmada, siklosporin ve mikofenolat mofetil kombinasyonu dokuz hastalık bir seride denenmiş, mikofenolat mofetil, siklosporin dozunu düşürmede yardımcı olurken diğer tedavilere dirençli ya da tolerans gösteremeyen bu hastalarda iyileşmeyi sağlamıştır.<sup>19,20</sup> Genel olarak, bu çalışmalarda ilacın yan etki açısından güvenli ve etki açısından istenilen düzeyde olduğu sonucuna varılmakla birlikte çalışmaların küçük gruplarda yapılması nedeniyle mikofenolat mofetilin antipsoriyatik bir ilaç olarak etiketlenmesi henüz mümkün olamamaktadır.

## Otoimmün Büllü Hastalıklar

Mikofenolat mofetilin dermatolojide en fazla çalışılmış olduğu alanlardan biridir. İlacın 2 gr /gün dozunda kullanımının başarılı bulunduğu çok sayıda bildiri mevcuttur. Bu bildirimlerde mikofenolat mofetil genellikle kortikosteroidlerle kombine kullanılmıştır.<sup>21</sup> Monoterapi ile kür özellikle pemfigus vulgaris ve büllöz pemfigoidli sınırlı sayıda olguda bildirilmiştir. Pemfigus vulgarisli bir hastada 2 gr/gün ile sekiz haftada tam iyileşme elde edilmiş, sekiz aylık izlemde nüks görülmemiştir. Büllöz pemfigoidde 2 gr /gün dozunda 10-11 haftada iyileşme ortaya çıkarken 6-8 aylık tedavi devamında ve izlemde nüks saptanmamıştır.<sup>22,23</sup> Yüzyirmi pemfigus vulgaris ve büllöz pemfigoidli hastayı kapsayan geniş ölçekli, randomize-kontrollü bir çalışmada oral kortikosteroid ve mikofenolat mofetil ile oral steroid ve azatiyoprin kombinasyonları kıyaslanmış ve mikofenolat mofetilin azatiyoprin kadar etkili, yan etkilerinin ise ondan daha az olduğu bildirilmiştir.<sup>24</sup> Paraneoplastik pemfigus, pemfigus foliaseus ve sikatrisyel pemfigoidli olgularda steroidin daha düşük dozlara indirilmesine olanak tanıyan başarılı tedavi kombinasyonları bildirilmiştir.<sup>25,27</sup> Akiz epidermolizis büllözada da prednizolon ve otolog keratinosit grefti ile bir olguda kür sağlanmıştır.<sup>28</sup>

Genel olarak, pemfigus vulgariste 2 gr/gün mikofenolat mofetil monoterapi olarak uygulandığında 2-3 haftada bül çıkışının durduğu ve 8-10 haftada tam iyileşme sağlandığı anlaşılmaktadır. Büllöz pemfigoidde de benzer bir durum söz konusudur. Diğer büllü hastalıklar ve kombinasyon tedavilerinde ise mikofenolat mofetil, daha az yan etki ile güvenli; bül çıkışını durdurarak, iyileşmeyi sağlayarak ve nükse neden olmayarak etkili bir tedavi ajanı izlenimi vermektedir.

## Kollajen Doku Hastalıkları

Gaubitz ve arkadaşları steroid, antimalaryal ve diğer immünsupresanlara dirençli 10 sistemik lupus hastasında mikofenolat mofetilin etkisini değerlendirmiş, her hastaya 8-16 ay boyunca 1,5-2 gr dozda tedavi uygulanmış, tüm hastalarda klinik iyileşme sağlandığı ve düşük oranda yan etki geliştiği bildirilmiştir.<sup>29</sup> Goyal el ayası ve ayak tabanlarında diskoid lupus eritematozus plakları olan ve lokal ve sistemik steroid, metotreksat, hidroksiklorokin ve dapson gibi bilinen tedavi rejimlerine direnç gösteren iki hastada mikofenolat mofetilli 2-3 gr/gün dozlarında denemiş, üçüncü ve dördüncü aylarda iyileşme sağlamıştır.<sup>30</sup> Bu hastalarda yan etki de oluşmamıştır. Subakut lupuslu bir hasta ve chilblain lupuslu bir hastada da mikofenolat mofetilin etkinliği gösterilmiştir.<sup>31,32</sup>

Son zamanlarda mikofenolat mofetilin dermatomiyozitte skuamli eritem, heliotrop raş ve kutanöz lökositoklastik vaskülitte belirgin bir iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Gelber ve arkadaşları dirençli kutanöz dermatomiyoziti olan 4 hastanın üçünde 2gr /gün ve birinde 3 gr/gün dozunda mikofenolat mofetil kullanmış, tüm hastalarda iyi yanıt gözlemlerken toksisitenin de olmadığını vurgulamışlardır. Ancak bu çarpıcı etkinliğin daha büyük

serilerde onaylanması gerekmektedir.<sup>33,34</sup>

Takayasu arteriti, hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit, Wegener granülo-matozisi ve mikroskobik polianjiit başarılı kullanımın ve yanıtın gösterildiği diğer endikasyon alanlarıdır.<sup>35,37</sup>

## Liken Planus ve Liken Planopilaris

Liken planusun yaygın, büllöz, hipertrofik ve eroziv formları zaman zaman tedaviye direnç gösterir. Mikofenolat mofetil çok yaygın ve aşırı kaşıntılı iki olguda ve ciddi, dirençli, oral ve genital mukozal lezyonları olan bir hastada denenmiş; ilk iki olguda 2 gr/gün ile yirmi haftada tam remisyona sağlanmış, 17-63 aylık izlem periyodunda nüks görülmemiştir. Oral ve genital mukozalardaki dirençli eroziv liken planuslu üçüncü olguda pulse siklofosamid ve deksametazon ek olarak mikofenolat mofetil 1 gr/gün dozunda verilmiş, diğer iki ilaç kesilip mikofenolat mofetil dozu yarıya indirilerek tedaviye dokuz ay devam edilmiş, ancak nüks olması üzerine mikofenolat dozu tekrar 1 gr/gün'e yükseltilerek hastalık stabilize edilmiştir.<sup>38</sup> Oral ve topikal steroid, PUVA, hidroksiklorokin sülfat, azatiyoprin ve metotratsat gibi ilaçlara direnç gösteren hipertrofik ve büllü bir liken planus olgusunda 3 gr/gün mikofenolat mofetil 40 mg /gün prednizolon ile kombine edilmiş, onbeş haftada belirgin iyilik sağlanmış ve hasta yirmi haftadan sonra tam remisyona girerken herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır. Yazarlar, refrakter ülseratif ve büllöz liken planus olgularında mikofenolat mofetilin yeni bir tedavi alternatifi olduğunu vurgulamışlardır.<sup>39</sup>

Saçlı deri liken planopilarisinde 1 gr/gün mikofenolat mofetil ile sekiz haftada remisyona sağlanmış ve ilacın bu liken formunda da etkili olduğuna dikkat çekilmiştir.<sup>40</sup>

## Piyoderma Gangrenozum

Mikofenolat mofetilin tek başına ya da kortikosteroidler ve/veya siklosporinle kombine kullanımının etkinliğini vurgulayan birkaç olgu bildirimleri mevcuttur. Gerek sinir duyulan dozlar genelde 1-2.5 gr/gün şeklindedir. Bildirilen olgular diğer bilinen tedavilere direnç gösteren ve mikofenolat mofetil eklenmesiyle remisyona elde edilen olgulardır.<sup>41,44</sup>

## Eritema Nodosum

Literatürde mikofenolat mofetilin tedavide kullanıldığı tek bir olgu bildirimleri vardır. Eritema nodosum inatçı bir dermatoz olmamakla birlikte bildirilen olguda potasyum iyodür, azatiyoprin, indometasin gibi ilaçlara rağmen hastalık kötüleşmeye devam edince tedaviye 1 gr/gün dozunda mikofenolat mofetil eklenmiş, üç hafta içinde hastalık stabilleşince doz 1.5 gr/gün'e çıkarılmış ve üç ay içinde remisyona sağlanmıştır.<sup>45</sup>

## İdyopatik Nodüler Pannikülit

Literatürde mikofenolat mofetilin etkinliğinin değerlendirildiği üç hastayı kapsayan tek bir seri vardır. Bu hastalarda prednizolon, azatiyoprin ve metotratsat kullanımı iyileşme sağladığı halde her üçünde de steroid dozunu düşürme girişimleri nüksler nedeniyle başarısız olunca mikofenolat mofetil 2 gr/gün dozunda prednizolona eklenmiş diğer iki ilaç kesilmiştir. İki hafta içinde klinik ve laboratuvar bulguları normalleşmiş ve

6–10 aylık izlemede nüks gözlenmemiştir. Sonuç olarak mikofenolat mofetilin nükseden pannikülit olgularında oldukça etkin bir tedavi olduğu vurgulanmıştır.<sup>46</sup>

## Ekzematöz Dermatitler

Geleneksel topikal ve oral steroid, PUVA, siklosporin gibi sistemik tedavilere yanıt vermeyen ciddi atopik ekzemalı iki hastaya 2 gr /gün dozunda monoterapi şeklinde mikofenolat mofetil uygulanmış, 2–4 hafta içinde iyileşme ortaya çıkarken yan etki görülmemiş ve 12 haftalık izlemede nüks gözlenmemiştir.<sup>47</sup> On hastalı bir başka seride ilk hafta 1 gr/gün, daha sonra 2 gr/gün olarak 11 hafta mikofenolat mofetil kullanımı ile SCORAD indeksinde % 68'lik bir düzelmeye sağlanmıştır.<sup>48</sup> Üç hastada 1 gr/gün dozunda, 29 ay gibi uzun süreli bir tedavi majör yan etki olmaksızın başarılmıştır.<sup>49</sup> Bununla birlikte bazı çalışmalarda atopik dermatitte mikofenolat mofetil etkinliği kanıtlanmamıştır.<sup>50</sup> Ayrıca etkinlik iyi olsa dahi viral ve bakteriyel enfeksiyon riski olasıdır.<sup>51</sup> Bu yüzden ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Dört yıldır inatçı dizhidrotik ekzeması olan ve PUVA, topikal katran, lyontoforez, sistemik steroid, dapson gibi ilaçlara yanıtız olan bir erkek hastada mikofenolat mofetil kullanımı (3 gr/gün) dört hafta içinde iyileşme sağlarken, 2 gr/ gün'lük idame tedavisi ile bir yıl boyunca nüks ve yan etki gözlenmemiştir.<sup>52</sup> Yazarlar geleneksel tedaviye yanıt vermeyen inatçı dizhidrotik ekzemada mikofenolat mofetilli bir seçenek olarak sunmakta ancak bu endikasyonun onaylanmaya gereksinimi olduğunu ileri sürmektedirler.

Üç ay ve daha uzun süredir kronik refrakter dermatiti olan 16 hasta üç gruba ayrılarak 1 gr/gün, 1.5 gr /gün ve 2 gr /gün şeklindeki mikofenolat mofetil dozlarıyla izleme alınmış, 34. haftada iyileşme ve yan etkiler değerlendirilmiş, en yüksek dozu alan hastaların daha hızlı ve iyi yanıt verdikleri gözlenmiş ve ilaç iyi tolere edilmiştir.<sup>53</sup>

## Kronik Aktinik Dermatit

Bir başka potansiyel kullanım alanı kronik aktinik dermatit olan mikofenolat mofetilin iki hastada PUVA desensitizasyonunda azatiyoprinin yerine kullanılması önerilmiştir.<sup>54</sup> Kronik aktinik dermatiti olan ve altı yıl boyunca prednizolon, PUVA, azatiyoprin ve siklosporin kullanan ve yan etkilerin ortaya çıktığı iki hastada mikofenolat mofetil 1 ve 2 gr/gün dozlarında kullanılmış ve altı haftada ekzematöz lezyonlarda iyileşme elde edilmiştir. Bu hastalarda nüksleri önlemek üzere dönemsel mikofenolat mofetil kullanımı önerilmiştir.<sup>55</sup>

## Greft–Versus–Host Hastalığı

Preliminer sonuçlar, kronik GVHH ile komplike allojenik kemik iliği transplantasyonu olan pediyatrik hastalarda mikofenolat mofetil reaksiyonu yatıştırmak üzere immünsupresif rejimde yer alabileceğini göstermektedir.<sup>56,57</sup> Kronik sklerodermik GVHH'da düşük doz UVA-1 ile mikofenolat mofetil kombinasyonunun klinik iyileşme sağlayan alternatif bir yaklaşım olduğu bildirilmiştir.<sup>58</sup>

## Sarkoidoz

Literatürde tek bir olgu bildirimidir. Mikofenolat mofetilin hidrosiklorokin ve prednizolon ile kombine olarak kullanılması ile akciğer ve deri lezyonlarının iyileştiği, hastalığın mikofenolat mofetil için potansiyel bir kullanım alanı olduğu ileri sürülmektedir.<sup>59</sup>

## Kutanöz Crohn Hastalığı

Azatiyoprin, metotreksat, prednizolon ve FK-506'ya yanıt vermeyen bir perineal ve metastatik deri crohn hastalığı 1 gr/gün mikofenolat mofetil ve 200 mg/gün talidomid tedavisine yanıt vermiştir.<sup>11,60</sup> Hastalığın gastrointestinal sisteme ait belirtilerinin mikofenolat mofetil ile tedavisi hakkında daha fazla çalışma bulunmaktadır.

## Klinik Lenfomalar

Mikofenolat mofetilin potansiyel antineoplastik özelliklerine giderek artan bir ilgi vardır ve bu ilgi deri lenfomalarının tedavisine odaklanmaktadır. Çalışmalar deneysel düzeydedir.<sup>61,62</sup>

## Sonuç

Birçok inflamatuvar dermatoz mikofenolat mofetile yanıt verirken şu ana kadar elde edilen verilerle yanıtların tek başına kullanımda sınırlı olduğu ve sistemik steroid ve/veya diğer immüsupresanlarla kombinasyonların daha başarılı olduğu anlaşılmaktadır.

Şimdiye kadar yapılan klinik deneylerde dikkati çeken bir nokta olguların çoğunun bilinen tedavilere ya da immüsupresan ajanlara direnç gösteren hastalar olması ve mikofenolat mofetil kullanımı ile remisyonların sağlanması, uzun dönemde nükslerin görülmemesidir.

Etkili dozlar genel olarak 2 gr/gün şeklindedir. Bu dozun altı genellikle idame dozları olurken bazı durumlarda iyileşmenin elde edilebilmesi için doz 3 gr/gün'e kadar artırılmıştır. Gerek monoterapi gerekse kombinasyonlarda ilaç genel olarak iyi tolere edilmiştir. Yan etkiler sıklıkla bulantı, kusma, abdominal kramplar, diyare, gastrit şeklinde gastrointestinal sisteme ait olup hastaların yalnızca bir kısmında görülmüştür. Bu yan etkiler 2 gr/gün dozlarda, % 20 oranında rapor edilmektedir. Genellikle hafif ve doza bağımlı olan bu yan etkiler doz azaltılması ya da bölünmesi ile geriler. Özellikle aktif gastrointestinal sistem hastalığı olanlarda ilacın kullanımında dikkatli olmak gerekir. Hafif veya orta derecede lökopeni, trombositopeni, anemi gibi yan etkiler ortaya çıkmış, ancak ilaç kesilmesini gerektirmemiştir. Fırsatçı infeksiyon riski bülül hastalıklarda artmazken atopik ekzemada artmış gibi görünmektedir ve dezavantaj yaratmaktadır.

Tüm avantajlarına rağmen bildirilen olgu sayıları son derece sınırlıdır. Geniş ölçekli ve randomize-kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle mikofenolat mofetil birçok dermatozda geniş serilere dayanan çalışmalarla onaylanmayı beklemektedir.



## Kaynaklar

- 1- Allison AC, Eugui EM. Immunosuppressive and other effects of mycophenolic acid and ester prodrug, mycopholate mofetil. *Immunol Rev* 1993; 136: 5-28.
- 2- Allison AC, Kowalski WJ, Muller CD ve ark. Mechanism of action of mycophenolic acid. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 696: 63-87.
- 3- Allison AC, Eugui EM. Preferential suppression of lymphocyte proliferation by mycophenolic acid and predicted long term effects of mycophenolate mofetil in transplantation. *Transplant Proc* 1994; 26: 3200-3205.
- 4- Eugui EM, Allison AC. Immunosuppressive activity of mycophenolate mofetil. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 685: 309-329.
- 5- Kitchin JES, Pomeranz MK, Washenik K, Shupack JL. Rediscovering mycophenolic acid. A review of its mechanism, side effects and potential uses. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 445-449.
- 6- Abrams R, Bentley M. Biosynthesis of nucleic acid purines. *Biochem Biophys* 1959; 79: 91-97.
- 7- Abraham EP. The effect of mycophenolate mofetil on the grow of staphylococcus aureus in heart broth. *Biochem J* 1945; 39: 398-404.
- 8- Cline JC, Nelson JD, Gerzon K, Williams RH, DeLong DC. In vitro antiviral activity of mycophenolic acid and its reversal by guanine type compounds. *Appl Microbiol* 1969; 18: 14-20.
- 9- Nelson PH, Eugui E, Wang CC, Allison AC. Synthesis and immunosuppressive activity of some side-chain variants of mycophenolic acid. *J Med Chem* 1990; 33: 833-838.
- 10- Jones EL, Epinette WW, Hackney VC ve ark. Treatment of psoriasis with oral mycophenolic acid. *J Invest Dermatol* 1975; 65: 537-545.
- 11- Nousari HC, Sragovich A, Kimyai-Asadi A ve ark. Mycophenolate mofetil in autoimmune and inflammatory skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 265-268.
- 12- Gellen CC, Tebbe B, Garcia Bartels C ve ark. Successful treatment of erythrodermic psoriasis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 1999; 141: 175-176.
- 13- Hauls MG, Beissert S, Grabbe S ve ark. Psoriasis vulgaris treated successfully with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 1998; 138: 179-181.
- 14- Kirby B, Yates VM. Mycophenolate mofetil for psoriasis. *Br J Dermatol* 1998; 139: 357.
- 15- Tong DW, Walder BK. Widespread plaque psoriasis responsive to mycophenolate mofetil. *Australas J Dermatol* 1999; 40: 135-137.
- 16- Gellen CC, Arnold M, Orfanos CE. Mycophenolate mofetil as a systemic antipsoriatic agent; positive experience in 11 patients. *Br J Dermatol* 2001; 144: 583-586.
- 17- Grundmann-Kollmann M, Mooser G, Schraeder P ve ark. Treatment of chronic plaque stage psoriasis and psoriatic arthritis with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 835-837.
- 18- Davison SC, Morris-Jones R, Powles AV, Fry L. Change of treatment from cyclosporin to mycophenolate mofetil in severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2000; 143: 405-407.
- 19- Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 416-430.
- 20- Ameen M, Smith HR, Barker JN. Combined mycophenolate mofetil and cyclosporine therapy for severe recalcitrant psoriasis vulgaris. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 480-483.
- 21- Frieling U, Luger A. Mycophenolate mofetil and leflunomide: promising compounds for the treatment of skin diseases. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 562-570.
- 22- Grundmann-Kollmann M, Kaskel P, Leiter U ve ark. Treatment of pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid with mycophenolate mofetil monotherapy. *Arch Dermatol* 1999; 135: 724-725.
- 23- Bredlich RO, Grundmann-Kollmann M, Behrens S, Kerscher M, Peter RU. Mycophenolate mofetil monotherapy for pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 1999; 141: 934.
- 24- Beissert S, Frieling U, Luger TA. Results of a multicenter, randomized clinical study to compare azathioprine versus mycophenolate mofetil for the treatment of acquired bullous autoimmune diseases. *Ann Dermatol Venerol* 2002; 129: 1571.
- 25- Williams JV, Marks JG, Billingsley EM. Use of mycophenolate mofetil in the treatment of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 2000; 142: 506-508.
- 26- Katz KH, Marks JG, Helm KF. Pemphigus foliaceus successfully treated with mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 514-515.
- 27- Megahed M, Schmiedeberg S, Becker J, Ruzicka T. Treatment of cicatricial pemphigoid with mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 256-259.

- 28- Schattenkirchner S, Eming S, Hunzelmann N ve ark. Treatment of epidermolysis bullosa acquisita with mycophenolate mofetil and autologous keratinocyte grafting. *Br J Dermatol* 1999; 141: 931-955.
- 29- Gaubitz M, Schorat A, Schotte H ve ark. Mycophenolate mofetil for the treatment of systemic lupus erythematosus: an open pilot trial. *Lupus* 1999; 8: 731-736.
- 30- Goyal S, Nousari H. Treatment of resistant discoid lupus erythematosus of the palms and soles with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 142-144.
- 31- Schanz S, Ulmer A, Rassner G, Fierbeck G. Successful treatment of subacute lupus erythematosus with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2002; 147: 174-178.
- 32- Boehm I, Bieber T. Chilblain lupus erythematosus Hutchinson: successful treatment with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol* 2001; 137: 235-236.
- 33- Gelber AC, Nousari HC, Wigley FM. Mycophenolate mofetil in the treatment of severe skin manifestations of dermatomyositis: a series of four cases. *J Rheumatol* 2000; 27: 2498-2503.
- 34- Callen JP. Collagen vascular diseases. *J Am Acad Dermatol* 2000; 51: 427-439.
- 35- Daina E, Schnepfati A, Renuzzi G. Mycophenolate mofetil for the treatment of takayasu arteritis: report of three cases. *Ann Int Med* 1999; 130: 422-426.
- 36- Worm M, Sterry W, Olde G. Mycophenolate mofetil is effective for maintenance therapy of hypocomplementaemic urticarial vasculitis. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1324.
- 37- Nowack R, Gobel U, Klooker P ve ark. Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: a pilot study of 11 patients with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1965-1971.
- 38- Frieling U, Bonsmann G, Schwarz T, Luger TA, Beisert S. Treatment of severe lichen planus with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 1063-1066.
- 39- Nousari HC, Goyal S, Anhalt GJ. Successful treatment of resistant hypertrophic and bullous lichen planus with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1420-1421.
- 40- Tursen U, Api H, Kaya T, İkiçoğlu G. Treatment of lichen planopilaris with mycophenolate mofetil. *Dermatology Online Journal* 2004; 15: 24.
- 41- Lee MR, Cooper AJ. Mycophenolate mofetil in pyoderma gangrenosum. *J Dermatol Treat* 2004; 15: 303-307.
- 42- Gilmour E, Stewart DG. Severe recalcitrant pyoderma gangrenosum responding a combination of mycophenolate mofetil with cyclosporine and complicated by a mononeuritis. *Br J Dermatol* 2001; 144: 397-400.
- 43- Wollina U, Karamfilov T. Treatment of recalcitrant ulcers in pyoderma gangrenosum with mycophenolate mofetil and autologous keratinocyte transplantation on a hyaluronic acid matrix. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 187-190.
- 44- Nousari HC, Lynche W, Anhalt GJ, Petri M. The effectiveness of mycophenolate mofetil in refractory pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1509-1511.
- 45- Boyd AS. Use of mycophenolate mofetil in erythema nodosum. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 968-969.
- 46- Enk AH, Knop J. Treatment of relapsing idiopathic nodular panniculitis (Pfeifer-Weber-Christian disease) with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 508-509.
- 47- Grundmann-Kollmann M, Korting HC, Behrens S ve ark. Successful treatment of severe refractory atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 1999; 141: 175-176.
- 48- Neuber K, Schwartz I, Itshert G, Dieck AT. Treatment of atopic eczema with oral mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2000; 143: 385-391.
- 49- Benez A, Fierbeck G. Successful long-term treatment of severe atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2001; 144: 638-639.
- 50- Hansen ER, Buus S, Deleruran M, Andersen KE. Treatment of atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1324-1326.
- 51- Satchell AC, Barnetson RS. Staphylococcal septicaemia complicating treatment of atopic dermatitis with mycophenolate. *Br J Dermatol* 2000; 143: 202-203.
- 52- Pickenacker A, Luger TA, Schwarz T. Dyshydrotic eczema treated with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol* 1998; 134: 378-379.
- 53- American Academy of Dermatology Intersociety Liaison Committee Concurrent Session Abstracts: Mycophenolate mofetil for the treatment of chronic dermatitis: an open label study of 16 patients. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52 : 3.

- 54- Nousari HC, Anhalt GJ, Morison WL. Mycophenolate in psoralen-UVA desensitization therapy for chronic actinic dermatitis. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1128-1129.
- 55- Thompson MA, Stewart DG, Lewis HM. Chronic actinic dermatitis treated with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2005; 152: 784-786.
- 56- Basara M, Kiehl MC, Blau W ve ark. Mycophenolate mofetil in the treatment of acute and chronic GVHD in hematopoietic stem cell transplant patients. Four years of experience. *Transplantation proceedings* 2001; 33: 2121-2123.
- 57- Busca A, Saroglia EM, Lanino E ve ark. Mycophenolate mofetil as therapy for refractory chronic GVHD in children receiving bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 1067-1071.
- 58- Grundmann-Kollmann M, Behrens S, Gruss C ve ark. Chronic sclerodermic graft-versus-host disease refractory to immunosuppressive treatment responds to UVA1 phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 134-136.
- 59- Kauba DJ, Milmouni D, Rencic A, Nousari HC. Mycophenolate mofetil may serve as a steroid-sparing agent in sarcoidosis. *Br J Dermatol* 2003; 148: 147-148.
- 60- Liu V, Mackool BT. Mycophenolate in dermatology. *J Dermatol Treat* 2003; 14: 203-210.
- 61- Tressler RJ, Garvin LJ, Slate DL. Antitumour activity of mycophenolate mofetil against human and mouse tumors in vivo. *Int J Cancer* 1994; 15: 1128-1129.
- 62- Cohn RG, Mirkovich A, Dunlap B ve ark. Mycophenolic acid increases apoptosis, lysosomes and lipid droplets in human lymphoid and monocytic cell lines. *Transplantation* 1999; 68: 411-418.

## GLOSSİT TANISINDA VE TEDAVİSİNDE YAŞANAN ZORLUKLAR

Nilgün Şentürk

Dilin insan yaşamındaki sosyal ve kültürel öneminin yanı sıra, dilde ortaya çıkan birçok patoloji lokal ve sistemik hastalıkların belirtisi olması açısından önem taşımaktadır. Bu değişiklikler hastanın kendisi tarafından fark edilebilir ya da hekim tarafından yapılan dikkatli bir inceleme ile hastanın genel durumu ve altta yatabilecek sistemik hastalıklar hakkında bilgi sahibi olunabilir. Bu nedenle ağız ve dil muayenesi fizik muayenenin ve dermatolojik incelemenin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. İyi bir aydınlatma, tercihen doğal ışık kaynağı, muayene için yeterlidir. Dilin fizik muayenesine sistematik bir yaklaşım önemlidir; dilin bütün yüzeylerinin gözlenmesi ve dil ucundan başlanarak geriye doğru yapılacak palpasyon, tam ve eksiksiz bir inceleme için şarttır. Normal bir dil pembe renklidir ve papillalar kolaylıkla izlenebilmektedir. Birçok tablo dilde renk ve yapısal değişikliğe yol açar, normal yapının bilinmesi ortaya çıkan bu değişikliklerin kolayca farkına varılması açısından önem taşımaktadır. Dilde ortaya çıkan değişikliklerin benign bir tablo mu yoksa sistemik bir hastalığın belirtisi mi olduğunun ayırt edilebilmesi oldukça değerli bir klinik beceridir. Bu nedenle bir klinisyen için dilde ortaya çıkan hastalık spektrumunun bilinmesi önem taşımaktadır.

Bu yazıda dilde ortaya çıkan reaktif, inflamatuvar ve bazı infeksiyöz dil hastalıklarının tanı ve tedavisine değinilecektir.

### Paslı Dil (Furred Tongue)

Paslı dil, dildeki papillaların hipertrofisi ile ortaya çıkan benign bir tablodur. Filiform papillalar, azalmış deskuamasyona bağlı olarak hiperplazik ve hiperkeratotik hale gelirler. Klinik olarak dil sırtında parsiyel veya total beyaz bir tabaka olması ile karakterli olduğu için paslı dil tanımı kullanılmaktadır. Bu tabakanın rengi beyazdan kahverengiyeye kadar değişebilmektedir. Genelde dilin orta kısmını etkilemektedir. Bu tablo genellikle sağlıklı bireylerde, sigara içenlerde, ağızdan nefes alanlarda ve ağız bakımı kötü olanlarda gözlenmektedir. Ayrıca yumuşak ve lifsiz diyet alanlarda da gözlenir. Hasta insanlarda ise paslı dil dehidratasyona ve ateşe bağlı olarak ortaya çıkar. Paslı dil genellikle asemptomatiktir, fakat filiform papillaların içinde yiyecek ve diğer artıkların tutulmasına bağlı olarak kötü koku olabilir.

Bu tabloda tanı klinik bulgularla konur, biyopsiye gerek yoktur. Sigaranın bırakılması, rehidrasyon, ateşli hastalığın iyileşmesi, ağızdan nefes almanın düzeltilmesi, altta yatan bir hastalığı olmayanlarda uygulanacak tedavi yaklaşımlarıdır. Tedavide diyetteki lif ve sert maddelerin artırılması deskuamasyonu hızlandırarak pasın azaltılmasında etkilidir. Dilin üzerinin günde 2-3 kez yumuşak bir fırça ile 5-15 fırça darbesi yaparak fırçalanması tedavide etkilidir.

## Siyah Kılılı Dil

Siyah kılılı dil filiform papillaların hiperplazisine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Papillalar uzamış ve uçları sivrilmiştir, üzerindeki kahverengi siyah tabaka dil üzerinde tüylü bir görünüm oluşturmaktadır. Paslı dil gibi etkilenen alanlar çoğunlukla dil sırtının orta kısımlarıdır. Bu papillaların arasında normal flora ve diğer (kromojenik) bakterilerin ürettiği porfirinler nedeni ile dil siyah veya kahverengi olarak izlenmektedir. Sadece filiform papillalar etkilendiği için klinik tablo karakteristik olarak sulkus terminalisin distalinde gözlenir. Popülasyonun % 3-4'ünde görüldüğü rapor edilmiştir. Bu tablo klinik olarak asemptomatik olmasına rağmen bazı hastalarda filiform papillalardaki uzamaya bağlı koku, tat almada bozukluk ve bulantı olabilmektedir. Sigara içme ve kötü oral hijyen bu tabloyu ortaya çıkarabilir. Bizmut içeren antiasitlerin uzun süre kullanılması ve okside edici ağız gargaraları da bir sebep olabilmektedir. Son zamanlarda ateşli bir hastalık geçirenlerde gözlenebilmektedir. Bunun yanında tetrasiklin ve penisilin gibi antibiyotiklerin kullanımına bağlı olarak da ortaya çıkmaktadır. Bu antibiyotikler normal florayı bozarak porfirin üreten bakterilerin çoğalmasına neden olmaktadır. Klinik bulgular tanı için yeterlidir, biyopsi gerekli değildir. Tedavide % 1-2 hidrojen peroksit jel veya diş macunu ile fırçalama etkidir. Paslı dilde alınan diğer önlemler de tedaviye eklenmelidir. Daha fazla antibiyotik kullanımı engellenerek pigment üreten bakterilerin aşırı çoğalması önlenmelidir.

## Fissure Dil (Lingua Plikata, Skrotal Dil)

Dilin en sık görülen gelişimsel defektidir. Yapılan çalışmalarda sıklığının % 5-11,4 arasında olduğu belirtilmiştir. Dil sırtında uzun veya kısa tek bir santral oluk ile çok sayıda düzensiz yan oluklar şeklinde ortaya çıkar. Fissürler dil dorsumunda her yerde ortaya çıkabilmektedir. Fissürler üzerinde belirli bir derinliğe kadar papillalar izlenebilmektedir ama derin kısımlar papillasızdır. Derin fissürlerde papillaların olmadığı bölümlerde bakteriler daha kolay çoğalabilir. Fissürler yemek artıklarının burada birikmesi, bakterilerin çoğalması ve hafif infeksiyonlara bağlı olarak inflame olmazlarsa bulgu vermezler. Çocuklarda nadir görülen bu tablo yaşlı hastalarda sıktır. Fissure dil; Down sendromu, akromegali, Sjögren sendromu, psoriasis vulgaris, püstüler psoriasis, coğrafik dil ve Melkersson-Rosenthal sendromu ile birlikte bulunabilmektedir.

Fissüre dil çoğunlukla tesadüfen saptanan bir tablodur. Eğer öyküde özellik yoksa altta yatan hastalık için araştırma yapılmasına gerek yoktur. Tanı klinik olarak konmaktadır. Hastalara bu tablonun benign olduğu anlatılmalıdır. Tedavide, yemeklerden sonra ve uykudan önce bakteri ve yemek artıklarının fissürlerde birikmesini ve böylece ağız kokusunu önlemek için, dil yumuşak bir fırça ile 5-15 kez fırçalanmalıdır. Eğer ağrı önemli bir problemse yemeklerden önce topikal anestetikli gargaralar uygulanabilmektedir.

## Sublingual Varisler

Sublingual varisler benign vasküler dilatasyonlardır. Dilin ventral yüzünde mavi nodüller şeklinde ortaya çıkar. Varisler genelde asemptomatiktir, 40 yaşın üzerindeki kişilerde %10 oranında gözlenmektedir. Sublingual varisler için tedaviye gerek yoktur sadece hastanın bu konuda bilgilendirilmesi yeterlidir. Ayırıcı tanıda herediter hemorajik telenjektazi, blue ruber bleb nevüs ve vena kava superior sendromu düşünülmelidir. Sublingual varisler bunlara göre daha geniş, mor ve basınçla küçülebilen kitlelerdir. Bu hastalıklar genellikle

klınık muayene ile ayırt edilebilmektedirler.

Coğrafik Dil (Benign Migratuar Glossit, Eritema Migrans, Erytema Areata Migrans): Hastalar dil üzerinde eritemli ve beyaz yamalar ile başvurlar. Kırmızı alanlarda papillalar atrofik olduğu için düz görünürler, beyaz alanlarda ise papillalar normal ya da hipertroftiktir. Bu yamalar düzensiz ve keskin sınırları ile bir haritaya benzerler. Yamalar dilin yan kısmında ya da üzerinde ortaya çıkabilir. Karakteristik olarak plakların yeri ve şekli saatler veya günler içinde değişmektedir. Tüm yaş gruplarında, kadınlarda erkeklerden daha fazla olmak üzere, %1-14,4 oranında gözlenir. Eğer fissürler yoksa bu tablo genellikle asemptomatiktir. Coğrafik dili olan hastaların %40'ında fissüre dil vardır. Fissürler varsa ve inflame ise ağrı olabılır.

Tanı lezyonların tipik görünümü ve gezici özeliği ile klinik olarak konmaktadır. Biyopside eritemli alanlarda papillalar yokken beyaz alanlarda papillalar hipertroftiktir. Bazen bu tablo püstüler psoriasisin mukozal varyantı olarak karşımıza çıkabilir. Histolojide püstüler psoriasisle uyumlu olarak granüler tabaka izlenmez, akantoz ve subkorneal nötrofilik apseler izlenir. Bu tablo izole olarak görülebileceği gibi, atopi ile de birlikte bulunabilir. Hastalık birkaç ay ile bir aç yıl arasında değişen sürede kendini sınırlar. Tedaviye gerek yoktur, sadece hastaya hastalığın anlatılması gerekmektedir. Eğer hastalar baharatlı, ekşi ve tuzlu gıdalarla rahatsızlık hissediyorlarsa bunlar önlenmelidir. Antifungal tedavi, topikal kortikosteroid veya topikal analjeziklerle geçici tedavi bazen yararlı olabilmektedir.

## Median Romboid Glossit

Median romboid glossit aynı zamanda kronik kandidiyazis ve dilin santral papiller atrofisi olarak da adlandırılmaktadır. Sıklığı %1'den azdır. Erkeklerde kadınlardan üç kat daha sık gözlenmektedir. Bu tabloda dilin orta kısmında hipertrofik veya atrofik olabilen, romboid şekilli (baklava dilimi şeklinde) bir plak vardır. Hastaların çoğu asemptomatiktir, bazen özellikle baharatlı gıdaları yerken, şiddetli ağrı ve yanma hissi eşlik edebilmektedir. Palpasyonda dil normal veya sert olarak hissedilebilir. Etkilenen kısmın üzeri düzdür. Hastaların çoğunda kandidiyal organizmalar gözlenir. Histolojik incelemede filiform papillalar izlenemez, yoğun bir kronik inflamasyon vardır.

Nedeni bilinmemekle birlikte son zamanlara kadar bu tablonun tuberkulum imparın persistansından kaynaklanan gelişimsel bir defekt olduğu düşünölmekteydi. Tuberkulum impar dilin arkasındaki iki parçanın füzyon defekti sonucu ortaya çıkar. Son zamanlarda hastaların çoğunda kandida infeksiyonunun buna neden olduğu gösterilmiştir. Karakteristik olarak hastalarda oral mukozanın diğer kısımlarında kandida infeksiyonu yoktur. Kandida infeksiyonu bu tablonun ortaya çıkmasından sorumlu tutulmasına rağmen mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu tablonun yetişkinlerde ortaya çıkması da hastalığın kongenital bir defekte bağlı olma olasılığı konusunda tartışmalara neden olmaktadır.

Bazı hastalar ve doktorlar kanser olasılığı konusunda endişelenebilirler. Eğer bu konu çok rahatsız edici ise malignite olasılığını ekarte etmek için biyopsi yapılabilir.

Median romboid glossit lezyonunun karşısına denk gelen yerde damakta da inflamasyon varsa immünyetmezlikten şüphelenilmelidir. Bu tablo dilin kandidiyal infeksiyonu ve damağın nonspesifik inflamasyonu (CIT-NİP sendromu-

candidal infection of tongue and nonspecific inflammation of palate) olarak adlandırılmaktadır ve AIDS için (ARC klasifikasyonunda) bir belirleyici olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle bu hastalar HIV enfeksiyonu açısından araştırılmalıdır.

Median romboid glossit benign bir tablodur ve hiçbir sistemik hastalıkla birlikteliği yoktur. Fungal kültür ve yayma yapılması kandida varlığını destekleyebilmekle birlikte tanı için şart değildir. Tanı klinik olarak konulmaktadır. Tedaviye gerek yoktur. Topikal antifungaller geçici iyileşmeye neden olmakla birlikte kalıcı tedavi sağlamazlar.

## Oral Hairy Lökoplazi

Oral hairy lökoplazi dilin yan kısımlarında ortaya çıkan, benign beyaz lezyonları tarif etmek için kullanılmaktadır. İmmünyetmezliği olan hastalarda EBV enfeksiyonuna bağlı, bukkal mukozada ya da dilin yan kısımlarında lineer, beyaz ve kıllı bir lezyon olarak ortaya çıkar. Erken dönemde lezyonların kıvrımlı bir görünümü vardır. Zamanla lezyonlar tamamen beyaz renk alır. Bu plaklar zemine yapışık ve sürtme ile uzaklaştırılmazlar. Bu lezyonlar kandida ile enfekte olabilirler bu durumda bile plaklar kaldırılamaz. Histopatolojik olarak akantoz, parakeratoz ve düzensiz keratin uzantıları izlenir. Spinoz tabakada vakuollü keratinositler bulunur bu hücrelerden EBV izole edilebilir.

Oral hairy lökoplazi sadece immünyetmezlikli hastalarda rapor edilmiştir. Başlangıçta sadece homoseksüel AIDS hastalarında görüldüğü sanılmış ama diğer AIDS hastaları, renal transplant ve kemik iliği transplantı hastaları gibi diğer immünyetmezlikli hastalarda da rapor edilmiştir. HIV enfeksiyonu ilerledikçe lezyonlar görülmeye başlar ama CD4 sayısı ile bir ilişki gözlenmemiştir. AIDS hastalarının % 30'ndan fazlası oral hairy lökoplazi geliştirir ama bu hastalık sadece HIV enfeksiyonuna spesifik değildir. Bilinen bir immünyetmezliği olmayanlarda oral hairy lökoplazi saptanırsa, HIV ve diğer immünyetmezlik nedenleri araştırılmalıdır. Faria ve arkadaşları 92 AIDS hastasında yaptıkları otopsi incelemesinde, kadavraların %75'inin dilinde histopatolojik değişiklik saptamışlar ve en sık rastlanılan lezyonun oral hairy lökoplazi (42 vaka) olduğunu bildirmişlerdir. Oral hairy lökoplazide tanı klinik olarak konulup histoloji ve EBV enfeksiyonu varlığının gösterilmesi ile tanı desteklenmelidir. Oral hairy lökoplazi genelde asemptomatiktir. Tedavi edilmezse lezyonlar devam eder. Oral antiviral ajanlar, topikal tretinoin ve antiretroviral ajanlar geçici remisyon sağlayabilmektedir. Eğer kandida ile sekonder enfeksiyon varsa antifungal ajanlarla semptomatik rahatlama sağlanabilmektedir.

## Herpetik Geometrik Glossit

Herpetik geometrik glossit son yıllarda tanımlanmıştır. İmmünyetmezliği olan hastaların dillerinde kronik, düşük şiddetli herpes virüs enfeksiyonu sonucu ortaya çıkan bir tablodur. İmmünyetmezlikli hastalarda herpes enfeksiyonları görünüm, davranış ve yerleşim olarak atipik formlarda seyretmektedir. Bu tablo dil sırtında ağırlı lineer fissürler şeklinde ortaya çıkar. Bu fissürlerin longitudinal, çapraz şekilde ya da dallanmış görünümde olabilen belirgin bir geometrik paterni vardır ama bu patern her zaman bulunmayabilir. Lezyonlar dilin orta kısmında papillaların belirgin olduğu kısımda bulunurlar ve oral mukozanın başka yerlerinde herpetik lezyonlar yoktur.

Tablonun sadece immünyetmezliği olan hastalarda rapor edilmiş olması ve hastalığın antiviral tedaviye yanıt

vermesi nedeni ile lezyonun kronik herpes infeksiyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Viral kültür, tzanck smear ve biyopsi ile tanı konulur. Antiviral tedavi ile herpetik geometrik glossit 3-12 günde iyileşir. Yumuşak diyet, semptomatik tedavi ve lokal anestezi lezyonlar iyileşene kadar önerilmektedir. Hastalık rekürrens gösterebilir. Bu rekürrensler de antiviral tedaviye yanıt veririler.

### Düz Dil (Smooth Tongue, Atrofik Glossit)

Düz dil tanımı parlak, düzgün görünümlü ve hassas dili tarif etmek için kullanılır. Hastalar genellikle dilde ağrı veya yanma hissinden şikayet ederler. Zemin pembe, kırmızı veya mor renkli olabilir. Biyopside filiform papillaların olmadığı gözlenir ki atrofik görünümünden de bu sorumludur. Zamanla fungiform papillalar da atrofiye uğrar. Bu tablo malabsorbsiyon, demir, folik asit, B12 vitamini, riboflavin, niasin eksikliği gibi sistemik bir hastalığın bulgusudur. Altta yatan besinsel eksikliğin düzeltilmesi papillaların yeniden rejenerasyonuna neden olmaktadır. Düz dil aynı zamanda sifiliz, amiloidoz, çölyak hastalığı veya kalp yetmezliğinin bir bulgusu olabilir. Sjogren sendromu, Plummer Winson sendromu ve Railey Day disotonomi sendromu da düz dil ile ortaya çıkabilir. Railey day sendromu otozomal resesif, herediter, duyuşal ve otonom nöropatidir. Bu tablo labil kan basıncı, derin tendon reflekslerinin kaybı, azalmış ağrı ve ısı duyuşu, gözyaşı yokluğu ve filiform papillaların olmaması ile karakterizedir. Bu hastalık tablosu diğer duyuşal ve otonom nöropatilerden filiform papillaların yokluğu ile ayırt edilmektedir.

Altta yatan olası bir sistemik hastalığın tanınması için ayrıntılı bir öykü, fizik bakı ve laboratuvar inceleme yapılmalıdır. Tedavide altta yatan sistemik hastalığın tedavi edilmesi gerekmektedir. Hastalar genellikle dilde ağrıdan şikayet ettikleri için yumuşak gıdalar önerilmelidir.

### Büyük Dil (Makroglossi)

Makroglossi dilin alt çeneden büyük olmasıdır. Kongenital ya da kazanılmış olabilir. Muayenede dil ağız içinde büyük olarak görülür. Dilin yan kısımları dişlerin basısına bağlı olarak girintili çıkıntılıdır. Eğer bazı dişler eksikse dil bu boşluklarda dışarı doğru büyüyerek psodotümör görünümü oluşturur. Eğer büyüme fazla ise konuşma veya çiğneme sırasında ısırmağa bağlı kanamalar olabilmektedir. Çocuklardaki makroglossiler genelde kongenitaldir ve kasların hiperplazisi ya da hipertrofisine bağlıdır. Makroglossi psikolojik belirtilere, diğer maksillofasial anomalilere, konuşma ve yutma güçlüğüne ve hava yolu obstrüksiyonuna neden olabilmektedir.

Makroglossi birçok farklı nedene bağlı olarak ortaya çıkabileceği için tanıda alta yatan hastalığa yönelik araştırmalar yapılmalıdır (Tablo 1).



Tablo 1. Makroglossiye Neden Olan Hastalıklar

Etyoloji	Hastalık
Anjiödem	Allerjik
Primer	Down sendromu, gelişimsel, travmatik
Tümör	Hemanjiom, lenfanjiom, nörofibrom, nörolemmoma, tirogossal kist
İnfeksiyon	Aktinomikoz, tüberküloz, histoplazmoz, sifiliz
Granülatöz	Sarkoidoz, Crohn hastalığı
Metabolik/Endokrin	Hipotroidi, akromegali, multiple myeloma, amiloidoz, kongenital depo hastalıkları
Diğer	Anjiödem, vena kava süperior sendromu, Plummer Winson sendromu

Dilde amiloid birikimi genelde primer sistemik amiloidozisde görülmektedir. Sistemik amiloidozisde anormal proteinlerin ekstrasellüler depolanması sert ve ağırlı bir büyümeye sebep olabilmektedir. Dilin izole lokal amiloid infiltrasyonu nadirdir. Makroglossinin ayırıcı tanısında amiloid mutlaka düşünülmalıdır. Dilde veya başka bir yerde eşlik eden purpurik lezyonların olması amiloid birikimi için oldukça önemlidir. Dilden alınan biyopside karakteristik amorf materyalin görülmesi oldukça karakteristiktir. Amiloid hastalarında dil genelde tahta sertliğindedir ki basit bir muayene ile bile gereksiz araştırmalar yapılmadan tanı konulabilmektedir.

Makroglossiye neden olan tablolardan biri de dilin granülatöz infiltrasyonudur. Schuerman, granülatöz glossiti Melkerson Rosenthal sendromunun değişik bir manifestasyonu olarak 1952 yılında tanımlanmıştır. Melkerson Rosenthal sendromu esas olarak fissure dil, yüzde veya dudakta şişlik ve fasiyal paralizi ile karakterizedir. Melkerson Rosenthal sendromunun bu üç bulgusu nadiren bir arada bulunmaktadır. Melkerson Rosenthal sendromunda dilin etkilenmesi oldukça nadirdir, tek başına dil tutulumu daha da nadir bir bulgudur. Monoseptomatik olgularda tanı oldukça zordur. Bu tabloda dil sert, genişlemiş ve kaldırım taşı görünümündedir. Hastalar dilde yanma ve rahatsızlık hissinden şikayetçi olurlar ve bazen konuşmada zorluk çekerler. Granülatöz glossitle diğer kazeasyon göstermeyen granülatözler arasında ayırım yapılması kolay olamayabilir. Bu hastalığın sarkoidozun bir formu olduğu öne sürülse de doğrulanmamıştır. Ama yine de Melkerson Rosenthal sendromlu hastaların çok az bir kısmı sarkoidoz ya da Crohn hastalığı ile başvurmaktadırlar. Bazen bu tablo bazı yiyecek katkı maddelerine karşı idiosenkreatik reaksiyon olarak da karşımıza çıkabilmektedir. Bu hastalarda mutlaka gerekli laboratuvar tetkikleriyle Crohn hastalığı ekarte edilmelidir. Sarkoidozdaki granülatözler histolojik görünümleri ile ayırt edilebilmekle beraber akciğer grafisi, ACE düzeyleri ve bronkoskopi ile tanı ekarte edilmelidir. Tanı için biyopsi şarttır. Biyopside granülatöz infiltrasyon saptanan olgularda altta yatan nedeni araştırmaya yönelik incelemeler yapılmalıdır. Fungal, bakteriyel ve mikobakteriyel kültür yapılarak infeksiyonlar dışlanmalıdır. Altta yatan nedenin saptanması için gerekli biyokimyasal, serolojik ve deri testleri yapılmalıdır. Tedavi altta yatan nedene bağlıdır. Altta yatan sistemik hastalık varsa bu tablo medikal tedavi ile düzelebilir. Gerekli durumlarda cerrahi redüksiyon yapılabilir.

### Glossodini (Ağırlı Dil)

Ağızda sürekli devam eden bir ağrı hissi olmasıdır. Muayenede oral mukoza normal olarak değerlendirilebilir. Tanı genellikle diğer tanıların dışlanması ile konur. Genellikle postmenapozal kadınlarda gözlenen psikosomatik

bir hastalıktır. Klinik olarak hastalar dilin ön 2/3 kısmı ve ucunda yanma, batma ve ağrı hissinden şikayet ederler. Oral mukozadaki diğer bölgeler de etkilenmektedir. Sıklıkla buna neden olan birçok faktör saptanabilir. Semptomların kontrol edilebilmesi için tedavi bütün nedenlere yönelik olarak yapılmalıdır. Glossodini etyolojisinde rol oynayan dört temel unsur vardır, bunlar sistemik, lokal, psikiyatrik/psikolojik ve idiyopatik faktörlerdir.

Sistemik faktörler genelde besin eksiklikleridir. Anemi, demir, çinko, B12, B6 ve folik asit eksikliği araştırılmalıdır. Hastalarda herhangi bir besin eksikliği saptanırsa mutlaka yerine konulmalıdır. Diabetes mellitus ve menapoz diğer sistemik etkenlerdir. Reflü özefajiti de etyolojik faktör olarak suçlanmıştır.

Lokal faktörler ağız kuruluğu, allerjik kontakt stomatit, dişlerle ilişkili problemler ve kandidiyazistir. Ağız kuruluğu ağızda yanması olan hastalarda siktir ve bu tablo ilaçlar (trisiklik antidepresanlar, antihipertansifler, antihistaminler), lokal radyasyon, yaş, bağ dokusu hastalıklarına (Sjögren sendromu) bağlı olarak ortaya çıkabilir. Dişlerle ilgili problemler genelde yanlış yerleşime bağlıdır. İrritasyon, kandidiyazis veya parafonksiyonel alışkanlıklar da ağrı oluşumuna neden olurlar. Oral kandidiyazis ağızda yanma/ağrı şikayeti olan hastaların çoğunda etkindir.

Allerjik kontakt stomatitin bu tablodaki rolü tartışmalıdır, çünkü allerjenlerin buradaki rolü net değildir. Ama yiyeceklerdeki katkı maddeleri ve koku vericiler bu tabloda suçlanmaktadır. Dirençli ağrısı olanlarda bunlarla yama testi yapılması önerilmektedir. Cinnamon aldehid, askorbik asit, propilen glikol, mentol, naneye karşı allerjiler ağızdaki ağrının nedeni olarak identifiye edilmiştir.

Glossodini olanlarda psikiyatrik hastalıklar önemli bir faktördür. Hastaların çoğunda depresyon ve anksiyete bozukluğu vardır. Kanser korkusu da neden olabilir.

Tedavi asil olarak altta yatan sebebe bağlıdır. Besin eksikliği varsa yerine konulmalı, eşlik eden infeksiyonlar tedavi edilmelidir. Eşlik eden psikiyatrik hastalık varlığında uygun tedavinin planlanması için psikiyatri konsultasyonu istenmelidir.

## Dermatolojik Hastalıklarda Görülen Dil Lezyonları

Psoriasisde oral mukoza tutulumu oldukça nadir olmasına rağmen 1903 yılından bu yana iyi dökümanite edilmiş çalışmalarda psoriatik hastalarda oral lezyonlar tanımlanmıştır. Bu lezyonlar özellikle generalize püstüler psoriasisde görülmektedir. Coğrafik dil kutanöz psoriasisin oral eşdeğeri olarak ortaya çıkabilmektedir. Bu birliktelik her iki lezyonun benzer histolojik özellikleri olması temeline dayanmaktadır. Her ikisinde de nötrofilik intraepidermal püstül vardır.

Doğal olarak oral psoriasisin tanısı, oral lezyonların seyri klinik lezyonlara paralel olduğu zaman konulabilmektedir. Bununla beraber nadir de olsa deri lezyonları olmadan bildirilen izole oral psoriasis vakaları vardır. Oral lezyonlar

da histopatolojik olarak psoriasisle uyumludur. Lezyonlar genelde migratuar ve geçici karakterde ve beyaz annüler, serpijinöz ya da polisiklik şeklindedir. Bu şekildeki tutulum genelde migratuar glossit olarak bilinmektedir. Bu mukozal lezyonlar coğrafik dilin görünümüne benzediği için ektopek coğrafik dil de denmektedir. Oral mukozada herhangi bir yüzey etkilenebilmektedir. Ağızda stratum korneum olmadığı için klinik olarak püstüller gözlenmez.

Daneshpazhooh ve arkadaşları İran'da yaptıkları bir çalışmada 200 psoriasis hastasının dil lezyonlarını incelemişler; hastalarda en sık fissure dil (%33) ve benign migratuar glossit (%14) olduğunu saptamışlardır. Fissure dil püstüler psoriasis hastalarında eritemaskuamöz tiplere göre daha fazla tespit edilmiştir. Benign migratuar glossit sıklığının ise plak tip psoriasisde PASI şiddeti ile doğru orantılı olarak artış gösterdiği saptanmıştır.

Bu bulgular psoriasis olamayan diğer bireylerde görülen nonspesifik mukozal inflamasyonda da ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle birçok dermatolojik hastalıkta olduğu gibi tanı için klinik ve patolojik korelasyon şarttır. Benzer mukozal değişiklikler diğer inflamatuvar hastalıklarda da görülebildiği için ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar oldukça fazladır. Bunlar liken planus, Reiter sendromu, sifiliz, mukozal pemfigoid, pemfigus vulgaris ve kandida infeksiyonudur. Lökoplaziye neden olan diğer faktörler de psoriasis klinik ve histopatolojik olarak taklit edilebilir. Travmaya neden olan diğer faktörler, sigara içme, uygun olmayan protezler ve yanak ısırma gibi travmatik olaylar da benzer klinik lezyonlar oluşturabilir. Bu tablolar öykü, muayene, ışık mikroskopi, immünfloresan inceleme, kültür ile ayırt edilebilir.

Liken planusta oral tutulum fazla olmasına rağmen psoriasisde o kadar sık değildir. Bunun nedeni lezyonların asemptomatik olmasının yanında, mukozal turn overin hızlı olmasıdır.

Deri lezyonlarının yokluğunda oral psoriasis tanısının konulabilmesi için diğer nedenler dikkatli bir şekilde ekarte edilmelidir. Günlük pratikte nonspesifik ve asemptomatik oral lezyonlardan biyopsi alınması çok pratik değildir. Ama bu değişikliklerin farkında olup psoriasis hastalarının oral mukozaları ayrıntılı olarak incelenmelidir.

Genelde psoriasisin oral lezyonları asemptomatik ve geçicidir. Tedavide irritan faktörler ve infeksiyon ajanları gibi hastalık aktivitesini arttıracak faktörlerden uzak durulmalıdır. Dişlerdeki bakteriyel plaklar, kaviteler, uygun olmayan protezler ve anormal sivri, keskin kenarlı dişler düzeltilmelidir. Rahatlatma amacı ile lokal anestetik solüsyonlar, mukozayı korumak amacı ile (orobase) dental paste veya alkali gargaralar önerilmektedir. Semptomatik hastalarda topikal steroidler belirtileri kontrol altına almak amacı ile kullanılabilir. Genelde oral lezyonlar kutanöz lezyonların tedavi edilmesi ile düzelmektedir.

Oral mukozada ve dilde bulgu veren diğer dermatolojik hastalık liken planustur. Liken planus oral mukozada farklı klinik tablolarla karşımıza çıkmaktadır. Bunlar; retiküler, eritematöz (atrofik) ve eroziv (ülsera yada büllöz) lezyonlar şeklindedir. Retiküler lezyonlar genelde tek başına, eritematöz lezyonlar retiküler lezyonlar ile birlikte ve eroziv lezyonlar ise bu iki tablo ile birlikte bulunmaktadır. Bu özellik klinik olarak sadece eritem ve ülserasyondan oluşan pemfigus vulgaris ve mukozal pemfigoid gibi vezikülülseratif hastalıklardan ayırt edilmesine yardımcı olmaktadır.

Oral liken planus kadınlarda, erkeklerden 2 kat daha sık gözlenir ve ortalama başlangıç yaşı yaşamın 6. dekadıdır. En sık posterior bukkal mukoza etkilenmekle birlikte dil de dahil olmak üzere oral mukozanın her yerinde lezyon görülebilir. Intraoral tutulum posterior bukkal mukoza/dil/gingiva şeklinde sıralanabilir. Oral liken planusun gingiva dışında diğer oral mukoza bölgelerinde izole olarak görülmesi nadirdir. İzole dudak ve dil

lezyonları bildirilmiştir. Ama bu izole lezyonlara zaman içinde diğer alanlarda liken planus gelişimi eklenmektedir.

Hiçbir tedavi küratif olmadığı için tedavide amaç hastanın semptomlarının rahatlatılmasıdır. Sadece retiküler lezyonları olanların tedaviye ihtiyaçları yoktur. Eroziv ve eritematöz lezyonları olan hastalar ise genelde semptomları ciddi olduğu için tedaviye gereksinim duyarlar. Tüm hastaların alkol ve sigara kullanımı, kötü oral bakım, yanak ısırma ve dilin iteklenmesi alışkanlığı ve uygun olmayan protezler gibi semptomları artırıcı faktörlerden uzak durması gerekmektedir. Hafif hastalığı olanlarda klinik izlem, topikal veya intralezyoner steroidler yeterlidir. Orta derecede lezyonları olanlarda topikal steroidlere ek olarak topikal siklosporin, takrolimus veya hidroksiklorokin kullanılabilir. Ciddi hastalığı olanlarda ise topikal ajanların yanı sıra asitretin, azatiyoprin, mikofenolat veya siklosporin kullanılabilir. Bunların dışında akut ataklarda prednizon, sekonder kandidiyazis için antifungal ajanların eklenmesi önerilmektedir.

## Dilde Ülserasyona Neden Olan Hastalıklar

Oral ülserler hem çok ağrılı hem de sık karşılaşılan tablolar olduğu için bu sorunu olan hastaların hekime başvurması oldukça sıktır. Ülsere neden olan etyolojik faktörler minör irritasyondan, malign hastalıklara kadar değişen oldukça geniş bir spektrumda yer almaktadırlar. Oral ülseri olan hastalara pratik yaklaşım bu hastaların tanılarının konulup uygun tedavilerinin planlanmasını sağlar. Lezyonun süresi, tekrarılma özelliği, morfolojisi, yerleşimi ve eşlik eden sistemik semptomların varlığı etyolojiyi aydınlatmada oldukça yardımcı olan bilgilerdir. Ülserler akut veya kronik olarak karşımıza çıkmaktadır. Altı haftalık süre bu ikisinin ayırımında önemlidir. Akut ülserler tek ya da tekrarlayan ataklar şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Tekrarlayan ülserler; travma, RAS, rekürren herpes infeksiyonu, siklik nötropeni, sistemik hastalıklar (Behçet hastalığı, inflamatuvar barsak hastalıkları, glutene duyarlı enteropati, Wegener granülomatozu, HIV infeksiyonu), besin eksiklikleri (demir, folat, çinko, B<sub>12</sub> vitamini eksikliği) gibi faktörlere bağlıdır. Bir tek atakta ise genelde travma, ilaçlar (antitiroid ilaçlar, hidroksiüre, alendronat, kalsiyum kanal blokerleri, kaptopril, NSAİ ilaçlar ve sitotoksik ilaçlar), kemoterapi ve radyoterapi gibi iyatrojenik faktörler, bakteriyel (sifiliz, gonore, rinoskleroma, tüberküloz, histoplazmoz), viral (HSV, zoster, coxackie virus, rubeola, EBV) infeksiyonlar rol oynamaktadır.

Kronik oral ülserlerin etyolojisinde malignite, sistemik hastalıklar, kronik inflamatuvar ve immünobüllöz hastalıklar (pemfigus, paraneoplastik hastalıklar, benign mukozal pemfigoid, liken planus gibi), infeksiyonlar rol oynamaktadır. Histoplazmozis ve tüberküloz oral ülser oluşumuna en sık neden olan spesifik granülomatöz infeksiyonlardır. Bu lezyonlar oral mukozada herhangi bir yerde ortaya çıkabilir ve travmatik ülserlere ya da epidermoid karsinoma benzer lezyon oluşturabilirler. Oral tüberküloz lezyonları genelde ağrısız, uzun süren ve iyileşme eğilimi olmayan kronik lezyonlardır. Oral mukozada dilin dorsal yüzü ve damak en sık tutulan bölgelerdir. Histoplazmozis endemik olduğu bölgelerde önemli bir mantar infeksiyondur. Oral lezyonlar ülseratiftir. En sık dil, damak ve bukkal mukozaya etkilenmektedir. Leishmaniasis nadiren oral mukozada dilde veya dudaklarda ülserlere neden olabilir.

Oral mukozada ülserasyona neden olan hastalıklardan biri de sifilizdir. Her üç evrede de dil tutulumu olabilmektedir. Sifilizde inokülasyon bölgesi genelde genital bölge olmakla birlikte oral mukozaya ve dil de etkilenebilmektedir. Primer şankr küçük bir bül şeklinde başlayıp pseudomembranla kaplı ülser oluşmaktadır.

Bu ülserin zemini temiz ve kenarları kabarıktır. Oral kavitede primer sifiliz enfeksiyonu orogenital temas sıklığına bağlı değişen oranlarda karşımıza çıkmaktadır. Oral kavitede en sık dudaklar etkilenirken ikinci sırada dil etkilenmektedir. Sekonder sifilizin oral lezyonları deri lezyonları ile aynı zamanda ortaya çıkarlar. Hatta bazı durumlarda oral lezyonlar tanı konulmamış sekonder sifilizin tek bulgusu olabilmektedir. Tipik oval kırmızı papüller ve beyaz yama şeklindeki lezyonlar oral mukozanın her yerinde ortaya çıkabilmektedir. Tersiyer sifilizde ise sıklıkla geniş lobüle ve irregüler bir dil vardır ve üzerinde lökoplazi alanları olabilmektedir. Bu beyaz lezyonlar tedaviye yanıt vermezler ve premalign oldukları düşünülmektedir. Dilin yüzeyinde belirgin papiller atrofi ve irregüler, derin fissürler olabilmektedir. Bu hastalar her 3-6 ayda takip edilip şüpheli lezyonlardan mutlaka biyopsi alınmalıdır.

Dilde ülserasyonu olan hastalarda, neden olan faktörün belirlenmesi için ayrıntılı bir öykü alınıp fizik muayene yapılmalıdır. Lezyonların paterni, ortaya çıkış sıklığı ve ülserin doğal seyri bize orijini konusunda fikir vermektedir. Eşlik eden semptomların varlığı ve yerleşim bölgesi de tanıda yardımcı olabilmektedir. Akut ülserlerin çoğu tedaviye gerek duymazlar ama kronik olanlarda mutlaka altta yatan sebep bulunup buna yönelik tedavi planlanmalıdır. Bunun için altta yatan nedeninin saptanmasına yönelik tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, anemiye neden olacak besin eksikliklerinin araştırılması, otoantikörler, sitolojik inceleme (Tzanck smear), kültür ve gerekiyorsa biyopsi yapılmalıdır. Genelde ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene ile tanı için gerekli ipuçlarına ulaşmak mümkündür. Tedavide asıl olarak altta yatan hastalığın saptanıp ona yönelik tedavi planlanması gerekmektedir.

## Özet

Hastaların dildeki rahatsızlıklar nedeni ile hekime başvurması oldukça sıktır. Normal dil anatomisi ve yapısının bilinmesi klinisyene normal değişikliklerin anormal olanlardan ayırımını sağlayacaktır. Dil hastalıklarının yönetimindeki zorluk asıl olarak tanısındaki zorluklardan kaynaklanmaktadır. Dilde ortaya çıkan birçok hastalık benign ve tedaviye ihtiyaç duymazlar. Sadece hastaların bu konuda bilgilendirilmeleri yeterli olmaktadır. Bazıları da sistemik hastalıkların belirtisidir. Bu nedenle dil muayenesi fizik bakının önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Dildeki bu hastalıkların bilinmesi, benign olanların ayırımının yapılması ve başka araştırmaya ihtiyaç olmadığını bilmesi, hastanın gereksiz testlere girmesini de engelleyecektir. Sistemik hastalıklara bağlı olan lezyonlarda ise tedavi asıl olarak altta yatan hastalığın tedavisi şeklinde olmalıdır.

## Kaynaklar

- 1- Byrd JA, Bruce AJ, Rogers RS. Glossitis and other tongue disorders. *Dermatol Clin* 2003; 21: 123-134.
- 2- Drage LA, Rogers RS. Burning mouth syndrome. *Dermatol Clin* 2003; 21: 135-146.
- 3- Bruce AJ, Rogers RS. Acute oral ulcers. *Dermatol Clin* 2003; 21: 1-16.
- 4- Bruce AJ, Rogers RS. Oral psoriasis. *Dermatol Clin* 2003; 21: 99-104.
- 5- Eisen D. The clinical manifestations and treatment of oral lichen planus. *Dermatol Clin* 2003; 21: 79-90.
- 6- Rogers RS, Bruce AJ. The tongue in clinical diagnosis. *J Eur Acad Dermatol* 2004; 18: 254-259.
- 7- Daneshpazhooh M, Moslehi H, Akhyani M, Etesami M. Tongue lesions in psoriasis: a controlled study. *BMC Dermatol* 2004; 4: 16.
- 8- Faria P, Vargas P, Saldiva P, Bohm G, Mauad T, Almeida O. Tongue diseases in advanced AIDS. *Oral Dis* 2005; 11: 72-80.

# KEİLİTİS TANI VE TEDAVİSİNDE ZORLUKLAR

Serap Öztürkcan, Dilek Bayraktar

Keilitis dudaktaki kronik inflamasyonu tanımlayan genel bir terimdir. Çeşitli klinik bulguları ve değişik etyolojik faktörleri vardır.<sup>1</sup>

Birçok etyolojik nedeni olsa da tüm klinik tiplerin oluşum mekanizmaları birbirine benzemektedir. Yenidoğanlarda devamlı salya akmasına bağlı olarak ortaya çıkabilir. Genç erişkinlerde ve yetişkinlerde ağız köşelerinde derin çizgileri olanlar risk altındadır. Dudakları yalamak tabloyu kötüleştirir. Yaşlılarda diş protezi kullanımı keilitise neden olabilir. Etiyolojide vitamin, mineral eksiklikleri, mekanik nedenler ve Candida albicans infeksiyonları da akla gelmelidir. Bulimia nervozada, ağız içinde gelişen travma nedeniyle, şiddetli açlığın asıl problem olduğu anoreksiye göre keilit daha sık görülmektedir.<sup>1</sup>

Angüler keilitis, keilitis simpleks, aktinik keilitis (akut solar keilitis ve kronik aktinik keilitis), glandüler keilitis (keilitis glandularis simpleks, keilitis glandularis apostematosa), granülamatöz keilitis, Melkersson-Rosenthal Sendromu, kontakt keilitis, ilaçlara bağlı keilitis, infeksiyöz keilitis, eksfoliyatif keilitis, plazma hücreli keilitis keilitis tiplerini oluşturmaktadır.

## Angüler Keilitis (Perleş)

Ağız köşesindeki derinin ve bitişindeki dudak mukozasının akut veya kronik inflamasyonudur. Erişkinlerde mekanik veya infeksiyöz etkenler nedeniyle, çocuklarda besinsel nedenler veya immünojenik yetmezlikler nedeniyle oluşur.<sup>2</sup>

İnfeksiyöz ajanlar başlıca nedenlerden biridir. Yapılan çalışmalarda lezyonlardan stafilokoklar, streptokoklar ve mayalar izole edilmiştir.<sup>2</sup>

Mekanik faktörler arasında; diş bozukluğu nedeniyle protez kullanımı, ilerleyen yaşla birlikte üst dudağın alt dudağın üzerine binerek ağız köşesinde oblik bir oluk oluşturup deride maserasyon gelişimine neden olması, gençlerde prognatizm, diş ipinin yol açtığı travma yer alır.<sup>2</sup> Yaşlılarda diş protezlerine ve ağız çevresindeki derinin doğal olarak gevşemesine bağlı olarak geceleri ağız çevresine salya akışı artar ve keilitis gelişebilir. Akut angüler keilitis, özellikle uzun süren dental girişimler sırasında açık kalan ağız köşelerinin diş hekiminin kullandığı aletlerle travmaya maruz kalması sonucunda gelişir. Bu lezyonlar çoğunlukla tek taraflıdır.<sup>1</sup> Angüler keilitise yol açan diğer bir neden beslenme bozukluklarıdır. Riboflavin, folik asit, çinko ve demir eksikliği, genel protein malnütrasyonu keilitise neden olmaktadır.<sup>2,4</sup>

Hipersalivasyon ağız köşelerinde maserasyona neden olur. Down sendromu ve konjenital hipotiroidizm gibi makroglossi görülebilen hastalıklar ve atopik dermatit de keilitisin ortaya çıkmasını kolaylaştırır.<sup>1</sup>

Klinikte; ağız köşelerinde eritem ve küçük fissürler görülebilir. Zamanla eritem yayılır ve fissürler derinleşir. Sonuçta erode alanları krutlu plaklar örter ve derin fissürler gelişir, Sarımsı renkli krutlar impetigoyu, beyaz renkli olanlar kandida infeksiyonlarını düşündürmelidir.<sup>1</sup>

Çocuklarda streptokokları dışlayabilmek için bakteriyel kültürlerin yapılması gerekir. Etkenin Candida albicans olduğu durumlarda bile streptokoklar kronik lezyonlarda kolonize olabilirler. Mekanik faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>1</sup>

Tedavide; öncelikle mekanik faktörler düzeltilmelidir ancak bu her zaman mümkün olmayabilir. Diş protezi kullananlarda diş hekimi konsültasyonu gerekli olabilir.<sup>1</sup> Diş protezleri geceleri ağızdan çıkarılıp hipoklorid gibi antikandidal bir solüsyon içinde saklanmalıdır.<sup>2</sup> Dental düzeltmeler yapılarak ağız köşesindeki çizgilerin derinliği ve salya akımı azaltılabilir. Özellikle geceleri, antikandidal ajan içeren dudak koruyucuları ile tedavi faydalı olabilir.<sup>1</sup> Kandidiyazisin tedavisinde mikonazol (lokal uygulanan krem ya da ağız jeli ile birlikte), immün yetmezliği olan hastalarda flukonazol kullanılabilir.<sup>2</sup> Zayıf etkili kortikosteroid ve kliokuinol içeren kremler kullanılabilir. %2'lik aköz gümüş nitrat solüsyonları ile geceleri fissürleri fırçalamak bölgeyi kuru tutmaya ve fissürlerin kapanmasına yardımcı olur. İmpetigo tanısı konduysa yerel veya sistemik antibiyotikler tedaviye eklenmelidir.<sup>1</sup> Deri lezyonları pamuklu çubuklarla temizlenmeli ve stafilokok infeksiyonları günde en az dört kez fusidik asit içeren pomat ya da kremlerle tedavi edilmelidir. Ergenlik döneminde demir ve B vitamini içeren preparatlar faydalı olabilir. Dirençli olgularda ağız köşelerinin normal anatomisini sağlamak için cerrahi tedavi veya kollajen enjeksiyonları denenebilir.<sup>2</sup>

## Keilitis Simpleks

Derideki dermatite benzer şekilde dudakların akut ya da kronik inflamasyondur. Çoğunlukla ekzojen sebeplere bağlıdır. En sık neden kuruluk ve çatlamadır. Kayak yaparken güneş ışığına maruz kalanlarda, atopik dermatiti olanlarda keilitis simpleks görülebilir. Dudaklarını nemli tutmak için sürekli dudaklarını yalayan hastalarda bu durum daha çok irritasyona ve kuruluğa neden olur. Alt dudaklarını ve dudağa komşu deriyi ısırarak çocuklarda keilitis ve ağız çevresinde boş bir alan bırakan eritem görülür.<sup>1</sup>

Klinikte dudaklar kırmızı, çatlak ve krutludur. Lezyon ağrılı olabilir. Belirgin soyulma mevcut olduğunda, 'eksfoliyatif keilitis'ten bahsedilir.<sup>1</sup> Tedavide zayıf etkili kortikosteroidli merhemler uygulanır ve dudaklar petrol türevleri ile sık sık nemlendirilir. Allerjik kontakt dermatite neden olabileceğinden dolayı güneş koruyucusu içeren ürünlerden kaçınılmalıdır.<sup>1</sup>

## Aktinik Keilitis

Aktinik keilit dudakların uzun yıllar fazla miktarda güneş ışığına maruz kalması sonucunda gelişen inflamatuvar reaksiyondur.<sup>5</sup> Alt dudak üst dudakla karşılaştırıldığında güneş ışığına daha fazla maruz kalır.<sup>1</sup> Genellikle etkilenen alt dudakta pullanma, fissürler ve şişlik görülür, lökoplazi ve skuamöz hücreli karsinom gelişebilir.<sup>5</sup>

## Akut Aktinik Keilitis (Solar Keilitis)

Dudaklar pigment korumasından yoksundur, bu nedenle koyu tenlilerde güneş yanığı bulguları olmaksızın aktinik keilitis görülebilirken, açık tenlilerde ikisi birlikte görülür. Akut güneş ışığı hasarına bağlı olarak dudakta eritem, ödem ve nadiren büller de görülebilir. Hastaların öyküsünde dağcılık ve kayak gibi sporlarla uğraşma vardır. Latent periyot birkaç saatten ibarettir. Atopik dermatit, polimorf ışık erüpsiyonu ve lupus eritematozusu olanlar risk altındadır. Tedavide zayıf ile orta güçlü kortikosteroidli kremler ve güneş koruyucu içeren dudak boyaı kullanılır.<sup>1</sup>

## Kronik Aktinik Keilitis

Etyolojide yine güneş ışığına maruziyet vardır ancak burada sorun biraz daha farklıdır. Kronik aktinik keilitis, aktinik olarak hasarlanmış deriye benzer ve skuamöz hücreli karsinom gelişebilir. Deridekinin aksine fotohasara bağlı alt dudakta gelişen skuamöz hücreli karsinomun metastaz riski mevcuttur. Çiftçiler, rüzgar sörfü yapanlar, dış ortamda çalışanlar, açık tenli kişiler ve tropikal ülkelerde yaşayanlar risk grubunda yer alırlar. Alt dudakta belirsiz bir vermilyon sınırı, atrofi, beyaz renkli parlaklık ve sınırları belirgin hiperkeratotik veya erode alanlar mevcuttur. Erozyonlar belirgin olduğunda 1934'te Manganotti tarafından tanımlanan 'keilitis abraziya prekanseröza' tanımı kullanılır. Erozyon ve inflamasyon skuamöz hücreli karsinomun da en iyi ipuçları olduğundan yanılıya düşmemek için dikkatli olunmalıdır. Mikroskopik değerlendirme mutlaka yapılmalıdır. Başlangıçta sitolojik atipi olmaksızın epitelde atrofi görülür. Komşu deri alanında solar elastoz mevcuttur. Daha sonra sitolojik atipi, epitel atrofisi veya hiperplazisinin ve lamina propriaya doğru büyüyen epitel uzantılarının bulunduğu insitu skuamöz hücreli karsinom gelişir.<sup>1</sup>

Alt dudakta görülen aktinik keratoz olarak da tanımlanan aktinik keilitisin tedavisi semptomları gidermeye ve skuamöz hücreli karsinomu önlemeye yönelik olmalıdır.<sup>6</sup> Eğer hastalık erken dönemde saptandıysa ve insitu skuamöz hücreli karsinom bulguları yoksa etkili güneş koruma ve izlem yeterlidir. Küçük lezyonlardan biyopsi alınabilir veya bu lezyonlar kriyoterapi ile tedavi edilebilir. Toluidine blue testi şüpheli alanları ortaya çıkarmak için yapılabilir ancak yanlış pozitif ve negatif sonuçlar olabilir. Lezyonlar yaygın ve çok sayıda ise kriyoterapi, topikal 5-fluorourasil veya lazer vaporizasyonu uygulanabilir. İleri durumdaki standart prosedür vermilyonektomi ve dudak tıraşlamadır. Bu durumda tüm yüzey uzaklaştırılır ve bu alan alt dudağın iç kısmından alınan epitel flebi ile örtülür. Skuamöz hücreli karsinomlar eksizyon ile tedavi edilmelidir ve hasta diğer oral lezyonlar ve lenf nodu tutulumu açısından dikkatlice değerlendirilmelidir.<sup>1</sup> Chakrabarty ve arkadaşları kronik aktinik keilitisi olan üç vakada tedavide haftada üç kez % 5'lik imikimod krem kullanmışlar, ancak yan etki olarak ilk olguda 1.ay sonunda, ikinci olguda 3.hafta sonunda ve üçüncü olguda 5.uygulama sonrasında dudakta aftöz ülserlerle karşılaştıklarını bildirmişlerdir.<sup>7</sup> Alexiades-Armenekas ve arkadaşları aktinik keilitis tedavisinde long pulse dye lazer ve fotodinamik tedaviyi birlikte kullanmışlar ve başarılı sonuçlar elde etmişlerdir.<sup>8</sup>

## Glandüler Keilitis

Glandüler keilitis, alt dudağın ödemi ve eversiyonu, müköz bezlerin kanallarının açılımı, kistler ve dudakların genel olarak genişlemesi ile karakterizedir.<sup>5</sup>



Tükürük sekresyonunun artışı ve dudaktaki tükürük bezlerinde inflamasyon gözlenir. Sık görülmeyen ve sebebi bilinmeyen bir durumdur. Ailesel olduğunu belirten birkaç olgu bildirilmiştir.<sup>2</sup> 'Keilitis glandularis simpleks' ve 'keilitis glandularis apostematosa' olmak üzere iki tipli tanımlanmıştır.<sup>5</sup>

## Keilitis Glandularis Simpleks

Alt dudakta minör tükürük bezlerinde inflamasyon, kanalların orifislerine uyan bölgelerde müsün damlası içeren küçük kırmızı papüller görülür. Dudaklarda muayene ile yapışkan bir his alınır. İnflamasyon dudaklarda ödem ve makrokeiliye neden olur. Tedavide bezlere elektrocerrahi, lazer veya ekzizyon uygulanır.<sup>1</sup>

## Keilitis Glandularis Apostematosa

Apostematoza 'abse oluşumu ile birlikte' anlamında olup, bu tip simpleks formundan kaynaklanır ve infeksiyon gelişimi mevcuttur. Glandüler keilit, kronik irritasyon, atopi, faktisyel ve aktinik hasara karşı abartılı bir cevaba bağlı oluşan kronik inflamatuvar reaksiyondur.<sup>5</sup> Minör tükürük bezlerinde sekonder stafilokokkal infeksiyon gelişir. Abseye bağlı şiddetli ağrı, krutlanma, pü drenajı, ateş ve diğer sistemik bulgular görülür.<sup>1</sup> Musa ve arkadaşları erişkin polikistik böbrek hastalığı nedeniyle bilateral böbrek transplantasyonu uygulanan ve dudaklarda ağırlı şişlikleri ve bukkal mukozada bilateral lezyonları olan hastada 64 yaşındaki kadın hastada dudak ve bukkal mukozalarda çok sayıda süpüratif kistik lezyonlar saptamışlar ve derin süpüratif glandüler keilitisin bukkal mukozaya yayılması anlamına gelen literatürdeki ikinci süpüratif glandüler stomatit vakasını bildirmişlerdir.<sup>9</sup> Biyopside, bezler içinde ve çevresinde histiyositik, lenfositik ve plazmositik infiltrasyon görülür. Bazı uzmanlar bu durumun duktal ektazi bozukluğu olduğuna inanmaktadırlar.<sup>5</sup> Hafif olgularda tükürük bezlerinin etrafında fibrozis, ağır olgularda yoğun kronik inflamatuvar infiltrat gelişebilir. Üst dudak nadiren tutulur. En şiddetli süpüratif formda (Volkman keilitisi) dudak çok genişlemiştir, hassastır ve ağırlı ataklar gözlenir. Dudak yüzeyi krutlarla örtülü olup, altında tükürük kanal orifisleri bulunabilir. Çoğu şiddetli formda derin infeksiyon, abse formasyonu ve fistül gelişebilir. Bu durum premalign olarak değerlendirilir ve bazı serilerde olguların % 20-30'unda skuamöz hücreli kanser geliştiği bildirilmiştir. Bu durum glandüler keilitisin çoğu olguda aktinik keilitis zemininden geliştiği teorisini desteklemektedir.<sup>2</sup> Dudaktaki etkilenen alanın uzun tam kat ekzizyonu tek tedavidir. Tükürük bezlerinde biriken spiramisin gibi makrolid türü antibiyotikler, preoperatif antibiyotik tedavisinde faydalı bulunmuştur.<sup>1</sup> Tedavi genellikle irritasyona neden olan durumun, çoğunlukla da aktinik keilitisin tedavisine bağlıdır. Cerrahi traşlama ve bazı vakalarda intralezyonel triamsinolon faydalı olabilir.<sup>5</sup> Vermilyonektomi, atopik dermatit veya faktisyel keilitisteki diğer tedaviler uygulanabilir.<sup>2</sup>

## Granümatöz Keilitis

Etyolojisi bilinmeyen, kronik granümatöz bir infeksiyona bağlı dudağın şişmesidir. Genellikle Melkersson-Rosenthal sendromunun (granümatöz keilit, fasiyal sinir felci ve plikali dil) bir parçası olarak ortaya çıkar. Çocuklarda sık değildir, genç erişkinlerde başlar ve her iki cinsi eşit olarak tutar.<sup>1</sup> 1945 yılında Miescher dudaklarında şişme olan ve kalıcı makrokeili ile sonuçlanan ilerleyici değişiklikleri saptanan altı olgu bildirmiştir. Granümatöz keilitis ani başlangıçlıdır ve kısa sürede dudakların kronik genişlemesiyle seyreder. İlk önce üst dudakta şişlik görülür, birkaç ay sonra alt dudak da şişer.<sup>5</sup> Granümatöz keilitisin nedeni tam olarak

bilinmemektedir. Bazı olgularda sarkoidozun lokalize formu veya ektopik Crohn hastalığı bulunabilir. Granülatöz keilit gelişiminden yıllar sonra rejyonel ileitin geliştiği olgular mevcuttur.<sup>2</sup> Ancak granülatöz keilit, tüberküloz ya da sarkoidozun bir klinik özelliği değildir. Başlangıçta dudakta epizodik inflamasyon ve şişme olur, daha sonra değişiklikler kalıcı hal alır. Üst dudak alt dudağa nazaran daha sık tutulur, şişme genellikle asimettiktir. Bazı ileri olgularda dudaklar küçük bir uzantı oluşturarak tapir ağız görünümüne neden olur. Dudaklar palpasyonla serttir. Lenfadenopati olabilir.<sup>1</sup> Hastaların %75'inde dudak, %50'sinde yüz şişmesi görülür. Daha az sıklıkla alın, göz kapakları veya saçlı derinin bir kısmı tutulabilir. Ataklar ateş, baş ağrısı ve görme bozukluklarıyla birlikte olabilir. İlk atakta saatler-günler içinde gerileyen ödem, tekrarlayan ataklar sonrası kalıcı olur. %20-40 olguda fissüre veya skrotal dil gelişir. Bu durum bazen doğuştan itibaren vardır ve genetik geçiş ihtimalini gösterir. Tat alma duyusunda kayıp, tükürük bezi sekresyonlarında azalma olabilir. Olguların % 30'unda alt motor nöron tipi yüz felcine rastlanır. Diğer kraniyal sinirlerde (olfaktör, odituvar, glassofarengeal ve hipoglossal), santral sinir sisteminde tutulum ve otonomik bozukluklar görülebilir.<sup>2</sup> Erken lezyonlardan yapılan biyopsilerde sadece ödem ve seyrek bir infiltrat bulunur, daha sonra infiltrat yoğunlaşır ve küçük sarkoidal granülomlar görülür. Çok sayıda biyopsi alınıp, granülatöz değişiklikler dikkatlice araştırılmalıdır.<sup>1</sup> Hastalığı sarkoidoz ve Crohn hastalığından ayırt etmek güç olabilir. Benzer değişiklikler servikal lenf nodlarında görülebilir. Bazı olgularda lenfatik duvarlarda küçük granülomlar bulunabilir.<sup>2</sup> Epiteloid histiyositleri ve Langerhans dev hücrelerini içeren tüberküloid granülomların bulunması önemlidir. İnfiltratta lenfositler, histiyositler ve plazma hücreleri bulunur.<sup>5</sup> Ayırıcı tanıda makrokeili nedenleri (konjenital hastalıklar, travma, infeksiyonlar, glandüler keilitis, anjioödem, tümörler, diğer hastalıklar) gözden geçirilmelidir. Ayırıcı tanıda yer alan en önemli hastalık elefantiazis nostrastır ki burada tekrarlayan herpes simpleks infeksiyonunu veya tekrarlayan erizipeli takiben dudakta kalıcı bir ödem gelişmektedir. Histolojik olarak tüberküloz ve sarkoidoz ile karışabilir ancak dudakta şişme bu hastalıkların bir özelliği değildir.<sup>1</sup> Solid ödem, anjioödem, glandüler keilitis, sarkoidoz, oral Crohn hastalığı, infeksiyöz granülomlar, Ascher sendromu diğer ayırıcı tanıya giren hastalıklardır.<sup>5</sup> Blefaroklazi (göz kapaklarında ödem) ile ilişkili Ascher sendromunda dudaklarda şişme, aşırı tükürük dokusundan kaynaklanır ve çocukluk çağından itibaren mevcuttur.<sup>2</sup>

Tedavide cerrahi yöntemler tek başına göreceli olarak başarısızdır, dudaklara her hafta tekrarlayan triamsinolon enjeksiyonu gerekir. Plato fazına ulaştıktan sonra enjeksiyonlar her 4-6 ayda bir tekrarlanmalıdır. Bu tedavi keiloplasti ile kombine edilebilir. Nüksleri önlemek için periyodik olarak cerrahiden sonra da enjeksiyonlara devam edilmelidir. Klofazimin hastaların büyük çoğunluğunda 10 gün boyunca, günde iki kez 100 mg'dan verilip, izleyen 4 ayda, haftada iki kez olmak üzere tekrarlandığında faydalı bulunmuştur.<sup>2</sup> Metronidazol, antihistaminikler, tetrasiklinler, sülfapridin, hidroksiklorokin ve danazol kullanılabilir.<sup>10</sup>

