

DERMATOLOJİDE GELİŞMELER-7

Y. TÜZÜN

S. SERDAROĞLU

DERMATOLOJİDE GELİŞMELER - 7

Editörler:
Yalçın TÜZÜN
Server SERDAROĞLU

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Dermatoloji Anabilim Dalı ve
Dermatoloji Akademisi Derneği Yayınıdır
İstanbul, 2008.

ISBN 978-975-95676-3-7

Baskı Tarihi: **02.06.2008**

Basıldığı Yer: Has Matbaacılık

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

199/A Bağcılar/İstanbul Tel: 0212 629 0249

Tasarım

pH7

Önsöz

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalının 1991 yılında başlattığı Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumlarının ana amacı mezuniyet sonrası eğitimidir. Bu yüzden simpozyumdaki konular ve bu konularda donanımlı olan konuşmacılar önceden saptanmakta, serbest bildiriler simpozyumda yer almamaktadır. Şu anda elinizde bulunan kitap, ülkemizden 46, yurt dışından 3 olmak üzere toplam 49 seçkin dermatoloğun katkılarıyla hazırlanmıştır.

Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumlarının tümü de bugüne kadar kitap halinde yayınlanmıştır. Bu konuda ülkemizde tek olmanın kıvancı içinde "7. Prof. Dr. Faruk Nemlioğlu Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumu"nun da kitabını sunmaktan gurur duyuyoruz.

Bu kitabın hazırlanması sırasında emeği geçen başta Sayın Ersel Anmaç, Sayın Selin Kıvanç ve Sayın Aynur Uğur olmak üzere tüm Acamedia mensuplarına; İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalından Sayın Dr. Nilgün Bahçetepe, Sayın Dr. Özer Pehlivan ve Sayın Dr. Bilgen Çakıl'a teşekkür eder, kitabın Türk Tıbbına yararlı olmasına dileriz.

Prof. Dr. Yalçın Tüzün

Prof. Dr. Server Serdaroğlu

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

Nisan 2008

Açılış Konuşması

Değerli Konuklar,

Mezuniyet sonrası eğitimin ne kadar önemli olduğunun bilincindeyiz. 1990'lı yılların başlarında ülkemizde 1968 yılından itibaren yapılmakta olan Ulusal Dermatoloji Kongresi ile ilki 1973 yılında gerçekleşen Lütfü Tat Dermatolojide Yenilikler Simpozyumu olmak üzere yalnızca iki bilimsel toplantı vardı. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı olarak biz de Türkiye'nin üçüncü bilimsel dermatoloji toplantısı olan "Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumu"nu yapmaya karar verdik ve Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği'ni de yanımıza alarak ilkinin 16 yıl önce, yani 1991 yılında gerçekleştirdik.

Yıllar sonra, Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği kendi başlarına kongre yapmalarının gerekli olduğunu ve 2003 yılında bizimki ile aşağı yukarı aynı tarihte bir simpozyum yapacaklarını bildirdiler. Ortak kongre yapma önerimiz dernek yönetim kurulu tarafından reddedildi. Daha sonraki yıllarda da Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nin öncülüğündeki Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumu başta olmak üzere diğer simpozyumlarda da davet edilmelerine karşın katılmamayı tercih eden bir tavır sergilediler. Ancak bu tavrın kurumsal olarak Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği'ne mal edilmesi yanlış olur. Platform oluşturma çabalarının amacının da – yalnızca ve yalnızca – Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumunu engellemek olduğunu istemeyerek de olsa tahmin etmek güç olmasa gerekir.

Diğer bir eleştiri de derneklerden bağımsız kongre yapılamayacağı şeklinde anlamsız bir eleştiri idi. Böyle de olsa, Mimar Sinan misali, eleştiriyi ciddiye aldık ve Dermatoloji Akademisi Derneği'ni kurduk. 2005 yılında simpozyumun önce kaybettiğimiz hocamız Faruk Nemlioğlu'nun adını verdiğimiz simpozyum, bundan böyle Dermatoloji Akademisi Derneği'nin de yardımlarıyla gerçekleşecektir. Diğer bir eleştiri de sosyal programlarımızın çok zengin olması idi. Bunun yorumunu da sizlere bırakıyorum.

Bu tatsızlıklardan bahsetmek istemezdik, ancak ilk kez içimizi siz dostlarımıza dökmek istedik. Sizler bilimsel program olarak da, sosyal program olarak da en iyisine layıksınız, bu tür tatsızlıklardan hepimizin uzak kalması en büyük dileğimizdir.

Bu simpozyumumuz aynı zamanda Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nin 40. kuruluş yılına rastlamaktadır. Bu da bize ayrı bir gurur vermektedir.