## Melkersson-Rosenthal Sendromu

Melkersson 1928'de tekrarlayan fasyal paralizisi ile birlikte dudak ödemi tanımlamıştır. Rosenthal 1930'da genetik faktörlerin rolünü vurgulamış ve sendroma skrotal dill de eklemiştir.<sup>2</sup> Granülatöz keilitis, fasyal sinir felci ve plikal dil sendromun triadını oluştururlar.<sup>1</sup> Fasyal paralizisi ya da parezi tekrarlayıcıdır, dudaklardaki ödem üzerine basınca çukurlaşmaz. Yüzün üst kısımlarında, yanak kavitesinde, dilde ve vücudun diğer bölümlerinde tekrarlayan ödem olabilir. Fasyal paralizisi genellikle tek taraftır. Periferik 7. sinir paralizisi geçici veya kalıcı olabilir. Makrokeili de geçici olabilir. Sendrom ailesel de olabilir. Ataklar genellikle adolesan dönemde bir veya her iki fasyal sinirin paralizisi ve tekrarlayan migren ataklarıyla, üst dudak, yanaklar, nadiren de alt

dudak ve perioral dokuların ödemiyle başlar. İlk semptomlar yüz ve ağzın deri ve müköz membranlarında şişliktir. Sıklık sırasına göre şişlik önce üst dudak, sonra alt dudak, daha sonra da diğer vücut bölümlerinde görülür. Yüz dışındaki şişlikler el ve ayakların dorsumlarında ve lomber bölgede görülür. Müköz membranlarda kalınlaşma olmasıyla birlikte farinks ve respiratuar traktüs de etkilenebilir. Tekrarlayan durum, bağ dokuda artış, kas fibrillerinde ödem ve atrofi, dudaklar, yanaklar ve dilde inflamatuvar infiltratlar ve kalıcı deformitelere yol açar. Sendromun sebebi bilinmemektedir. Megakolon, otoskleroz ve kranyofarenjioma ile ilişkisi nörotropik orijin teorisini desteklemektedir. Histopatolojik değerlendirmede tüberküloid granüloma ve sıradan perivasküler infiltrat mevcuttur.<sup>5</sup> Histopatolojik özellikler granümatöz keilitistekilere benzer. Lenf nodu tutulumu olabilir; buradaki değişiklikler de sarkoidozdakilerle benzerlik gösterir. Hastalığın seyri çok değişkendir. Bazı vakalarda tümüyle düzelme gözlenirken, hastaların çoğunda kalıcı problemler vardır. Hastalık triadı mevcut ise tanı kolaydır. Sadece izole değişiklikler mevcut olduğunda diğer klinik özellikler ortaya çıkana kadar tanı konamaz.<sup>1</sup> Ayırıcı tanıda dudak ödemiyle seyreden birçok hastalık düşünülmelidir. Bu hastalıklar arasında kalıtsal geçiş gösteren Ascher sendromu, dudakta akut şişlik ile giden anjiyoödem, travma ve infeksiyonlar, lenfanjiom, hemanjiom, nörofibrom, sarkoidoz yer alır.<sup>5</sup> Yüzde kalıcı ödem ile seyreden Morbihan hastalığı da düşünülmelidir. Tedavide intralezyonel kortikosteroidler etkili olmakla birlikte sürekli uygulanacak bir tedavi değildir. 3-6 haftalık aralarla 2.5-5.0 mg/ml triamsinolon asetonid enjeksiyonu uygulanabilir. Nadiren 2-3 ml'den fazla enjeksiyona ihtiyaç duyulur. Oral kortikosteroidler kullanılabilir, ancak daha az etkilidirler ve daha fazla yan etkiye neden olurlar. Hastalık sessiz seyrediyorsa plastik cerrahi ile dudağın asıl şiş olan kısmının alınması, böylece dudağın küçültülmesi önerilmelidir. Birçok sistemik ajan tedavide önerilmiştir. 10 gün boyunca günde 100 mg, bunu izleyen birkaç ay boyunca haftada iki kez 100 mg şeklinde verilen klofazimin en başarılı bulunan ajanlardan biridir. Günde 100-150 mg dapson veya günde 100 mg azatiyoprin de tedavide etkilidir.<sup>1</sup> Sık tekrarlayan fasiyal sinir paralizisi olanlarda fasiyal sinirin dekompresyonu endike olabilir. Talidomid tedavide başarılı olabilir.<sup>5</sup> Kesler ve arkadaşları 24 yaşında kadın hastada kısa süreli yüksek doz intravenöz metilprednizolon ile başarılı sonuç elde ettiklerini bildirmişlerdir.<sup>11</sup> Stein ve arkadaşları Melkersson-Rosenthal sendromlu iki çocuk hastada uyguladıkları oral kortikosteroid ve minosiklin kombinasyonunu monoterapiye oranla daha güvenilir ve başarılı bulmuşlardır.<sup>12</sup>

## Kontakt Keilitis

Kontakt keilitis, kimyasal ajanlarla temas sonucu, bu ajanların irritasyon yapıcı veya duyarlılaştırıcı etkilerine bağlı olarak dudaklarda gelişen inflamatuvar bir reaksiyondur. Pek çok madde bu durumdan sorumlu tutulsa da en sık neden dudak koruyucuları ve dudak merhemleridir. Dudak koruyucuları, mineral yağ ve mumdan oluşan baz içinde castor yağı gibi boya çözücülerini, nemlendirici olarak lanolin, koruyucular, parfümler ve boyaların karışımından oluşur. Boyalar bromoflorescin deriveleri olan azo boya ve eozin içerirler. Eozindeki bir katkı maddesi geçtiğimiz yıllarda duyarlaşmanın önemli bir nedeni, saf eozin kullanılmaya başlanmasıyla dudak koruyucularının neden olduğu allerjide önemli bir azalma olmuştur. Kontakt keilitise neden olan diğer maddeler azo boya, karmin, oleil alkol, lanolin, parfümler, azulen, propil gallat, susam yağı, stearate, şelatörler ve kolofonidir. Dudak koruyucuları içinde bulunan sinamik aldehid gibi güneş koruyucuları, dudak merhemleri ve tedavi amaçlı diğer ajanlardaki lanolin ve fenil salisilat ve antibiyotikler, nane, tarçın, karanfil gibi esansiyel yağlar ve bakterisidal ajanlar kontakt keilitise neden olabilir. Arıların topladığı reçine içindeki propolis maddesi dış macunlarında kullanılan iyi bilinen bir duyarlılaştırıcıdır. Agar ve Freeman iki yıldır şiddetli keilitisi olan 10 yaşındaki bir kız hastanın diş macunu olarak ve ağız yıkamak için kullandığı (ikisi birarada

şeklinde) üründe bulunan 'cocamidopropyl betaine' nin yama testi de uygulayarak kontakt allerjiye neden olduğunu saptamışlar ve ürünün kesilmesinden sonra hastanın şikayetlerinin düzeldiğini bildirmişlerdir.<sup>13</sup> Diş hekimliğinde kullanılan civa ve ögenol stomatit oluşturmaksızın keilitise neden olabilir. Kronlar ve köprülerde kullanılan epimin içeren materyallere karşı gelişen allerji, keilitis gelişiminde rol oynayabilir. Turunçgiller, enginar ve mango nadiren allerjik keilitis ve dudak kenarında allerjik dermatite neden olur. Turunçgillerin kabuğundaki yağ deri için irritandır. Ek olarak bazı tatlı portakallar zayıf fototoksik bir ajan içerirler ki bu madde açık tenli kişilerde reaksiyona neden olur. Metal saç tokaları, metal kalemler, mavi kalemlerin üzerindeki kobalt boyası, tırnak cilaları, müzik enstrümanlarının tahta ve nikel ağızlıkları diğer kontakt keilitis nedenleridir. Klinikte dudak koruyucu keilitisi vermilyon sınırına sınırlıdır, nadiren bu sınırı aşar. Ödem ve vezikülasyon gibi akut bir reaksiyon ya da kalıcı irritasyon ve pullanma görülebilir.<sup>2</sup> Vermilyon sınırında oral mukozaya oranla daha sık allerjik kontakt duyarlılık reaksiyonları gelişir. Kuruluk, fissürler, ödem, krutlanma ve angüler keilitis ile karakterizedir.<sup>5</sup> Sorumlu olan dudak koruyucu yeni kullanılmaya başlanmış veya yıllardır kullanılıyor olabilir. Uygulamadan birkaç saat veya bir gün sonra alevlenme olur. Bazı durumlarda güneş ışığına maruziyet olmasa dudak koruyucusu iyi tolere edilebilir. Eğer akut ekzematöz değişiklikler açıkça görülüyorsa, kontakt keilitisin tanısı zor değildir. Ancak değişiklikler irritasyon alanına sınırlı ise ve pullanma görülüyorsa eksfoliyatif keilitisin değişik formları dışlanmalıdır. Allerjik reaksiyondan şüphelenildiğinde sorumlu olduğu düşünülen maddelerin uygun dozlarıyla yama testi yapılmalıdır. Tedavide topikal steroidler kullanılır ancak asil önemli olan sorumlu ajan bulunmalı ve kullanımından kaçınılmalıdır.<sup>2</sup>

## İlaçlara Bağlı Keilitis

Dudaklardaki hemorajik krutlar, ilaçların neden olduğu Stevens-Johnson sendromunun bir özelliği olabilir, fakat keilitis bir ilaç reaksiyonunun allerjik veya farmakolojik etkisinin sonucuna bağlı olarak gelişen izole bir klinik özellik de olabilir. Etretinat ve isotretinoin gibi aromatik retinoidler, doza bağımlı olarak çoğu hastada dudaklarda kuruluk ve çatlamaya neden olurlar. Bu farmakolojik etkinin mekanizması bilinmemektedir. Klorheksidin glukonatin topikal olarak dudaklara uygulanmasıyla hayatı tehdit edici anaflaktik reaksiyonlar bildirilmiştir.<sup>2</sup> Mehregan ve arkadaşları simvastatin kullanımını takiben 4-6 ay sonra gelişen keilitisi olan iki olgu bildirmişlerdir.<sup>14</sup> Rigas ve Dragnev küçük hücreli akciğer kanserinde kullanılan çok hedefli bir sentetik retinoid (retinoid X reseptörlerine bağlanan sentetik ajanlar) olan beksarotenin (Targretin®) hastalarda keilitise neden olduğunu bildirmişlerdir.<sup>15</sup> İlaçların indüklediği dudak ülseri saptanan yedi hastada, fenilbutazon, klorpromazin, fenobarbital ve metildopa sorumlu tutulmuştur. Ayrıca tiyazid diüretiklerinin de benzer reaksiyonlara yol açtığı bildirilmiştir. Bazı olgularda güneşe maruziyetin fiks ilaç erüpsiyonuna benzer görünümünün olduğu, çok nadiren de fiks ilaç erüpsiyonunun dudacı etkileyebildiği belirtilmiştir.<sup>5</sup>

## İnfeksiyöz Keilitis

Dudaklarda ve oral mukozada viral, bakteriyel, fungal infeksiyonlar görülebilir. Viral infeksiyonlar arasında herpes simpleks virüs, herpes zoster virüs, varicella zoster virüs, human papilloma virüs, coxackie virüs ve human immunodeficiency virüsüne bağlı, herpes labialis, herpes zoster, varisella, verruka vulgaris, el-ayak-ağız hastalığı, oral kılıf lökoplazi gibi hastalıklar görülebilir. Bakteriyel hastalıklar arasında; primer sifiliz şankrı, sekonder ve tersiyer sifilizdeki diğer lezyonlar, aktinomikoz, erizipel, tüberkülozun bazı formları ve lepra yer alır. Fungal infeksiyonlardan da kandidiyazis ve histoplazmozis dudaklarda ve oral mukozada yerleşebilir.<sup>1</sup>

## Eksfoliyatif Keilitis

Eksfoliyatif keilitis, dudakların vermilyon sınırının kalıcı pullanması ile karakterize kronik yüzeysel inflamatuvar bir hastalıktır. Kontakt duyarlanma ve ışık gibi sebepler dışlandığında tanı konabilir. Olguların çoğunda alta yatan sebepler dudak emme, ısırma, dudaklara uygulanan diğer manipülasyonlardır. Hastaların çoğunluğunu kızlar ve genç kadınlar oluşturur ve bunlarda kişilik bozukluğu vardır. Hastalık alt dudağın orta kısmından başlar ve alt dudağa veya her iki dudağa tümüyle yayılır ve vermilyon sınırına değişen derecelerde sınırlı pullanma ve krutlanma gösteren, aylarca veya yıllarca süren inatçı lezyonlar görülür. Hastalar çoğunlukla irritasyon ve yanmadan yakınır ancak dudaklarını ısırır veya emerken görülürler. Bazı olgularda hastalık çatlaklar veya atopik ekzema ile başlar ve tike dönüşebilir. Geniş bir Rus serisinde olguların yarısında tiroid hastalıkları ile birliktelik saptanmıştır. Tanı koyarken kontakt keilitis mutlaka dışlanmalıdır. Kronik eksfoliyatif keilitis kandidalar tarafından infekte edilebilir. Bu gibi olgularda klinik özellikler değişken olduğundan epiteloma, liken planus ve lupus eritematozusunu taklit eden lezyonlar oluşabilir. Hastayı telkin etme ve topikal steroidler bazı olgularda faydalı olsa da diğer hastalar psikoterapi ve trankeilizanlara ihtiyaç duyarlar.<sup>2</sup>

## Plazma Hücreli Keilitis

Plazma hücreli keilitis, plazma hücreli orifisyel mukozit olarak da tanımlanır. Vücut orifislerine komşu mukozada yoğun plazma hücrelerinden oluşan infiltrat ile karakterize idyopatik, benign, inflamatuvar bir durumdur. Hastalık penis, vulva, dudaklar, bukkal mukoza, damak, gingiva, dil, epiglot ve larinkste tutulum gösterebilir. Yaşlı kişilerin alt dudaklarında yuvarlak eritemli yamalar şeklinde ortaya çıkar. Sebebi bilinmemektedir fakat, güçlü topikal steroidlere veya intradermal steroidlere yanıt verir.<sup>2</sup> Dudaktaki bu lezyonun histolojik olarak Zoon'un balanitis plazma sellülarisi ile aynı olduğu belirtilmiştir. Bant şeklinde plazma hücresi infiltrasyonu görülür. Günde iki kez uygulanan klobetazol propiyonat ve günde 500 mg griseofulvin ile başarılı sonuçlar alınmıştır. Plazma hücreli keilit ve plazmaakantom aynı hastada bildirilmiş ve aynı hastalığın bir spektrumunu oluşturdukları belirtilmiştir. Plazmaakantom oral mukozayı da içeren özellikle açılarda yerleşen plazma hücre infiltratından oluşan verrüköz bir tümördür. Bu dokuda saptanan *Candida albicans*'ın hastalığı etkileyebileceği düşünülmektedir.<sup>5</sup>

## Kaynaklar

- 1- Falco OB, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Diseases of the lips and oral mucosa. *Dermatology*'de. 2. Baskı. Berlin, Springer-Verlag, 2000; 1163-1194.
- 2- Burton JL, Scully C. The lips. *Textbook of Dermatology*'de. Eds. Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM. 6. Baskı. Oxford, Blackwell Science Publ, 1998; 3125-3147.
- 3- Ramos-e-silva M, Tanus FH, Cestari TF. Cutaneous manifestation of internal disease in infants and children. *Clin Dermatol* 2002; 20: 51-66.
- 4- Fuchs J. Alcoholism, malnutrition, vitamin deficiencies, and the skin. *Clin Dermatol* 1999; 17: 457-461.
- 5- Odum RB, James WD, Berger TG. Disorders of the mucous membranes. *Andrews' Diseases of the Skin*'de. 9. Baskı. Philadelphia, WB Saunders Company, 2000; 991-1010.
- 6- Ronald LM. Clinical presentation of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 8-10.
- 7- Chakrabarty AK, Mraz S, Geisse JK, Anderson NJ. Aphthous ulcers associated with imiquimod and the treatment of actinic cheilitis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 35-37.
- 8- Alexiades-Armenakas MR, Geronemus RG. Laser-mediated photodynamic therapy of actinic cheilitis. *J Drugs Dermatol* 2004; 3: 548-551.

- 9- Musa NJ, Suresh L, Hatton M, Tapia JL, Aguirre A, Radfar L. Multiple suppurative cystic lesions of the lips and buccal mucosa: a case of suppurative stomatitis glandularis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 99: 175-179.
- 10- Karaman GC, Bozkurt E, Şendur N ve ark. Granülatöz cheilitis: 2 olgu sunumu. *J Dermatopathol* 1998; 7: 3-4.
- 11- Kesler A, Vainstein G, Gadoth N. Melkersson-Rosenthal syndrome treated by metyhlprednisolone. *Neurology* 1998; 51: 1440-1441.
- 12- Stein SL, Mancini AJ. Melkersson-Rosenthal syndrome in childhood: successful management with combination steroid and minocycline therapy. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 746-748.
- 13- Agar N, Freeman S. Cheilitis caused by contact allergy to cocamidopropyl betaine in '2-in-1 toothpaste and mouthwash'. *Australas J Dermatol* 2005; 46: 15-17.
- 14- Mehregan DR, Mehregan DA, Pakideh S. Cheilitis due to treatment with simvastatin. *Cutis* 1998; 62: 197-198.
- 15- Rigas JR, Dragnev KH. Emerging role of rexinoids in non-small cell lung cancer: focus on bexarotene. *Oncologist* 2005; 10: 22-33.

## YANAN AĞIZ SENDROMU

Metin Özpoyraz, Aydın Yücel

### Tanımlama ve Epidemiyoloji

Ağız yanması sendromu oral mukozada özellikle de dilin ön kesiminde bilateral ağrı ve yanma ile karakterizedir. Sendrom pek çok faktör tarafından başlatılabilirse de bu sorunların çözülmesi sendromu tamamen ortadan kaldırmayabilir.<sup>1,2</sup>

Terminolojide halen karışıklık vardır. Glossodynia, glossopyrosis, stomatodynia, stomatopyrosis, sore tongue, burning tongue aynı anlamda kullanılmaktadır.<sup>1,3</sup>

Komplike ve fazla anlaşılammış yönleri olan "ağız yanması sendromu" Amerika'da 1 milyondan fazla kişiyi etkilemektedir. Sıklığı konusunda % 0,71 - % 4,6 arasında değişen rakamlar mevcuttur. Özellikle orta yaşlı ve yaşlı popülasyonu etkilemektedir. En sık görüldüğü yaş 40-49 yaşlar arasındadır. Kadınlar erkeklerden 7 kat daha fazla etkilenmektedir.<sup>1</sup> Menapoz sonrası sıklık artmaktadır.<sup>4</sup> Bazı çalışmalarda bu oran 12:1 düzeyine çıkmaktadır. Ama genel olarak özellikle orta yaş bayanlarda siktir.<sup>3,5</sup>

### Klinik

Ağız yanması sendromunda oral mukozada belirgin bir patoloji görünmemesine rağmen kavitede ağrı ve yanma hissi mevcuttur. Bu his özellikle dil ve ön 2/3 bölgede belirgindir. Sert damak, dudaklar, mandibuler alveolar alan etkilenebilir. Bukkal mukoza ve ağız tabanı nadiren tutulmaktadır. Ağrı ve yanma bazen diğer bölgelerde örneğin anogenital alanda da görülebilmektedir.<sup>1</sup> Birçok hasta tat alma fonksiyonunda çeşitli derecelerde bozulmadan veya metalik bir tat alma bozukluğundan şikayet ederler ama sukroz ve sodyum klorid ile yapılan testlerde az sayıda hastanın bu açıdan etkilenmiş olduğu tespit edilmektedir.<sup>3,4,6,7</sup>

Ağız yanması sendromu klinik olarak üç ayrı kategoride incelenebilir. Tip 1'de sabah saatlerinde ağrı ve yanma yoktur. Saatler içerisinde giderek artış gösteren semptomlar akşam saatlerinde pik yapar ve bu tablo her gün yinelenir. Hastaların %35'i bu gruptadır. Hastaların %55'ini oluşturan diğer grupta ise semptomlar sabah saatlerinde dahi belirgindir. Bu şikayetler her gün hissedilmektedir. Tip 3'de ise nadir semptomlar yine ağız tabanı gibi nadir görülen bölgelerde ortaya çıkarlar.<sup>1</sup>

Ağız yanması sendromu gidişi hakkında kısıtlı bilgi mevcuttur. Hastaların 3:2'sinde başlangıçtan 6-7 yıl sonra spontan kısmi iyileşme görüldüğü bildirilmektedir.<sup>4</sup>

Ağız yanması sendromu multifaktöriyel etyolojiye sahiptir.<sup>5,6</sup>

Presipite edici faktörler arasında oral kandidiyazis, kserostomi, Tip II diyabet, hematolojik hastalıklar, menapoz, kanserofobi, dental allerjiler, diş ve protez hataları, psikolojik rahatsızlıklar, ilaçlar, ağız hijyeninde değişik alışkanlıklar sayılabilir.<sup>1,9-11</sup>

Oral kandidiyazis ağız yanması sendromu semptomlarında minimal rol oynar. Kandidiyazisin tedavisiyle bu hastaların semptomlarında ancak minimal düzelme görülebilir.<sup>1</sup>

Protez hataları sert damak, dil ve dudaklara aşırı yüklenme nedeniyle sendromu oluşturabilir. 150 olguluk bir araştırmada hastaların % 80'nin diş kaybı olan hastalardan oluştuğu, bunların % 60'ında da protez hataları olduğu bildirilmiştir. Bu hataların düzeltilmesi ile ancak % 25 olguda semptomlar gerilemiştir. Bu bulgu da sendromun multipl etyolojik faktörle ortaya çıktığı hipotezini desteklemektedir.<sup>1</sup>

Kserostomi, özellikle antikolinergik özelliğe sahip ilaçların yan etkilerine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Amitriptilin, imipramin, meklizin, lityum, fluphenazine, benzodiyazepin kserostomi yapan ilaçlardır.<sup>11,12</sup>

Diyabetes mellitus ve kollogen doku hastalıkları da kserostomi oluşturabilmektedir.<sup>1</sup> Sjögren sendromu ve hipotiroidi hastalarında da bu nedenle hastalık gelişebilmektedir.<sup>11,12</sup>

Yine postradyasyon ve kemoterapi sonrası benzer tablonun oluşabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>3</sup> Özellikle depresyon benzeri psikiyatrik bir bozukluk temelindeki olgularda tedavi sırasında ilaçlara bağlı ağız kuruluğunun oluşması paradoksal bir sonuca yol açabilmektedir.<sup>11</sup>

Tükürük bezi disfonksiyonlarının az da olsa etyolojide rol oynayabileceği belirtilmektedir. Yapılan bir araştırmada bazı hastalarda orta derecede atrofik sialadenitis mevcut olduğu ve bunun yanma hissine yol açtığı belirlenmiştir.<sup>3</sup> Yapılan çeşitli çalışmalarda tükürük içeriğindeki musin, IgA, fosfat düzeylerinin ve pH derecelerinin etyoloji ile direkt ilişkili olmadığı saptanmıştır.<sup>4</sup>

Tip II diyabetlilerde % 2-10 arasında değişen sıklıkta ağız yanması sendromu görüldüğü bildirilmektedir.<sup>1</sup>

Hematolojik defisitler ile ağız yanması sendromu sıklığı arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalardaki rakamlar birbirinden oldukça farklıdır.<sup>1</sup>

Hormonal değişiklikler ile ağız ve vajinal yanma arasında ilişki bulunmaktadır. Bu tip yakınmalar menapoz tedavi kliniklerinde %10-20 arasındaki hastada bulunabilmektedir.<sup>3</sup> Ama kadın seks hormonları ile mukozal atrofi arasında direkt bir ilişki tespit edilememiştir. Oral replasman tedavisi sonucu semptomlarında düzelme olan hastalar tespit edilmişse de, genel olarak hormon replasman tedavisi önemli bir fayda sağlayamamaktadır.<sup>1</sup>

Polymethyl methacrylate denilen ve diş yapımında kullanılan maddeye karşı alerji ile ağız yanması sendromu



semptomları arasında ilişkiyi bildiren pek çok olgu bildirimini mevcuttur.<sup>1</sup> Diş dolgularında kullanılan amalgam malzemesinin çiğneme gibi nedenlerle korozyona uğraması sonucu ortaya çıkan maddeler, özellikle civaya bağlı toksik etkiler de ağızda yanmaya yol açabilmektedir.<sup>13</sup>

Tip 3 ağız yanması sendromu hastalarının % 50'sinde yiyecek ve diş bakım ürünlerine karşı alerji tespit edildiği bildirilmektedir. Bu tip hastalarda bu yönde sorgulama ve tetkik mutlaka yaptırılmalıdır.<sup>1</sup>

Kanser fobisi olguların yaklaşık % 20'sinde mevcuttur. Diğer yandan yanma ve ağrı oral kanser gelişiminde erken semptom olabilir. Ama bu şikayetler ağız yanması sendromunda olduğu gibi yaygın ve simetrik değil, lokalizedir.<sup>1</sup> Bazı hastalarda cinsel hastalık bulaşma fobisi de tespit edilmektedir.<sup>2,3,11</sup>

Bir çalışmada kronik anksiyete, depresyon, emosyonel dalgalanmalar gibi psikolojik bozukluklar hastaların % 50'sinde tespit edilmiştir. Değişik serilerde bu oran % 19–85 arasında değişen rakamlarla bildirilmektedir. Diğer yandan organik nedenli intraoral ağrısı olan popülasyonla ağız yanması sendromlu hastalar karşılaştırıldığında, ağız yanması sendromlu grupta depresyon ve anksiyete bozuklukları çok daha sık olarak tespit edilmiştir. Diğer yandan ağız yanması sendromu tümüyle psikolojik rahatsızlıklar grubunda incelenecek bir hastalık olarak kabul edilememektedir. Çünkü psikolojik anormalliklerin etyolojide mi yer aldığı veya hastalığın sonucu olarak mı ortaya çıktığı konusu tartışmalıdır.<sup>11,14–16</sup>

Ağız yanması sendromlu hastaların kişilik özelliklerinin incelendiği bir çalışmada, bu gruptaki hastaların kişilik yapılarının nörotik özellikler içerdiği belirlenmiştir.<sup>15</sup>

Bazı yazarlar ise ağız yanması sendromunun hipokondriyazis gibi ayrı bir antite olarak kabul edilmesini gerektiğini öne sürmektedirler.<sup>3</sup>

Bu hastalardaki ruhsal bulgular, kronik ağrı duyumunun nedeni veya sonucu olabilir. Bu tarz yakınmaları olan yaşlılarda organik faktörler öncelikle elimine edilmelidir.<sup>8</sup>

Lisinopril, kaptopril, enalapril gibi ACE inhibitörlerinin kullanımı ile ağız yanması sendromu benzeri tablo ortaya çıktığı bildirilmektedir.<sup>1</sup> Yine bir anjiyotensin II reseptör antagonisti olan eprosartan ile dysgeusia ve ağız yanması sendromu tablosunun ortaya çıktığı bildirilmiştir.<sup>17</sup>

Uzun dönemli nörolojik rahatsızlıklar da ağız yanması sendromu nedeni olabilir. Periferik sinir hastalıkları, beslenme bozukluklarına sekonder nörolojik değişiklikler bu gruptadır. Parkinsonlu hastalarda 5 kat daha fazla ağız yanması sendromu tespit edilmektedir. Bu tip hastalarda kesin tanı amacıyla elektrofizyolojik testler uygulanmalıdır.<sup>1–3</sup>

Bazı hastalarda dil ucunda ısıya karşı aşırı duyarlılık tespit edilmiştir. Hastaların bazılarında çeşitli tatlara karşı aşırı duyarlılık tespit edildiği bildirilmektedir.<sup>4</sup> Bu da tat alma duyusu ile direkt ilgili olan kranial sinirlerle, özellikle trigeminal sinirle, ilgili bazı nörolojik anormalliklerin etyolojide rolü olabileceğini düşündürmektedir.<sup>3,4</sup>

Tüm bu faktörlere rağmen idyopatik olgulara da sıklıkla rastlanmaktadır.<sup>3</sup>

## Tanı ve Tedavi

Nedeni açık olarak ortaya konulmadığı için tedavi oldukça zordur. Tedavide kesin bir yol haritası için medikal, dental ve psikolojik öğeler öyküde değerlendirilmelidir. Oral mukoza coğrafik dil, kandidiyazis, oral liken açısından da mutlaka incelenmelidir. Bu tip hastalarda bir diş hekimi protez ve diş anomalileri açısından muayenesini ve gerekiyorsa tedavisini gerçekleştirilmelidir. Kserostomi açısından tükürük bezi kontrol edilmeli, bez palpasyonla muayene edilmelidir. Kandida gibi infeksiyonlar açısından mikrobiyolojik incelemeler yapılmalıdır. Tam kan sayımı, vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>12</sub> düzeyleri incelenmelidir. Tip 3 hastalarda standart yama testi dışında dental kaynaklı allerjen rolü oynayabilecek maddeler de test edilmelidir.<sup>1,3,5,10</sup>

Oral kaviteye ait mukozal ve dental anormallikler tamamen elimine edilmişse birçok farklı ampirik tedavi protokolü önerilmektedir. Ampirik vitamin B kompleks tedavisi de bu önerilerdendir. Lokal anestetik ajanlar sıklıkla önerilmelerine rağmen çoğunlukla yarar sağlamazlar. Visköz lidokain, topikal benzokain, benzamin hidroklorid bu tip ajanlardandır. Kapsaisin ile başarılı sonuçlar bildirilmesine karşın kontrollü çalışma yoktur.<sup>3</sup>

Etyolojide psikiyatrik rahatsızlıklardan kuşulanılıyorsa psikiyatrik muayene yapılmalıdır. Bu muayene neticesinde konulan tanı ile ağız yanması sendromu arasında her zaman doğrudan bir ilişki kurulamayabilir. Özellikle kronik ağrılı hastalarda depresyon ve anksiyete arasında neden-sonuç ilişkisi kurmak her zaman mümkün olmayabilir.<sup>1</sup>

Tedavide kombine tedaviler de önerilmektedir. Birçok nöropatik hastalığın tedavisinde kullanılan alfa lipoik asid ile birlikte uygulanan psikoterapinin kombine olarak daha başarılı olduğu bildirilmektedir.<sup>18</sup>

Farmakolojik tedavi seçenekleri olarak kullanılan östrojen replasman tedavisi, antifungaller, kortikosteroidler, vitamin replasman tedavileri, analjezikler, antidepresanlar, tükürük bezi uyarıcıları ve yapay tükürük preparatları ancak kısıtlı yarar sağlayabilmiştir. Burada asıl sorun karmaşık etyolojidir.<sup>1,3</sup>

Antidepresan preparatlar gerek analjezik gerekse serotonerjik ve norenerjik etkileri yüzünden biraz daha ön plana çıkmaktadır. Tedavide etkili antidepresan dozdan çok daha azı yeterli olabilmektedir. Bu yüzden doz ayarlanmasında psikiyatrist ile koordineli yaklaşım gerekir.<sup>1,3,14</sup> Antidepresanların analjezik etkilerinin hastalarda yararlı olması sonucundan yola çıkılarak trigeminal nevralsi ve diyabetik nöropatide kullanılan bir ilaç olan gabapentin de tedavide kullanılmış ve faydalı sonuçlar alınmıştır.<sup>3,19</sup> Sonuç olarak bu karmaşık etyolojili, tedavisi zor sendromda diş hekiminin de mutlaka aralarında olduğu multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir.<sup>1,3,10</sup>

## Ayrııcı Tanı

Sendrom belirli bir klinik antiteye bağlı gelişmiş stomatodinden mutlaka ayrılmalıdır. Pemfigus grubu hastalıklar, diş ve protez hataları, fungal infeksiyonlar, lokal travmalar bu gruptandır.<sup>3</sup> Plazma hücreli gingivitis gibi tamamen özellikleri tanımlanmış bir klinik antitede dahi klinik bulgunun ağızda yanma şikayeti olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>20</sup>

Bazı hastalarda kontrolsüz diyabetes mellitus, demir eksikliği anemisi, pernisiyöz anemi gibi çok belirgin bir patoloji saptanabilir. Bu tip hastalardaki benzer semptomlar ağız yanması sendromu dışında tutulmalıdır.<sup>3</sup>

Tablo 1. Ağız Yanması Sendromunda Genel Yaklaşım

Etyoloji	Klinik	Tedavi
Mukozal hastalıklar (kandidiyazis vb.)	Yeme sırasında ağrı	Hastalığa yönelik tedavi
Menapoz	Klimakterik semptomlarla birliktelik	Ek olarak hormonal replasman tedavisi
Beslenme bozukluğu (vit B eksiklikleri vb.)	Mukozal değişiklikler	Destek tedavisi
Ağız kuruluğu (Sjögren sendromu, radyasyon sonrası vb.)	Tat alma duyusunda bozukluk	Sıvı alımı, tükürük analogları
Kraniyal sinir hasarı	Yeme bozuklukları	Trisiklik antidepresanlar, topikal desensitizan ajanlar
İlaça bağlı yan etkiler	İlaça uyumlu başlama zamanı	İlacın değiştirilmesi

## Kaynaklar

- 1- Muzyka BC, De Rossi SS. A review of burning mouth syndrome, *Cutis* 1999; 64: 29-36.
- 2- Scully C, Shotts R. Mouth ulcers and other causes of orofacial soreness and pain. *Western J Medicine* 2001; 174: 421.
- 3- Pinto A, Sollecito TP, DeRossi S. Burning mouth syndrome. *New York State Dental J* 2003; 69: 18-25.
- 4- Grushka M, Epstein JB, Gorsky M. Burning Mouth Syndrome. *American Family Physician* 2002; 65: 615.
- 5- American Dental Assistants Association. Burning Mouth Syndrome. *Dental Assistant* 2004; 73: 20-21.
- 6- Heckmann JG, Heckmann SM, Lang CJG, Hummel T. Neurological aspects of taste disorders. *Arch Neurol* 2003; 60: 667.
- 7- Formaker BK, Frank ME. Taste function in patients with oral burning. *Chemical Senses*; 2000; 2: 575-581.
- 8- Kuğu N, Akyüz G, Doğan O. Yanan ağız sendromu ve depresyon: bir olgu sunumu. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002; 13: 232-237.
- 9- Kandemir S. Ağız yanması sendromunun olası etyolojik etkileri. *Ege Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 1992; 13: 85-89.
- 10- Porter S. Mouth conditions in the elderly: Part 1. *Practitioner* 2000; 938.
- 11- Drage LA, Rogers III RS. Clinical assessment and outcome in 70 patients with complaints of burning or sore mouth symptoms. *Mayo Clinic Proceedings* 1999; 74: 223-226.
- 12- Bergdahl M, Bergdahl J. Low unstimulated salivary flow and subjective oral dryness: Association with medication, anxiety, depression, and stress. *J Dent Res* 2000; 79: 1652-1658.
- 13- Archbold GP, McGuckin RM, Campbell NA. Dimercaptosuccinic acid loading test for assessing mercury burden in healthy individuals. *Annals Clinical Biochemistry* 2004; 41: 233-236.
- 14- Eryılmaz A, Ayrancı Ü. Ağız yanması sendromu: bir olgu sunumu. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2002; 3: 169-173.
- 15- Al Quran FAM. Psychological profile in burning mouth syndrome. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology* 2004; 97: 339-344.
- 16- Soto Araya M, Rojas Alcayaga G, Esguep A. Association between psychological disorders and the presence of oral lichen planus, burning mouth syndrome and recurrent aphthous stomatitis. *Med Oral* 2004; 9: 1-7.
- 17- Castells X, Rodoredà I, Pedros C, Cereza G, Laporte JR. Dysgeusia and burning mouth syndrome. *British Medical J* 2002; 325: 1277.
- 18- Femiano F, Gombos F, Scully C. Burning mouth syndrome (BMS): open trial psychotherapy alone, medication with alpha-lipoic acid (thioctic acid), and combination therapy. *Med Oral* 2004; 9: 8-13.
- 19- White TL, Kent PF, Kurtz DB, Emko P. Effectiveness of gabapentin for treatment of burning mouth syndrome. *Arch Otolaryngology-Head & Neck Surgery* 2004; 130: 786.
- 20- Curto CR, Chaves MY, Moran AG, Asensio PG, Lopez G. Plasma cell gingivitis. *Cutis* 2002; 69: 41-45.

## PSORİASİSTE GÜNCEL MEDİKAL TEDAVİ SEÇENEKLERİ VE HASTAYA YÖNELİK YAKLAŞIMLAR

Vahide Baysal Akkaya

Psoriasis keskin sınırlı, eritemli, kepekli plaklarla seyreden kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Dünya popülasyonunun % 1–3'ünü etkileyen psoriasis histopatolojik olarak, keratinosit hiperproliferasyonu, immün hücre infiltrasyonu ve anjiogenez ile karakterizedir. Psoriasisin etyopatogenezi tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Daha önceleri psoriasis etyopatogenezindeki esas bozukluğun keratinosit hiperproliferasyonu olduğu, inflamasyonun sekonder olarak geliştiği düşünülüyorken günümüzde psoriasisin genetik yatkınlık zemininde gelişen, T hücre aracılı otoimmün bir hastalık olduğu, keratinosit proliferasyonunun ise sekonder olarak geliştiği kabul edilmektedir. Eskiden tedavide amaç hiperproliferasyonunu inhibe etmek iken, günümüzde ise amaç T hücre aktivasyonunu inhibe etmektir. Psoriasis lezyonlarının başlamasında ve devam etmesinde T hücreleri, antijen sunan hücreler ve interferon gama, tümör nekrozis faktör alfa, interlekin 1, 2, 3, 6, 8, granülosit-makrofaj koloni stimule edici faktör, epidermal growth faktör, fibroblast growth faktör, transforming growth faktör alfa önemli rol oynar. Bu nedenle antijen sunan hücreler, T hücre aktivasyonu ile T hücre reseptör stimülasyonu, T hücre proliferasyon sinyalleri ve sitokin yapımı inhibe edilmelidir. Bu amaçla son yıllarda biyolojik tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Psoriasis patogenezindeki ve tedavisindeki tüm bu gelişmelere rağmen tedavide halen güçlükler yaşanmaktadır.<sup>1,2</sup>

Psoriasis yenidoğan ve ileri yaşlarda dahil olmak üzere tüm yaşlarda görülebilmekle beraber en sık olarak 20–35 yaşlar arasında başlamaktadır.

Psoriasis yaşamı tehdit etmeyen, benign seyirli, ciddiyet açısından farklı klinik görünümde olabilen bir hastalıktır. Psoriasis yaşamı tehdit etmemesine rağmen hastaların görünümünde bozukluğa yol açarak, yaşam kalitelerini oldukça olumsuz olarak etkiler. Yapılan çalışmalarda psoriasisin hastaların yaşam kalitesini iskemik kalp hastalığı, diabetes mellitus ya da kronik obstrüktif akciğer hastalığı kadar etkilediği saptanmıştır.<sup>3,4</sup> Psoriasisli hastaların % 56'sında belirgin anksiyete, %46'sında özellikle lezyonların alevlenme döneminde depresyon geliştiği, hastaların %33'ünün eve kapandığı bildirilmiştir.<sup>5</sup> Hastaların %5.5'inin intiharı düşündüğü, %9.7'sinin ölmeyi diledikleri bildirilmiştir.<sup>6</sup> Psoriasisin hastaların yaşam kalitesini olumsuz olarak etkilemesi için çok yaygın olması da gerekmez. Hastaların hastalıklarını değerlendirmeleri ve etkilennemeleri psoriasisin ciddiyeti konusundaki objektif kriterler ile uygunluk göstermeyebilir. Hekimler lezyonların yaygınlığına göre hastalık şiddetini belirlerken, hastalar yaşam kalitelerinin ne kadar etkilendiğine göre hastalıklarını derecelendirmektedir ve bu durum hastalar arasında büyük farklılıklar göstermektedir.<sup>3</sup> Özellikle genç, kadın ve yaygın lezyonu olan hastaların psoriasisden daha fazla etkilendikleri gözlenmiştir.<sup>4</sup> Psoriasis tedavisi zaman alıcı ve oldukça pahalıdır. Bu konuda ülkemizde yapılmış çalışma yoktur ancak Amerika Birleşik Devletleri'nde psoriasisin yılda 56 milyon saat iş kaybına neden olduğu ve yıllık tedavi maliyetinin 1.6–3.2 milyar dolar olduğu rapor edilmiştir.<sup>7</sup>

Psoriasis değişik klinik tablolar gösterebilir, şiddeti farklı olabilir ve tedavisi buna göre değişiklik gösterir. Amerikan Ulusal Psoriasis Vakfı psoriasisli etkilenen vücut yüzeyi ve disabiliteye göre hafif, orta ve ciddi olarak sınıflandırmıştır. Buna göre tutulum vücut yüzeyinin %2'sinden az ise hafif, %2-10'u kadar ise orta, %10'dan fazla ise ciddi olarak değerlendirilmektedir.<sup>8</sup> Hastalık derecelendirmesine göre psoriasisli hastaların %75-80'i hafif - orta şiddettedir. Psoriasis farklı klinik görünümde olabilir. Olguların %80'inden daha fazlası plak tip, %10'u guttat, %3'ü püstüler, %3'ü eritrodermik psoriasisdir. Eklem tutulumu hastaların %5-30'unda, tırnak tutulumu ise daha sık görülür.<sup>1</sup>

Psoriasis düşünölen bir hasta ile karşılaşıldığında, tanı kesinleştirilmeli, hastalık şiddeti belirlenmeli, hastaya psoriasis konusunda bilgi verilmeli, tedavi seçenekleri gözden geçirilmeli ve hastanın şartları göz önünde bulundurularak tedaviye hasta ile birlikte karar verilmelidir. Psoriasis tedavisi planlanırken hastalığı kontrol altına almak, uzun süreli remisyon sağlamak, hastanın yaşam kalitesini artırmak, ilaç toksisitesini ve tedavi maliyetini azaltmak amaçlanmalıdır. Tedavi planlanırken göz önünde tutulması gereken çeşitli faktörler vardır. Bunlar psoriasis tipinin ve objektif olarak hastalık şiddetinin belirlenmesi, hastanın hastalığına bakışının öğrenilmesi, hastanın meslek ve sosyal yaşantısının öğrenilmesi, tedaviye ayrıcağı zamanın saptanması, daha önce kullandığı tedavilerin ve etkinliklerinin öğrenilmesi, genel sağlık durumunun ve varsa kullandığı ilaçların saptanmasıdır.<sup>9,10</sup> Psoriasis yaşam boyu devam edebilen bir hastalıktır. Alevlenmelerin önlenmesi, tedaviye destek olması açısından hastanın yaşam stilini değiştirmesi, bazı kurallara dikkat etmesi gerekir. Hastanın düzenli egzersiz yapması, alkol ve sigara kullanmaması, sağlıklı beslenmesi (hayvansal protein kullanımının azaltılması), travma, kaşınma, sürtünmeden kaçınması, stresin azaltılması, başta beta hemolitik streptokoklar olmak üzere infeksiyonlardan ve antimalaryal ilaçlar, lityum, interferon gibi psoriasisli tetikleyen ilaçlardan kaçınılması önerilmektedir.<sup>10,11</sup> Psoriasisli hastaların yaklaşık % 60'ı kaşınıttan yakınmaktadır. Psoriasisli hastalarda nemlendiricilerin kullanılması deri kuruluğunu ve kepeklenmeyi azaltarak kaşıntının geçmesinde faydalı olur. Ancak laktik asit veya alfa hidroksi asit içeren nemlendiricilerin hasarlı deride irritasyon yapabileceğı unutulmamalıdır.<sup>12</sup> Kaşıntılı psoriasisli hastalarda irritasyon yapma riski yüksek anthralin, vitamin D analogları, PUVA tedavilerinden kaçınılmalı, güçlü antinflamatuar etkisi olan topikal kortikosteroidler, katran tercih edilmelidir.<sup>13</sup>

Psoriasis tedavisinde yan etkileri azaltmak, etkinliği artırmak için çeşitli tedavi yöntemleri kullanılır, bunlar monoterapi, kombine tedavi, dönüşümlü tedavi ve aşamalı tedavidir.

Psoriasisli hastaların yaklaşık % 70'i sadece topikal preparatlar ile tedavi edilebilir. Topikal tedavide nemlendiriciler, keratolitik ajanlar, kortikosteroidler, anthralin, katran, vitamin D analogları, tazaroten, takrolimus, pimekrolimus ve diğerleri kullanılabilir.

## Salisilik Asit

Psoriasis tedavisinde salisilik asit % 2-6 konsantrasyonlarda, kalın kepeklerin olduğu bölgelerde, el içi, ayak tabanı, saçlı deride tek başına veya katran, anthralin ve kortikosteroidler ile kombine olarak kullanılır. Mometazon furoat ve betametazon dipropiyonat ile kombine preparatları vardır. Yüksek konsantrasyonlarda kullanıldığında irritasyon yapabilir, yaygın kullanıldığında ise salisilat toksisitesi oluşabilir.<sup>14</sup>

## Topikal Kortikosteroidler

Yeni birçok tedavi ajanı olmasına rağmen halen en sık kullanılan topikal preparatlardır. Topikal kortikosteroidler Stoughton-Cornell sınıflandırmasında, üst dermiste yaptıkları vazokonstrüksiyona göre 1 ile 7 arasında sınıflandırılırlar. Klobetazol propionat, halobetazol propionat, betametazon dipropionat gibi topikal steroidler en güçlü etkiye sahiptir. Hidrokortizon %1 en zayıf etkiye sahiptir ve sınıf 7'ye girmektedir. Topikal steroidler krem, yağlı krem, pomat, losyon, solüsyon, jel, sprey, köpük gibi çok çeşitli formülasyonlarda bulunabilmektedir. Tedaviye dirençli likenifiye lezyonlarda kullanılmak üzere bant formları da üretilmiştir.<sup>15-18</sup> Topikal steroid kullanımına bağlı olarak yan etkiler gözlenebilir. Yan etkiler kullanılan topikal steroidin gücüne, kullanım yerine, süresine, miktarına ve hastanın yaşına göre değişiklik gösterir. En ciddi yan etki hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın supresyonudur. Sıklıkla küçük çocuklarda geniş alanlarda, güçlü topikal steroidlerin uzun süreli kullanımı ile ortaya çıkar. Topikal steroidlerin kullanımında lokal yan etkiler daha sık olarak gözlenir. Bunlar atrofi, telenjektazi, stria, pigmentasyon bozukluğu, infeksiyonların maskelenmesi, ani kesilmeleri ile nüks görülmesi ve taşıflaksidir. Topikal steroid kullanılırken etkinliği artırmak, yan etkileri azaltmak için hastalığı kontrol edebilecek en zayıf kortikosteroidin parmak ucu ünitesi sistemine göre kullanılması gerekir. Güçlü topikal kortikosteroidlerin günde bir kez kullanılmaları yeterli olabilir. Katz ve arkadaşları güçlü kortikosteroidi haftada 24 saat aralarla 3 kez kullanmışlar ve etkili bulmuşlardır. Bu yöntem 'hafta sonu tedavisi' veya 'pulse tedavi' olarak adlandırılmaktadır.<sup>19</sup> Bir başka yöntemde, 2 haftalık tedaviden sonra haftada ardışık 2 gün, günde bir kez kullanılarak uzun süreli idame tedavisi sağlanmıştır.<sup>15</sup> Bazı çalışmalarda topikal kortikosteroidlerin günde bir kez kullanılmalarının iki kez kullanımları kadar etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>14</sup> Topikal kortikosteroidlerin katran, anthralin, salisilik asit, kalsipotriol, tazaroten gibi preparatlarla kombine edilmesi etkinliğini artırmakta, yan etkilerini azaltmaktadır.<sup>17,18</sup>

## Katran

Katran DNA sentezini dolayısıyla bazal hücrelerde mitotik aktiviteyi azaltır. İngiltere'de sıklıkla UVB ile birlikte Goekerman rejiminde kullanılmakla beraber kullanım zorluğu ve kozmetik olmaması nedeniyle fazla tercih edilmemektedir. Kozmetik olarak daha kolay kabul edilebilir, rafine edilmiş formları da piyasada olmakla birlikte, etkinliklerinin daha az olduğu bildirilmektedir.<sup>13, 17, 18</sup>

## Anthralin

Anthralin psoriasisde azalmış olan IL-10 seviyelerini artırır. Anthralin, Ingram rejiminde UVB ile birlikte kullanılabilir. Günümüzde anthralin daha çok kısa kontakt tedavi olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda çıkan bir anthralin formülasyonu (miconal %1), sadece vücut sıcaklığında anthralinin salınmasına izin vererek giysi ve eşyaların boyanmasına engel olmaktadır. Anthralinden sonra trietanolamin uygulanması deri irritasyonunu ve boyanmasını azaltmaktadır. Hipokloritli deterjanlar eşyalardan anthralin lekelerinin temizlenmesine yardımcı olurken, hafif asitik sabunlar deri lekelerinin temizlenmesine yardımcı olur.<sup>13, 16-18</sup>

## Topikal Vitamin D Analogları

Keratinosit proliferasyonunu azaltır ve differensiyasyonunu artırır. Aynı zamanda IL-10 seviyesini artırırken, IL-8 seviyesini azaltarak psoriasis tedavisinde etki gösterirler. Kalsipotriol, takalsitol ve kalsitriol olmak üzere üç tip vitamin D analogu bulunmaktadır. Bunlardan kalsipotriol en etkilisidir. Kalsipotriol vitamin D ile aynı reseptörlere bağlanır ancak sistemik kalsiyum homeostazında vitamin D'den daha az etkilidir.<sup>17</sup> Vitamin D analogları renksiz, kokusuzdur ve deriyi boyamadıkları için hastalar tarafından kolay kabul edilirler. En sık görülen yan etki %15-20 oranında görülen irritasyondur, bu nedenle kalsipotriol yüzde ve kıvrım bölgelerinde kullanılmaz. Kalsipotriol yaklaşık bir yıl boyunca kullanılmış, taşıflaksi ya da önemli bir lokal yan etki gözlenmemiştir.<sup>16</sup> Kalsipotriolün etkinliği oklüzyon şeklinde kullanımı ile ya da kullanım sıklığının artırılması ile artar ancak bu tür kullanımlarda hiperkalsemi riski de artar. Kalsipotriolün haftada en fazla 100 gram kullanılması önerilmektedir. Kalsipotriol ile topikal kortikosteroidler karşılaştırılmış ve kalsipotriolün sınıf II topikal kortikosteroidler ile benzer etkinlikte, sınıf I topikal kortikosteroidlerden daha az etkili olduğu bulunmuştur. Sınıf I topikal kortikosteroidler ile kalsipotriolün kombine kullanımı her birinin tek tek kullanımından çok daha etkili bulunmuştur.<sup>16</sup> Bir çalışmada kalsipotriol pomat sabahları, halobetazol pomat akşamları iki hafta boyunca kullanılmış ve oldukça etkili bulunmuştur. Bir başka çalışmada halobetazol pomat sadece hafta sonları günde iki kez, kalsipotriol pomat hafta içi günde iki kez kullanılmış ve hastaların %76'sında 6 ay boyunca remisyon devam etmiş, deride atrofi gözlenmemiştir. Vitamin D analogları fototerapi veya diğer tedavi yöntemleri ile de kombine olarak kullanılabilir. Kalsipotriol + UVB kombinasyonunun tek başına UVB'den daha etkili olduğu saptanmıştır. Kalsipotriol PUVA ile kombine edildiğinde total UVA dozunu azaltmaktadır. Kalsipotriolün PUVA ya da UVB tedavisinden sonra sürülmesi gereklidir. Son yıllarda kalsipotriol krem ve solüsyon da piyasaya çıkmıştır. Kalsipotriol krem, pomada göre biraz daha az etkili bulunmuştur.<sup>13, 17, 18</sup>

## Tazaroten

Üçüncü jenerasyon asetilenik retinoiddir. Tazaroten %0.05 ve %0.1 konsantrasyonunda jel formundadır ve günde bir kez kullanılır. Hafif-orta şiddetteki plak psoriasisde plasebo ile karşılaştırıldığında oldukça etkili bulunmuştur. Tazarotenin en önemli yan etkisi irritasyondur. Tazaroten etkinliğin artırılması ve irritasyonun azaltılması için topikal kortikosteroidler ile kombine edilebilir. Tazaroten mometazon furoat %0.1 ile ve fluosinonid %0.05 ile kombine edilerek kullanılmış, tedavi etkinliğinin arttığı ve irritasyonun azaldığı gözlenmiştir. Farklı bir kombinasyonda Tazaroten %0.1 jel pazartesisi, çarşamba, cuma günleri klobetazol pomat salı ve cuma günleri kullanılmış, oldukça etkili bulunmuştur. Bir başka rejimde topikal kortikosteroidler sabah, tazaroten akşamları kullanılmıştır. Tazaroten ile topikal kortikosteroidlerin değişik kombinasyonlarda kullanımları tedavi etkinliğini artırırken tazarotenin irritasyon yapıcı etkisini ve kortikosteroidlerin atrofi yapıcı etkisini azaltmaktadır. Tazaroten kısa kontakt tedavisinde tazaroten jel 5 dakika ya da daha kısa süre ile uygulanmaktadır. Çalışmalarda uzun süreli kullanım kadar etkili olduğu bildirilmektedir. Tazaroten UVB ile kombine edilerek kullanılmış ve tek başına UVB tedavisinden daha etkili bulunmuştur. Tazaroten korneum tabakasını incelediği için daha kolay yanıklar oluşabilir bu nedenle UVB dozu azaltılmalıdır. Tazaroten yüz, kıvrım bölgeleri, saçlı deriye uygulanmamalı, hamile ve emziren annelerde kullanılmamalıdır.<sup>16, 14, 18</sup>

## Topikal İmmünmodulatorler

### Takrolimus (FK506, Prograf®)

Biyolojik özellikleri siklosporin A'ya benzeyen lipofilik bir ajandır. Takrolimus, T hücre infiltrasyonunu ve keratinosit proliferasyonunu inhibe eder, IL-2 reseptör seviyesini azaltır. Takrolimus %0.03 ve %0.1 konsantrasyonlarında atopik dermatit tedavisinde kullanılmaktadır. Takrolimus kalın kepekli lezyonlarda etkili değildir, bu lezyonlarda ancak kepekler kaldırıldıktan sonra veya oklüzyon şeklinde uygulanırsa etkili olabilir. Takrolimus derinin ince olduğu yüz ve kıvrım bölgelerinde güvenli ve etkili olarak kullanılabilir.<sup>2,20</sup>

### Pimekrolimus (ASM 981, Eidel®)

Takrolimus ile karşılaştırıldığında, 20 kat daha lipofilik, deriden emilimi daha az dolayısıyla immünsupresif etkisi daha azdır. Psoriatik deride etkinliği azdır. Oklüzyon ile % 0.3 ve % 1 konsantrasyonlarında kullanıldığında, 2 hafta sonunda, % 1 konsantrasyonunda % 82, % 0.3 konsantrasyonunda ise % 63 oranında düzelme olduğu bildirilmiştir. Pimekrolimus (% 1), üre (% 10) ile kombine edilerek kullanıldığında, oklüzyon uygulanmadan tedavide etkili olabilir.<sup>2</sup>

## Topikal Metotreksat

Sistemik olarak uzun yıllardır kullanılan metotreksatın hidrofilik jel içinde % 0.25'lik formu topikal olarak kullanılmaktadır. Bir çalışmada günde iki kez, haftada dört gün, dört hafta boyunca uygulandığında hastaların % 83'ünde tam düzelme gözlemlendiği ve 9 aylık takip sürecince relaps görülmediği bildirilmiştir.<sup>21</sup>

## Fototerapi-Fotokemoterapi

### Fototerapi

UVB immünmodulasyon yaparak psoriasis tedavisinde etkili olur. Özellikle topikal tedavinin uygulamasının zor olduğu yaygın, küçük, ince plak psoriasisli hastalar için uygundur. İki tip UVB lambası bulunmaktadır; geniş-bant (290-320 nm) ve dar bant (311-313nm). Dar bant UVB daha etkili olarak bulunduğu için günümüzde daha çok dar bant UVB lambaları kullanılmaktadır. UVB'nin lezyonların temizlenmesi için haftada 2-3 kez, 3-10 hafta uygulanması gereklidir. Dar bant UVB, PUVA'dan daha az etkili ancak, daha güvenli bulunmuştur. Pratik olarak UVB fototerapisinin etkinliğini artırmak için UVB anthralin veya katran ile kombine kullanılmaktadır ancak bu konuda yapılmış fazla çalışma yoktur. UVB fototerapisinden hemen önce vazelin ya da mineral yağı kullanılırsa UVB'nin etkinliği artar. Ancak UVB tedavisinden önce kalın tabaka halinde sürülmüş krem ve pomatlar mutlaka temizlenmelidir. UVB'nin çeşitli ilaçlarla kombine olarak kullanılması istenmeyen sonuçlara neden olabilir. Bazı çalışmalarda, UVB topikal kortikosteroidlerle kombine edildiğinde remisyon süresinin kısaldığı bildirilmiştir. UVB kısa kontakt anthralin tedavisi ile kombine edildiğinde çok az ilave fayda sağlamakta ancak hastalar anthralini kullanmak istememektedirler. Dar bant UVB'nin kalsipotriol ile kombinasyonunun tek başına dar bant UVB'ye göre bir fayda sağlamadığı saptanmıştır.<sup>22</sup> UVB tazaroten ile kombine olarak kullanıldığında



lezyonlar daha kısa sürede temizlenmektedir. UVB sistemik metotreksat ve asitretin ile kombine kullanıldığında dramatik düzelmeye gözlenmektedir, kullanılan metotreksat ve asitretin dozu azalmaktadır.<sup>18, 23, 24</sup>

## Fotokemoterapi (PUVA)

Haftada 2-3 kez, 20-30 seans sonrasında hastaların % 90'ında belirgin tam düzelmeye gözlenmiştir. PUVA tedavisinde en sık görülen yan etki bulantıdır. Bulantının önlenmesi için methoksalen bölünmüş dozlarda veya yiyeceklerle alınabilir. PUVA'ya bağlı yanıklar 48 saatte pik yapar bu nedenle tedaviye başlanırken 48 saatten önce ikinci seans uygulanmamalıdır. PUVA tedavisinin uzun süre kullanılması ile başta deri maligniteleri olmak üzere bir çok yan etki görülebilir. Tedavi süresini kısaltmak ve etkinliği artırmak için PUVA topikal ve sistemik tedaviler ile kombine edilebilir. PUVA ile topikal kortikosteroidlerin kombinasyonu konusunda çelişkili raporlar vardır. Bazı çalışmalarda kombinasyonun lezyonları daha kısa sürede temizlediği bildirilirken bazı çalışmalarda remisyon süresinin kısaltıldığı bildirilmektedir. PUVA kalsipotriol ve tazaroten ile kombine edilirse total UVA dozu azalmaktadır. UVA kalsipotriolu inaktive ettiği için mutlaka fototerapiden sonra uygulanmalıdır.<sup>16</sup> PUVA ile oral retinoid ve metotreksat kombinasyonları tedavi etkinliğini artırır. UVB ve PUVA'ya dirençli hastalarda UVB ve PUVA kombine olarak kullanılırsa tedavi etkinliği artar.<sup>18, 23, 24</sup>

## Lazer Tedavisi

Son yıllarda excimer lazer (UVB 308 nm) az sayıda dirençli plağı olan hastalarda kullanılmış ve başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Lazer ile sağlıklı deri etkilenmeden sadece lezyonların yüksek dozlarda UVB'ye maruz bırakılması mümkün olmaktadır. Lazerin psoriasis tedavisindeki yerinin tam belirlenmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.<sup>17, 23, 25</sup>

Hafif-orta şiddetteki psoriasis tedavisinde monoterapi ve kombine tedavilerin dışında basamaklı tedavide kullanılabilir. Basamaklı tedavide amaç, hızlı temizleme fazından sonra, kombinasyonlarla güvenli bir idame sağlamak. Basamaklı tedavi 3 aşamalıdır; 1- hızlı silinme fazı, 2- geçiş fazı, 3- idame fazı. Basamaklı tedaviye örnek verecek olursak, tedaviye kalsipotriol (2 kez) ve topikal kortikosteroidler (2 kez) ile başlanır. Geçiş fazında kalsipotriol aynı şekilde kullanılırken, kortikosteroidler sadece hafta sonu kullanılır. Idame fazında ise sadece kalsipotriol kullanılır.<sup>26</sup> Psoriasis tedavisi lezyonların yerleşim yerlerine ve tipine göre değişiklik gösterebilir.

## Guttat Psoriasis

Nemlendiriciler, katranlı veya katransız topikal kortikosteroidler, vitamin D analogları, UVB ve PUVA kullanılabilir.<sup>10</sup>

## Palmaplantar Psoriasis

Hiperkeratotik / püstüler psoriasis tedavisinde güçlü kortikosteroidler açık veya oklüzyon şeklinde, kalsipotriol veya tazaroten ile kombine olarak kullanılabilir. Yeterli olmazsa asitretin ve PUVA eklenebilir ve diğer sistemik tedaviler kullanılabilir.<sup>4,10</sup>

## Saçlı Deri Psoriasis

Tedavide, katranlı şampuanlar, keratolitik ajanlar, ketokonazol şampuan, topikal kortikosteroidler, kalsipotriol

solüsyon, anthralin krem tek başına veya kombine olarak kullanılabilir. Bir çalışmada betametazon valeratın köpük formu solüsyon formundan daha etkili bulunmuştur.<sup>15</sup> Dirençli olgularda fototerapi ve intralezyonel steroid denenebilir.<sup>4,10</sup>

## Tırnak Psoriasisı

Tedavisi oldukça zordur. Topikal tedaviler sınırlı fayda sağlar. Tedavide çok güçlü kortikosteroidler, kalsipotriol oklüzyon ve tazaroten (oklüzyonlu veya oklüzyonsuz), 5-fluorourasil krem kullanılabilir. Intralezyonel triamsinolon (3-10mg/ml, 0.05-0.1 ml/ay) uygulanabilir. Tedavinin yetersiz olduğu hastalarda sistemik tedavi yöntemleri kullanılabilir.<sup>15,18</sup>

Hafif-orta şiddetteki psoriasisın tedavisinde yukarıda anlatılan tedaviler yeterli olmazsa veya hasta uygulayamaz ise veya hasta tercihini sistemik tedaviler yönünde kullanırsa metotreksat, siklosporin A, asitretin kullanılabilir. Bu tedavilerin yetersiz olduğu veya kullanılmadığı durumlarda mikofenolat mofetil, tiyoguanin, hidroksilüre, fumarik asit esterleri, takrolimus, sulfasalazin, azatiyoprin ve biyolojik tedavi yöntemleri (Alefacept, Efalizumab, Etanercept, Infliximab) kullanılabilir.<sup>27,28</sup>

## Kaynaklar

- 1- Fried RG, Friedman S, Paradis C ve ark. Trivial or terrible? The psychosocial impact of psoriasis. *Int J Dermatol* 1995; 34: 101-105.
- 2- Menter A, Smith C, Barker J. Psoriasis. 2. Baskı. Oxford, Health Press, 2004; 7-60.
- 3- Geilen CC, Orfanos CE. Standard and innovative therapy of psoriasis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 81-87.
- 4- Yamauchi PS, Rizk D, Kormelli T, Patnaik R, Lowe NJ. Current systemic therapies for psoriasis: where are we now? *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 66-77.
- 5- Aaronson DS, Lebwohl M. Review of therapy of psoriasis: the prebiologic armamentarium. *Dermatol Clin* 2004; 22: 379-388.
- 6- Choi J, Koo JY. Quality of life issues in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 57-61.
- 7- National Psoriasis Foundation. About psoriasis: FAQs. Available at: <http://www.pso.org/b500.htm>. Accessed May 8, 2002.
- 8- Ho VC. The use of ciclosporin in psoriasis: a clinical review. *Br J Dermatol* 2004; 150: 1-10.
- 9- Mendonça CO, Burden AD. Current concepts in psoriasis and its treatment. *Pharmacol Ther* 2003; 99: 133-147.
- 10- Köllner K, Wimmershoff MB, Hintz C, Landthaler M, Hohenleutner U. Comparison of the 308 nm excimer laser and a 308 nm excimer lamp with 311 nm narrowband ultraviolet B in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 2005; 152: 750-754.
- 11- Callen JP, Krueger GG, Lebwohl M ve ark. ADD consensus statement on psoriasis therapies. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 897-899.
- 12- Lui H. Phototherapy of psoriasis: update with practical pearls. *J Cutan Med Surg* 2002; 6: 17-21.
- 13- van de Kerkhof PCM. Therapeutic strategies: rotational therapy and combinations. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 356-361.
- 14- Katz HI, Prawer SE, Medansky RS, Krueger GG, Money JJ, Jones ML ve ark. Intermittent corticosteroid maintenance treatment of psoriasis: a double-blind multicenter trial of augmented betamethasone dipropionate ointment in a pulse dose treatment regimen. *Dermatologica* 1991; 183: 269-274.
- 15- Syed TA, Hadl SM, Qureshi ZA, Nordstrom CG, Ali SM. Management of psoriasis vulgaris with methotrexate 0.25% in a hydrophilic gel: a placebo controlled, double-blind study. *J Cutan Med Surg* 2001; 5: 299-302.
- 16- Kroft EBM, Erceg A, Malmets K, Vissers W, van Der Valk PGM, van de Kerkhof PCM. Tacrolimus ointment for the treatment of severe facial plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 249-251.
- 17- Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol* 1998; 139: 846-50.
- 18- Pardasani AG, Feldman SR, Clark AR. Treatment of psoriasis: an algorithm-based approach for primary care physicians. *Am Fam Physician* 2000; 61: 725-733.
- 19- Schleyer V, Landthaler M, Szeimies RM. Novel pharmacological approaches in the treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 1-20.

- 20- Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Case studies in severe psoriasis: a clinical strategy. *J Dermatol Treat* 2003; 14 (Suppl 2): 26-46.
- 21- Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 487-498.
- 22- Brands S, Brakman M, Bos JD, de Rie MA. No additional effect of calcipotriol ointment on low-dose narrow band UVB phototherapy in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 991-995.
- 23- Koo JYM. Current consensus and update on psoriasis therapy: a perspective from the US. *J Dermatol* 1999; 26: 723-733.
- 24- Ashcroft DM, Li Wan Po A, Griffiths CEM. Therapeutic strategies for psoriasis. *J Clin Pharma Ther* 2000; 25: 1-10.
- 25- Zanotti M. Phototherapy arsenal in the treatment of psoriasis. *Dermatol Clin* 2004; 22: 397-406.
- 26- Tremblay JF, Bissonnette R. Topical agents for the treatment of psoriasis, past, present and future. *J Cutan Med Surg* 2002; 6: 8-11.
- 27- Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapies. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 649-661.
- 28- de Rie MA, Goedkoop AY, Bos JD. Overview of psoriasis. *Dermatol Ther* 2004; 17: 341-349.

## AKNE TEDAVİSİNDE PRATİK YAKLAŞIMLAR

Sevgi Bahadır, Savaş Yaylı

Akne vulgaris, yüz, sırt ve gövdede yaygın olarak bulunan pilosebace ünitenin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır.<sup>1</sup> Epidemiyolojik çalışmalarda adolesan ve genç erişkinlerde %70–80'e varan sıklık rapor edilmiştir. Erkek ve kadınlarda eşit oranda görülen hastalık, sıklıkla kadınlarda erişkin dönemde devam etme eğiliminde iken, erkeklerde ise daha şiddetli seyir görülebilmektedir.<sup>2,3</sup>

Akne vulgaris etyopatogenezinde dört temel faktör rol oynamaktadır. Bunlar; artmış sebum üretimi, foliküler infundibular kornifikasyon ve hiperkeratinizasyon sonucu komedon oluşumu, propionibacterium acnes (P. acnes) kolonizasyonu ile foliküler obstrüksiyon ve konağın inflamatuvar yanıtıdır.<sup>1</sup>

Akne vulgaris, adolesan ve genç erişkinlik döneminde kendiliğinden gerileyip kaybolma olasılığı yüksek bir hastalık olmasına karşın yarattığı fiziksel ve psikolojik sorunlar nedeniyle önemli bir hastalıktır.<sup>4</sup> Dermatolog, hastalığın şiddetini azaltıp sonlandıracak tedaviyi belirlerken ayrıca sikatris gelişme olasılığını azaltmayı ve hastasının psikososyal iyilik halini sağlamayı hedeflemelidir. Akne tedavisinde amaç, hastalığın etyopatogenezinde yer alan patolojik süreçleri normalleştirmektir. Aknenin uygun tedavisini belirleyebilmek için tüm hastalardan detaylı bir öykü alınması gerekmektedir. Öykünün bileşenleri Tablo 1'de sıralanmıştır.<sup>5</sup> Akneli hastanın muayenesinde hastalık şiddeti komedon, papül, püstül, nodül, kist gibi mevcut lezyonlar ile fiziksel sikatrisler ve psikolojik bozuklukların varlığına dikkat edilerek belirlenir.<sup>6</sup> Hastalık şiddetini değerlendirmede kullanılan kriterler Tablo 2'de sunulmuştur.<sup>7</sup> Topikal veya sistemik olarak uygulanabilen bir çok tedavi seçeneği bulunmaktadır. Bu tedavilerden hastalığın etyopatogenezindeki dört temel sürece etki edebileni yalnızca sistemik isotretinoindir. Akne tedavilerinin temel etki mekanizmaları Tablo 3'te gösterilmiştir.<sup>8</sup>

Aknenin topikal ilaçlarla tedavisinde seçilen ilaç kadar, ilacın formülasyonu da önemlidir. Kremler hassas ve kuru derisi olanlar için uygunken, yağlı derilerde jel formundaki ilaçlar daha rahat kullanılabilir. Losyonlar ise her türlü deri tipinde rahatlıkla kullanılabilen formlardır.<sup>9</sup> Günde bir veya iki kez uygun ürünlerle yapılan deri temizliği, aknenin topikal tedavisine katkıda bulunacaktır. Amaç, fazla miktardaki yağ ve kalıntıları uzaklaştırmaktır. Günlük kullanım sabunları alkali pH'da olduğundan kurutucu etkileri çoktur. Bu nedenle deri pH'sına yakın pH'da kozmetik sıvı sabun ve jeller, benzoil peroksitin eklendiği temizleyici sabun ve losyonlar kullanılabilir.<sup>10</sup>

### Hafif Şiddetli Akne Tedavisi

#### Komedonal Akne

Topikal retinoidler hafif şiddetteki komedonal aknenin tedavisinde birinci seçenek ilaçlardır. Etkilerini, nükleer retinoik asit reseptörleri (RAR) ve retinoid X reseptörü (RXR) üzerinden gerçekleştirirler. Retinoidler, olgun komedonları ortadan kaldırırken, yeni mikrokomedonların oluşmasını da inhibe etmektedirler. Ayrıca, özellikle adapalen gibi üçüncü kuşak retinoidler başta olmak üzere antiinflamatuvar etkinliğe de sahiptirler. Bunlara ek

olarak, akne tedavisinde kullanılan diğer topikal ilaçların penetrasyonunu da kolaylaştırırlar.<sup>11,12</sup> Akne tedavisinde tretinoin, adapalen, tazaroten, isotretinoin, motretinid, retinaldehid ve  $\beta$ -retinoil glikuronid gibi birçok topikal retinoid kullanılmaktadır.<sup>13</sup>

## Tretinoin

Akne tedavisinde ilk olarak kullanılan topikal retinoiddir. Krem, jel, solüsyon formlarında % 0.025–0.4 arasındaki konsantrasyonlarda çok sayıda seçenek mevcuttur.<sup>12</sup> Tretinoin % 0.025 krem ve jel, 12 haftalık tedavi sonrasında non-inflamatuar ve inflammatuar akne lezyonları üzerinde etkili bulunmuştur.<sup>14,15</sup> En belirgin yan etkisi kutanöz iritasyon olup, hastalar başlangıç döneminde oluşabilecek iritasyon ve püstüler alevlenme konusunda uyarılmalıdır. Özellikle hassas derilerde, tedaviye düşük konsantrasyonla başlamak faydalı olacaktır. Mikrosfer jel ve polimer krem şeklindeki iki yeni formülasyon daha iyi tolere edilmektedir. Fotosensitivite gelişebileceğinden gece kullanılmalıdır.<sup>16</sup>

## Adapalen

Üçüncü kuşak bir topikal retinoid olup, % 0.1'lik jel, krem ve solüsyon formları mevcuttur. Tretinoin % 0.025 jel ile karşılaştırıldığında benzer etkinliği göstermesinin yanında, daha az iritan etkiye sahiptir.<sup>17</sup> Oksijen ve ultraviyole ile stabilitesi bozulmadığından gece uygulanması zorunlu olmayıp, benzoil peroksit ile kombine de edilebilir.<sup>18</sup>

## Tazaroten

Bir asetil retinoid olan tazaroten, hızla aktif metaboliti tazarotenik aside dönüşmektedir. Tazarotenin % 0.05 ve 0.1'lik jel formları mevcuttur. Amerika'da psoriasis ve akne için endikasyon alan ilaç, Avrupa'da yalnızca psoriasis tedavisinde endikedir.<sup>19</sup> Tretinoin ile karşılaştırıldığında benzer etkinliği sağlansa da, kutanöz iritasyon açısından fark saptanmamıştır.<sup>20</sup>

## İsotretinoin

İsotretinoinin % 0.05 ve % 0.1 krem ile % 0.05 jel formları mevcuttur. Tretinoine benzer etkinliği yanında iritan potansiyeli daha düşüktür. Oral formundan farklı olarak sebum sekresyonu üzerinde etkisizdir.<sup>11</sup> Motretinid, retinaldehid ve  $\beta$ -retinoil glikuronid gibi yaygın olarak üzerinde çalışmaların yapılmadığı yeni topikal retinoidler, etkinlik ve uyum açısından umut vermektedir.<sup>11</sup>

## Azeleik Asit

Doymuş bir C9-bikarboksilik asit olan azeleik asit, hem aerob, hem de anaerob bakterilere karşı antibakteriyel özelliklere sahiptir. Buna ek olarak antiinflammatuar etkinliği de bulunan ilaç, epidermal keratinizasyonu da inhibe eder.<sup>21</sup> % 20'lik krem formunda bulunur. Komedonal ve inflammatuar akne lezyonlarını tedavi etmede topikal retinoidlere benzer etkinlik sağladığı gösterilmiştir. Azeleik aside karşı bakteriyel direnç bildirilmemiştir.<sup>12</sup>

Fotosensitizasyon riski yoktur, topikal retinoid tedavisini tolere edemeyen hassas derili bireylerde ve postinflamatuvar hiperpigmentasyon riski bulunan esmer tenlilerde iyi bir alternatiftir.<sup>22</sup>

### Salisilik Asit

Komedonal akne tedavisinde % 0.5–10 arasındaki konsantrasyonlarda destekleyici ajan olarak kullanılabilir. Keratolitik ve antiinflamatuvar özellikleri mevcuttur. Kutanöz irritasyona yol açabilir.<sup>13</sup>

### Alfa Hidroksi Asitler

Foliküler korneosit adezyonunu azaltarak yeni komedon oluşumunu önleyen ajanlardır. %6–15 arasındaki konsantrasyonları komedonal aknenin tamamlayıcı tedavisi için uygundur.<sup>23</sup>

### Komedon Ekstraksiyonu ve Elektrokoter

Büyük ve geniş komedonların ortadan kaldırılmasında ekstraksiyon ve elektrokoter uygulaması da faydalı olabilmektedir.<sup>22</sup>

### Papülopüstüler Akne

Hafif papülopüstüler akne tedavisinin ilk seçeneği, topikal retinoidlerle bir antibakteriyelin kombinasyon şeklinde kullanılmasıdır. Topikal retinoidler, antibakteriyellerin penetrasyonunu arttırıcı özelliği de sahiptir.<sup>24</sup> En sık kullanılan antibakteriyel ajanlar benzoil peroksit, azeleik asit, topikal klindamisin ve eritromisindir.<sup>22</sup>

### Benzoil Peroksit

Topikal akne tedavisinin etkili ve güvenli bir ajanı olan benzoil peroksit, güçlü antimikrobiyal özelliğe sahip olup, antiinflamatuvar ve antikomedojenik etkisi zayıftır.<sup>12</sup> % 1–10 arasındaki konsantrasyonlarda; krem, jel, solüsyon ve losyon formülasyonlarında bulunmaktadır. Antibakteriyel özelliği topikal antibiyotikler kadar güçlüdür. Ayrıca, oral veya topikal antibiyotik tedavisine eklendiğinde, dirençli P.acnes suşlarını kontrol altına almaya yardımcı olur.<sup>24,25</sup> % 2.5'lük konsantrasyonu ile daha yüksek konsantrasyonlarını karşılaştıran bir çalışmada, ilacın etkinliği düşük konsantrasyonda da benzer bulunmuş, yüksek konsantrasyonlarda ise irritasyon gibi yan etkilere daha sık rastlanmıştır.<sup>26</sup> En sık rastlanan yan etkisi kutanöz irritasyon olup, konsantrasyon ve uygulama sıklığı azaltılarak aşılabilmektedir. Benzoil peroksit, ayrıca kılları ve giysileri boyayabilmektedir.<sup>13</sup> Fotosensitivite çok nadiren de olsa ortaya çıkabilmektedir.<sup>18</sup> Topikal antibiyotikler ile kombine kullanımı, yalnız başına kullanımından daha etkili bulunmuştur. Ayrıca hasta uyumu daha iyidir. Eritromisinin % 3'lük, klindamisin %1'lik konsantrasyonları ile oluşturulmuş kombinasyon preparatları da mevcuttur.<sup>12,16</sup>

### Topikal Antibiyotikler

Hafif şiddetli inflamatuvar aknenin tedavisinde endikedirler. En sık kullanılan ajanlar klindamisin ve eritromisindir. Diğer topikal antibiyotikler düşük etkinlikleri ve geniş yan etki profilleri nedeniyle tercih edilmemektedir.<sup>12</sup>

Deride, özellikle foliküllerdeki *P. acnes* sayısını azaltırken, buna ek olarak kemotaksis inhibisyonu yolu ile antiinflamatuvar etkinlik de gösterirler.<sup>27</sup> İndirekt antikomedojenik etkileri de gösterilmiştir.<sup>28</sup> Bakteriyel direnç gelişiminde son yıllarda yaşanan artış nedeniyle tek başına kullanılmaları önerilmemektedir. Zorlu hallerde 3–4 haftalık kısa tedaviler uygulanabilir. Benzoil peroksit ile kombinasyonları, azeleik asit ile dönüşümlü kullanımları daha uygun görülmektedir.<sup>12</sup> İnflamatuvar lezyonlar kontrol altına alındığında antibiyoterapi kesilerek topikal retinoid tedavisi ile devam edilebilir. Eğer inflamatuvar lezyonlar kontrol altına alınamazsa benzoil peroksit veya oral antibiyotiklerle kombine benzoil peroksit tedavisine geçilebilir.<sup>22</sup>

## Klindamisin

Akne tedavisinde uzun yıllardır etkili bir şekilde kullanılan klindamisin % 1'lik jel, losyon ve solüsyon formları mevcuttur.<sup>12</sup> Topikal antibiyotikler içerisinde indirekt antikomedojenik etkisi en belirgin olanıdır.<sup>29</sup> Benzoil peroksit ile kombinasyon preparatı, tek başlarına kullanımlarından etkili bulunmuştur.<sup>30</sup>

## Eritromisin

Akne tedavisinde sık olarak kullanılan diğer topikal antibiyotiktir. % 1–4 arasındaki konsantrasyonlarda, krem, jel ve solüsyon formları mevcuttur.<sup>12</sup> *P. acnes* üzerindeki etkisi yanında, sebace bez kanallarındaki mikrokokların da sayısını azaltır. Benzoil peroksit, tretinoin ve çinko ile kombine edilmiş preparatları daha etkili ve bakteriyel direnç açısından daha güvenli görünmektedir.<sup>12,16</sup>

## Orta Şiddetteki Aknenin Tedavisi

Orta şiddetteki aknenin tedavisinde, oral antibiyotikler, hormonal tedaviler ve oral isotretinoin gibi sistemik ilaçlar kullanılmaktadır. Fiziksel sikatriks, postinflamatuvar hiperpigmentasyon veya psikolojik bozukluklara yatkın bireylerde, sırt, omuzlar ve göğsü tutan yaygın hastalık varlığında, topikal tedaviye yanıt vermeyen hastalarda sistemik tedavi düşünülmelidir.<sup>22</sup>

## Oral Antibiyotikler

Oral antibiyotikler akne tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. *P.acnes*'in büyümesini baskırlar. Tetrasiklinler ve eritromisinin antiinflamatuvar etkinlikleri de vardır.<sup>31</sup> Perifoliküler lenfosit birikimini önleyerek indirekt olarak komedojenezi azaltırlar.<sup>32</sup>

*P. acnes*, invitro olarak penisilinler, sefalosporinler, makrolidler, tetrasiklinler, klindamisin, aminoglikozidler, trimetoprim ve sülfonamidler gibi çeşitli gruplardan birçok antibiyotiğe duyarlı olmasına rağmen, antibiyotiklerin etkinlik gösterebilmesi için *P. acnes*'in çoğaldığı pilosebace folikülün lipidden zengin ortamına ulaşması gerekmektedir.<sup>33,34</sup>

Penisilin ve sefalosporinler hidrofilik olduklarından, klindamisin ve trimetoprim yan etkilerinden dolayı tercih edilmezler.<sup>3,34</sup> Akne tedavisinde en sık kullanılan oral antibiyotikler tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin, eritromisin ve azitromisindir.<sup>35</sup> Aknede oral antibiyotik tedavisi ortalama 4–6 ay sürdürülmelidir. En kısa süreli kullanımı

6-8 hafta olabileceğini de savunanlar vardır.<sup>22,35</sup> Çok uzun süreli antibiyotik kullanımı dirençli bakterilerin gelişmesine neden olabilmektedir. Oral antibiyotikler, retinoidler gibi bir topikal ajan ile kombine kullanılmalı, kullanım süresi 2 aydan uzun olduğunda bakteriyel direnci azaltmak amacıyla tedaviye benzoil peroksit de eklenmelidir. Oral ve topikal antibiyotikler birlikte kullanılacaksa benzer yapıya sahip olanlar seçilmeli, relaps durumunda tedavide daha önceden başarılı olan ajan yeniden uygulanmalıdır.<sup>23,24</sup> Direnç gelişimi eritromisine karşı en fazla görülmekteyken, diğerleri sırasıyla tetrasiklin, doksisiklin ve minosiklidir.<sup>36</sup> Oral antibiyotik tedavisi altında iken görülen alevlenme ya bakteriyel direnci ya da Gram (-) folikülit işaret eder. Gram (-) folikülit, escherichia, enterobacter, klebsiella gibi bakterilerin yol açtığı bir tablo olup, ampisilin veya isotretinoin ile kontrol altına alınabilir.<sup>22,35</sup> Oral antibiyotikler ile eş zamanlı kullanılan ilaçlar, özellikle oral kontraseptifler konusunda dikkatli olunmalıdır. Kesin bulgular olmamakla birlikte, oral antibiyotik kullananlarda oral kontraseptiflerin etkinliğinde azalma olabileceği bildirilmiştir.<sup>37</sup>

### Tetrasiklin

İnflamatuar lezyonlar kaybolana dek 1 gr/gün dozunda kullanılan tetrasiklin, daha sonra 500 mg/gün dozuna inilerek sürdürülebilir. İlacın aç karnına alınması gerekmektedir.<sup>35</sup> Gastrointestinal irritasyon, vulvovajinal kandidiyazis ve fotosensitiviteye yol açabilmektedir. Ayrıca gebelerde kontrendike olan ilaç, 12 yaşın altındaki çocuklarda kemik ve dişlerde kalıcı diskolorasyon yapması nedeniyle önerilmemelidir.<sup>38</sup>

### Doksisiklin

50-200 mg/gün dozunda kullanılan doksisiklinin emilimi yemeklerden etkilenmez. Tetrasikline göre daha az gastrointestinal yan etkilere sahiptir. Pilosebase foliküllere geçişi de daha iyidir. Diğer tetrasiklinlere göre daha fotosensitizandır.<sup>38,39</sup>

### Minosiklin

Doksisiklin gibi 50-200 mg/ gün dozunda kullanılan minosiklinin emilimi yemeklerden etkilenmediği için aç karnına alınmasına gerek yoktur. Gastrointestinal yan etkileri daha az olmakla birlikte, baş ağrısı, vertigo, hiperpigmentasyon, SLE benzeri otoimmün hastalıkları indüklemeye gibi yan etkilere sahiptir.<sup>35,40</sup> Minosiklin alan hastalarda 3-4 ayda bir karaciğer fonksiyon testleri ve anti-nükleer antikor (ANA) düzeyi istenmelidir.<sup>22</sup>

### Eritromisin

1 gr/gün dozunda kullanılır. Gastrointestinal irritasyon, vulvovajinal kandidiyazis ve fotosensitiviteye yol açabilmektedir.<sup>35</sup> Bakteriyel direnç gelişiminde ilk sıradadır.<sup>36</sup>

### Azitromisin

Haftada üç kez 250 mg veya ayda 4 gün 500 mg gibi çeşitli doz şemalarında benzer etkinlik göstermiş yeni kuşak bir makroliddir.<sup>41,42</sup> Gastrointestinal yan etkiler oluşturabilmektedir.<sup>35</sup>



Limesiklin, yeni bir tetrasiklin türevi olup, akne tedavisinde 150-300 mg/gün dozunda kullanılabilir.22 Roksitromisin, makrolid grubu bir antibiyotik olup, akne tedavisinde 300 mg/gün dozunda başarılı olduğu bildirilmiştir.43

## Hormonal Tedavi

Kadınlarda orta şiddette papülopüstüler aknenin tedavisinde topikal retinoidlerle, bazen de topikal antimikrobiyal ilavesiyle uygulanan hormonal tedavi iyi bir seçenektir. Küçük nodüler lezyonları olan kadınlarda ise oral antibiyotikler de tedaviye eklenebilmektedir.22

Kadınlarda geç başlangıçlı ve şiddetli akne, oral antibiyotik tedavisine dirençli ve sakal bölgesine yerleşmiş akne, premenstrüel alevlenme, ciddi sebüm sekresyonu, hirsutizm, alopesi, menstrüel bozukluklar gibi akneye eşlik eden durumların varlığında over veya adrenal kaynaklı hiperandrojenizm açısından hastaların araştırılmaları gerekmektedir.44,45

Bu araştırma, serum serbest ve total testosteron, dihidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S), 17-hidroksiprogesteron, prolaktin düzeylerini ve luteinizan hormon/ foliküler stimulan hormon (LH/FSH) oranını içermelidir. Artmış LH/FSH oranı, polikistik over hastalığını; artmış DHEA-S, adrenal hiperplazi veya tümörlerden kaynaklanan hiperandrojenizmi; artmış serbest testosteron ise over veya adrenal kaynaklı hiperandrojenizmi işaret edecektir. Total testosteron düzeylerinde aşırı artış, over tümörlerinde görülür. Artmış 17-hidroksiprogesteron ise konjenital adrenal hiperplazi lehinedir. Bazı akne hastalarında tüm değerler normal sınırlarda çıkmasına rağmen, premenstrüel alevlenme varlığı hiperandrojenemiye destekler. Bu hastalar da hormonal tedaviden fayda görürler.5,46 Hormonal tedavi, ayrıca kontrasepsiyon planlayan ve menstrüel sikluslarının düzensizliğinden yakınan hastalar için de uygun bir seçimdir. Hormonal tedavide en sık kullanılan ajanlar oral kontraseptifler ve antiandrojenlerdir. Etkilerini over veya adrenal kaynaklı androjenleri baskılayarak ve bunların indüklediği sebüm üretimini azaltarak gerçekleştirirler.22,35

## Oral Kontraseptifler

Over kaynaklı androjenleri bloke ederler. Östrenlerin, ikinci ve üçüncü kuşak progesterinlerle kombinasyonları kullanılmaktadır. Norgestimat, desogestrel, gestoden gibi üçüncü kuşak progesterinler en az androjenik aktiviteye sahip olanlardır.24 Sebüm üretimini baskılama ve dolayısıyla akne üzerine etkinlik, östrojen dozu arttıkça daha başarılı olsa da, yüksek dozlarda tromboemboli gibi östrojen bağımlı yan etkilere daha sık rastlanır.46 Buna ek olarak baş ağrıları, göğüslerde hassasiyet, ödem, kilo alımı gibi yan etkileri mevcuttur.24

## Siproteron Asetat

Androjen reseptör blokajı ile etki gösteren bir antiandrojen olup ovulasyonu inhibe eder.47 Etinil östradiol ile düşük dozda kombine preparatı en çok tercih edilen hormonal tedavi yöntemidir. Antiandrojen etkinliği daha da arttırmak için menstrüel siklusun ilk on günü 50-100 mg/gün siproteron asetat tedaviye eklenebilir.44 Memelerde hassasiyet, ödem, baş ağrısı, melazma gibi yan etkileri mevcuttur.35

## Spironolakton

Androjen reseptör ve 5- $\alpha$  redüktaz blokajı ile etkinlik gösterir. 50 mg/gün dozunda tedaviye başlanır ve yanıtı göre doz arttırılır.<sup>48</sup> Gebelikten korunma gerekmektedir. Hiperkalemi, menstruasyon düzensizlikleri, memelerde hassasiyet gibi yan etkilere rastlanabilir.<sup>49</sup>

## Flutamid

Androjen reseptör blokleri olup 250-500 mg/gün dozunda kullanılsa da, 62,5-125 mg/gün gibi daha düşük dozları da etkili olabilmektedir. Hepatotoksisite riski kullanımını sınırlayan önemli bir etkidir. Oral kontraseptiflerle kombine edilebilir.<sup>47</sup>

## Glukokortikoidler

Düşük doz sistemik kortikosteroidler konjenital adrenal hiperplazisi olan aknellelerde faydalı bir tedavi seçeneğidir. 2,5-7,5 mg prednizon veya 0,25-0,5 mg deksametazon günde bir kez, gece kullanılır.<sup>3</sup> Özellikle deksametazonun adrenal supresyonuna yol açma riskinden dolayı, tedavinin 2-3. ayında ACTH stimülasyon testi yapılmalıdır.<sup>46</sup>

Orta şiddette aknesi olanlardan oral antibiyotikler ve hormonal tedaviye yanıt vermeyenlerde, başarılı tedaviler sonrasında kısa sürede relaps görülenlerde ve uzun dönem oral tedavi gereksinimi gözlenen hastalarda isotretinoin tedavisi düşünülmelidir.<sup>22</sup>

## Şiddetli Akne Tedavisi

### İsotretinoin

Şiddetli nodülökistik aknenin tedavisinde sistemik isotretinoin ilk seçenektir. Sistemik isotretinoin, halen en etkili akne tedavi ajanı olup, akneli hastalarda % 70-89'lara varan oranlarda remisyon sağlamaktadır. İsoetretinoin akne patogenezindeki dört temel sürece etkili olan tek ajandır. İsoetretinoin komedon oluşumunu önler, sebum üretimini ve derideki P.acnes kolonizasyonunu azaltır, antiinflamatuvar etkileri vardır.<sup>35,50</sup>

Şiddetli nodülökistik akne dışında, yüz ve gövdeyi tutan yaygın akne, fiziksel sikatriss ve psikolojik bozukluk potansiyeli olan akne, sistemik antibiyotik veya hormonal tedavi ile yanıt alınamayan ya da tedaviye uyum sorunu olan hastalarda, ciddi sebore varlığında ve akne fulminans, Gram (-) folikülit ve piyoderma fasiale gibi akne varyantlarında başarı ile kullanılmaktadır.<sup>22,50,51</sup>

İsoetretinoinin optimal dozu 0,5-1 mg/kg/g olup, tedaviye 120-150 mg/kg kümülatif doza ulaşınca kadar devam edilir. Bu, genellikle 4-6 ayı alan bir süredir. Yan etkiler ve uyum problemleri nedeniyle daha düşük dozlar seçilebilirse de, relapslar sıktır.<sup>44</sup> İlk ay 0,1-0,5 mg/kg dozunda başlayıp, hastanın uyumuna göre daha yüksek dozlara çıkılabilir. Böylece tedavi başlangıcında oluşabilecek alevlenmelerden de kaçınılmış olur. Etkinlik ikinci ayın sonunda belirir ve tedavi kesildikten sonra 1-2 ay daha sürer.<sup>22,35</sup> Şiddetli inflamasyon içeren bir

alevlenme varlığında 0,5–1 mg/kg/g dozunda oral prednizonun 4–6 hafta kadar kullanımı gerekebilir.<sup>35</sup> Haftada üç gün 10 mg veya ayda bir hafta 20 mg/g gibi düşük doz isotretinoin ile intermitan tedavi, özellikle düşük sebum üretimi olan hafif akneli hastalarda başarılı bir seçenek olabilir de, relaps oranının yüksekliği nedeniyle geliştirilemez.<sup>22,52</sup> Isotretinoinin en sık görülen yan etkileri deri ve mukozalarda kuruluklar sonucu gelişen keilitis, burun kanaması, konjunktivit ve dermatittir. Geçici alopesi ve palmar hiperkeratoz daha nadir rastlanan yan etkilerdir. Baş, eklem ve kas ağrıları en sık tedavi gerektiren yan etkiler olup parasetamol ve non-steroid antiinflatuarlar ile tedavi edilebilir. Ciddi baş ağrıları olan hastalarda benign intrakranyal hipertansiyon açısından değerlendirme gerekir. Tetrasiklinler ile kullanımları bu tabloya yol açabileceğinden kontrendikedir.<sup>53</sup> Omurga kemiklerinde hiperostoz, diyare ve abdominal ağrı nadir rapor edilen yan etkilerdir.<sup>35</sup> Isotretinoin güçlü teratojen bir ajan olup, tedaviye başlamadan önce gebelik testi yapılması, hatta hastanın gebe olmadığından emin olmak için menstruel siklusun 2. veya 3. günü tedaviye başlanması önerilmektedir. Tedaviden önce bir ay, tedavi esnasında ve tedaviden sonra 1,5 ay kadar etkili kontrasepsiyon gereklidir. Tedavi süresince aylık gebelik testleri yapılmalıdır.<sup>22</sup> Isotretinoinin depresyon ve intihar ile ilişkisi tartışma konusu olup, yine de hastalar bu konuda bilgilendirilmeli, gerekli durumlarda psikiyatrik değerlendirme istenmelidir.<sup>54</sup> Isotretinoin ayrıca kan lipidlerini ve karaciğer fonksiyonlarını etkileyebilmektedir. Kan lipidleri, karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımını içeren laboratuvar testleri, tedaviye başlamadan önce ve tedavinin 1. ile 2. ayında yapılmalıdır. Sonuçlar normal ise ve doz arttırılmıyorsa yinelenmelerine gerek yoktur.<sup>55</sup> Isotretinoin ile başarılı tedavinin ardından hastaların yaklaşık üçte birinde relapslar görülebilmektedir. Bunlar, genellikle tedaviden sonraki ilk yıl içinde ortaya çıkar. Aknesi yakın dönemde gelişen genç hastalar, gövdeyi tutan akne ve polikistik over hastalığı olan kadınlarda relaps riski daha yüksektir.<sup>35,56,57</sup> Bu hastalarda yeni bir isotretinoin tedavisi başlanabilir veya aknenin şiddetine göre başka ajanlar seçilebilir.<sup>22</sup>

## İdame Tedavisi

Aknenin başarılı bir şekilde tedavisinden sonra sıklıkla topikal retinoidler ile idame tedavisine geçilmesi önerilmektedir. Bazı hastalarda benzoil peroksit eklenmesi gerekebilmektedir.<sup>22</sup>

## Hasta Eğitimi

Şiddetli formlarda hastalık tedavisinin yıllarca sürebileceği veya tekrarlayan tedavilerin gerekebileceği göz önüne alındığında akne tedavisinde başarı, ilaçların seçimi yanında hasta uyumuna da sıkıca bağlıdır. Tedaviye uyumu sağlayabilmek de hastayı, hastalığı hakkında yeterince bilgilendirmekten geçer. Akne hastalarına sunulabilecek bilgiler Tablo 4'de sıralanmıştır.<sup>5</sup>

## Sonuç

Aknenin şiddetine ve lezyonların tipine göre önerilebilecek tedavi seçenekleri Tablo 5'de gösterilmiştir.<sup>12</sup> Akne tedavisi, ilaçların kombinasyonu şeklinde planlandığında daha başarılı görünmektedir. Dermatologlar, fiziksel sikatris ve psikolojik bozukluklara yatkın hastalarda daha güçlü tedavi yöntemlerini tercih etmelidirler. Lazerler, fototerapi ve fotodinamik tedavi gibi yöntemlerin akne tedavisinde etkinliği üzerinde çalışmalar sürerken, lökotrien inhibitörleri gibi etyopatogenetik süreçleri hedefleyen yeni ajanların da üzerinde durulmaktadır.