Bu simpozyumda bir önceki simpozyumun kitabını dağıtıyoruz. Birkaç ay içinde de 7. Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumu'nun kitabını sizlere göndereceğimizi müjdelemek isterim.

İyi bir simpozyum geçirmeniz dileğiyle saygılar sunarım.

Prof. Dr. Yalçın Tüzün

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı

İÇİNDEKİLER

Önsöz.....	3
Açılış Konuşması.....	4
Bazofillerin allerjik hastalıklardaki yeri. E. Erkek.....	9
Probiyotiklerin allerjik hastalıklardaki yeri. M. Önder.....	20
Kronik ürtiker tanısında algoritma ve tedavisi. V. L. Aksungur, B. Fettahlıoğlu.....	24
Fiziksel ürtikerlerde tanı ve tedavi. O. Taşkan.....	27
Üretral akıntılarda algoritmik tanı ve tedavi. S. Serdaroğlu.....	35
Genital bölge yaralarında algoritmik tanı. O. Avcı.....	40
Sifiliz serolojisinde yenilikler.Y. Tüzün.....	45
Sifiliz tedavisindeki yenilikler. A. Acar, S. Günaştı, M. Özpoyraz.....	56
Zor psoriasisde sistemik tedaviler: Etanersept. G. Özarmağan, G. Babuna.....	59
Zor psoriasisde sistemik tedaviler: İnfliksimab. M.A. Güner.....	70
Zor psoriasisde sistemik tedaviler: Siklosporin. N. Atakan.....	73
Psoriasisde balneoterapi: Sivas balıklı kaplıcası. S. Özçelik, M. Akyol.....	76
Liken skleroztrofikde yenilikler. A. Birol.....	83
Pedikülozis tedavisinde karşılaşılan güçlükler ve tedavileri. B. Şanlı Erdoğan.....	88
İlaç reaksiyonlarında algoritmik tanı. A. Türel Ermertcan.....	91
Çocuklarda kalsinörin inhibitörleri. S. Öztürkcan, D. Bayraktar Bilaç.....	97
Bazal hücreli karsinomda imikimod. G. İkizoğlu, T. İ. Kaya.....	110
Hiyalüronik asit. H. S. İnalöz.....	116
Yerel antioksidanlar. D. Bayramgürler.....	120
Dermatolojik tedavilerde teknoloji ve alet seçimi: UVB. Ş. Özkan.....	128
Dermatolojik tedavilerde teknoloji ve alet seçimi: Fotodinamik tedavi. C. Ceylan.....	134
Dermatolojik tedavilerde teknoloji ve alet seçimi: Laser ve IPL. G. Ergenekon, B. Aybey.....	138
Antimikrobiyal peptitler. M. Amer.....	148

Dermatolojik aciller. R. Wolf.....	151
Deri yüzey biyopsisi. R. Marks.....	154
Gebelerde antihistaminler. N. Şentürk.....	158
Gebelerde antibiyotikler. S. Akdeniz.....	171
Gebelerde kortikosteroid kullanımı. A. Köktürk.....	178
Gebelerde antiviral ilaçların kullanımı. E.Derviş.....	186
Verruka plantaris. B. Kandi Coşkun.....	193
Pemfigus tedavisinde başarısızlıklar ve çözümleri. R. Küçüköğlü.....	202
Çocukluk çağı şiddetli ve /veya dirençli dermatitlerinde tedavi. H. Sarıcaoğlu.....	206
Kronik bacak ülserleri. Ş. Özdemir.....	216
İnfanıl akne. Ü. Gül.....	221
Akne konglobata. M. Özpoyraz, S. Günaştı, M. A. Acar.....	224
Rozase ve rinofima. Ö. Dicle.....	230
Akne tedavisi sırasında karşılaşılan zorluklar ve komplikasyonlar. P. Müştak.....	233
Fasyal ödemde algoritmik tanı ve tedavi. M. S. Gürel.....	239
Tırnak kalınlaşmalarında algoritmik tanı ve tedavi. V. Baysal Akkaya.....	246
Bacakların ağırlı nodüllerinde algoritmik tanı ve tedavi. N. Şendur.....	258
Glossitlerde algoritmik tanı ve tedavi. A. Metin.....	268
PUVA ve UVA1 Tedavisi. E. Erdal.....	304
Kapanış konuşması.....	308
İndeks.....	309

YAZARLAR

Prof. Dr. Alpaslan ACAR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Adana

Doç. Dr. Sedat AKDENİZ

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

Prof. Dr. Vahide Baysal AKKAYA

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Isparta

Prof. Dr. Varol L. AKSUNGUR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Adana

Doç Dr. Melih AKYOL

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Sivas

Prof. Dr. Mohamed AMER

Zagazig Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Zagazig, Mısır

Prof. Dr. Nilgün ATAKAN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara

Uzm. Dr. Bekir AYBEY

Florence Nightingale Hastaneler Grubu Dermatoloji Kliniği, İstanbul

Prof. Dr. Oktay AVCI

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Dr. Goncagül BABUNA

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Doç. Dr. Dilek BAYRAMGÜRLER

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Kocaeli

Dr. Dilek BAYRAKTAR BİLAÇ

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Manisa

Doç. Dr. Ahu BİROL

Acıbadem Sağlık Grubu, İstanbul

Doç. Dr. Can CEYLAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, İzmir

Doç. Dr. Başak KANDI COŞKUN

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Elazığ

Doç. Dr. Emine DERVİŞ

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği, İstanbul

Doç. Dr. Özlem DICLE

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Antalya

Doç. Dr. Berna ŞANLI ERDOĞAN

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Denizli

Prof. Dr. Gönül ERGENEKON

İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Doç. Dr. Emel ERDAL

Özel Mesa Hastanesi Dermatoloji Kliniği, Ankara

Doç. Dr. Emel ERKEK

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

Doç. Dr. Aylin TÜREL ERMERTCAN

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Manisa

Dr. Bilge FETTAHLIOĞLU

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Adana

Doç. Dr. Üiker GÜL

Ankara Numune Hastanesi Dermatoloji Kliniği, Ankara

YAZARLAR

Uzm. Dr. Suhan GÜNAŞTI

Çukurova Üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Adana

Doç. Dr. Mehmet Salih GÜREL

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Bölümü, İstanbul

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜRER

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. Güliz İKİZOĞLU

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Mersin

Doç. Dr. H. Serhat İNALÖZ

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

Doç. Dr. Tamer İrfan KAYA

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Mersin

Doç. Dr. Ayşın KÖKTÜRK

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Mersin

Prof. Dr. Rıfkiye KÜÇÜKOĞLU

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Ronald MARKS

Skin Care Cardiff, Cardiff, İngiltere

Doç. Dr. Ahmet METİN

Atatürk Araştırma Hastanesi Dermatoloji Bölümü, Ankara

Doç. Dr. Pelin KOÇYİĞİT MÜŞTAK

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. Meltem ÖNDER

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. Güzin ÖZARMAĞAN

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Sedat ÖZÇELİK

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Sivas

Prof. Dr. Şevki ÖZDEMİR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Erzurum

Prof. Dr. Şebnem ÖZKAN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, İzmir

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 SARICAOĞLU

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Bursa

Prof. Dr. Server SERDAROĞLU

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Neslihan ŞENDUR

Annan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Aydın

Doç. Dr. Nilgün ŞENTÜRK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Samsun

Prof. Dr. Oktay TAŞKAPAN

GATA Haydarpaşa Askeri Hastanesi Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Yalçın TÜZÜN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Ronni WOLF

Kaplan Tıp Merkezi, Dermatoloji Ünitesi, Rechovot, İsrail

BAZOFİLLERİN ALLERJİK HASTALIKLARDAKİ YERİ

Emel Erkek

Hayvanlar aleminde yaygın olarak bulunmasına rağmen, bazofillerin fizyolojik fonksiyonları halen tam olarak bilinmemektedir.¹ Kemirgen mast hücreleri daha fazla bazofil içerdiği ve mast hücrelerinin proinflamatuvar sitokin salgıladıkları eskiden beri bilindiğinden, uzun yıllar bazofillerin allerjik inflamasyonda minör rol oynadıkları düşünülmüş ve bazofiller mast hücrelerinin gölgesinde kalmıştır.¹⁻⁷ Günümüzdeki araştırmalarla bazofillerin yalnızca allerjik reaksiyonlarda yer alan efektör hücreler değil, parazit ve allerjenlere kronik immün yanıtta belirleyici ve düzenleyici rol oynayan hayati hücreler oldukları gösterilmiştir.^{1,5,8}

Tarihçe

Bazofil ilk kez 1879'da Ehrlich tarafından keşfedilmiştir.^{1,7} Maalesef o zamandan günümüze kadar bazofiller üzerinde en az çalışma yapılabilmüş hücre tipi olmuştur.^{1,5,7} Geçmişte bazofil fonksiyonu üzerinde araştırma yapılmasını engelleyen faktörler bazofile özgü antikor yokluğu (özgün yüzey belirleyicilerinin bilinmemesi) ve bazofil pürifikasyonundaki problemlerdir.^{1,2,5,7,9} Günümüzde bazofil pürifikasyonu için geliştirilen yeni teknikler ve aktivasyonu anlamaya yardımcı floresanla işaretleme teknikleri sayesinde bazofil immünolojisi üzerindeki araştırmaların sayısı hızla artmaktadır.^{1,5,7} Ancak halen "bazofil knockout" hayvan modeli eksikliği ve selektif bazofil yokluğu ile seyreden insan hastalığının bulunmaması araştırmalar için dezavantaj oluşturmaktadır.^{1,7}