Tablo 1. Akneli Hastaya Yaklaşım

Aknenin süresi, başlangıç yaşı?	Erken veya geç başlangıç, hormonal bozukluğa işaret edebilir.
Tedavide daha önce kullanılmış ilaçlar?	Hangi ilaçlar başarılı, hangileri başarısız? Uygunsuz teknik ve ya kısa tedavi süreleri başarısızlıkta etkili mi? Yan etkiler?
Tedavi amacıyla ilaç dışı ürün kullanımı?	İrritasyona yol açan ürünler tedaviyi ve uyumu kötü etkiler.
Başka bir hastalık nedeniyle ilaç kullanımı?	Topikal ve oral kortikosteroidler, lityum, izoniazid, rifampin, hidantoin gibi ilaçlar akneyi kötüleştirir.
Kozmetik ürün kullanımı?	Lanolin ve yap içeren kozmetikler akneyi kötüleştirir.
Mesleği ve hobileri?	Yağlı ortam, sıkı, travmatik, oklüzyon yaratan giysiler akneyi kötüleştirir.
Eşlik eden hastalıklar?	Atopik dermatit veya hassas cildi olanlar irritasyon yapan ilaçları tolere edemeyebilir.
<b>Kadın hastalara ek sorular</b>	
Menstruasyon öyküsü, premenstruel alevlenme?	Kadınlarda sık rastlanır.
Oligometre, hirsutizm?	Eşlik etmelerin hiperandrojenizmi destekler Polikistik over hastalığı, geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi gibi
Seksüel aktivite?	İzotretinoin tedavisi altında mutlak kontrasepsiyon gereklidir.
Hormonal kontrasepsiyon kullanımı?	Bazı oral antibiyotik tedavisini kullanacak hastalarda ikinci bir kontrasepsiyon gerekebilir.

Tablo 2. Akne Şiddetinin Sınıflandırılması

Akne şiddeti	Kriterler
Hafif şiddette akne	<20 komedon <15 inflamatuvar lezyon <30 toplam lezyon sayısı
Orta şiddette akne	20-100 komedon 15-50 inflamatuvar lezyon 30-125 toplam lezyon sayısı
Şiddetli akne	>5 kist >100 komedon >50 inflamatuvar lezyon >125 toplam lezyon sayısı

Tablo 3. Akne Tedavilerinin Temel Etki Mekanizmaları

İlaç	Etki mekanizması
Benzoil peroksit	Antimikrobiyal, zayıf komedolitik
Topikal retinoidler	Komedolitik, antiinflamatuvar
Sistemik antibiyotikler	Antimikrobiyal, antiinflamatuvar
Oral kontraseptifler	Sebosupresif
Sistemik retinoidler	Komedolitik, antiinflamatuvar, sebosupresif, indirekt antimikrobiyal

Tablo 4. Hasta Eğitimi

Yüzün sık olarak yıkanması hastalığı kötü yönde etkileyecektir. Deri temizliği günde bir ya da iki kez kurutucu olmayan bir sabun veya temizleyici ile yapılabilir.
Diyetin akne üzerinde rolü yoktur. Özellikle alevlenme ile ilişkilendirilen bir besin mevcutsa bundan kaçınılması faydalı olabilir.
Akne lezyonlarını sıkmak, sıkı giysiler ve her türlü travma hastalığın iyileşmesini geciktirecek, iz kalma riskini arttıracaktır.
Özellikle yağ içeren kozmetikler akneyi kötüleştirebilir, bu nedenle non-komedojenik olan kozmetikler kullanılmalıdır.
Yağlı ortamlarda çalışanlarda akne alevlenmeler gösterebilir, iş ortamı değişiklikleri faydalı olabilir. Tedavide kullanılan topikal ilaçlar yalnızca lezyonların üzerine değil lezyon bölgesine genişçe, hatta gerekirse tüm yüze uygulanmalıdır.
Tedavi için gereken zaman sanılan aksine uzun olup, iyileşmeler genellikle 6-8 haftadan sonra başlamaktadır. Lezyonlar düzelse bile koruyucu amaçlı bazı uygulamaların devamı gerekebilir.

Tablo 5. Aknenin Şiddeti ve Lezyonların Tipine Göre Tedavi Seçenekleri

Akne şiddeti	Hafif		Orta*		Şiddetli*
Akne tipi	Komedonal	Papülopüstüler	Papülopüstüler	Nodüler	Nodüloistik
1. seçenek	Topikal retinoid	Topikal retinoid + BPO veya topikal antibiyotik veya AZA	Oral antibiyotik+ topikal retinoid + /- BPO	Oral antibiyotik+ topikal retinoid + BPO	Oral isotretinoin
2. seçenek	Diğer topikal retinoidler veya AZA veya salisilik asit veya $\alpha$ -hidroksi asitler	Diğer topikal retinoidler + diğer topikal antibiyotik veya BPO/AZA	Diğer oral antibiyotikler + diğer topikal retinoid +/- BPO/ AZA	Oral isotretinoin veya oral antibiyotik + topikal retinoid +/- BPO AZA	Yüksek doz oral antibiyotik + topikal retinoid + BPO / AZA
İdame	Topikal retinoid		Topikal retinoid + /- BPO		

\* Kadınlarda oral antiandrojenler de eklenebilir. AZA: Azeleik asit, BPO: Benzoil peroksit

## Kaynaklar

- 1- Gollnick HP, Zouboulis CC, Akamatsu H, Kurokawa I, Schulte A. Pathogenesis and pathogenesis related treatment of acne. *J Dermatol* 1991; 18: 489-499.
- 2- Dreno B, Poli F. Epidemiology of acne. *Dermatology* 2003; 206: 7-10.
- 3- Brown SK, Shalita AR. Acne vulgaris. *Lancet* 1998; 20: 1871-1876.
- 4- Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol* 1998; 139: 846-850.
- 5- Krowchuk DP, Gelmetti CC, Lucky AW. Acne. *Pediatric Dermatology'de*. Eds. Schachner LA, Hansen RC. 3. Baskı. Edinburgh, Mosby, 2003; 943-987.
- 6- Webster GF. Acne vulgaris. *Br Med J* 2002; 325: 475-478.
- 7- Lehmann HP, Robinson KA, Andrews JS, Holloway V, Goodman SN. Acne therapy: a methodologic review. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 231-240.
- 8- Harper JC. An update on the pathogenesis and management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(Suppl 1): 36-38.
- 9- Russell JJ. Topical therapy for acne. *Am Family Physician* 2000; 61: 357-366.
- 10- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. 2. Baskı. Berlin, Springer Verlag, 2000; 1053-1063.
- 11- Gollnick HP, Krauthaim A. Topical treatment in acne: current status and future aspects. *Dermatology* 2003; 206: 29-36.
- 12- Krauthaim A, Gollnick HP. Acne: topical treatment. *Clin Dermatol* 2004; 22: 398-407.
- 13- Akhavan A, Bershady S. Topical acne drugs: review of clinical properties, systemic exposure, and safety. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 473-492.
- 14- Lucky AW, Cullen SI, Funicella T, Jarratt MT, Jones T, Reddick ME. Double-blind, vehicle-controlled, multicenter comparison of two 0.025% tretinoin creams in patients with acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 24-30.
- 15- Lucky AW, Cullen SI, Jarratt MT, Quigley JW. Comparative efficacy and safety of two 0.025% tretinoin gels: results from a multicenter double-blind, parallel study. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 17-23.
- 16- Leyden JJ. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (Suppl 3): 200-210.
- 17- Cunliffe WJ, Poncet M, Loesche C, Verschoore M. A comparison of the efficacy and tolerability of adapalene 0.1% gel versus tretinoin 0.025% gel in patients with acne vulgaris: a meta-analysis of five randomized trials. *Br J Dermatol* 1998; 139 (Suppl 52): 48-56.
- 18- Chivot M. Treatment of mild to moderate acne. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130: 132-135.
- 19- Foster RH, Brogden RN, Benfield P. Tazarotene. *Drugs* 1998; 55: 705-711.
- 20- Leyden JJ, Tangheiti EA, Miller B, Ung M, Berson D, Lee J. Once-daily tazarotene 0.1% gel versus once-daily tretinoin 0.1% microsphere gel for the treatment of facial acne vulgaris: a double-blind randomized trial. *Cutis* 2002; 69 (Suppl 2): 12-19.
- 21- Graupe K, Cunliffe WJ, Gollnick HP, Zaumseil RP. Efficacy and safety of topical azelaic acid (20 percent cream): an overview of results from European clinical trials and experimental reports. *Cutis* 1996; 57 (Suppl 1): 20-35.
- 22- Katsambas AD, Stefanaki C, Cunliffe WJ. Guidelines for treating acne. *Clin Dermatol* 2004; 22: 439-444.
- 23- Kaminsky A. Less common methods to treat acne. *Dermatology* 2003; 206: 68-73.
- 24- Gollnick H, Cunliffe W, Berson D ve ark. Global alliance to improve outcomes in acne. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (Suppl 1): 1-37.
- 25- Ross JL, Snelling AM, Carnegie E ve ark. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. *Br J Dermatol* 2003; 148: 467-478.
- 26- Mills OH, Kligman AM, Pochi P, Comite H. Comparing 2.5%, 5%, and 10% benzoyl peroxide on inflammatory acne vulgaris. *Int J Dermatol* 1986; 25: 664-667.
- 27- Esterly NB, Furey NL. Acne: current concepts. *Pediatrics* 1978; 62: 1044-1055.
- 28- Leeming JP, Holland KT, Cunliffe WJ. The pathological and ecological significance of microorganisms colonizing acne vulgaris comedones. *J Med Microbiol* 1985; 20: 11-26.
- 29- Thielitz A, Helmdach M, Ropke EM, Gollnick H. Lipid analysis of follicular casts from cyanoacrylate strips as a new method for studying therapeutic effects of antiacne agents. *Br J Dermatol* 2001; 145: 19-27.
- 30- Warner GT, Plosker GL. Clindamycin/benzoyl peroxide gel: a review of its use in the management of acne. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 349-360.

- 31- Esterly NB, Koransky JS, Furey NL, Trevisan M. Neutrophil chemotaxis in patients with acne receiving oral tetracycline therapy. *Arch Dermatol* 1984; 120: 1308-1313.
- 32- Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 20-27.
- 33- Kurokawa I, Nishijima S, Kawabata S. Antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolated from acne vulgaris. *Eur J Dermatol* 1999; 9: 25-28.
- 34- Sykes NL Jr, Webster GF. Acne. A review of optimum treatment. *Drugs* 1994; 48: 59-70.
- 35- Katsambas A, Papakonstantinou A. Acne: systemic treatment. *Clin Dermatol* 2004; 22: 412-418.
- 36- Hutchison LC, Norman RA. Antibiotics and resistance in dermatology: focus on treating the elderly. *Dermatol Ther* 2003; 16: 206-213.
- 37- Leyden JJ. Current issues in antimicrobial therapy for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 51-55.
- 38- Tsankov N, Broshtilova V, Kazandjieva J. Tetracyclines in dermatology. *Clin Dermatol* 2003; 21: 33-39.
- 39- Layton AM, Cunliffe WJ. Phototoxic eruptions due to doxycycline—a dose-related phenomenon. *Clin Exp Dermatol* 1993; 18: 425-427.
- 40- Good ML, Hussey DL. Minocycline: stain devil? *Br J Dermatol* 2003; 149: 237-239.
- 41- Fernandez-Obregon AC. Azithromycin for the treatment of acne. *Int J Dermatol* 2000; 39: 45-50.
- 42- Parsad D, Pandhi R, Nagpal R, Negi KS. Azithromycin monthly pulse vs daily doxycycline in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatol* 2001; 28: 1-4.
- 43- Ferahbas A, Utaş S, Aykol D, Borlu M, Uksal U. Clinical evaluation of roxithromycin: a double-blind, placebo-controlled and crossover trial in patients with acne vulgaris. *J Dermatol* 2004; 31: 6-9.
- 44- Zouboulis CC, Piquero-Martin J. Update and future of systemic acne treatment. *Dermatology* 2003; 206 (1): 37-53.
- 45- Goulden V, Clark SM, Cunliffe WJ. Post-adolescent acne: a review of clinical features. *Br J Dermatol* 1997; 136: 66-70.
- 46- Thiboutot DM. Endocrinological evaluation and hormonal therapy for women with difficult acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15 (Suppl 3): 57-61.
- 47- Thiboutot D, Chen W. Update and future of hormonal therapy in acne. *Dermatology* 2003; 206: 57-67.
- 48- Faure M, Drapier-Faure E. Hormonal treatments of acne. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130: 142-147.
- 49- Shaw JC. Antiandrogen and hormonal treatment of acne. *Dermatol Clin* 1996; 14: 803-811.
- 50- Cunliffe WJ, van de Kerkhof PC, Caputo R ve ark. Roaccutane treatment guidelines: results of an international survey. *Dermatology* 1997; 194: 351-357.
- 51- Shalita A. The integral role of topical and oral retinoids in the early treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15 (Suppl 3): 43-49.
- 52- Goulden V, Clark SM, McGeown C, Cunliffe WJ. Treatment of acne with intermittent isotretinoin. *Br J Dermatol* 1997; 137: 106-108.
- 53- McLane J. Analysis of common side effects of isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 188-194.
- 54- Ellis CN, Krach KJ. Uses and complications of isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 150-157.
- 55- Altman RS, Altman LJ, Altman JS. A proposed set of new guidelines for routine blood tests during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Dermatology* 2002; 204: 232-235.
- 56- Layton AM, Cunliffe WJ. Guidelines for optimal use of isotretinoin in acne. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 2-7.
- 57- White GM, Chen W, Yao J, Wolde-Tsadik G. Recurrence rates after the first course of isotretinoin. *Arch Dermatol* 1998; 134: 376-378.



## ÜRTİKER TEDAVİSİNDE PRATİK YAKLAŞIMLAR

Yavuz Harmanyeri

Akut ürtiker hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte olup, orofaringeal/larinjeal anjiyoödemle birlikte olduğunda ise yaşamsal tehdit taşımaktadır. Bazı olgularda, anjiyoödem takiben anafilaksi gelişebilmekte ve yaşamsal tehdit daha ciddi boyutlara ulaşmaktadır. Kronik ürtiker olgularında ise yaşam kalitesinin olumsuz etkilenmesi devam etmekle birlikte, yaşamsal tehdit olasılığı ve bu tehdidin ciddiyeti giderek azalmaktadır. Ürtiker tedavisinde pratik yaklaşım, destekleyici ve semptomaya yönelik olmalıdır. Öncelikle tetikleyici, hızlandırıcı ve eğer biliniyorsa etyolojik faktörlerden kaçınılmalıdır. Bu amaca yönelik olarak hasta serin ortamda bulundurulmalı, stres ve aşırı yorgunluktan, alkol tüketiminden, friksiyon atakları tetikleyebileceğinden dar giysilerden kaçınılmalıdır. Ayrıca aspirin ve diğer nonsteroidol antiinflatuar ilaçların (NSAİD) alınması da önlenmelidir.<sup>1,2,3</sup>

Bunlara ek olarak da dokulardaki mast hücreleri ve dolaşımdaki bazofillerden mediyatör ve sitokinlerin salınmasının ve bunların dokularia etkileşiminin, farmakolojik ve immünmodülatuar tedavilerle engellenmesi gerekmektedir.<sup>4</sup>

### Farmakolojik Tedavi

Farmakolojik tedavinin birinci basamağını antihistaminler ve ketotifen oluşturmaktadır.<sup>3,5,6</sup> İlk seçenek, H<sub>1</sub> reseptör blokaj etkilerinin yanında nonsedefif , uzun etkili ve antiinflatuar etkileri de bulunan 2. ve 3. kuşak (yeni kuşak) antihistaminlerdir.

Ülkemizde akrivastin, loratadin, desloratadin, setirizin, levosetirizin ve feksofenadin gibi yeni antihistaminler bulunmaktadır. Feksofenadin 120-180 mg/gün, akrivastin 3x8 mg/gün, levosetirizin 5 mg/gün diğerleri ise 10 mg/gün dozajında uygulanmalıdır.

Birinci kuşak (klasik) antihistaminler sedatif etkili olup, bunlardan ürtiker tedavisinde önerilenler, hidrosizin (2x25 mg/gün), difenhidramin (2x25 mg/gün) ve doksepidin (25-50 mg/gün). Doksepin ülkemizde bulunmamaktadır.

Tedaviye yeni kuşak antihistaminle başlanmalı, yanıt alınamazsa aynı kuşaktan başka antihistaminler denenmelidir. Gece kaşıntısının belirgin olduğu ve/veya tetikleyici faktör olarak psikojenik faktörlerin bulunduğu olgularda, tedaviye gece dozu şeklinde bir klasik antihistamin eklenmelidir. Yanıt alınamazsa iki değişik yeni kuşak

antihistamin kombine edilmelidir. Yine yanıt alınamıyorsa mast hücresi stabilizatörlerinden ketotifen (2x1-2 mg/gün) tek başına ya da yeni kuşak bir antihistaminle birlikte denenebilir.

Yeni veya klasik antihistaminlerle birlikte H<sub>2</sub> reseptör blokerlerinin kombinasyonu önerilmekle birlikte H<sub>2</sub> blokerlerinin ürtiker tedavisinde etkinliği yok denecek kadar azdır.

Antihistaminlere cevap vermeyen şiddetli ve yaygın olgularda veya özel bir nedenle kısa sürede hızlı tedavi gerektiren durumlarda sistemik kortikosteroidler düşük dozda (prednizolon 0,5-1 mg/kg/gün), kısa süreli (7-14 gün) giderek azaltılacak şekilde verilebilmektedir.<sup>3,7</sup>

Bir tedavi alternatifi olarak lökotrien reseptör antagonistlerinden montelukastın (10 mg/gün) diğer tedavilere dirençli olgularda tek başına veya yeni kuşak antihistaminlerle kombine edilerek verilebileceği bildirilmiştir.<sup>8,9,10</sup>

## İmmunmodülatuar Tedavi

Farmakolojik tedavilere yanıt vermeyen şiddetli ve sık sık tekrarlayan olgularda immünmodülatuar tedavilerden siklosporinin yararlı olabileceği bildirilmiştir.<sup>3,6,11</sup> Renal fonksiyonları, tansiyonu normal ve prekanser/kanser öyküsü olmayan olgularda, 3 ay süre ile 4 mg/kg/gün dozunda verilebilir. Hızlı etki gösterir. Küratif değildir. İlaç kesildiğinde nüks olur ancak sıçrama (rebound) olmaz. Ayrıca bir kür siklosporin tedavisinden sonra antihistaminlere daha iyi yanıt alınmaktadır.

Ürtiker, anjiyoödemle birlikte olduğunda yaşamsal tehdit taşıdığından özel dikkat, yakın takip ve ek tedaviler gerektirmektedir. Orofaringeal/laringeal anjiyoödem olgularında (orta şiddette) klasik tedavilere ek olarak adrenalın sprey (medihaler-epi 280 mcgr/puf) uygulanmalı, gerektiğinde 15-20 dakikada bir tekrarlanmalıdır. Ülkemizde bulunmayan bu ilacın sık tekrarlayan olgular için yurtdışından temin edilmesinde yarar vardır. Şiddetli anjiyoödem olgularında yine klasik tedavilere ek olarak adrenalın (0,25-0,5 mg) subkutan verilmeli, yeterli yanıt alınamazsa 15-20 dakika ara ile tekrarlanmalıdır. Sık tekrarlayan şiddetli olgularda hasta, adrenalini kendi kendine uygulayabileceği "otoenjektör" bulundurulmalıdır (Epipen, 300 mcgrm, Epipen 150 mcgr. Jr). Ancak bu preparatlar da ülkemizde bulunmamaktadır. Sık tekrarlayan şiddetli olgular için yurtdışından temin edilmesinde yarar vardır.

Diyabet, hipertiroidi ve iskemik kalp hastalığı olan hastalar adrenalın uygulaması için özel olarak değerlendirilmelidir. Ayrıca beta bloker ve ACE inhibitörü kullanan hipertansiyon hastaları adrenaline yanıt vermeyebilirler. Bu durumdaki hastalara glukagon (Glucagen-Hypokit 1 mg) subkutan veya intramüsküler yoldan uygulanmalıdır.<sup>12,13</sup>

Trisiklik antidepresan kullanan hastalarda da aritmi gelişebilme ihtimalinden dolayı adrenalın dozunun düşük tutulması gerekmektedir.<sup>13</sup> Ürtikerde nonpratik tedavi yaklaşımları ise, intravenöz immünoglobulin (IVIG), plazmaferez, dar bant ultraviyole tedavileridir. Ayrıca traneksamik asit, sulfasalazin, hidroksiklorokin, melotreskat gibi anekdotal tedavi bildirileri de vardır.<sup>6,11,14,15</sup>

## Kaynaklar

- 1- Grattan CEH, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 645-657.
- 2- Grattan CEH. The urticaria spectrum: recognition of clinical patterns can help management. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 217-221.
- 3- Grattan C, Powell S, Humphreys F. Management and diagnostic guidelines for urticaria and angio-oedema. *Br J Dermatol* 2001; 144: 708-714.
- 4- Zuberbier T, Greaves MW, Juhlin L, Merk H, Stingl G, Henz BM. Management of urticaria: a consensus report. *J Investig Dermatol Symposium Proceedings* 2001; 6: 128-131.
- 5- Soter NA, Kaplan AP. Urticaria and angioedema. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*'de. Eds. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz IS. B. Baski. Newyork, McGraw-Hill, 2003; 1129-1139.
- 6- Tedeschi A, Airaghi L, Lorini M, Asero R. Chronic urticaria. A role for newer immunomodulatory drugs? *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 297-305.
- 7- Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 465-474.
- 8- Spector S, Tan RA. Antileukotrienes in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101-572.
- 9- Bensch G, Borish L. Leukotriene modifiers in chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 348.
- 10- Nettis E, Colanardi MC, Paradiso MT, Ferrannini A. Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1401-1407.
- 11- Black AK. Treatment of refractory chronic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 160-161.
- 12- Lieberman PL. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. *Middleton's Allergy*'de Eds. Adkinson NF, Yunginer JW, Bussew W, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER. Philadelphia, Mosby, 1998; 1497-1522.
- 13- Mehta DK. *British national formulary*. Wallingford. The pharmaceutical press, 1997; 145-147.
- 14- Gach JE, Sabroe RA, Greaves MW, Kobza Black A. Methotrexate-responsive chronic idiopathic urticaria: a report of two cases. *Br J Dermatol* 2001; 145: 340-343.
- 15- Reeves GEM, Boyle MJ, Bonfield J, Dobson P, Loewenthal M. Impact of hydroxychloroquine therapy on chronic urticaria: chronic autoimmune urticaria study and evaluation. *Intern Med J* 2004; 34: 182-186.



## KRONİK KONTAKT DERMATİT TEDAVİSİ

Muammer Seyhan

Kontakt dermatit çeşitli eksternal ajanlara karşı iritan veya allerjik mekanizmalar ile oluşan, deride kızarıklık, ısı artışı ve şişme ile karakterize inflamatuvar bir reaksiyondur.<sup>1,2,3</sup> Allerjik kontakt dermatit önceden duyarlanmış olmayı gerektiren, gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonuyken iritant kontakt dermatit önceden duyarlanma gerektirmez. Hem iritan hem de allerjik kontakt dermatit akut fazda eritem ve vezikülasyonla, kronik fazda ise kuruluk, fissürler ve likenifikasyonla karakterizedir.<sup>2,3</sup> Seyri 12 haftadan uzun sürdüğünde kronik olarak tanımlanır.<sup>4,5</sup> Allerjik ve iritan tipler arasında klinik ayırım zor olabilir. Allerjik kontakt dermatit için tek geçerli tanı testi yama testidir.<sup>2</sup>

Kontakt dermatit belirgin morbidite, medikal tedavi arayışı, işten uzaklaşma, zaman ve para kaybına yol açan sık görülen bir hastalıktır.<sup>4,7</sup>

Kronik kontakt dermatit tedavisinde amaç:

- Epidermal bariyer fonksiyonunun düzeltilmesi
- Derinin iyileştirilmesi ve bu iyilik halinin sürdürülmesi
- Alevlenmelerin önlenmesi
- Semptomların görülür görülmez tedavi edilmesidir.<sup>8,9</sup>

Başarılı tedavi için tanı doğru konmalıdır.<sup>4</sup> Hastanın öyküsü iritan veya allerjik kontakt dermatit tanısı koymak, nedeni bulmak ve tedavi planlamak açısından önemlidir. Bulguların başlama zamanı, başlama lokalizasyonu, semptomlar, kişisel atopi öyküsü, daha önce benzer durumların varlığı, önceden tedavi uygulanmış ise kullanılan ilaçlar, son zamanlarda kullanılan yeni şüpheli ürünler ve hastanın mesleği sorgulanmalıdır.<sup>10</sup> İritan ve allerjik kontakt dermatit nedeni olabilecek şüpheli materyalleri içeren ürünler iyi sorgulanmalıdır. İritan ve allerjik kontakt dermatite en sık neden olan maddeler; su, asitler, alkaliler, yağlar, petrol ürünleri, çözücüler, antibakteriyel sabunlar, şampuanlar, deterjanlar ev temizliğinde kullanılan maddeler, yapıştırıcılar, yiyecekler ve yiyecek paketleri, çimento, sentetik kauçuk, plastik, lateks, fiberglas, resin, nikel ve krom içeren metal objeler, mücevherler, bitkiler, kozmetiklerde koruyucu olarak kullanılan parabenler, prezervatifler, parfümlerde kullanılan bazı natürel yağlar, Peru balsamı, fragrance mix, tekstillerdir.<sup>11,12</sup> Son zamanlarda yapılan çalışmalar tekstillere bağlı kontakt dermatitlerin düşünüldüğünden daha fazla olduğunu göstermiştir.<sup>13</sup>

### Tedavi Prensipleri

Şüpheli materyalin saptanmasının ardından bu maddeden sakınma, korunma ve şüpheli maddenin değiştirilmesi olarak özetlenebilir.<sup>3</sup>

## Sakinma

Tedavide en iyi yaklaşım bulunabilirse allerjen veya irritasyondan sorumlu ajanın uzaklaştırılması, tekrarlayan temasların engellenmesidir.<sup>1,2,4,5,10,14</sup> İrritan kontakt dermatit tedavisinde etkenin uzaklaştırılması lezyonların düzelmesi için yeterlidir.<sup>9,15</sup> Bu bazen çok kolay (neomisin gibi) ama bazen imkansız (formaldehit gibi) olabilmektedir.<sup>15</sup> En önemli iritanlar sabunlar ve deterjanlardır. Su bile kendi başına iritan gibi davranabilir.<sup>3</sup>

Kontakt dermatitte yama testi yapıp pozitif sonuçla bir veya birkaç allerjen tespit edilirse bu allerjenler hakkında hastaya yazılı bilgi verilmelidir. Bu bilgiler kimyasal maddenin adını, sinonim adlarını ve topikal kullanım yollarını içermelidir. Bu kimyasallardan kaçınmanın ve korunmanın yolları da açıklanmalıdır. Hasta herhangi bir ürün almayı planladığında içeriklerinin kendisine verilen liste ile kontrol etmesi önerilmelidir. Etkenin uzaklaştırılmasından sonra lezyonların düzelmesi 6 hafta veya daha fazla sürebilir.<sup>16</sup> Ancak bazen allerjen çevrede mevcut bir kimyasaldır, tespiti imkansız olabilir veya uzaklaştırılması iş veya yaşam yerinin değiştirilmesi gibi imkansız bir durum gerektirebilir.<sup>14</sup>

Peru balsamı, fragrance mixture ve nikel gibi sıklıkla yama testlerinde saptanan ve iyi bilinen bazı allerjenlerden sakınılması önerilmelidir. Bu maddeleri içeren diyet kısıtlaması da etkili olmaktadır. Peru balsamı ve derivelerinin parfümlerde koku maddesi olarak, yiyecek ve içeceklerde çeşni olarak ve ilaçlarda iyileştirici olarak kullanımı gibi üç ana kullanım alanı vardır. Fowler ve arkadaşları balsamla ilgili acılı ve asitli meyve suları, tarçın, vanilya, ketçap, chilli sos, konserve sebzeler, şarap, çikolata, öksürük şurupları, alkolsüz içkiler, dondurma ve domatesin gıdadan 3–6 hafta süre ile çıkarılmasının bulguları gerilettiğini bildirmişlerdir. Nikel alınının sınırlandırılması da yararlı olabilir ancak diyetten elimine etmek oldukça güçtür. Soya zengin nikel kaynağı olduğundan özellikle soya unu, soya sosu, soya eti ve peyniri gibi ürünler kısıtlanmalıdır.<sup>2,3,17</sup>

## Koruma

Şüpheli materyal ile temasın önlenmesi için hastaya kişisel önlemler önerilmelidir.<sup>9</sup> Bariyer kremler, eldivenler, uzun kollu tişörtler veya özel giysiler teması önlemede yararlı olur.<sup>9,14,15</sup> Korunma başlıca eldivenlerle yapılabilir.<sup>3</sup> Bununla ilgili geniş ve açıklayıcı sonuçları olan çalışmaların bulunmaması bu konuyu tartışılır kılmaktadır.<sup>18</sup> İrritan kontakt dermatitin önlenmesinde koruyucu eldivenlerin kullanımı kabul edilen bir yöntem olmakla birlikte uzun zaman periyodunda kullanımı iritan bir faktör olabilir. En önemli dezavantaj olan terleme iritan etkiyi artırabilir. Oklüzyon etkisi stratum korneumun bariyer fonksiyonunu bozabilir.<sup>3</sup> Bunu önlemek amacıyla içten ince beyaz pamuk astar veya eldiven kullanılması önerilmelidir.<sup>3,19</sup> Eldivenler hafif iritanlara karşı en iyi koruyucudurlar fakat yüksek konsantrasyonlardaki antijenler ve nikel gibi bazı antijenler lastik bazlı eldivenleri penetre edebilirler.<sup>18,19</sup> Bu nedenle korumasız derinin temasının en aza indirilebilmesi açısından kişilerin eğitilmesi ve iş şartlarının düzeltilmesi en önemli tedbir gibi görünmektedir.<sup>18</sup>

Teması kesmek amacı ile koruyucu bariyer kremler önerilmektedir fakat, klinik çalışmalarda bariyer kremlerin koruyuculuğu ile ilgili sonuçlar henüz yetersizdir.<sup>6,7,15,20</sup> Yapılan bazı çalışmalarda düzenli tekrarlayan koruyucu bariyer krem kullanımının deriyi su kaybindan ve daha sonraki irritasyondan koruduğunu göstermiştir.<sup>21</sup> Bazı çalışmalarda ise derinin korunması için bariyer kremlerin yumuşak nemlendiricilere üstün olmadığı

bildirilmektedir.<sup>3,9</sup> Petralatum gibi nonirritan yağlı substanslar hidrofilik kimyasal penetrasyonun önüne geçer ve bariyer fonksiyonları restore eder.<sup>9</sup> Quaternium-18-bentonite içeren nemlendirici kremin düzenli kullanımının kronik el dermatitinde yararlı olduğu bildirilmiştir.<sup>5</sup> Deri koruyucu köpük ile yapılan çalışmada ajanın muhtemelen allerjeni bağlayarak veya deriye geçişini engelleyerek ve derinin doğal koruyucu direncine katkıda bulunarak ekzemanın önlenmesinde yararlı olduğu bildirilmiştir. FDA tarafından da uygun bulunmuştur.<sup>7</sup> Ümit vaat edici koruyucu kremlerin linoleik asit dimerinin poliamin tuzu kullanılan kremler olduğu bildirilmiştir.<sup>15</sup> Ancak kullanımları irritan madde ile daha uzun süre ve rahat teması sağlamaya neden olan bir güven duygusu vermesi açısından sakıncalı olabilir.<sup>3</sup> Sekonder allerjik kontakt dermatite neden olarak tabloyu kötüleştirmeleri de söz konusu olabilmektedir.<sup>6</sup> Bariyer kremler en az günde iki kez bütün etkilenen bölgeye sürülmelidir.<sup>22</sup>

## Şüpheli Materyalin Değiştirilmesi

Temas eden maddelerin daha az irritan veya allerjik olmayan madde ile değiştirilmesi yarar sağlayacaktır.<sup>3</sup>

## Tedavide Primer Yaklaşımlar

### A- Topikal Tedavi

Sınırlı semptomları olan hafif vakalarda endikedir.

- Topikal kortikosteroidli merhemler; el veya etkilenen bölgenin 5 dakika süreyle suda ıslatılmasının ardından hidrofobik nemlendirici veya topikal kortikosteroidli merhemler oklüzyonlu veya oklüzyonsuz uygulanır. Yüksek potensli kortikosteroidler tercih edilir. Sınırlı ve inatçı lezyonlarda intralezyonel kortikosteroid uygulanabilir.
- Kolloidal yulaf ezmesi banyoları; kolloidal yulaf ezmesi hem yumuşama sağlar, hem de temizleyici ajandır. Kaşıntı giderici olarak da yararlıdır.
- Gerekliyse topikal antibiyotikler uygulanabilir ancak, topikal antibiyotiklerin çoğu kontakt duyarlandırıcı olduğundan dikkatli olunmalıdır.
- Düşük konsantrasyonda kömür katranı ve/veya iodoklorhidroksiquin preparatları etkili olabilir.
- Kaşıntı ve ödem gibi semptomların ortadan kaldırılması; topikal antipruritik ve lokal anestetikler intakt deride kullanılabilir. Soğuk kompresler faydalı olabilir.
- Yumuşatıcı, yağlandırıcı ve nemlendiriciler
- Sabun yerine non-alkali temizleyiciler kullanılabilir.

### B- Sistemik Tedavi

Kaşıntı veya ödemi kontrol altına almak için gerekebilir.

- Antihistaminler; H1 reseptörlerini bloke ederek kaşıntıyı durdururlar, vazokonstrüktif etki ile eritemi azaltırlar.
- Gece sedatif, gündüz nonsedatif özellikte olanlar tercih edilir.
- Kortikosteroidler; gerektiğinde oral ve intramüsküler kullanılabilirler.
- Antibiyotikler; bakteriyel süper infeksiyonlar geliştiğinde topikal veya sistemik antibiyotiklerle tedavi edilmelidir.

### C- Tedavide İkincil Yaklaşımlar

Diğer tedavi yöntemlerine cevap vermeyen durumlarda kullanılırlar.

- UVB; kronik dirençli vakalarda
- PUVA
- Azatiyoprin

- Siklosporin
- Sistemik retinoidler; hiperkeratotik palmoplantar dermatitte faydalı olabilirler.

#### D- Eğitim

Hastalığın tabiatı, tetikleyen allerjen veya iritan faktörlerden korunma,

eldiven ve uygun giysi seçimi, hijyen ve temizleyici seçimi, el kremi kullanımı konusunda eğitim verilmelidir.

1-4,9,10,17,22

Elektronik veri tabanları kullanılarak (Cochrane, Medline, Embase, Pascal, Jicst-Eplus, Amed) 1977-2003 tarihleri arasında yapılan çalışmalarda (90 çalışma) uygulanan el ekzema tedavileri derlenmiştir. Bütün tedavilerin yaklaşık % 80'ini ultraviyole tedavisi, topikal steroidler ve sistemik immünsupresif tedaviler oluşturmuştur.<sup>23</sup>

#### Tedavide Genel Öneriler

- Tanı doğru konmalıdır.
- Tespit edilebilen allerjenler ve iritanlar uzaklaştırılmalı, kaşıntı ve inflamasyonu artırıcı diğer etkenlerden sakınılmalıdır.
- Allerjenle temas sonrası bölge mümkün olduğunca çabuk yıkanmalıdır.
- Yanma ve batmaya neden olan herhangi bir şey ile temastan kaçınılmalıdır.
- Aşındırıcı sabunlardan kaçınılmalıdır. Eller mümkün olduğunca az yıkanmalıdır. İş yaparken altında sabunun birikmemesi için yüzüklerin çıkarılması önerilir. Su içermeyen el temizleyicileri deride hasara yol açmadan inatçı kirleri ve yağı uzaklaştırabilir. Ev temizleyicileri ve deterjanları ile temastan kaçınılmalıdır.
- Banyo yağı veya gliserin içeren sabunlar kullanılmalıdır. Banyo suyu sıcak yerine ılık olmalıdır. Şampuanlar lastik eldivenlerle uygulanmalıdır.
- Limon, portakal, greyfurt, domates, patates, soğan ve sarımsak ile temas esnasında da eldiven giyilmelidir.
- Kaşımak yerine hafif dokunuşlarla kaşıntı giderilmeye çalışılmalıdır.
- Eldiven kullanıldığında eldivenin içi de kurulanmalı, eldivende delik olmamalıdır.
- Ev ve fabrika tozları ile teması önlemek için eldiven giyilmelidir.
- Ev işi yapılırken pamuk, plastik ve lastik eldivenler giyilmelidir. Bulaşık yıkarken elin teması önlenmelidir (eldiven, fırça vs).
- Günde 6-7 kez derinin nemlendirilmesi ve gerekirse yağlanması sağlanmalıdır.
- Bariyer koruyucu kremler kullanılmalıdır. Suya, çözücülere, toza, kire karşı orta derecede koruyuculuk sağlarlar. Sabah uygulanmalı, öğlen ve iş aralarında yenilenmelidir.<sup>10,24</sup>

#### Nemlendiriciler

Kronik dermatit tedavisinde nemlendiricilerin düzenli ve doğru kullanımı önemlidir. Epidermisten su kaybını azaltarak deriyi daha yumuşak ve daha esnek hale getirirler.<sup>25</sup> İritan el dermatitinin önlenmesinde nemlendirici krem kullanan hastane personelinde daha az kuruluk ve likit sabun ve deterjanlara karşı daha az oranda ekzema geliştiği bildirilmiştir.<sup>22</sup>

Nemlendiriciler krem, merhem, losyon, banyo yağı ve sabun katkılarıdır.<sup>8</sup> Genellikle yağlı ürünler en iyi etkiyi sağlar, fakat kozmetik olarak özellikle yüz gibi dışa açık lokalizasyonlarda daha az yağlı ürünler tercih edilir.<sup>8,25</sup>

İyi bir nemlendirici ucuz, etkili ve kozmetik olarak kabul edilebilir olmalıdır.<sup>25</sup> Üre ve gliserin gibi su tutucu nemlendiriciler çok kuru deriler için yararlı olabilir.<sup>8</sup> Bununla birlikte özel içerikten çok, gliserin gibi iyi bir nemlendirici bazın kullanıldığı herhangi bir deri ürününün düzenli kullanımının yeterli olduğu görülmüştür.<sup>21</sup> Düzenli kullanımları ekzemanın akut alevlenmelerini ve topikal steroidlere ihtiyacı azaltır.<sup>25</sup> Banyodan sonra ve günde birkaç kez uygulanmaları önerilir, mümkün değilse en az iki kez kullanılmalıdır.<sup>8,25</sup> Yetişkinlerde vücudun büyük kısmına 500 gr/hafta kullanımları önerilmektedir.<sup>25</sup> Deri iyileştikten sonrada kullanılmaya devam edilmelidir. Topikal steroid kullanılıyorsa nemlendirici daha sonra sürülmelidir.<sup>8,25</sup> Banyo suyuna nemlendirici ilavesi yararlı olabilir. Antiseptik ve nemlendirici kombinasyonlarının birlikte kullanımı önerilmez.<sup>25</sup> Yağlayıcılar oklüziv bir tabaka oluşturarak suyun deride kalmasını ve nemlenmesini sağlar. Yıkandıktan hemen sonra uygulanmalıdır.<sup>10</sup>

## Topikal Kortikosteroidler

Kontakt dermatitte T hücre aktivasyonunun inhibisyonu ve lökosit migrasyonunun azaltılması amacı ile kortikosteroidler sıklıkla kullanılır.<sup>2,9,19</sup> Yapılan çalışmalarda akut inflamasyonda etkili oldukları fakat kronik ekzemada etkili olmadıkları gösterilmiştir ve kullanımları tartışmalıdır.<sup>9</sup>

Allerjik kontakt dermatitte topikal steroidlerin etkinliği daha iyi tanımlanmıştır. Çift-kör bir çalışmada % 0.05 fluticasone propionate 7-8 gün kullanım sonucu nikel bağı kontakt allerjiiyi etkili biçimde azaltmış, eritem, papül ve kaşıntı gibi klinik parametreler, transepidermal su kaybı ve stratum korneum hidrasyonu düzelmiştir. Ancak iritan kontakt dermatitte kortikosteroid etkisi tartışmalıdır. Triamsinolon krem kullanılan bir çalışmada eritemde ve transepidermal sıvı kaybında biraz azalma, epidermal hücre hasarında belirgin azalma gösterilmiştir. Betamethasone-17-valerate ile eritem ve transepidermal sıvı kaybı daha belirgin olarak düzelmiştir. Bu daha yüksek güçlü steroidlerin kullanımını desteklemiştir. Bazı çalışmalar ise iritan kontakt dermatitte kortikosteroidlerin etkisiz olduğunu göstermiştir. Kronik kontakt dermatitte genellikle güçlü steroid tedavisi gerekir. Grup 2 ile 5 arası güçteki topikal steroidler her gece oklüzyon altında ve inflamasyon azalınca kadar genellikle 1-3 hafta uygulanmalıdır. Dirençli durumlarda intralezyonel steroid enjeksiyonu uygulanabilir. Yıllarca devam eden lezyonlar tek bir enjeksiyon ile tamamen düzelebilir. Dirençli plaklarda 3-4 hafta aralıklarla tekrarlanabilir.<sup>19</sup> Kronik kontak dermatit tedavisi süresiz olabilir.<sup>12</sup> Oral ve topikal kortikosteroidler genellikle kısa kullanımda iyi tolere edilir. Bununla birlikte uzun süre ve yaygın lezyonlarda kullanımda kutanöz atrofi, hirsutismus, folikülit/akne ve sistemik absorpsiyon riskleri göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>2</sup> Bazı kortikosteroidler iritan maddeler içerirler. Mümkün olduğunca steroid olmayan ajanlarla idame tedavisi sağlanmalıdır.<sup>12</sup>

## Ultraviyole Tedavisi

Fototerapi topikal veya sistemik kortikosteroidlere cevap vermeyen inatçı allerjik kontakt dermatit için önerilmektedir. Bununla birlikte uzun süre tedavi ve idame tedavisi gerektirmektedir. Kronik el ekzemasında PUVA, dar bant UVB tedavisine üstün bulunmuştur. Bazı çalışmalarda ise UVB etkili bulunmuştur.<sup>2</sup>

## İmmünmodulatörler

Takrolimus % 0.1 merhem nikel bağı allerjik kontakt dermatit tedavisinde semptomları azaltma konusunda



etkili bulunmuştur. Allerjik kontakt dermatitte oral pimekrolimus tedavisi farelerde yüksek dozlarda bile sensitizasyon fazını yeterli oranda inhibe edememiştir. Fakat pimekrolimus, takrolimus ve siklosporinin aksine sekonder inflamatuvar immün cevabı inhibe etmiştir. İnsanlarda nikel bağılı allerjik kontakt dermatit tedavisinde pimekrolimus % 0.2 ve % 0.6 krem betamethasone-17-valerate % 0.1 krem ile karşılaştırılmış ve yaklaşık eşit oranda etkili bulunmuştur.<sup>2</sup>

## Kaynaklar

- 1- Andrew S, Gurwood OD, Caroline A, Beesly BC. Contact dermatitis. *Clinical* 2003; 28: 44-46.
- 2- Cohen DE, Heildary N. Treatment of irritant and allergic contact dermatitis. *Dermatol Ther* 2004; 17: 334-340.
- 3- Bourke J, Coulson I, English J. Guidelines for care of contact dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 145: 877-885.
- 4- Division of Workers' Compensation Medical Unit. Treatment guidelines for contact dermatitis. Available at: <http://www.dir.ca.gov/imc/derm.html>.
- 5- Committee on Guidelines of Care. Guidelines of care for contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 109-113.
- 6- Fowler JF. A skin moisturizing cream containing quaternium-18-bentonite effectively improves chronic hand dermatitis. *J Cutan Med Surg* 2001; 201-205.
- 7- Fowler JF. Efficacy of a skin-protective foam in the treatment of chronic hand dermatitis. *Am J Contact Dermatitis* 2000; 11: 165-169.
- 8- Clarck C. Over-the-counter treatment of common skin complaints. *J Pharmaceutical* 2002; 269: 284-286.
- 9- Cohen DE, Basini-Tehrani S. Irritant contact dermatitis. *Dermatology'de*. Eds. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Edinburg, Mosby, 2003; 241-249.
- 10- Handerson ML. Contact dermatitis: a common problem. *Pharmacist*. Available at: [http://www.uspharmacist.com/oldformat.asp?url=newlook/files/Feat/ACF2FBD.cfm&pub\\_id=8&article\\_id=104](http://www.uspharmacist.com/oldformat.asp?url=newlook/files/Feat/ACF2FBD.cfm&pub_id=8&article_id=104)
- 11- Contact dermatitis. *Safeguards* 2000. Available at: [http://www.eric.sa.gov.au/uploaded\\_files/g30i.pdf](http://www.eric.sa.gov.au/uploaded_files/g30i.pdf)
- 12- Irritant contact dermatitis and eczema therapies by physicians. Available at: <http://www.proteque.com>
- 13- Lazarov A, Cordoba M, Plosk N, Abraham D. Atypical and unusual clinical manifestations of contact dermatitis to clothing(textile contact dermatitis): case presentation and review literature. *Dermatol Online J* 2003; 9: 1.
- 14- Howard BRN. Contact dermatitis. *The Gale Encyclopedia of Medicine*. 2001;5.
- 15- Beltrani VS, Beltrani VP. Contact dermatitis. *Annals of Allergy, Asthma, Immunol* 1997; 78: 160-175.
- 16- Mowad CM, Marks JG. Allergic contact dermatitis. In *Dermatology*. Eds. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Edinburg, Mosby, 2003; 227-240.
- 17- Arndt KA, Bowers KE. *Manual of dermatologic therapeutics*. 6. Baskı. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2002; 52-68.
- 18- Jungbauer FHW, van der Vleuten P, Groothoff J W, Coenraads PJ. Irritant hand dermatitis: severity of disease, occupational exposure to skin irritants and preventive measures 5 years after initial diagnosis. *Contact Dermatitis* 2004; 50: 245-251.
- 19- Habif TP. *Clinical Dermatology*. 4. Baskı. Edinburg, Mosby, 2004; 41-104.
- 20- Lushniak BD. Occupational contact dermatitis. *Dermatol Ther* 2004; 17: 272-277.
- 21- Berndt U, Wigger-Alberti W, Gabard B, Elsner P. Efficacy of a barrier cream and its vehicle as protective measures against occupational irritant contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 77-80.
- 22- Tran MN. Dermatitis. *The Gale Encyclopedia of Alternative Medicine*. 2000
- 23- van Coevorden AM, Coenraads PJ, Svensson A, Bavinck BJN, Diepgen TL, Naldi L, Elsner P, Williams HC. Overview of studies of treatments for hand eczema-the ADEN hand eczema survey. *Br J Dermatol* 2004; 151: 446-451.
- 24- Contact dermatitis. University Health Service. Available at: <http://www.uhs.berkeley.edu/home/healthtopics/dermatitis.shtml>
- 25- The use of emollients in dry skin conditions. *Merec Bulletin* 1998; 9: 45-48. Available at: [http://www.npc.co.uk/MeReC\\_Bulletins/1998Volumes/pdf/vol9n12.pdf](http://www.npc.co.uk/MeReC_Bulletins/1998Volumes/pdf/vol9n12.pdf)

## DOLGU MADDELERİNİN SEÇİMİ VE UYGULAMA TEKNİKLERİ

Zafer Kurumlu, Erol Koç, Ercan Arca

Yüzdeki kırışıklıkların azaltılması, sikatris ve atrofik alanların doldurulması ve dudakların daha dolgun görünmesi amacı ile deriye enjekte edilen dolgu ve yumuşak doku artırım maddeleri konusunda geçen yüzyılın ilk yarısından beri çeşitli gelişmeler sağlanmıştır. Günümüze kadar bu amaçla çok çeşitli maddeler kullanılmış, oluşan yan etkiler nedeniyle daha güvenli dermal implant materyallerinin üretilmesi gerektiği gerçeği ortaya çıkmıştır. Allerjik/hipersensitivite reaksiyonlarına yol açmayan, test uygulaması gerektirmeyen, toksik ve kanserojen olmayan, temini, uygulaması ve saklanması kolay olan, stabil ve uzun süre etki gösterecek ideal dolgu artırım maddelerinin üretilmesi için çalışmalar günümüzde de sürdürülmekte ve her geçen gün yeni maddeler kullanıma sunulmaktadır.

Dolgu ve yumuşak doku artırım maddelerinin kullanımı, cerrahi uygulamalara göre ekonomik olması ve ofis ortamında uygulanabilir olması, postoperatif bakım gerektirmemesi ve yan etkilerinin minimal olması nedeniyle son yıllarda giderek önem kazanmaktadır.

Bu yazımızda günümüzde kullanılan dermal dolgu artırım maddelerinin seçimleri ve uygulama tekniklerinden bahsedilecektir (Tablo 1).

Tablo 1. Dolgu Artırım Maddeleri

### A) Biyolojik Nonotolog

#### I. Hyaluronik Asit Derivelere

1. Hylaform
2. Restylane
3. Juvederm
4. Juvelift
5. Reviderm İntra
6. Rofilan
7. Hyaluderm
8. Hydracell

#### II. Kollajen İçerenler

1. Zyderm I II/Zyplast
2. Fibrel
3. Viscountour

### B) Biyolojik Otolog

1. Autologen
2. Dermalojen 3. Cosmoderm III/Cosmoplast 4. Cymetra

Tablo 1. Dolgu Artırım Maddeleri

**C) Nonbiyolojik**

- 1.Newfill
- 2.Sculptra
- 3.Outline
- 4.Gore-tex
- 5.Sıvı silikon enjeksiyonu
- 6.Bioinblue
- 7.Bioalcamide

**D) Nonbiyolojik/Biyolojik Kombinasyonu**

- 1.Polimetilmetakrilat (Artecoll)
- 2.Dermalive

**A) Biyolojik Nonotolog Dolgu Maddeleri****I. Hyaluronik Asit Preparatları**

Doğal olarak dermiste bulunan polisakkarit yapıda dermal dolgu materyalidir.<sup>1,2</sup> Kollajenden farklı olarak tüm türlerde tek yapıdadır ve dermis haricinde göz, eklem ve kas dokusunda bulunur.<sup>3</sup> Hidrofilik yapısıyla hidratizan özelliğindedir ve deri turgorunun sağlanmasında rol alır.

**Hyaluronik Asit Kontrendikasyonları:**

- Hyaluronik asite hipersensitivite
- İmmün yetmezlik durumları
- Emzirme gebelik
- Enjeksiyon bölgesinde inflamatuvar, infeksiyöz hastalıklar (Akne, impetigo gibi)
- Lazer, peeling, dermabrazyon uygulamaları sonrası
- Keloide yatkınlık

**Hyaluronik Asit Yan Etkileri :**

- İnflamatuvar reaksiyonlar (Ödem, eritem gibi)
- Enjeksiyon yerinde ağrı (1 hafta kadar sürebilen)
- Enjeksiyon yerinde genişleme veya nodül
- Enjeksiyon yerinde renk değişikliği
- Granülom, abse oluşumu

**1. Hylaform®:**

Steril, pirojenik olmayan, vizkoelastik, berrak, saydam bir jeldir. Horoz ibiğinden üretilen, 5.5 mg/ml konsantrasyonunda vizkoelastik, hyaluronik asit polimeridir. Hylaform derideki kontur bozukluklarının (kırışıklık, yaşlanma, katlanma, sikatris) ve özellikle de yaşlanma etkilerinin veya dejeneratif lezyonlarının düzeltilmesinde yüz ve dudak hacim genişletilmesinde endikedir.

## 2. Restylane®:

20 mg/ml konsantrasyonu ile daha visköz yapıda olan Restylane™, bakteriyel fermentasyon yöntemiyle elde edilen hayvansal kaynaklı olmayan ve stabilize hyaluronik asit formudur.

Daha ince iğneli Hylaform–fine ve Restylane–fine, periorbital ve perioral çizgilerin tedavisinde, kalın iğneli Hylaform–plus ve Perlane formları ise nazolabial katlantı, glabellar çizgiler, akne sikatrisi ve dudak dolgulamasında kullanılır. Hylaform–fine ve Restylane–fine deriye paralel açılı papiller dermise, Hylaform–plus ve Perlane deriye 30–45 derecelik açıyla retiküler dermise seri nokta veya tünel tekniği ile enjekte edilir. Orta düzeyde ve şiddetli glabellar çizgilerin tedavisinde botox ve hyaluronik asit enjeksiyonu kombinasyonunun, tek başına botox enjeksiyonuna oranla daha etkili olduğu gösterilmektedir.<sup>4</sup>

Restylane Vital: Yüz, boyun, eller ve dekolte bölgelerde kullanılan, hayvansal olmayan stabilize hyaluronik asit içeren Restylane tipidir. Orta dermise 1 cm. aralıklarla mikropunktur yöntemi ile çok küçük miktarlarda enjekte edilir. Diğer restylane tipleri ile birlikte kullanıldığında etkisi daha da artar.

## 3. Juvederm®:

Çapraz bağlı, viskoelastik, transparan hyaluronik asit jelidir.

Juvederm 18; (18 mg/g) kaz ayakları, perioral çizgilenmelere yüzeysel dermise uygulanır. Yüksek akışkandır.

Juvederm 24; (24 mg/g) alın kırışıklıkları, glabella, nazolabial kıvrımlarda ve dudak hacimlendirilmesinde orta dermise uygulanır. Akışkanlığı biraz daha yoğundur.

Juvederm 30, derin nazolabial kıvrımlara ve dudak dolgulaması için derin dermise uygulanır.

Juvederm 24, 30 HV (Yüksek Viskosite) 24 ve 30 mg/g hyaluronik asit, orta ve derin dermise lineer geri çekme tekniği ile 27–30 G ½ iğne ucu ile, derin nazolabial kıvrımlara ve oral kommissürlere uygulanır.

## 4. Juvelift™:

Bakteriyel fermentasyonla elde edilen ve 13,5 mg/g hyaluronik asit içeren bir solüsyondur. Tüm ince kırışıklıklarda seri nokta tekniği veya lineer geri çekme tekniği ile yüzeysel dermise uygulanır.

## 5. Reviderm™ Intra;

Hyaluronik asitle birlikte dekstran mikrokürelerini içeren yarı kalıcı (semipermanent) doğal implanttır. Hyaluronik asit, diğer hyaluronik asitler gibi bakterilerin ex-fermentasyonu ile elde edilirken, içeriğindeki dekstran mikrokürelerinin fiksasyonu ve kollajen sentezinin uyarılması için yeterli bir zaman sağlamak, devamlılığı artırmak açısından çapraz bağlanmıştır. Dekstran mikroküreleri kollajen doku sentezini stimüle ederken, zaman içinde güvenli biri şekilde tamamen yok olurlar. Reviderm Intra, hyaluronik asit depolarının yenilenmesini sağlarken, dekstran ise kollajen sentezini stimüle eder. Etki süresi 1 yıl kadardır.

## 6. Rofilan™:

(Hylan Jel) Kırışıklıkların giderilmesi ve yumuşak doku çoğaltılması için enjekte edilen yarı kalıcı doğal implanttır. Yine bakterilerin ex-fermentasyonu ile elde edilmiş olup, suda çözünmez ve hyaluronidaz enzimine dirençli kılmak için çapraz bağ yapısındadır. Etkisi 3–6 ay kadardır.

## 7 . Hyaluderm®

Sodyum hyaluronat (FB) 2000 mg., sodyum klorür 900 mg ve enjeksiyonluk su 0.5 100 ml. içeren, intradermal, viskoelastik, steril, nonpirojenik ve transparan jel olan hyaluderm hyaluronik asitin doğal türevidir. Dudak dolgunluğu ve konturunu arttırmada, derin kırışıklıkların ve yüz çizgilerinin düzeltilmesinde kullanılır. 30g'lik iğne ile deri yüzeyine paralel şekilde intradermal enjeksiyon şeklinde uygulanır. Bir hafta sonra ikinci bir uygulama ile 6–12 aylık bir etkinlik sağlanabilir.

## 8. Hydracell®

Yeni jenerasyon hyaluronik asit bazlı implanttır. Bakteriyel fermentasyon yoluyla elde edilmiş yüksek purifiye hyaluronik asit jel içerir. Çapraz bağlı, homojen monofazik jel olup, hyaluronidaz enziminin yüzeye çıkmasına engel olarak etki gösterir. İçeriğindeki BDDE (Butane Diol Diglycidyl Ether) jelin degradasyonunu azaltır. Test gerektirmez. 6–9 ay etkilidir.

- Grade 1 Yüzeysel papiller dermise (ince kırışıklıklara ve periorbital çizgilere)
- Grade 2 Orta retiküler dermise (orta ve şiddetli kırışıklıklara)
- Grade 3 Derin Dermise (şiddetli, derin kırışıklıklara ve sikatrislere) enjekte edilir.

## II. Kollajen İçerenler

### 1. Zyderm

Siğir kollajenidir. FDA tarafından 1981'de ilk kez onay alan dolgu maddesidir. %95 oranında tip I ve %5 oranında tip III siğir kollajeni içerir. Zyderm I ve II sırasıyla 35 mg/ml ve 65 mg/ml konsantrasyonlarında kollajen içerir. Antijenik yapıdaki telopeptit içerikli uç molekülleri pepsin enzimi ile uzaklaştırılmaktadır.<sup>3,5</sup> 65 mg/ml konsantrasyonunda kollajen içeren Zyplast'ın içeriğindeki kollajen liflerin, glüteraldehit ile reaksiyona girerek çapraz bağlanması sonucunda, dolgu etkinlik süresinde ve antijenitede azalma sağlanır.<sup>5,7</sup>

Zyderm I ve II ince çizgilerin tedavisinde kullanılırken, Zyplast derin nazolabial katlantı, glabellar çizgiler, oral komissürler ve akne sikatrisi tedavisinde tercih edilir. İçeriğindeki % 0.4 lidokain sayesinde çoğunlukla topikal anestezi uygulaması gerekmez. Zyderm I ve II yüzeysel dermise, Zyplast orta/derin dermise seri nokta veya tünel tekniğiyle enjekte edilir. Enjeksiyon sonrası hafif masaj önerilir. Dolgu materyali ortalama 6 ay süreyle etkinlik gösterir. Toplumda %3 oranında siğir kollajenine karşı duyarlılık bulunması nedeniyle enjeksiyon öncesi intradermal test önerilir. Enjeksiyon sonrası eritem, indürasyon, herpes reaktivasyonu, bakteriyel infeksiyon, granülom oluşumu ve %0.2 oranında sistemik semptomlarla (ateş, kırıklık, miyalji, nevralsi, bulantı) seyreden hipersensitivite gelişebilir.<sup>6,8</sup>

### 2. Fibrel®

Fibrel yumuşak doku artırımında kullanılan diğer bir dolgu maddesidir ve bir GAP kombinasyonudur (G:jelatin matrisi; A: e-aminokaproik asit; P: hasta plazması). Deprese sikatrisler ve yüzdeki çizgiler ile kırışıklıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Domuz kollajeni içermesi nedeniyle siğir kollajeni uygulaması öncesinde olduğu gibi deri testi yapılması zorunludur. Ancak siğir kollajenine göre daha az antijeniktir. Jelatin pudra ve e-amino kaproik asit içeren şırınga içine bir miktar hasta plazması eklenerek uygulanır. Fibrel uygulaması sonucunda nadiren allerjik reaksiyon, yanma, lokal eritem ve ödem, ekimoz, lokal nekroz, nodül, geçici ödem görülebilir. Sistemik yan etki gözlenmez.<sup>5,21</sup>

## B) Biyolojik Otolog Olanlar

### 1. Autologen

Kişinin kendi dokusundan üretilen kollajen lifleri, elastik doku ve proteoglikanlar içeren nötral pH süspansiyonu formunda otolog dermal dolgu materyalidir.<sup>1,9</sup> Abdominoplasti ve göğüs küçültme gibi operasyonlardan sonra elde edilen deri dokusu işlenerek, 35 mg/ml konsantrasyonunda dermal matriks implantı elde edilir. 1 ml enjektabl materyal için 1.28 mm<sup>2</sup> deri alanına ihtiyaç duyulmaktadır.<sup>3</sup>

Perioral ve periorbital ince çizgiler, glabellar çizgilerin tedavisinde ve dudak dolgulamasında kullanılır. Otolog dolgu materyali olması nedeniyle enjeksiyon öncesi test gerekli değildir. Topikal anestezi uygulaması sonrası 30 G iğneli materyal, yüzeysel dermise seri nokta tekniğiyle enjekte edilir. Maksimum etkinlik için 2 hafta arayla 2-3 enjeksiyon önerilir. Autologen'in en büyük dezavantajı yeterli materyalin sağlanması için geniş deri kesitlerine ihtiyaç duyulmasıdır. Otolog dolgu materyali olması nedeniyle hipersensitivite ve granülom oluşumu gelişmez. Enjeksiyon sonrası ilk 48 saatte eritem gözlemlenebilir.

### 2. Dermalogen

Asellüler dermal kollajen, elastin ve glikozaminoglikanları içeren allojenik insan doku matriks implantıdır.<sup>9,10</sup> Tip I, III ve VI kollajen lifleri içeren homolog kollajen çözeltilisidir. Dolgu materyali, doku bankalarından elde edilerek viral ve prion inaktivasyon basamaklarından geçirilmektedir.<sup>3</sup>

Belirgin nazolabial katlantı, derin perioral ve glabellar çizgiler, oral komissürler ve atrofik akne sikatrileri tedavisinde kullanılır. Visköz yapısı nedeniyle perioral ve periorbital ince çizgilerin tedavisinde kullanımı uygun değildir. Enjeksiyon sonrası 12. haftada gözlenen yeni damar oluşumu ve implant çevresinde kollajen birikiminin tedavi etkinliğini artırdığı düşünülmektedir.<sup>11</sup>

30 derecelik açıyla seri nokta enjeksiyonu veya tünel tekniğiyle orta/derin dermise enjeksiyon önerilir. Anestezik madde içermemesi nedeniyle topikal anestezi uygulaması gerekebilir. 130 olgudan oluşan karşılaştırmalı çalışmada bovine kollajen ile benzer klinik sonuçlar bildirilmektedir.<sup>3</sup> 3-6 ay raf ömrü bulunan materyalin buzdolabında muhafaza edilmesi gerekmektedir.

Enjeksiyon alanlarında hiperpigmentasyon, eritem ve yüzeysel enjeksiyon sonrası milia benzeri papüler lezyonlar bildirilmektedir.<sup>10,12</sup> Literatürde granümatöz lezyon gelişimi bildirilmemiştir.

### 3. Cosmoderm® I, II - Cosmoplast®

Kollajen replasman tedavisindeki en yeni ürünlerden birisidir. İnsan derive kollajeni içerir. Test gerektirmez. Hemen sonuç verir. Etkisi 6 ay sürer. Hyaluronik asit ve botulinum toksini ile kombine edilebilir.

### 4. Cymetra

Enjektabel asellüler dermal grefttir. Mikronize alloderm doku olarak dudak rejuvenasyonu, atrofik dudak, dudak dolgulamasında uygulanır. Cymetra, partiküle dermal matrix süspansiyonu olup, üst dudak, ağız köşeleri ve alt dudağa uygulanabilir. Yapılan bir çalışmada 19 hastaya Cymetra, 25 hastaya Zyplast uygulanmış, 12 ay sonunda Cymetranın, Zyplasta göre üstün olduğu saptanmıştır.<sup>13</sup>

## C) Non-Biyolojik Olanlar

### 1. Newfill®

Polilaktik asit polimerleri içeren dolgu materyalidir. Toz formundaki preparat 4 cc serum fizyolojik ile seyreltikten sonra % 4.45 konsantrasyonda polilaktik asit içeren dolgu materyali elde edilir. Enjeksiyon öncesi test gerekli değildir.<sup>1</sup>

Nazolabial katlantı, perioral ve çene lokalizasyonlarındaki derin çizgilerde, oral komissür, akne sikatrişi ve dudak dolgulamasında kullanılır. Newfill 30-40 derecelik açıyla orta/derin dermise tünel tekniğiyle enjekte edilir. Ortalama 12 ay süreyle etki gösterir. Maksimum etkinlik için 3 hafta arayla 2-3 enjeksiyon önerilir. Enjeksiyon sonrası bakteriyel infeksiyon, purpura, eritem, ödem ve pigmentasyon geliştiği bildirilmektedir.

### 2. Sculptra™

Poly L laktik asit; uzun süreli, kalıcı, biyolojik ve immünolojik olarak inert, test gerektirmeyen, ağız köşeleri, nazolabial kıvrımlar gibi bölgelerde kırışıklık ve çizgilerin düzeltilmesi amacıyla derin dermise uygulanabilen bir maddedir. İki yıl süreli etki gösterir. Enjeksiyon yerinde 2-6 gün süren kanama, ağrı, gerginlik, kızarıklık ve yanma oluşabilir.

### 3. Outline®

Viskoelastik katyonik ko-polimer (Polyacrylamide-co-DADMA) içerir. Nontoksiktir. 1-5 yıl yan ömrü vardır.

- Outline Fine: Yüzeysel kırışıklıklar ve çizgilere uygulanır. Yarı ömrü 1 yıldır.
- Outline Orijinal: Orta kırışıklıklar, çizgiler ve dudak augmentasyonu için uygulanır. Yarı ömrü 2 yıldır.
- Outline Ultra: Derin kırışıklıklar, çizgiler ve yüzün şekillendirilmesi için uygulanır. Yarı ömrü 5 yıldır.

### 4. Gore-Tex®

Gore-Tex, fibrile politetrafluoroetilenden geliştirilen, antijenik, sitotoksik ve kanserojen olmayan, inert ve stabil, hava ile dolu poruslardan oluşan bir polimerdir. Gore-Tez nazolabial sulkus, glabella, göz kenarı, dudak ve boyundaki kırışıklıklara uygulanabilir. Yan etkileri inflamatuvar reaksiyonlar, infeksiyon ve implantın yanlış yerleştirilmesidir.<sup>5,21</sup>

### 5. Sıvı Silikon Enjeksiyonu:

Sıvı silikon genel olarak kırışıklıklar, deprese sikatrisler ve küçük subkutan kontur defektlerinin düzeltilmesinde kullanılır. Uygulama öncesi deri testi gerekmez. 30 nolu iğne ile 0.01 mililitre miktarındaki silikon damlacıkları derin dermis veya yüzeysel subkutan doku içine enjekte edilir (mikro damla tekniği). Silikon uygulamasında deri seviyesini aşan düzeltim gerekmez.<sup>5,21</sup>

#### Yan Etkiler:

- Silikon büyük miktarda enjekte edilirse akıntı olabilir
- Nodül gelişebilir
- Yüzeysel dermise enjekte edilirse hiperpigmentasyon oluşabilir
- Sellülit ve ülser gelişebilir

- Çok miktarda silikon uygulandığında yüzeysel lenfatiklerin tıkanmasına bağlı portakal kabuğu görünümü oluşabilir
- Yabancı cisim reaksiyonu olarak granülomatoz reaksiyonlar olabilir
- Silikon vücudun uzak bölgelerine göç edebilir.<sup>5,21</sup>

## 6. Bioinblue™

Bioinblue, polivinil alkol içeren, yumuşak doku hasarlarını gidermede uzun süreli doğal görünüm sağlayan tamamıyla sentetik bir dolgu maddesidir. Nazolabial çukurlar, elmacık kemiği, sikatrislerin doldurulması, kırışıklıkların giderilmesi ya da dudağın dolgunlaştırılması gibi durumlarda uygulanır. Hayvansal protein içermediğinden kullanım öncesi allerji testi gerekmez. Tamamen biodegradable bir enjektabl implanttır. Çapraz bağlı yapısı ve onu metabolize edecek spesifik doku enziminin olmaması nedeniyle, diğer dolgu maddelerinin aksine degregasyona karşı oldukça dirençlidir ve etkisi 12-18 ay kadar sürebilir.

- İki değişik formu bulunmaktadır:
- Bioinblue Deepblue: Nazolabial çukurlar, elmacık kemiği, sikatrislerde kullanılır.
- Bioinblue Lips: Dudak dolgunlaştırılmasında kullanılır.
- Klasik 'retrograt sliding' yöntemi ile uygulanır. Dudak konturunu düzeltmek için 'Paris lip' tekniği önerilir. İmplant ardından ürünün homojen yayılmasını sağlamak ve şekil vermek amacı ile uygulama yüzeyine yavaşça masaj yapılmalıdır.

## 7. Bio-alcamid™

Alkil-imid grubundan polimer bir jel olup, % 3 retiküle imido-amid polimerleri ve % 97 apirojenik su içeren enjektabl bir endoprotezdir. Renksiz, jelatinöz yapıdadır. Bio-alcamid, küçük ve büyük her türlü yumuşak doku kayıplarını, eksikliklerini, hasarlarını düzeltmede kullanılır.

- Bio-alcamid Lips; Dudak profilini düzeltmek için kullanılır.
- Bio-alcamid Face; Derin kırışıklıklar, yanak, elmacık kemiği küçük veya orta hasarlı durumlarda kullanılır.
- Bio-alcamid Body; Yüz atrofisi, kalça gibi daha büyük durumlarda kullanılır.
- Bio-alcamid, enjekte edildikten sonra diğer dolgu maddelerinin aksine maddenin etrafı ince, iyi tanımlanmış ve kalıcı bir kollajen kapsülle çevrilerek diğer dokulardan ayrılır ve gerçek bir endojen protez halini alır. Ortalama 2 iki ay içinde kapsüldeki fibroblast aktivitesi giderek sonlanır. Herhangi bir uyarıya cevap vermez, skleroz olmaz ve kalınlaşmaz. Bio-alcamid kolaylıkla çıkarılabilir.

## D) Non-Biyolojik/Biyolojik Kombinasyonları

### 1. Artecoll®

Polimetilmetakrilat (PMMA) mikrosferleri ve %3.5 kollajen içeren dolgu artırım maddesidir.<sup>3,14,15</sup> PMMA molekülü ilk kez 1902 yılında sentezlenerek, günümüze dek kemik dolgu ve dış protezi materyali olarak kullanılmaktadır.<sup>10,16</sup> İçerdiği kollajenden telopeptit moleküllerinin uzaklaştırılması ile antijenitede azalma sağlanmaktadır.<sup>16</sup> 30-40 mikron çaplarındaki mikrosferler, yabancı cisim reaksiyonuna neden olmadan uzun süreli dermal dolgu özelliği gösterir.<sup>14</sup> PMMA, insan dokusu ile tepkimeye girmez. Kollajen, PMMA için taşıyıcı olarak görev yaparak mikrokürelerin hastanın yeni oluşan kollajen dokusu tarafından 4-6 hafta içinde sarılmasını sağlar (enkapsülasyon). PMMA kürelerinin özel ölçülerinden dolayı fagositoz engellenir. İmplant edilmiş PMMA, defekt altındaki yumuşak dokuyu çoğaltmak için fibroblast ve kollajen sentezini uyarır.



Artecoll derin glabellar, nazolabiyal, radyal dudak ve perioral çizgilerde, dudak dolgulamasında ve akne sikatrişi tedavisinde kullanılır. Derin kırışıklıklara yapılmalı, ince çizgilerin tedavisinde tercih edilmemelidir. İçerdiği siğır kollajenine karşı allerji riski olabileceğinden 14-21 gün öncesinden dermal test yapılması önerilmektedir. Enjeksiyon dermis ve hipodermis bileşkesine tünel tekniğiyle uygulanır. Vizkoz yapıda olması nedeniyle sabit ve yüksek basınçla uygulama ve sonrasında hafif masaj önerilir. Materyal buzdolabında muhafaza edilmelidir.<sup>14</sup> Enjeksiyon sonrası PMMA partiküllerinin implantında köprü görevi gören kollajen içerik, 1-3 aylık dönemde makrofajlarca fagosite edilerek, yerini yeni fibroblast ve kollajen liflerine bırakır.<sup>16</sup> Gerekli görüldüğünde 3 ay sonra işlem tekrarlanabilir.<sup>3</sup>

Kollajen ve siğır ürünlerine karşı allerji, lidokain allerjisi, keloide yatkınlık, devam eden kortizon tedavisi (konnektif doku gelişimini engelleyeceği için) durumlarında kontrendikedir. Komplikasyon olarak 1-2 günde geçen eritem, ödem, telenjektazi ve %0.1 oranında granülom oluşumu bildirilmektedir.<sup>14,17-19</sup> Artecoll, 2005'ten itibaren piyasada Artefill® olarak da yer alacaktır.

## 2. Dermalive®

Hacimsel olarak %40 oranında 14.5 mg/ml stabilize hyaluronik asit ve %60 akrilik hidrojel (hidro-etil-metakrilat, HEMA) molekülleri içerir.<sup>2,3,20</sup> Uzun yıllardır diş cerrahisinde dolgu materyali ve oftalmolojide intraoküler lens yapımında kullanılmaktadır. 45-65 mikron çapındaki HEMA molekülleri dermiste uzun süreli dermal dolgu özelliği gösterir.<sup>1,20</sup> İçeriğindeki hyaluronik asit, bakteriyel fermentasyon yöntemiyle elde edilmektedir. Enjeksiyon öncesi test gerekli değildir. Akrilik hidrojel partiküllerinin hidrofilik yapısı nedeniyle vizkozitenin düşük olması, enjeksiyon kolaylığı sağlamaktadır.

Dermalive nazolabial katlantı, malar bölgedeki derin kırışıklıklar, atrofik sikatrisler ve dudak dolgulamasında kullanılırken Dermadeep formu daha derin nazolabial katlantı, derin çene ve malar çizgilerde tercih edilir. Periorbital ve üst dudak vertikal çizgileri gibi yüzeysel enjeksiyonlarda tercih edilmemelidir. Dermalive retiküler dermis ve hipodermis bileşkesine, Dermadeep ise hipodermis veya subperiostal alana tünel tekniği ile enjekte edilir. Papiller dermise yakın yüzeysel enjeksiyonlar, beyaz renkli birikintilerin oluşumuna neden olurken gereğinden derin enjeksiyon ise dolgu etkinliğinin azalmasına yol açar. Tekrarlayan enjeksiyonların, yeterli fibroblastik aktivitenin sağlanabilmesi için minimum 3 ay süreyle yapılması gerekir. 3 veya 4 enjeksiyon sonrasında yeterli etki sağlanamazsa cerrahi yaklaşımlar düşünülebilir. Enjeksiyon sonrası eritem, ödem ve %0.6 oranında granülom gelişebilir.<sup>20</sup>

## Uygulama Bölgelerine Göre Ajanların Seçimi

### Periorbital Bölge

#### Yüzeysel

Hylaform Finline

Restylane fine

Juvederm 18

#### Derin

Newfill

Outline Original (orta)

Outline Ultra (derin)

Juvelift  
Outline Fine  
Rofilan

## Glabella

### Yüzeyel

Hylaform Fineline  
Restylane fine  
Juvederm 18  
Juvelift  
Zyderm I,II  
Cosmoderm I,II  
Outline Fine  
Rofilan

## Nazolabial Bölge

### Yüzeyel

Hylaform Fineline  
Restylane fine  
Juvederm 18  
Juvelift  
Outline Fine  
Zyderm I,II  
Cosmoderm I,II  
Hydrafill I

Hylaform plus  
Perlane  
Juvederm 24  
Reviderm İntra  
Autologen

### Derin

Artecoll  
Newfill  
Outline Original (orta)  
Outline Ultra (derin)  
Dermalive  
Dermalogen  
Hylaform plus  
Perlane  
Juvederm 24  
Reviderm İntra  
Zyplast, Cosmoplast

### Derin

Newfill  
Outline Original (orta)  
Outline Ultra (derin)  
Dermalive (orta)  
Dermadeep (derin)  
Hylaform plus  
Perlane  
Juvederm 24 (orta)  
Juvederm 30 (derin)  
Reviderm İntra  
Artecoll  
Zyplast, Cosmoplast  
Dermalogen  
Cymetra  
Sculptra  
Hydrafill II,III  
Bioinblue deepblue  
Bio-alcamid face

## Perioral Bölge

### Yüzeyel

Outline Fine  
Hylaform Fineline  
Restylane fine  
Juvederm 18  
Juvelfift  
Zyderm I,II  
Cosmoderm I,II  
Hydrafill I  
Rofilan  
Zyplast, Cosmoplast  
Dermalogen  
Autologen  
Cymetra  
Sculptra  
Hydrafill II,III  
Bioinblue deepblue  
Bio-alcamid face

### Dudak Konturu

Hylaform Plus  
Juvederm 24  
Perlane  
Juvelfift  
Reviderm Intra

### Dudak Dolgusu

Newfill  
Artecoll  
Dermalive  
Outline Original  
Outline Ultra  
Juvederm 30  
Autologen  
Cymetra  
Bioinblue Lips  
Bio-alcamid Lips

### Vücut Dolgusu

Bio-alcamid Body  
Restylane Vital

## Derin

Newfill  
Artecoll  
Outline Original (orta)  
Outline Ultra (derin)  
Hylaform plus  
Perlane  
Juvederm 24 (orta)  
Juvederm 30 (derin)  
Reviderm Intra

## Kaynaklar

- 1- Klein AW, Elson ML. The history of substances for soft tissue augmentation. *Dermatol Surg* 2000; 26: 1096-1105.
- 2- Oztas P, Calıkoğlu E. Hyaluronik asit preparatları. *Kozmetoloji* 2003; 4: 36-39.
- 3- Naoum C, Dasiou-Plakida D. Dermal filler materials and botulin toxin. *Int J Dermatol* 2001; 40: 609-621.
- 4- Carruthers J, Carruthers A, Maberley D. Deep resting glabellar rhytides respond to BTX-A and Hylan B. *Dermatol Surg* 2003; 29: 539-544.
- 5- Gül Ü. Kozmetik dolgu maddeleri. *T Klin Kozmetol* 1998; 1: 56-64.
- 6- Spira M, Rosen T. Injectable soft tissue substitutes. *Clin Plast Surg* 1993; 20: 181-188.
- 7- Pollack SV. Silicone, fibrel, and collagen implantation for facial lines and wrinkles. *J Dermatol Surg Oncol* 1990; 16: 957-961.
- 8- Delustro F, Smith ST, Sundsmo J ve ark. Reaction to injectable collagen: results in animal models and clinical use. *Plast Reconstr Surg* 1987; 79: 581-594.
- 9- Fagien S, Elson ML. Facial soft-tissue augmentation with allogeneic human tissue collagen matrix (Dermalogen and Dermaplant). *Clin Plast Surg* 2001; 28: 63-81.
- 10- Ashinoff R. Overview: soft tissue augmentation. *Clin Plast Surg* 2000; 27: 479-487.
- 11- Sciafani AP, Romo T, Parker A ve ark. Homologous collagen dispersion (dermalogen) as a dermal filler: persistence and histology compared with bovine collagen. *Ann Plast Surg* 2002; 49: 181-188.
- 12- Fagien S, Elson ML. Facial soft-tissue augmentation with allogeneic human tissue collagen matrix (Dermalogen and Dermaplant). *Clin Plast Surg* 2001; 28: 63-81.
- 13- Scalafini AP, Romo T, Jacono AA. Rejuvenation of the aging lip with injectable acellular dermal graft (Cymetra). *Arch Facial Plast Surg* 2002; 4: 252-257.
- 14- Lemperele G, Romano JJ, Busso M. Soft tissue augmentation with artecoll: 10-year history, indications, techniques, and complications. *Dermatol Surg* 2003; 29: 573-587.
- 15- McClelland M, Egbert B, Hanko V ve ark. Evaluation of artecoll polymethylmethacrylate implant for soft-tissue augmentation: biocompatibility and chemical characterization. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100: 1466-1474.
- 16- Alster TS, West TB. Human-derived and new synthetic injectable materials for soft-tissue augmentation: current status and role in cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 2515-2525.
- 17- Hoffman C, Schuller-Petrovic S, Soyler HP ve ark. Adverse reactions after cosmetic lip augmentation with permanent biologically inert implant materials. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 100-102.
- 18- Rudolph CM, Soyler HP, Schuller-Petrovic S. Foreign body granulomas due to injectable aesthetic microimplants. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 113-117.
- 19- Requena C, Izquierdo MJ, Navarro M ve ark. Adverse reactions to injectable aesthetic microimplants. *Am J Dermatopathol* 2001; 23: 197-202.
- 20- Bergeret-Galley C, Latouche X, Illouz YG. The value of a new filler material in corrective and cosmetic surgery: DermaLive and DermaDeep. *Aesthetic Plast Surg* 2001; 25: 249-255.
- 21- Kurumlu Z, Arca E. Girişimsel kozmetik uygulama sonuçları. *T Klin Dermatol* 2005; 15: 45-53.

## KİMYASAL PEELİNG SEÇİMİ VE UYGULAMA TEKNİKLERİ

Ülker Gül

Kimyasal peeling, bir veya birden çok kimyasal ajanın deriye uygulanması ile deride çeşitli derinliklerde kontrollü hasar oluşturulması ve sonucunda, daha sağlıklı derinin ortaya çıkmasını hedefleyen uygulamalardır.<sup>1-7</sup> Kırışıklıklar, yüzeysel sikatrisler, seboreik keratoz, çiller, senil lentijinler, melazma, postinflatuar hiperpigmentasyon ve akne tedavisinde kullanılır. Ancak, en iyi sonuç ince kırışıklıklar ve epidermal pigmentasyon bozukluklarında alınır.<sup>1-12</sup> Peeling uygulamaları sonucunda daha ince ve kompakt stratum korneum ile kalın akantotik epidermis oluşumu, atipi göstermeyen keratinositler, epidermis boyunca melanositlerin üniform dağılımı, anormal görünümlü elastik liflerin kaybı ile dermiste yeni kollajen ve glikozaminoglikanların artmış depolanması şeklinde histopatolojik değişiklikler ortaya çıkar.<sup>1-14</sup> Okano ve arkadaşları dermiste ortaya gelen iyilik halinin peeling ajanının direkt etkisi ile değil, keratinositlere olan etkisine sekonder geliştiğini öne sürmektedirler. Çalışmalarında glikolik asidin, keratinositlerden IL-1 alfanın salınımına neden olarak matriks degradasyonu ve kollajen sentezini modüle ettiğini tespit etmişlerdir.<sup>14</sup>

### Hasta Seçimi ve Değerlendirilmesi<sup>1-7</sup>

- Fitzpatrick 1 ve 2 deri tipine sahip olanlar özellikle postinflatuar hiperpigmentasyon gelişiminin en az gözlendiği olgulardır.
- Aynı peeling ajanı ince derililerde, kalın derililere göre daha derin düzeyde hasara neden olur.
- İsoetretinoin, pilosebace ünitelerin aktivitesini baskıladığı için, epitellasyonu yavaşlatır ve sikatris riskini artırır. İsoetretinoin kullananlara, tedavi kesimini takiben 12 ila 24 ay geçmedikçe peeling uygulanmamalıdır.
- Peeling uygulamaları sırasında pigmentasyonu artıracığı için doğum kontrol ilaçları ile fotoduyarlılık yaratan ilaçlar (tetrasiklin gibi) verilmemelidir.
- Herpes simpleks enfeksiyonu veya herhangi bir enfeksiyon varsa peeling yapılmamalıdır. Sık herpes atağı öyküsü olan hastalara peelingden 2 gün önce profilaktik tedavi başlanmalıdır.
- Yakın zamanda ağda, kimyasal depilatör elektroliz, baş-boyun cerrahisi geçirenlere; yara iyileşmesi tamamlanana kadar peeling uygulanmamalıdır.
- Peeling uygulanacak alana daha önce radyoterapi uygulanmışsa, pilosebace ünitler atrofiye uğradığı için peeling uygulanmamalıdır.
- Nörotik ekzoriasyonu olanlara, ağır depresyonu olanlara ve peelingin yapacağı iyileşmeden fazla beklentisi olanlara da peeling uygulanmamalıdır.
- Kalp, karaciğer ve böbrek hastalığı olanlara fenol ile peeling önerilmemelidir.
- Problemin derinlik derecesine uygun olan peeling ajanı seçilmelidir. Yüzde hafif kırışıklıklar ve epidermal pigmentasyon bozukluğu bulunan hastalar yüzeysel ve orta derinlikteki peeling işlemi için en uygun adaylardır. Daha derin kırışıklıklar ve özellikle dermal yerleşimli pigmentasyonlarda başarı oranı daha düşüktür.
- Seboreik keratoz gibi peeling ajanının penetrasyonunun zor olacağı lezyonlara, önceden 5-FU veya kriyoterapi uygulanımı peelingin daha muntazam olmasını sağlayacaktır.