Evrimsel/ Filogenetik Dağılım

Sayıları ve morfolojileri değişkenlik göstermekle birlikte bazofiller, hayvanlar aleminde memeli, kuş, sürüngen ve balıklarda yaygın olarak bulunurlar. Evrimsel olarak korunmuş olmaları bu hücrelerin immünitede önemli rolleri olduğunun başka bir göstergesidir.¹

Bazofil Yapısı

Bazofiller 10–16 µm boyutunda, kanda mm³'te 25–100 adet bulunan, terminal olarak farklılaşmış granülositlerdir.⁹ Sitoplazmaları düzensiz, geniş, künt protrüzyonlar barındırır.^{6,10,11} Bazofil granülleri içindeki heparin (anyonik polisakkarid) bazik boya metilen mavisi ile koyu mor boyanır ve nükleusu görünmez hale getirir (metakromazi).^{6,8,10} Bazofil granülleri, mast hücrelerinin metakromatik granüllerinden daha az sayıda, ancak daha büyüktür.^{10,11} Bazofil nükleusu 2–3 lobdan oluşur ve U veya S şeklinde gözlenir.^{6,10}

İnsanlarda bazofiller kandaki çekirdekli hücrelerin < % 1'ini oluşturur.^{1,7,8} Kanda az sayıda buldukları halde bu hücreler allerjen provokasyonu ile dokular içine selektif olarak göç edebilmekte ve sayıları dokular içinde artış göstermektedir.^{1,4,5,7} Yaşam süreleri bilinmemekte, ancak kanda bir gün, dokularda birkaç saat yaşayabildikleri düşünülmektedir.^{8,11}

Bazofil Ontogenezi

İnsan bazofilleri kemik iliğinde hematopoietik pluripotent CD34+ kök hücrelerinden oluşur ve diğer granülositler gibi periferik dolaşıma matür formda salınırlar.^{1,5,7,9,12,13} Ancak bazofillerin gerçek kökeni tartışmalıdır, çünkü bazofil-eozinofil, bazofil-mast hücresi ve bazofil-eozinofil-megakaryosit progenitörleri gözlemlenebilmektedir.^{1,5-7,13,14}

Bazofil ve Mast Hücresi

Sanılanın aksine bazofiller, mast hücrelerinin dolaşımdaki ekivalanı değildirler.^{4,10,15-17} Mast hücresi ve bazofil gelişiminde erken ve farklı branşlaşma noktaları gözlemlenebilmekte ve farklı hücrelerden oluştukları düşünülmektedir.^{1,6,7,13,18,19} Bazofiller mast hücresinden klinik, gelişimsel, ultrayapısal, morfolojik, immünolojik ve biyokimyasal açılardan farklılık göstermektedir.^{4,6,8,13,16,17,20} Klinik olarak miyeloproliferatif hastalıklarda bazofili görülüp, mastositoz görülmemesi, mastositozlarda ise bazofili bulunmaması bu iki hücrenin farklı ontogenezi işaret etmektedir.¹³ Gelişimsel olarak bazofiller kemik iliğinde oluşup kanda terminal farklılaşmış hücre şeklinde dolaşırken mast hücreleri kanda prekürsör olarak dolaşmakta ve gelişimlerini doku içine transendotelial migrasyon ile tamamlamaktadır.^{7,8,12,13,16,20} Bazofillerin inflamatuvar mediyatörleri de mast hücrelerine göre daha azdır.²⁰

Yapısal benzerliklerine rağmen bazofil ve mast hücrelerinin allerjik inflamasyonda farklı roller üstlendikleri anlaşılmıştır.^{1,4} Mast hücreleri primer olarak erken dönem allerjik reaksiyonlarda rol oynarken, bazofiller geç dönem allerjik reaksiyonlarda doku içine göç etmektedir.^{4,8,10,11,13,16,17,21} Bazofillerce üretilen sitokinlerin reseptörleri mast hücre yüzeyinde bulunurken, mast hücresince üretilen kemokinlerin reseptörleri bazofil yüzeyinde eksprese edilmektedir.¹⁷ Bu nedenle bu iki hücrenin allerjik inflamasyonda komplementer rol oynadıkları, birbirlerini parakrin olarak aktive ettikleri ve iletişimlerinin kesilmesi ile allerjik hastalıkların tedavi edilebileceği ileri sürülmektedir.^{8,17}