- Peeling uygulamaları fotohasarın neden olduğu değişiklikler için de yapılmaktadır. Fotohasarın derecesini saptamak amacıyla birçok sınıflama yapılmıştır. İçlerinde en kolay ve kullanılabilir olanı aşağıdadır.<sup>7</sup>

Seviye 1. Klinik belirtiler sadece epidermiste değişiklikler ve pigmentasyondur: Çiller, lentijinler ve stratum korneumun kalınlaşmasına bağlı donuk, pürüzlü deri yüzeyi görülür.

Seviye 2. Klinik belirtiler epidermis ve papiller dermiste değişiklikler ve anormal pigmentasyondur. Seviye 1'deki bulgulara ek olarak daha belirgin pigmenter değişiklikler, aktinik keratoz, senil lentijinler, yassı seboreik keratozlar ile özellikle infraorbital ve nazolabiyal olukta artmış kırışıklıklar görülür.

Seviye 3. Klinik belirtiler epidermis, papiller dermis ve retiküler dermistedir. Fotohasarın en ciddi formudur. Seviye 1 ve 2'deki bulgulara ek olarak belirgin kırışıklıklar ve açık komedonlar vardır. Deri köselemsi ve sarımtırak gözlenir.

## Peeling Ajanlarının Oluşturacakları Peeling Derinliği

Peeling derinliği;

- Kullanılan madde
- Kullanılan maddenin konsantrasyonu
- Kullanılan maddenin temas süresi (Glikolik asid için)
- Kullanılan ajanın pH'sı (Glikolik asid için)
- Kullanılan ajanın içerdiği serbest asid oranı (Glikolik asid için)
- Kullanılan maddenin kaç kat uygulandığı (Triklor asetik asid için)
- Uygulama tekniği (bastırarak, ovarak fırça ile vb.)
- Peeling öncesi uygulanan tedaviler
- Peelingden önce derinin nasıl temizlendiği ve yağdan arındırılıp arındırılmadığı
- Uygulanan anatomik lokalizasyon
- Derinin ince veya kalın oluşu gibi bir çok faktöre bağlı olarak değişir.<sup>7</sup>

Birçok faktörün rol oynaması nedeni ile peeling ajanlarının yaratacakları peeling derinliğini bir sınıflama altında vermek sadece tahmini olacaktır. Bir ajan aynı konsantrasyonda farklı kişilerde farklı derinliklerde peeling neden olabilir. Örneğin % 25'lik triklor asetik asid (TKA), ön tedavisi yapılmamış yağlı, kalın deride pamuk uçlu çubuk ile yüzeysel peeling neden olurken; 2 hafta ön tedavi uygulanmış ince derili bir kişiye gazlı bez ile ovalayarak uygulanmışsa papiller dermise uzanan derin peeling oluşturacaktır.<sup>7</sup> Bu nedenle ideal peeling için hastalar iyice değerlendirilmeli, peeling ajanı dikkatle seçilmeli, uygulama bizzat doktor tarafından yapılmalı ve uygulama sırasında oluşan değişiklikler açısından hasta iyi takip edilmelidir.

## Tahmini Olarak Derinliklerine Göre Peeling Ajanları<sup>7</sup> - Çok yüzeysel

% 30-50 glikolik asid	1 - 2 dakika
Jessner'in solüsyonu	1 - 3 kat
% 20-30 rezorsinol	5 - 10 dakika
% 10 triklor asetik asid	1 kat uygulama

## Yüzeysel

% 50-70 glikolik asid	2 - 20 dakika
Jessner'in solüsyonu	4 - 10 kat
% 40-50 rezorsinol	30 - 60 dakika
% 10-30 triklor asetik asid	

## Orta Derinlikte

% 70 glikolik asid	3 - 30 dakika
% 35-50 triklor asetik asid	
% 35 triklor asetik asid + ( Jessner sol veya %70 GA veya CO2)	

## Derin

- Baker gordon fenol

## Uygulamada Genel Prensipler

Peeling öncesi yapılacak işlem, yarar oranı ve komplikasyonlar hakkında hastaya detaylı bilgi verilmelidir. Tedaviye başlamadan önce hastanın resimleri çekilmeli ve hastadan imzalanmış onay formu alınmalıdır.<sup>1-8</sup>

Peeling aşağıdaki prensipler doğrultusunda uygulanmalıdır.

## Ön Tedavi

Amaç, epidermal turnoveryi artırmak, stratum korneumu inceltmek ve eksfoliasyon ile yağ ve debris uzaklaştırmaktır. Ön tedavi peeling ajanının düzenli penetrasyonunu sağlar, reepitelizasyon fazını kısaltır ve postinflatuar hiperpigmentasyon riskini azaltır.

Ön tedavi derinin durumuna göre 2 ile 4 hafta sürmelidir. Peeling uygulamasından 1 veya 2 gün önce kesilir. Sıklıkla retinoik asid veya alfa hidroksi asidler (genellikle GA) kullanılır. Hiperpigmentasyonu bulunan olgularda hidrokinon, kojik asid veya azaleik asid tedaviye eklenmelidir. Retinoik asid, epidermal soyulmayı artırırken hidrokinonun penetrasyonunu artırarak sinerjistik etki yapar.<sup>1-7, 15-27</sup>

## Yağdan Arındırma

Sıvı sabun ile yıkamanın ardından sarı renk kalmayana kadar 2-3 kez aseton, eter veya isopropil alkol ile basınç uygulanarak yüz derisi temizlenir.<sup>1-7, 15-27</sup>

## Peeling Uygulaması Sırasında Uyulacak Kurallar

Saç bone ile uzaklaştırılır. Göz çevresinde asid birikimini önlemek amacı ile hasta 35-45 derece açılı ile sırt üstü yatırılır. Dudaklar, dudak köşeleri, burun ve göz kenarları koruyucu merhem ile kaplanır. Kulak delikleri ve

gözler pamukla kapatılır. Hasta uygulama sırasında gözlerini kapalı tutar. Göz yaşarması olursa, pamuk uçlu çubukla akmadan uzaklaştırılır. Peeling uygulanmayacak alanlar havlu ile kapatılır.<sup>1-9</sup>

Peeling ajanlarının uygulama özellikleri ilgili bölümde anlatılmıştır. Kırışıklık alanlarında, deri gerdirilerek düzleştirildikten sonra uygulama yapılmalıdır.<sup>1-7</sup>

Uygulama alanına yakın olarak çalışan bir fan, hastanın subjektif yakınmalara dayanmasını kolaylaştırır.

## Peeling Sonrası Bakım

İyileşme pilosebase ünitelerden epitel hücrelerinin migrasyonu ile olur. Peeling sonrası bakım için kuru bırakmak, kompres uygulamak veya nemlendirmek gibi çeşitli uygulamalar önerilmektedir. Genellikle nemlendirici kullanımı tercih edilmektedir.<sup>7</sup>

Topikal tedavi krem bazında olmalıdır. Yüz, günde 4-5 kez nemlendirilmelidir. Alkol içermeleri ve kurutucu olmaları nedeni ile losyonlardan, oklüziv olmaları nedeni ile de pomadlardan uzak durulmalıdır. Topikal antibiyotikler neomisin içermemelidir. Peelingden en az 6 hafta sonrasına kadar, deri güneşten korunmalıdır. Sabun, şampuan, saç kremi, saç spreyi, temizleyiciler, alkollü solüsyonlar ve ıslak mendiller kullanılmamalıdır. Peeling uygulanan yerin travmadan uzak tutulması gereklidir. Buz uygulanmamalıdır. Krutların el ile kaldırılması, yüzün ovalanması ve keselenmesi yasaklanmalıdır. Deri tolere edebilirse hidrokinon başlanabilir. Gerek olursa profilaktik antibiyotik kullanılabilir.<sup>1-7, 15-27</sup>

## Tekrar Uygulama

Önceki peeling sonrasında devam eden hassasiyet veya eritem varsa peeling alanı tam olarak iyileşmedikçe tekrar peeling yapılmamalıdır. Hastalara başlangıçta peeling sayısı ile ilgili bir rakam söylemek yanlıştır. Her hasta kendi özelliklerine göre ayrı değerlendirilmelidir. Uygulamanın tekrarı, önceki peelingin hastaya sağladığı yarara göre planlanmalıdır. Çok yüzeysel peeling haftada, yüzeysel (intraepidermal) peeling 2-6 haftada, tam kalınlıktaki peeling 6 haftada ve orta derinlikteki (papiller dermis) uygulamalar ise 3-6 ayda bir tekrarlanabilir.<sup>7</sup>

## Komplikasyonlar

Komplikasyonları en aza indirmenin en pratik yolu riskli kişilere peelingi uygulamamaktır.

Kimyasal peelingte gözlenen komplikasyonlar:<sup>1-31</sup>

- Boyunda göz yaşı damlasını takiben oluşan peeling çizgisi
- Prematür peeling



Peelingin herhangi bir safhasında ortaya çıkabilir.

- **İnfeksiyon**

Peeling derinleştikçe infeksiyon riski artar. İnfeksiyon gelişimi, genellikle sikatris oluşumu ile sonuçlandığı için arzu edilmez. Sık olarak stafilokok ve streptokoklar, az olarak da pseudomonas ve enterobakterler etkindir. Herpes simpleks ve kandida da olabilir. İnfeksiyon gelişirse sistemik ve topikal ajanlar ile agresif tedavi yapılmalıdır. Önceden sık herpes atağı tanımlayan olgulara peeling öncesi antiviral tedavi başlanmalıdır.

- **Akneiform erüpsiyonlar**

Genellikle iyileşme fazında kullanılan nemlendiricilere bağlı ortaya çıkar. Aknede kullanılan antibiyotiklere cevap verir.

- **Ekimozlar**

Infraorbital bölgede görülebilir.

- **Postinflamatuar hiperpigmentasyon**

Peeling öncesi hastalar bu yönden sorgulanmalıdır. Sıklıkla koyu tenlilerde, az olarak da açık tenlilerde gözlenir. Peeling sonrası akut güneş maruziyeti ile tetiklenir.

- **Postinflamatuar hipopigmentasyon**

Peeling derinleştikçe, görülme oranı artar. Geçici bir durumdur. 2-3 ayda renk normale döner.

- **Allerjik reaksiyonlar**

Rezorsinol hariç, peeling ajanlarına bağlı allerji nadirdir. Allerjik reaksiyon genellikle peelingi takiben kullanılan ajanlara bağlıdır.

- **Persistan eritem**

Üç haftadan uzun süren eritem alanları sikatris öncüsü olarak takip edilmelidir.

- **Derin kimyasal yanık**

Peeling işlemi sırasında gözler kapalı tutulmalı ve hasta iyi izlenmelidir. Tecrübesi bulunmayan kişilerin yüksek konsantrasyonlu ürünleri uygulamaları önerilir.

- **Sikatris**

Atrofik veya hipertrofik olabilir. Keloid hikayesi olanlar, derin peeling yapılanlar, ilk peeling veya önceki yüz cerrahisi alanına tam iyileşmeden ikinci peeling yapılanlar, peeling alanında travma geçirenler, yakın zamanda isotretinoin tedavisi uygulananlar ve peeling sırasında infeksiyon gelişenlerde sikatris oluşumu sıktır.

## Peeling Ajanları ve Uygulama Özellikleri

### Alfa Hidroksi Asitler (Glikolik Asid)

Alfahidroksi asitler (AHA) genellikle meyvelerden elde edilen organik asid grubudur ve meyve asitleri olarak da isimlendirilir. AHA'lar sistemik olarak güvenli ve toksik olmayan asitlerdir. Glikolik asid, şeker kamışında; sitrik asid, turunçgillerde; malik asid, elmada; tartarik asid, üzümde ve laktik asid ise kesilmiş sütte bulunur.<sup>1-10</sup> AHA'lar dünyada en sık kullanılan peeling ajanıdır ve bunlar içinde de en çok kullanılanı glikolik asiddir. GA şeker kamışında bulunan bir AHA'dır. Ancak, pratik kullanımda şeker kamışından değil, karbonmonoksitin formaldehit içinde köpürtülmesinden elde edilir. GA dışında pür laktik asid, prüvik asid veya laktik, sitrik, malik asitler gibi diğer AHA'ların karışımlarından oluşan peeling solüsyonları da vardır. Yüzde100 prüvik asid en güçlülerinden biridir ancak peeling derinliğini kontrol etmek zor olduğu için kullanılmamaktadır.<sup>15-19</sup>

AHA'ların % 8–15 konsantrasyonları günlük deri bakımı ve peeling öncesi ön tedavide önerilir. Yüzde 30 ve üzerindeki konsantrasyonları peeling için kullanılır. Asidin konsantrasyonu arttıkça peeling derinliği artar.<sup>1-7</sup>

AHA ile uygulanan peelinglerde istenen derinliğe ulaşıldığında, etkilerinin sonlandırılması için nötralize edilmeleri gerekir. Eğer peeling ajanı nötralize edilmeden bırakılırsa AHA'lar çok derine penetre olarak daha derin peelinge neden olabilir. Nötralizasyon su veya sodyum bikarbonat solüsyonu ile yapılır. Sodyum bikarbonat ile nötralizasyonda ısı ortaya çıkar ve bu nedenle de peeling derinliği artar, hastanın yüzü daha eritemli olur.<sup>7</sup>

Birçok ticari firmanın farklı AHA'lar ile ilgili farklı konsantrasyonlarda ürünleri mevcuttur. Bu ürünlerin pH'sı ve serbest asid oranları etkinlikte rol oynar. pH'sı düşük olan ürünler daha fazla yanma, batma, irritasyon ve eritem oluştururlar. Ayrıca deriye düzensiz penetre olurlar ve daha derin peeling alanları oluştururlar. Ürünlerdeki serbest asid oranları da pH değişikliği ile peeling derinliğinde etkilidirler. Serbest asid içeren solüsyonlar daha düşük pH'ya sahiptirler.<sup>7</sup>

## Uygulama

Genel bilgilerde anlatıldığı şekilde ön tedavi uygulanmış hastanın en az duyarlı ve en az reaktif olan alın bölgesinden uygulamaya başlanır. Nötralizasyon da aynı sıra ile yapılır. Uygulamada yelpaze fırça, pamuk uçlu çubuk veya yuvarlak bir gazlı bez kullanabilir. Uygulamayı takiben hasta gözlem altında tutulur. Gözlem sırasında küçük odaklar halinde epidermolizis oluşursa, o bölgelere nötralizasyon uygulanır. Hasta için hedeflenen değişiklik oluşunca süreye bakılmaksızın nötralize edilmelidir.<sup>15,16,19</sup>

Klinik olarak peeling derinliğinin evreleri şöyledir: Pembe– kırmızı renk, epidermolizis vezikülasyon ve donma oluşumu. Eritem intraepidermal hasarı gösterir. Epidermolizis gri–beyaz renk olarak gözlenir ve epidermis dermisten ayrılmıştır. Vezikülasyon epidermolizise bağlıdır. Donma oluşumu ise dermal hasarı gösterir.<sup>7</sup>

GA peeling derinliği, TKA peelinginin tersine uygulanan asidin hacmi ile ilişkili değildir. Daha derin bir peeling neden olmadan aynı alanların üzerinden geçilebilir. Uygulama sırasında yüzdeki subjektif yakınmalar serinletici bir fan ile azaltılabilir.<sup>7</sup>

GA peelingi hastaya ilk kez uygulanacaksa % 30 veya % 50 konsantrasyon ile başlanması önerilir. İyi tolere eden hastalarda sonraki seansta % 48 serbest asid içeren %70'lik solüsyon uygulanır. Bu da tolere edilirse bir dahaki seansta % 70 serbest glikolik asid peelingi uygulanır. Ancak bu sıra kural değildir. Hasta için hedeflenen peeling kalınlığına göre farklı bir tedavi planı yapılabilir.<sup>7</sup>

Peeling sonrası bakım genel kurallarda anlatıldığı gibidir. En iyi etkiye ulaşabilmek için GA peelinginin tekrarlanması gereklidir. Başlangıçta hasta için kaç seans gerektiğini tahmin etmek ve söylemek zordur. Probleme ve peeling sonucu alınan cevaba göre peeling uygulamalarına devam edilir. İşlem en az ayda bir kez tekrarlanmalıdır.<sup>7</sup>

## Jessner'in Solüsyonu

Formülasyon şu şekildedir.<sup>1-8</sup>

Salisilik asid	14 gr
Resorsinol	14 gr
Laktik asid (%85)	14 gr
Etanol	100 ml'te tamamlanır.

Formülasyonda bulunan 3 keratolitik ajanın oluşturduğu sinerjistik etki ve rezorsinolün renk açıcı etkisi birleşerek olumlu sonuçlar yaratır. Düzenli peeling yapar. Pigmentasyon bozuklukları için en iyi seçenektir. AHA'ların kullanıldığı tüm endikasyonlar için kullanılır. Kolayca fotookside olur, Bu nedenle taze solüsyon kullanılmalı ve koyu renk şişede ağzı sıkıca kapalı tutulmalıdır.<sup>7</sup>

Jessner'in solüsyonu ile komplikasyon nadirdir. Rezorsinole bağlı allerji gelişebilir. Peeling'den birkaç gün önce öncesi postauriküler uygulama ile test yapılarak bilgi edinilebilir. Salisilik asid ve rezorsinol toksik olduğu için geniş alanlara uygulanmamalıdır. Yüzdeki uygulamalarda toksisiteye nadiren rastlanılır.<sup>1-8, 30</sup>

## Uygulama

Ön tedavi ile hazırlanmış ve temizlenmiş deriye fırça veya pamuk uçlu çubuk ile uygulanır. Her uygulama sonrası 4-6 dakika beklenir reaksiyonun son durumu gözlenir ve sonra bir diğer uygulamaya geçilmelidir. Hedeflenen düzeye kadar peeling oluşunca sonlandırılır.<sup>7</sup>

- Yüzeysel Peeling: Soluk eritem. Formülasyondaki bir maddenin presipitasyonuna bağlı gelişen ve silme ile kolayca çıkan pudramsı beyaz görüntü oluşur. Bu görüntü donma oluşumundan farklıdır. Genellikle bir kat solüsyon uygulama ile ortaya çıkar.
- Orta Peeling: Eritem pembeden parlak kırmızıya döner. Küçük donma alanları gözlenir. Genellikle solüsyonun 2-3 kat uygulanımı ile ortaya çıkar.
- Peeling derinleştikçe çok sayıda donma alanları ortaya çıkar ve belirgin eritem oluşur. Genellikle solüsyonun 3-4 kat uygulanması sonucunda gözlenir. Ciddi acı hissi vardır.

## Triklor Asetik Asid

Triklor asetik asid (TKA) stabil, sistemik toksisiteye neden olmayan, ucuz ve uygulamada nötralizasyon gerektirmeyen bir peeling ajanıdır. Ne yazık ki ticari hazır bir preparatı bulunmamaktadır. Bu nedenle çeşitli formülasyonlarda hazırlatılarak kullanılmaktadır. TKA sık kullanılan bir madde olmadığı için eczanelerde uzun süreler rafta bekler. TKA kristalleri uzun süre hava ile temas ederse su absorbe eder ve final solüsyonun gücü, hedeflenenden daha zayıf olur. Ayrıca kullanılan TKA'nın USP'deki standartlara uygun olması gerekmektedir.

Eski TKA kristalleri ve endüstriyel ürünler bu standartları taşımamaktadır. Formülasyonu hazırlamada bu 2 faktörün rolü çok önemlidir.<sup>7</sup>

TKA'in en sık kullanılan ve önerilen formülasyonu; % 30 (W/V) TKA solüsyonudur:

Trikloroasetik asid kristalleri, USP	30 gram
Distile su	100 ml'ye tamamlanmalı.

TKA en sık orta derecedeki peeling için kullanılsa da yüzeysel ve derin peeling için de kullanılabilir. TKA ile yapılan derin peelinglerde fenole göre hipertrofik sikatris oluşturma riski yüksektir. Ayrıca fenole benzer olarak hipopigmentasyon ve deride parlama yapar. Bu yüzden derin peeling için TKA, fenole göre daha avantajlı değildir. Ancak, kardiyotoksitesinin bulunmaması ve hipopigmentasyonun fenolden az görülmesi nedenleri ile derin peeling için kullanan hekimler de vardır.<sup>1-7, 20-27</sup>

Peeling derinliğini belirleyen en önemli faktör, asid yoğunluğudur. Derin hasar geliştirerek sikatris olasılığını artırdığı için % 40'ın üzerindeki konsantrasyonlarda önerilmemektedir. Derinlikte etkili diğer faktör ise uygulama sayısıdır. Peeling sırasında üst üste uygulama ile peeling derinliği artar.<sup>7,20-27</sup>

## Uygulama

Ön tedavi uygulanmış ve temizlenmiş deriye solüsyon pamuk uçlu bir çubuk veya 2x2 cm'lik gazlı bez ile uygulanır. Fırça tercih edilmemektedir. Solüsyon önce alın ve buruna uygulanarak bir süre beklenir ve donmanın derecesi izlenir. Takiben sol yanak ve perioral bölgeye uygulanır ve tekrar donmanın derecesi izlenir. Son olarak sağ yanak ve çeneye uygulanır. Kırışıklıklar çevre deri gerdirilerek düz hale getirildikten sonra uygulama yapılır. Solüsyon aynı yere üst üste uygulandığında peeling derinliği artar. Zayıf güçteki solüsyonlarda bu durum önemli olmasa da güçlü solüsyonlarda komplikasyon gelişimine sebep olabilir. Bu nedenle, her zaman aynı uygulama paterninin kullanımı önerilmektedir.<sup>20-27</sup>

TKA keratolitik ve derideki proteinleri koagüle eden bir asid derivesidir. Deride oluşan donmanın beyazlığı ve oluşma hızı ne kadar yüksekse peeling derinliği de o kadar fazladır. Deride donma derecelere ayrılır.<sup>7, 20-27</sup>

- Derece 1– Donma yok. Deri hafif parlak görünür. Peeling çok yüzeyseldir, sadece stratum korneum kalkar.
- Derece 2– Pembemsi beyaz donma. Deride üniform bir beyazlaşma vardır. Ancak bu beyazlığın arkasında pembe zemin izlenir. Bu görünüm tam kat epidermis peelingini gösterir ve iyileşme 5 gün sürer.
- Derece 3– Katı beyaz donma. Deri sert ve bembeyaz görünür. Pembemsi satih izlenmez. Peeling papiller dermise uzanmıştır. İyileşme 5–7 gün sürer.

Genelde % 10–25 TKA solüsyonları intarepidermal, % 30–40 TKA solüsyonları derin peeling için kullanılır. Başlangıçta düşük konsantrasyonların kullanımı önerilir. İlk bölgeye uygulandıktan sonra donma derecesine

bakılır ve yetersizse derinliği arttırmak için aşağıdaki uygulamalardan biri yapılabilir.<sup>7</sup>

- İlk konsantrasyondan % 5-10 daha düşük bir solüsyonla, uygulama bölgesine 2. uygulama
- Solüsyonun uygulanma bölgesine, daha nemli bir gazlı bez ile uygulanması
- İkinci uygulamada uygulamanın bastırılarak yapılması

Uygun donma derecesi sağlandıktan sonra su ile yüz yıkanır. Böylece kalıntı asid temizlenir. Bu uygulama TKA'yı nötralize etmez. Kalıntı asidi dilüe ederek derin peelingi engellemiş olur. Buz uygulaması önerilmemektedir.<sup>7</sup>

Peeling sonrasında hastada çeşitli tonlarda eritem, deride sertleşme, yer yer koyulaşma ve beyaz ödem gözlenebilir. Uygulamadan sonraki 5-7 gün içinde soyulma oluşur. Hastanın soyulmuş nekrotik dokuyu kaldırmaması, kaşımaması ve yüzünü travmalardan koruması öğütlenir. Peeling sonrası bakım genel kurallarda anlatıldığı gibi uygulanır.<sup>20-27</sup>

### Kombine Peeling Uygulamaları

Orta ve derin peeling tedavisinden yarar görecekt hastaları, derin peelingin risklerinden korumak amacı ile uygulanır. Avantajları sikatris gelişim riskinin az olması ve sistemik toksisiteye neden olmamasıdır. Bu amaçla çeşitli kombine tedaviler uygulanmaktadır.<sup>21, 22, 24-27</sup>

#### 1- Jessner'in solüsyonu ile TKA peelinginin birlikte kullanımı<sup>25-26</sup>

Ön tedavi uygulanmış ve temizlenmiş deriye önce Jessner'in solüsyonu uygulanır. Yüzde hafif beyazlama ve eritem gözlenir. Solüsyon yüzde kuruduktan sonra % 35 TKA solüsyonu , TKA bölümünde anlatıldığı gibi uygulanır. Takiben 30 saniye ile 2 dakika arasında beyazlama ortaya çıkar.Yeterli beyazlama gözlenmezse ikinci ve üçüncü uygulamalar yapılmalıdır. Uygulama sayısı arttıkça, TKA solüsyonunun penetrasyonu artar. Solüsyon su ile uzaklaştırılır. Peeling sonrası bakım uygulanır.

#### 2- % 70 Glikolik asid ve % 35 TKA peelinginin birlikte uygulanımı<sup>7-24</sup>

Hazırlanmış deriye % 70'lik GA tercihen 10x 10 cm çaplı gazlı bez ile uygulanır. Genellikle 2. dakikada nötralize edilir. Takiben % 35 TKA yine 10x 10 cm çaplı gazlı bez ile uygulanır. İkinci dakikada su ile temizlenir. Daha sonra peeling sonrası bakım uygulanır.

#### 3- Katı CO<sub>2</sub> ve % 35 TKA peeling tedavisinin birlikte kullanımı<sup>7</sup>

Karbondioksit buzunu, 3:1 oranında aseton ve alkol ile yarı katı solüsyon şeklinde yüze basınç ile tatbik edilir. Ardından % 35 TKA peelingi uygulanır. Sonuçlar, Jessner'in solüsyonu ile TKA kombinasyonu sonuçlarına benzerdir.

## Fenol Peeling

Fenol, kömür katranından elde edilen aromatik hidrokarbon derivesidir. Etkili bir peeling ajanı olmasına rağmen yan etkiler nedeni ile uygulamada özel tertibat, ekipman ve takip gerektirmektedir. Bu sebeple dermatologlar arasında sık kullanılan bir ajan değildir. Ayrıca diğer peeling ajanlarına göre peeling sonrası hipopigmentasyon gelişimi riski oldukça fazladır. Bu nedenle formülasyonlarda hipopigmentasyon ve sikatris gelişimi olmadan fazla peeling etkisine ulaşmak amacı hedeflenmektedir. Ancak ne yazık ki peeling sonrası hipopigmentasyonu azaltmaya yönelik gayretler, uygulamanın kırıksıklık üzerine etkilerini azaltmaktadır.<sup>7, 27-29</sup>

En sık olarak Baker fenol formülasyonu şeklinde kullanılır.<sup>1-8</sup>

% 88 Fenol	3 ml
Kroton yağı	3 ml
Septisol (heksaklorofenli sıvı sabun)	8 damla
Distile su	2 ml

Formülasyonda bulunan septisol, yüzey gerilimini artırarak fenolün penetrasyonunu geciktirir. Kroton yağı ise, fenolün keratolitik etkisini ve penetrasyonunu artıran bir maddedir. Formülasyondaki kroton yağı miktarı azaltılarak, fenolün penetrasyonu azaltılmış olur. Böylece peeling sonrası hipopigmentasyon riski de azaltılmış olmaktadır.<sup>7</sup>

Fenolün deriye penetrasyon etkisi konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Yüzde 80 gibi yüksek konsantrasyonlarda epidermal proteinlerde presipitasyon ve keratokoagülasyon yapması ile ortaya çıkan bariyer, solüsyonun dermal penetrasyonunu engeller. Böylece solüsyonun daha derinlere ulaşması engellenerek hipopigmentasyon ve sikatris riski en aza indirilmiş olur. Bu nedenle de formülasyonlarda % 80 üzerinde fenol kullanılmaktadır. Aksine % 50 gibi daha düşük konsantrasyonlarında fenol, sülfür bağlarını yıkarak ve keratolitik etki yaparak daha derinlere penetre olur. Bu durumda dermal hasar, hipopigmentasyon ve sikatris riski artar.<sup>7</sup>

## Uygulama

Deriye uygulanan fenol absorbe olarak deri yolu ile ayrıca uygulama sırasında buharlaşarak akciğer yolu ile kan dolaşımına geçer. Bu nedenle uygulama odasının havalandırılması yeterli olmalıdır.<sup>1-8</sup>

Fenol kardiyotoksik bir ajandır. Uygulama sırasında ve sonrasında kardiyak komplikasyonlar açısından acil ekip ve ilaçların hazır bulundurulması gerekmektedir. Hasta peeling sırasında ve peelingten sonraki en az 2 saat süresinde kardiyak monitarizasyon ile takip edilmelidir.<sup>1-8</sup>

Kan dolaşımına geçen fenol karaciğerde metabolize edilir ve metabolitleri böbrek yolu ile atılır. Fenolün metabolitlerinin böbrekten atılımını hızlandırmak için, damar yolu açılarak peeling sırasında hasta hidrate edilmelidir. Yan etkilerinden dolayı hastalar peeling öncesi sistem patolojileri yönünden incelenmelidir. Kalp, karaciğer ve böbrek hastalarına fenol peeling uygulanmamalıdır.<sup>1-8, 21, 22, 27</sup>

Uygulama sırasında ağrı ve yanma hissi oluşacağı için hasta uygulama öncesinde sedatize edilmelidir. Bu amaçla lokal anestetikler veya bölgesel blok anestezi kullanılmalıdır.<sup>7</sup>Açık tenli, kuru ve ince deri yapısı olan kişiler ideal penetrasyon sağladıkları için en iyi hasta grubunu oluştururlar. Seboreik ve kalın deri yapısında olanlarda kimyasal ajan yeterince penetre olamadığı için tedavi etkinliği sınırlıdır. Bu nedenle yüzey yağlarının iyice temizlenmesi gerekmektedir. Solüsyonun deriye teması ile beyaz renk ortaya çıkar. Beyaz renk oluşmuyorsa yüzey yağları için tekrar temizleme yapılmalıdır.<sup>5-8,22,27</sup>

Uygulamada cam kap içinde taze solüsyon kullanılmalıdır. Uygulama öncesi solüsyon iyice çalkalanmalıdır. Solüsyon pamuk uçlu bir çubuk ile uygulanır. Diğer peeling uygulamalarının aksine, yan etkilerinden korunmak amacı ile yavaş uygulama yapılmalıdır. Genellikle alın, sağ ve sol yanak, burun, perioral alan, göz kapakları ve periorbital bölge olarak yüz, 7 anatomik bölgeye ayrılır.Uygulama alından başlamalıdır. Fenol kil foliküllerini etkilemediğinden saç çizgisinden saçlı deriye doğru da uygulama yapılarak peeling hattı görünmez hale getirilmelidir. Yine diğer uygulamalarda olduğu gibi kınışıklıklar gerginleştirilerek uygulama yapılır. Her bir alana uygulandıktan sonra 15-20 dakika beklenerek, bütün işlem 2 saate yayılmalıdır.<sup>7, 8, 21, 27</sup>

Fenol peelingin hipopigmentasyona neden olması nedeni ile deri tiplerinin özel bir önemi vardır. Fitzpatrick 1 ve 2 deri tiplerinde demarkasyon hattı belli olmayacağı için, bölgesel peeling uygulanabilir. Ancak, Fitzpatrick 3 deri tipinde demarkasyon hattı belirgin olacağından solüsyon tüm yüze uygulanmalıdır.<sup>1-8</sup>Uygulamadan bittikten sonra buz görünümü kaybolunca peeling alanı ıslak örtü ile kaplanır. Daha sonra yumuşatıcı krem sürülür. Genel prensiplerde bahsedildiği şekilde yara bakımı uygulanır ve kurallar hastaya anlatılır. Reepitelizasyon 8-10 gün sonra görülür. En az 6 hafta güneşten korunma ve güneşten koruyucuların kullanımı önem taşır. Bazı olgularda ödem gelişebilir. Bunu önlemek amacı ile işlem sırasında parenteral steroid kullanılabilir ancak, bu da yeterli olmayabilir.<sup>7</sup>

## Yüz Dışı Alanların Peelingi

Yüzde boyun ve göğüsten 30 kat, eller ve kol dorsalinden 40 kat daha fazla pilosebace ünit vardır. Yüz dışı alanlarda pilosebace ünit sayısının az olması nedeni ile reepitelizasyon yüze oranla % 50-100 kat uzun sürer; bu da komplikasyon riskinin artması ile paraleldir. Bu nedenle yüz dışı alanlara peeling genellikle önerilmez.<sup>7</sup> Kollar, eller, boyun ve göğüste uygulanacak dermal peelingte sikatris veya anormal yapı değişikliklerine yatkınlık vardır. Bu yan etkiden kaçınmak için peeling sadece epidermal uygulanmalıdır (yüzeyel ve intraepidermal orta derinlikte). Yüz dışı alanlar daha geniş alanlar olduğu için peeling sonrası bakımı da oldukça zordur. İnfeksiyon ve sikatris gelişimini önlemek için özel bakım gerekir.<sup>7, 8, 32</sup>

Yüz dışı bölgelerde glikolik, laktik, tartarik ve sitrik asid gibi AHA'lar, salisilik asid gibi beta hidroksi asitler ve % 10-20 oranında TKA kullanılır. Yüz dışı bölgelerde en sık kullanılan ajan glikolik asittir. Salisilik asid ise genellikle kol ve elde tercih edilir.<sup>7, 32</sup>

Yüzden daha geniş alana uygulandığı için ürünlerin yan etkisi fazla olabilir. Bu nedenle salisilik asid önce bir kol ve ele uygulanır, sonra iyileşince diğer kol ve ele uygulanmalıdır.<sup>1-8,32</sup>

## Kaynaklar

- 1- Gherstetich I, Tenofoll P, Gantcheva M ve ark. Chemical peeling: how, when, why? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1997; 8: 1-11.
- 2- Collins PS. The chemical peel. *Clin Dermatol* 1987; 5: 57-74.
- 3- Peters W. The chemical peel. *Ann Plast Surg* 1991; 26: 564-571.
- 4- Roenigk RK. Facial chemical peel. *Textbook of Cosmetic Dermatology*'de. Eds. Baran R, Maibach HI. 2. Baskı. London, Martin Dunitz, 1998; 585-594.
- 5- Fulton JE, Porumb S. Chemical peels. Their place, within the range of resurfacing techniques. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5: 179-187.
- 6- Manheit GB, Chastain MA. Chemical peels. *Facial Plant Surg Clin North Am* 2001; 9: 239-285.
- 7- Rubin MG. *Manual of chemical peels. Superficial and medium dept.* Lippincott-Raven Publishers 1995.
- 8- Roberts WE. Chemical peeling in ethnic/dark skin. *Dermatol Therapy* 2004; 17: 196-205.
- 9- Matarasso SL, Glogau RG. Chemical face peels. *Dermatol Clin* 1991; 9: 131-150.
- 10- Monheit GD. Chemical peels *Skin Therapy Lett* 2004; 9: 6-11.
- 11- Fulton JE, Porumb S. Chemical peels: their place within the range of resurfacing techniques. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5: 179-187.
- 12- Al-Waiz MM, Al-Shargi AI. Medium-depth chemical peels in the treatment of acne scars in dark-skinned individuals. *Dermatol Surg* 2002; 28: 383-387.
- 13- Butler PE, Gonzalez S, Randolph MA ve ark. Quantitative and qualitative affects of chemical peeling an photo-aged skin: an experimental study. *Plast Reconstr Surg* 2001; 107: 222-228.
- 14- Okano Y, Abe Y, Masaki H, Santhanam U ve ark. Biological effects of glycolic acid on dermal matrix metabolism mediated by dermal fibroclasts and epidermal keratinocytes. *Exp Dermatol* 2003; 12 (Suppl 2): 578-563.
- 15- Briden M E. Alpha-hydroxy acid chemical peeling agents: case studies and rationale for safe and effective use. *Cutis* 2004; 73 (Suppl 2): 18-24.
- 16- Moy LS, Murad H, Moy RL. Glycolic acid peels fort the treatment of wrinkles and photoaging. *J Dermatol Surg Oncol* 1993; 19: 243-246.
- 17- Khunger N, Sarkar R, Jain RK. Tretinoin peels versus glycolic acid peels in the treatment of melasma in dark-skinned patients. *Dermatol Surg* 2004; 30: 756-760.
- 18- Sharquie KE, Al-Tikreety MM, Al-Mashhadani SA. Lactic acid as a new therapeutic peeling agent in melasma. *Dermatol Surg* 2005; 31: 149-154.
- 19- Ditre CM. Glycolic acid peels. *Dermatol Therapy* 2000; 13: 165-172.
- 20- Hevia O, Nemeth AJ, Taylor RJ. Tretinoin accelerates healing after trichloroacetic acid chemical peel. *Arch Dermatol* 1991; 127: 678-682.
- 21- Monheit GD. Medium-depth chemical peels. *Clin Dermatol* 2001; 19: 413-425.
- 22- Coleman WP 3rd. Dermal peels. *Dermatol Clin* 2001; 19: 405-411.
- 23- Nguyen TH, Rooney JA. Trichloroacetic acid peels. *Dermatol Therapy* 2000; 13: 173-182.
- 24- Coleman WP, Futrell JM. The glycolic acid trichloroacetic acid peel. *J Dermatol Surg Oncol* 1994; 20: 76-80.
- 25- Monheit GD. The Jessner's-trichloroacetic acid peel. An enhanced medium-depth chemical peel. *Dermatol Clin* 1995; 13: 277-283.
- 26- Monheit GD. Combination medium-depth peeling the Jessner's and TCA peel. *Facial Plast Surg* 1996; 12: 117-124.
- 27- Glogou RG, Matarasso SL. Chemical peels. Trichloroacetic acid and phenol. *Dermatol Clin* 1995; 13: 263-276.
- 28- Hetter GP. An examination of the phenol-croton oil peel: part I. Dissecting the formula. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 227-239.
- 29- Hetter GP. An examination of the phenol-croton oil peel: part 4. Face peel results with different concentrations of phenol and croton oil. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 1061-1087.
- 30- Cassamo N, Alecsandrini G, Mastroiardo M, Vena GA. Peeling agents: toxicological and allergological aspects. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 13: 14-23.
- 31- Zidi M, Bourcier T, Legal JC ve ark. Corneal acid burning after facial peeling. *J Fr Ophthalmol* 2002; 25: 509-511.
- 32- Flynn TC, Coleman WP. Topical revitalization of body skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 280-284.



## DERMATOLOJİDE MEZOTERAPİ UYGULAMALARI

Binnur Tüzün

Mezoterapi kısa ve ince iğnelerle dermise veya deri altına az miktarda ilaç enjeksiyonu temeline dayanan bir tedavi yöntemidir. Fizik tedavi uzmanlarınca ağrı tedavisinde de kullanılan mezoterapi kozmetolojide sellülit tedavisi, incelme, deriyi nemlendirme ve gençleştirme, saçlı deride saç dökülmelerini önleme ve yeni saç çıkışı için kullanılmaktadır.<sup>1,2,3</sup> Bu amaçla beş iğne takılan enjektör başlığı veya otomatik atış yapan tabancalar kullanılmaktadır. Fakat tek bir enjektör iğnesiyle de uygulama yapılabilmektedir. Enjeksiyonlar sık aralıklarla yapılmalıdır. Bazı yazarlar bir seansta total ilacı en fazla 3 ml'ye kadar uygulamışlardır. Yaptığımız ön çalışmada alana göre en fazla 10 ml. ilaç kullanılmıştır.<sup>1,2</sup>

Sellülit tedavisinde cellulýse ve cellulift flakonlardan her biri haftada 1-2 kez, 4-6 hafta süresince deri altına uygulanmaktadır. İncelme için cellulýse flakon haftada 1-3 kez, 4-8 hafta süresince deri altına uygulanmaktadır. Deriyi nemlendirme ve gençleştirme için hyaluronik asit veya hyaluronik asit vitamin karışımları haftada bir kez 4 hafta süresince yüzeysel dermise uygulanmaktadır. Saç dökülmelerine karşı Keraktive flakon haftada bir kez 4 hafta süresince saçlı deriye uygulanmaktadır. Keraktive ve hyaluronik asit sulandırılmadan uygulanırken, cellulýse ve cellulift 4 kat sulandırılarak kullanılmaktadır.

İlgili deri bölgesi alkolle temizlendikten sonra anestezi uygulanmaktadır. Anestezi için EMLA krem enjeksiyondan yaklaşık 2 saat önce uygulanmaktadır. Bazı hastalarda bu anestezi yönteminin yanında buz rulosuyla dondurma işlemi de gerekebilir. Flakonun içine lidokain karıştırılabilmekle beraber bu uygulama ile ilacın etkinliği azalabilir.

Mezoterapinin düzeltici etkilerinin ne kadar sürdüğü ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bir yazar mezoterapi yöntemiyle uygulanan fosfatidil kolinin sellülit kalıcı olarak iyileştirdiğini bildirmiştir. Deterjanlardan deoxycholate fosfatidilkolinin etkisini artırmaktadır. Fakat yüksek dozlarda ve kas içi enjeksiyonlarda nekroza yol açabilmektedir.<sup>3</sup> Cellulýse flakonda bulunan Tween 80 ise nekroz ve allerjik reaksiyona yol açmamaktadır. Thiomucase adlı aktif madde ise mezoterapiden sonra aşırı sarkmaya yol açmaktadır.

Her yaşta insana uygulanabilen mezoterapinin yan etkileri eritema nodozum, infeksiyon ve morarmadır. Yaptığımız ön çalışmada en sık görülen yan etkinin morarma olduğu tespit edilmiştir. Yaklaşık 1 hafta sürmektedir. En nadir görülen yan etki ise eritema nodozumdur. Bu yan etki de tedavisiz bir hafta içinde kaybolmuştur. Bazı yazarların bildirdiği mikobakteri infeksiyonlarına rastlanmamıştır.<sup>4-6</sup>

Cellulýse flakonun içeriği Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Cellulyse Flakonun İçeriği

Aktif maddeler	Aminoasitler	Mineraller	Vitaminler
Mannitol	L-alanin	Amonyum metavanadat	Askorbik asit
Teofilin	L-arginin	Amonyum molibat	D-biotin
Tween 80	L-asparagin	Kalsiyum klorür	Kolin klorür
Vitamin P	L-aspartik asit	Bakır sülfat	Kobalamin
	L-sistein	Demir sülfat	Folinik asit
	L-glutamik asit	Magnesium sülfat	Miyoinositol
	L-glutamin	Mangan sülfat	Niasinamid
	L-glisin	Nikel klorür	D-pantotenik asit
	L-histidin	Potasyum klorür	Piridoksin
	L-izolösin	Sodyum fosfat	Riboflavin
	L-lösin	Sodyum klorür	Tiyamin
	L-lizin	Sodyum selenit	
	L-valin	Çinko sülfat	
	L-tirozin		
	L-triptofan		
	L-treonin		
	L-metyonin		
	L-fenilalanin		
	L-prolin		
	L-piruvik asit		
	L-serin		

Kliniğimizde uygulama yaptığımız hastalara ait özellikler ve tedaviye alınan yanıtlar Tablo 2'de gösterilmektedir.

Adı Soyadı	Yaş	Cinsi	Uygulama bölgesi	Seans sayısı	İyileşme %'si	İlaç adı
OC	52	K	Yüz, boyun	4	60	Cellulift
BT	43	K	Karın	4	10	Cellulift
NO	34	K	Bacaklar	4	90	Cellulyse + Cellulift
BC	27	E	Saçlıderi	4	50	Keraktive
SŞ	58	K	Bacaklar, gluteuslar	4	20	Cellulyse
AS	37	K	Saçlıderi	4	80	Keraktive
MÖ	41	K	Karın	4	70	Cellulyse
AA	45	K	Karın	4	80	Cellulift
CA	48	E	Yüz, boyun	4	70	Cellulyse
ZT	28	K	Bacak, karın	4	50	Cellulyse
HÇ	33	K	Karın, bikini	4	50	Cellulyse
CK	55	K	Karın	4	50	Cellulyse + Cellulift

Yaptığımız bu ön çalışmada kullandığımız mezoterapi ilaçları ve seans sayıları hasta ve hekim tarafından orta etkili bulunmuştur.

## Kaynaklar

- 1- Rossi ABR, Vergnanini AL. Cellulite: a review. J Eur Acad Dermatol Venereol 2000; 14: 251-262.
- 2- Ferrando J, Moreno-Arias GA. Multinjection plate for intralesional corticosteroid treatment for patchy alopecia areata. Dermatol Surg 2000; 26: 690-691.
- 3- Rotunda AM, Suzuki H, May RL, Kolodney MS. Detergan effects of sodium deoxycholate are a major feature of an injectable phosphatidylcholine formulation used for localized fat dissolution. Dermatol Surg 2004; 30: 1001-1008.
- 4- Nagore E, Ramos P, Botella-Estrada R, Ramos-Nigues JA, Sanmartin O, Castejan P. Cutaneous infection with mycobacterium fortituum after localized microinjection (mesotherapy) treated successfully with a triple drug regimen. Acta Derm Venereol 2001; 81: 291-293.
- 5- Ena P, Zanetti S, Sechl LA, Fadda G, Leigheb G. The use of ampicillin in the treatment of primary cutaneous mycobacteriosis due to mycobacterium fortituum. J Eur Acad Dermatol Venereol 1999; 12: 66-67.
- 6- Rosina P, Chieragato C, Miccolli D, D'Onglia FS. Psoriasis and side effects of mesotherapy. Int J Dermatol 2001; 40: 581-583.

## SAÇ KOZMETİKLERİNİN KULLANIMINDA PRATİK YAKLAŞIMLAR

Şükran Tunalı

Saç kozmetikleri ve deriye uygulanan kozmetikler birbirlerine benzeyen özellikler taşımaktadırlar. Saç şampuanları deri temizleyicilerine, saç kremleri ise deri nemlendiricilerine benzetilebilir.

Saç şampuanları, saçları temizlemek amacıyla kullanılmakta ve özellikle kadınlarda temizlenmesi gereken alanın boyutları 4–8 m<sup>2</sup> arasında değişmektedir.<sup>1</sup> Şampuanların sebum ve yağ bileşenlerini eritmek, stratum korneumun deskuamasyonunu sağlamak, çevreye bağlı saç ve saçlı derideki kirleri temizlemek ve saçın statik elektriklenmesini sağlayarak saça şekil vermek gibi özellikleri mevcuttur.<sup>2</sup>

Şampuanların içeriğinde deterjanlar, saç kremleri, köpüren ajanlar, kalınlaştırıcı maddeler, şeffaflaştırıcılar, yumuşatıcılar, fragans, koruyucu maddeler ve katkı maddeleri bulunur.<sup>3</sup> Şampuanların içindeki maddeler içinde önemli bir yer teşkil eden deterjanlar şimik yapılarına göre, yani içerdikleri sürfaktanlara göre beş grupta incelenmektedir (Tablo 1).

Şampuanlar genellikle tek bir sürfaktan içermezler. Kişilerin saç tiplerine göre farklı kombinasyonlar geliştirilmiştir. Ancak anyonik sürfaktanların saçları çok iyi temizlediğini ve bir bölümünün saç tarafından emildiğini de vurgulamakta yarar vardır. Birçok farklı şampuan vardır ve her birinin etkisi diğerinden farklıdır (Tablo 2).

Tablo 1. Şampuan İçerikleri

Sürfaktan Tipi	Şimik Sınıf	Saça verdiği özellik
Anyonik	Sodyum lauryl sulfat Sodyum laureth sulfat Sarcosinler Sulfosuccinat	Derin temizleyici Saçı sertleştirir
Kasyonik	Uzun zincirli amino esterler Ammonio esterler	Temizleyici etkisi az Az köpürür. Kolay şekil alır.
Non-iyonik	Polyoxyethylene yağ alkollerini Polyoxyethylene sorbitol esterleri	Yumuşaklık sağlar. Orta derecede temizleyici Kolay şekil alır
Amfoterik	Alkanolamidler Betainler Sutainler	Orta derecede temizleyici Gözleri irrite etmez Kolay şekil alır
Tabii sürfaktanlar	İmidazolinium türevleri Sarsaparilla Soapwort Soapbank Ivy Agave	Temizleyici etkisi az Az köpürür

Tablo 1. Şampuan İçerikleri

Şampuan Tipi	Etkisi	İçerdiği Madde
Yağlı saçlar için	Tam temizleme Sebumu yok eder Minimum nemlendirme	Sodyum lauryl sulfat ve sulfosuccinat gibi kuvvetli sürfaktanlar
Kuru saçlar için	Orta derecede temizleme Mükemmel nemlendirme	Sodyum laureth sulfat gibi orta derece sürfaktanlar
Kremli	Statik elektriği azaltan ve saça parlaklık veren nemlendiriciler içerir.	Saç içine penetre olabilen hidrolize proteinler
Bebek	Konjonktivayı uyuşturarak iritasyon, yanma batma hissini azaltır. Orta derecede temizler.	Amfoterik gruptan betainler
İlaçlı	Kepeklenme ve seboreik dermatit tedavisi amacıyla antiproliferatif, antienflamatuar ve keratolitik gibi etki ederler.	Katran, salcanic asit, kükürt, selenyum disulfide, ketokonazol, çinko pyrithione
Profesyonel	Saç boyalarını arındırmak	Katyonik asidik şampuanlardır.
Özel bileşikler	Saçta parlaklık verir	E, B vit., bal, yumurta, jojoba, aloe vera

Kozmetik ve ilaç firmaları özel bileşikli şampuanların düzenli kullanılmasıyla saçın güçlendiğini, nemlendiğini, parlak bir görünüm sağlandığını belirtmektedirler. Ancak bu iddialar bilimsel kriterlere göre test edilmemiştir. Bilindiği gibi saç saftı ölü keratinden yapılmıştır ve bu nedenle dıştan beslenmesi bu keratinize dokuya sürülen herhangi bir madde ile mümkün değildir. Saça uygulanan bu maddeler sadece saçta parlaklık ve ipeksi bir görünüm verir saçın uzamasını ya da çoğalmasını etkileyemez. Saçı etkileyecek maddeler şampuan şeklinde değil solüsyon şeklinde uygulanmalı ve saçlı deride birkaç saat kalmalıdır. Bilindiği gibi şampuanlar saçlı deride kısa süre kalır ve su ile akıp gider. Bu nedenle de etkili olabilmeleri olanaksızdır.<sup>3,5,6</sup>

Saçları yıkarken saçın keratin tabakasını bozduğu için çok sıcak su kullanılmamalıdır.<sup>6,7</sup> Bunun yanında normal sabunla yıkamada, tam bir temizlik sağlanmasına rağmen sabunla yıkamanın iki önemli dezavantajı vardır. Birincisi pH'sı yüksek olması nedeniyle saçlı deriye ve saçta hasar vermesidir. İkinci neden ise sabunla musluk suyu bir araya gelince kalsiyum tuzları saçta yapışır ve saçların donuk ve dağınık görünmesine ve zor taranmasına neden olur.<sup>6</sup>

Bu nedenle saçların yıkanması için deri yapısına uygun pH'lı şampuanlar önerilmektedir. Ancak kullanıcının saç tipi, saçlı derideki hastalıkları, şampuanın iritasyon yapma özelliğinin olup olmaması, şampuanın içeriği, kıvamı, kokusu, saçta kolay dağılabilmesi, köpürme şekli, durulama kolaylığı, saçta verdiği yumuşaklık, esneklik, parlaklık derecesi ve saçın rahat taranabilme özellikleri de göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>6</sup>

Kullanıcının saç tipine göre şampuan cinsi seçilmelidir. Örneğin yağlı saç yapısı olanların derin temizleme özelliği taşıyan anyonik sürfaktanlar içeren şampuanları tercih etmeleri uygun olur. Ancak bu derin temizleyiciler

saçı sertleştirir ve saça mat bir görünüm verir. Bu görünümü gidermek amacıyla saç diplerine değil özellikle saç uçlarına az yağlı saç kremleri sürülmelidir.<sup>8</sup>

Saçın yağlı olmasının yanında kepeklenme de görülen durumlarda selenyum disulfide, zinc pyrithione, piridin, kükürt, salisilik asit, katran, pirikton olamine, kuaterner amonyum sürfaktanlar, ketokonazol içeren şampuanlar kullanılmalıdır.<sup>3,8</sup>

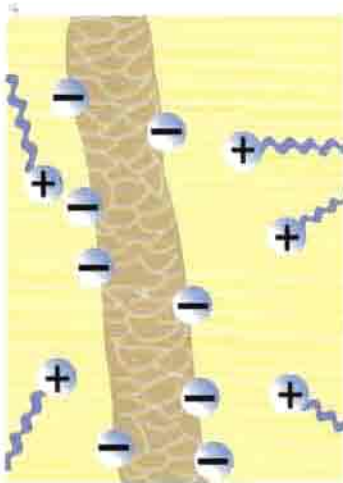
Kuru saçların yıkanmasında kullanılması gereken şampuanlarda ise sodyum laurethe sülfat içeren orta derecede temizleme özelliği olan şampuanlar tercih edilmelidir. Bunun yanı sıra saç sık yıkanmamalı, haftada bir ya da en fazla iki kere yıkanmalı, kurutma makinesi ve sert tarak kullanılmamalı, saçlar çok kuru ise saç kremleri kullanılmalıdır.<sup>3,9</sup>

Saçların sık ve kuvvetli temizleyici özelliği olan şampuanlarla yıkanması, kaynar su, kurutma makinesi kullanılması, fön, saçların fırçalanması, saç renginin beyazlatılması, sık boyanması, havuzda yüzme ve uzun süre güneşte kalma sonrası saçlarda bazı hasarlar meydana gelmektedir. Bütün bu hasarların sonucunda kıl shaftındaki kutikulada çatlaklar ve düzensizlikler meydana gelir. Buna bağlı olarak saçlar elektriklenir, kolay şekil alamaz, matlaşır ve kırılır. Genellikle hasarlanmış saçın yüzeyi negatif elektrikle yüklenir.<sup>3,6</sup> Saçlarda oluşan bu hasarların düzeltilmesi amacıyla saç kremleri kullanılması önerilmektedir.<sup>3,6,10</sup>

## Saç Kremleri

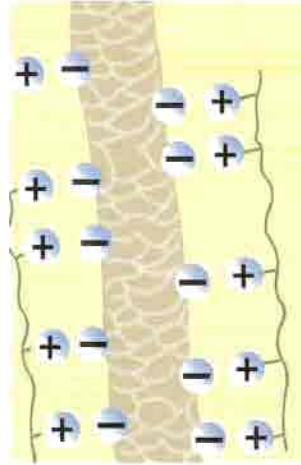
Sıvı, şekillendirici ajanlar, lipidler ve dolgunlaştırıcılar içerirler. Saç kremleri içerisindeki en etkin maddeler şekillendirici ajanlardır. Bu ajanlar:

- Katyonik deterjanlar
- Film oluşturucular
- Proteinler şeklinde sıralanabilmektedir.



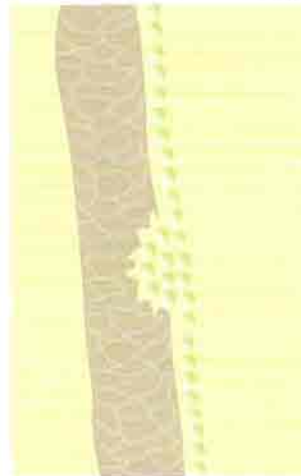
Şekil 1: Katyonik Deterjanlar<sup>98</sup>

Katyonik deterjanlar kuarterniyum amonyum bileşikleridir. Pozitif yüklüdürler ve en önemli etkilerinden bir tanesi hasarlı saçta bulunan negatif yükleri nötralize ederek saçın kolay şekil almasını sağlar.<sup>6,10</sup> Böylece kıl yüzeyi üniform bir görünüm alır. Katyonik sürfaktanlar uzun yağ asidi zincirleri içeriyorlarsa saçın yüzeyinde yağlı bir tabaka oluşturarak saçta yumuşak, parlak kolay taranır bir görünüm kazandırılırlar. Bu nedenle katyonik sürfaktan içeren saç kremlerinin saç beyazlatma, boyama ve perma sonrası gelişen saç hasarlarını düzeltmek amacıyla kullanılmaları önerilmektedir.



Şekil 2: Film Oluşturucular

Film oluşturucular polivinyl pyrrolidone gibi katyonik polimerlerden oluşurlar. Saç kremleri içerisinde bulunan bu katyonik polimerler silikonlar, poliamidler, poliaminler ve selülozlu maddelerdir. Bu katyonik polimerler kıl shaftındaki çatlakları doldurarak saçı yumuşatırlar. Ayrıca bu polimerler pozitif yüklü olmaları nedeniyle statik elektriği azaltırlar ve saçın kolay şekil almasını sağlarlar. Bu özellikleri nedeniyle dermatologlar katyonik protein içeren şampuan ve saç kremlerinin normal saç yapısındaki kişilerce kullanılmasını önermektedir.<sup>6</sup>



Şekil 3: Proteinler

İpek proteini ve keratin, kollajen, kazein gibi hidrolize hayvan proteinlerinin keratinle bağlanarak saçın hasarlı protein yapısını tamir ettikleri düşünülmektedir.<sup>6,10</sup> Bu yüzeysel saç kremlerin saçların uç kısımlarına 3-5 dakika gibi kısa süreli uygulanmaları önerilmektedir.<sup>3,6,10</sup>

Derin etkili saç kremleri ise konsantre kremler şeklindedir. Saçlara 20–30 dakika süre ile uygulanırlar. Ayrıca penetrasyonu arttırmak amacıyla ısıyla birlikte uygulanabilirler. Bu tip saç kremlerinin aşırı kuru saçlara ve özellikle perma ve saç boyama gibi saçta hasar verebilecek kimyasal işlemlerden önce kullanılmaları önerilmektedir.<sup>10</sup>

Kozmetik firmaları tarafından şampuan ile saç kremlerini bir arada içeren bir çok ürün piyasaya sunulmuştur ve yaygın bir şekilde reklamı yapılmaktadır. Ancak çoğu dermatolog saç kremi ve şampuanın bir arada olduğu ürünlerin (ikisi bir arada) yerine şampuanla saç kreminin ayrı ayrı kullanılmasını önermektedir. Bunun nedeni ise saç kremli şampuanların saçlarda istenilen temizlik işlemini tam olarak gerçekleştirememesidir. Dolayısıyla özellikle saç tipi yağlı olan kişilerin bu ürünleri kullanmaması gerekmektedir.<sup>3,5</sup>

Saçların şekil almasını sağlayan diğer ürünler şekillendirici losyonlar, hacim vericiler, saç spreyleri ve saç jöleleri şeklinde sıralanabilir.

### Şekillendirici Losyonlar

Saç kremleri ile benzer kimyasal yapıya sahiptirler. Yağ içermedikleri için kullanımdan sonra durulama gerektirmezler. Saç ıslak iken, havlu ile kurulandıktan sonra sürülür ve saç taranarak istenilen şekil verilir.<sup>10</sup>

### Hacim Vericiler

Protein içerirler ve havlu ile kurutulmuş saçta şekil vermeden önce uygulanırlar. Kıl shaftını sararak, kıl çapını arttıırırlar ve dolgun bir saç görünümünü verirler.<sup>10</sup>

### Saç Spreyleri

Saçta şekil verdikten sonra saçın rüzgar gibi dış etkenlerden korunmasını ve saç şeklinin kalıcı olmasını sağlar. Kopolimer içerirler ve ince saçlara sıklıkla kullanılırlar.<sup>11</sup>

### Saç Jöleleri

Kopolimer içermektedir. Islak saçlara uygulanıp tarakla tarandıktan sonra saçlarda ince bir film tabakası oluşturur ve kalıcı bir şekil sağlarlar. Aynı zamanda saçlara doğal ıslak bir görünüm verirler.<sup>3,11</sup>

### Saç Tonikleri

Alkol içinde % 50 konsantrasyonda eritilen aktif maddeler tincture olarak adlandırılırlar. Özellikle saçlı deriye uygulanırlar, ancak saçları kurutur ve saçlı deride irritasyonlara neden olurlar. Saçlı deriye sürmek üzere hazırlanan iyi bir tonik;

- Keratin biyosentezini etkilemeli
- Sebum sekresyonunu düzenlemeli
- Antiseptik olmalı
- Saçlı deriyi tahriş etmemelidir.



Ancak saçta sürülen maddelerin etkili olup olmadığı veya plasebo etkili olduğu hakkında kesin bilgiler bulunmamaktadır.<sup>12</sup>

Saç toniklerine katılan etkili maddeler stimüle edici ajanlar, kükürt derivelere, katran, vitaminler ve diğer maddeler şeklinde sıralanmaktadır.

Stimüle edici ajanların çoğu iritandır ve saçın büyümesini etkilerler. Bu ajanlar "tincture" şeklinde hazırlanarak saçlı deriye sürülmektedir. Saçların uzamasını etkileyen tinctureler cantharidine, capsicum, jaborandi, urinea maritima, camphre, β-naphthol, pilocarpine, guinine tuzları, turpentedir. Günümüzde bu tür topikal ilaçların kullanımı temin etme güçlüğü yönünden olanaksız gibi görünmektedir. Ancak cantharidine ve camphre ile tincture hazırlayabilen tek tük eczaneler mevcuttur.<sup>12</sup>

### Kükürt Derivelere

Topikal uygulanan aminoasitlerin saç uzamasında etkili olduğu bildirilmektedir.<sup>12</sup>

### Katran

Özellikle seboreik dermatiti olgularda kullanılması önerilmektedir.<sup>3,12</sup>

### Vitaminler

B,A,E ve F vitaminleri, pantothenic asit, panthenol sıklıkla saç toniği olarak kullanılmaktadır. Bunların hücre sentezini stimüle ettikleri bildirilmektedir. Ancak saçın keratin tabakasının ölü bir doku olduğunu, dıştan sürülen ajanların etki edemeyeceğini de unutmamak gerekmektedir. Saç toniklerinin saçlı deride kapiller vazodilatasyon yapmasının dışında saçın sıklaşması, saç telinin kalınlaşması gibi vaat edilen etkileri plasebo etkiden ileri gitmemektedir. Bilindiği gibi saçlı derideki vazodilatasyon sadece kıl kökünün daha iyi beslenmesini ve saçın uzamasını sağlar.<sup>12</sup>

### Saç Boyaları

Kadın ve erkekler tarafından saçların boyanması amacıyla doğal ve sentetik boyalar sıklıkla kullanılmaktadır.

### Doğal Boyalar

Doğal boylarla saç boyama sonrası hangi rengin ortaya çıkacağını kestirmek oldukça zordur ve renk çeşidi oldukça azdır. En sık kullanılan doğal boya kınadır. Saçın cinsine, saçlı deride kalma süresine göre portakal rengi ile kırmızı arasında bir saç rengi elde edilmektedir.<sup>13,14</sup> Sık kullanılan bir diğer doğal boya olan chamomile ise saçın sarı renk almasını sağlar.<sup>13,14</sup> Bazı Asya ülkelerinde ise gri saçların siyahlaşması için nutgall, logwood, brazilwood gibi değişik doğal boyalar kullanılmaktadır.<sup>10,14</sup>

Renk spektrumunun çok geniş olması nedeniyle sentetik boyalar doğal boylara göre daha çok kullanılmaktadır.

Saça renk verme sürelerine göre: etkisi zamanla ortaya çıkan, geçici, yarı kalıcı ve kalıcı boyalar şeklinde sınıflandırılmaktadır.

### Etkisi Zamanla Ortaya Çıkan Boyalar

Kurşun, bizmut ve gümüş tuzları gibi metalik boyalardır. Sadece saçın rengini koyulaştırabilirler. Birkaç hafta sonra saçlar griden, sarıya, sarıdan kahverengiye, kahverenginden siyaha doğru renk değişikliğine uğrar. Bu nedenle devamlı kullanılmaları gerekmektedir. Bunun yanında kontakt dermatit riski yok denecek kadar azdır. Avantajları ise ucuz olmaları, 5 dakika gibi kısa bir sürede ve evde uygulanabilir olmalarıdır. Ancak renk kalitesi düşüktür. Bu tür boylarla saç kalitesinde matlaşma, donuklaşma ve kolay kırılma gibi değişiklikler görülür. Metalik boyalar saç rengini koyulaştırmaları ve kısa sürede kolay uygulanabilmeleri nedeniyle daha çok erkekler tarafından tercih edilmektedir.<sup>10,14</sup>

### Geçici Boyalar

Yüksek molekül ağırlıklı, suda çözülebilir, asidik tekstil boyaıdır. Bu büyük moleküller kıl shaftına penetre olamadıkları için sadece bir sonraki yıkamaya kadar etkili olabilmektedir. İrritan ve kontakt dermatite nadiren neden olmaktadır.<sup>10,14</sup>

### Yarı Kalıcı Boyalar

Çoğunlukla sentetik maddelerdir. Düşük molekül ağırlıklı kömür-katran boyaıdır ve diaminler, aminofenoller ve fenoller gibi para boyaı da içerebilirler. Bu nedenle kontakt dermatite yol açabilmektedirler. Düşük molekül ağırlıkları nedeniyle kıl korteksine kolaylıkla girebilmektedirler ve 4-6 hafta süreyle etkili olurlar. Buna rağmen kıl shaftına minimal bir zarar vermektedirler. Islak şampuanlanmış saçta 10-40 dakika süre ile uygulanıp durulanma önerilir. Saçı 3 tondan fazla koyulaştıramazlar. Ayrıca beyaz saçların yaklaşık olarak %30'unu kapatabilirler. Etkileri 6-8 yıkamaya kadar sürebilir.<sup>10,14</sup>

### Kalıcı Boyalar

Piyasada satılan boyaının %70'ini oluştururlar. Doğal saç rengini hem açabilir hem de koyulaştırabilir özellikleri vardır. Kalıcıdır ve 4-6 hafta sonra yeni çıkan saç kısımlarına dip boyası yapılmalıdır. Saça hasar verebilirler. Kıl shaftındaki oksidasyon reaksiyonları sonucu kıl rengini değiştirirler. Bu tip boyaı primer ara maddeler, bağlayıcılar ve oksidanlar olmak üzere üç majör komponentten oluşmaktadır. Primer ara maddeler ortoaminofenol, paraaminofenol, fenilendiaminden; bağlayıcılar fenoller, metaaminofenoller, metadiaminobenzenlerden; oksidanlar hidrojen peroksitten oluşmaktadır.

Saç beyazlatmak amacıyla potasyum ve amonyum persülfat ve hidrojen peroksit kullanılır. Bu işlem saçı tahrip etmektedir. Beyazlatma sırasında meydana gelen oksidasyon reaksiyonları melanini etkilemesinin yanında keratindeki bazı disülfid bağlarını bozarak saç yapısının incelmesine yol açmaktadır. Kutikulada da hasara neden olarak saç shaftının yer yer delikli bir hal almasına sebep olur.

Kalıcı boyalar kutikulaya penetrasyonlarını sağlamak amacıyla alkali solüsyonlarla beraber kullanılır. Bu boyalar saçta 20–30 dakika kaldıktan sonra yıkanılır. Kıl hasarını önlemek amacıyla saç kremleri kullanılmalıdır. Perma ve saç düzleştirme gibi işlemlerin boyadan birkaç gün önce yapılması önerilmektedir. Çünkü bu işlemler saç rengini etkileyebilmektedir.

## Saç Boyama Komplikasyonları

Saç boyama sonrası en sık görülen komplikasyon kontakt dermatittir. Saç boya ile uzun süre temas eden kişilerde ve özellikle de kuaförlerde ellerde alerjik ve/veya iritan kontakt dermatitlere %33,2 oranında rastlandığı bildirilmektedir. Bu tabloya saç boya içinde bulunan 4-fenilendiamin, 2,5-diaminotoluen sülfat, 2-nitro-4-fenilendiamin gibi maddeler neden olmaktadır. Yakın dönemde piyasaya çıkan boyalarda ise FD&C, D&C maddeleri bulunmaktadır. Bu güne değin bu maddelere bağlı alerjik reaksiyon riski düşük olduğu bildirilmektedir.<sup>15</sup> Yapılan diğer bir araştırmada ise saç boya içindeki maddelerin büyük çoğunluğunun (%75), güçlü-orta duyarlandırıcı oldukları bildirilmiştir.<sup>16</sup>

Boya sonrası kıl shaftındaki değişikliklerin elektron mikroskobu ile değerlendirilmesinde kılın bazı bölgelerinde kutikuladaki yoğun ayrışma alanlarına bağlı olarak kıl korteksinin açığa çıktığı gözlemlenmiştir. Ayrıca kutikulada fokal dejenerasyonla birlikte kutikula ödemi görülmüştür. Endokutikulada farklı boyutlarda delikler, intraselüler mesafe boyunca küçük fokal lakunalar görülmektedir. Ancak bütün bu değişiklikler 8 hafta içerisinde normale dönebilmektedir.<sup>17</sup>

Boyamanın saçın hasarlanması yanında uzun süre saç boyası kullananlarda bazı sistemik yan etkilerde oluşmaktadır. Yapılan bir araştırmada kendi saçlarını boyayan kişilerde mesane kanseri görülme riskinde, boya kullanmayanlara göre % 22 ile % 50 arasında artış olduğu saptanmıştır.<sup>18</sup> Yapılan başka bir araştırmada aktif olarak kuaförde çalışmanın astım insidansını orta derecede arttırdığı gösterilmiştir.<sup>19</sup> Yine kuaförlerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda saç boya ile hematolojik maligniteler arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Kişisel kullanımlarda ise çeşitli lösemiler ve miyelodisplastik sendromlar arasında zayıf bir ilişki olduğu saptanmıştır.<sup>20</sup>

Boya içinde bulunan ana maddelerden fenilendiamin ve 2,5 diaminotoluen deriden emilerek periferdeki lenfositlerde DNA hasarına neden olmaktadır.<sup>21</sup> Özellikle uzun süreli koyu renkli ve kalıcı saç boyası (siyah) kullananlarda non-Hodgkin lenfoma ve multiple miyeloma görülme riskinde artış saptanmıştır.<sup>22</sup> Ayrıca saç boyamasıyla over kanseri görülme riski arasında istatistiksel olarak anlamlı, doza bağımlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir.<sup>23</sup>

Gebelerde saç boyası kullanımına bağlı oluşabilecek komplikasyon araştırmaları deneysel aşamadır. Yapılan bir çalışmada gebe albino farelere 2-nitro-o-fenilendiamin veya 2,5-toluendiamin sülfat subkutan enjeksiyon şeklinde, gebeliğin 6–15. günlerinde verilmiş, 18. günde fareler öldürülerek sonuçlar değerlendirilmiştir. Bu araştırmaların sonucunda farelerde kilo kaybı dışında bariz bir teratojeniteye rastlanamamıştır.<sup>24</sup>

## Sonuç

Saç bir kişinin dış görünüşünü önemli bir ölçüde tamamlayan bir göstergedir. Hemen hemen herkes gür, parlak, canlı, kolay şekil alan bir saça sahip olmak istemektedir. Bunu sağlayabilmek için saçın bakımına önem vermek gerekmektedir. Bu nedenle de saçın yapısı göz önünde bulundurularak saç yapısına uygun ürünler seçilmelidir.

## Öneriler

- Saç tipine göre şampuan seçilmeli
- Saç kremi saçın sadece uç kısımlarına uygulanmalı
- Saç kremi ve şampuanın bir arada olduğu ürünler tercih edilmemeli
- Saç beyazlatıcılar kullanılmamalı
- Saçlar seyrek aralıklarla boyanmalı
- Kalıcı boya ile boyarken dip boyası tercih edilmeli
- Boyadan sonra bakım yapılmalı
- Saç yıkama, kurutma, fön, fırçalama ile saç fazla tahrip edilmemeli
- Gebelerde kullanımda muhtemel teratojenite riski açısından dikkatli olunmalıdır.

## Kaynaklar

- 1- Bouillon C. Shampoos and hair conditioners. *Clin Dermatol* 1988; 6: 83-92.
- 2- Robbins CR. Interaction of shampoo and creme rinse ingredients with human hair. *Chemical and Physical Behaviour of Human Hair*'de. 2. Baskı. New-York, Springer-Verlag, 1988; 122.
- 3- Draelos ZD. Cosmetics and cosmeceuticals. *Dermatology*'de. Eds. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. 1. Baskı. Toronto, Mosby, 2003; 2361-2372.
- 4- Wortmann FJ, Gotsche M, Schmidt-newerkühne H. Diffusion and distribution of element - labelled surfactants in human hair. *Int J Cosmet Sci* 2004; 26: 61-69.
- 5- Yazan Y. Saça uygulanan preparatlar. *T Klin Kozmetol* 2004; 5: 50-65.
- 6- Shal A, Mailbach HI, Baran R. Handbook of cosmetic skin care. London, Martin Dunitz, 2001; 261.
- 7- Uksal U. Normal saçın yapısı ve bakımı. *T Klin Kozmetol* 2004; 5: 47-49.
- 8- Yücel A, Aksungur VL, Denli YG, Özpoyraz M. Yağlı saç ve bakımı. *T Klin Kozmetol* 2004; 5: 68-70.
- 9- Serdaroğlu S, Çolak A. Kuru saç nedenleri, bakımı ve temizliği. *T Klin Kozmetol* 2004; 5: 66-67.
- 10- Bolduc C, Shapiro J. Hair care products: Waving, straightening, conditioning and coloring. *Clin Dermatol* 2001; 19: 431-436.
- 11- Baumann A, Baumann L. Saçın yapısı ve saç dökülmesi. Ed. Baumann L. (Çev. Eken A). *Kozmetik Dermatoloji: Prensipler ve Uygulamalar*'da. 1. Baskı. Ankara, Türkiye Klinikleri Kitabevi, 2003; 41-51.
- 12- Ralph HG. *Harry's Cosmeticsology*'de. 7. Baskı. USA, Chemical Pub Comp, 1982: 395.
- 13- Dweck AC. Natural ingredients for colouring and styling. *Int J Cosmet Sci* 2002; 24: 287-302.
- 14- Harrison S, Sinclair R. Hair colouring, permanent styling and hair structure. *J Cosmet Dermatol* 2004; 2: 180-185.
- 15- Fautz R, Fuchs A, van der Walle H, Henny V, Smits L. Hair dye-sensitized hairdressers: the cross-reaction pattern with new generation hair dyes. *Contact Dermatitis* 2002; 46: 319-324.
- 16- Sosted H, Basketter DA, Estrada E, Johansen JD, Patlewicz GY. Ranking of hair dye substances according to predicted sensitization potency: quantitative structure-activity relationships. *Contact Dermatitis* 2004; 51: 241-254.
- 17- Ahn HJ, Lee WS. An ultrastructural study of hair fiber damage and restoration following treatment with permanent hair dye. *Int J Dermatol* 2002; 41: 88-92.
- 18- Huncharek M, Kupelnick B. Personal use of hair dyes and the risk of bladder cancer: results of a meta-analysis. *Public Health Rep* 2005; 120: 31-38.

- Albin M, Rylander L, Mikoczy Z, Lullienberg L, Dahlman-Hoglund A, Brisman J, Toren K, Meding B, Kronholm-Diab K, Nielsen J. Incidence of asthma in female Swedish hairdressers. *Occup Environ Med* 2002; 59: 119-122.
- Kiese M, Rausher E. The absorption of p-toluenediamine through human skin in hair dyeing. *Toxicol Apph Pharmacol* 1998; 13: 325-331.
- Cho Jin-A, Oh E, Lee E, Sul D. Effects of hair dyeing on DNA damage in human lymphocytes. *J Occup Health* 2003; 45: 376-381.
- Weller P, Knudsen LE, Wallin H. The comet assay, a rapid test in biomonitoring occupational exposure to DNA-damaging agents and effect of confounding factors. *Cancer Epidemiol Biom and Prev* 2000; 9: 1005-1015.
- Lee A, Nixon R. Occupational skin disease in hairdressers *Austr J Dermatol* 2001; 42: 1-6.
- Marks TA, Gupta BN, Liedoux TA, Staples RE. Teratogenic evaluation of 2-nitro-p-phenylene daimine, 4-nitro-o-phenylene daimine, and 2,5-toluenediamine sulfate in the mouse. *Teratology* 1981; 24: 253-265.
-

## BÜLLÜ HASTALIKLAR OVERLAP SENDROMU

Meltem Önder

Deri biyolojisinin daha iyi anlaşılması ve geliştirilen immünohistokimyasal yöntemler ile büllü hastalıkların tanısı daha kolay konulmaktadır. Pemfigus, büllöz pemfigoid (BP), akiz epidermolizis büllöza (AEB), dermatitis herpetiformis (DH) veya lineer IgA büllöz dermatozu, lupus eritematozus ile birlikte görülebilir. Subepidermal bül ile karakterize olan bu hastalıkların klinik, histolojik, immünofloresan bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir. Büllü hastalıklarla overlap (üst üste binme durumu) yapan hastalıklar ise ayrıntılı olarak anlatılacaktır. Büllü hastalıkları tetikleyen durumlar ve assosiyasyonu olduğu tablolar ayrıca sınıflandırılacaktır.

### Büllöz Sistemik Lupus Eritematozus (BSLE)

Son yıllarda kazanılmış subepidermal otoimmün bül formasyonu gösteren aktif sistemik lupus eritematozus (SLE) olguları bildirilmektedir. Bu durum sistemik lupusun büllöz erüpsiyonu (BESLE) veya kısaca büllöz SLE olarak adlandırılmaktadır. Büllöz SLE oldukça nadir görülen bir tablodur. İlk kez 1973 yılında Pedro ve Dahl tarafından tanımlandıktan sonra yeni olgular bildirilmeye başlanmıştır.<sup>1,2</sup> Günümüze kadar yaklaşık 70 olgu bildirilmiştir. Subakut ve akut lupus lezyonlarında subepidermal bül bulunabilir. Büllöz sistemik lupus eritematozus genellikle genç erişkinlerde ortalama yirmili yaşlarda görülür. Ancak 8 yaşında bir kız ve 77 yaşında bir erkek olgu da bildirilmiştir. Hastalık kadınlarda daha sık görülür.<sup>3,4</sup>

Eritemli plaklar, ürtikeryal papüller, eritema multiformeye benzeyen lezyonlar tabloya eşlik edebilir. Kaşıntı ve yanma hissi bulunabilir. Lezyonlar post inflamatuvar pigmentasyon ile iyileşmektedir. Oral tutulum çok nadirdir. Bu bulgularla büllöz pemfigoid, akiz epidermolizis büllöza ile klinik olarak karışabilir. BSLE tanısı için hazırlanan American Rheumatism Association (ARA) kriterleri Tablo 2'de gösterilmiştir.<sup>5,6</sup>

Tablo 1. Subepidermal Bül ile Karakterize Hastalıkların Klinik, Histolojik, İmmünofloresan Bulguları

Hastalık	Klinik Bulgular	Histoloji	DIF	Antijen	Mol (kDa)	Morfoloji	IFF/Split Skin
Büllöz Pemfigoid	İleri yaş, kol ve bacakta büller, mukozada yok	Subepidermal bül, eosinofil, lenfosit, nötrofil	Lineer IgG, C3 MNZ	BPAG2 BPGA1	180 230	Hemidesmozom Anch filament	Dolaş. IgG Anti BMZ ak
Akiz epidermolizis büllöza	Travma ile bül, milia, eksantör yerleşim	Subepidermal bül, mononükleer hücre infiltratı	Lineer IgG, IgA, IgM, C3	Tip VII kollajen	290 145	Anch fibriller	Dolaş. IgG dermal

Tablo 1. Subepidermal Bül ile Karakterize Hastalıkların Klinik, Histolojik, İmmüno Floresan Bulguları<sup>4</sup>

Hastalık	Klinik Bulgular	Histoloji	DIF	Antijen	Mol (kDa)	Morfoloji	IFF/Split Skin
Lineer IgA, Bülöz Dermatiti	Fleksör tutulum pruritik bül	Subepidermal bül, dermal papillada mikroabse	Lineer IgA, C3 BMZ	LAD BPAG2	120 180	Anch Filament hemidesmozom	Dolaş. IgA epidermal, dermal
Dermatitis Herpetiformis	Pruritik papül, diz, kalça, sırt, Glutene duyarlı enteropati	Subepidermal bül, nötrofilik papiller mikroabse	Granüler IgA, C3 dermal papilla				Negatif
Bülöz SLE	Vezikül, bül, göğüs, aksilla, ekstremiteler		Granüler IgG, C3	Tip VII kollajen	290 145	Anch Fibril	Dermal patern

Tablo 2. BSLE Diagnostik Kriterleri (Carmisa ve Grinwood 1986)<sup>7</sup>

1. ARA kriterlerine göre SLE
2. Güneş ile ilişkili yerlere sınırlı kalmayan bül ve veziküller
3. Dermatitis herpetiformis ile uyumlu histopatoloji
4. Bazal membran zon için negatif veya pozitif indirekt immüno floresan
5. Lezyonel ve nonlezyonel deri bazal membranında lineer veya granüler IgG ve/veya IgM, IgA. Eğer lineer yapıda immüno globulin depolanması var ise immünoelektron mikroskopta bazal lamina altında immün reaktanlar

BSLE sikatrissiz bülöz hastalık grubundadır. Nikolsky işareti genellikle pozitifdir. Kutanöz bulgular sistemik tutulum ile paralellik göstermemektedir. Ancak bazı olgularda SLE bulguları alevlendiğinde, özellikle lupus nefritinin alevlendiği durumlarda, bülüz lezyonlarda da alevlenmeler görülebilir.

## Histopatoloji

Histopatolojide subepidermal veziküller, papiller dermiste nötrofillerden oluşmuş mikroabse formasyonu mevcuttur. Bu histopatolojik görünüm ile hastalığı dermatitis herpetiformisten ayırmak çok güçtür.<sup>5</sup> Bül kavitesi içinde fibrin ve nötrofiller görülür. Belirgin dermal ödem bulunur. Perivasküler inflamatuvar infiltrat özellikle lenfosit, nötrofil ve eosinofilleri de içerebilir. Bazı durumlarda lökositoklastik vaskülit ve eritrosit ekstravazasyonu bulunabilir. Üst dermiste damar duvarları çevresinde papiller mikroabseler içinde nükleer dust bulunabilir. Epidermiste atrofi, bazal tabakada vakuolizasyon ve bazal membranda kalınlaşma gibi primer lupus lezyonu için çok tipik olan bulgular çok nadir görülür veya hiç yoktur. Retiküler dermiste mûsin birikimi diğer immünobülöz hastalıkların ayırımında yararlıdır.<sup>5,8</sup>

## İmmünopatoloji ve Patogenez

BSLE'nin en tipik immünopatolojik özelliği dermoepidermal hat boyunca immünreaktanların yerleşimidir. Direkt immüno Floresan yöntem ile IgG, IgA, IgM bulunabilir. IgA genelde daha çok görülmektedir. Kompleman komponentleri deri lezyonlarında belirgin olarak gösterilebilmektedir.

BSLE lezyonlarında bazal membran zonunda granüler veya lineer tarzda birikim görülmektedir. Granüler yapı yaklaşık % 60 olguda saptanmaktadır. BSLE'de granüler IgA depolanması dermatitis herpetiformis ile ayırıcı tanı açısından önem taşır. Dermatitis herpetiformis dermal papilla tepelerinde birikim görülür. BSLE'li olguların % 40'ında lineer tarzda birikim görülür. Bazı olgularda aynı biyopsi örneğinde granüler ve lineer yapı beraber görülebilir. Perilezyonel derinin 1.0 mol/L sodyum klorid ile ayrılması ile elde edilen örnekte bütün dermal kısmında depolanma bulunur.

İmmünoelektron mikroskopisinde AEB'da olduğu gibi lamina densa boyunca immünreaktanlar bulunur. BSLE tip VII kollajene karşı otoimmünite geliştiren özel bir durumdur. BSLE, tip VII kollajene karşı dolaşan veya dokuya yapışık anti-BMZ otoantikoru oluşturma veya oluşturmama durumuna göre tip I ve tip II olarak ikiye ayrılır. BSLE olgularının serumu immüno blotting ile AEB serumuna benzerlik gösterir. Tip VII kollajene karşı otoantikor bulunur. Tip VII kollajen anchoring fibrillerin major komponentidir. Bazal membranda bulunur. Ayrıca 145 kilo daltonluk nonkollajenöz domain (NC1) yapısı tip IV kollajen ile de ilişkilidir. NC1, AEB ve BSLE'li olgularda anchoring fibril ve diğer matriks proteinleri açısından önem taşır. Tip VII kollajene bağlanan otoantikor bazal membran ve papiller dermiste ekstrasellüler matrikste reaksiyon başlatır. Bu durum anchoring fibrillerin lamina densaya bağlanmasını etkiler ve lamina densa ile dermal adhezyonun defektine neden olur. Bir diğer muhtemel mekanizmaya göre otoantikorlar kompleman bağımlı inflamatuvar doku hasarıyla bütün oluşumuna neden olmaktadır. İn vitro çalışmalar tip VII kollajene karşı oluşan otoantikorların komplemanı aktive ettiğini, kompleman aracılı peptidlerin lökosit aktivasyonu ve migrasyonunu başlattığını göstermektedir. Bazı çalışmalar tip VII kollajene karşı oluşan otoantikorların ve bazal membrandaki nötrofil aktivasyonunun dermoepidermal ayrılmaya neden olduğunu göstermiştir. Son yıllarda BSLE otoantikorlarının laminin 5 ve laminin 6 ile de ilişkisi gösterilmiştir. "Epitope -spreading" fenomeni olarak adlandırılan yeni görüşe göre primer otoimmün veya inflamatuvar olay doku hasarı oluşturarak sekonder otoimmün olaya ve yeni antijenik uyarıya neden olmaktadır.<sup>5,9</sup> Böylece tip VII kollajene karşı gelişen primer otoimmün reaksiyon SLE'yi provoke eder. Bazal membran komponentlerine karşı sekonder yanıt uyarılır. Her ne kadar BSLE'nin tip VII kollajene karşı otoimmünite olduğu bilirse de genetik yatkınlığın bazal membran antijenlerine karşı otoimmüniteyi başlattığı düşünülmektedir. HLA-DR2 taşıyanlarda normal popülasyona göre BSLE ve AEB daha sık görülmektedir. Hiperreaktif B hücrelerinin T supresor aktivitesini baskılaması sonucunda SLE aktive olabilir. Tip VII kollajene karşı oluşan otoantikorlar SLE otoantikorları için kaynak olabilir. İlginç olarak Tip VII kollajene karşı oluşan antikorlar bülül hastalığı olmayan SLE hastalarında da gösterilmiştir. Bu durum diğer LE spesifik veya nonspesifik faktörlerin de BSLE patogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir.<sup>5,10</sup>

## Tedavi

Dapson ve sistemik steroid tedavisi ile iyi yanıt alınmaktadır. Dapson ile genellikle 24-48 saat içinde dramatik cevap alınmaktadır. Bazı izole olgularda dapsona yanıt alınmamaktadır. Bu durumda prednizon ve azatiyoprin



kullanılabilir. Son yıllarda metotreksat kullanımı ile deri bulguların gerilediği bildirilmiştir.<sup>2,5,11</sup>

## Rowell Sendromu

Lupus eritematozus ile birlikte toksik epidermal nekroliz ve eritema multiforme benzeri lezyonların görüldüğü durum Rowell sendromu olarak tanımlanmaktadır. Lupus eritematozus ve eritema multiforme arasındaki birliktelik ilk kez 1922'de Rowell ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Rowell DLE'li dört olguda özel serolojik bulgular ile eritema multiforme lezyonlarını göstermiştir.<sup>12</sup> Lezyonlar annüler veya hedef tarzında birleşirler, etraflarında veziküller ortalarında ise erozyon gelişebilir. Lezyonlar en sık ağızda olmak üzere yüz, boyun, göğüs ve sırtta, üst ve alt ekstremitelerde yerleşebilir. Eritema multiforme benzeri lezyonlar klasik eritema multiformeden farklı olarak uzun süre kalırlar. Rowell sendromlu bazı olgulara pernio eşlik edebilir. Tablo 3'de Rowell Sendromu için tanı kriterleri özetlenmiştir.

Tablo 3: Rowell Sendromu Tanı Kriterleri<sup>12,13,14</sup>

Tablo 3: Rowell Sendromu Tanı Kriterleri <sup>12,13,14</sup>	
<b>Majör</b>	
1.	Sistemik, diskoid, subakut kutanöz lupus eritematozus
2.	Eritema multiforme benzeri lezyonlar
3.	Benekli desende ANA
<b>Minör</b>	
1.	Pernio
2.	Anti-Ro veya Anti-Lo Ak
3.	Pozitif romatoid faktör

\* Tanı için 3 majör kriter ve en az bir minör kriter gerekir.