Bazofil ve Eozinofil

Eldeki verilere göre bazofile gelişimsel olarak en çok benzeyen hücre eozinofildir.^{19,20} Bazofillerin CD34+, IL-3R+, IL-5+ eozinofil-bazofil progenitorlarından geliştiği düşünülmektedir.⁵ İki olgu sunumunda bazofil eksikliğine eozinofil eksikliğinin de eşlik ettiği bildirilmekte ve etyopatogenezi bu iki hücrenin ortak progenitör atasının yokluğunun rol oynadığı ileri sürülmektedir.^{1,20}

Bazofil Gelişimi ve Diferensiasyonu İçin Gerekli Faktörler

Bazofiller, kord kan hücrelerinden IL-3, IL-5 ve GM-CSF yardımı ile in vitro olarak üretilebilmektedir.^{1,5-8,13,18} Bazofil gelişimi, farklılaşması, aktivasyonu ve mediyatör salınımına yol açabilen diğer sitokinler arasında ise IL-1, SCF (stem cell factor), NGF (nerve growth factor), TGF- β , HRF (histamine releasing factor) ve IFN- γ sayılabilir.^{5,22} İnsan bazofilleri erken matürasyon dönemlerinde IL-3'e ihtiyaç duyarlar; ancak faredede IL-3 eksikliğinde bazofil sayısı normal bulunmakta, bu nedenle 'bazofil knockout' hayvan modeli üretilememektedir.^{1,7,8}

Bazofil Molekülleri

Bazofil Reseptörleri

Fc ϵ RI: Bazofiller ve mast hücreleri yüksek afiniteli tetramerik IgE reseptörünün (Fc ϵ RI) tüm üç alt zincirini (1 α , 1 β , 2 γ) eksprese ederler.^{1,8,10,16,17,23,24} α zinciri IgE bağlanmasından, β zinciri reseptör sinyalinin, γ

zincirleri ise intraselüler sinyalden sorumludur.²⁵

Sitokin, kemokin, büyüme faktörü reseptörleri: Bazofiller IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-7, IL-8, IL-10, IL-17, IL-18 ve GM-CSF için reseptörler eksprese ederler.^{1,5,6,10,17}

Bazofiller özgül-IgE bağımlı uyarı ile CD40L eksprese ederler.^{1,7,10}

Bazofilce eksprese edilen transmembran kemokin reseptörleri arasında CCR1, CCR2, CCR3, CCR5, CXCR1/CXCR2, CXCR3 ve CXCR4 bulunmaktadır.^{1,6,7,17,26-28} CCR 2 monosit/ makrofaj/ dendritik hücre göçünde önemli bir moleküldür ve ligandları MCP1, 2, 3, 4'tür.²⁷ Bazofiller, yüzeylerinde CCL11 (eotaksin-1), CCL24 (eotaksin-2), CCL26 (eotaksin-3) reseptörü olan CCR3 eksprese ederler ki eotaksin bazofil/eozinofil/Th2 hücre kemotaksisinin en önemli molekülüdür.^{1,5-7,26,28} CCR3 eotaksin dışında RANTES (CCL5), MCP-3 (CCL7), MCP-1, MIP-1 α ve MCP-4 (CCL13) gibi kemokinlere de bağlanabilmektedir.^{1,5,7,26,28} Bazofil yüzeyindeki transmembran CRTH2 (chemoattractant receptor homologous molecule expressed on Th2 cells) reseptörü PGD2 ve tromboksan B2'ye; CXCR1/CXCR2 reseptörü IL-8'e (CXCL8); CCR2 reseptörü ise MCP-1'e (CCL2) bağlanır.^{1,29}

Bazofiller C3a ve C5a için reseptörler, ürokinaz reseptörü, CysLTR1, Flt-1, ve Flk-1 de eksprese ederler.^{1,5,28} Bazofiller SCF (stem cell factor) reseptörü olan c-kit'i de yüzeylerinde barındırırlar.¹ Bazofil yüzeyindeki formil peptid reseptörleri (FPR, FPR1, FPR2) çeşitli viral ve bakteriyel peptidleri tanıırken, TLR2 (toll-like receptor 2) bakteriyel peptidoglikanları, TLR4 ise bakteriyel lipopolisakaridleri tanıır.^{1,30} Bazofiller de nötrofiller ve eozinofiller gibi lökosit Ig-benzeri reseptörler (LIR7 ve LIR3) eksprese ederler.¹ LIR7 uyarımı bazofillerden de novo IL-4 ve sisteinil lökotrien sentezini artırırken LIR3 uyarımı bazofil inhibisyonuna neden olmaktadır.^{1,20}