## Histopatoloji

Subepidermal ayrışma, epidermin tüm katlarında nekrotik keratinositler ve bazal hücrelerde likefaksiyon dejenerasyonu görülür. Çukurova Tıp Fakültesi'nden sistemik lupus eritematozuslu bir olgu büllöz döküntü, Rowell sendromu ve BSLE açısından değerlendirilmiş ve olgu BSLE olarak kabul edilmiştir.<sup>14</sup>

## Büllöz Liken Planus, Liken Planus Pemfigoides

Büllöz ve vezikobüllöz lezyonlar liken planus lezyonları veya daha önceden etkilenmeyen deri bölgesi üzerinde ortaya çıkabilir. Önceki lezyonda olursa "büllöz liken planus", sonradan ortaya çıkarsa "liken planus pemfigoides" olarak adlandırılır.<sup>15</sup> Bazı yazarlar liken planus ile büllöz pemfigoid, birlikteliğini liken planus pemfigoides olarak tanımlar. Son görüş liken planus pemfigoidesin büllöz liken planustan ayrılması şeklindedir. Uzun süren liken planus lezyonlarında bül oluşabilir. Bu tabloda yoğun likenoid lenfosit infiltrasyonu vardır. Bununla beraber liken planus pemfigoideste dolaşan IgG yapısında BPGA2 tip XVII'e karşı 180 kDa BP antijeni bulunur. Bu bulgular likenoid infiltrat ile bazal tabakadaki hasarın saklı antijenleri harekete geçirdiğini ve oto reaktif T hücreleri yolu ile otoantikör ve subepidermal bül oluşumuna neden olduğunu düşündürmektedir. 230 kDa BP

antijeni Tip VII kollajen veya laminin 5 alt ünitelerine karşı reaktivite bu tabloda gösterilememiştir. Rekombinant hepatit B aşılması sonrasında gelişen likenoid papül ve büllelerle seyreden 10 yaşında bir olgu bildirilmiştir.<sup>16</sup> Hepatit B aşılması ve HBs antijeni liken planus patogeneğinde rol oynayabilir. Dermatolog ve pediatristlerin bül ve liken ile gelen olgularda bu açıdan dikkatli olması önerilmektedir. Büllöz liken planusta bülleler lezyon üzerinde veya kenarında gelişir. Bazal tabakada likefaksiyon dejenerasyonu vardır. Histolojisinde subepidermal bül formasyonu ve tipik liken planus özellikleri bulunur. Direkt ve indirekt immünofloresan bulgular negatiftir.<sup>17</sup>

Liken planus pemfigoideste liken planus akut ve generalize olma eğilimindedir. Bülleler hem tutulan hem de tutulmayan bölgelerde gelişebilir. Bu tabloda subepidermal bül görülür. Perilezyonel deriden alınan DIF'te lineer bazal membranda IgG ve C3 birikimi vardır. İmmüno blotting yöntemi ile C terminalde NC16A domaine karşı 180 kDa ve 200 kDa BP antijeni gösterilebilir. Liken planustaki likefaksiyon dejenerasyonu ile oluşan epidermal hasarın bazal membran antijenlerini uyardığı ve otoantikör üretimini stimüle ettiği düşünülmektedir.<sup>18</sup> Liken planus pemfigoidesi, paraneoplastik pemfigus ile overlap kabul edenler bulunmaktadır. Literatürde PUVA ile tetiklenen liken planus pemfigoides olguları mevcuttur.<sup>19</sup> Liken planus pemfigoides olguları daha küçük yaşta ve hastalık daha az ciddidir. Bununla birlikte bazı olgularda azotiyoprin, sistemik steroid veya asitretin tedavisi gerekebilir.<sup>20</sup>

### Diğer Birliktelikler (Assosiyasyon Hastalıkları)

Otoimmün karakterli bir hastalık olan pemfigoid, etyopatogeneğinde otoimmünitenin suçlandığı diğer hastalıklarla birlikte görülebilir. Bunlar arasında (sistemik lupus eritematozus ve liken planus dışında) dermatomyozit, polimiyozit, pemfigus vulgaris, pemfigus folioseus, dermatitis herpetiformis, ülseratif kolit, pernisiyöz anemi, membranöz nefropati, romatoid artrit, otoimmün trombositopeni, psoriasis, vitiligo, Hashimoto tiroiditi ve morfea sayılabilir.<sup>21</sup> Literatürde dermatomyozit ile büllöz pemfigoidin birlikte olduğu ve minoksiklin ile tedavi edilen bir olgu mevcuttur.

Büllöz pemfigoid ileri yaş hastalarda gastrointestinal sistem kanserleri, üriner sistem kanserleri veya akciğer kanseri ile birliktelik gösterebilir. Bazı olgularda radyoterapi ve PUVA tedavisi sonrasında alevlenmeler olabilir. Psoriatik plak üzerinde gelişen bülleler ile karakterize olgulara rastlanılabilir. Kobayashi ve arkadaşları büllöz pemfigoidli hastalarında psoriasis oluştuğunu ve asitretin tedavisi ile hem psoriasis lezyonlarının hem de büllöz lezyonların iyileştiğini bildirmişlerdir.<sup>22</sup> Burnette ve arkadaşları 55 yaşındaki psoriasis olgusunda eritemli ve ödemli plaklarda bül ve erozyon göstermişlerdir. Yapılan DIF incelemesinde büllöz pemfigoid bulguları elde edilmiştir. Olgu azotiyoprin ile tedavi edilmiş ve iyi cevap alınmıştır.<sup>23</sup>

Psoriasis ve bül birlikteliği durumu "Epitope spreading" fenomeni ile açıklanmaktadır. Kronik inflamatuvar süreç dermoepidermal bileşkede oto reaktif T lenfositleri antijen oluşumuna ve sekonder immün cevaba neden olmaktadır.<sup>5,9,24</sup>

Büllöz pemfigoid ile AEB'nin overlap durumu son derece nadirdir. Fairley ve arkadaşları BP antikörleri ile tip VII kollajene karşı antikör geliştiren bir olgu sunmuştur. Büllöz pemfigoid NCA16 A kollajen XVII ile ilişkili iken AEB, NC1 tip VII kollajen ile ilişkilidir. Aynı olguda her iki antikörün gelişmesi epitope spreading fenomeni ile

açıklanmaktadır. Kendi proteinlerine karşı gelişen primer otoimmün cevap aynı veya başka proteine karşı ikinci otoimmüniteyi başlatabilir. Fenomen aynı proteinle oluşursa "intra molekuler epitope spreading" farklı bir protein grubu ile oluşursa "inter molekuler epitope spreading" adını almaktadır. Dokuz yıldır büllöz pemfigoid olarak takip edilen 62 yaşındaki bir olgu da başlangıçta klasik tip XVII kollajene karşı antikor varken zamanla kollajen VII'e karşı IgG otoantikoru geliştiği saptanmıştır. Bu durum farklı bir alt sınıf kollajene karşı otoantikoru gelişimi ile ilişkilidir ve basit bir çapraz reaksiyondan farklı olarak immün cevaptaki farklı bir değişikliği göstermektedir. Kronik inflamatuvar hastalıklarda sık olarak epitope spreading fenomeni gelişmektedir. Buradaki tablo bu yolla açıklanmaktadır.<sup>24,25</sup>

Son yıllarda büllöz pemfigoidin nörolojik hastalıklarla da birlikte görüldüğü bildirilmektedir. Multiple skleroz, Shy-Drager sendromu, amiyotrofik lateral sklerozla birliktelik olabilir. Bu assosiasyonların sebebi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak santral ve periferik sinir sisteminde BP230'un nöronal varyantlarının eksprese edildiği ve bunların uyarı oluşturabileceği düşünülmektedir.

## Tetiklenmiş Pemfigus

Pemfigus ACE inhibitörleri, nifedipine, penisilin, sefolsporin, pyrozolen deriveleri, rifampisin gibi ilaçların kullanılmasıyla tetiklenebilir. Özellikle kaptopril ve penisilamin ile ilişkili pemfigus olguları bildirilmektedir. Bazı ilaçların antikor oluşumunu ve akantolizi indüklediği düşünülmektedir. Sülfidril grubu içeren ilaçlar desmoglein 1 ve 3 ile etkileşime girer. IFN ile tedavi edilen olgularda otoimmün pemfigus tetiklenebilir. İlaçlar genellikle pemfigus foliaceus ve pemfigus eritematozus oluşturmaktadır. Hepsini olmamakla birlikte ilaca bağlı pemfiguslar ilacın kesilmesi ile remisyona girer.<sup>26</sup> HLADR4 grubu taşıyanlarda ilaç ilişkili pemfigus daha sık görülür. Thiol benzeri ilaçlar akantolizi provoke ederek plazminojen aktivitesini artırır. Radyoterapi ve termal yanıklarla büllöz hastalıkların tetiklendiğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Diyetle allium grubu sebzelerin tüketilmesi ile pemfigus tetiklenebilir.<sup>27,28</sup>

## İlaçla İlişkili Büllöz Pemfigoid

Furasemid gibi diüretikler, planecetin grubu analjezikler, penisilamin, amoksisilin, siprofloksasin grubu antibiyotikler, potasyum iyodür, altın ve kaptopril, antipsikotikler, aldosteron antagonistleri büllöz pemfigoide neden olabilir. Meme kanseri nedeniyle radyoterapi alan olgularda hastalığın geliştiği bildirilmiştir. İmmün sistem üzerine olan etkileri bilinmemekle beraber antralin tedavisi alan olgularda da büllöz pemfigoid geliştiği bildirilmektedir.

## Paraneoplastik Pemfigus

Pemfigus altta yatan benign veya malign tümörlerle ilişkili olarak gelişebilir. Non- hodgkin lenfoma (% 42), kronik lenfositik lösemi (% 29), Castelman hastalığı (% 6), timoma (% 6) ve waldenström globulinemisi (% 6) ile birlikte pemfigus görülebilir. Bu tabloda en önemli bulgu tedaviye dirençli oral ülserlerdir. Eritema multiforme benzeri lezyonlar gelişebilir. Kronik forma likenoid lezyonlar eklenebilir. Hastalıkta plakin ve desmogleine karşı otoantikolar ve hücrel sitotoksinite mevcuttur.<sup>29</sup>

## Subkorneal Püstüler Dermatöz (Sneddon– Wilkinon Hastalığı)

1956'da büllöz impetigodan ayrılan bu tablo püstüler psoriasisın bir varyantı ve IgA pemfigusun subkorneal püstüler formunun overlapi olarak kabul edilmektedir. Patogenezi bilinmeyen bu hastalıkta subkorneal nötrofil birikimi vardır. Püstüller sterildir. Hastalığa monoklonal gamopati, paraproteinemi ve IgA myeloma eşlik edebilir.

## Pemfigus Eritematozus (Snear Usher Sendromu)

Pemfigus foliaseousun lokalize bir varyantıdır. Özellikle seboreik alanlarda kepekli, büllü lezyonlar ile karakterizedir. İmmünojik olarak hem lupus eritematozus hem de pemfigus özelliği gösterir. Burun çevresinde kelebek şeklinde lezyonlar görülür. Gün ışığı hastalığı alevlendirebilir. Erken histolojik bulgu eosinofilik spongiozistir. İmmünohistokimyasal olarak IgG ve C3 depolanması ve dolaşan otoantikolar bulunur. Miyestania gravis ve timoma ile birliktelik bildirilmektedir.<sup>30</sup>

## Sonuç

Büllü hastalıklarda klinik bulgular, anamnezin iyi alınması, immünohistokimyasal ve histolojik incelemeler tanı açısından çok önemlidir. İlaçlar, maligniteler ve eşlik eden hastalıklar açısından detaylı araştırmalar yapılmalıdır.

## Kaynaklar

- 1- Pedro Ds, Dahl MV. Direct immunofluoresence of bullous systemic lupus erythematosus. Arch Dermatol 1973; 107: 118-120.
- 2- Hall RP, Lawley JT ve ark. Bullous eruption of SLE. Dramatic response to dapson therapy. Ann Intern Med 1982; 197: 165-170.
- 3- Kettler Ah, Bean SF ve ark. SLE presenting as a bullous eruption in a child. Arch Dermatol 1980; 124: 1083-1087.
- 4- Fleming MG, Bergfeld WF. Bullous SLE. int J Dermatol 1989; 18: 321-325.
- 5- Vassileva S. Bullous systemic lupus erythematosus. Clin Dermatol 2004; 22: 129-138.
- 6- Camisa C, Shame HM. Vesiculobullous systemic lupus erythematosus. J Am Acad Dermatol 1983; 9: 924-932.
- 7- Camisa C, Grimwood RE. Indirect immunofluoresence in vesiculobullous eruption of SLE. J Invest Dermatol 1986; 88: 606.
- 8- Ackerman AB ve ark. Histologic diagnosis of inflammatory skin disease, an algorithmic method based on pattern analysis. 2. Baskı, Baltimore, Williams and Wilkins, 1997.
- 9- Gammawr, Brigman RA. Evidence supporting a role for immune complex mediated inflammation in the pathogenesis of bullous lesions of SLE. J Invest Dermatol 1983; 81: 320-325
- 10- Gaman WR. Increased frequency of HLA Dr2 in patients with autoantibodies to epidermolysis bullosa acquisita. Evidence of expression of autoimmunity to type VII collagen is HLA class II allele associated. J Invest Dermatol 1988; 91: 228-232.
- 11- Macangi G ve ark. SLE response to methotroxate and relation ship with disease activity. Lupus 2003; 12: 63-66.
- 12- Rowell NR, Beck SJ. Lupus erythematosus and erythema multiforme like lesions. Arch Dermatol 1963; 88: 176-178.
- 13- Zeltouni NC, Funaran D. Redefining Rowell syndrome. Br J Dermatol 2000; 142: 343-346.
- 14- Günası S, Maraklı S, Uzun S ve ark. Sistemik lupus eritematozuslu bir oğuda büllöz döküntü. Dermatose 2003; 2: 65-70.
- 15- Jobel S, Miller R. Lichen planus pemfigoides. Immunofluorescence findings. Arch Dermatol 1976; 112: 1280-1282.
- 16- Miteva L. Bullous lichen planus with nail involvement induced by hepatitis B vaccine in a child. Int J Dermatol 2005; 44: 142-144.
- 17- Gawkrödger DJ, Stavropoulis PG. Bullous lichen planus and lichen planus pemfigoides, clinicopathological comparisons. Clin Exp Dermatol 1989; 14: 150-153.
- 18- Yoon KN, Kim SC. Lichen planus pemfigoides with circulating auto antibodies against 200 and 180 Kda epidermal antigens. Eur J Dermatol 2000; 101: 212-214.
- 19- Kurumoto N, Kishimoto S. PUVA induced lichen planus pemphigoides. Br J Dermatol 2000; 142: 309-312.

- 20- Koib Maurer A, Sitamu C, Rose C ve ark. Treatment of lichen planus pemfigoides with acitretin and pulsed corticosteroids. *Hautartz* 2003; 54: 268-273.
- 21- Fetiil E, İlknur T ve ark. Pemfigoid, morfea, vitiligo birlikteliği. Prof. Dr. Lütfi TAT Simpozyumu, 31 Ağustos-4 Eylül 2003, Ankara
- 22- Kobayashi T, Elston DM ve ark. A case of bullous pemfigoid limited to psoriatic plaques. *Cutis* 2002; 70: 283-287.
- 23- Burnett PE. Bullous pemfigoid and psoriasis vulgaris. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 563-564.
- 24- Chan LS, Hashimoto T ve ark. Epitope spreading fenomen, lessons from autoimmune skin disease. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 103-109.
- 25- Fairley JA, Woodley DT ve ark. A patient with both bullous pemfigoid and epidermolysis bullousa acgusita: an example of intermolecular epitope spreadind. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 118-122.
- 26- Brenner S, Bialy-Golan A, Ruocco V. Drug induced pemphigus. *Clin Dermatol* 1998; 16 (3): 393-397.
- 27- Low GJ, Keeling JH. Ionizing radiation induced pemphigus: case presentations and literature rewiev. *Arch Dermatol* 1990; 126: 1319-1323.
- 28- Ruocco V, Brenner S. Pemphigus and diet does a link exist? *Int J Dermatol* 2001; 40: 161-163.
- 29- Anhalt GJ, Kim S, Stanley JR. Paraneoplastic pemphigus an autoimmune disesae associated with neoplasia. *N Eng J Med* 1990; 330: 1729-1735.
- 30- Sneath FE, Usher B. An usual type of pemphigus combining features of lupus erythematosus. *Arch Dermatol Syphilol* 1926; 13: 761-781.

# SWEET SENDROMU

Emel Erkek

## Tarihçe ve Tanım

Sweet sendromu ilk kez 1964'te Dr. Robert Douglas Sweet tarafından tanımlanmıştır.<sup>1,3</sup> Sweet sendromu nadir görülen, akut başlayan, reaktif, kronik ve tekrarlayıcı seyredabilen, inflamatuvar bir deri hastalığıdır.<sup>4,8</sup> Ateş, nötrofil, klinik olarak ağrılı eritemli plaklar ve histolojik olarak dermiste yoğun matür nötrofil infiltrasyonu ile karakterizedir.<sup>3,7,9-13</sup>

## Epidemiyoloji

Sweet sendromu tüm dünyada yaygın olarak görülür ve ırk ayırımı göstermez.<sup>14,15</sup> Daha çok orta yaşlı kadın hastalarda gözlenir.<sup>3,14,16,17</sup> Kadın/ erkek oranı 4/5'dir.<sup>4,18,19</sup> Başlangıç yaşı 4 ile 7. dekadlar gibi geniş bir aralıkta bulunur.<sup>3,4</sup> Ancak hastalık pediatrik hastalar dahil her yaş grubunda görülebilir.<sup>9,14,15,20,21</sup>

## Patogenez

Olguların yarısının Japonya'dan bildirilmiş olması ve bu popülasyonda Sweet sendromunun HLABw-54 ile ilişkili olması immünogenetik köken düşündürmüştür.<sup>3,9,22,23</sup> Ancak, Avrupalı beyaz hastalarda HLA-Bw54 ile ilişki saptanmamıştır.<sup>3</sup> Yakın zamanda Sweet sendromlu bir olguda protrombin gen mutasyonu gösterilmiştir.<sup>24</sup> Sweet sendromunun bakteriyel veya viral enfeksiyöz (bakteriyel veya viral), ilaç veya tümöral antijenlere yönelik bir hipersensitivite reaksiyonu olduğu düşünülmektedir.<sup>1,4,6,7,9,12,25-28</sup> Son dönemlerde sendromun T-hücre bağımlı immün reaksiyon ile sürdürüldüğü görüşü ağırlık kazanmıştır.<sup>1,3,4,22,29</sup> Buna göre aktive lenfositlerden veya dermal dendritik hücrelerden anormal/ uygunsuz sitokin salınımı ve artan hemopoietik büyüme faktörleri sonucunda deri içine nötrofil göçü oluşmaktadır.<sup>4,9,11,27,29-37</sup> Nötrofil infiltrasyonu öncesinde veya onunla birlikte lenfositik infiltrasyon bulunabilmesi; serum G-CSF, IL-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-2, IL-3, IL-6, TNF- $\alpha$  ve IFN- $\alpha$  seviyelerinin yüksek olması; dokularda ICAM-1, VCAM-1 ve IL-8 ekspresyonunun artışı; lezyonların immünsupresif ajanlarla hızla rezolüsyonu da immün aktivasyon hipotezini destekleyen bulgulardır.<sup>4,5,31,33,38,39</sup> Salınan Th1 sitokinlerin ateş, artralji ve ağrıdan sorumlu oldukları düşünülmektedir.<sup>4,12,29,30-33,35,40</sup> Sweet sendromundaki artmış serum G-CSF düzeyleri ve nötrofil apoptozisinin invitro G-CSF ile inhibe olması nedeni ile G-CSF'in hastalık patogenezinde önemli bir rol oynadığı ve sendromun G-CSF seviyesini artıran hastalıklara eşlik edebileceği öne sürülmüştür.<sup>37,41</sup>

Antijen-antikor immün komplekslerinin de patogenezde önemli olabileceği rapor edilmiştir.<sup>1,7,15,18,26</sup> Lezyonların antijenlerin intradermal injeksiyonu ile oluşması tip II; sendromda artralji, üveit ve proteinüri gözlenebilmesi serum hastalığına benzer tip III immün reaksiyon düşündürmektedir.<sup>22,24</sup>

Nötrofillerdeki intrinsik kemotaktik, sitotoksik ve fagositik anormalliklerin de patogeneizde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür.<sup>9,18,20,26,30,42,43</sup> Sweet sendromunda IgG veya IgA ANCA pozitifliği gözlenebilmekte, ancak bunun bir epifenomen olduğu düşünülmektedir.<sup>15,44</sup> Özellikle malign hematolojik hastalıklara eşlik eden bazı olgularda matür nötrofillerin klonal oldukları gözlenmiştir.<sup>30,42,45</sup> Bu nötrofillerin deriye özgü tropizmi bulunduğu, ya da G-CSF gibi uyarılara daha duyarlı oldukları tahmin edilmektedir.<sup>30,42</sup>

## Klinik

Sweet sendromu grip benzeri bir prodromla başlayabilir.<sup>46</sup> Olgular dramatik olarak oldukça hasta görünürler.<sup>14,15</sup> Halsizlik ve baş ağrısı bulunabilir.<sup>14</sup> Ateş olguların % 90'ında bulunur ve deri lezyonlarından birkaç gün önce başlayabilir.<sup>14,15,19,47-49</sup>

Sweet sendromu birçok organ içine nötrofil infiltrasyonu ve aseptik nötrofilik apse oluşumu ile seyredebilir.<sup>9,15,50,51</sup> Deri ve mukoza dışında tutulabilen organlar arasında göz, eklem, kemik, akciğer, karaciğer, böbrek, kas, gastrointestinal sistem, dalak, pankreas, kardiyovasküler sistem, lenf bezleri, santral ve periferik sinir sistemi sayılabilir.<sup>3,9,25,27,39,51-55</sup> Sendromun bu kendi tutulumlarının, alta yatabilecek diğer hastalıklardan ayırt edilmesi gereklidir.

## Deri Tutulumu

Sweet sendromu klinik olarak hassas, sıklıkla ağrılı, kırmızı-mor renkli, keskin sınırlı, 0.5-20 cm çaplı, papül, plak ve nodüllerle karakterizedir.<sup>4,7,10,13,30,31,40,43,46,50,56,57</sup> Annüler ve arkuat konfigürasyonlar görülebilir.<sup>15,30,56</sup> Pseudoveziküller üst dermisteki yoğun ödeme ikincil, transparan görünümü, ancak palpasyon ile sert hissedilen lezyonlardır.<sup>5,14,15,19</sup> Nadir olarak hastalıkta püstüller, veziküller, büller, ekzematöz değişiklikler, ülserasyonlar ve kabuklanma gözlenebilir.<sup>3-5,7,16,22,30,31,39,56</sup> Aseptik subkutan apseler, eritema nodozum benzeri, eruptif ksantoma benzeri, eritema multiforme benzeri ve palmoplantar püstülozis benzeri lezyonlar tarif edilmiştir.<sup>14,15,34,43,51,56,58-61</sup> Tırnak altındaki lezyonlara bağlı proksimal subungual eritem de bildirilmiştir.<sup>62</sup> Lezyonlar sıklıkla baş-boyun, üst gövde, göğüs ön yüz ve üst ekstremitelerde gözlenirler.<sup>1,4,5,23,24,31,38,63,64</sup> Sıklıkla bilateral ve asimetric yerleşim gösterirler.<sup>22,65</sup> Nadir olarak alt ekstremiteler, el ve ayak tabanları da tutulabilir.<sup>16,22,39,43</sup> Palmoplantar bölgede hassas plaklar veya püstüller şeklinde ortaya çıkabilir.<sup>43,66</sup> Nadir olarak perioküler bölgede sikatrisli lezyonlarla seyrederek perioküler ödeme neden olabilir.<sup>67</sup>

## Mukozal Tutulum

Sweet sendromunda mukoza tutulumu nadirdir ve daha çok hematolojik hastalıkla ilişkili olgularda gözlenir.<sup>4,14,15,30,39</sup> Behçet hastalığına benzer oral aftlar ve genital ülserler görülebilir.<sup>19,27,58,68</sup> Tutulum grube püstüller veya tipik Sweet sendromu papülleri şeklinde de olabilir.<sup>53,68</sup> Dudaklar, dil, yanak ve damak mukozası etkilenebilir.<sup>65,69</sup> Dış kulak yolu ve timpanik membran tutulumu da bildirilmiştir.<sup>69</sup>

## Eklem Tutulumu

Poliartralji, miyalji ve seronegatif steril poliartrit olguların % 33-62'sinde gözlenebilir.<sup>3,10,18,23,32,36,38,39,51,57</sup>

Eklem tutulumu epizodik, asimetrik ve migratuar paternde büyük eklemleri etkiler.<sup>27,36</sup> Sweet sendromunda tekrarlayıcı tenosinovit de gözlenmiştir.<sup>27</sup>

## Göz Tutulumu

Sweet sendromunda göz tutulumu % 4-72 oranında görülür.<sup>11,13,25</sup> Konjunktivit, subkonjunktival kanama, ülseratif keratit, episklerit, iritis, üveit, sklerit, koroidit ve inflamatuvar glokom bulunabilir.<sup>9,11,13,15,18,23,25,39,51,58</sup> Tipik Sweet sendromu histopatolojisi gösteren limbus nodülü dahi bildirilmiştir.<sup>25,51</sup>

## Sinir Sistemi Tutulumu

Sweet sendromunda sinir sistemi tutulumu nadirdir.<sup>23,25</sup> Baş ağrısı, konvulziyonlar ve bilinç değişiklikleri gözlenebilir.<sup>23</sup> Polinöropati, benign tekrarlayıcı meningoensefalit, pareziler ve psikiyatrik değişiklikler bildirilmiştir.<sup>15,23,25,51</sup> Hastaların BOS'unda pleositoz, artmış nötrofil ve lenfosit sayısı ve artmış protein saptanabilir.<sup>1,23,51</sup>

## Diğer Organ Tutulumları

Akciğer tutulumu sonucunda pnömoni, pulmoner infiltratlar, nötrofilik alveolit, plevral efüzyon, BOOP (bronchiolitis obliterans organizing pneumonia) ve pulmoner apseler görülebilir.<sup>3,18,39,50,51,53</sup> Ana bronş dalları mukozasında tipik Sweet sendromu histopatolojisi gösteren püstüller de gözlenmiştir. Pulmoner tutulum respiratuvar distress sendromuna yol açabilir ve prognozu kötüdür.<sup>53</sup>

Sweet sendromunda böbrek tutulumu ile nefrit, proteinüri, hematüri, mezanjiokapiller glomerülonefrit ve renal yetmezlik; karaciğer tutulumu ile hepatit; kemik tutulumu ile steril osteomyelit ve osteolizis; kas tutulumu ile nötrofilik miyozit; kalp tutulumu ile nötrofilik miyokardit gözlenebilir.<sup>3,15,18,21,39,50,51</sup> Lenfadenopati son derece nadirdir.<sup>17,19</sup>

## Sistemik Birliktelikler

Sweet sendromu etyolojisinde hematolojik ve solid organ maligniteleri, infeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, gebelik, ilaçlar, kimyasal ajanlar, travma, radyasyon, kalp hastalıkları ve primer immün yetmezlik hastalıkları suçlanmıştır.<sup>1,4,6,9,16,20,35,39,58,59,63,70-74</sup> Olguların % 15'i parainflamatuvar, % 10-20'si paraneoplastik, % 2'si gebelikle ilişkili ve geri kalanı (yaklaşık % 70-80) idyopatik olarak kabul edilmektedir.<sup>3,4,9,11,22,60,64,71,75</sup> Bazı yayınlarda malignite ile ilişkili Sweet sendromu oranı % 40-56 kadar yüksek olarak verilmektedir.<sup>3,15,16</sup> Sweet sendromunun gerçekten ilişkili olduğu hastalıkların, tesadüfi birlikteliklerden ayırt edilmesi gereklidir.<sup>14</sup>

## İdyopatik (Klasik) Sweet Sendromu

Sweet sendromu olgularının çoğunluğunu oluşturan bu grupta kadın/ erkek oranı 1'den büyüktür.<sup>3</sup> İdyopatik kabul edilmesine rağmen, bu gruptaki hastaların % 75-90'ında lezyon oluşumundan 1-3 hafta öncesinde grip benzeri üst solunum yolu infeksiyonu öyküsü bulunur.<sup>3,5,7,9,19,20,24,25</sup>



## Parainflamatuar Sweet Sendromu

### İnfeksiyonlar

Sweet sendromu bakteriyel, viral, fungal ve riketsial infeksiyonlara eşlik edebilir.<sup>3,34,76</sup> En sık eşlik eden infeksiyon streptokokal pnömonidir.<sup>40</sup> Bunun dışında gastrointestinal sistem infeksiyonları, tonsillit, otit, kolesistit, pyelonefrit, subakut infektif endokardit, hepatit, vulvovajinit, pulmoner tüberküloz, skrofuloderma ve sistemik non-tüberküloz mikobakteriyel infeksiyonlar da bildirilmiştir.<sup>3,9,10,18,28,34,76,77</sup> Etken mikroorganizma olarak *Y. enterocolitica*, streptokok, *S. enteridis*, *E. coli*, *H. pylori*, stafilokok, enterokok, klamidya, *B. burgdorferi*, *M. leprae*, *M. tüberküloz*, non-tüberküloz atipik mikobakteriler (*M. chelonae*, *M. avium intracellulare complex*, *M. scrofulaceum*), HIV, CMV, HAV, HBV, HCV, *H. capsulatum* ve *T. gondii* suçlanmışlardır.<sup>1,3,5,12,17,26,28,33,34,76-81</sup>

### Otoimmün ve İnflamatuar Hastalıklar

Sendromun Crohn hastalığı, ülseratif kolit, Behçet hastalığı, piyoderma gangrenozum, eritema nodozum, sarkoidoz, romatoid artrit, Still hastalığı, ankiroz spondilit, SLE, ilaçla indüklenen lupus eritematozus, subakut kutanöz lupus eritematozus, dermatomyozit, Sjögren hastalığı, mikst konnektif doku hastalığı, soğuk ürtikeri, antifosfolipid antikor sendromu, rezidivan polikondrit, poliarteritis nodoza, Takayasu arteriti, Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, otoimmün hepatit ve pemfigus vulgaris ile birliktelikler bildirilmiştir.<sup>3,6,9,19,33,36,44,58,59,64,68,79,82-86</sup>

Olguların % 7'si inflammatuar barsak hastalıklarına eşlik eder.<sup>72</sup> Bu ilişkide ANCA'nın patolojik rolü olduğu ileri sürülmektedir.<sup>47,86</sup> Sendrom Crohn hastalığı ve ülseratif kolitin nadir bir ekstrakutanöz bulgusudur.<sup>19,47,86</sup> En sık ilişki Crohn hastalığı iledir.<sup>47</sup> Genellikle inflammatuar barsak hastalıkları ile aynı zamanda bazen de yıllar önce oluşur.<sup>19,87</sup> İnflamatuar barsak hastalıkları relapsı (aktif hastalık) sırasında da oluşur ve ekstrakutanöz tutulumu da sık görülür.<sup>47,51,86</sup> İnflamatuar barsak hastalıkları birlikteliği daha çok kadınları etkiler.<sup>19,47,86,87</sup> Bu hastalarda kolon, perianal bölge ve ekstraintestinal tutulum riski yüksektir.<sup>19,86,87</sup> Sendrom piyoderma gangrenozum ile overlap gösterebilir ve birçok otör her 2 hastalığın bir spektrum oluşturduğunu düşünmektedir.<sup>15,47,83,87</sup> Her iki hastalık da inflammatuar barsak hastalıkları ve miyeloproliferatif hastalıklara (özellikle AML) eşlik edebilmektedir.<sup>15,21,47,66,83,87,88</sup> Ayrıca piyoderma gangrenozum da G-CSF tedavisi ile oluşabilmektedir.<sup>15</sup>

Sendrom eritema nodozum ile aynı anda veya ardışık olarak görülebilir.<sup>14,15,27</sup> Eritema nodozum Behçet hastalığına, inflammatuar barsak hastalıklarına ve sarkoidoza eşlik edebilir.<sup>47,68</sup> Eritema nodozumun aksine Sweet sendromunun izole olarak bacakları tutması nadirdir.<sup>15</sup>

Sendrom Behçet hastalığına da eşlik edebilir.<sup>58</sup> Behçet hastalığında Sweet sendromu benzeri lezyonlar görülebilirken, Sweet sendromunda ise Behçet benzeri oral aftlar, eritema nodozum benzeri lezyonlar, genital ülserler, episklerit, konjunktivit, üveit ve paterji pozitifliği bulunabilir.<sup>7,58</sup>

Sweet sendromu sarkoidoza eşlik edebilir.<sup>12,59,61,7</sup> Genellikle mediastinal LAP bulunur.<sup>68</sup> Eritema nodozum

ve artrit de gözlenebilir.<sup>61</sup>

Sweet sendromu romatoid artrite eşlik edebilir.<sup>33,82</sup> Gerçekte romatoid nötrofilik dermatoz ve Sweet sendromunun aynı mı, farklı mı antiteler oldukları tartışmalıdır.<sup>82</sup>

Literatürde rezidivan polikondrite eşlik eden olgular da bulunmaktadır.<sup>7,64,85,89</sup> Genellikle rezidivan polikondrit tanısından sonra oluşmaktadır.<sup>89</sup> Her iki hastalıkta da eşlik eden parainflamatuar ve paraneoplastik hastalık olabileceğinden, Sweet sendromu rezidivan polikondrit ilişkisi henüz aydınlatılmış değildir.<sup>64,89</sup>

## Paraneoplastik Sweet Sendromu

Olguların % 60'ında aynı anda veya 1 yıl sonra malignite tanısı konur.<sup>3,17,22,74,75</sup> Sweet sendromu erken ortaya çıkan ve malignitenin tedavi edilebilir olduğu dönemde gözlenen bir bulgudur.<sup>3</sup> Ancak hastalarda Sweet sendromu oluşumu rekürrensini habercisi de olabilir.<sup>11,15,74</sup>

Malignite ile ilişkili olgularının genel özellikleri şunlardır:

Sıklıkla yaşlı hastalar etkilenir

Erkek/ kadın oranı 1 veya 1'den büyüktür

Öncesinde üst solunum yolu infeksiyonu hikayesi yoktur (prodrom bulunmaması)

Kutanöz, oral mukozal ve diğer ekstrakutanöz tutulumlar yaygın ve şiddetlidir

Deri lezyonları vezikülobülöz, ülseratif veya püstüler karakterdedir

Anemi ve trombositopeni vardır

Atipik histoloji (nötrofilden fakir) gösterebilir

Klasik sendroma nazaran daha kronik ve tekrarlayıcıdır

Malignitenin seyrine paralel seyir gösterir.<sup>5,9,11,15,17,21,30,50,52,71,74,75,88,90</sup>

Bunların dışında klasik olgularının aksine malignite ile ilişkili olgularda ateş ve nötrofil gözlenmeyebilir.<sup>8,9,12,14,31</sup> Histolojik olarak ise belirgin epidermal değişiklikler (ödem, nekroz, ülserasyon ve nötrofil ekzositozu), nötrofilden fakir infiltrat, dermiste lenfoid infiltrasyon ve lökositoklastik vaskülit bulunabilmesi ile klasik olgulardan farklılık gösterirler.<sup>3,8,21,31,71,88</sup>

Maligniteye eşlik eden olguların çoğu (% 85) hematolojik hastalıklara ikincildir. Bunların 1 / 2'sinde akut myelositik lösemi mevcuttur.<sup>9,11,30,31,40,50,52,71,73,75,90,91</sup> Bunun dışında Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfoma, myelodisplastik sendrom (MDS), kronik lenfositik lösemi, kronik myelositik lösemi, multipl myelom, kılı hücreli lösemi, idyopatik myelofibroz, agnogenik myeloid metaplazi, polisitemi rubra vera ve benign monoklonal gamapati de bulunabilir.<sup>11,18,21,52,71,92,93</sup>

Lösemi, Sweet sendromu tanısından önce veya sonra saptanabilir.<sup>90</sup> Sendrom, FAB klasifikasyonuna göre daha çok AML subtip 4 ve 5'te gözlenir.<sup>19,45,94</sup> Lösemili hastalarda lösemnin kendisine, verilen ilaca veya paraneoplastik fenomene ikincil olabilir.<sup>14</sup> Bu hastalarda sendromun aktif refrakter hastalık ve blastik transformasyon ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir.<sup>21,45,93</sup>

Sweet sendromu nadir olarak Hodgkin veya Non-Hodgkin lenfomaya eşlik edebilir.<sup>17,75</sup> Lezyonların kemoterapi ile iyileştiği, ancak lenfoma progresyonu ile tekrar oluştuğu gözlenmiştir.<sup>75</sup>

Sendrom myelodisplastik sendroma (MDS) eşlik edebilir.<sup>11,30,31,42,50,56,66,88</sup> Çoğu olguda lezyonlar MDS sonrası gelişir ve bu durum hastalığın akut lösemiye dönüşebileceğinin bir göstergesi olarak kabul edilir.<sup>31</sup> Sweet sendromu polisitemi rubra veraya eşlik edebilir. Lezyonlar genellikle polisitemi öncesinde gelişir. Bazı olgular zamanla myelofibroze veya myelöjen blast krizine dönüşmüştür.<sup>52</sup>

Maligniteye eşlik eden olgularının % 15'i solid tümörlerle ilişkilidir.<sup>73,91</sup> Bildirilen tümörlerin çoğu malign, bir kısmı ise benignidir.<sup>95</sup> Bu olguların % 42'sinde lezyonlar solid malignitenin tanılandırılmasından önce veya sonraki 1 ay içinde oluşmuştur.<sup>73</sup> En sık malignite genitoüriner sistem tümörleridir.<sup>9</sup> Prostat, testis, kolon, rektum, over, meme, rahim, serviks, vajina, tiroid ve akciğer kanseri, oral skuamöz hücreli karsinom, osteosarkom, feokromositom ve malign melanom sendrom ile ilişkilili olarak bildirilmiştir.<sup>18,19,49,53,54,65,73,74,95,96</sup>

### İyatrojenik (ilaçla veya aşılarla indüklenen) Sweet Sendromu

Sweet sendromu ilaçlara bağlı olarak da oluşabilir, ancak son derece nadirdir.<sup>4,32,39,97</sup> İlaçla ilişkili olgular % 5'den azdır ve daha çok kadınlarda görülür.<sup>15,98,99</sup> Lezyonlar ilaç verildikten birkaç gün sonra başlar ve ilaçların kesilmesi ile klasik sendromdan daha hızlı şekilde iyileşirler.<sup>97,98</sup>

İlaçla bağlı Sweet sendromunda ateş bulunabilir, ancak lökositoz ve nötrofil nadirdir.<sup>3,98</sup> Bunun bir nedeni bu reaksiyonların daha ziyade nötropenik hastalarda bildirilmesi olabilir.<sup>98</sup> Selekoksib, TMP-SMX, azatiyoprin, minosiklin, doksisisiklin, oksitetrasiklin, norfloksasin, klozapin, isotretinoin, all-trans-retinoik asit (ATRA), G-CSF, GM-CSF, nitrofurantoin, oral kontraseptifler (levonorgestrel/ ethinyl estradiol), indometazin, IFN- $\alpha$ , hidralazin, furozemid, diazepam, karbamazepin, imatinib mesilat, abacavir ve lityum etken ilaçlar arasında sayılabilir.<sup>3,4,6,9,14,15,18,27,30,32,39,40,47,49,65,70,79,80,93,97,98,100-102</sup> Bitkisel ilaçlar da sistemik veya topikal kullanım ile etken neden olabilirler (paprika veya arnica ekstresi).<sup>103</sup> İlaçla bağlı olguların çoğu izole raporlar şeklindedir.<sup>15</sup> Bunların içinde ATRA ve G-CSF en sık kullanılan ilaçlardır.<sup>15,55,98</sup>

ATRA, akut promyelositik lösemi tedavisinde anormal promyelositlerin matür granülositlere dönüşümünü uyarmak amacı ile kullanılır.<sup>39,55,98,99</sup> ATRA ile tedavi edilen lösemi hastalarında çok sayıda Sweet sendromu olgusu bildirilmiştir.<sup>46,98,99</sup> Sweet sendromu kemik iliği ve kanda matür nötrofillerin oluştuğu dönemde görülmektedir.<sup>55,98</sup>

G-CSF, granülositlerin üretimini, aktivasyonunu, matürasyonunu, kemotaksisini, fagositik aktivitesini ve oksidatif metabolizmasını artıran, nötrofil fonksiyonları için gerekli olan ve lösemi tedavisinde kullanılan hemopoietik bir büyüme faktörüdür.<sup>37,39,99</sup> İlaçla sekonder olguların yarısı ekzojen G-CSF ile oluşmuştur.<sup>14,39,55,97-99</sup> Bu reaksiyonların çoğu maligniteli veya HIV enfeksiyonu olan hastalarda görülmüştür.<sup>55,98</sup> Lezyon oluşumu ile periferik kanda matür nötrofillerin görülmesi ve nötrofil arasında yakın korelasyon bulunmaktadır.<sup>98,99</sup> Ancak G-CSF'e bağlı olgular nötropeni sırasında dahi oluşabilmektedir.<sup>15,101</sup>

Etyolojide pnömokok, BCG ve influenza aşılı da suçlanmışlardır.<sup>9,104</sup> Aşı ile indüklenen olgularda ateş ve ESR artışı belirginken, nötrofil nadir gözlenir.<sup>104</sup>

## Gebelikle İlişkili Sweet Sendromu

Sendromun gebelikle ilişkisinin tesadüfi olabileceği düşünülmektedir.<sup>47</sup> Gebelikle ilişkili olgular genelde 1 veya 2. trimesterde oluşur.<sup>3</sup> Sistemik bulgular gözlenmeyebilir.<sup>57</sup> Çoğu olgu spontan olarak düzelir. Fetal morbidite veya mortalite bildirilmemiştir.<sup>3</sup>

## Diğer

### Radyasyon

Literatürde malignite için radyoterapi verilen hastalarda radyoterapi portuna sınırlı olgular bulunmaktadır.<sup>22,63</sup> Oluşum hipotezleri arasında locus minoris resistentiae, izomorfik tahriş efekti (Koebner fenomeni) ve recall fenomeni (daha önceden bu bölgede oluşan kutanöz reaksiyonun geri çağırılması) yer alır.<sup>14,22</sup>

### Ultraviyole Işınları

SWS'nun güneş maruz deri bölgelerini etkilemesi (fotodağılım) veya fototoksik reaksiyon bölgelerinde görülmesi nedeniyle etyolojide solar radyasyon da suçlanmıştır.<sup>14,38,77</sup> Fotosensitivitenin Koebner reaksiyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir.<sup>22,38</sup>

### Fiziksel ve Kimyasal Travma

Lezyonlar travma bölgesine lokalize olabilir. Hastalıkta paterji ve Koebner pozitifliği gözlenebilir.<sup>14,15,58,60,73,94</sup> Her türlü cerrahi operasyon hastalığı tetikleyebilir veya alevlendirebilir.<sup>15,57,92</sup> Aşı sikatrislerine, cerrahi sikatrislere, biyopsi bölgelerine, kedi tırmıklarına, böcek ısırıklarına, allerjik kontakt dermatit bölgelerine, IV kateter bölgelerine veya injeksiyon bölgelerine sınırlı olgular bildirilmiştir.<sup>5,14,15,22,38</sup>

### Primer İmmün Yetmezlik Hastalıkları

Kronik granülomatöz hastalığa, Good sendromuna ve diğer primer immün yetmezlik hastalıklarına eşlik eden izole olgular bildirilmiştir.<sup>72,105</sup>

### Tanı Kriterleri

Tanıda Su ve Liu'nun modifiye kriterleri kullanılmaktadır.<sup>10,32,39,47,56,58,71,89,106-108</sup> Tanı için 2 majör ve 2 minör kriterin birlikte bulunması yeterlidir.<sup>9,53,58,59</sup>

#### 1. Majör Kriterler

- Hassas veya ağrılı, eritemli, mor, plak, nodül, püstül, vezikül veya büllerin akut başlangıcı
- Dermisteki infiltratta belirgin nötrofil hakimiyeti bulunması ve lökositoklastik vaskülitin bulunmaması

## 2. Minör Kriterler

- Ateş  $> 38^{\circ}C$
- Altta yatan hematolojik veya solid malignite, inflamatuvar hastalık, gebelik veya öncesinde üst solunum yolu veya gastrointestinal enfeksiyon veya aşılama öyküsü
- Kortikosteroidlere, potasyum iyodüre veya kolşisine mükemmel yanıt
- Aşağıdaki laboratuvar parametrelerinden en az üçü:  
Eritrosit sedimentasyon hızı  $> 20$  mm/ sa, CRP (+), lökositoz  $> 8000/mm^3$ , periferik yaymada nötrofiller  $> \% 70$

İlaçla indüklenen Sweet sendromu tanısı için 5 kriter pozitifliği gereklidir ve 1996'da Walker ve Cohen tarafından belirlenmiş olan ayrı tanı kriterleri kullanılmaktadır.<sup>32,47,89</sup>

- Ağrılı eritemli nodül ve plakların akut başlangıcı
- Histopatolojik olarak belirgin ve yoğun nötrofil infiltrasyonu bulunması, ancak lökositoklastik vaskülit bulunmaması
- Ateş  $> 38^{\circ}C$
- İlaç alımı ile klinik belirti ve bulgular arasında yakın ilişki gözlenmesi ya da oral provokasyon ile lezyonların tekrarlaması
- İlaç kesilmesi/ stoplanması veya sistemik steroid tedavisi sonrası lezyonların gerilemesi

## Histopatoloji

Histolojik olarak bir Grenz zonunun altında yoğun diffüz, bant tarzı veya perivasküler matür nötrofil infiltrasyonu gözlenir.<sup>1,6,7,9,15,17,19,38,39,52,56,63,78,82</sup> Nötrofil infiltrasyonu primer olarak papiller dermindedir, ancak retiküler dermise, hatta subkutan dokuya dek uzanabilir.<sup>9,22,59</sup> Nötrofillerin yanı sıra lenfosit, histiyosit ve eozinofil infiltrasyonu da bulunabilir.<sup>3,9,14,22,34</sup> Şiddetli dermal ödem, subepidermal bül oluşumuna yol açabilir.<sup>3,54</sup> Epidemiste ise hafif hiperkeratoz, akantoz, nötrofil ekzositozu, nötrofilik spongiotik veziküller ve subkorneal püstüller görülebilir.<sup>7,14,15,20,21</sup>

Lökositoklazi (karyorhesis) görülebilir.<sup>9,14,56,78</sup> Eritrosit ekstrasvazasyonu, vazodilatasyon, endotel hücre şişmesi ve endotel proliferasyonu gözlenebilir.<sup>9,22,31,78</sup> Ancak gerçek anlamı ile lökositoklastik vaskülit, damar hasarı veya damarlar etrafında fibrin depolanması bulunmaz.<sup>9,10,16,22,25,31,72,78,108</sup> Olguların %30'unda görülebilen vaskülitik değişikliklerin epifenomen (sekonder vaskülit) olduğu düşünülmektedir.<sup>3,47,69,109</sup> DJF incelemede damar duvarlarında Ig ve kompleman birikiminin bulunmaması primer vaskülit hipotezini çürütmektedir.<sup>15,69</sup>

Subkutan Sweet sendromu histolojik değişikliklerin tamamen veya kısmi olarak subkutan dokuyu tuttuğu varyanttır.<sup>14,15</sup> Nötrofilik lobüler pannikülit, eritema nodozum benzeri septal granülomatöz pannikülit veya mikst tip pannikülit görülebilir.<sup>14,66,78,110</sup>

AML'li hastalarda matür nötrofil infiltrasyonuna ek olarak immatür myeloid lösemik hücre infiltrasyonu (lösemi kutis) da bulunabilir.<sup>14,15,45,60,86,101</sup>

## Tanı ve Laboratuvar

Lezyonlara sıklıkla ateş ve lökositöz eşlik eder ki alternatif terminoloji olan akut febril nötrofilik dermatöz klinik ve laboratuvar tabloyu oldukça iyi tanımlamaktadır.<sup>4,13,31,38</sup> Ancak ateş, nötrofil ve artmış ESR'nin gözlenmediği klasik olgular da bulunmaktadır.<sup>12,15,39,43,74</sup> Bu nedenle tanı yalnızca klinik ve histolojik kriterlere göre konulabilir.<sup>74</sup>

Laboratuvar bulguları arasında artmış ESR en önemlisidir ve % 90 olguda gözlenir.<sup>3,15</sup> Olguların %80'inde BK sayısı > 8000, % 60'ında > 10000'dir. Anemi (% 54), normal nötrofil sayısı ve trombositopeni genellikle malignite ile ilişkilidir. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluklar (artmış transaminazlar ve ALP) görülebilir.<sup>3,10,12,92,111</sup>

Her olgu malignite açısından araştırılmalıdır.<sup>3,15,21</sup> Özellikle myeloproliferatif hastalıklarla ilişkili olgularda alttaki malignitenin saptanması için FDG PET taraması kullanılabilir.<sup>91</sup>

## Seyir

Sweet sendromu genellikle kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır, ancak kronik, tekrarlayıcı bir seyir gösterebilir.<sup>4,90</sup> Lezyonlar bir kaç hafta içinde spontan olarak iyileşebilir.<sup>9,14,19,38,57</sup> Klasik olgularda tekrarlama riski % 25–37'dir.<sup>3,9,10</sup> Hematolojik malignitelere eşlik eden lezyonlar daha kronik seyredir ve tekrarlama riski % 70'dir.<sup>9,30,31</sup> Hastaların yarısında rekürrens, daha önce gözlenen deri bölgelerini etkiler.<sup>15</sup>

Klasik Sweet sendromu spontan olarak veya tedavi ile sikatrissiz, hiperpigmentasyon bırakarak iyileşir.<sup>5,9,14,17,23</sup> Bazen şiddetli inflamasyon nedeniyle elastik doku kaybı ve akiz kutis laxa (Marshall sendromu) veya mid-dermal elastolizis oluşabilir.<sup>9,20,112,113</sup> Bu fenomenen  $\alpha 1$ -antitripsin eksikliği veya nötrofil elastazı sorumlu tutulmaktadır.<sup>112</sup>

## Tedavi

### Genel Öneriler

Klasik sendromda topikal, oral veya IV antibiyotikler etkili değildir.<sup>15,57</sup> Bazı olgular *S. aureus* ile sekonder olarak infekte olabilir ve antibiyotik tedavisi lezyonlarda hafif iyileşmeye yol açabilir.<sup>14,15</sup> Ancak ateş, lökositöz ve hassasiyet sadece antibiyoterapi ile gerilemez.<sup>14</sup>

Fotosensitif olgularda güneşten koruyucu krem kullanılması ve yaz aylarında güneşten kaçınılması önerilmektedir.<sup>38</sup> İlaçla ilişkili olgularda primer tedavi etken ilacın kesilmesidir.<sup>14,15,32,98</sup> Ek olarak oral steroidlerin kullanılması iyileşmeyi hızlandırır.<sup>15,98</sup> G-CSF ile ilişkili olgularda, nötropeni nedeniyle oral kortikosteroid tedavisi önerilmemektedir.<sup>32</sup>

Malignite ile ilişkili olgularda ise malignitenin tedavisi ve oral steroid tedavisi ile lezyonlar gerileyebilir.<sup>14,15,49</sup> Tonsilit, solid tümör ve kronik böbrek yetmezliği ile ilişkili olgular cerrahi tedavi ile iyileşebilir.<sup>14</sup>

## Birinci Basamak Tedavi

Tedavide PO kortikosteroid ilk seçenektir.<sup>1,4,10,31,63</sup> PO prednizon veya prednizolon 0.5–2 mg/ kg/ gün dozunda 2–4 hafta kullanılır ve doz yavaşça azaltılarak 6 hafta içinde tedavi sonlandırılır.<sup>1,3,10,14,20,25</sup> Tedaviye yanıt dramatiktir.<sup>1,9,18,56,71,90</sup> Halsizlik saatler içinde, ateş ve mukozal lezyonlar 2 günde ve deri lezyonları 1–4 hafta içinde iyileşir.<sup>1,3,9,10</sup> Bu tedavinin en önemli dezavantajı yan etkiler ve dozun azaltılması/ kesilmesi ile oluşan relapslardır.<sup>19,29,90</sup> Relapsları engellemek için bazen PO kortikosteroid 10–30 mg, günlük veya gün aşırı tedavisinin 2–3 ay sürdürülmesi gerekebilir.<sup>14,15</sup>

Dirençli olgularda 3–5 ardışık gün pulse IV metil prednizolon 1000 mg/ gün verilebilir.<sup>14</sup> Topikal veya intralezyonel steroidler sistemik tedaviye yardımcı olarak veya sınırlı lezyonlarda monoterapi olarak başarı sağlayabilirler.<sup>1,4,14,15,31,63</sup>

Potasyum iyodür en az oral steroidler kadar etkili bir tedavidir.<sup>3,8,20,114</sup> SWS rekürrenslerini önleyebilir.<sup>3</sup> Steroidlerin kontrendike olduğu durumlarda (infeksiyon, malignite) kullanılabilir veya PO kortikosteroid tedavisine eklenerek steroid dozu düşük tutulabilir.<sup>20,69,96</sup> Günde 3 kez 300 mg ile başlanır ve doz haftalık olarak artırılır.<sup>3,14,114</sup> İki haftalık tedavi yeterli olabilir.<sup>3</sup> Semptomlar 2 günde, deri lezyonları 1 haftada geriler.<sup>14,15</sup> Potasyum iyodürün immünmodülatör, antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri bulunmaktadır.<sup>8</sup> Nötrofil kemotaksisini ve oksidatif metabolizmasını inhibe eder.<sup>112</sup>

## İkinci Basamak Tedavi

Tedavide ikincil olarak kullanılabilen ilaçlar arasında kolşisin, indometazin, dapson, klofazimin, sülfapiridin, siklofosfamid, siklosporin, klorambusil, metotreksat, pentoksifilin, retinoidler (etretinat ve izotretinoin), metronidazol, doksisisiklin, IFN- $\alpha$ , aspirin, naproksen, talidomid ve topikal takrolimus yer almaktadır.<sup>5,9,10,18,23,29,31,35,40,59,90</sup>

Kolşisin yalnız başına veya oral steroidlerle birlikte etkili olabilir.<sup>3,10,14,90</sup> Steroidlerin kontrendike olduğu durumlarda monoterapi olarak kullanımı önerilmektedir.<sup>69</sup> Rekürrensleri engeller.<sup>14</sup> Kolşisin 1–1.5 mg/ kg/ gün dozunda 1–3 hafta kullanılabilir.<sup>10,14,15</sup> Deri ve mukoza lezyonları 2–5 günde geriler ve 1–2 haftada tam iyileşme oluşur.<sup>10,14</sup>

Non-steroid antiinflamatuvar ajanlar nötrofil kemotaksisini, migrasyonunu ve oksidatif metabolizmasını inhibe etmek suretiyle etkili olabilirler.<sup>29,115</sup> Indometazin özellikle infeksiyon ile ilişkili ya da artritlik tutulum ile seyreden olgularda PO kortikosteroidlere alternatif olarak kullanılabilir ve etkili bir ilaçtır.<sup>14,15,29,36</sup> Rekürrensleri önleyebilir.<sup>3</sup> Tedavi dozu 150 mg/ gün 1 hafta veya 100 mg/ gün 2 haftadır.<sup>3,14,115</sup> Ateş ve artralji 2 günde gerilerken, deri lezyonları 7–14 günde iyileşir.<sup>3,14,29</sup> Malignite ile ilişkili olgularda indometazin tek başına etkili olamayabilir.<sup>14</sup>

Dapson nötrofil kemotaksisini ve oksidatif metabolizmasını inhibe ederek etkili olabilir.<sup>8,83</sup> Yalnız başına veya oral steroidlerle birlikte 100–200 mg/ gün dozunda kullanılır.<sup>3,8,14</sup> Steroidlerin kontrendike olduğu durumlarda monoterapi olarak kullanımı önerilmektedir.<sup>96</sup>

Klofazimin tedavisi de tek başına veya oral steroidlerle birlikte kullanılabilir.<sup>14,74</sup> Günde 200 mg dozunda 1 hafta içinde iyileşme sağlar.<sup>3</sup> Etki mekanizması bilinmemekle birlikte antiinflamatuvar etkisi olduğu düşünülmektedir.<sup>74</sup>

Sweet sendromu siklofosamid tedavisine iyi yanıt verebilir.<sup>31</sup>

Siklosporin-A özellikle oküler komplikasyonları olan olgularda faydalı olabilir.<sup>13,67</sup> Dozu 2-10 mg/ kg/ gündür. Tedaviye 1 haftada yanıt alınabilir.<sup>3</sup>

Pentoksifilin 3 X 400 mg/ gün iki olguda tek başına kullanılmış ve başarısız bulunmuştur.<sup>14,15</sup> Etreinat nötrofil kemotaksisini inhibe etmek suretiyle etkili olabilir. PO kortikosteroidlerin kullanılmadığı bir primer immün yetmezlikli olguda 50 mg/ gün dozunda kullanılmış ve başarı sağlamıştır.<sup>92</sup> Metronidazol özellikle IBD ile ilişkili olgularda kullanılabilir.<sup>86</sup> Sinerjistik etkileri ve minimal toksisiteleri nedeniyle oral steroidlerle kombine edilmesi önerilmektedir.<sup>87</sup>

Tetrasiklin ve türevleri (doksisisiklin ve minosiklin) ile lezyonların iyileştigiğine ilişkin olgu raporları bulunmaktadır.<sup>4,8,116</sup> Bu ilaçların nötrofil kemotaksisini inhibe ettikleri iyi bilinmektedir.<sup>8,114</sup> Ancak rapor edilen olguların bazılarında alta yatan klamidya veya yersinia infeksiyonu bulunmaktadır.<sup>14</sup> Bu nedenle tetrasiklinlerin etkinlikleri antibakteriyel veya antiinflamatuvar mekanizmalara bağlı olabilir. Monot tedavi olarak tetrasiklinin etkinliği değişkendir.<sup>114</sup> Minosiklin 100 mg/ gün, doksisisiklin ise 2 X 100 mg/ gün dozunda 6-8 hafta kullanılabilir ve tedaviye 3-4 hafta içinde yanıt alınabilir.<sup>3,8</sup>

Salt siprofloksasin, metronidazol, penisilin V ve TMP-SMX tedavisi ile gerileyen olguların bazılarında alta yatan S. thymurium, streptokok, H. pylori, T. gondii infeksiyonları bulunmaktadır.<sup>14</sup>

Interferon- $\alpha$  Sweet sendromu tedavisinde intralezyonel veya sistemik monoterapi ajanı olarak kullanılabilir. Kısmi etkisi olabileceği bildirilmiştir.<sup>35</sup>

## Yeni Tedaviler

Standard tedaviye yanıt vermeyen hastalarda TNF- $\alpha$  modifiye edici ilaçların monoterapi olarak kullanılabilceği bildirilmektedir.<sup>89</sup> Ayrıca nötrofil apoptozisini artıran tedavilerin gelecekte Sweet sendromu tedavisinde kullanılabilceği umulmaktadır.<sup>37</sup>

Sweet sendromu konusunda hastaları bilgilendirmek ve destek sağlamak amacı ile web sitesinden faydalanılabilir.

## Kaynaklar

- 1- Tan E, Yosipovitch G, Giam YC, Tan SH. Bullous Sweet's syndrome associated with acute hepatitis B infection: a new association. Br J Dermatol 2000; 143: 914-916.
- 2- Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatosis. Br J Dermatol 1964; 76: 349-356.
- 3- Burral B. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). Dermatol Online J 1999; 5: 8.
- 4- 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: 558-562.



- 5- Lenk N, Akcaba S, Alli N. Akut febril nötrofilik dermatoz (Sweet sendromu). *TÜRKDERM* 1996; 30: 53-54.
- 6- Del Pozo J, Martinez W, Carro E, Arevalo MP, Rodriguez-Lozano J, Fonseca E. A case of Sweet's syndrome and pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 745-746.
- 7- Fujimoto N, Tajima S, Ishibaşi A, Ura-Ishikou A, Manaka I. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) in a patient with relapsing polychondritis. *Br J Dermatol* 1998; 139: 930-931.
- 8- Smith HR, Ashton RE, Beer TW, Theaker JM. Neutrophil-poor Sweet's syndrome with response to potassium iodide. *Br J Dermatol* 1998; 138: 555-556.
- 9- Parsapour K, Reep MD, Gohar K, Shah V, Church A, Shwayder TA. Familial Sweet's syndrome in 2 brothers, both seen in the first 2 weeks of life. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 132-138.
- 10- Maillard H, Leclech C, Peria P, Avenel-Audran M, Verret JL. Colchicine for Sweet syndrome. A study of 20 cases. *Br J Dermatol* 1999; 140: 545-546.
- 11- Salvador-Osuna C, Fernandez-Mosteirin N, Mayayo P, Delgado P, Giral M. Choroiditis as systemic manifestation of a Sweet's syndrome associated to myelodysplasia: a case report. *Haematologica*. 2002; 87: ECR07.
- 12- Baz K, Yazici AC, Kaya TI, İkizoglu G, Ulubaş B, Apa DD, Cinel L. Neutrophilic dermatosis of the hands (localized Sweet's syndrome) in association with chronic hepatitis C and sarcoidosis. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 377-379.
- 13- Nicolaidis A, Packles MR, Schutzer PJ, Weinberg JM. Iritis associated with Sweet's syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 352-353.
- 14- Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome revisited: a review of disease concepts. *Int J Dermatol* 2003; 42: 761-778.
- 15- Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome: a neutrophilic dermatosis classically associated with acute onset and fever. *Clin Dermatol* 2000; 18: 265-282.
- 16- Weenig RH, Bruce AJ, McEvoy MT, Gibson LE, Davis MD. Neutrophilic dermatosis of the hands: four new cases and review of the literature. *Int J Dermatol* 2004; 43: 95-102.
- 17- Lee DKL, Chan NN. A bulous rash and bilateral hilar lymphadenopathy. *Postgrad Med J* 1999; 75: 682-685.
- 18- Pharis DB, Cerenko D, Caughman SW. Sweet's syndrome in a patient with idiopathic progressive bilateral sensorineural hearing loss. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 932-935.
- 19- Vaz A, Kramer K, Kalish RA. Sweet's syndrome in association with Crohn's disease. *Postgrad Med J* 2000; 76: 713-714.
- 20- Prasad PV, Ambujam S, Priya K, Padma K, Rehana T. Sweet's syndrome in an infant—report of a rare case. *Int J Dermatol* 2002; 41: 928-930.
- 21- Hensley CD, Caughman SW. Neutrophilic dermatoses associated with hematologic disorders. *Clin Dermatol* 2000; 18: 355-367.
- 22- Vergara G, Vargas-Machuca I, Pastor MA, Farina MC, Martin L, Requena L. Localization of Sweet's syndrome in radiation-induced locus minoris resistentiae. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 907-909.
- 23- Nobeyama Y, Kamide R. Sweet's syndrome with neurologic manifestation: case report and literature review. *Int J Dermatol* 2003; 42: 438-443.
- 24- Tursen U, Bocekli E, Kaya TI, Dusmez D, İkizoglu G. Sweet's syndrome in a woman with a prothrombin gene (G20210A) mutation. *Int J Dermatol* 2002; 41: 596-597.
- 25- Kato T, Kunkata N, Taira H, Kobayashi N, Tanji K, Endo M. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) with nodular episcleritis and polyneuropathy. *Int J Dermatol* 2002; 41: 107-109.
- 26- Oskay T, Karademir A, Kutluay L. Sweet's syndrome associated with cytomegalovirus infection. *Int J Dermatol* 2004; 43: 57-59.
- 27- Brown AM, Davies MG, Hickling P. Recurrent tenosynovitis in Sweet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 1067-1069.
- 28- Brady RC, Morris J, Connelly BL, Boiko S. Sweet's syndrome as an initial manifestation of pediatric human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics* 1999; 104: 1142-1144.
- 29- Jeanfils S, Joly P, Young P, Le Carvaisier-Pieto C, Thomine E, Laurent P. Indomethacin treatment of eighteen patients with Sweet's syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 436-439.
- 30- Megarbane B, Bödeme C, Valensi F, Radford-Weiss I, Fraitag S ve ark. Association of acute neutrophilic dermatosis and myelodysplastic syndrome with (6; 9) chromosome translocation: a case report and review of the literature. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1322-1324.
- 31- Evans AV, Sabroe RA, Liddell K, Russell-Jones R. Lymphocytic infiltrates as a presenting feature of Sweet's syndrome with myelodysplasia and response to cyclophosphamide. *Br J Dermatol* 2002; 146: 1087-1090.
- 32- 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: 918-923.
- 33- Rubegni P, Marano MR, De Aloe G, Pianigiani E, Bilenchi R, Fimiani M. Sweet's syndrome and chlamydia pneumoniae infection. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 862-864.

- 34- Choonhakarn C, Chetchotisakd P, Jirattananapochai K, Mootsikapun P. Sweet's syndrome associated with non-tuberculous mycobacterial infection: a report of five cases. *Br J Dermatol* 1998; 139: 107-110.
- 35- Bianchi L, Masi M, Hagman JH, Piemonte P, Orlandi A. Systemic interferon-alpha treatment for idiopathic Sweet's syndrome. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24: 443-445.
- 36- Elinav H, Maly A, Ilan Y, Rubinow A, Naparstek Y, Amital H. The coexistence of Sweet's syndrome and Still's disease—is it merely a coincidence? *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 90-92.
- 37- Kawakami T, Ohashi S, Kawa Y, Takahama H, Ito M, Soma Y, Mizoguchi M. Elevated serum granulocyte colony-stimulating factor levels in patients with active phase of Sweet syndrome and patients with active Behcet disease: implication in neutrophil apoptosis dysfunction. *Arch Dermatol* 2004; 140: 570-574.
- 38- Belhadjali H, Marguery MC, Lamant L, Giordano-Labadie F, Bazex J. Photosensitivity in Sweet's syndrome: two cases that were photoinduced and photoaggravated. *Br J Dermatol* 2003; 149: 675-677.
- 39- Fye KH, Crowley E, Berger TG, LeBoit PE, Connolly MK. Celecoxib-induced Sweet's syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 300-302.
- 40- Abramovits W, Stevenson LC. Sweet's syndrome associated with staphylococcus aureus. *Int J Dermatol* 2004; 43: 938-941.
- 41- Zappasodi P, Corso A, del Forno C. Sweet's syndrome and myelodysplasia: two entities with a common pathogenetic mechanism? a case report. *Haematologica* 2000; 85: 868-869.
- 42- Megarbane B, Bödemeier C, Valensi F, Radford-Weiss I, Freitag S et al. Association of acute neutrophilic dermatosis and myelodysplastic syndrome with (6; 9) chromosome translocation: a case report and review of the literature. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1322-1324.
- 43- Sommer S, Wilkinson SM, Merchant WJ, Goulden V. Sweet's syndrome presenting as palmoplantar pustulosis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 332-334.
- 44- Ayoub N, Charuel JL, Diemert MC, Barete S, Andre M, Ferman JP ve ark. Antineutrophil cytoplasmic antibodies of IgA class in neutrophilic dermatoses with emphasis on erythema elevatum diutinum. *Arch Dermatol* 2004; 140: 931-936.
- 45- Vignon-Pennamen MD, Aractingi S. Sweet's syndrome and leukemia cutis: a common skin homing mechanism? *Dermatology* 2003; 206: 81-84.
- 46- Al-Saad K, Khanani MF, Naqvi A, Krafchik B, Grant R, Pappo A. Sweet syndrome developing during treatment with all-trans retinoic acid in a child with acute myelogenous leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 197-199.
- 47- Paoluzi OA, Crispino P, Amantea A, Pica R, Iacopini F, Consolazio A ve ark. Diffuse febrile dermatosis in a patient with active ulcerative colitis under treatment with steroids and azathioprine: a case of Sweet's syndrome. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 361-366.
- 48- Canninga-van Dijk MR, Sanders CJ, Verdonck LF, Fijnheer R, van den Tweel JG. Differential diagnosis of skin lesions after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Histopathology* 2003; 42: 313-330.
- 49- Paydas S, Sahin B, Zorludemir S. Sweet's syndrome accompanying leukaemia: seven cases and review of the literature. *Leuk Res* 2000; 24: 83-86.
- 50- Alberts WM. 72-year-old man with fever, skin lesions, and consolidation on chest radiograph. *Chest* 2000; 118: 861-862.
- 51- Vignon-Pennamen MD. The extracutaneous involvement in the neutrophilic dermatoses. *Clin Dermatol* 2000; 18: 339-347.
- 52- Wong GA, Guerin DM, Parslew R. Sweet's syndrome and polycythaemia rubra vera. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 296-298.
- 53- Thurnheer R, Stammberger U, Hallemariam S, Russi EW. Bronchial manifestations of acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). *Eur Respir J* 1998; 11: 978-980.
- 54- Joe EK. Sweet syndrome. *Dermatol Online J* 2003; 9: 28.
- 55- Paydas S, Yavuz S, Disel U, Sahin B, Canbolat T, Tuncer I. Vasculitis associated with all trans retinoic acid (ATRA) in a case with acute promyelocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 547-548.
- 56- Ahn SJ, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, Koh JK. Sweet's syndrome presenting with lesions resembling eruptive xanthoma. *Br J Dermatol* 2000; 143: 449-450.
- 57- Lack MD, Weingold DH. Photo quiz. Infected welding burns. *Am Fam Physician* 2003; 67: 1979-1980.
- 58- Parlak AH, Kavak A, Alper M, Tunc M. Behçet hastalığına eşlik eden Sweet sendromu olgusu mu? *TURKDERM* 2003; 37: 54-57.
- 59- Inanir I, Aktan S, Sanli B, Calli N. Akut febril nötrofilik dermatoz (Sweet sendromu) ve eritema nodosum. *T Klin Dermatol* 2000; 10: 101-103.
- 60- Morgan KW, Callen JP. Sweet's syndrome in acute myelogenous leukemia presenting as periorbital cellulitis with an infiltrate of leukemic cells. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 590-595.
- 61- Stuveling EM, Fedder G, Bruns HM, Vos H, Eggelmeijer F. The association of Sweet's syndrome with sarcoidosis. *Neth J Med* 2001; 59: 31-34.

- 62- Viseux V, Boulenger A, Jestin B, Plantin P. Transient subungual erythema in a patient with idiopathic Sweet's syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 554-555.
- 63- Dawe SA, Phillips R, Porter W, Francis NA, Bunker CB. Sweet's syndrome as a complication of radiotherapy for squamous carcinoma of the pharynx. *Br J Dermatol* 2003; 149: 884.
- 64- Astudillo L, Launay F, Lamant L, Sallier L, Bazex J, Couret B, Arlet-Suau E. Sweet's syndrome revealing relapsing polychondritis. *Int J Dermatol* 2004; 43: 720-722.
- 65- Aguilar-Bujanda D, Aguilar-Morales J, Bohn-Sarmiento U. Sweet's syndrome associated with norfloxacin in a prostate cancer patient. *Q J Med* 2004; 97: 55-56.
- 66- Chen HC, Kao WY, Chang DM, Gao HW, Lai WY, Lai JH. Neutrophilic panniculitis with myelodysplastic syndromes presenting as pustulosis: case report and review of the literature. *Am J Hematol* 2004; 76: 61-65.
- 67- Anwar S, Hassan S, Fern AI, Douglas WS, Mann B. Bilateral periocular swelling in Sweet's syndrome. *Eye* 2004; 18: 214-216.
- 68- Notani K, Kobayashi S, Kondoh K, Shindoh M, Ferguson MM, Fukuda H. A case of Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis) with palatal ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89: 477-479.
- 69- Saliba WR, Goldstein LH, Habib GS, Elias MS. Sweet's syndrome affecting the external auditory canal and tympanic membrane. *J Laryngol Otol* 2004; 118: 48-49.
- 70- Liu D, Seiter K, Mathews T, Madahar CJ, Ahmed T. Sweet's syndrome with CML cell infiltration of the skin in a patient with chronic-phase CML while taking imatinib mesylate. *Leuk Res* 2004; 28: 61-63.
- 71- Daoud MS, Lust JA, Kyle RA, Pittelkow MR. Monoclonal gammopathies and associated skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 507-535.
- 72- Lyon CC, Griffiths CE. Chronic granulomatous disease and acute neutrophilic dermatosis. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24: 368-371.
- 73- Tavadia SM, Smith G, Herd RM, Zuk RJ. Sweet's syndrome associated with oral squamous cell carcinoma and exhibiting the Koebner phenomenon. *Br J Dermatol* 1999; 141: 169-170.
- 74- Antony F, Holden CA. Sweet's syndrome in association with generalized granuloma annulare in a patient with previous breast carcinoma. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 668-670.
- 75- Gille J, Splieth K, Kaufmann R. Sweet's syndrome as initial presentation of diffuse large B-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 11-13.
- 76- Mahalsavariya P, Chaiprasert A, Manonukul J, Khemngern S. Scrofuloderma and Sweet syndrome. *Int J Dermatol* 2002; 41: 28-31.
- 77- Gould KP, Jones JD, Callen JP. Sweet's syndrome in a patient with enterococcal subacute bacterial endocarditis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 798-799.
- 78- Florez A, Sanchez-Aguilar D, Roson E, Prieto A, Van den Eyden A, Toribio J. Sweet's syndrome associated with Salmonella enteritidis infection. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24: 239-240.
- 79- Kalmus Y, Kovatz S, Shilo L, Ganem G, Shenkman L. Sweet's syndrome and subacute thyroiditis. *Postgrad Med J* 2000; 76: 229-230.
- 80- Del Giudice P, Vandenbos F, Perrin C, Bernard E, Marq L, Dellamonica P. Sweet's syndrome following abacavir therapy. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 474-475.
- 81- Chen HH, Hsiao CH, Chiu HC. Successive development of cutaneous polyarteritis nodosa, leucocytoclastic vasculitis and Sweet's syndrome in a patient with cervical lymphadenitis caused by *Mycobacterium fortuitum*. *Br J Dermatol* 2004; 151: 1096-1100.
- 82- Fay-Crosier F, Dayer JM, Chavaz P, Hauser C. Rheumatoid neutrophilic dermatitis/Sweet's syndrome in a patient with seronegative rheumatoid arthritis. *Dermatology* 2000; 201: 185-187.
- 83- Galaria NA, Junkins-Hopkins JM, Kligman D, James WD. Neutrophilic dermatosis of the dorsal hands: pustular vasculitis revisited. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 870-874.
- 84- Stransky L, Broshtilova V. Neutrophilic dermatosis of the dorsal hands elicited by thermal injury. *Contact Dermatitis* 2003; 49: 42.
- 85- Matzkies FG, Manger B, Schmitt-Haendle M, Nagel T, Kraetsch HG, Kalden JR, Schulze-Koops H. Severe septicaemia in a patient with polychondritis and Sweet's syndrome after initiation of treatment with infliximab. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 81-82.
- 86- Diaz-Peromingo JA, Garcia-Suarez F, Sanchez-Leira J, Saborido-Frojan J. Sweet's syndrome in a patient with acute ulcerative colitis: presentation of a case and review of the literature. *Yale J Biol Med* 2001; 74: 165-168.
- 87- Rappaport A, Shaked M, Landau M, Doley E. Sweet's syndrome in association with Crohn's disease: report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1526-1529.
- 88- Vazquez Garcia J, Almagro Sanchez M, Fonseca Capdevila E. Multiple neutrophilic dermatoses in myelodysplastic syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 398-401.

- 89- Cohen PR. Sweet's syndrome and relapsing pyodermitis: is their appearance in the same patient a coincidental occurrence or a bona fide association of these conditions? *Int J Dermatol* 2004; 43: 772-777.
- 90- Ritter S, George R, Serwatka LM, Elston DM. Long-term suppression of chronic Sweet's syndrome with colchicine. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 323-324.
- 91- Krug B, Sónet A, Pirson AS, Mahy N, Bosly A, Borghet TV. FDG PET utility in paraneoplastic sweet syndrome. *Clin Nucl Med* 2004; 29: 91-92.
- 92- Altomare G, Capella GL, Frigerio E. Sweet's syndrome in a patient with idiopathic myelofibrosis and thymoma-myasthenia gravis-immunodeficiency complex: efficacy of treatment with etretinate. *Haematologica* 1996; 81: 54-58.
- 93- Liu D, Seiter K, Mathews T, Madahar CJ, Ahmed T. Sweet's syndrome with CML cell infiltration of the skin in a patient with chronic-phase CML while taking imatinib mesylate. *Leuk Res* 2004; 28: 61-63.
- 94- Aractingi S, Mallet V, Pinquier L, Chosidow O, Vignon-Pennamen MD, Degos L ve ark. Neutrophilic dermatoses during granulocytopenia. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1141-1145.
- 95- Dereure O, Ehrard-Charra S, Guillon F, Baldet P, Guilhou JJ. Sweet's syndrome associated with pheochromocytoma. *Dermatology* 2004; 208: 175.
- 96- Culp L, Crowder S, Hatch S. A rare association of Sweet's syndrome with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 396-399.
- 97- Crowson AN, Brown TJ, Magro CM. Progress in the understanding of the pathology and pathogenesis of cutaneous drug eruptions: implications for management. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 407-428.
- 98- Roujeau JC. Neutrophilic drug eruptions. *Clin Dermatol* 2000; 18: 331-337.
- 99- Revuz J. New advances in severe adverse drug reactions. *Dermatol Clin* 2001; 19: 697-709.
- 100- Schonfeldt-Lecuona C, Connemann BJ. Sweet's syndrome and polyserositis with clozapine. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1947.
- 101- Kumar G, Bernstein JM, Walbel JS, Baumann MA. Sweet's syndrome associated with sargramostim (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) treatment. *Am J Hematol* 2004; 76: 283-285.
- 102- Agnew KL, Oliver GF. Neutrophilic fixed drug eruption. *Australas J Dermatol* 2001; 42: 200-202.
- 103- Mevorah B, Orion E, Matz H, Wolf R. Cutaneous side effects of alternative therapy. *Dermatol Ther* 2003; 16: 141-149.
- 104- Jovanovic M, Poljacki M, Vujanovic L, Duran V. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) after influenza vaccination. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 367-369.
- 105- Saliba WR, Habib GS, Goldstein LH, Elias MS. Sweet's syndrome after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 341-343.
- 106- Su WPD, Liu HNH. Diagnostic criteria for Sweet's syndrome. *Cutis* 1986; 37: 167-74.
- 107- Von den Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 535-556.
- 108- Hall AP, Goudge RJ, Ireton HJC, Burrell LM. Pustular vasculitis of the hands. *Aust J Dermatol* 1999; 40: 204-207.
- 109- LeBoit PE. Vasculitis: The true and the near-true. *Am J Dermatopathol* 2002; 24: 267-269.
- 110- Cohen PR. Skin lesions of Sweet syndrome and its dorsal hand variant contain vasculitis: an oxymoron or an epiphenomenon? *Arch Dermatol* 2002; 138: 400-403.
- 111- Sutra-Loubet C, Carlotti A, Guillemette J, Wallach D. Neutrophilic panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 280-285.
- 112- Hwang ST, Williams ML, McCalmont TH, Frieden IJ. Sweet syndrome leading to acquired cutis laxa (Marshall's syndrome) in an infant with  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1175-1177.
- 113- Lewis KG, Dill SW, Wilkel CS, Robinson-Bostom L. Mid-dermal elastolysis preceded by acute neutrophilic dermatosis. *J Cutan Pathol* 2004; 31: 72-76. 14. Sterling JB, Heymann WR. Potassium iodide in dermatology: a 19th century drug for the 21st century—uses, pharmacology, adverse effects, and contraindications. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 691-697.
- 115- Friedman ES, LaNatra N, Stiller MJ. NSAIDs in dermatologic therapy: review and preview. *J Cutan Med Surg* 2002; 6: 449-459.
- 116- Sadick NS. Antibiotics: unapproved uses or indications. *Clin Dermatol* 2000; 18: 11-16.

## LUPUS OVERLAP SENDROMU

Deniz Seçkin

Sistemik lupus eritematozus (SLE), günümüzde sifiliden daha büyük bir taklitçi olarak karşımıza çıkmaktadır. Dolayısıyla Sir William Osler'in zamanında sifiliz için söylediği şu cümlelerin bugün SLE için de geçerli olduğu söylenebilir:

"Sifiliz her hastalığı taklit eder. Bilinmesi gereken yegane hastalık budur. Bu hastalık bilinirse usta bir dermatolog, laringolog, oftalmolog olunur ve hastalıklara ustaca tanı konulabilir." <sup>1</sup>

SLE'nin diğer hastalıkları taklit etmesi Dr. Harvey tarafından da rapor edilmiş, araştırmacı kendi hastalarına hastalığın erken evrelerinde 24 farklı tanı konulduğunu bildirmiştir.<sup>2</sup>

Genellikle en sık olarak SLE'yi, diğer otoimmün bağ dokusu hastalıklarından ayırt etmekte güçlük yaşanmaktadır. Bu yazıda çok kısa olarak otoimmün bağ dokusu hastalıklarının özelliklerine değinildikten sonra sırasıyla 'overlap' bağ dokusu hastalıklarının tanımı, 'mixed' bağ dokusu hastalıkları, diğer lupus 'overlap' sendromları ve lupus eritematozus ile birliktelik gösteren hastalıklardan ve lupus overlap sendromlarının tedavisinden bahsedilecektir.

### Otoimmün Bağ Dokusu Hastalıkları

Bu grup hastalıkların tanı ve sınıflamasında uluslararası tanı kriterleri kullanılmaktadır. Bu kriterler içinde her hastalık için karakteristik olan klinik özelliklerin yanısıra, o hastalığa özgü otoantikörlerin de arasında yer aldığı laboratuvar bulguları bulunmaktadır (Tablo 1).<sup>3</sup>

Bununla birlikte, otoimmün bağ dokusu hastalıkları olan hastaların pek çoğunda erken dönemde klinik ve laboratuvar bulgular kesin tanı için yetersiz kalmaktadır.<sup>3,4</sup> Bu dönemdeki otoimmün bağ dokusu hastalıklarına 'ayırt edilemeyen' (undifferentiated) bağ dokusu hastalığı veya bağ dokusu hastalığının gelişim dönemi olarak adlandırılan araştırmacılar bulunmaktadır.<sup>3</sup> Bu dönemde hastalarda sıklıkla otoimmün hemolitik anemi, idyopatik trombositopenik purpura, Reynaud fenomeni ve Sjögren sendromu saptanabilmekte, kesin tanı ancak haftalar bazen de yıllar sonra konabilmektedir.<sup>3</sup>

Otoimmün bağ dokusu hastalıklarında gözlenen farklı klinik ve laboratuvar bulgularının bir kısmı göreceli özgül iken diğerleri göreceli özgül değildir (Tablo 2).<sup>3</sup> Bu nedenle bazen hastalarda benzer klinik ve serolojik bulgular izlenebilmektedir. Bir bağ dokusu hastalığına 'overlap' gösteren bağ dokusu hastalığı diyebilmek için iki veya fazla sayıda farklı otoimmün bağ dokusu hastalığı için tanı kriterlerinin bulunması gereklidir.<sup>3</sup> Çok sayıda hastayı kapsayan iki klinik çalışmada otoimmün bağ dokusu hastalığı olan hastaların % 25-33'ünde 'overlap'

saptanmıştır.<sup>5,6</sup> Bununla birlikte 'overlap' gösteren bağ dokusu hastalıklarını; bu durumun saptandığı hastalarda zaman içinde bir otoimmün bağ dokusu hastalığından diğerine dönüşümünün sık olması nedeniyle 'klasik' hastalığın tam gelişmemiş şekli olarak kabul etme eğiliminde olan araştırmacılar da bulunmaktadır.<sup>7</sup> Yine de bu grup hastalıklara doğru tanı koyabilmek, hastalıkların prognozunu saptamak ve etkin tedavi için 'overlap' gösteren hastalıkları bilmenin önemli olduğu vurgulanmaktadır.<sup>8</sup>

## SLE ve 'Overlap' Sendromları

Diğer otoimmün bağ dokusu hastalıklarından ayırımı en zor olduğu hastalık SLE'dir. Genellikle iyi bir öykü, ayrıntılı fizik muayene ve laboratuvar incelemeleri (Tam kan sayımı, ESR, ANA, RF, C3, biyokimya, VDRL, PTT, idrar tetkiki, akciğer grafisi, EKG, antikardiyolipin antikorları, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, anti-DNA, anti-Sm, anti-RNP, protein elektroforezi) ile klinik bulguları yerleşmiş bir SLE hastasına tanı koymak kolay iken, 'overlap' sendromlarında hastalığa diğer otoimmün bağ dokusu hastalıklarına ait bulgular eşlik eder.

## 'Mixed' Bağ Dokusu Hastalığı (MBDH)

Geçerliliği hala tartışmalı olan MBDH, ilk kez 1972 yılında Sharp ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır.<sup>9</sup> Bu sendromda tipik olarak SLE, sistemik skleroz, polimiyozit/ dermatomyozit veya romatoid artrit bulguları bir arada gözlenir.<sup>3,4,8</sup> Sharp, MBDH'nin farklı bir romatizmal hastalık olduğunu ve karakteristik olarak iyi bir prognoz gösterdiğini, hastalarda yüksek titrede benekli tipte ANA ve üridinden zengin U<sub>1</sub> küçük nükleer ribonükleoprotein (snRNP)'e karşı antikor saptanmasının MBDH'ni, diğer otoimmün bağ dokusu hastalıklarından ayırdığını öne sürmüştür.<sup>9</sup> Ancak diğer araştırmacılar, MKDH olan hastalarda diğer otoimmün bağ dokusu hastalıkları (SLE, romatoid artrit, sistemik skleroz)'na ait kriterlerin bulunması, özellikle steroid tedavisi alan hastalarda klinik seyir sırasında sendromu oluşturan hastalıklardan birinin diğerine dönüşümünün gözlenebilmesi, anti-U<sub>1</sub>snRNP antikorunun diğer otoimmün bağ dokusu hastalıklarında (örneğin SLE) da saptanabilmesi ve hastalarda her zaman iyi bir prognozun izlenmemesi nedeniyle; MBDH'nin farklı bir romatizmal hastalık olmadığını, muhtemelen SLE'nin veya sistemik sklerozun bir alt grubu olabileceğini düşünmektedirler.<sup>10,11</sup> Ancak MBDH'nda sıklıkla farklı otoimmün bağ dokusu hastalıklarının hafif semptomları birarada bulunur, genellikle MBDH'nin bileşenlerinin özgül semptomları (santral sinir sistemine ait bulgular, böbrek tutulumu ve proksimal skleroz gibi) gözlenmez. HLA-DR4 pozitifliğine sık rastlanır. Bu özellikler ise MBDH'nin gerçekten de farklı bir antite olduğuna işaret etmektedir.

MBDH'nin tanısı için farklı tanı kriterleri önerilmiştir. Bunlardan bir tanesi; Alarcón-Segovia ve Villareal'in 1987 yılında geliştirdiği kriterler (Tablo 3),<sup>12</sup> diğeri ise Sharp'ın güncelleştirdiği kriterlerdir.<sup>13</sup> MBDH için üçüncü tanı kriterleri ise Japonya Sağlık Bakanlığı'nın önerileri doğrultusunda geliştirilmiştir.<sup>14</sup> Önerilen bu tanı kriterlerinin hepsinin de duyarlılık ve özgüllükleri yüksektir. Ancak, Sharp'ın geliştirdiği kriterler çok karmaşıktır ve bu kriterlerin kullanımı zordur. Japonya Sağlık Bakanlığı'nın önerdiği tanı kriterleri ile ayrıntılı olarak semptom ve bulgu incelemesi yapmak mümkündür. Bu tanı kriterleri arasında kullanımı en basit olan Alarcón-Segovia ve Villareal'in geliştirdiği kriterlerdir .