Aktive bazofiller CD63, CD203c ve CD11b eksprese etmektedir.^{14,23,31} CD63 normalde sitoplazmik granüller yüzeyinde bulunan ve bazofil degranülasyonu/ aktivasyonu ile hücre yüzeyinde de gösterilebilen bir belirleyicidir.^{2,23,32,33} CD203c hem mast hem de bazofil tarafından eksprese edilen bir belirleyicidir; Fc ϵ R1-IgE-allerjen köprüleşmesi ile aktive olan bazofilde ekspresyonu artar.^{2,32,33} Diğer bazofil aktivasyon belirleyicileri arasında ise CD13, CD45 (ortak lökosit antijeni), CD69, CD107a, CD123 ve CD164 sayılabilir.^{2,23,32,34} CD9, CD11a, CD11b, CD11c, CD17, CD18, CD26, CD31/PECAM, CD32 (Fc γ RII), CD33, CD49d/CD49e/CD29, CD51/CD61, CD54 (ICAM-1), CD58 (LFA-3) ve CD62 de bazofillerce eksprese edilen yüzey molekülleridir.^{2,6,10,23} Bazofiller yüzeylerinde VCAM-1 ligandı olan VLA-4 eksprese ederler.^{10,28} Ayrıca VLA-5, ICAM-1 ve ICAM-3 ligandları, L-selektin, P-selektin ve E-selektin ligandları, CD44 (hiyaluronik asit reseptörü) de eksprese ederler.^{6,28} Aktive bazofiller CCL3, CCL4 ve CCL5 eksprese etmekte; kemokin olarak IL-8 ve MIP-1 α sentezleyebilmektedirler.^{6,17}

Bazofiller H2 reseptörü de eksprese ederler ki bu reseptör otokrin olarak negatif geribildirim ile histamin salınımını bloke etmektedir.¹⁰

Bazofiller muhtemelen IGF-R de eksprese etmekte ve IGF-1 ve IGF-2'ye bu yolla bağlanabilmektedirler.¹

Bazofil Mediyatörleri

Bazofil Fc ϵ R1 reseptörünün özgül IgE ile aktivasyonu ile 3 ardışık olay gerçekleşir:

- a. Degranülasyon ile preforme mediyatörlerin salınımı
- b. Proinflamatuvar lipid mediyatörlerin de novo geç sentezi
- c. Sitokin ve kemokinlerin geç sentez ve sekresyonu.^{1,5,14,17,23}

Preforme bazofil mediyatörleri arasında histamin, proteazlar ve kondroitin sülfat, geç sentezlenen mediyatörler arasında ise PAF ve lökotrienler (LTB4 ve LTC4) sayılabilir.^{8,5,10,20} Bazofil granülleri içerisinde mast hücre granüllerinde olduğu gibi triptaz enzimi bulunabilir.^{5,17,35}

Bazofil degranülasyonu ile açığa çıkan histamin, vazodilatasyon, permeabilite artışı, mukus hipersekresyonu ve düz kas kasılmasından (bronkokonstriksiyon) sorumlu olup eozinofiller için kemotaktiktir.^{1,10,23,36,37}

Bazofil Sitokinleri

Mast hücreleri TNF- α ve IL-8 gibi bir çok inflamatuvar sitokin sentezleyebilirken, insan bazofillerinde sitokin sentezi esas olarak IL-4 ve IL-13 ile sınırlıdır.^{1,5-8} Bu Th2 sitokinlerin dokular içine lökosit trafiğini artırdıkları, IgE sentezine neden oldukları, allerjik inflamasyonda başlatıcı ve sürdürücü olarak önemli rol oynadıkları bilinmektedir.^{1,4,14} Aktive bazofiller az miktarda IL-1 β ve IL-5 de sentezleyebilmektedirler.^{4,17} IL-4 ve IL-13'ün en hızlı ve erken sentezlendiği hücreler bazofillerdir.^{1,4,5,7,38} Periferik kanda, paraziter infeksiyonlarda veya astmatik havayollarında allerjen/mikroorganizma maruziyeti sonrası en güçlü IL-4 üreten hücre bazofildir.^{1,14,22,38,39} IL-4, Fc ϵ R1 aktivasyonundan hemen sonra sentezlenir ve 4 saatte maksimum seviyeye çıkar.^{1,4,5,7,39} Bazı atopik kişilerde bazofil granülleri içinde önceden sentezlenmiş IL-4 te bulunabilir ve degranülasyon ile dakikalar içinde ortama salınabilir.^{1,7} IL-13 salınımı ise daha yavaş ancak sabittir; 24 saatte maksimum seviyeye çıkar.³⁹ Bu sitokin granüller içinde önceden sentezlenmiş formda bulunmaz.^{1,5} Ancak allerjik kişilerden alınan bazofillerde spontan ve hızlı IL-13 üretimi bulunabilir.^{1,7}