MBDH'nin patogenezinde hastanın değişikliğe uğramış kendi antijenlerine karşı gelişen antikorların veya bu antijenler ile moleküler benzerlik gösteren değişik enfeksiyöz ajanların (CMV, EBV, retrovirus, E. coli gibi) rol

oynadığı düşünülmektedir.<sup>15</sup> Hastaların %100'ünde ANA'nın pozitif olduğu saptanmıştır. MBDH'nda karakteristik olarak saptanan anti-RNP antikorunun bu hastalığa özgül olmadığı gösterilmiştir.<sup>16</sup> Hastaların %80'inin kadın ve ortalama 37 yaşında olduğu bildirilmiştir.<sup>8</sup> Miyozit ve RF pozitifliği insidansı yüksektir. Çocuklarda daha sık nefrit, deformasyon yapan artrit, perikardit, miyokardit, pulmoner hipertansiyon ve santral sinir sistemi tutulumu gelişmesine bağlı olarak prognoz daha kötüdür.<sup>17</sup>

Deri bulguları MBDH'nda sık olarak izlenir. Hastaların % 85'inde saptanan Reynaud fenomeni hastalığın en belirgin özellikleri arasında yer alır. Ellerde bileği geçmeyen skleroderma sık görülür. Kutanöz lupus eritematozus benzeri değişiklikler hastaların %50'sinde saptanabilir. Alopesi, pigment değişiklikleri, telenjiektazi, kutanöz vaskülit, lupus bant testi pozitifliği ve tırnak kıvrımının kapilleroskopik incelemesinde kapillerlerde dilatasyon da izlenebilir.<sup>3,8</sup>

MBDH'nın kas ve eklem bulguları arasında; inflamatuvar artrit (hastaların büyük çoğunluğunda), eroziv artrit (%25-60), ellerde ödem (%45-88), 'sosis parmak' görünümü, kas enzimlerinde yükselme (% 50), EMG ve kas biyopsisinde SLE veya polimiyozit benzeri değişiklikler yer alır.<sup>3,8</sup>

Perikardit hastaların 1/3'ünde izlenir. Hem perikardit hem de miyokardit çocuklarda daha sık ortaya çıkar. Akciğer tutulumu hastaların % 80'inde saptanır ancak, çoğunlukla asemptomatiktir. Bununla birlikte, interstisyel fibrozis, plörezi, dispne, difüzyon kapasitesinde azalma da görülebilir. Akciğer tutulumunda sistemik sklerozun aksine steroid tedavisine iyi yanıt alınır. Akciğer tutulumu MBDH olan hastalarda pulmoner hipertansiyona yol açabilir. Pulmoner hipertansiyon MBDH'na bağlı ölüm nedenlerinin başında yer alır.<sup>3,8</sup> Özefagusta hipomotilite siktir, ancak disfaji her zaman görülmez. Hastalarda mezenterik vaskülitte birlikte sistemik sklerozdakine benzer bağırsak değişiklikleri izlenebilir.

Nörolojik değişiklikler hastaların %10-15'inde saptanır. Trigeminal nöropati en sık bulgudur. SLE'dekine benzer santral sistemi bulguları nadirdir. Hastalarda vasküler baş ağrısı ve aseptik menenjit de tanımlanmıştır.<sup>3,8</sup> Anemi ve lökopeni sık, trombositopeni nadir olarak izlenir. Antifosfolipid antikorlar 23 hastanın sadece ikisinde saptanmıştır.<sup>8</sup>

İmmün kompleks aracılı nefrit erişkin hastaların %10-40'ında, çocuk hastaların % 40'ında tanımlanmıştır. Nefrit erişkinlerde genellikle asemptomatik seyreder.<sup>8</sup>

SLE'ye benzer şekilde ölü doğum ve hastalıkta doğum sonrası alevlenme de bildirilmiştir.<sup>8</sup> Hastaların hemen hepsinde benekli tipte ANA ve anti-RNP antikorları pozitifdir. Anti-Sm antikorunun da pozitif olması durumunda olası tanı MBDH yerine SLE'dir. Hastalarda romatoid faktör ve anti-nDNA pozitifliği ile serum kompleman düzeylerinde düşme de saptanabilir.<sup>3,8</sup>

Pulmoner hipertansiyonun gelişmemesi durumunda prognoz iyidir. MBDH'nın yıllar içinde SLE, sistemik skleroz veya romatoid artrite dönüşebildiği bildirilmiştir.<sup>18,19</sup> Pulmoner hipertansiyon, solunum ve kalp yetmezliğine bağlı olarak hastaların %8-15'inde mortalite izlenmiştir.

## Romatoid Artrit ve SLE (Rhus)

Romatoid artrit ve SLE'nin pek çok klinik ve serolojik özelliği ortaktır. Bu durum 1950 ve 1960'lı yıllarda lupus eritematozus hücresinin izlendiği romatoid artritli yüzlerce olgunun yayınlanmasıyla fark edilmiştir. Romatoid artrit, özellikle ANA'nın pozitif olması ve eroziv artrit varlığında SLE'den kolaylıkla ayırt edilebilir. Ancak, ANA pozitif saptandığında ve eklem dışı tutulum olduğunda (serözit, Sjögren sendromu, subkutan nodüller, kutanöz vaskülit ve anemi gibi) bu hastalığın SLE'den ayrımı güçtür.<sup>8</sup> Romatoid artritte genellikle böbrek tutulumunun olmaması ayırıcı tanıda yardımcıdır. Klinik 'overlap' sık görülmekle birlikte, romatoid artrit ve SLE'nin gerçek birlikteliği çok nadir bir durumdur.<sup>8,20,21</sup> Sıklıkla karşılaşılan tablo SLE'li hastalarda menopoz sonrası dönemde subkutan nodüllerle birlikte deformasyonlu, eroziv romatoid artrit ortaya çıkmasıdır. Romatoid artrite genellikle subakut kutanöz lupus eritematozus eşlik eder.<sup>22</sup> Jüvenil romatoid artrit ve SLE birlikteliğinin varlığı jüvenil romatoid artritte ANA pozitifliği ve romatoid faktör negatifliğinin sık görülmesi nedeniyle tartışmalıdır.<sup>23</sup>

## Sistemik Skleroz ve SLE

Sistemik sklerozlu hastalarda sık ANA pozitifliğinin yanısıra, nadir de olsa lupus eritematozus hücresi, fosfolipid ve diğer nükleer antijenlere karşı gelişmiş antikolar saptanabilir. Antisentromer antikolar genellikle CREST sendromuna eşlik eder. Ancak SLE'li hastaların %5'inde de saptanabilir.<sup>24,27</sup> Sklerodermal hastalarda otoimmün hemolitik anemi, yüksek titrede anti-nDNA pozitifliği, lupus nefriti ve diskoid lupus eritematozus bildirilmiştir.<sup>8</sup> Her iki hastalığın da klinik seyir sırasında birbirine dönüşüm gösterdiği bildirilmiştir.<sup>28</sup> Morfea ve lineer skleroderma da SLE'ye eşlik edebilir.<sup>29,30</sup> İki hastalığın birlikteliği sklerodermal hastaların %1'inden azında görülen bir durumdur.

## Polimiyozit/Dermatomyozit ve SLE

SLE'li hastaların % 4-16'sında hastalığa polimiyozit eşlik eder. Bu 'overlap' sendromunun iyi bir klinik seyir gösterdiği belirtilse de bu durum tartışmalıdır.<sup>31</sup> Bu hastalarda anti-Jo-1 prevelansı azalmıştır. Ancak, anti-56 kDa nRNP antikolarının pozitifliği sıktır ve kas tutulumunun göstergesidir.<sup>32</sup>

## Sjögren Sendromu ve SLE

Sjögren sendromu gözyaşı ve tükürük bezleri ile vücuttaki diğer ekzokrin organları etkileyen kronik, inflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır. Ağız ve göz kuruluğu, kronik halsizlik ve artralji hastalığın en sık görülen bulgularıdır. Bu bulgular tek başına ortaya çıkabilirdiği gibi (primer Sjögren sendromu), başka bir romatizmal hastalığa da eşlik edebilir (sekonder Sjögren sendromu). Sendromun diğer bağ dokusu hastalıklarına çok sık eşlik etmesi nedeniyle bu birlikteliğin sekonder Sjögren sendromu olarak değil, 'overlap' sendromu olarak adlandırılması gerektiği belirtilmiştir.<sup>4</sup>

Sicca sendromu ise Sjögren sendromunun sadece ağız ve göz kuruluğu ile karakterli 'kısıtlı' formuna verilen isimdir. Başta romatoid artrit ve SLE olmak üzere diğer otoimmün hastalıklara sık olarak eşlik eder.<sup>4</sup> Lupus 'overlap' sendromlarının yanında, lupus eritematozus ile 'birliktelik' ve 'rastlantısal birliktelik' gösterdiği düşünülen hastalıklar Tablo 6 ve 7' de belirtilmiştir.<sup>4,8</sup>



## Tedavi

Lupus 'overlap' sendromu düşünülen hastalarda mutlaka tanı kriterleri aranmalı, tanı ve tedavi aşamalarında multidisipliner yaklaşım benimsenmelidir. Bu hastalıkların dinamik özellik gösterdiği unutulmamalı, hastalar periyodik olarak izlenmelidir.

Tedavide SLE ve skleroderma tedavisinde uygulanan ajanlar genellikle etkilidir. Standart bir tedavi yönteminden bahsetmek mümkün değildir. Tutulan organa ve hastalığın şiddetine göre kullanılan ajanlar değişir. Nadir görülmeleri nedeniyle bu grup hastalıkların tedavisinde kullanılan değişik ilaçların etkinliği kesin olarak bilinmemektedir.

Aspirin, steroid dışı antiinflamatuar ilaçlar, penisilamin ve kalsiyum kanal inhibitörleri sık olarak kullanılır. Sistemik tutulumda oral kortikosteroidler ve sitotoksik ajanlar seçilir. Organ hasarı arttıkça tedavinin başarısı düşer. Skleroderma benzeri tutulum olduğunda kortikosteroid tedavisine genellikle iyi yanıt alınamaz. İntravenöz gamaglobulin, fotoferez, plazmaferez, olog kemik iliği transplantasyonu, interferon, sistemik antibiyotikler ve pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılan prostasiklin henüz deneme aşamasında olan tedavi ajanlarıdır.

Tablo 1. Bağ Dokusu Hastalıklarının Karakteristik Özellikleri<sup>3</sup>

Romatoid artrit	Skleroderma
Romatoid faktör (+)	Reynaud fenomeni
Sabah sertliği	Skleroz (distal veya proksimal akral, göğüs, karın)
Simetrik eroziv artrit	ANA (+) (nükleolar)
Kemik çıkıntılar üzeri subkutan nodüller	Anti-SCI 70 (+)
SLE	Anti-sentromer (+)
Malar rash	Anormal tırnak kıvrımı
Fotosensitivite	Kapilleroskopi bulguları
Serozit	Polimiyozit/Dermatomyozit
Böbrek tutulumu	Heliotrope rash
Hematolojik bozukluklar	Proksimal kas güçsüzlüğü
Nörolojik bozukluklar	Kas enzimlerinde artış
ANA (+)	Kas biyopsisinde inflamasyon
Anti-DNA (+)	Anormal EMG bulguları
Anti-Sm (+)	Anti-Pm-1 (+)
Sjögren sendromu	Anti-Jo-1 (+)
Kuru göz	
Ağız kuruluğu	
Anormal Schirmer testi	
Anti-SSA ve anti-SSB (+)	

Tablo 2. Otoimmün Bağ Dokusu Hastalıklarında Saptanan Göreceli Özgül ve Özgül Olmayan Klinik ve Laboratuvar Bulguları<sup>1</sup>

Görece Özgül Klinik Bulgular	Görece Özgül Olmayan Klinik Bulgular
Artrit	Artralji
Miyozit	Miyalji
Reynaud fenomeni ve dijital ülserasyon	Ekstremitelerde benekli görünüm
Ekstremitte ve gövde derisinde sertleşme	Kaslarda duyarlılık
Malar rash	Fotosensitivite
Sabah sertliği	Halsizlik
	Hafif Reynaud fenomeni (ülsersiz)
Görece Özgül Laboratuvar Bulguları	Görece Özgül Olmayan Laboratuvar Bulguları
ANA (+) (periferal tipte)	ANA (+) (homojen tipte)
ANA (+) (nükleolar tipte)	ANA (+) (benekli tipte)
Anti-ds-DNA (+)	Anti-ss-DNA (+)
Anti-Sm (+)	Anti-SSA ve SSB (+)
Anti-SCI 70 (+)	Romatoid faktör (+)
Anti-sentromer (+)	ESR'de yükselme
Anti-PM-1 (+)	
Kas enzimlerinde yükselme (kas güçsüzlüğüne eşlik eden)	

Tablo 3. "Mixed" bağ Dokusu Hastalığı Tanı Kriterleri-1 (Alarcon-Segovia ve Villareal<sup>12</sup>)

<b>A. Serolojik kriter</b>
1. Anti-RNP $\geq$ 1:1600
<b>B. Klinik kriterler</b>
1. Ellerde ödem
2. Sinovit
3. Miyozit
4. Reynaud fenomeni
5. Akroskleroz

Tanı için serolojik kriterin yanısıra sinovit veya miyoziti içerecek şekilde en az 3 klinik kriter gereklidir.

Tablo 4. "Mixed" Bağ Dokusu Hastalığı Tanı Kriterleri-2 (Sharp<sup>13</sup>)

A. Majör kriterler	
1.	Miyozit (şiddetli)*
2.	Akciğer tutulumu*
	I. Diffüzyon kapasitesinde azalma (<%70)
	II. Pulmoner hipertansiyon
	III. Akciğer biyopsisinde proliferatif vasküler lezyonu
3.	Reynaud fenomeni veya özefagial hipomotilite*
4.	Ellerde ödem ve sklerodaktili
5.	Anti-RNA <sub>1</sub> ≥ 1:10000 ve anti-U1RNP (+) ve anti-Sm (-)
B. Minör kriterler	
1.	Alopesi
2.	Lökopeni
3.	Anemi
4.	Plevrit
5.	Perikardit
6.	Artrit
7.	Trigeminal nöropati
8.	Malar rash
9.	Trombositopeni
10.	Miyozit (hafif)
11.	Ellerde ödem

Tanı için en az 4 majör kriterin yanısıra anti-U<sub>1</sub>RNP antikor pozitifliği ve anti-Sm antikor negatifliği veya 2 majör (\*) ve 2 minör kriterin yanısıra anti-U<sub>1</sub>RNP antikor pozitifliği gereklidir.

Tablo 5. "Mixed" Bağ Dokusu Hastalığı Tanı Kriterleri-3 (Kasukawa ve ark.<sup>14</sup>)

<b>A. Sık semptomlar</b>
1. Reynaud fenomeni
2. Ellerde veya parmaklarda ödem
<b>B. Anti-snRNP (+)</b>
<b>C. "Mixed" bulgular</b>
1. SLE benzeri bulgular
a. Poliartrit
b. Lenfadenopati
c. Fasiyal eritem
d. Perikardit veya plevrit
e. Lökopeni veya trombositopeni
2. Sistemik skleroz benzeri bulgular
a. Sklerodaktili
b. Akciğerlerde fibrosiz veya restriktif değişiklikler veya diffüzyon kapasitesinde azalma
c. Özefasugta hipomotilite veya dilatasyon
3. Polimiyozit benzeri bulgular
a. Kas güçsüzlüğü
b. CPK'da yükselme
c. EMG'de miyojenik patern

Tanı için en az 1 sık semptom, anti-snRNP antikor pozitifliği ve en az 2 farklı hastalıkta 1 veya fazla "mixed" bulgu gereklidir.

Tablo 6. Lupus Eritematozus ile "Birliktelik" Gösteren Hastalıklar

Otoimmün tiroid hastalıkları
Otoimmün hepatit (Lupoid hepatit)
Primer bilier siroz
Pernisiyöz anemi
Multipl skleroz
Miyastenia gravis
İnsüline bağımlı DM
Pemfigus eritematozus (Senear-Usher sendromu)

Tablo 7. Lupus Eritematozus ile "Rastlantısal Birliktelik" Gösteren Hastalıklar

Dev hücreli arterit	Porfiri
Takayasu arteriti	Kronik granüloamatöz hastalık
Gut hastalığı	Lepra
Sekonder fibromiyalji	Tüberküloz
Dermatitis herpetiformis	Parvovirus B19 enfeksiyonu
Glutene duyarlı enteropati (Celiac sprue)	EBV enfeksiyonu
Sarkoidoz	AIDS
Amiloidoz	Hunter sendromu
Psoriasis	Osler-Weber-Rendu sendromu
Ankilozan spondilit	Amyotropik lateral skleroz
Reiter sendromu	Werner sendromu

## Kaynaklar

- 1- Ben RB, Bean WB. Sir William Osler: aphorisms from his bedside teachings and writings. Collected by R.B. Bean and edited by W.B. Bean. New York, Henry Schuman, 1950.
- 2- McGehee Harvey A, Shulman LE, Tumulty AP ve ark. Systemic lupus erythematosus: review of the literature and clinical analysis of 138 cases. *Medicine* 1954; 33: 291-437.
- 3- Mukerji B, Hardin JG. Undifferentiated, overlapping, and mixed connective tissue diseases. *Am J Med Sci* 1993; 305: 114-119.
- 4- Jury EC, D'Cruz D, Morrow WJW. Autoantibodies and overlap syndromes in autoimmune rheumatic disease. *J Clin Pathol* 2001; 54: 340-347.
- 5- Bencze G. Relationship of systemic lupus erythematosus (SLE) to rheumatoid arthritis (RA), discoid lupus erythematosus (DLE) and Sjögren's syndrome: a clinical study. *Acta Rheumatol Scand* 1970; 16: 191-196.
- 6- Wallace DJ, Dubois EL. Differential diagnosis. Dubois' Lupus Erythematosus'da. 3. Baskı. Philadelphia, Lea & Febiger, 1987; 470-487.
- 7- Talbott JH, Ferrandis RM. Collagen diseases, including systemic lupus erythematosus, polyarteritis, dermatomyositis, systemic scleroderma, and thrombotic thrombocytopenic purpura. New York, Grune & Stratton, 1956.
- 8- Wallace DJ. Differential diagnosis and disease associations. Dubois' Lupus Erythematosus'da. 5. Baskı. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997; 943-965.
- 9- Sharp GC, Irwin WS, Tan EM ve ark. Mixed connective tissue disease: an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 1972; 52: 148-159.
- 10- Black C, Isenberg D. Mixed connective tissue disease- goodbye to all that. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 348-349.
- 11- Nimelstein SH, Brody ST, McShane D ve ark. Mixed connective tissue disease: a subsequent evaluation of the original 25 patients. *Medicine* 1980; 59: 239-248.
- 12- Alarcón-Segovia D, Villareal M. Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue diseases. *Mixed Connective Tissue Diseases and Anti-nuclear Antibodies'de*. Eds. Kasukawa R, Sharp GC. Amsterdam, Elsevier, 1987; 33-40.
- 13- Sharp GC. Diagnostic criteria for classification of MCTD. *Mixed Connective Tissue Diseases and Anti-nuclear Antibodies'de*. Eds. Kasukawa R, Sharp GC. Amsterdam, Elsevier, 1987; 23-32.
- 14- Kasukawa R, Tojo T, Miyawaki S ve ark. Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. *Mixed Connective Tissue Diseases and Anti-nuclear Antibodies'de*. Eds. Kasukawa R, Sharp GC. Amsterdam, Elsevier, 1987; 41-47.
- 15- Kallenberg CG. Overlapping syndromes, undifferentiated connective tissue disease, and other fibrosing conditions. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7: 568-573.
- 16- Provost TT, Reichlin M. Antinuclear antibody-negative lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1981; 4: 84-89.

- 17- Singsen BH, Kornreich HK, Koster-King K ve ark. Mixed connective tissue disease in children. Proceedings of the conference on rheumatic diseases in childhood. *Athritis Rheum* 1977; 20 (Suppl 2): 355-360.
- 18- Nimeistein SH, Brody S, McShane D, Holman HR. Mixed connective tissue disease: subsequent evaluation of the 25 original patients. *Medicine* 1980; 59: 239-248.
- 19- de Clerck LS, Meijers KA, Cats A. Is MCTD a distinct entity? Comparison of clinical and laboratory findings in MCTD, SLE, PSS and RA patients. *Clin Rheumatol* 1989; 8: 29-36.
- 20- Satoh M, Yamagata H, Watanabe F ve ark. A case of long-standing classical rheumatoid arthritis complicated by serological and clinical characteristics of SLE. *Scand J Rheumatol* 1993; 22: 138-140.
- 21- Jawad ASM, Habib S. The definition for coexistent rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995; 4: 166-167.
- 22- Cohen S, Staszny P, Sontheimer RD. Concurrence of subacute cutaneous lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 421-425.
- 23- Rosenberg AM. The clinical associations of antinuclear antibodies in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1988; 49: 19-27.
- 24- Dubois EL, Chandor S, Friou GJ, Bischel M. Progressive systemic sclerosis (PSS) and localized scleroderma (morphea) with positive LE cell test and unusual systemic manifestations compatible with systemic lupus erythematosus (SLE): presentation of 14 cases including one set of identical twins, one with scleroderma and the other with SLE. Review of the literature. *Medicine* 1971; 50: 199-222.
- 25- Rowell NR, Tate GM. The lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 1987; 117 (Suppl 32): 13-14.
- 26- Bennett RM. Scleroderma overlap syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 185-198.
- 27- Wade P, Sack B, Schur PH. Anticentromere antibodies—clinical correlates. *J Rheumatol* 1988; 15: 1759-1763.
- 28- Roddi R, Riggio E, Gilbert PM ve ark. Progressive hemifacial atrophy in a patient with lupus erythematosus. *Plastic Reconstr Surg* 1994; 93: 1067-1072.
- 29- Umberto P, Winkelmann RK. Concurrent localized scleroderma and discoid lupus erythematosus. Cutaneous 'mixed' or 'overlap' syndrome. *Arch Dermatol* 1978; 114: 1473-1478.
- 30- Goldenstein-Schlainberg C, Rodrigues Pereira RM, Cossermelli W. Linear scleroderma and systemic lupus erythematosus (letter). *J Rheumatol* 1990; 17: 1427-1428.
- 31- Garton MJ, Isenberg DA. Clinical features of lupus myositis versus idiopathic myositis: a review of 30 cases. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 1067-1074.
- 32- Ioannou Y, Sultan S, Isenberg DA. Myositis overlap syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 1: 468-474.

# DİSKOİD LUPUS ERİTEMATOZUS BASAMAK TEDAVİSİ

Emel Fetil, Turna İlknur

Diskoid lupus eritematozus (DLE) tedavisine başlamadan önce hastalık tipinin doğru olarak belirlenmesi gerekir. Tedavi planı da hastalık tipine göre yapılmalıdır. Her hastada sistemik lupus eritematozus (SLE) ekarte edilmelidir. İlk olarak tüm hastaların bilgilendirilmesi önem taşır.<sup>1,2</sup> Genetik olarak eğilimi olan kişilerde çeşitli çevresel etkenlerle hastalık uyarılabilmektedirler. Uyarıcı etkenler arasında ultraviyole, ısı değişiklikleri, travma, tütün, ilaçlar, enfeksiyonlar ve hormonal etkenler yer alır.<sup>1,3-5</sup> En önemli çevresel etkenlerden biri olan ultraviyolenin hem yeni lezyon başlangıcına yol açabileceği hem de mevcut lezyonları şiddetlendirebileceği bildirilmektedir.<sup>5,6</sup> Uyarıcı olarak UVA'nın ve UVB'nin etkili olabileceği gösterilmiştir.<sup>4,5</sup> Ayrıca görünür ışın, kızıl ötesi ışınlar ve fluoresans ışığı uyarıcı etkenler arasındadır.<sup>1,2</sup> Lokal travma (Koebner) ile lezyon gelişimi önemlidir. Deri yanıkları da bu şekilde lezyon oluşumuna yol açabilir.<sup>1,5</sup> Sigara içenlerde DLE sıklığında artış olduğu bildirilmiştir.<sup>1,4</sup> Ayrıca hastalık da daha şiddetli olmaktadır.<sup>2,7</sup> DLE'yi uyarıcı ilaçlar arasında hidroklorotiazid, griseofulvin, oral kontraseptifler sayılabilmektedir.<sup>4,5</sup> Hastalığın başlatılmasında özellikle virüsler olmak üzere enfeksiyonların rolü olduğu da bildirilmektedir.<sup>4</sup>

Günörtüleri koruyucu olarak tedavinin temel taşıdır.<sup>2,3,7</sup> Hastalara yüksek UVA ve UVB koruma faktörlü, suya dirençli günörtüleri kullanmaları tavsiye edilmelidir. Ayrıca direkt güneş ışığından sakınmaları, sıkı dokunan kumaştan giysi giymeleri, geniş kenarlı şapka takmaları da önerilir. Gerekirse ev ve otomobil camlarına UV bloke edici film koyulabilir.<sup>1,2,4,6,7</sup> Hastaların fotosensitizan ilaçlardan sakınmaları da önerilmelidir.<sup>4</sup> Antimalarial tedavi ise hastanın UV'ye toleransını arttırmaktadır.<sup>1</sup>

## Yerel Tedavi

Tedavide öncelikle yerel ajanlar tercih edilmelidir. Sistemik ajanlar ise hastalık inatçı olduğunda veya sistemik aktivite eklendiğinde kullanılmalıdır.<sup>4</sup> DLE tedavisinin amacı hastanın lezyonlarını düzeltip sikatris, atrofi ve pigment bozukluklarının gelişmesini önlemektir.<sup>2,7</sup>

En etkili ve güvenli ajanlar arasında yerel kortikosteroidler vardır.<sup>1</sup> Bu konuda randomize, plasebo kontrollü çalışmalar mevcuttur.<sup>2</sup> Kortikosteroidler aktif lezyonlarda kullanılmalı ve gücüne göre uygun olan tercih edilmelidir.<sup>1,8</sup> DLE'de sıklıkla güçlü kortikosteroidlerin kullanımı gerekir. Yüz bölgesinde de güçlü olanların kullanımını öneren görüşler yanında tedaviye orta güçlü kortikosteroidlerle başlayıp dirençli lezyonlarda güçlü olanlara geçişi öneren görüşler de vardır.<sup>1,3</sup> Yerel kortikosteroidin lezyonun bulunduğu bölgeye ve lezyon tipine göre seçilmesinin uygun olduğu da bildirilmiştir. Buna göre de yüz bölgesinde hafif ve orta güçlüler, gövde ve kollarda orta güçlü, palmoplantar bölgelerle hipertrofik lezyonlarda çok güçlü olanların kullanımı önerilmektedir.<sup>2,7</sup> Atrofi veya telenjiektazi gibi yerel komplikasyonların gelişmesini azaltmak için 2 hafta uygulama 2 hafta ara verme şeklindeki aralıklı tedavi formu da önerilmektedir. DLE lezyonlarında betametazon

dipropionat % 0.05 ve klobetazol propionat % 0.05 'in en etkili ajanlar olduğu bildirilmiştir.<sup>1,4</sup> Yerel kortikosteroidler tek başlarına uygun iyileşmeyi sağlayamayabilirler ya da iyileşme olsa da tedavi kesilince tekrarlamalar olabilir. Fakat, özellikle ufak lezyonlar, aralıklı tedavilerle kontrol edilebilir.<sup>1</sup> Kronik lezyonlarda kortikosteroidlerin oklüzyon şeklinde, ilaç içeren bantlarla veya intralezyonel enjeksiyonla uygulanması gerekebilir. Oklüzyon ile etkinlik artarken yan etki riski de artmaktadır.<sup>1,4</sup> Jansen ve ark. DLE olan 59 hastada % 0.025 fluosinolon asetonid'i ovarak veya oklüzyon ile kullanmışlar, tedavinin 43 hastada etkili olduğunu, 11 hastada sistemik antimalarial veya kortikosteroid eklenerek cevap alındığını, 5 hastada ise cevap alınmadığını bildirmişlerdir.<sup>9</sup> Reymann DLE olan 78 hastada % 0.1 betametazon 17-valerat kullanmış ve 68 hastada etkili olduğunu bildirmiştir.<sup>10</sup> Gerekirse yerel kortikosteroidlerin antimalarial ajanlarla birlikte verilmesinin de çok etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>1</sup> Dirençli veya hiperkeratotik lezyonlarda intralezyoner uygulamaların yararlı olduğu gösterilmiştir.<sup>1,2,7</sup> En yaygın kullanılan ajan triamsinolondur. Triamsinolon diasetat % 1.25-2.5 veya triamsinolon asetonid % 1-2.5 uygulanabilmektedir. Oluşabilen akut ödem 24 saatte geçmektedir. Ayrıca birkaç ayda gerileyen pseudoatrofi ya da kutan ve subkutan atrofi olabilir.<sup>1,4</sup> Yapılan bir çalışmada DLE olan 28 hastaya intralezyonel triamsinolon uygulanmış, tedavi sonrası 13 hastada lezyonların tamamen kaybolduğu, 13 hastada iyileşme olduğu, 2 hastada ise cevap alınmadığı bildirilmiştir. Triamsinolon asetonid mukoza lezyonlarında da kullanılmıştır. Fakat mukozada sistemik antimalarial ajanların daha etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>1</sup>

Intralezyonel klorokin ve kinakrin ile iyi cevap alınsa da yan etkileri nedeni ile kullanılmamaktadır.<sup>1,6</sup> İntralezyonel interferon alfa inatçı DLE lezyonlarında etkili bulunmuştur.<sup>11</sup> Yerel retinoidler (tretinoin, tazaroten) özellikle hipertrofik lezyonlarda etkili bulunmuştur.<sup>2,7,11</sup> Ayrıca yerel 5-fluorourasil, nitrojen mustard ile intralezyonel altın tedavisi dışında yerel olarak takrolimus, pimekrolimus ve imikimod da DLE lezyonlarında kullanılmıştır.<sup>1,2,6</sup>

## Sistemik Tedavi

Mevcut lezyonlar yerel tedavi ile kontrol altına alınamazsa sistemik tedavi endikasyonu vardır.<sup>2</sup> DLE'de sıklıkla immünsupresif olmayan sistemik ajanlar tercih edilmektedir.<sup>4</sup>

DLE'de kullanılan sistemik ajanlar arasında ilk sırayı standart tedavi olan antimalarial ilaçlar almaktadır.<sup>2,4,6</sup> Yerel tedaviden yararlanamamış olan hastaların ortalama % 75'inin antimalarial ajanlara cevap verdiği bildirilmektedir.<sup>4,6</sup> Sigara içenlerde antimalariallerin etkisi azalmaktadır.<sup>2,6,7</sup> Antimalarial ajanlar tek veya kombine şekilde kullanılabilir.<sup>4</sup> Sıklıkla hidroksiklorokin veya klorokin tercih edilmektedir.<sup>3</sup> Hidroksiklorokinin başlangıçta (ilk 6-8 hafta) 400 mg/gün verilip, uygun cevap alındığında 200 mg/gün doza inilmesi ve tekrarlama ihtimalini azaltmak için en az bir yıl tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Cevap sıklıkla 2-3 ayda başlar. Eğer ortalama 8-12 haftada cevap alınamazsa 100 mg/gün kinakrin ilave edilebilmektedir. Kinakrin retinopati oluşturmadığı için retinopati riskini arttırmamaktadır. Ortalama 4-6 haftada yine cevap alınamazsa hidroksiklorokin yerine 250 mg/gün klorokin başlanabilmektedir. Hidroksiklorokin ve klorokin retinal toksisite riskini arttıracığı için birlikte kullanılmamalıdır.<sup>4,6,7</sup> En önemli yan etki olan retinal toksisite için kümülatif dozdan çok, günlük yüksek doz alımı önemlidir.<sup>3</sup> Bu nedenle hidroksiklorokin için 6.5 mg/kg, klorokin için 4 mg/kg günlük dozlar aşılmalıdır.<sup>3,4</sup> Hastalara tedavi öncesi göz muayenesi yapılmalı ve hastalar 3-6 ayda bir kontrol edilmelidir.<sup>3</sup> Hidroksiklorokin ve klorokin tedavisi öncesi kan sayımı ile karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yapılmalı ve 4-6 ayda bir tekrarlanmalıdır. Kinakrin kullanıldığında ise hematolojik toksisite daha sıkı takip edilmelidir. Akut hemoliz riskini azaltmak için ise tedavi öncesi glukoz 6 fosfat dehidrogenaz aktivitesi ölçülmelidir.<sup>4</sup> Yapılan



bir çalışmada DLE olan 34 hastada hidroksiklorokin tedavisi sonrasında 9 hastada mükemmel cevap, 15 hastada çok iyi cevap, 6 hastada iyi cevap, 3 hastada orta derecede cevap, 1 hastada ise kötü sonuç alındığı bildirilmiştir.<sup>12</sup> Oral retinoidlerden isotretinoin ve asitretin yaygın DLE'de ve özellikle hipertrofik ve palmoplantar lezyonlarda yararlıdır.<sup>2,3,7,8,11</sup> Isotretinoin 0.5–2 mg/kg dozda, asitretin 20–50 mg/gün dozda kullanılabilir. Yan etkilerinin takip edilmesi önemlidir. Genelde idame doz kullanılmazsa tekrarlamaların sık olduğu bildirilmektedir.<sup>2,4,6,11</sup> Ruzicka ve ark. DLE olan 14 hastada asitretin tedavisi uygulamışlar ve 9 hastada tam düzelmeye, 5 hastada ise kısmi düzelmeye saptamışlardır.<sup>13</sup> Yine Ruzicka ve ark. randomize çift kör bir çalışmada DLE olan 58 hastada 8 hafta hidroksiklorokin (400 mg/gün) ve asitretin (50 mg/gün) uygulamışlar, sonuç olarak da hidroksiklorokin grubunda % 50 oranında, asitretin grubunda ise % 46 oranında iyileşme saptamışlardır. Ayrıca retinoid grubunda daha fazla yan etki gözlemlendiğini bildirmişlerdir.<sup>14</sup>

Dapson yaygın DLE'de ve bazı dirençli olgularda etkili olabilmektedir. Doz 25 mg (2x1) başlanıp 200–300 mg/gün şeklinde devam edilebilir.<sup>3,4,6,11</sup> Sıklıkla büllöz tipte kullanılmaktadır.<sup>2,8</sup> Hastalar toksik etkiler açısından dikkatle izlenmeli, düzenli kan sayımı yapılmalı ve özellikle tedavi öncesi glukoz 6 fosfat dehidrogenaz aktivitesi ölçülmelidir.<sup>6</sup> Yapılan bir çalışmada DLE olan 33 hastada dapson tedavisi sonrası 8 hastada mükemmel cevap, 8 hastada iyi cevap alındığı, 17 hastanın ise yanıtı olmadığı bildirilmiştir.<sup>15</sup> Coburn ve Shuster ise dapson ile DLE olan 11 hastadan 9'unun iyileştiğini bildirmişlerdir.<sup>11</sup>

Talidomid diğer tedavilere dirençli olgularda etkili olabilmektedir. Özellikle mukoza ve saçlı deri tutulumunda etkilidir. Fakat ilaç kesilince tekrarlama olur. Toksik etkileri ve özellikle şiddetli teratojenik etki açısından dikkatli olunmalıdır.<sup>3,4,6,11</sup> Knop ve ark. antimalarial tedaviye dirençli 60 DLE hastasında talidomid kullanmış, 2 yılda % 90 oranında gerileme saptamakla beraber ilaç kesilince % 71 oranında tekrarlama gözlemişlerdir.<sup>16</sup> Kyriakis ve ark. ise talidomid kullandıkları kronik DLE olan 22 hastadan %54.5'inde tam, %22.7'sinde kısmi cevap almışlardır.<sup>17</sup>

İnatçı DLE olgularında klofazimin ve altın (auranofin) da etkili olabilmektedir.<sup>2,4,6</sup> Fakat altın'ın SLE'yi alevlendirebileceği bildirilmektedir. Krivanek ve ark. 3 ay klofazimin tedavisi ile DLE olan 9 hastada iyileşme saptamışlardır. Ancak yaptıkları başka bir çalışmada ise sadece erken dönem lezyonlarında ilacı etkili bulmuşlardır. Dubois ve ark. ise klofazimin kullandıkları 8 hastada cevap alamamışlardır.<sup>11</sup> Dalziel ve ark. DLE olan 23 hastaya altın tedavisi uygulamış, sonuçta 19 hastada belirgin iyilik tespit etmişlerdir.<sup>18</sup> DLE tedavisinde sistemik kortikosteroid kullanımından kaçınılması gerektiği bildirilmektedir.<sup>3,4,6</sup> Azatiyoprin, metotreksat, siklofosamid gibi ajanların sadece diğer tedavilere dirençli inatçı olgularda kullanıldığı bildirilmiştir.<sup>2,6</sup> DLE tedavisinde kullanılan diğer sistemik ajanlar arasında sulfasalazin, fenitoin, danazol, dehidroepiandrosteron, beta karoten, vitamin E, vitamin B12, bizmut, interferon alfa, mikofenolat mofetil, sitozin arabinozid, siklosporin, yüksek doz IV gama globulin, CD4 T hücre azaltan monoklonal antikor, fototerapi (UVA1) ve fotoferez sayılmaktadır.<sup>2,4,6-8,11,19</sup> Sulfasalazin fotosensitizan da olduğundan sadece inatçı olgularda kullanılmalıdır.<sup>8</sup> Sulfasalazinin SLE'yi şiddetlendirdiği bildirilmiştir.<sup>11</sup> Delaporte ve ark. DLE olan 11 hastada uyguladıkları sulfasalazin tedavisi sonrasında 7 hastada iyileşme, bir hastada kısmi iyileşme saptamış, 3 hastada ise cevap alamamışlardır.<sup>8</sup> Rodriguez Castellanos ve ark. DLE olan 93 hastada fenitoin kullanmış ve tedavi %90 oranında etkili bulunmuştur. Fakat hastaların 1/3'ünde tekrarlama saptanmıştır.<sup>20</sup> DLE'de sıklıkla immünsupresif olmayan sistemik tedavilerin tercih edilmesi önerilmektedir.<sup>4</sup>

Tedaviye dirençli DLE olgularında rahatsız edici görünüm nedeni ile öncelikle kozmetik kamuflej uygulamalarının önerilmesi önem taşımaktadır.<sup>4,6,7</sup> Cerrahi tedavi yöntemleri arasında eksizyon dışında kriyoterapi, dermabrazyon ve lazer uygulamaları vardır. Alopesi olduğunda ve aktif dönem geçtiğinde saç nakli yapılabilir.<sup>3,4,21</sup> Cerrahi uygulamalarda travma (Koebner) ile hastalıkta şiddetlenme olabilmektedir.<sup>2,4</sup>

Hastalarda SLE belirtileri açısından izlem yapılması önemlidir.<sup>3</sup> Hastalıkta spontan remisyonlar olabileceği gibi eski inaktif lezyon alanlarında tekrarlamalar olabilir. Tedavi kesildiğinde lezyonlarda artış olabileceğinden ilaçların yavaş kesilmesi önerilmektedir. Seyrek olarak kronik lezyonlar üzerinde skuamöz hücreli karsinom gelişimi olabilir.<sup>4</sup>

DLE tedavisi ile ilgili çift kör, plasebo kontrollü çalışmalar az sayıdadır.<sup>2</sup> Basamak tedavilerinde (Tablo 1, Tablo 2, Tablo 3) sıklıkla ilk önerilen günörtüleri ile öncelikle yerel ya da intralezyoner kortikosteroidler ve ardından sistemik antimalarial ajanlar sonrasında ise retinoidler, dapson, altın, talidomid, klofazimin ve diğer ajanlardır.<sup>2,6,8</sup> Sonuç olarak klasik tedavi ajanları (yerel kortikosteroid ve sistemik antimalarial) halen en ön sırada yer almaktadırlar.

Tablo 1. DLE Basamak Tedavisi<sup>8</sup>

1. sıra
Günörtüleri – B*
Yerel veya intralezyonel kortikosteroid – B*
2. sıra
Antimalarial – B*
Sistemik retinoid – B*
Dapson – D*
3. sıra
Sistotoksik ajanlar – C*
Altın, İnterferon alfa, talidomid, klofazimin, sulfasalazin, monoklonal antikorlar, Lazer – D*

\* A-çift kör çalışmalar var, B->20 olgu çalışmaları var, C-<20 olgu çalışmaları var, D-<5 olgu çalışmaları var, E-olgu sunuları var.

Tablo 2. DLE Basamak Tedavisi <sup>2</sup>

Standart tedavi
Uyandırıcı ilaç veya tütün kullanımı var mı?
Günörtüsü ve güneşten fiziksel korunma – A*
Yerel kortikosteroid – A* ve retinoid – C*
Intralezyonel kortikosteroid – B*
Sistemik antimalarial – A*
Standart tedavi etkisizse;
Tedavi düzgün uygulanmış mı?
Dapson – C*, altın – C*, talidomid – B*, retinoidler (isotretinoin – B*, asitretin – A*)
İmmüsupresif/sitotoksik ajanlar – C* (azatiyoprin, metotreksat, mikofenolat mofetil, siklosporin)
IV İmmunglobulin
Alfa interferon, CD4 monoklonal antikor – C*
Sistemik kortikosteroid

\* A–kullanımı öneren iyi delil var, B–kullanımı öneren orta delil var, C–kullanımı öneren az delil var, D–kullanılmamasını öneren orta delil var, E–kullanılmamasını öneren iyi delil var.

Tablo 3. DLE Basamak Tedavisi <sup>6</sup>

Günörtüleri
Fiziksel korunma
Yerel ve intralezyonel kortikosteroid
Yerel takrolimus
Sistemik hidroksiklorokin
Sigarayı bırakma
Hidroksiklorokin + kinakrin
Klorokin + kinakrin
Talidomid, retinoid, dapson, altın, klofazimin
Prednison, metotreksat, azatiyoprin, siklosporin, mikofenolat

## Kaynaklar

- Wallace DJ. Principles of therapy and local measures. Dubois' Lupus Erythematosus'da. Eds. Wallace DJ, Hahn BH. Philadelphia, Lippincott Williams-Wilkins, 2002; 1131–1140.
- Callen JP. Update on the management of cutaneous lupus erythematosus. Br J Dermatol 2004; 151: 731–736.
- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Dermatology. 1. Baskı. Berlin, Springer Verlag Ltd, 1996; 797–802.
- Costner MI, Sontheimer RD. Lupus erythematosus. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine'de. Eds. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SL. 6. Baskı. New York, Mc Graw-Hill, 2003; 1677–1693.
- Callen JP. Lupus erythematosus. Clinical Dermatology'de. Eds. Demis DJ. Philadelphia, Harper-Row, 1987; 5–1.

- 6- Sontheimer RD. Skin manifestations of systemic autoimmune connective tissue disease: diagnostic and therapeutics. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 429-462.
- 7- Callen JP. Management of skin disease in patients with lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16: 245-264.
- 8- Poorters MCT, Thiers BH. Discoid lupus erythematosus. *Treatment of Skin Diseases'de*. Eds. Lebwahl M, Heymann WR, Berth-Jones J, Coulson I, London, Mosby, 2002; 166-168.
- 9- Jansen GT, Dillaha CJ, Honeycutt WM. Discoid lupus erythematosus. Is systemic treatment necessary? *Arch Dermatol* 1965; 92: 283-285.
- 10- Reymann F. Treatment of discoid lupus erythematosus with betametasone-valerate cream 1 percent. *Dermatologica* 1974; 149: 65-68.
- 11- Wallace DJ. Occasional, innovative, and experimental therapies. *Dubois' Lupus Erythematosus'da*. Eds. Wallace DJ, Hahn BH. Philadelphia, Lippincott Williams-Wilkins, 2002; 1229-1241.
- 12- Wallace DJ. Antimalarial therapies. Ed. Wallace DJ, Hahn BH. *Dubois' Lupus Erythematosus*. Philadelphia, Lippincott Williams-Wilkins, 2002; 1149-1172.
- 13- Ruzicka T, Meurer M, Bieber T. Efficiency of acitretin in the treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1988; 124: 897-902.
- 14- Ruzicka T, Sommerburg C, Goerz G, Kind P, Mensing H. Treatment of cutaneous lupus erythematosus with acitretin and hydroxychloroquine. *Br J Dermatol* 1992; 127: 513-518.
- 15- Lindskov R, Reymann F. Dapsone in the treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Dermatologica* 1986; 172: 214-217.
- 16- Knop J, Bonsmann G, Happle R, Ludolph A, Matz DR, Mifsud EJ, Macher E. Thalidomide in the treatment of sixty cases of chronic discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1983; 108: 461-466.
- 17- Kyriakis KP, Kontochristopoulos GJ, Panteleos DN. Experience with low-dose thalidomide therapy in chronic discoid lupus erythematosus. *Int J Dermatol* 2000; 39: 218-222.
- 18- Dalziel K, Going G, Cartwright PH, Marks R, Beveridge GW, Rowell NR. Treatment of chronic discoid lupus erythematosus with an oral gold compound (auranofin). *Br J Dermatol* 1986; 115: 211-216.
- 19- Goyal S, Noursari HC. Treatment of resistant discoid lupus erythematosus of the palms and soles with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 142-144.
- 20- Rodriguez-Castellanos MA, Barba Rubio J, Barba Gomez JF, Gonzalez Mendoza A. Phenytoin in the treatment of discoid lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1995; 131: 620-621.
- 21- Kuhn A, Becker-Wegerich PM, Ruzicka T, Lehmann P. Successful treatment of discoid lupus erythematosus with argon laser. *Dermatology* 2000; 201: 175-177.

# UZUN SÜRELİ TEDAVİ GEREKTİREN MANTAR HASTALIKLARINDA DÜŞÜNÜLMESİ GEREKEN OLASI KOMPLİKASYONLAR, İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE BU DURUMLARDA YAKLAŞIM

Sedat Akdeniz

Tinea pedis ayağın en sık görülen kronik fungal infeksiyonudur. Akne vulgaris'ten sonra en sık görüldüğü tahmin edilen deri hastalığıdır.<sup>1,2</sup> Toplumdaki sıklığı yaklaşık olarak %10-15 civarındadır.<sup>3,4</sup> Klinik olarak ayakta kaşıntılı, eritemli lezyonlar şeklinde görülür. Ayak tabanında veziküler lezyonlar (veziküler tip), ayak tabanı ve kenarlarında hiperkeratoz (makosen tipi) ve parmaklar arasında maserasyon şeklinde (interdigital tip) olabilir. İnsanlara topraktan, hayvanlardan veya insanlardan bulaşabilir.<sup>1,5</sup>

Tüm dünyada tinea pedise en sık neden olan mantar türleri *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* ve *Epidermophyton floccosum*'dur. Bu keratinofilik organizmalar içerisinde kronik tinea pedis infeksiyonlarına en sık neden olan etken *Trichophyton rubrum*'dur. Yapılan çalışmalarda tinea pedisin dermatofit infeksiyonlarının 2/3'ünü oluşturduğu saptanmıştır.<sup>2</sup>

İnfeksiyon infekte deri döküntüleriyle bulaşabilir. Ülkemizde askerlerde, öğrencilerde ve sporcularda ortak kullanılan banyolar, havuzlar, spor salonları infeksiyonun yayılımını kolaylaştırır. İnfeksiyonun gelişiminde kemoterapi, steroid kullanımı, organ transplantasyonu, akiz immün yetmezlik sendromu, diyabetes mellitus, obezite, nem, travma ve sıkı giyinme gibi faktörler etkilidir.

## İnterdigital Tip Tinea Pedis

En sık görülen tip olup, genellikle 4.ve 5. parmaklar arasında başlar ve ayağa yayılır.<sup>1,6</sup> Hastalar kaşıntı, yanma ve kötü kokudan yakınır. Genellikle iki tip interdigital tinea pedis vardır.

Birinci tipte ayak parmak arası kuru ve skuamlıdır, hafif derecede soyulma vardır. Dermatofitozis simpleks olarak isimlendirilir. Ara sıra oluşan kaşıntı dışında genellikle asemptomatiktir.

İkinci tip dermatofitozis kompleks olarak isimlendirilir. Klinik olarak parmak aralarında maserasyon, fissür, hiperkeratoz ve erozyonlar görülür.<sup>7</sup> Maserasyona bağlı olarak deri bütünlüğünün bozulması bu hastalarda bakteriyel infeksiyon gelişim insidansını artırır. Hücrel immünitinin baskılandığı olgularda bu lezyonlar daha yaygın hal alır ve tedavilere direnç gösterebilir.

Bazı olgularda tinea pedisin bakteriyel sellüiti taklit edebileceği bildirilmiştir.<sup>8</sup> Ayak parmak aralarında oluşan maserasyon bakteriyel infeksiyonların oluşması için uygun ortam hazırlar.

## Makosen Tip Tinea Pedis

Tinea pedisin daha ağır ve uzun süren formu olup ayak tabanı ve kenarlarını etkiler. T. rubrum makosen tip tinea pedisin en sık nedenidir. Klinik olarak ayak tabanında ve kenarlarında skuam, hiperkeratoz ve eritem görülür. Genellikle her iki ayak birlikte etkilenir ancak sadece tek ayak da etkilenebilir. Ayrıca tanıda psoriasis, dizhidrotik ekzema, atopik dermatit, allerjik dermatit, pitted keratolizis ve diğer keratodermalar düşünülmalıdır. Bu form oral antifungal ajanlara yanıt verir.<sup>1,4,6</sup>

## Vezikülobüllöz Tinea Pedis

Nadiren püstüler formda da olabilir. Ayak tabanının oyuk kısmının üst kısmında ve ayak tabanında veziküler lezyonlar görülür. Ayrıca tanıda bakteriyel infeksiyonlar düşünülmalıdır. Veziküler lezyonlar sekonder olarak infekte olabilir. Etken genellikle A grubu Beta hemolitik streptokoklar veya stafilokokus aureustur. Bu form tinea pedis, dermatofitid veya id reaksiyonu ile birlikte olabilirler. Ayrıca tanıda büllöz impetigo, allerjik kontakt dermatit, dizhidrotik ekzema ve büllöz hastalıklar düşünülmalıdır. Tinea pedis risk faktörleri kişisel ve diğer faktörlere bağlı gelişebilir.<sup>1,4</sup>

## Komplikasyonlar

- Alt ekstremitte sellülit
- Onikomikozis
- Dermatofitid ve Majocchi's granülomu
- Astım ve atopik hastalık

## Alt Ekstremitte Sellülit

Sellülit subkutan dokuyu etkileyen bakteriyel infeksiyondur. Travma, ülserasyon, venöz ve lenfatik yetmezlik ve periferik vasküler hastalıklar sellülit gelişiminde risk faktörleridir. Özellikle interdigital tip tinea pedis infeksiyonları sellülit gelişimine neden olabilir. Parmak aralarında maserasyon ve fissür oluşumuna bağlı olarak derinin doğal koruyucu bariyer özelliği zayıflar. Beta hemolitik streptokoklar daha fazla olmak üzere (grup A,B,C,F,G), stafilokokus aureus, streptokokus pnömonia ve gram negatif basiller sellülitte neden olabilir.<sup>1,4,9</sup> Semel ve Goldin 24 sellülit atağıyla gelen 20 tinea pedisli hastada parmak aralarından etken bakteri için kültür yapmış; 20 olgunun 17'inde (% 85) Beta hemolitik streptokok saptarken tinea pedisli veya sellülitli olmayan kontrol grubunda Beta hemolitik streptokok üretilmemiştir.<sup>9</sup>

Koroner arter hastalığı için safenöz venektomi yapılan hastalarda tinea pedis ile birlikte tekrarlayan sellülit atakları ortaya çıkabilir. Safen venin cerrahi olarak çıkarılması sırasında medial grup yüzeysel lenfatikler anatomik komşuluktan dolayı hasara uğrayabilir.<sup>10,11</sup> Karataş ve arkadaşları tekrarlayan sellülit atakları ile gelen koroner arter hastalığı için safenöz venektomi yapılan 31 hastanın 25'inde (%80) mikolojik olarak tinea pedis infeksiyonu saptamışlardır.<sup>11</sup>

Tekrarlayan sellülit olgularında tinea pedis infeksiyonu varlığı araştırılmalıdır. Tinea pedis infeksiyonu varsa buna neden olabilecek predispozan faktörler araştırılmalıdır (diyabet, obezite, hijyen gibi).

Bazı olgularda tinea pedise gram negatif infeksiyonlar da eklenebilir. İnterdigital alanlarda genellikle streptokoklar dominant olarak bulunur ancak, dermatofitler streptokokların gelişimini engelleyen penisilin benzeri maddeler salgılayabilirler. Bunun sonucu psödomonas, proteus ve klebsiyella gibi gram negatif bakteriler ürer ve bu bakterilere bağlı olarak sellülit gelişebilir.<sup>4,12</sup>

Bu tür hastalarda gram negatif bakterilerin artmasına bağlı olarak fungusların gelişimi inhibe olur ve KOH ile dermatofit saptamak oldukça zor olabilir. Bu lezyonların kültürlerinde gram negatif bakteriler ürer, fungal patojenler saptanamaz. Tedavide antifungal tedaviye ek olarak gram negatif bakterilere yönelik ajanlar kullanılmalıdır.

## Onikomikozis

Tırnaktaki dermatofit infeksiyonu genellikle tinea pedis infeksiyonu sonucu gelişir. Tırnak plağı tutulduktan sonra hastalığın tedavisi daha zordur. Onikomikoz rezerve görevi görür, özellikle uygun koşullar (nem ve oklüzyon) oluştuğunda tekrarlayan tinea pedis infeksiyonlarına neden olur. *T. rubrum* subungual onikomikozun en sık nedenidir.<sup>1,13</sup>

## Dermatofitid

Dermatofit reaksiyonu (id reaksiyonu) tinea pedis ile birlikte diğer fungal infeksiyonların yaklaşık olarak %4-5'inde gelişebilen immünolojik bir reaksiyondur. İnflamatuar reaksiyon primer fungal infeksiyon odağından uzakta gelişir. Lezyonlardan alınan doku örneklerinde fungal elemanlar saptanamaz. Deri lezyonları foliküler papüller, eritema noduzum, elde ve ayaklarda veziküller veya püstüller lezyonlar, erizipel benzeri lezyonlar, eritema annülare santrifujum veya ürtiker lezyonları şeklinde olabilir. Deri lezyonları fungal infeksiyon ile birlikte görülebilir veya antifungal tedaviye başladıktan hemen sonra gelişebilir. Primer fungal infeksiyon odağının tedavi edilmesi ile id reaksiyonu sonucu gelişen deri lezyonları da iyileşir. Bazen id reaksiyonu sistemik kortikosteroid kullanımını gerektirecek kadar şiddetli olabilir.<sup>14</sup>

## Astım ve Atopik Dermatit

İnhale edilen mantarların astıma sebep olduğu ilk kez yüz yıl önce bildirilmiştir. Şiddetli tinea pedis ve astımı olan hastanın semptomlarının antifungal tedavi ile kaybolduğu bildirilmiştir.<sup>15</sup> Daha sonra yapılan çalışmalarda trikofiton hipersensitivitesi pozitif olan hastalarda, allerjik hastalıklarla dermatofit infeksiyonları arasında ilişki gösterilmiştir. Ward ve arkadaşları trikofiton astmasını tanımlamışlardır. Kronik rinit ve astımı olan 12 erişkin bireyde trikofitonlara karşı pozitif duyarlılık saptamışlar. Aynı zamanda bu hastaların onunda *T. tonsurans* ekstrelerine karşı bronkokonstrüktif reaksiyon gelişmiştir. Bu hastalarda eozinofili ve kronik rinosinüzit ile birlikte geç başlangıçlı veya intrinsik astım hastalıkları olduğu bildirilmiştir.<sup>16</sup> Mungan ve arkadaşları tinea pedisi olan ve tinea pedis infeksiyonu olmayan astımlı hastalarda (allerjik, nonallerjik) trikofiton duyarlılığını araştırdıkları çalışmalarında trikofiton duyarlılığını non-allerjik astım ve tinea pedis infeksiyonu olan hasta grubunda % 63, tinea pedis infeksiyonu ve allerjik astımı olan hastalarda % 46, tinea pedis infeksiyonu olmayan astımlı hastalarda ve sağlıklı kontrol gruplarında ise sırasıyla % 4 ve % 7 olarak saptamışlardır. Şiddetli intrinsik

astımı olan hastaların dermatofit infeksiyonları açısından saptanması önerilmiştir.<sup>17</sup>

Hurliman ve Fah T. Rubrum'un etken olduğu onikomikoza ek olarak astım ile birlikte rinokonjoviti ve yüzde ve boyunda kronik dermatiti olan iki olgunun oral terbinafin (250 mg/gün) ile semptomlarının dramatik bir şekilde kaybolduğunu bildirmişlerdir.<sup>18</sup> Dermatofit infeksiyonları ile atopik dermatit arasındaki ilişki geniş bir şekilde ilk kez Jones ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Kronik dermatofit infeksiyonu olan 25 hastanın 14'ünde (% 40) atopik hastalık (Atopik dermatit, astım, konjonktivitden herhangi biri veya üçü); atopik dermatitli 14 hastanın 11'inde de (% 79) trikofiton duyarlılığı saptanmıştır.<sup>19</sup> Klein ve arkadaşları atopik dermatit, tinea pedis ve onikomikozu olan, T. rubrum izole edilen bir hastada oral ketakonazol tedavisi ile deri lezyonlarının iyileştiğini bildirmişlerdir.<sup>20</sup> Küçük çalışma veya olgu bildirileri şeklinde olan bu çalışmaların daha geniş kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

## Tedavi

Dermatofit infeksiyonları topikal ve sistemik olarak tedavi edilebilir. Tedavi seçimi birden fazla faktöre bağlıdır. Infeksiyonun yaygınlığı, şiddeti, birlikte olduğu hastalıklar, ilacın etkinliği, ilaç etkileşimleri, yan etkiler, ilacın kullanım kolaylığı, hastanın tercihi, ilacın fiyatı ve hekimin tercihine bağlı olarak tedavi şekli değişebilir. Genellikle dermatofit infeksiyonu küçük alana sınırlı ise topikal ilaçlar, daha geniş ve şiddetliyse sistemik ilaçlar kullanılır. Topikal ilaç kullanımının sistemik ilaç kullanımına göre avantajları oldukça fazladır. Ciddi sistemik yan etkiler ve ilaç etkileşimleri yoktur, hastaların laboratuvar tetkikleriyle (tam kan, karaciğer fonksiyon testleri) takip edilmesi gerekmez, bazıları reçetesiz alınabilir, oral ilaç kullanım zorluğu çekenlerde kullanımı kolaydır.<sup>21</sup> Tinea pedis genellikle ketakonazol, terbinafin, ekonazol veya sikloproks gibi ilaçların topikal tedavilerine yanıt verir. İnterdigital tip infeksiyonlarda antifungal pudralar daha etkili olabilir. Topikal tedavilerin dört hafta süreyle kullanılması gerekir ve nüksler sıkır. İnatçı olgularda oral antifungal tedaviler gerekebilir.<sup>1,4</sup> Dermatofit infeksiyonlarının tedavisinde sistemik olarak griseofulvin, ketakonazol, itrakonazol, flukonazol ve terbinafin kullanılabilir. Bu ilaçların kullanımı ile ilgili olarak meydana gelen yan etkiler tedavinin tamamlanmasını engelleyebilir. Hastanın kullandığı diğer ilaçlar ve bunlarla etkileşimler dikkate alınmalıdır.<sup>1,4,22,23</sup>

## Non Farmakolojik Tedaviler

Hastalığın oluşumunda etkili olan faktörler konusunda hastaya ayrıntılı bilgi verilmelidir. Yeterince havalanabilen, ayakların terlemesini engelleyen ve oluşan nemi emici özelliği olan çoraplar giyilmelidir. Duş sonrası veya ayaklar yıkandıktan sonra ayak parmak araları tam olarak kurulanmalıdır.<sup>22,24</sup>

## Topikal Tedavi

Tinae pedisli olguların üçte birinde topikal tedaviler etkili olmaz. Nükslerin çoğu hastaların topikal ilaç kullanımı ile ilgili uyumsuzluklarından dolayıdır. Nüksleri önlemek için hastalığın klinik semptomları kaybolduktan sonra en az bir hafta süreyle topikal ilaç kullanımına devam edilmelidir. Topikal ilaçlar 2 cm'lik sağlam deriyi içerecek şekilde uygulanmalıdır.<sup>1,4,23,25</sup>



İdeal bir topikal antifungal ilacın; fungusidal etkili, direnç gelişmeyen, geniş spektrumlu, keratine iyi penetre olan ancak sistemik olarak emilmeyen, hipoallerjik, non-irritan, antiinflamatuvar özellikte, günde bir kez uygulanan, tedavi için kısa uygulama süresine sahip, birden fazla formu ve ucuz olması gerekmektedir. Bu özelliklerin tümüne sahip topikal bir antifungal henüz mevcut değildir.<sup>21,26</sup>

## Sistemik Antifungal Tedavi

Topikal tedavilere dirençli olgularda sistemik antifungal ilaçlar kullanılmalıdır. İmmünsupresyonlu hastalarda ve hiperkeratotik tinea pedis olgularında birinci seçeneklerdir.<sup>1,2,4</sup> Sistemik olarak kullanılan ilaçlar ve oluşturdukları muhtemel yan etkiler Tablo 1'de gösterilmiştir.

## Sistemik Antifungal Tedavide İlaç Etkileşimleri

İlaç etkileşimleri belirli bir ajana, bir başka ajanla eş zamanlı alındığında verilen değişmiş yanıtlardır. Klinik açıdan belirgin olmayabilecek bu değişmiş yanıt hasta için sinerjistik (yararlı), antagonistik (yararsız) veya potansiyel olarak toksik (zararlı) olabilir. Oral antifungal ilaçlarla birlikte kullanıldığında ilaç etkileşimi gelişebilen bazı ilaçlar Tablo 2'de gösterilmiştir.<sup>27,28</sup>

İlaç etkileşimleri ya farmakokinetik ya da farmakodinamik biçiminde sınıflandırılır. Farmakokinetik etkileşimler bir ajanın başka bir ajanın biyoyararlanım veya kan düzeylerini etkileyebilecek emilim, dağılım, metabolizma ve/veya eliminasyonunu kapsar. Tersine farmakodinamik etkileşimler aynı tip reseptörler veya fizyolojik sistemler için yarışmayı kapsar, bu da farmakolojik aktivitede değişimle sonuçlanır. Mekanizma açısından antifungal ajanlara ilişkin en anlamlı klinik ilaç etkileşimleri farmakokinetiktir, gastrointestinal emilim ya da metabolizmayı etkiler.<sup>27,29</sup>

Gastrointestinal emilim itraconazol ve ketakonazol için optimal olarak asit pH'da gerçekleşirken, flukonazol ve terbinafin mide pH'sından etkilenmez. Mide asiditesini etkileyen H<sub>2</sub>-blokerleri, anti asitler, proton pompa inhibitörlerinin itraconazol ve ketakonazol ile eş zamanlı kullanılmaması gerekir.<sup>27,28</sup> İlaç metabolizması sonucu çözünmeyen lipofilik bileşikler suda çözünen metabolitlere dönüşür. Bu süreç söz konusu metabolitlerin renal veya enterohepatik sistemlerle vücuttan atılmasını kolaylaştırır. İlaç klirensi büyük ölçüde karaciğer ve/veya böbrek fonksiyonlarının bozulmamış olmasına bağlıdır. Bir oral antifungal ajan tek başına veya ilaç klirensini daha da bozacak başka bir ilaçla birlikte reçetelendiğinde böyle bireylerin söz konusu sistemlerinde daha fazla yetmezlik riski artabilir.<sup>27,29</sup>

Sitokrom P450 enzim sistemi (CYP) ilaçların metabolize edilmesinde önemli rol oynayan bir katalitik hemoprotein üst ailesidir.<sup>30,32</sup>

CYP enzim sistemi hemen hemen bütün doku hücrelerin düz endoplazmik retikulumlarında bulunur. Ancak karaciğerde yüksek konsantrasyondadır. Bu enzim sistemi hem ekzojen hem de endojen maddelerin metabolizmasında rol oynar. Ekzojen kimyasalların metabolizmasında rol oynayan 3 CYP (CYP1, CYP2 ve CYP3) alt grubu vardır. İlaç metabolizmasında CYP'nin 4 izoenzimi (CYP3A4: % 50, CYP2D6: % 25, CYP2C9: % 15, CYP1A2: % 5) % 95 etkilidir (Tablo 2).<sup>1</sup>

## Sitokrom P450 enzim sistemi (CYP)

Normal CYP enzim reaksiyonunun şeması (normal metabolizma)

Ana substrat ilaç → metabolize ilaç

CYP enzim indüksiyonunun şeması (artan metabolizma)

Ana substrat ilaç → metabolize ilaç

CYP enzim inhibisyonunun şeması (azalan metabolizma)

Ana substrat ilaç → metabolize ilaç

CYP aktivitesini artıran bir indükleyici substrat ilacın metabolizmasında hızlanma, biyoyararlanımda azalma ve terapötik etkinlikte potansiyel azalmaya yol açar. Fenobarbital, fenitoin veya rifampin CYP enzim indükleyicileri gibi etki gösterebilir. Enzim indüksiyonunun klinik sonuçlarının belirgin hale gelmesi günler veya haftalar alabilir, bunun nedeni söz konusu ilaçların yarı ömürlerine bağlıdır.<sup>27,32</sup>

Bunun tersine CYP inhibitörleri daha hızlı etki gösterir ve ilaç metabolizmasını bir ya da iki gün içinde azaltırlar. CYP enziminin güçlü inhibitörleri simetidin, proteaz inhibitörleri ve azol / tiazol antifungal ajanlar gibi ilaçları içerir. CYP inhibisyonunun sonucu substrat ilaç klirensinde azalma, kan düzeylerinde artış, metabolit oluşumunda azalma ve potansiyel ilaç toksisitesidir.<sup>27,30</sup>

CYP3A4 ve daha az ölçüde CYP2C9 oral antifungal ilaçlardan değişken derecede etkilenebilen iki sitokrom izoenzimidir.

Çeşitli faktörlerden dolayı bazı hastalar ilaç etkileşimine duyarlıdırlar. İlaç metabolizmasında rol oynayan CYP enzimlerinde polimorfizm, CYP2D6 ilaçların metabolizmasında %25 etkilidir ancak bu izoenzim beyazların % 6'sında inaktiftir. Bu enzimin inaktif olduğu hastalarda bu izoenzim ile metabolize edilen ilaçlar kullanıldığında toksisite gelişir. Diğer izoenzim alt gruplarında da mutasyona bağlı farklılıklar olabileceği ileri sürülmektedir. Yaşlı hastalarda fizyolojik ve diğer hastalıklara bağlı olarak ilaçların metabolizmasında ve böbrek klirensinde azalma gelişebilir. Bununla birlikte yaşlı hastalarda anti asit, kalsiyum kanal blokerleri, antidepresan, antipsikotik, antilipidemik, aspirin ve benzodiazepin gibi ilaç etkileşimi yapabilen ilaçlar sık kullanılmaktadır.<sup>33</sup> Griseofulvin suda zayıf çözüldüğü için yağlı besinlerle birlikte alınmalıdır. Hepatik mikrozomal enzimlerle metabolize edilerek idrar ve feçesle atılır. Griseofulvin CYP3A4 enzim indüksiyonu yapar. Siklosporin, varfarin ve oral kontraseptiflerle birlikte kullanıldığında bu ilaçların serum konsantrasyonlarını artırabilir. Antikonvülzanlar (fenobarbital, karbamezapin, fenitoin) ve rifampin griseofulvin düzeylerini düşürebilir. Alkol ile birlikte kullanıldığında disulfiram benzeri etki gösterir.<sup>28,29</sup>

İtrakonazol fungus membranındaki 14-demetilazı inhibe eder. Hem itrakonazol hem de majör metaboliti olan hidroitrakonazol ile insan CYP3A4'ünü klinik açıdan anlamlı biçimde inhibe edebilir. Bu yolla metabolize edilen ilaçların plazma konsantrasyonlarını artırabilir. H1 antihistaminler, gastrointestinal motilite ajanları, HMG-Co redüktaz inhibitörleri, benzodiazepamlar, oral hipoglisemik ajanlar, immünsupresanların serum seviyelerini yükselterek potansiyel toksisite gelişimine neden olabilirler. Terfenadin, sisaprid ve astemizolün itrakonazol ile birlikte kullanımları kontrendikedir. Çünkü ciddi kardiyak ritm bozukluklarına neden olabilirler. Simvastatin ve lovastatinin itrakonazol ile birlikte kullanılması rabdomyolizis ve hepatotoksisite riskinden dolayı kontrendikedir. Tiazolam ve midazolam itrakonazol ile birlikte kullanıldığında aşırı sedasyona neden olabileceği için birlikte

kullanılmamalıdır. Antitüberküloz, antikonvülzan ve non-nükleosid reverse transkriptaz inhibitörleri CYP enzim inhibitörleridir, İtrakonazolün serum seviyelerini düşürebilirler.<sup>27,29</sup>

Flukonazol fungus membranındaki bir CYP enzimi olan 14-demetilazı inhibe eder. İnsanlarda flukonazol hem CYP3A4'ü (özellikle yüksek günlük dozlarda) hem de CYP2C9'u değişken ve doza bağlı biçimde inhibe eder. Tiyazid diüretikleri özellikle hidroklorotiyazid ve H2 antihistaminler flukonazolün serum seviyelerini artırabilir. Antitüberküloz ajanlar flukonazolün serum seviyelerini düşürebilir. Flukonazol H1 antihistaminlerden astemizol ve terfenadinin serum seviyelerini yükselterek uzamış QT sendromuna neden olabilir ve kardiyak ritim bozuklukları gelişebilir. Gastrointestinal motilite düzenleyici sisaprid flukonazol ile birlikte kullanıldığında QT uzamasına neden olabilir. Siklosporin ve takrolimus gibi immünsupresan ajanlar flukonazol ile birlikte kullanıldıklarında seviyeleri artabilir; nefrotoksisite, nörotoksisite ve hipertansiyona neden olabilirler. Teofilin, antikonvülzanlar, oral hipoglisemik ajanlar ve antikoagulanların seviyeleri artabilir. Progestinlerle etkileşimi iki yönlüdür, tahmin edilemeyen serum yükselme ve azalmalarına neden olabilir. Ketakonazol azol grubu içinde en potent CYP3A4 inhibitörüdür. Ketakonazol ile etkileşim gösteren ilaçlar oldukça fazladır.<sup>4,27,30</sup>

Terbinafin fungus membranındaki skualen epoksidaz enzimini inhibe eden bir allilamin antifungal ajandır. Skualen epoksidaz bir CYP enzimi değildir. Terbinafin plazma proteinlerine kapsamlı biçimde bağlanır. Tek bir sitokrom enzimi ile değil birçok sitokrom enzimi ile karaciğerde metabolize edilir ve esas olarak renal sistem ile atılır.<sup>27,29</sup>

Terbinafin, siklosporinin klirensini artırarak terapötik etkinliğini azaltır. Terbinafinin, varfarin ile etkileşimi bildirilmesine rağmen yapılan farmakolojik çalışmalarda belirgin klinik etkileşim saptanamamıştır. Terfenadin ve simetidin ile birlikte kullanıldığında CYP3A4 enzim sistemi inhibisyonu yaparak potansiyel terbinafin toksisitesine neden olabilir. Rifampin CYP3A4 enzim indüksiyonu yaparak terbinafinin etkinliğini azaltabilir. Terbinafin antidepresanlar, antipsikotikler, antiaritmik ajanlar,  $\beta$ -blokerler ile birlikte kullanıldıklarında bunların seviyelerini yükseltebilir. Yapılan çalışmalarda terbinafinin trisiklik antidepresan ve diğer psikotropik ilaçları metabolize eden CYP2D6'ı inhibe ettiği gösterilmiştir. Terbinafin siklosporin serum seviyelerini düşürebilir ve varfarinin antikoagülan etkisini azaltabilir.<sup>27,29</sup>

Tablo 1. Oral Antifungal İlaçlar ve Muhtemel Yan Etkileri

İlaç	Yan Etkiler
Griseofulvin	Bulantı, hepatotoksisite, fotosensitivite, baş ağrısı, lökopeni, nötropeni
Azoller Ketakonazol İtrakonazol Flukonazol	Hepatotoksisite, idyosinkratik reaksiyon, bulantı, kusma, diyare, abdominal ağrı, anafilaksi
Alkilaminler Terbinafin	Gastrointestinal sistem yan etkileri, baş ağrısı, kolestatik hepatit, lökopeni, nötropeni, trombositopeni, anemi, fiks ilaç erüpsiyonu, Stevens-Johnson sendromu

Tablo 2. Sitokrom P450 İzoenzim Sistemi CYP3A4, CYP2C Alt Ailesi Substratları,  
İndükleyicileri ve İnhibitörlerine Örnekler

CYP3A4 substratları	CYP3A4 indükleyicileri	CYP3A4 inhibitörleri	CYP2C substratları	CYP2C indükleyicileri	CYP2C inhibitörleri
Alprazolam	Karbamazepin	Simetidin	Amitriptilin	Karbamazepin	Amiodaron
Astemizol	Kortizol	Klaritromisin	Diazepam	Deksametazon	Disülfiram
Atorvastatin	Deksametazon	Diltiazem	Diklofenak	Fenobarbital	Flukonazol
Buspiron	Griseofulvin	Eritromisin	Glipizid	Rifampin	Fluvastatin
Busulfan	Nevirapin	Flukonazol	Gliburid		Mikonazol
Sisaprid	Omeprazol	Fluoksetin	İbuprofen		Omeprazol
Siklosporin	Fenobarbital	Felfinavir	Losartan		Ritonavir
Digoksin	Pantoprazol	Fluoksetin	Mefanamik asit		Troglitazon
Didanosin	Fenilbutazon	Fluvoksamin	Naproksen		Zafirlukast
Doketaksiel	Fenitoin	Gestoden	Fenitoin		
Dofetilid	Prednizon	Greyfurt	Piroksikam		
Eritromisin	Primidon	İndinavir	Propanolol		
Felodipin	Rifabutin	İtrakonazol	Terbinafin		
Flukonazol (ksmn)	Rifampisin	Ketokonazol	Tolbutamid		
Gliburid	Rifampin	Mikonazol	Torsemid		
İndinavir	Troglitazon	Mibefradil	Zafirlukast		
İtrakonazol		Nefazodon			
Ketokonazol		Nelfinavir			
Loratadin		Nifedipin			
Lovastatin		Omeprazol			
Metformin		Propoksifen			
Mikonazol		Ritonavir			
Midaksolam		Sakinavir			
Nifedipin		Verapamil			
Pimozid					
Prednizon					
Kinidin					
Rifampin					
Ritonavir					
Sakinavir					
Sildenafil					
Simvastatin					
Takrolimus					
Terfenadin					
Triazolam					
Verapamil					
Vinkristin					
Varfarin					

## Kaynaklar

- 1- Nelson MM, Martin AG, Heffernan MP. Superficial fungal infections: dermatophytosis, onychomycosis, tinea nigra, piedra. *Dermatology in General Medicine*'de. Eds. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. 6. Baskı. New York, McGraw Hill, 2003; 1989-2005.
- 2- Weinstein A, Berman B. Topical treatment of common superficial tinea infections. *Am Fam Physician* 2002; 65: 2095-2102.
- 3- Rogers D, Kilkenny M, Marks R. The descriptive epidemiology of tinea pedis in the community. *Australas J Dermatol* 1996; 37: 178-184.
- 4- Al Hasan M, Fitzgerald SM, Saoudian M, Krishnaswamy G. *Dermatology for the practicing allergist: tinea pedis and its complications. Clin Mol Allergy* 2004; 29: 2- 5.
- 5- Kölemen F. Derinin mantar hastalıkları. *Dermatoloji*'de. Eds. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1994; 81-96.
- 6- Hainer BL. Dermatophyte infections. *Am Fam Physician* 2003; 67: 101-108.
- 7- Leyden JJ, Kligman AM. Interdigital athlete's foot: new concepts in pathogenesis. *Postgrad Med* 1977; 61: 113-116.
- 8- Sweeney SM, Wiss K, Mallory SB. Inflammatory tinea pedis/manuum masquerading as bacterial cellulitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 1149-1152.
- 9- Semel JD, Goldin H. Association of athlete's foot with cellulitis of the lower extremities: diagnostic value of bacterial cultures of ipsilateral interdigital space samples. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 1162-1164.
- 10- Baddour LM, Bisno AL. Recurrent cellulitis after saphenous venectomy for coronary bypass surgery. *Ann Intern Med* 1982; 97: 493-496.
- 11- Karakas M, Baba M, Aksungur VL, Memisoglu HR, Aksungur EH, Denli YG, Karakas P. Manifestation of cellulitis after saphenous venectomy for coronary bypass surgery. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 438-440.
- 12- Day MR, Day RD, Harkless LB. Cellulitis secondary to web space dermatophytosis. *Clin Podiatr Med Surg* 1996; 13: 759-766.
- 13- Rodgers P, Bassler M. Treating onychomycosis. *Am Fam Physician* 2001; 63: 663-668.
- 14- Nelson MM, Martin AG, Heffernan MP. Superficial fungal infections: dermatophytosis, onychomycosis, tinea nigra, piedra. *Dermatology in General Medicine*'de. Eds. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. 6. Baskı. New York, McGraw Hill, 2003; 1989-2005.
- 15- Wise F, Sulzberger MB. Urticaria and hay fever due to trichophyton. *JAMA* 1930; 95: 1504-1508.
- 16- Ward CW Jr, Karlsson G, Rose G, Platts-Mills TA. Trichophyton asthma: sensitisation of bronchi and upper airways to dermatophyte antigen. *Lancet* 1989; 1: 859-862.
- 17- Mungan D, Bavbek S, Pekşari V, Celik C, Gügey E, Misirligil Z. Trichophyton sensitivity in allergic and nonallergic asthma. *Allergy* 2001; 56: 558-562.
- 18- Hurlimann A, Fah J. Asthma, rhinitis and dermatitis triggered by fungal infection: therapeutic effects of terbinafine. *Dermatology* 2001; 202: 330-332.
- 19- Jones HE, Reinhardt JH, Rinaldi MG. A clinical, mycological, and immunological survey for dermatophytosis. *Arch Dermatol* 1973; 108: 61-65.
- 20- Klein PA, Clark RA, Nicol NH. Acute infection with Trichophyton rubrum associated with flares of atopic dermatitis. *Cutis* 1999; 63: 171-172.
- 21- Fitzpatrick JE. Topical antifungal agents. *Dermatology in General Medicine*'de. 5. Baskı. Eds. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. New York, McGraw Hill, 2003; 2339-2343.
- 22- Gupta AK, Cooper EA, Ryder JE, Nicol KA, Chow M, Chaudhry MM. Optimal management of fungal infections of the skin, hair, and nails. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5: 225-237.
- 23- Katz HI, Gupta AK. Oral antifungal drug interactions: a mechanistic approach to understanding their cause. *Clin Dermatol* 2003; 21: 543-563.
- 24- Masri-Fridling GD. Dermatophytosis of the feet. *Clin Dermatol* 1996; 14: 33-40
- 25- Bell-Syer SE, Hart R, Crawford F, Torgerson DJ, Young P, Tyrrell W, Williams H, Russell I. A systematic review of oral treatments for fungal infections of the skin of the feet. *J Dermatolog Treat* 2001; 12: 69-74.
- 26- Gupta AK, Chow M, Daniel CR ve ark. Treatments of tinea pedis. *Clin Dermatol* 2003; 21: 431-462.
- 27- Drug interactions of the newer oral antifungal agents. *Br J Dermatol* 1999; 141: 26-32.
- 28- Mackay-Wiggan J, Elevsky BE, Scher RK. The diagnosis and treatment of nail disorders: systemic antifungal therapy. *Dermatol Therapy* 2002; 15: 78-88.
- 29- Konnikov N, Raynham H. Oral Antifungal Agents. *Dermatology in General Medicine*'de. 6. Baskı. Eds. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. New York, McGraw Hill, 2003; 2443-2448.
- 30- Spatzenegger M, Jaeger W. Clinical importance of hepatic cytochrome P 450 in drug metabolism. *Drug Metabolism Review* 1995; 27: 397-417.
- 31- Slaughter RL, Edwards DJ. Recent advances: the cytochrome P 450 enzymes. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 619-624.
- 32- Michalets EL. Update: clinically significant cytochrome P 450 drug interactions. *Pharmacother* 1998; 18: 84-112.
- 33- Patsalos PN, Froscher W, Pisani F, van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002; 43: 365-385.

# KAŞINTILI PARAZİTER HASTALIKLARDA YAKLAŞIM VE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Dilek Bayramgürler

Derinin paraziter hastalıkları denilince ilk akla gelen parazitozlardan uyuz ve bitlenme çok eski çağlardan beri tüm dünyada yaygın olarak görülen, genel olarak herhangi bir hastalığın taşınmasında rolleri olmayan ancak hastalarda şiddetli kaşıntı, rahatsızlık ve utanma hissine yol açan tablolardır.<sup>1,2</sup> Günlük dermatoloji pratiğinde oldukça sık rastlanan bu hastalıkların tanısında bazı atipik formlar dışında genellikle güçlük çekilmezken; ilaç direnci, sekonder enfeksiyonlar, bulaşıcılık ve hastaların bu hastalıklar ile ilgili ön yargı ve yanlış inançları dermatoloji uzmanlarının önüne çıkan önemli problemler olarak günümüzde devam etmektedir.<sup>2,3</sup>

## Uyuz

İnsanlar için zorunlu bir parazit olan *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*'in etken olduğu tüm yaş gruplarında ve her iki cinsten görülebilen bulaşıcı bir hastalıktır.<sup>3</sup> Görülme sıklığı toplumdan topluma değişmekle beraber dünyadaki tüm toplumları ve her türlü sosyoekonomik sınıfı etkileyen bir durumdur. Otuz yıllık aralıklarla pandemilere yol açtığı kabul edilse de son yıllarda bazı yazarlar bu sıklık pandemi fikrine katılmadıklarını bildirmektedirler.<sup>2</sup>

## Etken

Etken olan *Sarcoptes scabiei* var. *hominis* çıplak gözle görülemeyecek kadar küçük, 8 kısa bacağı olan, beyaz renkli, oval şekilli, zırhı, trakeası ve gözleri olmayan, aslında oldukça korunmasız bir parazittir. Parazit tüm yaşam siklusunu insan derisinde tamamlar.<sup>1</sup> Dişi sarkoptlar fertilize olduktan sonra stratum korneum içinde yaklaşık 1 cm uzunluğunda tüneller kazarlar ve bu tünellerin içerisine 3-4 gün içinde çatlayacak hale gelen 10-25 adet yumurta bırakırlar. Yumurtadan çıkan larvalar tünelleri terk ederek tekrar deri yüzeyine çıkar ve 14-17 günde olgun hale gelirler.<sup>2,4</sup> Bir dişi sarkoptun yumurtalarının sadece % 10'undan azının olgun hale gelebildiği ve infekte bir erişkinde ortalama parazit sayısının 30-50 kadar olduğu gösterilmiştir.<sup>2</sup>

## Bulaşma

Bulaşıcı bir hastalık olan uyuzda bulaşma yakın fiziksel temas yoluyla gerçekleşmektedir. Bu anlamda cinsel ilişki olsun olmasın enfestasyonu olan bir kişiyle aynı yatağı paylaşmak en önemli yol iken, aile içi sıkı temas diğer bir önemli yoldur.<sup>2,4,5</sup> Sarkoptların insan derisi dışında normal oda koşullarında 24-36 saat hatta 96 saat boyunca yaşayabildikleri gösterilmiştir.<sup>2,4</sup> Hastalık çok nadiren ortak kullanılan eşyalar ile indirekt yolla da bulaşabilir. Yapılan bir çalışmada ağır enfestasyonu olan hastaların sıcak yataklarına tırmanma şeklinde gerçekleştirilen 277 denemenin sadece 4 kişide yeni enfestasyona yol açtığı gösterilmiştir.<sup>2</sup>

## Klinik Bulgular

Hastalığın en önemli ve karakteristik klinik semptomu geceleri şiddetlenen yaygın vücut kaşıntısıdır.<sup>2,3,5,6</sup> Hastalar gün içinde genellikle rahat iken geceleri çok şiddetli kaşınmaya başlarlar.<sup>6</sup> Kaşıntının gece şiddetlenmesinin nedeni olarak parazitin sıcak deride aktivitesinin artması veya ışık duyarlılığı ileri sürülmüştür.<sup>5</sup> Uyuzda ortaya çıkan kaşıntının parazitin kendisine veya yumurta, feçes gibi bir takım artıklarına karşı gelişen bir hipersensitivite reaksiyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir.<sup>2,4,6</sup> Bu nedenle klasik tabloda hastada kaşıntı, bu duyarlılığın gelişmesi için gerekli olan 3–6 hafta arasında değişen bir inkübasyon döneminin ardından ortaya çıkmaktadır. Ancak tekrarlayan infestasyonlarda kaşıntı 1–3 gün gibi çok kısa bir süre sonra başlamaktadır.<sup>2,3</sup> Dermatolojik muayenede izlenen lezyonların en önemli özelliği ise genellikle polimorfik bir karakter taşımalarıdır.<sup>5,6</sup> Muayene sırasında görülebilecek lezyonlar primer ve sekonder lezyonlar olmak üzere 2 grupta toplanmaktadır.<sup>6</sup> Primer lezyonlar tüneller ve veziküllerdir. Tüneller lineer, kıvrımlı veya S şeklinde olabilen, 2–15 mm uzunluğunda, pembe–beyaz renkli, deriden hafif kabarık lezyonlardır. En sık el parmak araları, el–ayak yan yüzleri, el bileği, kalça üzerleri, penis ve skrotum üzerinde yerleşirler. Bebeklik döneminde palmoplantar bölgelerde de izlenebilirler. Ancak hastalığın neden olduğu şiddetli kaşıntı nedeniyle genellikle hasarlanır ve birçok hastada görülmezler. Veziküller toplu iğne başı büyüklüğünde, içleri seröz sıvıyla dolu, başlıca el parmak araları ve bebeklerde palmoplantar bölgede yerleşen lezyonlardır.<sup>6</sup>

Sekonder lezyonlar ise kaşıntı veya infestasyon sonucu ortaya çıkan, primer lezyonlara göre daha sık görülen ve klinik tabloda baskın olan lezyonlardır.<sup>3,6</sup> Erozyonlar ve ekzoriyasyonlar en sık rastlanan sekonder lezyonlardır. Çapları 2–10 mm arasında değişen, bazen üzerleri erode görünümde olabilen eritemli papüller, ekzematize döküntüler, sekonder bakteriyel infestasyona bağlı gelişen püstüller ve impetigo, kalça, kasık, skrotum, penis ve aksiller bölgelerde yerleşen ve tedaviden sonra aylar boyunca devam eden nodüller infestasyon sırasında görülebilecek diğer sekonder lezyonlardır.<sup>3,5</sup>

Uyuzda lezyonların sayısı, tipi ve yaygınlığı hastadan hastaya değişmekle beraber lezyonların tipik bir dağılımı vardır. Hastalık sırasında lezyonlar tipik olarak el parmak araları, el bilekleri, diz/dirsek ekstansör yüzleri, aksiller bölgeler, kalça üzerleri, göbek çevresi, bel bölgesi, kalça üzerleri ve ayak bilekleri çevresinde simetrik bir şekilde yerleşir.<sup>5,7</sup> Erkek hastalarda penis ve skrotum tutulumu, kadın hastalarda ise meme başı ve areola tutulumu çok sıktır.<sup>6,7</sup> Bebeklerde ise en sık palmoplantar bölgelerde yerleşen veziküler veya püstüler döküntüler görülür. Erişkin hastalarda yüz ve saçlı deri tutulumu çok nadir iken bebeklerde bu bölgelerde de tutulum olabilir.<sup>6</sup> Ayrıca interskapular alanın tutulmaması da önemlidir.<sup>7</sup>

## Klasik Uyuz Dışındaki Bazı Özel Formlarda Klinik Bulgular

Yukarıda bahsedilen tipik klinik ve dermatolojik bulgular bazı hastalarda ve bazı durumlarda farklı şekillerde karşımıza çıkabilir. Bunlar aşağıda özetlenmiştir.