IL-4 ve IL-13 mikrovasküler endotel hücrelerinde VCAM-1 ekspresyonunu artırır, havayolu epitel hücrelerinde eotaksin sentezini başlatır ve etkilenen dokular içine lökosit (bazofil, mast hücresi, eozinofil) geçişini artırır.^{1,4-7,36} Ayrıca her iki sitokin B hücre proliferasyonuna ve CD40L uyarımı ile birlikte B hücrelerinde Ig üretiminin IgE'ye kaymasına neden olur.^{1,5,7,10,20,27} Ayrıca IL-4, CD4+ T hücrelerinin Th2 subtipine dönüşümünü başlatan en önemli sitokindir.^{1,4,5,7,2,38}

Allerjik İnflamasyonda Eftör Olarak Bazofiller

Bazofil Trafiğı

İnflamasyon sırasında salınan kemokin/sitokinler ve adezyon molekülü ekspresyonundaki artış doku içine bazofil göçüne yol açmaktadır. Bu göç işlemi mikrovasküler endotele tutunma, transendotelial migrasyon ve doku içine hareketlenme basamaklarından oluşur.¹ Endotel hücreleri allerjik inflamasyon sırasında bazofil göçünü sağlayan çeşitli adezyon molekülleri eksprese ederler ki bunlar arasında P- ve E-selektin, VCAM-1 ve ICAM-1 en önemlileridir.^{1,7,28} Bazofillerin endotelden migrasyonunda endojen sitokinlerden IL-1 β , IL-3, IL-5, GM-CSF ve çeşitli kemokinler de rol oynar.^{1,5,7} Bazofiller kemokinlerden eotaksine yüzeylerindeki CCR3 reseptörü sayesinde güçlü yanıt verirler.^{1,7,28} Eotaksin epitel ve düz kas hücrelerince sentezlenir ve özellikle astımlı akciğerde bazofil ve eozinofil trafiğinde önemli rol oynar.^{1,7,14} RANTES (CCL5), MCP-3 (CCL7) ve MCP-4 (CCL13) gibi kemokinler de CCR3'e bağlanarak bazofil lokomasyonuna katkıda bulunan ve bazofillerden mediyatör salınımına yol açan kemokinlerdir.^{1,28} IL-8 (CXCL8) ve MCP-1 (CCL2) de in vitro olarak zayıf bazofil

migrasyonu sağlayabilen kemokinlerdendir.^{1,14} Bazofil migrasyonunu/kemotaksisini ivmelendiren diğer faktörler ise bazofil yüzeyindeki CRTH2 reseptörü ile tanınan ve allerjik reaksiyon sırasında mast hücrelerinden salınan PGD2 ve tromboksan B2'dir.^{1,7,14,29} Bakteriyel ve viral peptidler, anafilotoksin C3a ve C5a da bazofil göçü sağlayabilmektedir.^{1,7,28}

Benzer kemokinlere yanıt vermelerine rağmen allerjik inflamasyon bölgesine bazofil ve eozinofil göç kinetiği farklılık arz etmektedir.¹ Bu farkın bir kısmı bazofil yüzeyindeki kemokin reseptörlerinin mast hücre veya eozinofil yüzeyindekilerden farklı olmasına bağlı olabilir.^{1,2} Yakın zamanlı çalışmalarda IGF-1 (insulin-like GF-1), IGF-2 ve CC-dışı kemokinlerin selektif bazofil göçüne yol açabilen veya eotaksin etkilerini potansiyalize eden faktörler olabileceği ileri sürülmüştür.^{1,7} Selektif bazofil migrasyonuna yol açan başka bir faktör ise IL-3'tür.^{1,5} IL-3 bazofillerde c-kit (SCF reseptörü) ekspresyonunu artırmaktadır. SCF yalnız başına bazofiller için kemotaktik değilken IL-3 varlığında CD11b/CD18 upregulasyonu ile selektif bazofil migrasyonuna yol açabilmekte ve bazofillerin eotaksin, MIP-1a, MCP-2 gibi kemotaktik faktörlere yanıtını potansiyalize edebilmektedir.¹

Bazofil Aktivasyonu ve Mediyatör Salınımı

Kemokin, sitokin ve proteinler: Yukarıda sayılan bazı kemokin, sitokin ve proteinlerin allerjik inflamasyon dokusunda yüksek oranda bulunması bazofil kemotaksisinin yanısıra bazofil aktivasyonuna veya mediyatör salınımına da yol açmaktadır.¹ Bu konuda özellikle IGF potent bir faktördür; ancak eozinofil MBP (major basic protein), ECP (eosinophilic cationic protein), EPO (eosinophil peroxidase), MCAF (monocyte chemotactic and activating factor), kemokinlerden RANTES ve eotaksin, sitokinlerden IL-1, IL-3, IL-5 ve GM-CSF katkıda bulunabilir.^{1,4,5,8,10} Burada allerjik inflamasyon dokusunda yüksek düzeyde bulunan IL-3'ün selektif bazofil göçünde, adezyonunda, aktivasyonunda, mediyatör salınımında etkili bir faktör olduğunun altı çizilmelidir.^{1,8,10} Bazofil aktivasyonunda ve degranülasyonunda rol oynayan diğer faktörler ise bakteriyel ve viral peptidler, sekretuar IgA, anafilotoksin C3a ve C5a'dır.^{1,19,28}