### Bebeklerde Uyuz

Uyuz bebeklerde ve küçük çocuklarda, erişkinlerden farklı olarak genellikle palmoplantar bölgede ve vücut kıvrımlarında yerleşim gösteren veziküler, püstüler ve nodüler lezyonlarla ortaya çıkar. Bu yaş grubunda

erişkinlerde nadir olan yüz ve saçlı deri tutulumuna da rastlanabilir.<sup>2,4,6</sup>

## Yaşlılarda Uyuz

Yaşlılarda parazite karşı gelişen immün yanıt daha genç erişkinlere göre farklı olduğu için tablo bu yaş grubunda da bir takım farklılıklar sergilemektedir. Hastalık bu yaş grubunda çok şiddetli kaşıntıya yol açabilmesine rağmen hastaların dermatolojik muayenesinde tespit edilen inflamatuvar reaksiyon belirgin olmayabilir. Yatağa bağımlı hastalarda klasik olgulardan farklı olarak sırt tutulumu olduğu da bildirilmiştir.<sup>2,3</sup>

## Nodüler Uyuz

Tedaviden haftalar hatta aylar sonra devam edebilen, özellikle kasık, aksilla ve erkek genital bölgesinde yerleşme eğiliminde olan birkaç adet, sert, viyolese renkli, kaşıntılı nodüller şeklindedir.<sup>2</sup> Parazitin antijenlerine karşı uzamış, abartılı bir immün yanıtla bağlı geliştiği düşünülmektedir.<sup>2,3</sup> Pseudolenfoma, kronik lenfositik lösemi, B hücreli lenfoma ve lenfomatoïd papülozis ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır.<sup>3</sup>

## Norveç Uyuzu

İmmün yanıtları baskılanmış kişilerde görülen el ve ayaklarda psoriasiform bir döküntü, tırnaklarda hiperkeratoz ve yüz, saçlı deri, boyun ve vücutta eritemli skuamli döküntüler ile karakterize bir uyuz tipidir. Tüm vücutta parazit sayısı oldukça fazla sayıdadır. Başlıca HIV veya HTLV-1 enfeksiyonu olanlarda, organ transplantasyonu yapılanlarda, topikal veya sistemik kortikosteroid tedavisi görenlerde, lösemik hastalarda, nutrisyonel bozukluğu olan hastalarda ve mental geriliği olanlarda görülmektedir.<sup>2,3,6</sup> Bazı olgularda sadece saçlı deri, yüz, parmak, ayak tırnağı gibi alanlarda lokalize kalarak tanı zorluğuna yola açabilir.<sup>6</sup>

## Büllöz Uyuz

Başlıca 65 yaş üzerinde görülen, altta yatan herhangi bir durum veya hastalıkla ilişkisi olmayan, klinik, patolojik ve immüнопатolojik bulgularıyla büllöz pemfigoidi taklit edebilen bir uyuz türüdür.<sup>2,3</sup>

### Tanı

Gece kaşıntısı, aile anamnezi, spesifik lezyonların saptanması (tünel ve vezikül) ve lezyonların predileksiyon bölgeleri tanı açısından önemli noktalar. Şüpheli olgularda tünellere suda çözünen mürekkep damlatılır ve sonra o alan yıkanır, tüneller rahatlıkla görünür hale gelir. Kesin tanı ise spesifik lezyonlarda parazitin veya feçesinin gösterilmesi ile konur. Bunun için tünel sivri uçlu bir bistüri ile yanılır. Işık altında bir büyüteç yardımıyla koyu kenarlı parlak bir nokta aranır. Bistüri ucuyla noktaya dokunulur ve lam üzerine aktarılır, %10'luk potasyum hidroksit damlatılarak mikroskop altında incelenir.<sup>7</sup> Son yıllarda tanı aşamasında kullanıma giren yeni bir yöntem dermatoskopidir. Dermatoskopik incelemede küçük siyah üçgen şeklinde yapıların görülmesi karakteristik kabul edilmektedir.<sup>5</sup>



## Tedavi

Uyuz tedavisinde kullanılacak ideal ajanın kullanımı kolay, etkili ve hasta için toksik etkilerinin olmaması gereklidir ancak, günümüzde bu özellikleri karşılayan mükemmel bir ajan henüz bulunmamaktadır. Topikal tedavi ajanlarının parazit üzerindeki etkinlikleri değişkendir ve tüm dünyada direnç giderek artan bir problem haline almaktadır. Ayrıca parazit ile insan arasında ortak bir takım biyokimyasal yollar bulunduğu için bu tedavi ajanlarının çoğunluğu hasta için potansiyel olarak toksisite riski taşımaktadır ve bu risk ekskoriasyonları yoğun olan hastalarda hastalığın kendisinden çok daha önemli bir problem haline gelebilmektedir.<sup>2,8</sup> Tedavinin genel prensibi infestasyon tespit edilen kişinin ve semptomu olsun olmasın yakın fiziksel temasının olduğu diğer kişilerin tümünün aynı anda tedavi edilmesidir. Tedavi bitiminde ise kıyafetlerin ve yatak takımlarının 60°C'de yıkanması gereklidir.<sup>3</sup>

### Permetrin (Kwellada losyon, Zalvor deri kremi)

Sentetik bir pretroid türevi olan % 5'lik permetrin günümüzde uyuz tedavisinde standart ve ilk seçenek tedavi ajanı olarak kabul edilmektedir.<sup>3,5</sup> Parazitin sinir sisteminde paralizye yol açarak etki gösterir.<sup>5</sup> Permetrin oldukça etkili, deriden emilim riski çok düşük ve emilim gerçekleşse bile hızla metabolize olan, bu nedenle de toksisite riski minimal olan bir ajandır.<sup>2,4,8</sup> Yapılan klinik çalışmalarda % 5 permetrinin, lindan kadar etkili krotamitondan ise daha etkili olduğu ve toksisite riskinin lindandan 40 kat daha düşük olduğu gösterilmiştir.<sup>9,11</sup>

Uygulama biçimi olarak banyo/duş sonrası boyundan aşağı tüm vücuda sürülüp 8-14 saat sonra yıkanılması önerilmektedir.<sup>4</sup> Uygulama sonrası görülebilecek başlıca yan etkiler olan yanma, batma hissi ve kaşıntıda alevlenmenin nadir görüldüğü (2.5/1000 uygulama) bildirilmiştir.<sup>2,4,8,12</sup> Günümüze kadar literatürde sadece birkaç dirençli olgu bildirilmesine rağmen gerçek sayının daha fazla olduğu düşünülmektedir.<sup>2,11</sup> Permetrin 2 aydan büyük çocuklarda kullanılabilir. Beş yaş altı çocuklarda baş-boyun bölgesine de sürülmesi gerekmektedir.<sup>4</sup> Gebelikte kullanımı açısından B kategorisinde bir ilaç olan permetrinin gebe kadınlarda herhangi bir ciddi yan etkiye yol açmadan kullanıldığı bilinmektedir.<sup>13</sup> Emzirme dönemindeki güvenilirliği ise günümüzde tam olarak bilinmemekle birlikte bazı yazarlar bu dönemde rahatlıkla kullanılabileceğini bildirmişlerdir.<sup>4,13,14</sup> Bu dönemde kullanıldığında annenin tedavi bitimine kadar bebeği emzirmemesi gerektiği düşünülmektedir.<sup>4</sup>

### Benzil Benzoat (Benzogale emülsiyon, Scabin forte likit)

Uyuz tedavisinde 1937 yılından beri yaygın olarak kullanılan bir ajandır. Literatürde etkinliğinin diğer tedavi ajanları ile karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır.<sup>8</sup> Farklı uygulama biçimleri önerilmektedir. Yirmi dört saat aralıklarla 2-5 gün üst üste kullanımı önerildiği gibi 1 hafta aralıkla 2 kez uygulama şeklinde de önerilmektedir. İlaça bağlı en önemli yan etkiler irritan dermatit, kaşıntı ve kuruluktur. Ayrıca disülfiram benzeri etki gösterebildiği için kullanım süresince 48 saat boyunca alkol tüketilmemelidir.<sup>2,3,8</sup> Gebelikte kullanımı açısından C kategorisindedir. Emzirme döneminde doktor kontrolünde kar-zarar ilişkisi göz önüne alınarak ve diğer alternatif tedavi ajanlarını da göz önüne alarak belirlenmiş bazı istisnai durumlarda kullanılabilir. Erken yeni doğan döneminde kullanılması önerilmezken küçük çocukluk döneminde özel kullanım koşullarına dikkat edilerek kullanılabilir.<sup>13</sup>

## Sülfür

Genellikle vazelin içinde % 6 veya daha az konsantrasyonda presipite sülfür başlıca gebelerde, emzirenlerde ve 2 aydan küçük bebeklerde kullanılan etkili, güvenli ve ucuz bir ajandır.<sup>15</sup> Uygulama olarak 3 gün üst üste sürülüp son uygulamadan 24 saat sonra banyo yapılması önerilmektedir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekte ve etkinlik ve güvenilirliği hakkında kontrollü geniş çalışmalar bulunmamaktadır.<sup>2,4,6,15</sup> Yaşları 6 ay ile 13 yaş arasında değişen 100 çocukta lindan ile karşılaştırıldığı bir çalışmada iki ajan arasında klinik düzelve açısından fark olmadığı bildirilmiştir.<sup>16</sup> Ancak günümüzde 2 aydan büyük çocuklarda permetrin güvenilirlik ve etkinliği kanıtlanmış olduğu için sülfüre tercih edilmektedir.<sup>15</sup> Kötü kokusu, kıyafetleri boyama özelliği ve irritan dermatite yol açabilmesi dezavantajlarıdır.<sup>2,4,8,15</sup> Yüksek konsantrasyonlarda kullanıldığında ölümlü sonuçlanan olgular bildirilmiştir.<sup>15</sup>

Ülkemizde bulunan bu 3 ana grup ilaçla ilgili genel bilgiler Tablo 1'de özetlenmiştir.

## Lindan (Gama Benzen Heksaklorid)

Kırk yılı aşkın bir süredir uyuz tedavisinde kullanılan %1'lik lindan losyon, etkinliği ve kozmetik olarak kabul edilebilir özelliğinden dolayı yıllarca tüm dünyada tedavinin en önemli ajanı olmuştur. İlacın tek bir kereye mahsus olmak üzere 24 saat süreyle vücuda sürülerek uygulanması ve sonrasında banyo yapılması önerilmekle beraber, 6- 8 saat gibi kısa süreli uygulamaların da benzer etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir. Ancak hayvan çalışmalarında bulantı, kusma, konvülsiyon şeklinde belirtiler veren santral sinir sistemi üzerindeki toksik etkilerinin insanlarda da görülebileceğinin anlaşılmasından ve daha da önemlisi lindan kullanılan çocuklarda beyin tümörü sıklığının arttığı bildirilmesinden sonra, 2003 yılı Mart ayında FDA lindanın sadece diğer tedavileri tolere edemeyen veya dirençli olgularda kullanılması gerektiğini bildirmiştir.<sup>2,8</sup> Ancak bu belirtilen yan etkilerin ilacın yanlış kullanımına bağlı geliştiği, uygun ve doğru kullanımında yan etkilerin minimal olduğu düşünülmektedir.<sup>5</sup> Bunun yanı sıra 50 kg'ın altındaki hastalarda, bebeklerde, gebelerde, emzirenlerde ve hikayesinde konvülsiyon veya nörolojik bir hastalığı bulunan hastalarda lindan kullanılmamalıdır. Permetrinin kullanıma girmesinden önce dünyanın değişik bölgelerinde lindana dirençli olguların olduğu bildirilmiştir.<sup>2,8</sup>

## Krotamiton

Etkisi diğer ilaçlar kadar güçlü olmayan krotamitonun %10'luk konsantrasyonda krem veya losyon formları bulunmaktadır. Uygulama olarak 24 saat aralıklarla 2 gün üst üste sürülerek kullanılması önerilmekle beraber bazı yazarlar düşük etkinliği dolayısıyla 5 gün üst üste kullanımını da önermektedirler.<sup>2,8</sup> Ayrıca çocuk hastalardaki uyuzla bağlı nodüllerin tedavisinde de benzer şekilde kullanımı önerilmektedir.<sup>3,4</sup>

Gebelikte kullanımı açısından C kategorisindedir, emzirme dönemi de göreceli kontraendikasyon olarak kabul edilmektedir. Erken çocukluk döneminde kullanım endikasyonu kesin olmamakla beraber yeni doğan ve bebeklikte kullanımının, sistemik yan etkileri olmadığı için problem teşkil etmediği düşünülmektedir.<sup>13</sup>

## Ivermektin

Birçok parazitin GABA bağımlı nöro iletimini bozan, endemik onchocerciasis, strongyloidiasis ve lenfatik filariasis

gibi bir takım paraziter hastalıkların tedavisinde 15 yılı aşkın bir süredir yaygın ve etkin olarak kullanılan ivermektin son yıllarda uyuz tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır. Ancak ivermektinin bu endikasyonda FDA onayı yoktur. Konuyla ilgili yapılan çalışmalarda oral yolla tek doz olarak kullanılan kilo başına 200 mikrogram ivermektinin HIV pozitif gibi tedaviye dirençli olgularda bile etkin olduğu gösterilmiştir. Norveç uyuzu olgularında tek doz uygulamanın yeterli olmadığı, 2 hafta sonra ikinci dozun gerekli olduğu bildirilmiştir. Hastaların birçoğunda iyi tolere edilmekte olan ivermektin ile ilgili olarak son yıllarda ileri yaşlarda kullanıldığında ölüm riskini arttırdığına dair bildirimler olduğu için, ilaçla ilgili olarak değişik yaş gruplarında güvenilirliği ile ilgili ileri çalışmaların yapılması gerektiği düşünülmektedir.<sup>2,8</sup> Oral ivermektinin %1'lik lindan solüsyonu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, ivermektin grubunda %95, lindan grubunda %96 oranında başarı elde edildiği bildirilmiştir.<sup>17</sup> Gebelikte kullanımı açısından C kategorisinde olan ivermektinin gebelik döneminde ve 5 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmaması önerilmektedir.<sup>13</sup>

## Tiyobendazol / Flubendazol

Oral veya topikal tiyobendazol ile oral flubendazol tedavide denenmiş ve başarılı bulunmuş diğer ajanlardır.<sup>5</sup>

## Uyuzda Tedavi Direnci

Yukarıda belirtildiği gibi lindan direnci dünyanın değişik bölgelerinden bildirilmiştir. Literatürde günümüzde uyuz tedavisinde en sık kullanılan ajan olan permetrine dirençli olduğu bildirilen olgu sayısı az olmakla beraber gerçekte bu sayının daha fazla olduğu düşünülmektedir.<sup>8</sup>

Dirençli olgularda klasik tedavide önerilen tedavi süresinin daha uzun tutulmasının veya lindan ve permetrin ile ardışık tedavi uygulanmasının yan etkiye yol açmadan tedavide başarı sağladığı bildirilmiştir.<sup>8</sup>

Tablo 1. Ülkemizde Bulunan ve Uyuz Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

	Permetrin %5	Benzil benzoat	%6 Sülfür
Emilim	< %2	?	?
Uygulama süresi	12 st	24 st/1 hft sonra tekrar 2-5 gün üst üste	3 gün üst üste
Başarı	90-100	76-100	?
Direnç	+		
Yan Etki	yanma, batma, kaşıntı ↑	dermatit, kaşıntı, kuruluk, dilsüfiram benzeri etki	koku, boyama, dermatit
Gebelik	B	C	Kullanılır
Emzirme	kullanılabilir	istisnai durumlarda+	Kullanılır
Yenidoğan	kullanılabilir (6 st)	-	Kullanılır
Bebeklik	kullanılabilir	istisnai durumlarda+	Kullanılır
Piyasa adı	Kwellada losyon Zalvor deri kremi	Benzogale emülsiyon Scabin forte likit	Vazelin içinde sülfür presipite %6

## Bitlenme

Bitler insanlardan kan emerek beslenen zorunlu insan parazitleridir. İnsanı infekte ederek 3 farklı klinik tabloya yol açan 3 bit tipi vardır. Bunlar:

1. Pediculosis humanus var capitis'in etken olduğu baş bitlenmesi (pedikülozis kapitis)
2. Pediculosis humanus var corporis'in etken olduğu vücut bitlenmesi (pedikülozis korporis)
3. Phthirus pubis'in etken olduğu kasık bitlenmesi (pedikülozis pubis) tablolarıdır.<sup>3,4,7,18</sup>

## Baş Bitlenmesi

En sık görülen bitlenme tipidir.<sup>3</sup> Tüm dünyada her türlü sosyoekonomik sınıftaki insanlarda görülebilirken, en sık 3-14 yaş arasındaki çocuklarda rastlanmaktadır. Kalabalık ortamlarda yaşamak ve kişiler arası temasın sıklığı riski artırırken hastanın kız olması, saç rengi ve karakteri (baş biti beyaz ırktaki silindirik saçlara daha kolay tutunur) diğer risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir.<sup>2,3,18</sup>

## Etken

Baş biti 1-3 mm uzunluğunda, 3 çift bacağına sahip, ortalama yaşam süresi 30 gün olan ve vücut dışında 24 saatten kısa bir sürede ölen bir parazittir. Dişi parazitler günde 7-10 adet, sirke olarak bilinen ve saç tellerine sıkıca yapışık halde bulunan yumurta yumurtlarlar. Bu yumurtalar 7-10 gün içinde çatlayarak nif halini ve bundan sonraki 2-5 gün içinde de olgun parazit halini alırlar.<sup>4</sup>

## Bulaşma

Bulaşma en sık kişiler arasında direkt temasla gerçekleşir. Daha az sıklıkta yatak takımları, tarak, fırça veya kıyafetler yoluyla da bulaşma olabilir. Sanıldığı gibi aksine bitler uçamaz ve zıplamaz.<sup>3,4</sup>

## Klinik Bulgular

Hastada ortaya çıkan en önemli belirti saçlı derideki kaşıntıdır. Kaşıntının bitin tükürüğündeki bazı maddelere karşı gelişen allerjik bir reaksiyon olduğu ve ortaya çıkması için en az 2 haftalık bir süreye ihtiyaç olduğu bilinmektedir.<sup>4</sup> Muayene sırasında saç çizgisine yakın ekskoriasyonlar izlenebilir.<sup>2</sup> Kaşıntıya bağlı sekonder bakteriyel infeksiyonlar ve servikal lenf nodlarında büyümeler görülebilir. Bu nedenle saçlı deride yerleşen impetigo olgularında baş bitlenmesi akla getirilmelidir.<sup>2,3</sup>

## Tanı

Aktif infestasyon olgularında tanı, saçlı deride erişkin canlı bitin kendisinin, yumurtasının veya nif formunun görülmesiyle konulur.<sup>3,4</sup> Yumurtaların en sık bulunduğu bölgeler olan kulak arkası ve ense muayenesine özellikle dikkat edilmesi gerekir.<sup>2</sup> Muayene sırasında saçların taranarak tarakların incelenmesi de önemlidir.<sup>3,18</sup> Yumurtalar saçlı deriye 1-2 mm uzaklıkta, saç tellerine sıkıca yapışık halde yerleşir.<sup>18</sup> Erişkin bitlerin çıplak gözle görülmesi

genellikle zordur, parlak ışık altında büyüteç kullanımı tanı ihtimalini artırır. Sadece yumurtaların görülmesi aktif infestasyon tanısı için yeterli değildir, yumurtaların canlı embriyo içerip içermediklerinin gösterilmesi için mikroskop altında incelenmeleri gereklidir.<sup>4,18</sup> Ayrıca yumurtaların saçlı deriden 2 cm veya daha uzakta yerleşiyor olması genelde hastalığın aktif olmadığını gösterir.<sup>7,18</sup>

Baş biti yumurtalarının ayırıcı tanısında kıl kastları, piedra, saç spreylere bağlı kıl üzerinde kalan kalıntılar ve seboreik dermatit düşünülmalıdır.<sup>18</sup>

## Tedavi

Pedikülozis kapitis tedavisinde genel prensip kimyasal bir antiparaziter ajanın kullanımının ardından saçların mekanik temizliğinin yapılmasıdır.<sup>3,18</sup> Genel prensipler olarak tedavide kullanılan ajanın mümkünse losyon formunda olması diğer formlara göre daha yüksek konsantrasyonda insektisid dağılımını sağladığı için dikkat edilmesi gereken bir başka noktadır.<sup>3</sup> Şampuanların ise düşük ilaç konsantrasyonu sağladıkları için kullanılmaları önerilmektedir. Insektisidlerin bu iki formun dışında krem, jel ve köpük formları da mevcuttur.<sup>3</sup> Bir diğer önemli nokta ise uygulamanın kuru saça yapılmasıdır.<sup>3,18</sup> Saçların önceden ıslatılması ürünün dilüe olmasına ve parazitin refleks olarak solunum mekanizmalarının kapanmasına yol açtığı için tedavi başarısını düşürmektedir.<sup>18</sup> Tedaviden sonraki 24 saat içinde saçın şampuanlanmaması önerilmektedir.<sup>19</sup> Tedavide kullanılan ajanların hiçbirinin % 100 ovisidal etkiye sahip olmadığı düşünüldüğü için ilk uygulamadan 7-10 gün sonra ikinci bir uygulamanın yapılması önerilmektedir.<sup>3,18</sup> Tedavi sonrası yatak takımları ve yakın zamanda giyilmiş olan kıyafetlerin 60°C'de yıkanması, tarak ve fırçaların 10 dakika süreyle sıcak suda bekletilerek temizlenmesi önerilmektedir.<sup>4,7</sup> Mobilya ve döşemelerin temizliğinin ise gerekli olmadığı düşünülmektedir.<sup>4</sup> Tedavide kullanılmakta olan birkaç grup ilaç bulunmaktadır. Bunlar;

- Organoklorinler (lindan)
- Organofosfatlar (malatyon)
- Karbamat (karbaril)
- Doğal piretrinler
- Sentetik piretroidler (permetrin, fenotrin=sumitrin)
- Piperonil bütoksit ile kombine edilmiş doğal piretrinlerdir.<sup>3,15</sup>

Bu grupların içerisinde günümüzde etkinlik ve güvenilirlik açısından kullanımı en uygun ilaçlar sentetik piretroidler (permetrin), doğal piretrinler ve malatyondur.<sup>3</sup> Ülkemizde de bulunan bu ilaçların genel özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Permetrin (Kwellada şampuan, Kwellada crem rinse, Zalvor saç kremi, Nixsen şampuan) Günümüzde % 1'lik permetrin pedikülozis kapitis tedavisinde tüm dünyada en sık kullanılan ajandır. Sentetik bir piretroid olan permetrinin antiparaziter etkisi piretrinden daha kuvvetlidir. Permetrin kullanıldıktan sonraki 2-3 hafta boyunca saçta tespit edilir yani rezidüel aktiviteye sahiptir ancak yine de ilk uygulamadan 1 hafta sonra ikinci uygulama önerilmektedir. Etkisini parazitin sodyum iletimini etkileyip nöral membranlarda depolarizasyona sonuç olarak da solunum paralizisine yol açarak gösterir.<sup>18</sup> İlacın kuru saça uygulanıp 10 dakika sonra yıkanması önerilmektedir. En önemli yan etkisi yanma, batma hissi, eritem oluşumu, irritan ve allerjik kontakt dermatite yol açabilmesidir.<sup>8,18</sup> Gebelikte kullanımı açısından B kategorisindedir.<sup>4</sup> Emzirme dönemindeki güvenilirliği ise günümüzde tam olarak bilinmemekle birlikte bazı yazarlar bu dönemde rahatlıkla kullanılabileceğini bildirmişlerdir.<sup>4,13,14</sup>

## Doğal Piretrinler

Etkinliklerin güçlendirmek ve direnç gelişimini engellemek amacıyla genellikle piperonil bütoksit ile kombine (Kwell-P şampuan) halde kullanılmaktadırlar. Etki mekanizması permetrine benzerdir. Uygulama sonrası görülen yan etkiler nadir olup dermatit ve allerjik reaksiyonlar şeklindedir.<sup>15</sup>

## Malatyon (Saç- Bi - Toks emülsiyon)

Güçlü pedikülosidal aktiviteye sahip olan % 0.5 malatyon, kolinesterazı inhibe ederek parazitte solunum paralizisine yol açar. Uygulama sonrası 8-12 saat süreyle saçlı deride kalması gereken malatyonun hoş olmayan kokusu, taşıyıcısının alkol olması dolayısıyla alev alabilme özelliği kullanımını kısıtlayan özellikleridir. Ilaca bağlı nadiren iritan ve allerjik kontakt dermatit de gelişebilir.<sup>3,18</sup>

Gebelikte kullanımı açısından B kategorisinde olup emzirme döneminde ve 6 yaşın altında kullanımı netlik kazanmamıştır. Yeni doğan ve bebeklik döneminde kullanımı önerilmemektedir.<sup>4</sup>

## Lindan

Geçmiş yıllarda sık kullanılan lindan nörotoksik yan etkileri, zayıf ovididal etkisi, muhtemel karsinojenik etkisi ve direnç gelişimi gibi nedenlerle dünyanın birçok yerinde kullanımdan kalkmış bir ilaçtır.<sup>2,15</sup>

## Diğer

İngiltere'de sık kullanılan bir tedavi ajanı olan karbarilse potansiyel karsinojenik etkileri nedeniyle dünyanın başka yerlerinde kullanılmamaktadır.<sup>3,8</sup> Krotamitonun % 10'luk losyon formunun saçlı deriye 24 saat süreyle uygulanmasının ardından bir hafta süreyle ıslak taramanın % 96 oranında başarı sağladığı bildirilmiştir.<sup>19</sup> Trimetoprim sülfometaksozol ve levamizol oral tedavide kullanılmış olan ajanlardır.<sup>18</sup> Levamizol ile çocuklarda yapılan bir çalışmada, 10 gün boyunca kilo başına 3.5 mg levamizol verilen olguların % 85'inde tedaviden yanıt alındığı bildirilmiştir.<sup>20</sup> Oral veya topikal ivermektin ise tedavide kullanılmaya başlanan yeni ajanlardır.<sup>3,18</sup> Literatürde baş bitlenmesinin tedavisinde alternatif tedaviler olarak vazelin, saç pomadları, zeytin yağı ve mayonez de kullanılmıştır.<sup>15</sup>

## Mekanik Temizlik

Mekanik temizlik amacıyla tarama yapılır ancak tedavide böylesine önemli olduğu düşünülmesine rağmen kullanımını destekleyecek kanıt azdır. Uygun tarama yöntemi tartışmalı olmakla beraber en sık uygulama şekli en azından 2 hafta süreyle haftada en az 2 kez saçların taranmasıdır. En iyi sonuçların 1., 5., 9., ve 13. günlerde yapılan taramalarla alındığını düşünen yazarlar bulunmaktadır. Daha uzun süreli ve sık taramanın yararı bilinmemektedir. Taramayı kolaylaştırmak için saçın şampuanlanıp durulanması ve ardından saç kremi kullanılması önerilmektedir.<sup>21</sup> Saçların sulandırılmış yemek sirkesi veya % 8'lik formik asit ile taranması parazitin yumurtalarının saça olan yapışkanlığını azaltmakta ve böylelikle saçtan uzaklaştırılmasını kolaylaştırmaktadır.<sup>18,22</sup>

## Baş Bitlenmesinde Tedavi Direnci

Pedikülozis kapitis tedavisinde karşılaşılabilecek önemli bir nokta direnç sorunudur. Aslında tedavi başarısızlıklarının büyük bölümünün direnç dışındaki nedenlere bağlı geliştiği düşünülmektedir. Bu nedenler ilacın dilüe edilmesi, tedavi süresinin yetersiz olması, bazı ajanların ovisidal etkisinin zayıf olması ve yeniden bulaş olmasıdır.<sup>1,8</sup> Lindan ve malatyon direnci bilinmektedir; permetrin direncinin ise giderek arttığı düşünülmektedir.<sup>8</sup> Direnç geliştiği düşünülen olgularda kullanılan ilaç miktarının artırılarak (en az 50ml piretrin kullanılması) bir hafta arayla 2 uygulamanın yapılması önerilmektedir. Önerilen bir başka uygulama ise saçlı deriye % 5'lik permetrin uygulanıp gece boyunca bir bone takılarak saçların sabaha yıkanmasıdır. Bu iki uygulama biçiminde de iyileşme oranlarının yüksek, yan etkilerin ise minimal olduğu bildirilmiştir.<sup>8</sup> Bazı yazarlar ise 10 dakikalık bir uygulama yerine 30-60 dakikalık uygulamaları önermektedir.<sup>19</sup> Dirençli olgularda önerilen bir başka tedavi yöntemi ise tedavinin farklı sınıftaki bir ajanla sürdürülmesidir.<sup>4</sup> Örneğin permetrin direnci durumunda tedavide malatyon önerilmektedir.<sup>22</sup>

## Vücut Bitlenmesi

Başlıca evsizlerde veya mültecilerde görülen bir bitlenme tipi olup açlık, savaş ve doğal afetler sırasında da rastlanabilir. Vücut bitlenmesinin etkeni olan Pediculosis humanus var corporis görünüm olarak baş bitine çok benzer ancak ondan daha geniştir. Ortalama yaşam ömrü 18 gün olan vücut bitleri kıyafetlerin dikiş yerlerinde yaşarlar. Vücut dışında beslenmeden en fazla 3 gün yaşayabilirler. Baş bitlenmesinin aksine başlıca erişkin yaşlarda görülen bir tablodur.<sup>1,8</sup>

Hastada ortaya çıkan semptom kaşıntıdır. Dermatolojik muayenede pikür reaksiyonuna bağlı eritemli papüller, ekskorsiyonlar, kronik olgularda deride koyulaşma ve kalınlaşma tespit edilebilir. Bitlerin kendilerine vücutta genelde rastlanmazken bitler kıyafetlerin dikiş yerlerinde görülebilirler. Muayene esnasında kıyafetlerin kemer, yaka gibi basınç dolayısıyla vücut sıcaklığının yüksek olduğu bölgelerine temas eden kısımlarında serum, kan ve bitlerin feçesleri de dikkat çekebilir.<sup>3,18,19</sup> Sırtın üst kısmının tutulması buna karşılık el ve ayakların tutulmaması uyuzdan ayırımında önemlidir,<sup>19</sup> Hastalık erken dönemde atopik dermatit, iritan kontakt dermatit, ilaç erüpsüyonları ve viral döküntüler ile karıştırılabilir.<sup>1,8</sup>

Vücut bitlenmesini diğer bitlenme tiplerinden ayıran önemli bir özellik, etkenin epidemik tifus, döneke ateş ve siper humması gibi hastalıklar için vektör olmasıdır.<sup>3,18</sup>

Vücut bitlenmesinin eradikasyonunda en önemli nokta hijyen ile yatak takımları ve kıyafetlerin dekontaminasyonudur.<sup>3,18</sup> Bu amaçla 65°C'de 15-30 dakika süreyle yıkanmaları veya kuru temizlemeye gönderilmeleri ve ardından dikiş yerlerinden kızgın ütüyle ütülenmeleri gereklidir.<sup>15</sup> Bu bitlenme tipinde vücutta bit bulunmadığından hastalar için sadece semptomatik tedavinin yeterli olduğunu düşünen yazarlar bulunmaktadır.<sup>7</sup> Bir grup yazar ise vücudun sabunla yıkandıktan sonra 8-24 saat süreyle bir kez permetrin veya malatyon uygulamasının yapılması gerektiğini önermektedirler.<sup>3</sup>

## Pubik Bitlenme

Pubik bitlenme, insanlarda görülen diğer bitlenme tiplerinden farklı olarak başlıca cinsel yolla bulaşan bir bitlenme tipidir. Olguların yaklaşık % 30'unda cinsel yolla bulaşan başka bir hastalığa daha rastlandığı bilinmektedir.<sup>3,18</sup> Cinsel ilişki dışında indirekt yollarla bulaşma nadirdir. Başlıca erişkin çağda rastlanan tablo çocuklarda da görülebilir. Çocuklara genellikle infekte olmuş anne / babadan bulaşmaktadır ancak cinsel istismar da akılda tutulmalıdır.<sup>3</sup> Oval şekilli olan *Phthirus pubis*'in, baş ve vücut bitlerinden farklı olarak en-boy oranı yaklaşık birbirine eşittir.<sup>18</sup>

Pubik bitlenmede ana semptom kaşıntıdır. Bitler başlıca pubik bölgedeki ve karın, bacak ve kalça gibi yakın bölgelerdeki kıllarda yerleşmekle beraber, parazite adölesan dönemde aksiller kıllarda, çocukluk döneminde ise kirpiklerde de rastlanabilir. Tanı akla getirilirse ve muayene bu gözle yapılırsa dermatolojik muayene sırasında bitler çıplak gözle görülebilirler.<sup>3,8,18</sup> Muayene sırasında pubik bitler kıl diplerine sıkıca tutunmuş siyah nokta şeklinde görülürler.<sup>7</sup> Ayrıca spesifik bir bulgu olarak macula cerulea olarak bilinen bacaklarda ve gövde alt kısımlarda yerleşen, asemptomatik, mavi-gri renkli maküllere de rastlanabilir.<sup>3,7,8,18</sup> Pubik bitlenmede hem hastanın hem partnerinin tedavisi gereklidir.<sup>3</sup> Tedavide gövde kıllarının tıraş edilmesi ve tüm kıllı alanların tedavi edilmesi önemlidir.<sup>7,15</sup> Cinsel yolla bulaşan hastalıklar tedavi rehberine göre 10 dakikalık % 1'lik permetrin veya 4 dakikalık % 1'lik lindan uygulaması tedavide yeterlidir.<sup>22</sup> Ancak bazı yazarlar 10 dakikalık % 5'lik permetrin veya malatyon kullanımını önermektedir.<sup>18,19</sup> Tedavi bitiminde yatak takımları ve kıyafetlerin kaynatılması gereklidir.<sup>18</sup> Kirpik tutulumunun olduğu olgularda ise; kirpiklere 10 gün süreyle günde 2 kez vazelin uygulanması, veya göz pomadlarının / flörosan damlaların kullanılıp ardından mekanik temizlik yapılması yeterlidir.<sup>19,23</sup> Cinsel yolla bulaşan hastalıklar tedavi rehberinde antiparaziter ajanların kirpiklere direk kullanımı önerilmemekle birlikte literatürde tedavi için pamuk uçlu bir çubukla %1'lik permetrin kullanımı bildirilmiştir.<sup>3,18,23,24</sup> Kortimaksazol tedavisinin de etkin olduğu bildirilmiştir.<sup>15</sup> Tedavi bitiminde kıyafetlerin ve yatak takımlarının kaynatılması veya kuru temizlemeye gönderilip ütülenmesi gereklidir.<sup>19</sup>

## Hayvan Uyuzları

Başlıca köpekler olmak üzere kedi, kuş gibi hayvanları etkileyen sarkopt cinsi parazitler, bu hayvanlarla teması olan insanları da tesadüfen etkileyebilirler. Bu tablo klinik olarak *sarcoptes scabiei humanus*'a bağlı uyuzdan farklıdır.<sup>25</sup> Bulaşma ile belirtilerin ortaya çıkışı arasındaki süre 1-3 saattir. Kaşıntı sürekli, bazen geceleri artar.<sup>7</sup> İnsan ile hayvanın temas bölgesinde kaşıntılı papüler, püstüller veya veziküller döküntüler izlenir ancak tüneller yoktur.<sup>7,25</sup> Tedavi semptomatiktir.<sup>25</sup>

## Tahıl Uyuzları

Arpa, buğday, pirinç, bakla, fasulye gibi bazı tahıl haşerelerinin parazitlerine temas sonrası insanlar da bu akarların geçici konağı olabilirler. Tablo başlıca tahıl işletmeleri, değirmen, fırın, silo ve ilgili maddelerin taşındığı ilman gibi yerlerde çalışan kişilerde ve en sık nisan-ekim ayları arasında görülür. Bulaşma ile belirtilerin çıkışı arasında geçen süre 10 dakika ile 24 saat arasında değişir.<sup>7</sup> Dermatolojik muayenede kaşıntılı, 5-10mm çaplı, ortalarında vezikül bulunan eritemli papüller izlenir.<sup>7,19</sup> Ortada yerleşen veziküller püstül halini alabileceği gibi çoğunlukla ekskoriye kurutlar halini alır. Kaşıntı gece ve özellikle sabaha karşı şiddetlenir. Bazı olgularda tabloya



Tablo 2. Ülkemizde Bulunan ve Baş Bitlenmesi Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

	Permetrin %1	Piretrin+PBO	Malatyon
Sınıf	Sentetik piretroid	Bitki ekstresi	Organofosfat
Uygulama süresi	10 dk	10 dk	12 st.
Pedikülozit aktivitesi (%)	98-100	45-100	98-100
Ovisidal aktivitesi (%)	70-80	20-70	13-98
Residüel aktivite	+	-	+
Direnç	+	-	+
Yan etki	yanma, batma, eritem dermatit	dermatit, allerjik reaksiyon	koku, alev alabilme
Piyasa adı	Kwellada şampuan Kwellada krem rinçe Zalvor saç kremi Niksen şampuan	Kwell-P şampuan	Saç-Bi-Toks emülsiyon

## Kaynaklar

- 1- Heukelbach J, Feldmeier H. Ectoparasites—the underestimated realm. *Lancet* 2004; 363: 889-891.
- 2- Orion E, Matz H, Wolf R. Ectoparasitic sexually transmitted disease scabies and pediculosis. *Clin Dermatol* 2004; 22: 513-519.
- 3- Chosidow D. Scabies and pediculosis. *Lancet* 2000; 355: 819-826.
- 4- Flinders DC, De Schweinitz P. Pediculosis and scabies. *Am Fam Phys* 2004; 69: 341-348.
- 5- Chouela E, Abeldano A, Pellarano G ve ark. Diagnosis and treatment of scabies. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 9-18.
- 6- Habif TB. Infestations and bites. *Clinical Dermatology'de*. 2. Baskı. St Louis, Mosby, 1990: 370-405.
- 7- Tüzün Y, Aydemir EH. Uyuş, bitlenme ve diğer parazitler hastalıkları. *Dermatoloji'de*. Eds. Tüzün Y, Kotağyan A, Aydemir EH, Baransu O. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1994; 231-244.
- 8- Orion E, Matz H, Ruocco V, Wolf R. Parasitic skin infestations II, scabies, pediculosis, spider bites: unapproved treatments. *Clin Dermatol* 2002; 20: 618-625.
- 9- Taplin D, Meinking TL, Chen JA ve ark. Comparison of crotamiton 10% cream (Eurax) and permethrin 5% cream (Elimite) for the treatment of scabies in children. *Pediatr Dermatol* 1990; 7: 67-73.
- 10- Schultz MW, Gomez M, Hansen RC ve ark. Comparative study of 5% permethrin cream and lindane 1% lotion for the treatment of scabies. *Arch Dermatol* 1990; 126: 167-170.
- 11- Franz TJ, Lehman PA, Franz SF ve ark. *Arch Dermatol* 1996; 132: 901-905.
- 12- Meinking TL, Taplin D. Safety of permethrin vs lindane for the treatment of scabies. *Arch Dermatol* 1996; 132: 959-962.
- 13- Kotağyan A, Kalaycıyan A. Hamilelik, emzirme ve bebeklik döneminde uyuz tedavisi. *Dermatose* 2002; 1: 20-25.
- 14- Brown S, Becher J, Brady W. Treatment of ectoparasitic infections: review of the English-language literature, 1982-1992. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 104-109.
- 15- Meinking TL. *Curr Probl Dermatol* 1999; 11: 73-120.
- 16- Singalavanija S, Limpongsanurak W, Soponsakunkul S. A comparative study between 10 per cent sulfur ointment and 0.3 per cent gamma benzene hexachloride gel in the treatment of scabies in children. *J Med Assoc Thai* 2003; 86: 531-536.
- 17- Chouela EN, Abeldano AM, Pellarano G ve ark. Equivalent therapeutic efficacy and safety of ivermectin and lindane in the treatment of human scabies. *Arch Dermatol* 1999; 135: 651-655.
- 18- Ko CJ, Elston DM. Pediculosis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 1-12.
- 19- Odom RB, James WD, Berger TG. Parasitic infestations, stings, and bites. *Andrews' Disease of The Skin'de*. 9. Baskı. Philadelphia, WB Saunders Company, 2000; 526-573.

- 20- Namazi MR. Levamisole: a safe and economical weapon against pediculosis. *Int J Dermatol* 2001; 40: 292-294.
- 21- Downs AMR. Managing head lice in an era of increasing resistance to insecticides. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5: 169-177.
- 22- Jones KN, English JC. Review of common therapeutic options in the United States for the treatment of pediculosis capitis. *CID* 2003; 36: 1355-1361.
- 23- Centers for disease control and prevention. Ectoparasitic infections. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51: 67-69.
- 24- Klaus S, Shvil Y, Mumcuoglu KY. Generalized infestation of a 3 1/2-year-old girl with the pubic louse. *Pediatr Dermatol* 1994; 11: 26-28.
- 25- Sarkar R, Kanwar AJ. Three common dermatological disorders in children. *Indian Pediatrics* 2001; 38: 995-1008.

## HERPES VİRUS İNFEKSİYONLARININ TEDAVİSİNDE PRATİK YAKLAŞIMLAR

İkbal Esen Aydıngöz

Herpes simpleks virus tip 1, Herpes simpleks virus tip 2, Varisella zoster virus, Epstein Barr virus, Sitomegalovirus, Human herpes virus 6, Human herpes virus 7 ve Human herpes virus 8, herpes virus ailesinin üyeleridir. Bu derleme çerçevesinde grubun ilk üç üyesi ile ilgili bilgilere yer verilmesi hedeflenmiştir. Herpes simpleks viruslarının iki ayrı tipi vardır. Herpes simpleks virus tip 1 (HSV-1) olguların % 80'inde ağız, % 20'sinde genital lezyonlar oluşturur. Herpes simpleks virus tip 2 (HSV-2) ise aksine % 80 genital, % 20 ağız lezyonlarına neden olur. Genel olarak normal popülasyonun % 70-90'ında HSV-1'e karşı antikorlar bulunurken HSV-2 için bu oran %20'dir. Ülkemizle ilgili net rakamlar bilinmemektedir. Primer infeksiyon bir kişinin HSV ile ilk defa infekte olmasıdır. Ancak bu viruslar konakta latent infeksiyon oluşturabildiğinden tekrarlayan infeksiyonlar yapabilirler.

Primer herpetik gingivostomatitte oral tedavi gerekir. Bu amaçla valasiklovir, 2 x 2gr tek gün, uygulamasının etkinliğini gösteren bir çalışma mevcuttur. Valasiklovirin diş işlemleri veya lazer cerrahisi sırasında profilaktik olarak işlem günü 2x2 gr, 2. gün 2x1 gr olarak kullanılması yineleyen ataklarda etkili bulunmuştur.<sup>1</sup> Plasebo kontrollü çalışmalarda diğer oral antivirallerin etkinliği de gösterilmiştir. Ancak yineleyen herpes labialiste oral tedavi gereksinimi tartışmalıdır. Sistemik tedavi ile karşılaştırıldığında topikal ajanların etkinliği düşüktür. Piyasada mevcut olan asiklovir % 5 pomad/krem, pensiklovir % 1 krem ve viral zarfın plazma membranıyla birleşmesini inhibe ederek etki gösteren dokosanol % 10 kremin etkinliklerini karşılaştıran bir çalışmada pensiklovir, asiklovirden daha etkili bulunurken dokosanolün plasebodan daha etkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Asiklovirin lipozomal bir taşıyıcı içinde sunulan % 1 jel formu ise etkili bulunmakla birlikte tedavi süresi uzundur.<sup>2</sup> İlk herpes genitalis atağı yakınmaların şiddetine bakılmaksızın tedavi edilmelidir. Tedavide seçenekler çeşitlidir. Beş gün süreyle 5 x 200 mg asiklovir, 3 x 250 mg famsiklovir veya 2 x 500 mg valasiklovir kullanılabilir.<sup>3</sup> Herpes genitaliste tanı doğrulanmalıdır ve mümkünse tip tayini de yapılmalıdır. Tip tayini prognozu belirler; genital HSV-2 tekrarlarla seyrederken HSV-1'de yineleyen infeksiyon nadirdir.

Genital herpeste infekte bireylere ve eşlerine danışma verilmesi hastalığın kontrol altına alınmasında çok önemlidir. Hastalar genital herpesin doğal seyri, tekrarlayıcılığı, perinatal ve seksüel bulaştırıcılığı, tedavi yöntemleri ile ilgili olarak bilgilendirilmelidir. Çoğunlukla hastalığın psikojenik olarak yaralayıcı etkisi daha fazladır. Bu nedenle bazı hastalara psikolojik destek gerekebilir. İnfeksiyon %70-80 oranında farkedilmeden bulaştırılabileceği için eşler taranmalıdır. Tüm hastalar, eşlerini bilgilendirmek konusunda cesaretlendirilmelidir. Hastalar herhangi bir yakınmalan olmadığı dönemde de hastalığı bulaştırabilecekleri konusunda bilgilendirilmelidir. HSV-2 infeksiyonlarında sessiz viral saçılma daha sıklıkla ve bu açıdan ilk 12 ay daha risklidir. Hastalık bulguları veya öncü yakınmaların varlığında cinsel temastan kaçınılmalıdır. Genital herpes eğer kondomun kapladığı alana sınırlı ise lateks kondomlar sürekli ve doğru olarak kullanıldığında bulaşmayı önleyebilmektedir. Yakınması

olmasa da infekte kişilerin eşleri herpesle infekte olabilir. Tipe özgü serolojik testlerle mevcut durum belirlenebilir. Kadın veya erkek tüm hastalara neonatal HSV enfeksiyonu açıklanmalıdır. Genital herpesi olan hamileler ve doğurgan yaş grubundaki kadınlar doktorlarını ve pediyatristlerini bilgilendirmelidir. Üçüncü trimesterde seronegatif hamile bir kadın HSV-1 veya HSV-2 temasından kaçınmalıdır. HSV'nin doğrudan kansere neden olduğu yanlış bir kanıdır, ancak servikal kanserde kofaktör olarak rol oynayabilir. Yakınması olmayan ancak serolojik olarak HSV-2 enfeksiyonu olan bireylere de aynı danışma hizmeti verilmelidir.<sup>4,5</sup> Tekrarlayan genital herpeste epizodik tedavi verilir. Tedavinin etkili olabilmesi için ilaca, lezyonların çıkışından en geç 24 saat sonra başlanmalıdır. Eğer atak prodromal yakınmalarla başlıyorsa tedaviye bu devrede hemen başlanmalıdır. Beş gün süreyle 5x200 mg veya 3x400 mg veya 2x800 mg asiklovir veya 2x125 mg famsiklovir ya da 2x500 mg valasiklovir önerilmektedir.<sup>3</sup> Tedavi ile vezikülasyon olmaksızın sonlandırılan ataklarda da HSV %23 oranında saptanmıştır. Hastaların bu dönemde de bulaştırıcı olduklarını bilmeleri gerekir.<sup>6</sup> Tekrarlayan genital herpeste, yıllık nöks sayısı altıdan fazla ise aralıksız tedavi önerilmektedir. Bu tedavi ile hastalarda nöks sayısı %70-80 oranında azalmakta ve hayat kalitesi artmaktadır. Ayrıca subklinik viral saçılmayı %95 oranında azaltır, ancak ortadan kaldırmaz. Tedavide kullanılan asiklovir için 11 yıllık, valasiklovir ve famsiklovir için ise 1 yıllık güvenlik ve etkinlik belgelenmiştir.<sup>3</sup> Bu tedavi şemasında asiklovir 2x400 mg, famsiklovir 2x250 mg , valasiklovir 1x500 mg dozlarında verilmektedir. Ayrıca nöks sayısı 10'dan fazla ise valasiklovir 1x1 gr olarak önerilmektedir.<sup>3</sup> Şu anda faz III çalışmaları devam eden topikal resikuiomod ise ileride kullanım alanı bulabilecek bir ilaç olarak değerlendirilmektedir. Aralıksız tedavinin süresi hastadan hastaya değişir. Yılda bir kez tedavi kesilerek, hastanın tedaviye hala ihtiyacı olup olmadığı kararlaştırılır. Sekiz ay boyunca 500 mg/gün dozunda kullanılan valasiklovir HSV-2 bulaşmasını %48, semptomatik HSV-2 enfeksiyonunu %75 oranında azaltmıştır.<sup>7</sup> Ancak HSV bulaşmasını önleyecek bir tedavi yöntemi henüz yoktur. Uzun süreli tedavide maliyet önemlidir. Haziran 2005 itibarıyla en ekonomik ilaç olarak dikkat çeken asiklovirin yıllık maliyeti 554 YTL iken, valasiklovir için bu miktar 1520 YTL, famsiklovir için 6083 YTL olarak hesaplanmıştır.

Şiddetli hastalıkta veya pnömoni, hepatit veya santral sinir sisteminin tutulması gibi sistemik komplikasyonlarda i.v. asiklovir verilir. Doz 3x5-10 mg/kg olacak şekilde 2-7 gün verilir, iyileşme gözlemlendikten sonra oral tedavi ile 10 güne tamamlanır. Immünesupresif hastalarda HSV reaktivasyonu sorun yaratmaktadır. Transplantasyondan sonra serolojiye göre HSV profilaksisi önerilmektedir. HSV, HIV enfeksiyonuna sıklıkla eşlik eder. Hatta HSV-2, HIV'e yakalanma riskini 2 kat arttırmaktadır.<sup>8</sup> Genital, perianal ve oral herpes görülür. Lezyonlar şiddetli, ağrılı ve atıplıdır. Tedavi lezyonlar tamamen iyileşene kadar sürdürülmelidir. HIV enfeksiyonuna eşlik eden HSV'de epizodik tedavi ilk herpes genitalis atağı gibi tedavi edilir, ancak süre 10 gündür. 3-5 gün sonra yeni lezyon varsa asiklovir dozu 5x800mg olarak artırılır ve kültür tekrarlanır.<sup>3</sup> Nüksler için aralıksız tedavide asiklovir 2-3x400-800 mg, famsiklovir 2x500 mg ve valasiklovir 2x500 mg olacak şekilde verilmelidir. Tedaviye rağmen nüksler varsa direnç düşünülmelidir.<sup>3</sup> Direnç immünesupresif hastalarda %5, diğerlerinde %0.5'tir. Asiklovire dirençli suşların çoğu famsiklovire, hepsi valasiklovire de dirençlidir. Bu durumda, foskarnet 3x 40 mg/kg i.v. veya 2x50mg/kg verilmelidir. % 0.1- 0.3 sidofovir jelin, 1x1, 5 gün sürekli uygulaması da etkili bulunmuştur.<sup>9</sup> Ayrıca topikal trifluridin 3x1 şeklinde kullanılabilir.

Hamilelikte genital herpes önemli bir konudur. Doğuma yakın ilk enfeksiyonla, anneden çocuğa bulaşma riski %30-50 gibi yüksek orandadır. Hamileliğin ilk yarısında primer HSV veya doğum sırasında tekrarlayan herpes ile bulaşma riski ise %1'den azdır. Risk daha düşük olmasına rağmen hamilelikte tekrarlayan herpes sık olduğundan bu yolla bulaş daha fazladır. Hamilelikte serolojik tarama ile durum saptanmalı ve HSV-2 (+) erkek ve HSV-2

(-) annede risk yüksek olduğundan prezervatif önerilmelidir. Ayrıca orogenital HSV-1 bulaşma riski açıklanarak, koruyucu önlemler alınmalıdır. Doğum eylemi başlayınca dikkatli bir genital inceleme yapılması önerilmektedir. Aktif herpes infeksiyonu yoksa vajinal doğum, varsa abdominal doğum tercih edilmektedir. Ancak aktif lezyon olmasa da doğum sırasında viral saçılma ile bulaş olabilir. Avrupa Kılavuzu son 6 haftada geçirilmiş herpes infeksiyonu varsa abdominal yoldan doğumu önermektedir.<sup>3</sup> Tüm tartışmalara rağmen abdominal doğumun da neonatal herpesi tamamen önleyemediği bilinmektedir. Hamilelikte kullanılacak sistemik antivirallerden asiklovir, famsiklovir ve valasiklovirin güvenilirliği henüz ispatlanamasa da şimdiye kadar 1000 gebede kullanılmıştır ve asiklovir ile ilgili tecrübe en fazladır.<sup>3</sup>

İlk herpes genitalis veya şiddetli nökslerde intravenöz asiklovir verilmelidir. Bilinen HSV infeksiyonlarında hamileliğin son 4 haftasında asiklovir kullanılması termde rekürrensi önler ve abdominal doğum riskini azaltır.<sup>3,10</sup> Oligohidramnios ve fetal renal yetmezlikte antepartum asiklovir kullanımı risklidir.<sup>11</sup> Neonatal herpes hayatı tehdit edici bir infeksiyondur ve acil tedavi gerekir. Erken tedavi kalıcı hasarı azaltabilir. Neonatal herpes veziküler deri döküntüsü yapmadan ortaya çıkabileceği için tanı koymak zordur. Tanı için deri, kan, beyin omurilik sıvısı kültürleri yapılır ve PZR tekniklerinden faydalanılır. Tedavinin planlanmasında anneden alınan öykü çok önemlidir.<sup>10</sup> İnfeksiyon, doğum sırasında anneden bulaşabileceği gibi oral herpetik lezyonlardan öpücükle bulaşma doğumdan sonra da görülebilir. Anneler, akraba ve arkadaşlar uyarılmalıdır. Neonatal herpeste lezyonlar deri ve mukozada sınırlı ise 14 gün boyunca 3 x 20 mg/kg i.v. asiklovir verilmelidir. Lezyonlar yaygın veya santral sinir sistemi tutulumu varsa tedavi 21 güne tamamlanmalıdır.<sup>12</sup>

Varisella zoster virus (VZV) primer infeksiyonu suçiçeğine, reaktivasyonu ise herpes zoster ya da zona olarak bilinen klinik tabloya neden olur. Aşının koruyuculuğu sağlam çocuklarda % 96'dır. Aşı ile primer infeksiyon hafif geçer ve zona insidansı azalır. İmmünsupresif hastalarda VZV infeksiyonları yüksek mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Şiddetli hastalık riski nedeniyle erişkinlerde, immünsupresif bireylerde ve gebelerde şiddetli VZV infeksiyonu varsa antiviral tedavi verilmelidir. Varisella tedavisi için valasiklovir ve famsiklovirin kullanımına henüz onay verilmemiştir.

Konjenital varisella sendromu, gebeliğin ilk 6 ayında özellikle 13-20. haftalarda geçirilen maternal primer VZV infeksiyonundan sonra görülebilmektedir. Bu devrede risk % 2 ile en yüksek düzeydedir. Konjenital varisella sendromu gelişen bebeklerin % 30'u ilk ayda yaşamlarını kaybetmektedir.<sup>10</sup> Zoster immün globulin (VZIG) fetal infeksiyon riskini azaltır. İnfekte bireyle temastan sonra 96 saat içinde 125 IU/10 kg-maks 625 IU verilmelidir. Temastan sonra VZIG yapılan 97 annede maternal infeksiyon görülse de konjenital varisella sendromu gelişmemiştir.<sup>13</sup>

Doğumdan 5 gün önce ve 2 gün sonra geçirilen maternal varisella, neonatal varisellaya neden olur. Anne VZIG almış olsa da bu bebeklere doğumda 125 IU VZIG önerilmektedir. Bunların % 50'si hafif hastalık geçirir. Bazı uzmanlar, özellikle VZV seronegatif annelerin bebekleri doğumdan sonra VZV ile karşılaşmışsa 2 günlük olup olmadığına bakmaksızın VZIG verilmesini önermektedirler.<sup>14</sup> Neonatal varisellada asiklovir 3 x 15-25 mg/kg i.v. yoldan verilmektedir.<sup>15</sup> Konjenital ve neonatal varisella infeksiyonlarının önlenmesinde en önemli yöntem anne adaylarının VZV için serolojik olarak taranması ve aşılansıdır. Ancak, gebelikte aşılama kontrendikedir, hatta aşı yapılacak çocukların annesi hamile ve seronegatif ise aşı ertelenir. Annede şiddetli VZV infeksiyonu gelişmesi durumunda asiklovir kullanılmaktadır.

Zonada sistemik tedavi endikasyonları hastanın 50 yaşının üzerinde olması, şiddetli herpes zoster, baş ve boyun bölgesi tutulumu, herpes zoster oftalmikus ve immüsupresyondur. Ayrıca 50'den fazla lezyon bulunması, şiddetli dermatomal ağrı, kranial tutulum, sakral tutulum ve atopik dermatit veya şiddetli ekzema da sistemik tedavi verilmelidir.<sup>16</sup> Çocuk ve adölesanlarda parenteral tedavi endikasyonları kranial sinir tutulumu, immün yetmezlik ve atopik dermatittir.

Zonada tedaviye lezyonların çıkışından en geç 48-72 saat sonra başlanır. Standart tedavi 1 haftadır. Asiklovir 5x800 mg, famsiklovir 3x250 mg, valasiklovir 3x1 gr ve brivudin 1x125 mg olarak kullanılır. Ancak immün yetmezlikli hastalar ve kranial sinir tutulumu olan olgularda, asiklovir 3x5 - 7.5 - 10mg/kg i.v. 7 gün - 10 gün veya brivudin 4x125 mg kullanılabilir.<sup>16</sup> Yalnız, brivudin, 5-floroprimidin içeren ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır.<sup>16</sup>

VZV'a karşı direnç varsa foskarnet 3x40 mg/kg veya 2x50 mg/kg i.v yoldan verilir.<sup>17</sup> Foskarnete cevap yoksa sifodovir 5 mg/kg/haftada 1 olmak üzere 2 hafta verildikten sonra idame tedavisine geçilir.<sup>18</sup> Sistemik kortikosteroidlerin zonada kullanımı dikkat ister. Keratitte kontrendikeyken endotelit, trabekülit ve herpes zoster otikusta önerilmektedir. Ayrıca akut zosterde ağrı süresini kısaltır fakat post herpetik nevralljiye etkisi yoktur.<sup>19</sup> Önerilen doz 10-15 gün süreyle 40-60 mg/gündür.

Post herpetik nevrallji tedavisinde ilk aşamada analjezikler, parasetamol 1.5-5 g/gün sonra sırasıyla hafif etkili opioid analjeziklerden, tramadol 200-400 mg/gün, kuvvetli, santral etkili opioidlerden, buprenorfin 1.5-1.6 mg/gün, morfin 30-360 mg/gün ve etkinliği tartışmalı olmakla beraber antikonvülzan karbamazepin 400-1200mg/gün kullanılmaktadır. Üçüncü ayda ağrı varsa gabapentin 900-2400 mg/gün verilir. Hastalar, akut devreden 8 hafta sonra ağrı varsa ağrı merkezine gönderilmelidir. Nöroleptikler, trisiklik antidepresanlar, kapsaisin, sempatik sinir blokajı, transkütan elektrik ile sinir stimülasyonu ve substansiya Jelatinozanın termokoagülasyonu gibi cerrahi yöntemler kullanılabilir.

Hamilelikte zona bebek için risk yaratmaz, viremi yoktur. Dolayısıyla annenin de oral antivirallerle tedavi edilmesi gerekmez.

## Kaynaklar

- 1- Miller CS. The efficacy of valacyclovir in preventing recurrent herpes simplex virus infections associated with dental procedures. J Dent Assoc 2004; 135: 1311-1318.
- 2- Seth AK, Misra A, Umrigar D, Vora N. Role of acyclovir gel in herpes simplex: clinical implications. Med Sci Monit 2003; 9: 193-198.
- 3- Patel R, Barton SE, Brown D ve ark. European guideline for the management of genital herpes. Int J STD AIDS 2001; 12 (Suppl 3): 34-39.
- 4- Oakeshott P, Hay P. Genital herpes. Br Med J 2002; 324: 1076.
- 5- ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Obstet Gynecol 2004; 104: 1111-1118.
- 6- Strand A, Patel R, Wulf HC ve ark. Aborted genital herpes simplex virus lesions: findings from a randomised controlled trial with valacyclovir. Sex Transm Infect 2002; 78: 435-439.
- 7- Corey L, Wald A, Patel R ve ark. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. N Engl J Med 2004; 350: 11-20.
- 8- Celum CL. The interaction between herpes simplex virus and human immunodeficiency virus. Herpes 2004; 11(Suppl 1): 36-45.

- 9- Lalezari J, Schacker T, Feinberg J ve ark. A randomized double blind placebo controlled trial of cidofovir gel for the treatment of acyclovir-unresponsive mucocutaneous herpes simplex virus infection in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1997; 176: 892-898.
- 10- Schleiss MR. Vertically transmitted herpesvirus infections. *Herpes* 2003; 10: 4-11.
- 11- Stanberry LR ve ark. Glycoprotein-D-adjutant vaccine to prevent genital herpes. *N Eng J Med* 2002; 347: 1652-1661.
- 12- Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF ve ark. Safety and efficacy of high dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics* 2001; 108: 230-237.
- 13- Enders G, Miller E, Cradock-Watson J ve ark. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy; prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994; 343: 1548-1551.
- 14- Wurzel CL, Rubin LG, Krilov LR. Varicella zoster immunoglobulin after postnatal exposure to varicella: survey of experts. *J Pediatr Infect Dis* 1987; 6: 466-470.
- 15- Whitley RJ, Kimberlin DW. Treatment of viral infections during pregnancy and the neonatal period. *Clin Perinatol* 1997; 24: 267-283.
- 16- Gross G, Schöfer H, Wassilew S ve ark. Herpes zoster guideline of the German Dermatology Society. *J Clin Virol* 2003; 26: 277-289.
- 17- Breton G, Fillet AM, Katlama C ve ark. Acyclovir-resistant herpes zoster in human immunodeficiency virus-infected patients: results of foscarnet therapy. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1525-1527.
- 18- Safrin S, Cherrington J, Jaffe HS. Clinical uses of cidofovir. *Rev Med Virol* 1997; 7: 145-156.
- 19- Whitley RJ, Weiss H, Gnann RW ve ark. Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster. *Ann Intern Med* 1996; 125: 376-383.

## FURONKÜLOZ TEDAVİSİ

Akın Aktaş

Furonkül, deri ve deri altı dokusunun merkezi nekroz ve süpürasyona eğilimli, akut, foliküler ve lokalize absesidir. Etken genellikle stafilokoklardır. Furonkül çoğunlukla kıl foliküllerinin bulunduğu boyun, yüz, aksilla, gluteal ve femoral bölgeler gibi sürtünme ve terlemeye maruz kalan bölgelerde görülür. Furonküllerin oluşması için bazı kolaylaştırıcı faktörler vardır. Bunlar;

- Pedikülozis ve gale gibi kaşıntılı hastalıklar
- Şişmanlık
- Sebore
- Anemi
- Lökopeni ve nötrofil fonksiyon defekti
- Hiperimmünoglobülin E sendromu
- Hipogammaglobulinemi
- Yağlı maddelerle sık temas
- Alkolizm
- Malnutrisyon
- Kötü hijyen
- Hiperhidroz
- Lösemi
- İmmünosupresif tedaviler
- Diabetes mellitus
- Kıl dönmesi
- Dar giysi giyilmesi
- Kemerin yaptığı basınç

Ayrıca ailede piyogenik infeksiyonlar, güreş ve otinokülasyon gibi stafilokokal temas kaynakları değerlendirilmelidir. İnfeksiyonun görülmesinde nazal taşıyıcılık oldukça önemlidir. Özellikle diyabetli kişilerde birden fazla sayıda furonkül görülebilir ve lezyonlar sık tekrarlar. Hastalığın bu şekline furonkülozis adı verilir.

### Tedavi

Stapylococcus aureus'u elimine etmek için sistemik antibiyotik tedavisi ve lezyon fluktuasyon veriyorsa insizyon ve drenaj yapılmalıdır.

Kendiliğinden açılmış küçük lezyonlarda tedavi gerekmez. Diğerlerinde hem sistemik hem lokal tedavi verilmelidir. Lokal ılık ve ıslak pansumanlar lezyonu sınırlar, ağrıyı hafifletir ve kolay drenaj sağlar. Lokal olarak



Epsom tuzları konsantre solüsyonu ( $MgSO_4 + 7 H_2O$ ) ile günde 3 kez 20'şer dakika sıcak kompresler uygulanması lezyonun olgunlaşmasını hızlandırır. Bu amaçla ihtiyol da kullanılabilir. Lezyonun erken açılması sistemik yayılmayı kolaylaştırabileceğinden tehlikelidir.

Baş, boyun, burun ve dudak çevresinde insizyondan kaçınılmalıdır.

Lezyonlar açıldıktan sonra çevreye yayılımı önlemek için antiseptik solüsyonlar kullanılmalıdır. Daha sonra antibiyotikli pomadlar kullanılır.

Furonkül tedavisinde verilecek sistemik antibiyotik olanak varsa kültür antibiyogramına göre olmalıdır. Kültür ve duyarlılık testleri özellikle immünsuprese hastalarda veya lezyon karbonküldeki gibi büyükse değerlidir. Eğer bu olanak yoksa veya gecikecekse geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedaviye derhal başlanmalıdır. Antibiyotik seçiminde birinci seçenek oral antistafilokokal penisilinler olan kloksasilin ve dikloksasilindir. Birçok stafilokok suşu penisiline dirençli olduğundan genellikle 10 gün süreyle eritromisin, sefalosporin veya kloksasilin verilir. Alternatif olarak oral klindamisin, diğer makrolidler, linkomisin, klindamisin, ofloksasin, siprofloksasin gibi antibiyotikler de verilebilir. Son yıllarda linezolid, quinupristin, dalfopristin, daptomycin, oritavancin, moxifloxasin ve gatifloksasin gibi yeni antibakteriyel ajanlar kullanılmaya başlanmıştır.

Tekrarlayan furonkülozislı hastalara yaklaşım daha karmaşıktır. Bunlarda önemli olan profilaksi ve patojenlerin eliminasyonudur.

Sadece hasta değil, aynı zamanda hastanın infeksiyon kontaktları da tedavi edilmelidir. Furonküller düzelmeye başladıktan sonra dahi hasta derisinde ve yakın çevre temaslarında kolonizasyon devam eder. Daha da ötesi köpek gibi evcil hayvanlar da sıklıkla taşıyıcıdır.

Yineleyen furonkülozlarda altta yatan nedenler araştırılıp ortadan kaldırılmaya çalışılmalıdır. Bunların yanı sıra, bir antiseptikle günlük temizleme ve gerekirse banyolar, ellerin çok iyi temizlenmesi, irritanlardan ve travmalardan kaçınma, elbiselerin sık değiştirilmesi ve dezenfeksiyonu yararlıdır. Burun mukozası ve perineal bölgenin kaynak olduğu göz önüne alınarak bu bölgelerin uzun süre yerel antiseptik ve antibiyotik uygulama altında tutulması nüksleri azaltır. Lezyonlar tamamen iyileştikten sonra bile bakteriler aylarca kolonize olabileceği için, lezyon çevrelerinde antisepsi aylarca sürdürülmelidir.

Karbonküllerde daha yüksek doz antibiyotik tedavisine ve debridman ve deri grefti gibi daha aktif cerrahi girişimlere gereksinim duyulabilir. Hasta ve ailesi antibakteriyel sabunlar kullanmalıdır. Özellikle aksiller bölge ve genital bölge günlük olarak temizlenmelidir.

Saçın sık şampuanlanması saçlı deride yer alan bakterileri elimine etmek için önemlidir. Giysilerin aşırı sterilizasyonu muhtemelen pek faydalı değildir. Ortak yaşayan gruplarda antibakteriyel sabunların düzenli kullanılmasına karşın başarısız olunmuşsa likit sabun olarak heksaklorofen veya % 42'lik klorhexidin glukonat önerilir.

Taşıyıcı durumunda basitrasin gibi antibakteriyel merhemlerin aile bireylerince bütün deri yüzeyine her gece

iki hafta süreyle kullanılması önerilir. Bu uygulamanın tekrarına ihtiyaç duyulabilir. Bu, patojen yükün azalması için önemli bir aşamadır.

Stafilokokun nazal taşınımı neosporin merhemini burun delikleri ön kısmına günde 3 kez uygulanması ile azaltılabilir. % 2 lik mupirosinin burun deliklerine 5 gün süreyle uygulanması stafilokok taşıyıcılığını sağlıklı kişilerin % 70'inde üç ay süreyle azaltmaktadır. Günde 600 mg dozda 10 gün süreyle rifampisin kullanımı da stafilokok taşıyıcılığını 12 hafta süreyle eradike etmektedir. Ancak direnç gelişme olasılığından dolayı rifampisine diğer önlemler başarısız olduğu takdirde başvurulmalıdır

Furonkül üzerine konulan materyaller ıslandıkça değiştirilmeli ve bir poşete konarak hemen atılmalıdır. Bazı bireylerde simetidin veya oral çinko kullanımı ile immünite kuvvetlendirilir. Hastalara yüksek düzeyde karbonhidrat alımından sakınmaları tavsiye edilir. Çünkü artmış deri glukoz düzeyleri bakteri çoğalmasına zemin hazırlamaktadır.

## Kaynaklar

- 1- Aydemir EH. Bakteriyel deri hastalıkları. Dermatoloji'de. Eds. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1994, 97-120.
- 2- Sharma S, Verma KK. Skin and soft tissue infection. Indian J Pediatr 2001; 68 (Suppl 3): 46-50.
- 3- Fung HB, Chang JY, Kuczynski S. A practical guide the treatment of complicated skin and soft tissue infections. Drugs 2003; 63: 1459-1480.
- 4- Raghavan M, Linden PK. Newer treatment options for skin and soft tissue infection. Drugs 2004; 64: 1621-1642.
- 5- Veien NK. The clinician's choice of antibiotics in the treatment of bacterial skin infection. Br J Dermatol 1998; 139: 30-36.
- 6- Scheviger ES, Weinberg JM. Novel antibakteriyel agents for skin structure infections. J Am Acad Dermatol 2004; 50: 331-340.
- 7- Lee PK, Weinberg AN, Swartz MN, Johnson RA. Pyodermas: staphylococcus aureus, streptococcus, and other Gram - positive bacteria. Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine'de. Eds. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Frank Austen K, Goldsmith LA, Katz SL. 5. Baskı. New York, McGraw Hill, 1999; 2182-2206.



# İNDEKS

---



# A

A grubu beta hemolitik streptokoklar 269

- hipervitaminozu 16
- vitamini 9, 17, 92, 224
- abacavir 242

ABCD kuralı 81, 83, 84

abdominal ağrı, 178, 2742

— distansiyon 102

— doğum 292

— kramp 130, 135

abdominoplasti 197

abse 194

ACE inhibitörleri 35, 160, 185, 234

acılı meyve suları 188

ACTH 40

— stimülasyon testi 177

açık komedon 205

adapalen 171, 172

Addison hastalığı 40

— pigmentlenme 44

adenin 29

adrenal adenom 42

— bez 40

— karsinom 42

— kongenital hiperplazi 42

— köken araştırma 42

— supresyon 177

adrenalin 40

— sprej 185

aftöz ülser 48, 151

agave 219

agnogenik myeloid metaplazi 241

agranülositoz 12, 102, 105, 120, 125

ağır gastroenterit 124

ağız gargaları 140

— kokusu 140

— kuruluşu 145, 162, 255, 256

— ülerasyonu 37

— yanması sendromu 158, 161

ağlama nöbetleri 15

AHA 210, 214

AIDS 56, 59, 142, 260

akantoliz 234

akantoz 141, 142, 244

akantozis nigrikans 42, 43, 57

akciğer diffüzyon kapasitesinde azalma 258

— fibrozisi 259

— grafisi 57, 253

— hastalığı 31

— kanseri 47, 233, 242, 93

akiz epidermolizis büloza 21, 131, 132, 229, 233

— immün yetmezlik sendromu 268

— kutis laksa (Marshall sendromu) 245

akne 10, 11, 14, 15, 17, 18, 42, 43, 44, 69, 171, 178, 191, 194, 204, 208

— fulminans 16, 17, 177

— sikatrisi 14, 195, 196, 198, 200

— şiddetinin sınıflandırılması 180

— tedavisi 172, 174, 176

— tedavisinde pratik yaklaşımlar 171

— vulgaris 10, 11, 14, 111, 171, 268

— vulgariste isotretinoin tedavisi 9

— — akneiform erüpsiyonlar 208

akontotik epidermis 204

akrilik hidrojel (hidrotilmetakrilat) 200

akrivastin 184

akrodermatitis kontinua 51

akromegali 140, 144

akroskleroz 257

aktinik keilitis 149, 150, 151, 152

— keratoz 151, 144, 205

aktinomikoz 155

akut febril nötrofilik dermatoz 245

— interstisyel pnömoni 94

— lenfoblastik lösemi 26

— psikoz 121

— renal yetmezlik 94

— solar keilitis 149

— ürtiker 48, 184

albopapüloid lezyonlar 58

albumin 95

aldosteron antagonistleri 234

alefacept 169

alendronat 147

3-alfa androstendiyol 41

5-alfa DHT 43

alfa hidroksi asit 164, 173, 181, 206, 208, 209, 210,

— — asitler (Glikolik asit) 208, 209

— linoleik asit 16

— lipoik asit 161

— makroglobülinler 71

— MSH 40

— retinoil glukoronid 172

alfa 1 antitripsin eksikliği 245, 56

— globülin 63

alfa 2 makroglobülin 66

17 alfa OH pregnenolon 41

— — — progesteron 41, 42

5 alfa redüktaz enzimi 41

— — — blokajı 177

alkalen fosfataz 95

alkali gargara 146

alkaliler 187

alkanolamidler 219

alkile edici ajan 35

alkil-imid grubu 199

alkol 92, 147, 164, 207, 212, 216, 223, 273, 280, 285,

alkolizm 16, 96, 295

allantoin 68

allerjik deri döküntüleri 23

— hastalıklar 270

— kontakt dermatit 150, 187, 189, 191, 192, 226, 243, — 269, 284, 285

— — stomatit 145

— reaksiyon 215, 216

allium cepae 68

allograft reddi 130

allojenik 197

— kemik iliği transplantasyonu 134

— transplantasyon 20

allopurinol 24, 27, 29, 33, 35, 122

all-trans retinoik asit 9, 242

aloe vera 220

alopesi 43, 103, 105, 176, 254, 258, 265

— areata 21

ALP 245

Alprazolam 275

ALT 57

alt ekstremite sellülit 269

altın 234, 264, 265, 266

alüminyum 56

amalgam 160

amed 190

amenore 23

American Rheumatism Association (ARA) kriterleri 229

amfetamin 108

amfoterisin B 24

amiadaron 24

amiloid birikimi 144

amiloidoz 143, 144, 260

aminofenoller 124, 225

aminoglikozidler 24, 174

amiadaron 104, 275

amitriptilin 159, 275

amiyotrofik lateral skleroz 234, 260

AML 240, 241, 244

amoksisilin 234

amonyum metavanadat 217

— molibat 217

— persülfat 225

ampisilin 104, 175

ANA 232, 253, 254, 255, 256, 257

ana yama 46

anafilaksi 94, 184, 274

anagen alopesi 94

analjezik 161, 234, 293

ANCA 238, 229

anch fibriller 229, 230, 231

androjen 41

— reseptörleri 43

androjenetik alopesi 42, 43, 44

— dermatozlar 41

androjenizasyon 10, 43

androjen 10, 40, 176

— reseptör blokajı 176, 177

— reseptörleri 9

androstendiyon 41, 42

anemi 23, 56, 95, 116, 124, 130, 135, 145, 148, 241, 245, 254, 258, 274, 295

anestezi 216

anetoderma 54

angiokeratom 80

angüler keilitis 149, 155

anhidroz 103

anilin 124

anjioenez 64, 163

anjiokeratom 76

anjioödem 35, 144, 153, 154, 185

anjiotensin 2 reseptör antagonisti 23, 160

— dönüştürücü enzim inhibitörleri 23

ankilozan spondilit 240, 260

anksiyete 15, 145, 160, 161, 163

annüler 146

— granüler yapılar 82

anoreksi 102, 149

anormal tırnak kıvrımı 256

anovulasyon 42

anti bazalmembran antikoru 229, 231

anti allerjik etki 68

antiandrojenetik progestinler 43  
— tedavi 43  
antiandrojeri ajanlar 43, 44, 176  
antiaritmik ajanlar 274  
antiasit 92, 112, 140, 272, 273  
antibakteriyel etki 130  
antibiyogram 296  
antibiyoterapi 174  
antibiyotikli pomadlar 296  
antidepresan 161, 273, 274  
anti-DNA 253, 256  
anti-ds-DNA 257  
antiepileptikler 122  
antifosfolipid anikor sendromu 240  
— antikorlar 100, 254  
antifungal ajanlar 147, 161  
— etki 130  
— pudralar 271  
— tedavi 141, 270  
antihipertansif tedavi 23  
antihipertansifler 145  
antihistaminikler 145, 153, 184, 189  
antiinflamatuvar etki 9, 26, 30, 68, 111, 114, 171, 173, 174, 177  
antijen antikor immün kompleksi 237  
— sunan hücre 29, 122, 163  
anti-jo-1 255, 256  
antikandidal solüsyon 150  
antikardiyolipin antikor 253  
antikoagulanlar 274  
antikomedojenik etki 173, 174  
antikonvülzanlar 17, 104, 123, 274  
antilipidemikler 273  
anti-Lo /SSB 253  
anti-Lo antikor 232  
antimalaryal ilaç izlem kılavuzu 107  
— ilaçlar 123, 132, 164  
— tedavi 262, 264  
antimalaryaller 97, 101, 103, 104, 106  
antimalaryallerin dermatolojide kullanımı 100, 101  
— dikkatli kullanılması gereken durumlar 108  
— doz hesaplaması 99  
— etki mekanizması 99  
— yan etkileri 101  
antimikrobiyal etkinlik 114  
anti-nDNA 254  
antineoplastik etki 73  
antinükleer antikor (ANA) 175  
antioksidan etki 246  
antiparaziter ajanlar 287  
anti-Pm-1 256, 257  
antiproliferatif etki 68, 73  
antiprototozon 111  
antipruritik 189  
antipsikotikler 234, 273, 274  
antipsoriyatik ilaçlar 51  
antiretroviral ajan 142  
anti-RNA 253, 257, 258  
anti-RNP antikor 254  
anti-Ro antikor 232  
anti-Ro/SSA 253  
anti-SCL 70 256, 257  
anti-sentromer 256, 257  
antisentromer antikorlar 255

antiseptik 191  
— solüsyonlar 296  
anti-Sm 253, 256, 257, 254, 258  
anti-snRNP 259  
anti-SSA 256, 257  
anti-SSB 256, 257  
anti-ss-DNA 257  
antistafilokokal penisilinler 296  
anti-streptokokal 111  
antitroid ilaçlar 147  
antitüberküloz ajanlar 274  
anti-U1 RNP 258  
— — snRNP antikor 253  
antiviral ajanlar 142  
— etki 130  
— tedavi 143, 208, 293  
antralin 164, 165, 167, 169, 234  
anyonik sürfaktanlar 220  
aplastik anemi 102, 104, 105, 107  
apoptoz 63, 67, 71, 73, 120  
araşidonik asit 59  
ARB 56  
Argenziano'nun 7 nokta kontrol listesi 81  
aromatik hidrokarbon 92, 213  
arsenik 92  
artecoll 199, 200, 202  
artefilil 200  
artıralji 16, 17, 34, 237, 246, 255, 257  
artrit 246, 257, 258  
artropatiler 50  
Ascher sendromu 153, 154  
aseptik menenjit 254  
aseptik nötrofilik abse 238  
asetaminofen 67, 117  
asetanilid 124  
asetil salisilik asit 24, 100  
asetilasyon 112, 113  
asetilenik retinoid 166  
aseton 206, 212  
asidik tekstil boyalar 225  
asiklovir 290, 291, 292, 293  
asimetri 83, 86, 88  
asimetrik pigmente foliküller 82  
asitler 187  
asitli meyve suları 188  
asitretin 51, 52, 147, 168, 169, 233, 266,  
askorbik asit 96, 117, 122, 145, 217  
aspirin 96, 117, 184, 124, 246, 256, 273  
asit 42  
AST 57  
astemizol 273, 274, 275  
astım 269, 270, 271  
aşğılık duygusu 74  
aşı şikâyetleri 243  
aşılama öyküsü 244  
aşırı terleme 106  
ataksi 94, 105  
aterosklerotik kalp hastalığı 42  
ateroskleroz 101  
ateş 17, 34, 48, 94, 120, 139, 152, 153, 196, 237,  
238, 241, 242, 244, 245, 246  
atipik lenfositöz 122  
— pigment ağı 77, 84  
— vasküler yapı 84  
atopik dermatit 21, 22, 30, 32, 33, 56, 101,

131, 134, 149, 150, 151, 152, 179, 269, 270, 271,  
286, 293  
— ekzema 135, 156  
— hastalık 269  
atorvastatin 275  
ATRA 242  
atrofi 262  
atrofik akne skatrisleri 197  
— alanlar 193  
atrofik sialadenitis 159  
aurotioglucose 105  
autokrin salgı 40, 44  
autologen 193, 197, 201, 202  
ayrı edici yapılar 83  
azaleik asit 172, 173, 174, 206  
azalmış ağrı ve ısı duyası 143  
azatiyoprin 26, 28, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37,  
130, 132, 133, 169, 189, 231, 233, 266, 264  
130  
— emilim ve dağılımı 27  
— etki mekanizması 29  
— FDA onaylı endikasyonları 29  
— ilaç etkileşimleri 35  
— laboratuvar takibi 35  
— metabolik arayolları 27  
— metabolizma ve ekskresyonu 27  
— mutlak kontrendikasyonları 32  
— rölatif kontrendikasyonları 33  
— ruhsatsız endikasyonları 30  
— tedavisinde güçlükler 36  
— yan etkileri 33  
azitromisin 123, 174, 175  
azo boyalar 154  
azol antifungaller 123  
azulen 154

## B

B hücreli lenfoma 279  
— hücresi 29, 231  
— lenfositler 130  
— vitamini 220, 224  
B. burgdorferi 240  
B12 vitamini 264  
— — eksikliği 125, 143, 145, 147  
bağ dokusu hastalıklarının karakteristik özellikleri 256  
Baker fenol formülasyonu 213  
— gordon fenol 206  
bakır sülfat 124, 217  
bakterilerin ex fermentasyonu 195  
bakteriyel direnç 175  
— infeksiyon 240, 283  
balneoterapi 66  
banyo PUVA 51, 52  
— yağı 190  
Barber'in püstüler psoriasisli 50  
barbitüratlar 24  
basınç tedavisi 65  
basitrasin 296  
baş ağrısı 23, 34, 104, 106, 118, 119, 121, 125,  
130, 153, 175, 176, 178, 238, 239, 274  
— bitlenmesi 283  
— — tedavi direnci 286

— dönməsi 104  
bazal hücrelerde lifefaksiyon 232  
— hücreli kanser 63  
— — karsinom 76, 79, 85, 88,  
— membran 231, 233  
bazofillerden mediyatör salınması 184  
BCC 242  
Bcl-2 63  
BDDE (Butane Diol Diglycidyl Ether) 196  
bebeklerde uyuz 278  
Behçet hastalığı 21, 30, 31, 147, 238, 240,  
— üveiti 20  
beksaroten 155  
benaksoprofen 58  
benign melanositik nevus 78, 80, 81, 82, 83, 84  
— migratuar glossit 146  
— monoklonal gamapati 241  
— mukoz lezyonlarında dermoskopik özellikler  
88  
— mukozal pemfigoid 147  
— tekrarlayıcı meningoensefalit 239  
— ve malign lezyonların dermoskopik bulguları  
81  
benzamin hidroklorid 161  
benzil benzoat 280, 282, 273  
benzodiazepin 159  
benzoi peroksit 10, 171, 172, 173, 174, 175,  
178, 180  
benzokain 58, 124  
beta bloker 185, 274  
— endorfin 40  
— hemolitik streptokoklar 164  
— hidroksi asitler 214  
— karoten 264  
betahidroksi asitler 214  
betainler 219  
betametazon dipropionat 164, 165, 262  
— 17-valerat 191, 192, 263  
beta-naphthol 224  
beyaz küre sayısı 37  
— peçe görünümü 79, 80  
— saç 225  
— tül görünümü 86, 90  
beyin omurilik sıvısı kültürü 292  
bilateral böbrek transplantasyonu 152  
— kalça çıkığı 34  
— talipes ekünüvarus deformitesi 34  
bilgisayarlı tomografi 42  
bilinc değişiklikleri 239  
bio-alcamid 194, 199  
— — body 199, 202  
— — face 199, 201, 202  
— — lips 199, 202  
biodegradable 199  
bionblue 194, 199  
— deepblue 199, 201, 202  
— lips 199  
— lips 202  
birinci basamak tedavi 246  
— kuşak antihistaminler 184  
bit-bulaşması 283  
— yamurtası 283  
bitişme 277, 283  
— etkeni 283  
— klinik bulgular 283

## C

C tipi nöronlar 58  
C3 229, 230, 233, 235, 233  
— birikimi 57  
C9-bikarboksilik asit 172  
camphre 224  
Candida albicans 150, 156  
— — infeksiyonları 149  
canlı aşlar 24, 35  
cantharidine 224  
capsicum 224  
Castelman hastalığı 234  
castor yağı 154  
CD11b 115  
CD18 115  
CD4 142  
— monoklonal antikor 266  
— T hücre 100, 264  
cellulit 215  
— flakon 216, 218  
cellulose 215  
— flakon 216, 217, 218  
cerrahi eksizyon 65, 67, 69, 72, 73, 243, 265,  
— sikatriş 243  
— tedavi 245  
chamomile 224  
chili sos 188  
çiva 155  
ciddi sebum sekresyonu 176  
çinnameon aldehid 145  
cinsel yolla bit bulaşması 287  
CIP-NIP sendromu 141  
9-cis retinoik asit 9  
CK 8-klon CAM 5,2 55  
Clark nevus 77, 78, 81  
CMV 253, 240  
CO2 laser 71  
cocamidopropyl betaine 155  
Cochrane 190  
coğrafik dil 140, 145, 161  
— dil 141  
contractubex 68  
cosmoderm 193, 201, 202  
— cosmoplast 197  
cosmoplast 193, 201, 202  
coxackie virus 147, 155  
CPK'da yükselme 259  
CPY2C9 113  
C-reaktif protein 99  
CREST sendromu 255  
CRH 40  
Crohn hastalığı 33, 144, 153, 240  
CRP düzeyinde artış 17  
Cushing sendromu 40  
cymetra 193, 201, 202, 197  
CYP1 272  
CYP1A2 272  
CYP2 272  
CYP2C 123, 275  
CYP2C9 272, 273, 274  
CYP2D6 272, 273, 274  
CYP2E 123  
CYP2E1 113



## C

çatılma 155  
çift kör çalışma 191  
çikolata 188  
çiller 204, 205  
çimento 187  
çinko 174, 297  
— eksikliği 145, 147, 149  
— oksit 48  
— pyrrithione 217, 220, 221  
— sülfat 217  
çizgiler 80  
çocuklarda antimalaryellerin kullanımı 106, 108  
Çölyak hastalığı 143

## D

D vit 40  
dalak büyümesi 121  
dalıfopristin 296  
dallanan çizgiler 77  
danazol 24, 43, 153, 264  
dapson 51, 96, 111, 112, 114, 115, 116, 117, 118, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 132, 134, 154, 231, 246, 264, 265  
— arilamin 117  
— hidroksilamin 116, 118  
— hipersensivite sendromu 121  
— sendromu 121  
— toksisitesi 121  
daptomycin 296  
dar bant ultraviyole 185  
— UVB 191  
Darier hastalığı 21  
D-biotin 217  
dehidratasyon 139  
dihidroepiandrosteron 264  
deksametazon 133, 177, 275  
— supresyon testi 42  
dekstran mikroküreleri 195  
demarkasyon hattı 214  
14-demetilaz 273, 274  
demir eksikliği 143, 145, 147, 149  
— anemisi 125, 161  
— sülfat 217  
dental allerjiler 159  
dental paste 146  
deoksijene hemoglobin 118  
deoxycholate 215, 216  
depigmentasyon 80, 85  
depresyon 12, 14, 15, 74, 94, 121, 145, 159, 160, 161, 163, 178, 204  
deri atroflisi 67  
— erüpsiyonları 121, 122  
— grefti 296  
— kuruluğu 16  
— maligniteleri 168  
— sinirli 40  
— testleri 57  
— tipi 1 ve 2 214  
— tümörü 54  
deride atrofi 166  
derin kimyasal yanık 208  
— kırışıklıklar 196, 200  
— peeling 17  
— tendon reflekslerinin kaybı 143  
dermabrazyon 17, 194  
dermadeep 200, 201  
dermal dentritik hücreler 237  
— hasar 213  
— implant 193  
— kollajen 197  
— matriks implantı 197  
— nevus 81, 82  
— ödem 244  
— papilla 230  
— sinirlerde hipertrofi 55  
dermalive 194, 200, 201, 202  
dermalogen 193, 197, 201, 202  
dermaskopi 89, 90  
dermatit 16, 30, 178, 282  
— ve papüloskuamöz dermatozlar 32  
dermatitis herpetiformis 40, 111, 112, 118, 120, 121, 229, 230, 231, 233, 260  
dermatofibrom 76  
dermatofit infeksiyonları 268, 271  
dermatofitid 269, 270  
dermatofitozis kompleks 268  
dermatolojide mezoterapi uygulamaları 216  
— mikofenolat mofetil 130  
dermatolojik hastalıklarda görülen dil lezyonları 145  
dermatomiyozit 21, 30, 31, 101, 106, 131, 132, 233, 253,  
dermatoskopi 279  
dermojet 66  
dermoskopi 85, 86  
desforrioksamin 56  
desloratidin 184  
desmoglein 1 234  
— 3 234  
desogestrel 176  
deterjanlar 187, 190  
dev hücreli arterit 31, 260  
DHEA-SO4 41, 42  
diabetes mellitus 12, 16, 145, 163, 185, 268, 269  
diaminler 225  
4,4'-diamino-difenil sulfon 112  
2,5-diaminotoluene sülfat 226  
diane-35 14  
diasetil dapson 112, 113  
diasone 112  
diazepam 242, 275  
didanosin 275  
DIF 244  
difenhidramin 117, 184  
diffüz intersitisiyel iskelet hiperostozisi 12  
diffüzyon kapasitesinde azalma 254  
digoksin 104, 105, 275  
— klirensi 24  
— toksisitesi 24

dihidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) 176  
dihidrofolat reduktaz enzimi 91, 95  
dihidrofolik asit 114  
dihidropteroat sentetaz 114  
dihidrotestosteron 9  
diklofenak 24, 274  
dikloksasilin 296  
dilde ülserasyona neden olan hastalıklar 147  
diltiazem 24, 275  
dinamik hepatik sintigrafi 93  
diplopi 103  
direkt immünfloresan 231, 233  
disfaji 104, 254  
diskoid lupus eritematosus 21, 31, 101, 131, 132, 232  
— — — tedavisi 262  
diskolorasyon 175  
dislipidemi 16, 42  
dismenore 23  
dispeptik yakınma 92  
dispne 94, 104, 118, 119, 254  
disritmiler 119  
dissemine CMV 58  
distal motor sinirler 121  
distile su 213  
distrofik epidermolizis büllöza 21, 58  
disülfiram 275  
— benzeri etki 273, 280, 282  
dış içtme kanallarının yokluğu 12  
— kulak anomalisi 12  
dış anomalileri 161  
— macunu 155  
— protezi 149, 150  
— ve protez hataları 159  
ditranol 51  
diüretikler 234  
diyabet 92, 96, 101  
diyabetes mellitus 159, 161  
diyabetik nöropati 161  
diyabette rubeozis 44  
diyaliz 99  
diyare 35, 37, 92, 102, 104, 1356, 178, 274  
dizidrotik ekzema 50, 130, 131, 134, 269  
dizüri 130  
DLE 43, 264  
DLE'de basamak tedavisi 265, 266  
— sistemik tedavi 263  
— yerel tedavi 262  
DNA 28, 29, 34, 165  
— hasarı 71  
dofetilid 275  
doğal piretrinler 284, 285  
— saç boyaları 224  
doğum kontrol ilaçları 204  
— kontrolü 35  
doğumsal defekt 12, 13, 106  
doketaksiel 275  
dokosanol 290  
doksepın 184  
doksisisiklin 14, 174, 175, 242, 246, 247  
doksorubisin 117  
dolgu 193  
— maddeleri 199  
— maddelerinin seçimi ve uygulama teknikleri 193  
— materyali 200

domates 188, 190  
 domuz kollajeni 196  
 dondurma 188  
 donma 209  
 doppler 42  
 Down sendromu 140, 144, 149  
 döknek ateş 286  
 D-pantotenik asit 217  
 D-penisilamin 104, 105, 106  
 dremabrazyon 265  
 drenaj 295  
 dudajın dolgunlaştırılması 199  
 dudak augmentasyonu 198  
 — dolgulaması 195, 197, 198, 200  
 — koruyucuları 154  
 — merhemleri 154  
 — odemi 153  
 — rejonevasyon 197  
 dudaklarda kuruluk 155  
 duktal ektazi 152  
 duralı 71  
 duyma bozukluğu 16  
 duysal sinir hasarı 59  
 düşük kilovoltajlı radyoterapi 70, 72  
 düz dil (smooth tongue, atrofik glossit) 143  
 — endoplazmik retikulum 272  
 dysgeusia 160

## E

E vitamini 220, 224, 264  
 E.coli 240, 253  
 E-aminokaproik asit 196  
 Epstein Barr virüsü 290  
 EBV 93, 147, 253  
 — enfeksiyonu 142, 260  
 efalizumab 169  
 EGF 63  
 eikosanoitler 40  
 EKG 102, 105, 107, 108, 253  
 ekimöz 37, 196, 208  
 eklem ağrıları 48, 178, 288  
 ekonazol 271  
 eksfoliatif dermatit 104, 105  
 — keilitis 149, 150, 155, 156  
 ekzisyon 152  
 ekskoriyasyon 56, 58, 59, 278, 280, 283, 286, 287  
 ekstrasellüler matriks komponentleri 68  
 ekzematöz dermatitler 103, 131, 134  
 ekzantem 16  
 ekzema 33, 44, 47, 190  
 ekzematizasyon 48  
 ekzematöz değişiklikler 238  
 el ayak ağız hastalığı 155  
 el ekzeması 190  
 el ve ayaklarda yanma duygusu 23  
 elastaz 56  
 elastin 197  
 elefantiyazis nostrans 153  
 elektrocerrahi 152  
 elektrofizyolojik test 160

elektrokoter 173  
 elektrokoterizasyon 17  
 elektron mikroskopu 57, 78, 226  
 ellerde ödem 254, 257, 258, 259  
 embase 190  
 EMG 59, 102, 254, 256  
 EMG'de miyojenik patern 259  
 EMLA krem 58, 216  
 emolientler 58  
 emosyonel stres 50  
 emzirme 194  
 — döneminde bitlenme tedavisi 284, 285  
 — — uyuz tedavisi 280, 281  
 enalapril 160  
 endokrin salgı 40, 44  
 endometriyal karsinom 42  
 endoproteaz 199  
 endotel 40  
 enfeksiyöz mononükleozis 121  
 — — benzeri hastalık 125  
 enginar 155  
 enkapsülasyon 199  
 enterobakter 175, 208  
 enterohepatik siklus 113, 114  
 enterokok 240  
 enterotoksin A 56  
 eozin 154  
 eozinofil 100, 229, 230  
 — infiltrasyonu 244  
 eozinofili 122, 270  
 eozinofilik spongiyozis 235  
 — fasiit 21, 101  
 eplandrosteron 116  
 epidemik tifüs 286  
 epi-derm 71  
 epidermal growth faktör 163  
 — kistler 58  
 epidermoid karsinom 147  
 epidermolizis 209  
 — bulloza prurigozoza 58  
 epidermophyton floccosum 268  
 epifizlerde erken kapanma 12  
 epilepsi 105, 108  
 episklerit 239, 240  
 epiteleoid histiositler 153  
 epitelyoma 156  
 epitope spreading faktör 231, 233, 234  
 eprosartan 160  
 epsom tuzları 296  
 eritem 16, 100, 146, 150, 151, 187, 189, 191, 194, 198, 200, 209, 212, 243, 268, 269, 284  
 eritema anüler santriflujum 105, 270  
 — multiforme 21, 30, 32, 35, 48, 122, 229, 232, 234, 238  
 — nodozum 35, 122, 131, 133, 215, 216, 238, 240, 270  
 — — benzeri septal granülatöz pannikülit 244  
 eritematöz lezyon (atrofik) 146  
 eritemli nodül 244  
 — papül 286  
 — plaklar 229, 237, 244  
 — skuamli döküntüler 279  
 eritroderma 59, 105, 122  
 eritrodermik psoriasis 21, 131, 164  
 — püstüler psoriasis 21

eritromisin 17, 22, 24, 58, 123, 173, 174, 175, 275  
 eritrosit sedimantasyon hızı 17, 99, 122, 244  
 erizipel 153, 155  
 — benzeri lezyon 270  
 ERK 71  
 eroziv form 133  
 — lezyon (ülsera ya da büllöz) 146  
 — liken planus 133  
 — artrit 254, 255  
 erozyon 67, 268, 278  
 erüptif ksantoma 238  
 Escherichia 175  
 ESR 243, 245, 253  
 ESR'de artma 257  
 etanercept 169  
 etanol 210  
 eter 206  
 etinil estradiol 43, 176, 242  
 etretinat 9, 51, 52, 56, 95, 155, 246, 247  
 excimer lazer (UVB 308 nm) 168  
 extractum cepae 68

## F

F vitamini 224  
 FAB klasifikasyonu 241  
 fagolizozom 115  
 fagositik anormallik 238  
 faktiyel keilitis 152  
 farnsiklovir 290, 291, 292, 293  
 farejit 120  
 fasiyal paralizis 144, 153  
 — sinir felci 152, 153  
 — — paralizisi 154  
 — sinirin dekompresyonu 154  
 — eritem 259  
 fatal agranulitoz 116  
 fatal toksisite 106  
 FDG PET 245  
 feksofenadin 184  
 felfinavir 275  
 felodipin 275  
 fenasetin 124  
 fenil salisilat 154  
 fenilbutazon 275  
 fenilendiamin 225, 226  
 fenitoin 24, 96, 117, 264, 273, 275  
 fenobarbital 17, 155, 273, 275  
 fenol 124, 204, 211, 213, 214, 225  
 — peeling 213  
 feokromositoma 242  
 fetal anomali 34  
 — CMV enfeksiyonu 34  
 — malformasyonlar 106  
 — morbidite 243  
 — mortalite 243  
 — renal yetmezlik 292  
 fibreglas 187  
 fibrat 16  
 fibrel 193, 196  
 fibriler patern 82  
 fibroblast 40, 57, 63, 65, 67, 68, 71, 73, 199, 200  
 fibroblast growth faktör 163

fibroblastik aktivite 200  
 fibronektin 73  
 fiks ilaç erüpsiyonu 155, 274  
 filiform papillalar 139, 140, 141, 143  
 film oluşturuçular 221, 22  
 finasterid 43  
 fırsatçı enfeksiyonlar 33, 34, 37, 99, 135  
 fissür 155, 268  
 fissüre dil 140, 144, 146, 153  
 Fitzpatrick deri tipi 204, 214  
 fiziksel egzersizler 70  
 — sikatriks 174, 177, 178  
 — ve kimyasal travma 243  
 fizyoterapi 66, 69, 70, 71  
 FK-506 135  
 flavin monooksijenaz 116  
 florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi 15  
 5-florourasil 66, 67, 69, 204, 263  
 florourasil enjeksiyonları 65  
 5-floroprimidin 293  
 flubendazol 282  
 flukanazol 24, 123, 150, 271, 272, 274, 275  
 fluoksetin 275  
 fluoresans ışığı 262  
 fluosinolon asetonid 263  
 fluosinonid 166  
 flufenazin 159  
 flutamid 43, 177  
 fluticasone propionate 191  
 fluvastatin 275  
 fluvoksamin 275  
 fokal ve segmental glomeruloskleroz 20  
 folat eksikliği 93, 125  
 folik asit 91, 95, 96, 114  
 — eksikliği 143, 145, 147, 149  
 folikül stimulan hormon (FSH) 176  
 foliküler infundibular kornifikasyon 171  
 — keratinizasyon 9  
 folikült 56, 95, 191  
 folinik asit 95, 217  
 formaldehit 188, 208  
 formik asit 285  
 fosfat 159  
 fosfatidil kolin 215, 216  
 foskarnet 291, 293  
 fotodermatozlar 30, 32  
 fotodinamik tedavi 178  
 fotoduyarlanma 121  
 fotoferez 256  
 fotofobi 16, 103  
 fotoferez 264  
 fotokemoterapi 58, 168  
 fotooksidasyon 210  
 fotosensitif dermatozlar 21  
 fotosensitivite 94, 101, 172, 175, 256, 257, 274  
 fotosensitizan ilaçlar 262  
 fotosensitizasyon 173  
 fototerapi 32, 58, 166, 167, 168, 169, 178, 191  
 fototoksik ajan 155  
 — reaksiyon 243  
 fragrance mix 187, 188  
 FSH 41  
 fumarik asit esterleri 169  
 fungal enfeksiyonlar 155, 161, 240, 268  
 furonkül 295

furonkül tedavisi 296  
 furonküloz tedavisi 295  
 furosemid 234  
 fusidik asit 150

## G

G protein 120  
 G6PD 107, 119, 124, 125  
 — eksikliği 125  
 — hemolizi 104  
 GA 212  
 — peeling 209  
 GABA 281  
 gabapentin 161, 293  
 gale 295  
 gama globulin 264  
 GAP 196  
 gastrointestinal şikayetler 22  
 gastrit 130, 135  
 gastrointestinal irritasyon 175  
 — kanama 94  
 — motilite ajanları 273, 274  
 — sistem enfeksiyonu 240, 244  
 — kanserleri 233  
 — yan etki 33, 34, 35, 37, 92, 175  
 gatifloksasin 296  
 G-CSF 237, 238, 240, 242, 245  
 gebelerde antivirallerin kullanımı 292  
 — canlı virus aşısı 292  
 gebelik 12, 24, 32, 65, 95, 105, 239, 244  
 — testi 12, 13, 35, 178  
 gebelik ile ilişkili Sweet sendromu 243  
 gebelikte antimalaryal kullanımları 106  
 — azatiyoprinin kullanımı 34  
 — bitlenme tedavisi 284, 285  
 — uyuz tedavisi 280, 281, 282  
 gebelikten korunma 177  
 gece görüşünde azalma 12, 16  
 — kaşınması 184, 279  
 geçici alopesi 178  
 — boyalar 225  
 — ödem 196  
 — saç boyaları 225  
 genel protein malnütrisiyonu 149  
 generalize püstüler psoriasis 145  
 genetik predispozisyon 27  
 geniş ağ atıkları 90  
 genişlemiş pigment ağı 83  
 genital herpes 290, 291  
 — ülsür 31, 238, 240  
 genitoüriner sistem tümörü 242  
 gestoden 176, 275  
 GFR 37  
 gingival hiperplazi 24  
 — hipertrofi 23  
 GiS yan etkiler 58  
 giyardiyazis 98  
 glabellar çizgiler 196  
 glandüler keilitis 149, 151, 152, 153  
 glandüler stomatit 152  
 GLI-1 onkogeni 69  
 — proteini 63  
 gliburid 275  
 glikolik asit 204, 205, 206, 208, 209, 212, 214  
 — ile TCA peeling uygulaması 212

glikoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) 116  
 glikozaminoglikan 67, 73, 197, 204  
 glipizid 275  
 gliserin 190, 191  
 globüler patern 81  
 globüller 80  
 glomerul filtrasyon hızı 23  
 glomerülo nefrit 239  
 glossit tanısı ve tedavisinde yaşanan zorluklar 139  
 glossodini (ağrılı dil) 158, 144  
 glossopyrosis 158  
 glukagon 185  
 glukokortikoidler 101, 123, 177  
 glukoz 6 fosfat dehidrogenaz 102, 108, 263, 264  
 glukronid 113  
 glukronidasyon 41  
 glutamik asit 58  
 glutaraldehid 196  
 glutatyon 116  
 — redüktaz 124  
 gluten entropatisi 56  
 glutene duyarlı enteropati 147, 230, 260  
 glutensiz diyet 56, 58  
 GM-CSF 242  
 gonore 147  
 good sendromu 243  
 gore-tex 194, 198  
 göğüslerde hassasiyet 176  
 görme alanında kayıp 104  
 — bozukluğu 16, 153  
 — bulanıklığı 103  
 görünür ışın 262  
 göz kuruluğu 255  
 — yaşarması 207  
 gözlerde persistan kuruluk 12  
 gözyaşı yokluğu 143  
 Gram (-) folikülit 10, 175, 177  
 — bakteriler 270  
 — basil 17, 269  
 granülom 197  
 granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) 120  
 granüler IGA 230  
 — IGG 230  
 granülom 194, 196  
 — oluşumunda artış 16  
 granüloma annülare 21, 101  
 granümatöz değişiklik 94  
 — dermatozlar 101  
 — glossit 144  
 — enfeksiyonlar 147  
 — infiltrasyon 144  
 — keilitis 149, 152, 153, 154  
 — lezyon 197  
 — reaksiyon 56, 199  
 granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör 163  
 Graves hastalığı 240  
 greft reddinin önlenmesi 20  
 — rejeksiyonu 20  
 — versus host hastalığı 20, 131, 134  
 greyfurt 190, 275  
 grı psödo ağ yapısı 82  
 — saçların siyahlaşması 224  
 gripal enfeksiyon 102  
 grip benzeri semptomlar 238

— üst solunum yolu enfeksiyonu 239  
griseofulvin 156, 262, 271, 273, 274, 275  
GSH peroksidaz 117  
GST s-transferaz 113  
guanin 29  
guanine tuzları 224  
gut 23, 29  
— hastalığı 260  
guttat 164  
guttat psoriasis 168  
gümüş nitrat 17, 150  
— tuzları 225  
güneş koruyucu 150, 154  
— içeren dudak boyaları 151  
— koruyucular 214  
— yanığı 151  
günörtüleri 265, 266

## H

H. capsulatum 140  
H. pylori 240, 247  
H1 antihistaminler 273  
— reseptör blokajı 184  
— reseptörleri 189  
H2 antihistaminler 274  
— blokerler 92, 272  
— reseptör blokerleri 185  
haberçi yama 46, 47, 48  
hacim vericiler 223  
hafif şiddetli akne tedavisi 171  
— şiddetli akne 180  
hafta sonu tedavisi 165  
Halley-Halley hastalığı 21  
HAIR-AN sendromu 42  
Hallopeau akrodermatiti 21  
halobetazol pomat 166  
— propionat 165  
halsizlik 48, 119, 130, 238, 246, 257  
hamilelik ve emzirme 123  
Hashimoto tiroiditi 233, 240  
hasta eğitimi 181  
HAV 240  
hava yolu obstrüksiyonu 143  
havuçgiller 124  
hayvan uyuzları 287  
HBA1c 118, 125  
HBS antijeni 233  
HDL 16  
Heinz cisimcikleri 116  
heksoz monofosfat şantı 116, 117  
heksaklorofen 296  
helltrope rash 256  
hemanjiom 76, 79, 144, 154  
hemapoetik büyüme faktörü 242  
hematolojik bozukluklar 256  
— hastalıklar 159, 238, 241  
— malignite 226, 244, 245  
— ve solid organ maligniteleri 239  
hematüri 239  
hemidesmozom 229, 230  
hemodiyaliz 56  
hemoglobin 34, 125

hemokonsantrasyon 42  
hemolitik anemi 102, 113, 116, 117, 118, 123, 125  
hemolitik üremik sendrom 23  
hemoliz 116, 123, 125, 263  
hemopoetik büyüme faktörleri 237  
hemorajik krut 155  
hemosiderin 102  
Henoch-Schoenlein vaskülit 43  
heparin 68  
hepatik disfonksiyon 56  
— fibroz 92, 93  
hepatik mikrozomal enzim 273  
hepatit 92, 239, 240, 291  
hepatoksisite 34, 37  
hepatosellüler hepatit 121  
hepatotoksisite 92, 93, 177, 273  
hereditör hemorajik telenjektazi 140  
herpes labialis 155, 290  
— reaktivasyonu 196  
— simpleks enfeksiyonu 22, 153, 204, 208  
— — virüs 155  
— — — tip 1 290  
— — — — 2 290  
— — enfeksiyonu 34, 142, 290  
— zoster 292, 293  
— — varisella 155  
— — otikus 293  
— — virüsü 155  
herpetik geometrik glossit 142, 143  
— — gingivostomatit 290  
— — lezyonlar 142  
heterojenite 88  
HGPR (hipoksantin guanin fosforibozil transferaz) 27  
hidantoin 179  
hidradenitis süpürativa 21  
hidralazın 242  
hidrojen peroksit 115, 225  
— — jel 140  
hidrokinon 206, 207  
hidroklorotiazid 262, 274  
hidrokolloid oklüzyon 51  
hidrosiklorokin 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 107, 108, 123, 132, 135, 147, 153, 185, 263, 264  
— sülfat 98, 100, 133  
17-hidroksiprogesteron 176  
hidroksilamin 113, 116, 122  
— metaboliti 117, 120  
hidroksilasyon 123  
hidroksiüre 147, 169  
hidroksizin 184  
hidrosefali 12, 106  
hidrosiklorokin 106  
hidrotoraks 42  
hiperandrojenizasyon 41  
hiperandrojenizm 42, 176, 179  
hiperbillirubinemi 123  
hiperekstitabilite 101, 103  
hiperglisemi 130  
hiperhidroz 295  
hiperimmünglobulin E sendromu 295  
hiperinsülinemi 42  
hiperirritabilite 104  
hiperkalemi 177  
hiperkalsemi 166

hiperkeratotik palmoplantar ekzema 56  
— dermatit 190  
hiperkeratotik tinea pedis 272  
hiperkeratoz 57, 244, 269  
— makosen tipi 268  
hiperkoagülasyon 42  
hiperkolesterolemi 12, 16, 23  
hiperlipidemi 101  
hiperostoz 16, 178  
hiperpigmentasyon 16, 67, 72, 79, 103, 104, 175, 197, 198, 245  
hiperplastik sikatriz 72  
hiperpotasemi 23  
hipersalivasyon 149  
hipersensitivite 35, 56, 105, 187, 197  
— reaksiyonu 37, 94, 237, 278  
— sendromu 33, 34, 122  
hipertansiyon 22, 23, 101, 130, 185, 274  
hipertrigliseridemi 11, 12, 16  
hipertrikoz 23  
hipertrofik sikatrizler 63, 64, 67, 71, 73, 211  
hipertroidi 185  
hiperürisemi 23  
hipoalbuminemi 96, 121, 122  
hipofiz 40  
hipofizer köken araştırımı 42  
hipogammaglobulinemi 295  
hipoklorik asit 115  
hipokloritli deterjenler 165  
hipokondriyazis 160  
hipoksantin guanin fosforiboziltransferaz 28, 29  
hipomagnezemi 23  
hipopigmentasyon 59, 70, 80, 82, 211, 213, 214  
hipopigmente deflekler 81  
hipopyon 31  
hipotalamus 40  
— hipofiz-adrenal aks 165  
hipotansiyon 102  
hipotiroidizm 12, 16, 122, 144, 159  
hipovolemi 42  
hirsutizm 16, 42, 43, 44, 176, 179, 191  
histamin 55, 73, 91  
histerektomi 13  
histiosit infiltrasyonu 244  
histiositler 57  
histoplazmoz 144, 147, 155  
HIV 58, 100, 240, 279, 282  
— enfeksiyonu 47, 49, 142, 147, 242, 291  
— serolojisi 49  
hiyalinize kollajen bantlar 65  
HLA 50, 64  
— BW-54 237  
— DR2 231  
— DR4 234, 253  
HMG-CO redüktaz inhibitörleri 273  
Hodgkin hastalığı 47, 56  
— lenfoma 93, 241  
homojen patern 81  
hormonal bozukluk 179  
— kontrasepsiyon 179  
— replasman tedavisi 162  
— tedavi 174, 176, 177  
HPV enfeksiyonları 34  
HRCT 94  
HSV 147  
— profilaksisi 291



— el dermatiti 190  
 — kontakt dermatit 187, 188, 191, 225, 226, 284, 285, ~ 286  
 Irrite pitiyiazis rozea tedavisi 48  
 ishal 288  
 iskelet anomalileri 34  
 iskemik kalp hastalığı 185  
 isoniazid 117  
 isopropil alkol 206  
 isotretinoin 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 155, 171, 172, 174, 175, 177, 178, 204, 208, 242, 246, 264, 266  
 — dozu 10  
 — farmakolojisi 9  
 isotretinoinde depresyon sorunu 14  
 — teratojenite sorunu 12  
 isotretinoinin klinik kullanımı 10  
 — yan etkileri 11  
 iştahsızlık 48, 92  
 itrakonazol 24, 123, 271, 272, 273, 274, 275  
 İvermektin 281, 282, 285  
 Ivy 219  
 iyatrojenik (ilaçla veya aşılarda indüklenen) Sweet sendromu 242  
 İyontoforez 134  
 izomorfik tahriş efekti (Köbner fenomeni) 243  
 izoniazid 123, 124, 179  
 izotretinoin 179

**J**  
 jaborandi 224  
 jel 171, 172, 173  
 jelatin pudra 196  
 jelli epilasyon 17  
 Jessner'in lenfositik infiltrasyonu 101  
 — çözülüşü 205, 206, 210, 212  
 — ile TKA peeling uygulaması 212  
 — uygulaması 210  
 Jicst-Eplus 190  
 jinek masti 23  
 joba 220  
 juvederm 193, 195  
 — 18 200, 201, 202  
 — 24 201, 202  
 — 30 (derin) 201, 202  
 juvelift 193, 195, 201, 202  
 juvenil romatoid artrit 255

**K**  
 kabuklanma 238  
 kahverengi globüller 78, 85  
 kalaminiil antipruritik losyonlar 48  
 kaldırım taşı görünümü 90  
 — paterni 81  
 kaçı boyalar 225  
 — optik sinir atrofisi 121  
 — saç boyaları 225  
 kalp damar hastalıkları 42  
 — yetmezliği 143, 254  
 kalsipotriol 43, 165, 166, 167, 168, 169  
 kalsitonin gen ilişkili protein 55

kalsitriol 166  
 kalsiyum kanal blokerleri 73, 147, 273  
 — inhibitörleri 256  
 — klorür 217  
 — tuzları 220  
 kan diskraziler 105  
 — diskrazileri 124  
 — lipidleri 178  
 — sayımı 28  
 — tetkikleri 35  
 kanama bozukluğu 93  
 kanamalar 37  
 kandida 156, 161, 208  
 — enfeksiyonu 141, 146, 150  
 kandidiyal organizmalar 141  
 kandidiyazis 94, 145, 155, 160, 161, 162  
 kanser fobisi 160  
 kanserofobi 159  
 kapsaisin 161, 293  
 kaptopril 35, 121, 147, 234  
 karaciğer büyümesi 121  
 — fonksiyon bozukluğu 22, 122  
 — testleri 36, 37, 92, 95, 107, 108, 126, 175, 178, 245, — 263, 271  
 — hastalığının araştırılması 16  
 — iğne biyopsisi 92  
 — transplantasyon 33  
 — ultrasonografisi 92, 93  
 — yetmezliği 33, 114  
 karanfil 154  
 — steroid tedavisi 66  
 keleide yatkinlik 200  
 keloidler 69  
 keloidli hastalara psikolojik yaklaşım 73  
 kemik iliği depresyonu 28  
 — supresyonu 28, 36, 37  
 — toksitesi 29, 92, 93  
 — transplantasyonu 20  
 — transplantı 142  
 — yetmezliği 34  
 kemoatraktan 114  
 kemotaktik anormallik 238  
 kemoterapi 147, 159, 241, 268  
 kemotripsin 56  
 kenar 83  
 kepek 164, 167  
 kepeklenme 220, 221  
 keraktive 215  
 — flakon 216, 218  
 keratin 224, 225  
 — sentezi 223  
 keratinosit 40  
 keratinosit hiperproliferasyonu 163  
 — proliferasyonu 166, 167  
 keratinositler 204, 222  
 keratit 16, 293  
 keratodermalar 269  
 keratokoagülasyon 213  
 keratokonjunktivit 94  
 keratolitik 68, 211  
 — ajanlar 164, 168, 210  
 — etki 213, 220  
 — özellik 173  
 ketçap 188  
 ketokonazol 22, 24, 43, 123, 220, 221, 271, 272, 274, 275

— şampuan 168  
 ketotifen 184  
 kıl bezi 41  
 — dönmesi 295  
 — folikülleri 65, 214, 295  
 — korteksi 225  
 — saftı 221, 225, 226  
 — yuvası 40  
 kılı hücreli lösemi 241  
 kilo alma 43, 176  
 — artışı 23  
 — kaybı 58, 102  
 — verme 43  
 kimyasal depilatör elektroliz 204  
 — peeling 204  
 — teknikleri 204  
 — hasta seçimi 204  
 kinakrin 98, 99, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 266  
 kinidin 117, 275  
 kinin 98, 117  
 kinkondin 98  
 kinkonin 98  
 kırıklık 125  
 kırıklık 196  
 kırışıklık 194, 198  
 kırışıklıklar 204, 207, 211, 213, 214  
 kırmızı biber 58  
 kısırlık 41  
 kist 171, 180  
 kızarıklık 66, 72  
 kızıl 49  
 — benzeri erüpsiyon 122  
 kızıl ötesi ısır 262  
 klamidy 240, 247  
 klaritromisin 24, 123, 275  
 klebsiella 175, 270  
 iklimakterik septom 162  
 klindamisin 173, 174, 296  
 klinik lenfomalar 135  
 kliokuinol 150  
 klobetazol pomat 166  
 — propionat 156, 165, 263  
 klofazimin 58, 123, 153, 154, 246, 247, 264, 265, 266  
 kloksasilin 296  
 klorambusil 246  
 kloramfenikol 96, 117  
 klorat 124  
 klorheksidin glukonat 155, 296  
 klormadidon asetat 43  
 klorokin 103, 104, 105, 106, 107, 108, 117, 124, 263, 266  
 — fosfat 98, 100, 101, 102  
 klorpromazin 155  
 klozapin 242  
 kobalamin 217  
 kobalt boyası 155  
 KOH 270  
 kojik asit 206  
 kolestist 240  
 kolestatik hepatit 121, 274  
 kolesterol düzeyinde artış 16  
 kalın klorür 217  
 kolinesteraz 285  
 kolit 23

kollaidal yulaf ezmesi banyoları 189  
 kollajen 64, 65, 68, 69, 70, 71, 73, 194, 199, 204, 222,  
 — I ekspresyonu 73  
 — 13 233  
 — 7 234  
 — doku hastalıkları 131, 132, 159  
 — enjeksiyonu 150  
 — fibrilleri 63  
 — lifleri 196, 197, 200  
 — replasman tedavisi 197  
 — sentezi 195  
 kollajenaz 56, 63, 66, 67, 71, 73,  
 kolofoni 154  
 kolon kanseri 242  
 kalrokin 99  
 kolşisin 24, 52, 69, 117, 246,  
 kolşisine yanıt 244  
 koma 119  
 kombine peeling 212  
 — uygulamaları 212  
 komedojenez 174  
 komedolitik 180  
 komedon 9, 12, 17, 171, 180  
 — ekstraksiyonu 173  
 komedonal akne 171, 173  
 kompleman komponentleri 231  
 kompresyon 69, 70  
 — tedavisi 66, 71  
 konjenital adrenal hiperplazi 176, 177, 179  
 — anormal 34  
 — depo hastalıkları 144  
 — hastalıklar 153  
 — hipotroidizm 149  
 — körlük 106  
 — nevsular 86  
 melanositik nevus 86, 87, 88  
 varisella sendromu 292  
 konjunktivit 16, 178, 239, 240  
 konnektif doku hastalıkları 100  
 konserve sebzeler 188  
 kontakt alerji 155  
 — dermatit 21, 30, 32, 187, 191, 225, 226  
 — kellitis 149, 154, 155, 156  
 — lenslere intolerans 16  
 kontamine dializ suyu 124  
 — kuyu suyu 124  
 kontrasepsiyon 12, 13, 96, 176, 178  
 kontraseptif 14, 43  
 konuşma ve yutma güçlüğü 143  
 konvülsiyon 23, 104, 119, 121, 239, 281  
 ko-polimer (polyacrilamide- co dadma) 198  
 kornea opaklığı 16  
 koroidit 239  
 koroner arter hastalığı 269  
 — kalp hastalığı 42  
 kortikosteroid 17, 30, 31, 122, 130, 132, 133, 150, 154, 161, 169  
 kortikosteroidler 44, 58, 67, 94, 99, 101, 164, 189  
 kortikosteroidlere yanıt 244  
 kortikosteroidli krem 151  
 — merhem 189  
 kortizol 40, 275  
 — tedavisi 200  
 koryon intestinal villuslar 58

kotrimaksazol 35, 287  
 kozmetik 190  
 kömür katranı 189, 213  
 — boyaları 225  
 kötü hijyen 295  
 — oral hijyen 140  
 kramplar 23, 102  
 kranyal sinir hasarı 162  
 kranyofarenjioma 154  
 kreatinin 22, 23, 24, 37, 57, 59  
 — kllrensi 95  
 krem 172, 173  
 kriyocerrahi 59  
 kriyoterapi 59, 65, 66, 70, 151, 204, 265,  
 krom içeren metal objeler 187  
 kron 155  
 kronik aktinik dermatit 21, 30, 32, 33, 131, 134  
 — aktinik kellitis 149, 151  
 — böbrek yetmezliği 245  
 — dermatit tedavisi 190  
 — ekzema 57, 191  
 — el dermatiti 189  
 — — ekzeması 191  
 — granümatöz hastalık 243, 260  
 — greft versus host hastalığı 30, 32, 134  
 — halsizlik 255  
 — hepatit B enfeksiyonu 92  
 — — C enfeksiyonu 92  
 — herpes enfeksiyonu 143  
 — idiyopatik ürtiker 21  
 — kandidiyazis 141  
 — kontakt dermatit tedavisi 187  
 — lenfositik lösemi 234, 241, 279  
 — myelositik lösemi 241  
 — obstrüktif akciğer hastalığı 163  
 — renal yetmezlik 59  
 — sklerodermik GVHH 134  
 — travmatik papülozis 54  
 — ürtiker 184  
 krotamiton 281, 285  
 kroton yağı 213  
 krut 152, 155, 207, 287  
 ksantin oksidaz 27, 28, 29, 35  
 kserostomi 159, 161  
 kuaterner amonyum 222  
 — — sürfaktanlar 221  
 kuaterniyum amonyum 222  
 kurşun 225  
 kuru göz 256  
 — öksürük 94  
 kuruluk 48, 155, 187, 280, 282  
 kusma 35, 37, 102, 104, 106, 135, 281  
 kuşku melanositik lezyon 84  
 kutanoz atrofi 58, 103, 191, 263  
 — Crohn hastalığı 131, 135  
 — erüpsiyon 34  
 — hipersensivite 122  
 — lenfoma 131  
 — lupus eritematozus 99, 254  
 — nekrotizan vaskülit 21  
 — sarkoidoz 32, 101  
 — T hücreli lenfoma 51  
 — vaskülit 254  
 — virillizm 41, 44  
 kükürt 220, 221, 224  
 — derivelere 224

kütikula 221, 225, 226  
 Kwelleda krem 288  
 — losyon 280, 282  
 — şampuan 288  
 Kwell-p şampuan 285, 288

**L**  
 laktasyon 32, 95  
 laktik asid 164, 208, 210, 214  
 L-alanin 217  
 lamina densa 231  
 laminin 5 231, 233  
 — 6 231  
 Langer çizgileri 46  
 Langerhans dev hücreleri 153  
 — hücreli histiositozlar 21  
 — hücresi 29, 64  
 lanolin 154, 179  
 laparoskopji 42  
 laparotomi 58  
 larengeal ödem 184  
 L-arginin 217  
 L-asparagin 217  
 L-aspartik asit 217  
 lastik bazlı eldiven 188  
 — eldiven 190  
 lateks 187  
 — kondomlar 290  
 latent viral enfeksiyonlar 130  
 laterji 118  
 lazer 152, 194, 265  
 — resurfacing 17  
 — tedavisi 168  
 — vaporizasyonu 151  
 lazerler 178  
 LDL 100  
 leishmaniasis 147  
 lekeler 79, 80, 82  
 lenf bezi şişmeleri 48  
 lenfadenopati 22, 47, 121, 153, 239, 259  
 lenfanjiom 144, 154  
 lenfatik filariasis 281  
 — yetmezlik 269  
 lenfoma 22, 56  
 lenfomatoid papülozis 279  
 lenfoproliferatif hastalık 23  
 — maligniteler 33, 34  
 lenfosit 100, 229, 230  
 — infiltrasyonu 244  
 lenfositik alveolit 94  
 lenfositler 57, 65, 91, 153, 237, 239  
 lenfositlerde dna hasarı 226  
 lenfositoma kutis 101  
 lenfositotoksikite 37  
 lenfödem 42  
 lentigo malign melanom 79, 86, 90  
 lentijinler 205  
 lentiküler katarakt 16  
 lepra 111, 112, 116, 121, 155, 260  
 lepramatöz lepra 121  
 Lesch-Nyhan sendromu 27, 29  
 leucovorin 95  
 levamisol 285

levonergestrel 242  
levosetirizin 184  
L-fenilamin 217  
L-glisin 217  
L-glutamik asit 217  
L-glutamin 217  
LH 41, 43  
L-histidin 217  
libido yitimi 43  
lidokain 59, 124, 161, 196  
lidokain alerjisi 200  
liftsiz diyet 139  
liken mikşödematöz 21  
— nitodus 21  
— obtutus 54  
— planopilaris 131, 133  
— planus 21, 30, 32, 107, 131, 133, 146, 147, 156  
— — hipertrofikus 57  
— — kronikus 57  
— — pemfigoides 232, 233  
— simpleks kronikus 55, 57  
— sklerotrofikus 21  
likenifikasyon 187  
likenifiye dermatit 105  
likenoid dermatit 46, 103  
— ilaç erüpsiyonu 100, 104  
— lenfosit infiltrasyonu 232  
— papül 233  
— plak 54  
limbus nodülü 239  
limesiklin 176  
limon 190  
lindan 280, 281, 282, 285, 286, 287  
lineer geri çekme 195  
— — tekniği 195  
— IgA 230  
— bülöz dermatozu 229  
— IgG 229  
— skleroderma 255  
linoleik asit dimer 189  
linezolid 296  
lipooksijenaz 5 114  
lisinopril 160  
listeria monositogenez artriti 93  
lityum 159, 164, 179, 242  
liyanozol 43  
L-izolösin 217  
L-lizin 217  
L-lösin 217  
L-metyonin 217  
locus minoris resistentæ 243  
logwood 224  
lokal anestezi 68, 143  
— — ajanlar 66, 161, 189, 214  
— eritem 196  
— immünite 64  
— nekroz 196  
— puva 51, 52  
— radyasyon 145  
— steroid 92  
— travma (Koebner) 262  
— travmalar 161  
long pulse dye lazer 151

loratadin 184, 275  
lorikrinin 55  
losartan 275  
losyon 173, 190  
lovastatin 24, 273, 275  
lökometilen mavisı 119  
lökopeni 12, 35, 36, 37, 93, 95, 102, 130, 135, 254, 258, 259, 274, 295  
lökoplazi 146, 150  
lökosit inhibe edici faktör 94  
lökositoklastik vaskülit 30, 31, 132, 230, 241, 243, 244  
lökositoklazı (karyorhexis) 244  
lökositöz 17, 34, 122, 242, 244, 245  
lökotrien b<sub>4</sub> (ltb<sub>4</sub>) 114  
— inhibitörleri 178  
— reseptör antagonisti 185  
lösemi 56, 226, 295  
— kutis 244  
L-pirüvik asit 217  
L-prolin 217  
L-serin 217  
L-sistein 217  
L-tirozin 217  
L-treonin 217  
L-triptofan 217  
lupus bant testi 254  
— eritematosus 98, 151, 156, 229, 232, 235, 240  
— eritematozusla birliktelik gösteren hastalıklar 259  
— — rastlantısal birliktelik gösteren hastalıklar 260  
— nefriti 31, 230  
— overlap sendromu 252  
— sendromunda tedavi 256  
— profundus 106  
lupusa bağlı kardiyopati 31  
lüteinizan hormon (LH) 176  
L-valin 217

## M

M. avium intracellulare kompleks 240  
M. chelonae 240  
M. lepra 240  
M. scrofulaceum 240  
M. tuberculosis 240  
macula cerulea 287  
madalyon 46  
magnetik rezonans 42  
magnezyum 23  
— sülfat 217  
Majocchi's granülomu 269  
makosen tip tinea pedis 269  
makrofağ 64, 91, 100, 200  
makroglossi 149  
makroglossiye neden olan hastalıklar 144  
makrokelit 152, 153  
makrolid grubu antibiyotikler 24, 123  
makrolidler 174, 176  
makroprolaktinoma 42  
makrositosis 36  
maksillofasial anomali 143  
maküler erüpsiyon 34  
makülopapüler erüpsiyon 34, 122  
malabsorbsiyon 143  
malar rash 256, 257, 258  
malarya 98, 101  
— profilaksisi 106, 107  
malatyon (saç-bi-toks emülsiyon) 285, 286, 287, 288  
malign hematolojik hastalıklar 238  
— melanom 80, 81, 86, 87, 88, 242  
— melanositik nevus 83  
— tümörler 234  
malignite 235, 241, 245, 246  
malik asid 208  
malnutrisyon 120, 295  
mangan sülfat 217  
mango 155  
mani 105  
mannitol 217  
mantar hastalıkları 268  
— infeksiyonları 50  
maritima 224  
maserasyon 268  
mast hücreleri 55, 57, 64, 65, 71, 72, 73, 184  
— — stabilizatörleri 185  
matriks implantı 197  
mavi beyaz peçete 84  
— — yama 82, 83, 84  
— gri alanlar 79, 85, 86, 87, 89  
— — peçe 79, 85  
— — peçe 80  
mayalar 149  
mayonez 285  
mbdh'da majör kriterler 258  
— — minör kriterler 258  
median romboid glossit 141  
mediastinal Hodgkin 56  
— lap 240  
medline 190  
mefanamik asit 275  
megakolon 154  
megalobastik anemi 93, 95  
meklinin 159  
melanin 102, 103, 225  
melanoakantom 86, 87  
melanom 76, 77, 79, 80, 82, 84, 85  
melanomun dermaskopik bulguları 76, 79  
melanosit 40, 204  
— hücre yuvaları 77  
melanositik lezyonlarda renk değişikliği 76  
— nevus 80, 90  
melazma 176, 204  
melfalan 24  
melkersson-rosenthal sendromu 140, 144, 149, 152, 153  
membranöz glomerulonefrit 20  
— nefropati 233  
meme kanseri 93, 234, 242  
memelerde hassasiyet 177  
menapoz 145, 158, 159, 162, 255  
menstruasyon düzensizlikleri 177  
menstruel bozukluk 41, 42, 176  
mental bulanıklık 103  
— gerilik 279  
mentol 58, 145  
Menzies yöntemi 82  
— skorlama metodu 81  
mepakrin 98  
merhem 190



6-merkaptopürin 26, 27, 28, 29, 32  
Merkel hücreleri 55  
mesane kanseri 226  
mesilat 242  
metaaminofenol 225  
metabolik asidoz 119  
metadiaminobenzenler 225  
metal kalemler 155  
— saç tokalan 155  
metalik boyalar 225  
metalloproteinaz(mmp) 68  
metformin 275  
methemoglobin 117, 119, 121, 125  
— redüktaz 124  
methemoglobinemi 105, 113, 116, 118, 123, 125  
— oluşturan ajanlar 124  
methoksalen 168  
metil prednizolon 24, 246  
metildopa 155  
metilen mavisi 124  
— hemoglobin 119  
metoklopramid 24, 92  
metotreksat 23, 35, 37, 51, 69, 91, 93, 95, 96,  
130, 132, 133, 168, 169, 185, 232, 246, 264,  
266  
— ilaç etkileşimleri 96  
— takipi 95  
— tedavisinde sorunlar 91  
— toksisitesi tedavisi 95  
— diğer yan etkileri 94  
— dozu ve uygulaması 91  
— etki mekanizması 91  
— hematolojik yan etkileri 102  
— ilaç etkileşimleri 96  
— istenmeyen etkileri 92  
— kontrendikasyonları 95  
— merkezi sinir sistem etkileri 103  
— pulmoner yan etkileri 94  
— renal yan etkileri 94  
— kombine tedaviler 95  
— kutanoz ve pigment değişiklikleri 102  
— malignite gelişimi 93  
metronidazol 153, 246, 247  
meyve asitleri 208  
mezenterik lenf noları 58  
— vaskülit 254  
mezoterapi 215  
— ilaçları 218  
MgSO<sub>4</sub> 296  
MHC antijen ekspresyonu 100  
mibefradilnefazodon 275  
midaksoham 275  
midazolam 273  
midermal elastozis 245  
mide kanseri 47  
— ülseri 92  
migratuar glossit 146  
migren 153  
mikobakteriyel antijen 56  
mikofenolat mofetil 130, 131, 132, 133, 134, 135,  
147, 169, 264, 266  
mikonazol 150, 275  
mikozis fungoides 49, 51, 94  
— palmaris et plantaris 51  
mikro damla tekniği 198  
mikrodermabrazyon 17

mikroftalmi 12  
mikrokomedon 18, 171  
mikronize isotretinoin 11  
mikropinna 12  
mikroprolaktinoma 42  
mikropunktur yöntemi 195  
mikrosefali 12  
mikrosfer jel 172  
mikroskopik polianjit 131, 132  
miksödem 56  
mikst konektif doku bozukluğu 240  
— tip pannikülit 244  
milia 229  
— benzeri papüller lezyon 197  
mineral eksikliği 149  
— yağı 167  
minimal değişiklik nefropatisi 20  
minosiklin 14, 122, 154, 174, 175, 242, 247  
minör tükrük bezi 152  
mitojen aktive protein(map) kinaz aktivasyonu 71  
mitamisin c 73  
mixed bağ dokusu hastalığı tanı kriterleri 1 257  
— 2 258  
— 3 259  
— 252, 253, 254  
miyalji 16, 34, 257  
myastenia gravis 102  
miyelodisplastik sendromlar 226, 241, 242  
miyelofibrozis 242  
miyelojen blast kriz 242  
miyelomeningoseal 34  
miyeloperoksidad 115, 117  
miyeloproliferatif hastalıklar 240, 245  
miyelosupresif ilaçlar 35  
miyelosupresyon 93, 95  
myastenia gravis 235  
miyofibroblastlar 63, 64  
miyoinositol 217  
miyokardit 239, 254  
miyopati 12, 23, 101, 102  
miyozit 24, 239, 254, 257, 258  
MMP 1 68  
— 13 68  
— 8 68  
modifiye patern analizi 81  
molluskum pendulum 42  
mometazon furoat 164, 166  
monoasetil metaboliti 112, 113  
monoklonal antikorlar 265  
— gamopati 235  
mononükleozis 122  
monosit 91  
Monteaux testi 56  
montelukast 185  
B-MOP jel 51  
morbihan hastalığı 154  
morbilliform döküntü 103  
morfea 101, 106, 233, 255  
morfin 293  
motor nöropati 121, 125  
motretinid 172  
moxifloxasin 296  
MPO 116, 120  
m-RNA 114  
MSH 64  
mukokutanöz ülserasyonlar 100

mukoza kuruluşu 16  
— lezyonlarında ekzizyonu gerektiren atipi  
bulguları 88  
mukozal pemfigoid 146  
multipl kahverengi noktalar 83  
— keratoakantom 58  
— mavi/gri noktalar 83  
— skleroz 30, 259  
— miyelom 144, 226, 241  
— skleroz 234  
mupirosin 297  
müsin 159, 230  
müsküler toksisite 24  
myalji 196, 238  
myastenia gravis 259

## N

N,N-dimetil-P-toluidin 124  
NADPH 116  
— bağımlı methemoglobin redüktaz 118, 119  
naftalin 24  
naftalen 124  
nalidiksik asit 117  
nane 154  
naproksen 24, 246, 275  
N-asetil sistein 122  
— transferaz 112, 113, 123  
nazolabial kattantı 196  
NC16 A domain 233  
nefrit 239, 254  
nefrotik sendrom 20, 122  
nefrotoksik etki 24  
nefrotoksiste 130, 274  
nekrotik keratinositler 232  
nekroz 215, 216, 241  
nelfinavir 275  
nem 268, 270  
nemlendirici 164, 168, 191, 207  
— krem 189  
— yağlar 48  
nemlendiriciler 190, 207, 208, 219, 220  
neomisin 188, 207  
neonatal herpes 292  
neosporin 297  
netherton sendromu 21  
nevrapin 275  
nevomelanositik olmayan pigmentli oluşumlar 87  
nevralji 121, 196  
newfill 194, 198, 200, 202  
n-formil-metyrinil-lösil-fenilalanin(fmif) 115  
n-hidroksi dapson 116  
— metabolitleri 116  
n-hidroksilasyon 112  
niasin eksikliği 143  
niasinamid 217  
nifedipin 24, 234, 275  
nikardipin 24  
nikel 155, 187, 188, 191, 192  
— klorür 217  
nikolsky işareti 230  
niksen şampuan 288  
nitratlar 124  
nitritler 124

2-nitro-4-fenilendiamin 226  
 2-nitro-o-fenilendiamin 226  
 nitrobenzen 124  
 nitroetan 124  
 nitrofurantoin 117, 242  
 nitroglişerin 124  
 nitrojen mustard 263  
 — oksitleri 124  
 nitrozo türevi 116  
 nodül 10, 11, 17, 54, 59, 171, 194, 196, 198, 238, 243  
 nodüler akne 10, 18  
 — lezyon 176  
 — prurigo 21  
 — uyuz 279  
 nodüller 278, 279  
 nodülokistik akne 9, 10, 177  
 noktalar 80  
 — ve globüller 82  
 non-hodgkin lenfoma 93, 226, 234, 241  
 — B hücreli lenfoma 33  
 nonalkali temizleyici 189  
 nonallerjik astım 270  
 noninflamatuar akne 172  
 nonkollajenöz domain(nc1) 231  
 nonmelanositer lezyonlar 85  
 nonnükleosid reverse transkriptaz inhibitörleri 274  
 nonsteroid antiinflamatuar 24, 93, 96, 99, 178  
 — ajanlar 246  
 — ilaçlar (nsaid) 122, 184  
 nontüberküloz atipik mikobakteriler 240  
 noradrenerjik etki 161  
 norfloksasin 242  
 norgestimat 176  
 norveç uyuzu 279, 282  
 nöbetler 101, 103  
 nörilemoma 144  
 nörodermatit 55, 58  
 nörofibrom 144, 154  
 nöroleptikler 293  
 nörolojik bozukluklar 256  
 nöroma 54  
 nöromiyopati 102  
 nöropati 59, 120, 143  
 nöropatik hastalık 161  
 nörotik ekskoriyasyon 204  
 nörotoksik etki 285  
 nörotoksosite 130, 274  
 nörotransmitterler 58  
 nötrofil 239  
 — apozitozisi 237, 247  
 — ekzositozu 241, 244  
 — elastazı 245  
 — fonksiyon defekti 229, 230, 295  
 — fonksiyonlarını bozma 114  
 — infiltrasyonu 237, 244  
 — kemotaksisi 246, 247  
 nötrofilik 237, 241, 242, 245  
 nötrofilik alveolit 239  
 — dermatozlar 30, 31, 52  
 — intraepidermal püstül 145  
 — lobüler pannikülit 244  
 — spongiotik vezikül 244

nötropeni 245, 274  
 nötropenik 242  
 NSAI 58  
 — ilaçlar 147  
 numuler ekzema 56  
 nutgali 224  
 nutrisyonel bozukluk 279  
 nükleer dust 230

## O

obezite 92, 96, 268, 269  
 ofloksasin 296  
 7-OH-metotreksat 91  
 oklüzyon 58, 67, 68, 71, 167, 168, 169, 179, 189, 191, 263, 270,  
 — bandajları 58  
 oksidatif stres 125  
 oksihemoglobin 113, 118  
 oksijen 58, 172  
 — molekülü 117  
 — radikalleri 118  
 oksitetrasiklin 14, 242  
 4-oksoisotretinoin 9  
 oktreatid 24  
 oküler toksisite 103, 105  
 oleil alkol 154  
 oligohidramnios 292  
 oligomenore 179  
 oligoovulasyon 42  
 oligospermi 94  
 omeprazol 275  
 onchocerciasis 281  
 ondansetron 92  
 onikomikozis 269, 270, 271  
 onkogen 63  
 optik sinir atrofisiz 121  
 oral aft 238, 240  
 — antiandrojenler 181  
 — antibiyotikler 174, 175, 177, 179, 181  
 — antifungal ajanlar 269  
 — — ilaçların yan etkileri 274  
 — antihistaminikler 48, 58  
 — antiviraller 290  
 — hairy lökoplazi 142  
 — hipoglisemik ajanlar 273, 274  
 — kandidiyazis 159  
 — kanser 160  
 — kıllı lökoplazi 155  
 — komissürler 196, 198  
 — kontraseptifler 13, 24, 175, 176, 177, 180, 242, 262, — 273  
 — kortikosteroidler 154, 179, 256  
 — liken 161  
 — metotreksat 92  
 — pimekrolimus 192  
 — prednizon 178  
 — retinoidler 51, 52, 264  
 — skuamöz hücreli karsinom 242  
 — steroid 48, 132, 245, 246, 247  
 — ülser 31, 92, 147, 234  
 — ve genital mukozal lezyonlar 133  
 — — topikal steroid 133  
 organ reddi 33  
 — transplantasyonu 20, 22, 29, 30, 130, 268, 279,

organofosfatlar (malatyon) 284  
 organoklorinler (lindan) 284  
 oritavancin 296  
 orlistat 24  
 orofarengeal ödem 184  
 orogenital HSV-1 292  
 orta peeling 210  
 — şiddette akne 180  
 — — papülopüstüler akne 176  
 — — akne tedavisi 174  
 ortoaminofenol 225  
 Osler-Weber-Render sendromu 260  
 osteoartrit 58  
 osteofit 12  
 osteozis 239  
 osteomiyelit 239  
 osteopati 94  
 osteoporoz 43, 94  
 osteosarkom 242  
 otit 240  
 otoenjektör 185  
 otoimmün 163  
 — büllü hastalıklar 29, 130, 131, 132  
 — hepatit 240  
 — bağ dokusu hastalıkları 252, 253  
 — — — hastalıklarında klinik ve laboratuvar bulguları 257  
 — hemolitik anemi 252  
 — hepatit 259  
 — konnektif doku hastalıkları 30, 31  
 — kökenli inflammatuar hastalık 26  
 — progesteron dermatiti 44  
 — tiroid hastalıkları 259  
 — trombositopeni 233  
 otolog kemik iliği transplantasyonu 256  
 otoskleroz 154  
 ototoksosite 102  
 outline 194, 198  
 — fine 201, 202  
 — original (orta) 200, 202, 202  
 — ultra (derin) 200, 202, 202  
 ovaryal biyopsi 41  
 — köken araştırması 41  
 — köken araştırması 40  
 over kanseri 226, 242  
 ovulasyon 176

## Ö

ödem 23, 151, 152, 155, 176, 189, 194, 198, 200, 212, 241  
 ögenel stomatit 155  
 öksürük 34  
 — şurupları 188  
 östrojen 10, 40, 44, 65, 176  
 — replasman tedavisi 161  
 özefagusta hipomotilitte 254, 259

## P

P, acnes 171, 173, 174, 177  
 P.carinii pnömonisi 93  
 P38 MAP kinaz aktivitesi 71  
 P53 ekspresyonu 63, 67  
 palmar hiperkeratoz 178

- melanositik nevus 89  
palmoplantar psoriasis 168  
— püstüler psoriasis 50  
— püstüloz 50, 51, 52, 238  
— — tanı ve tedavisi 50  
pamuk 190  
pancuronium 35  
pankreatit 12, 23, 34, 121  
pansitopeni 28, 29, 33, 34, 35, 36, 92, 95, 96  
pantoprazol 275  
pantothenic asit 224  
papiller atrofi 148  
— dermis 195, 231, 244  
— mikroabse 230  
papillomatozis 57  
papül 10, 171, 191, 230, 238, 270, 287,  
papülopüstüler akne 173  
papülosküamöz dermatozlar 49  
— döküntü 46  
— hastalıklar 30  
paraaminobenzoat (PABA) 114  
paraaminofenol 225  
parabenler 187  
parainflamatuar hastalık 241  
— sweet sendromu 240  
parakeratoz 47, 142  
parakrin salgı 40, 44  
paralel iz paterni 82  
— sırt paterni 82  
paraneoplastik hastalıklar 147, 241  
— pemfigus 31, 132, 234  
— sweet sendromu 241  
paraproteinemi 235  
parapsoriasis 49  
parasetamol 178, 293  
paratiroid anomalisi 12  
parenteral steroid 214  
parezi 239  
Paris lip tekniği 199  
Parkinson 160  
parmak izi yapısı 88  
parmaklarda ödem 259  
parvovirüs B19 enfeksiyonu 260  
Pascal 190  
paslı dil (Furred tongue) 139  
patates 190  
paterji pozitifliği 240  
paterji ve köbner pozitifliği 243  
Pautrier's nöroma 54, 57  
PCR teknikleri 292  
PDL 65, 66, 71  
— tedavisi 67  
pediculosis humanus var.capitis 283  
— — corporis 283, 286  
pedikülozis 295  
— kapitis 283, 284, 286  
— corporis 283  
— pubis 283  
peeling 194, 204, 205, 206, 207, 209  
— ajanları 205, 207  
— ve uygulamaları 208  
— derinliği 205  
— sonrası bakım 207  
— peeling uygulamasında genel prensipler 206  
peelingde akneiform erüpsiyonlar 208  
— allerjik reaksiyonlar 208  
— derin kimyasal yanık 208  
— ekimozlar 208  
— enfeksiyon 208  
— komplikasyonlar 207  
— ön tedavi 206  
persistan eritem 208  
postinflamatuar hiperpigmentasyon 208  
— hipopigmentasyon 208  
sikatriş 208  
tekrar uygulama 207  
yağdan arındırma 206  
pemfigoid nodüleris 57  
pemfigus 21, 31, 44, 147, 229  
— eritematozus (sneer usher sendromu) 234, 235,  
259  
— foliasus 131, 132, 233, 234, 235  
— grubu hastalıklar 161  
— vulgaris 29, 30, 31, 94, 130, 131, 132, 146,  
233, 240  
pencere kafes paterni 82  
penisilamin 35, 234, 256  
penisilin 22, 96, 140, 174, 234, 247, 270  
pensiklovir 290  
pentoksifilin 69, 246, 247  
pepsin enzimi 196  
peptik ülser 95  
periferik aromatisasyon 41  
— eosinofili 94  
— kollaret 46  
— nöropati 121  
— vasküler hastalıklar 269  
— yayma 36, 37, 57, 125, 244  
— yerleşimli globül ve dotlar 83  
perifoliküler lenfosit birikimi 174  
perikardit 254, 258, 259  
perioküler ödem 238  
perlane 195, 201, 202  
perma 222, 223, 226  
permetrin 280, 281, 282, 285, 286, 287, 288  
pernisilyoz anemi 161, 233, 259  
persistan ışık reaktivitesi 32  
— light reaction 30  
— palmoplantar püstülozis 50  
peru balsamı 187, 188  
peteşiyal lezyon 34  
petralatum 189  
petrol ürünleri 187  
peynir 188  
PgE2 58, 73  
phthirus pubis 283, 287  
piedra 284  
pigment ağı 77, 80, 82, 85, 88  
— — sonlanma özellikleri 77  
— değışiklikleri 254  
pigmentasyon 67, 83, 84, 88, 198  
pigmente bazal hücreli karsinom 58  
pigmentli seboreik keratoz 88  
— yapısız alanlar 78  
pikür 286  
pikali dil sendromu 153  
pilocarpine 224  
pilosebace folikül 174, 175  
— ünite 171, 204, 207, 214  
pimekrolimus 164, 167, 192, 263  
pimozid 275  
piperonil bütoksit 284, 285  
piretrin 286, 288  
piridin 221  
piridoksin 217  
pirikton olamin 221  
pirimer immün yetmezlik hastalıkları 239, 243,  
247  
piroksikam 275  
pitiriazis likenoides kronika 21  
— rozea 46, 47, 49  
— — inversa 48  
— — irritata 48  
— — atipik klinik görünümü 47  
— — ayırıcı tanısı 46  
— — tanı ve tedavisi 46  
pitozis 102  
pitted keratolizis 269  
piyoderma fasiale 177  
— gangrenozum 21, 30, 31, 133, 240  
piyojenik granülom 16, 17  
— enfeksiyonlar 295  
PKOS 43  
plak 238  
plakin 234  
planecetin 234  
plasebo 51  
— kontrollü çalışma 262, 290  
— — çift kör çalışma 31, 32, 265  
plastik 187, 190  
plazma exchange 30  
— hücreli gingivitis 161  
— — keilitis 149, 156  
— hücresi 153  
plazmaakantom 156  
plazmaferez 185, 256  
plazminojen aktivitesi 234  
PLE 56  
pleositoz 239  
plevral efüzyon 239  
plevrit 258, 259  
plikali dil 152  
plörezi 254  
Plummer Winson sendromu 143, 144  
PMMA 200  
pneumocystitis carinii 111  
— — enfeksiyonu 114  
P-nitrotiyofenol 111  
PNL 114  
pnömokok 242  
pnömoni 34, 94, 291  
PO kortikosteroid 246, 247  
— prednizolon 246  
poliamidler 222  
poliamin 189, 222  
poliarteritis nodosa 30, 31, 240  
poliartrit 259  
poliartralji 238  
polikistik over hastalığı 176, 178, 179, 42  
polilaktik asit 198  
polimer krem 172  
polimetakrilat (artecol) 194  
— (pmma) mikrosferleri 199  
polimiyozit 31, 233, 253, 254, 259  
— /dermatomiyozit 256  
— — ve SLE 255  
polimorf ışık erüpsiyonu 30, 32, 101, 151

polinörit 59  
polinöropati 239  
polisakkarit 194  
polisiklik 146  
polisitemi 242  
polisitemia rubra vera 241, 242  
politetrafluoroetilen 198  
polivinil alkol 199  
— pyrrolidone 222  
poli laktik asit 198  
polymethyl methacrylate 159  
polyoxyethlene sorbitol esterleri 219  
— yağ alkollerini 219  
polyvinil pyrrolidone 222  
porfiri 260  
porfirinler 140  
porfirriya kutane tarda 101, 106  
portakal 190  
— kabuğu görünümü 199  
post herpetik nevralji 293  
— inflamatuvar pigmentasyon 46, 48, 54, 173, 174, 204, — 206, 208, 229  
potasyum 225  
— hidroksit 279  
— iyodür 133, 234, 244, 246  
— permanganat 124  
— tutucu diüretikler 23  
— zengin gidalar 23  
pozoloji 23  
PPD 35, 56  
pravastatin 24  
preaksiyel polidaktilli 34  
prednizolon 31, 122, 132, 133, 135, 147, 185  
prednizon 30, 31, 266, 275, 231, 177  
pregnenolon 41  
prematür peeling 207  
premenstruel alevlenme 176  
prezervatif 187, 292  
prikton olamine 221  
prilokain 124  
primakin 117, 124  
primer bilier siroz 259  
— eksizyon 66  
— şifiliz infeksiyonu 148  
— — şankırı 155  
primethamin 117  
primidon 275  
probenesid 96, 113, 117, 123  
progesteron 13, 41  
progestinler 274  
prognatizm 149  
prokainamid 117  
proksimal kas güçsüzlüğü 256  
prolaktin 42, 176  
promyelositik lösemi 242  
propanolol 275  
propil galat 154  
propilen glolik 145  
propionibacterium acne 9, 171  
propoksifen 275  
propolis 154  
prostaglandin 73  
— H 117  
prostasiklin 256

prostat kanseri 242  
proteaz inhibitörleri 273  
protein a 56  
— elektroforezi 253  
— kinaz c inhibitörü 73  
proteinürlü 122, 237, 239  
proteoglikanlar 68, 197  
proteus 270  
protez 146, 147, 161  
protokollajen 3 aminopeptidi 93  
proton pompa inhibitörleri 272  
protozoonlar 114  
protrombin gen mutasyonu 237  
prurigo nodularis 54, 55, 56, 57, 58, 59  
— — ayırıcı tanısı 57  
— — etyolojisi 54  
— — histopatolojisi ve elektronmikroskopisi 57  
— — klinik bulguları 54  
— — tarihçesi 54  
— — tedavisi 58  
pruritus 16, 103, 106  
prüvik asit 208  
psikiyatrik değişiklikler 239  
— faktörler 56  
psikolojik bozukluk 159, 160, 174, 177, 178,  
psikoterapi 66, 156, 161  
psikotropik ilaçlar 274  
psikoz 15, 101, 103, 104, 107  
psoralen 51  
psoriasiform döküntü 279  
psoriasis 21, 22, 30, 32, 43, 48, 51, 52, 91, 92, 93, 94, 96, 103, 105, 260, 130, 131, 145, 146, 165, 166, 167, 168, 169, 172, 233  
— vulgaris 51, 140  
— güncel medikal tedavi seçenekleri 163  
psoriatik artrit 93, 94, 103, 131  
psödoatrofi 263  
psödokarsinomatoz hiperplazi 57  
psödolenfoma 279  
psödömembran 147  
psödömonas 208, 270  
psödopodlar 78, 83, 87  
psödötümör 143  
— serebrî 12, 17  
PSV 56  
PTT 253  
pubik bitlenme 287  
pulmoner abse 239  
— eozinofil 122  
— hipertansiyon 254, 256, 258  
— sarkoidoz 32  
— tüberküloz 240  
pulse tedavi 165  
pulsed dye laser 71  
purin analogları 35, 36  
purpura 47, 48, 198  
purpurik lezyon 34, 144  
PUVA 22, 52, 93, 95, 133, 134, 164, 166, 167, 168, 189, 191, 233  
püstül 10, 11, 34, 48, 52, 146, 164, 171, 239, 243, 270, 287  
püstüler bakterid 50  
— dizhidrotik ekzema 51  
— psoriasis 50, 51, 131, 140, 141, 235, 278  
püstülozis palmaris et plantaris 50  
püy drenajı 152

pyelonefrit 240  
pyoderma gangrenosum 131  
pyrozolen derivelere 234

## Q

quaternium - 18 - bentonite 189  
quercetin'in 73  
quinupristin 296

## R

rabdomiyolizis 24, 34, 273  
radyasyon 65, 239, 243  
radyoterapi 66, 72, 73, 147, 204, 234, 243  
rahim kanseri 242  
ralley day disotonomi sendromu 143  
randomize çift kör araştırma 264  
RAR reseptörü 9  
RAS 147  
Raynaud fenomeni 252, 254, 256, 257, 258, 259  
recall fenomeni 243  
redükte glutatyon 118  
reflü özefajit 145  
regresyon alanları 84  
regresif alanlar 80  
Reiter sendromu 146, 260  
rejuveness 71  
reyonel ileit 153  
rekombinant hepatit B aşısı 233  
rektum kanseri 242  
rekürren herpes infeksiyonu 147  
relapsing polikondrit 30, 31  
renal agenez 106  
— fonksiyon 22, 23, 31  
— bozukluğu 23, 92  
— yetersizliği 24  
— hastalık 31  
— papiller nekroz 122  
— toksisite 103  
— transplantasyon 26, 33, 37  
— yetmezlik 95, 99, 239  
renk 83  
resin 187  
resorsinol 210  
respiratuvar distress sendromu 239  
restilyane 193, 195  
— fine 200, 201, 202  
— vital 202  
%3 retiküle imido-amido polimerleri 199  
retiküler eritematoz musinöz sendromu 101  
— lezyon 146  
— patern 81  
retikülosit sayımı 125  
retinal toksisite 104, 106, 107  
— vaskülit 31  
retinaldehid 172  
retinoid 10, 18, 44, 68, 155, 171, 175, 246, 265  
— dermatit 59  
— nükleer reseptörü 9  
— reçetesi 13  
— X reseptörü (RXR) 171  
retinolik asit 10, 40, 206  
— — embriopatisi 12  
— — reseptörleri (RAR) 171

retinopati 104, 105, 108, 263  
retrograt silding 199  
retrovirüs 253  
reviderm intra 193, 195, 201, 202  
rezidivan polikondrit 240, 241  
rezorsinol 205, 206, 208, 210  
RIA 13  
riboflavin 217  
— eksikliği 143,149  
rifabutin 275  
rifampin 24, 114, 123, 179, 234, 273, 275, 297  
rinokonjonktivit 271  
rinosinüzit 270  
rinoskleroma 147  
ritonavir 275  
RNA 28, 29, 34  
roaccutane 15  
roflan 193, 195, 201, 201, 202  
roksitromisin 176  
romatoid artrit 20, 29, 30, 31, 33, 37, 92, 94, 98,  
101, 233, 240, 241, 253, 256  
— ve SLE 255  
— faktör 99, 232, 253, 254, 256, 257  
— nötrofilik dermatoz 241  
romboid glossit 142  
romboidal yapılar 82  
rotasyon flepleri 69  
Rowell sendromu 232  
— histopatolojisi 232  
— tanı kriterleri 232  
RPR testi 47  
rubeola 147  
RXR reseptörü 9

## S

S. Enteritidis 240  
S.aureus 56,245  
S.thyphirium 247  
sabah sertliği 256,257  
sabunlar 187  
saç beyazlaması 104,105  
— beyazlatıcılar 227  
— beyazlatma 222,225  
— boyaları 220,224, 226  
— boyama 223  
— boyama komplikasyonları 226  
— dökülmesi 16,216  
— düzleştirme 226  
— joleleri 223  
— kaybı 100  
— kozmetikleri 219  
— köklerinin beyazlaşması 103  
— kremleri 219,221,222,223,226,227  
— nakli 265  
— spreyleri 223,284  
— şampuanları 219  
— telli incilmesi 16  
— toniği 223,224  
— hacim vericiler 223  
— bi-toks emülsiyon 288  
— şekillendirici losyonlar 223  
saçlı deri psoriasis 168

safenöz venektomi 269  
sağırılık 106  
skatrisyel pemfigoid 131,132  
sakinavir 275  
salçanic asit 220  
salisilat toksisitesi 164  
salisilatlar 96  
salisilik asit 164,165,173,181,210,214,221  
salt siprofloksasin 247  
samyolu manzarası 76  
sandimmun 20  
santral etikli oplloidler 293  
— sedatif etki 59  
— sinir sistemi tutulumu 254  
— yağlanma 42  
sarcopes scabiei var. hominis 277,287  
sarcosinler 219  
sarılık 121  
— ensefalopatisi 121  
sarımsak 190  
sarkoidal granülom 153  
sarkoidoz 21,30,131,135,144,153,154,240,260  
sarkopt 50  
sarsaparilla 219  
schirmer testi 256  
schwann hücreleri 57  
schwannom 54  
sculptra 194,198,201,202  
sebase bez 9,65,69,174  
sebore 42,43,44,295  
seboreik deri 214  
— yapısı 214  
— dermatit 220  
— ekzema 43  
— keratoz 76,77,78,79,82,86,87,88,204,205  
sebosüpresif 180  
sebum 219  
— sekresyonu 223  
— üretimi 171,177,178  
sedasyon 273  
sedatifler 58  
sefalosporin 174,234,296  
sekonder fibromiyalji 260  
— kandidiyazis 147  
— sifiliz 47,148,155  
selekoksib 242  
selenyum disulfide 220,221  
sellulit 56,198,215,216,268,270  
semipermanent 195  
sempatik sinir blokajı 293  
senil lentjinler 204,205  
— pruritus 21  
senkop 119  
sentetik kauçuk 187  
— piretroidler (permetrin, fenotrin= sumitrin) 284  
sepsis 93,120  
septişel 213  
seramidler 73  
serbest oksijen radikalleri 116  
— testosteron 43,176  
şerebellar malformasyonlar 12  
seri nokta enjeksiyonu 197  
— tekniği 195,196,197  
serolojik sifiliz testleri 47  
seroneгатif steril pollartrit 238  
serotonerjik etki 161

serozit 256  
serpjinöz 146  
sersemlik 119  
serum kompleman düzeyinde düşme 254  
servikal kanser 291  
— lenf nodları 283  
serviks kanseri 93,242  
ses boğukluğu 104  
— kısıklığı 16  
setirizin 184  
sfigozin 73  
SHBG 43  
Shy-Drager sendromu 234  
sıcak kompresler 296  
Sicca sendromu 255  
sidofovir 291,293  
şifiliz 46,47,143,144,146,147,252  
sigara 50,99,139,146,147,164,262  
— bırakma 266  
şişir kollajeni 196,200  
sikastrisyel pemfigoid 30,31  
sikatis 10,65,66,70,71,80,193,194,196,199,200,208,213,  
238  
— benzeri depigmentasyon  
— düzeltiminde genel noktalar  
sikatriler 68,74,204,208,212,213,214,262  
sikatrizasyon 17  
siklik nötrojeni 147  
siklofosamid 31,130,133,246,247,264  
sikloproks 271  
siklosporin 20, 22, 23, 32, 33, 35, 52, 59, 94,  
104, 130, 131, 133, 134, 147, 185, 190, 192,  
246, 264, 266, 273, 274, 275  
— A 167,169,247  
— deri dışı endikasyonları 20  
— dermatolojik tedavi endikasyonları 20  
— ilaç etkileşimleri 24  
silastic gel sheeting 71  
sildenafit 275  
silikon 198,222  
— jel kapamalar 66,71  
sil-K 71  
simetidin 104,105,106,118,121,273,274,275,297  
simvastatin 24,155,273,275  
sınıf I topikal kortikosteroidler 166  
sinir stimülasyonu 293  
sinirlilik 121  
sinnamik aldehid 154  
sinus kavernoza 42  
siper humması 286  
siprofloksasin 24,296,234  
siproteron asetat 43,176  
siroz 92,114  
sisapid 273,274,275  
sistemik antibiyotik 150,180,256  
— antifungal tedavi 272  
— antifungal tedavide ilaç etkileşimleri 272  
— antimalarialler 265,266  
— antiviraller 292  
— hidroksiklorokin 266  
— immunsüpresif tedavi 190  
— immünite 64  
— kortikosteroid 17, 32, 177, 185, 264, 266, 279,  
293

— lupus eritematosus 21,31,100,101, 229, 232, 233, -- 252, 262,131  
 — nontüberküloz mikobakteriyel infeksiyon  
 — 240  
 — PUVA 51  
 — retinoidler 32,180,190  
 — retinoidlerin yan etkileri 12  
 — sarkoidoz 101  
 — skleroz 253,254,259  
 — — ve SLE 255  
 — steroid 17,132,244  
 sitokeratine spesifik antikor 55  
 sitokin 163,237  
 sitokinlerin salınması 184  
 sitokrom b 119  
 — B5 redüktaz 118  
 — p-450 99, 112, 113, 116, 117, 123, 272, 273  
 — P450 enzimi indüleyici ve inhibitörleri 275  
 sitomegalovirüs 290  
 sitotoksik ajanlar 32, 256, 265, 266  
 — anormallik 238  
 — ilaçlar 147  
 sitozin arabinozid 264  
 sitrik asit 208, 214  
 sıvı nitrojen 59, 66, 70  
 — sabun 171  
 — silikon 198  
 — — enjeksiyonu 194, 198  
 siyah kılıf dil 140  
 — noktalar 78,85  
 siyanoz 118,119  
 Sjögren sendromu 30,31,101,140, 143, 145, 159, 252, 256  
 — — ve SLE 255  
 skabies 10,34,50  
 sklerit 239  
 sklerodaktili 259  
 skleroderma 30, 31, 43, 254, 256  
 skrofuloderma 240  
 skrotal dil 153  
 skualen epoksidaz enzimi 274  
 skuam 268,269  
 skuamöz hücreli karsinom 33, 34, 36,93,103,150, 151, 152, 265  
 SLE 30, 43, 100, 240, 253, 254, 256, 259, 264, 265  
 — benzeri otoimmün hastalıklar 175  
 — ve Overlap sendromları 253  
 soapbank 219  
 soapwort 219  
 SOD katalaz 117  
 sodyum bikarbonat 209  
 — fosfat 217  
 — hyaluronat 196  
 — klorid 158  
 — klorür 195,217  
 — laureth sülfat 219, 220, 221  
 selenit 217  
 soft X-rays 72  
 soğan 190  
 soğuk kompres 189  
 — ürtikeri 240  
 solar elastoz 151  
 — ürtiker 21,101  
 solid malignite 242, 244

— tümör 56,245  
 soluk gri globüller 88  
 solunum fonksiyon testleri 94  
 — paralizisi 284, 285  
 — yetmezliği 254  
 solüsyon 172, 173  
 sore tongue 158  
 sosis parmak 254  
 soya eti 188  
 — sosu 188  
 spermisitli diaframlar 13  
 — latex kondomlar 13  
 spesifik olmayan patern 82  
 spiramisin 152  
 spironolakton 23,43,177  
 Spitz nevus 81  
 splenomegali 47  
 spontan abortuslar 12  
 sporotrikoz 43  
 stafillokok aureus 12, 17, 22, 149, 152, 208, 240, 269, 295, 296, 297  
 — taşıyıcılığı 297  
 staz pigmentasyonu 42  
 Stein Leventhal sendromu 42  
 streat 154  
 steril püstül 50, 51  
 steroid 20, 26, 30, 31, 51, 66, 69, 101, 130, 134, 146, 147, 190, 231, 233, 268  
 — dışı antiinflamatuvar ilaçlar 256  
 — tedavisi 253  
 Stevens-Johnson sendromu 122, 155, 274  
 Still hastalığı 240  
 stomatodynia 158,164  
 stomatopyrosis 158  
 stratum korneum 188, 191, 204, 205, 206, 211, 219, 277  
 streptokok 149,150, 208, 240, 247, 270  
 streptokokal pnömoni 240  
 streptokokus pnömonia 269  
 streptomisin 117  
 stria 42  
 strongyloidiasis 281  
 strontium yttrium 72  
 stupor 119  
 su 187  
 subakut infektif endokardit 240  
 — kutanöz lupus eritematoz 31,132, 232, 255  
 — spongiotik dermatit 47  
 subepidermal ayrışma 232  
 — bül 229, 230, 232, 233, 244  
 subkonjunktival kanama 239  
 subkorneal nötrofilik abse 141  
 — püstül 235, 244  
 — püstüler dermatoz (Sneddon- Wilkinson hastalığı) 111, - 235  
 subkutan abse 238  
 — atrofi 263  
 — nodüller 256  
 subligual varisler 140  
 substansiya jelatinoza 293  
 Substans-P 55,58  
 subungual eritem 238  
 suççeği 48, 292  
 sukroz 158  
 sulfamidin 24  
 sulfamatlar 113

sulfametakazol 117,122  
 sulfametin 123  
 sulfapridin 51, 117, 121, 124  
 sulfasalazin 35, 169, 185, 264, 265  
 sulfonamid sentetaz 117  
 sülfoksol 117  
 sulfon 111,112  
 — sendromu 121  
 sulfonamidler 96, 111, 122, 123, 124, 174  
 sulfosuccinat 219, 220  
 supresör T lenfositler 56  
 susam yağı 154  
 sutaninler 219  
 sülfapiridin 153,246  
 sülfür 281, 282  
 süperoksit 100  
 dismutaz 117  
 sürfaktan 20, 219, 220, 221, 222  
 sweet sendromu 21, 51, 237, 238, 239

## Ş

şampuan içerikleri 219  
 — 187  
 şarap 186  
 şekillenderici losyonlar 223  
 şelatörler 154  
 şiddetli akne 176,180  
 — — tedavisi 177  
 — nodülözik akne 177  
 — siyanoz 121  
 şişmanlık 41,42,56,295

## T

T helper lenfositler 56  
 T hücreleri 29, 56, 63, 113, 163, 167, 191, 232, 237  
 — lenfositler 64, 130, 233  
 — supresör hücre 231  
 T. gondii 240, 247  
 tahl uyuzları 287  
 takalsitol 166  
 takayasu arteriti 131, 132, 240, 260  
 takrolimus 69, 147, 164, 167, 169, 191, 192, 263, 274, 275,  
 talidomid 58, 59, 135, 154, 246, 265, 266  
 tam kalınlıktaki peeling 207  
 — kan sayımı 37, 57, 95, 107, 108, 125, 161, 178, 253  
 — — tetkiki 36, 271  
 tanı kriterleri 243  
 tansiyon yüksekliği 43  
 tarçın 154, 188  
 tartarik asit 208, 214  
 taşıkardi 122, 199, 288  
 taşipne 119  
 tat almada bozukluk 140  
 tazaroten 52,164, 165, 166, 167, 168, 169, 172, 263,  
 tekrarlayıcı tenosinovit 239  
 — ülserler 147  
 telenjektazi 67, 72, 200, 254, 262  
 telopeptid 196  
 — molekülleri 199

TEN 122  
 tendinit 16  
 teofilin 217, 274  
 ter bezleri 65, 79  
 terapötik 67  
 teratojen 59, 96  
 teratojenik etki 24, 264  
 teratojenite 12, 13, 33, 226, 227  
 terbinafin 122, 271, 272, 274, 275  
 terfenadin 273, 274, 275  
 terleme 16  
 ters dönmüş Noel ağacı görünümü 46  
 tersiyer sifiliz 148, 155  
 testis kanseri 242  
 testosteron 41, 42, 43  
 tetiklenmiş pemfigus 234  
 tetrahidrofolat 95  
 tetrasiklin 14, 17, 51, 96, 140, 153, 174, 175, 176, 178, 204, 247  
 TGF- $\beta$  67, 73  
 — 1 63, 71  
 — 2 63  
 Th1 237  
 6-thioguanin 29, 34  
 — analogları 28  
 — metabolitleri 28  
 thioyanin monofosfat 28  
 thiomucase 216, 215  
 thiopurin metil transferaz enzim aktivitesi 26, 27, 28, 29  
 thorium x 72  
 tiazid diüretikler 155  
 tiazolam 273  
 timoma 234, 235  
 timus anomalisi 12  
 tınak psoriasis 169  
 tincture 223, 224  
 tinea manum 50  
 — pedis 50, 268, 269, 270, 271  
 — komplikasyonları 269  
 — nonfarmakolojik tedavi 271  
 — tedavi 271  
 — topikal tedavi 271  
 tinnitus 130  
 tip 1 lepra reaksiyonu 32  
 — 17 kollajen 234  
 — 2 diabet 42, 159  
 — 3 ağız yanması sendromu 160  
 — immün reaksiyon 237  
 — şişir kollajeni 196  
 — 4 kollajen 231  
 — 7 kollajen 229, 230, 231, 233  
 — 1 kollajen 67  
 — 3 kollajen 67, 71, 73  
 tipik psödo ağ yapısı 82  
 tırnak çilası 155  
 — distrofi 16, 48  
 tırnaklarda hiperkeratoz 279  
 — hemoraji 89  
 — malign melanom 89  
 — melanositik nevus 89  
 tiroid disfonksiyonu 50  
 — stimüle edici hormon 16  
 tissue-engineered allograft uygulaması 73  
 titreme 288  
 tiyamin 217

tiyazid diüretikleri 274  
 tiyobendazol 282  
 tiyoguanin 169  
 TKA 211, 212, 214  
 — peeling 209  
 TMP-SMX 242, 247  
 TMPT 32, 34, 35  
 TNF alfa 237, 247  
 toksik epidermal nekroliz 21, 122, 232  
 — hepatit 12  
 tokso plazma 111, 114  
 tolbutamid 275  
 2,5-toluendiamin sülfat 226  
 toluidine blue testi 151  
 tolypocladium inflatum gams 20  
 tonsillit 240, 245  
 topikal 5-fluorourasil 151  
 — ajanlar 58  
 — analjezikler 141  
 — anestezi 196, 197  
 — anestezi ajanları 58, 92  
 — antibiyotik 173, 174, 181, 189,  
 — antifungaller 142  
 — benzokain 161  
 — D vitamini 44  
 — immunomodülatörler 167  
 — kapsaisin 58  
 — katran 134  
 — kortikosteroid 32, 141, 165, 166, 167, 168, 179, 191, - 279  
 — metotreksat 167  
 — resikuimod 291  
 — retinoid 173, 176, 178, 180, 181  
 — sikatriks ürünleri 66, 68  
 — siklosporin 147  
 — silikon örtüler 65  
 — steroidler 48, 51, 52, 100, 155, 156, 190, 191, 246  
 — takrolimus 246  
 — tedaviler 21  
 — tretinoin 142  
 — vitamin D analogları 166  
 — 3 52  
 torsemid 275  
 total bilirubin 95  
 — dermoskopi skoru 83  
 — testosteron 176  
 TPMT 36, 37  
 trabekülit 293  
 tramadol 293  
 traneksamik asit 185  
 tranilastin 73  
 frankilizan 58, 156  
 transabdominal ultrason 41  
 transaminaz 95, 101, 121, 245  
 — artışı 12, 16, 92  
 transepidermal su kaybı 191  
 transforming growth faktör alfa 163  
 transkütan elektrik 293  
 transparan jel 196  
 tranvaginal US 42  
 travma 147, 154  
 — (koebner) 265  
 tremor 23  
 treponema pallidum 47  
 tretinoin 9, 68, 172, 174, 263

triamsinolon 152, 153, 191  
 — asetonid 66, 67, 70, 154, 263  
 — diasetat 263  
 triazolam 275  
 trichophyton mentagrophytes 268  
 — rubrum 268, 269, 270, 271  
 — tonsurans 270  
 trietanolamin 165  
 trifluridin 291  
 trigeminal nevralsi 161  
 — nöropati 254, 258  
 trigliserid düzeyinde artış 16  
 triglossal kist 144  
 triklor asetik asit 205, 209, 210, 211, 212,  
 — — — uygulaması 211  
 — — — kristalleri 211  
 trikofiton hipersensitivitesi 270  
 trimetoprim 24, 96, 117, 122, 174  
 — sülfometaksozol 285  
 trisiklik antidepresanlar 45, 162, 185, 274, 293  
 troglitazon 275  
 troid kanseri 242  
 tromboemboli 100, 176  
 tromboembolizm 42  
 trombosit agregasyonu 100  
 trombositler 34  
 trombositopeni 23, 36, 37, 93, 95, 102, 130, 135, 241, 245, 254, 258, 259, 274  
 tropikal ateş 98  
 trunkal akne 18  
 tuba ligasyonu 13  
 tüberkulum impar 141  
 tunika albuginea 42  
 turpentine 224  
 turunçgiller 155  
 tüberküloid granülom 153, 154  
 tüberküloz 111, 144, 147, 153, 155, 260  
 — tedavisi 56  
 tükürük analogları 162  
 — bezi sekresyonunda azalma 153  
 — bezi uyarıcıları 161  
 — sekresyonunun artışı 152  
 tümör nekroz faktör alfa 163  
 tünel 279  
 — tekniği 63, 195, 196, 197, 198, 200  
 tütün 252  
 tween 80 215, 216, 217  
 tzanck smear 143, 148  
 — yayması 48

## U

ultrason 42  
 ultraviyole 21, 102, 172, 262  
 — B 22  
 — ışınları 243  
 — tedavisi 190, 191  
 ur eliminasyonu 41  
 urginia 224  
 UVA 100, 168, 262  
 UVA1 134, 264  
 — fototerapisi 72  
 UVB 48, 95, 165, 166, 167, 189, 262  
 uykusuzluk 15, 104  
 uyuşma 102  
 uyuz 277, 286

- tedavi direnci 282
- bulaşması 277
- etkeni 277
- klinik bulguları 278
- tanısı 279
- tedavisi 280
- uzamış QT sendromu 274
- uzun kemiklerde osteoporotik değişiklikler 12
- süren veya yineleyen pitiriazis rozea 48
- yağ asidi zincirleri 222
- zincirli amino esterler 219

## Ü

- üçüncü kuşak retinoidler 171
- — topikal retinoidler 172
- ülkemizdeki baş bitlenmesi tedavisi 288
- ülsür 198
- ülserasyon 67,71,94,146,238,241,269
- ülseratif 241
- keratit 239
- kolit 33,95,233,240
- liken planus 133
- üre 22,23,95,191
- /kreatinin oranı 107
- üremi 56
- ürinden zengin U1 küçük ribonükleoprotein(snRNP) 253
- ürük asit 29
- üriner sistem kanserleri 233
- ürtiker 35,122,185
- lezyonları 270
- tedavisi 185
- tedavisinde pratik yaklaşımlar 184
- ürtikeryal papüller 229
- pitiriazis rozea 48
- vaskülit 101, 103, 105, 131, 132
- üst solunum yolu infeksiyonu 241, 244
- üveit 20, 237, 239, 240

## V

- vajina kanseri 242
- vajinal doğum 292
- valasiklovir 290, 291, 292, 293
- vanilya 188
- vankomisin 24
- varfarin 273, 274, 275
- varisella zoster virüsü 155, 290, 292, 293
- vasküler endotelial büyüme faktörü 64, 73
- yapılar 80, 82
- vaskülit 30, 31
- vazektomi 13
- vazelin 167,281, 282, 285, 287
- vazokonstriktif erki 189
- VCAM-1 237
- VDRL 253
- vena kava superior sendromu 140, 144
- venöz staz 56
- yetmezlik 269
- verapamil 24, 73, 275
- hidroklorid 73

- vermilyonektomi 151,152
- verruka vulgaris 155
- vertigo 104, 175
- vezikül 34, 47, 48, 50, 70, 111, 230, 232, 238, 243, 268, 269, 270, 278, 279, 287, 292
- vezikülasyon 155, 187, 209
- vezikülobülöz 241
- tinea pedis 269
- vezikülopüstül 51
- vezikülobüseratif hastalıklar 146
- Vidal'ın pityriasis circinata et marginata 47
- vinkristin 275
- viral döküntüler 286
- hepatit 16, 96
- infeksiyon 240
- ve prion inaktivasyonu 197
- viscountour 193
- visseral anomaliler 34
- vitamin B eksiklikleri 162
- B1 161
- B12 161
- B2 161
- C 118
- D analogları 164
- D3 43, 51
- E 118
- eksikliği 149
- K 117
- P 217
- replasman tedavisi 161
- vitaminler 224
- vitiligo 103, 233
- vizkoelastik 194
- VLDL 100
- vulvovajinal kandidiyazis 175
- vulvovajinit 240
- vücut bitlenmesi 286

## W

- W plasti 69
- Waldenström makroglobulinemisi 234
- warfarin 35
- WBC 34
- Weber christian hastalığı 30
- — panniküliti 32
- Wegener granülomatozisi 30, 31, 131, 132, 147
- Werner sendromu 260
- wood işığı 103

## X

- X ışını 72
- reseptörleri 155
- XO enzimi 29

## Y

- Y. enterokolitika 240
- yabancı cisim reaksiyonu 199
- yağ bezi 40, 41
- yağlandırıcı 189
- yağlar 187

- yağlı saç 220
- yalancı ağ yapısı 88, 90
- çizgiler 78
- pigment ağı 79
- yama testi 155, 161, 187, 188
- yanak ısırma 146, 147
- yanan ağız sendromu 158
- yanma duygusu 67
- batma hissi 280, 282, 284, 288
- yapay tükrük preparatları 161
- yapıştırıcılar 187
- yarı kalıcı boyalar 225
- — saç boyaları 225
- yaşlılarda uyuz 279
- yağın anjiolenfoid hiperplazi 58
- formu 133
- yedi nokta kontrol listesi 84
- yemek sirketi 285
- yeni potansiyel tedaviler 66, 72
- türk ceza yasası 13
- yerel antibiyotik 150
- kortikosteroidler 262, 263, 265, 266
- retinoidler 263, 266
- takrolimus 266
- yersinia infeksiyonu 247
- yıldız patlaması paterni 81
- yineleyici düşüklükler 42
- yiyecekler 187
- yorgunluk 23, 103
- yukstakrin salgı 40, 44
- yumuşatıcı 189
- yüksek purifiye hyaluronik asit jel 196
- tansiyon 42
- yüz dışı alanların peelingi 214
- yüzde dismorfii 12
- yüzeysel (intraepidermal) peeling 207, 210
- sikatriler 204
- yayılan melanom 78

## Z

- Z plasti 69
- zafirlukast 275
- zalför deri kremi 280, 282
- saç kremi 288
- zeytin yağı 16, 285
- zinc pyrithione 221
- zona 49, 292, 293
- Zoon'un balanitis plazma sellülerisi 156
- zoster 147
- immünglobulin (VZIG) 292
- zyderm 193, 196, 201, 202
- zplast 193, 196, 197, 201, 202