Allergen (özgül IgE-bağımlı aktivasyon): Allerjenin vücuda girmesi ile mukozal yüzeydeki dendritik hücreler allerjeni alır ve işlemeyi geçirek naif T hücrelerine sunarlar. Allerji eğilimi olan kişilerde bu naif T hücreleri Th2 yönelim gösterir, Th2 sitokinler salgırlar ve B hücrelerinin allerjene özgü monomerik IgE üretimine kayışına neden olurlar.²⁵ Özgül IgE mast ve bazofil hücre yüzeyindeki FcεRI reseptörünün α zincirine bağlanır. Allerjene tekrarlayan maruziyetlerde allerjen, bazofil yüzeyindeki özgül IgE-FcεRI kompleksi ile köprüleşir; bazofil aktivasyonu ve mediyatör salınımı gerçekleşir.^{25,40} Bazofil aktivasyonu için en az iki IgE molekülüne allerjenin çapraz bağlanması, mediyatör salınımı için de yeterli ekstraselüler kalsiyum bulunması gereklidir.^{5,40}

Allergen-dışı antijenler (özgül IgE'den bağımsız aktivasyon): Bazofil aktivasyonu yalnızca antijene özgü IgE'nin çapraz bağlanması ile oluşmaz.^{1,7} Yani bazofilin uyarılması için önceden duyarlanması gerekmez.⁷ Bazofiller birçok uyarıcı ile mast hücrelerinden daha kolay aktive olur ve mediyatör salırlar.^{4,10} Yakın zamanlı çalışmalarda bazofillerin duyarlanmamış kişilerde paraziter antijenlerle, lektinlerle, ev tozu akarı ile, viral superantijenlerle (HIV-1 gp120, rinovirüs, HAV, HBV, HCV), formile bakteriyel peptidlerle, HRF ile, özgül-olmayan IgE antikoları ile aktive olabildikleri, mediyatör ve sitokin salılabildikleri gösterilmiştir.^{1,3-5,7,8,17,39,41} Lektinler (örn: concanavalin A) karbonhidrat zincirleri ile IgE'ye ya da direkt olarak FcεRI'a bağlanarak bazofil aktivasyonuna yol açabilirler.^{1,5} TLR2'nin bakteriyel peptidoglikanlarla uyarılması hem bazofil aktivasyonuna yol açabilir, hem de FcεRI'a özgül IgE bağlanması ile mediyatör salınımını potansiyalize edebilir.¹ IgE'den bağımsız aktivasyonda formil peptid reseptörlerinin (H.pylori), ürokinaz reseptörlerinin ve LIR7'nin uyarılması

da rol oynayabilir.^{1,7} Parazitlerle direkt temas sonrası (N. brasiliensis, filariazis, Schistosoma, Toxocara, Echinococcus multilocularis, Wuchereria, Strongyloides, Onchocerca ve Ascaris) da yine daha duyarlanmadan aktive olan, en erken IL-4 sentezleyen, Th2 yönelim yaptıran ve B hücrelerinden parazite özgü IgE sentezlettiren hücrelerin bazofiller olduğu gösterilmiştir.^{1,7,39} Parazit antijenleri (lektinler, superantijenler) ile bazofil aktivasyonu ya non-spesifik IgE ile ya da özgül IgE ile oluşabilmektedir.^{1,39}

Sonuç olarak bazofiller yalnızca IgE-bağımlı adaptif immünitede değil, doğal immünitede de önemli rol oynayan, doğal ve adaptif immünite arasında köprü görevi üstlenen hücrelerdir.^{1,3,5,7,8} Bu hücreler patojenle direkt temas sonrası daha özgül IgE antikorları ile duyarlanmadan aktive olabilir, mediyatör salabilir, göç edebilir ve Th2 yönlendirme yapabilirler.^{1,7} Edinsel immünitenin başlatılması, geliştirilmesi ve düzenlenmesinde de rol oynarlar.³ Bu perspektiften bakıldığında bazofiller efektör fonksiyonları açısından mast hücresi/ eozinofil/ nötrofilden çok Th, NK, NKT ve dendritik hücrelerle benzerlik göstermektedir.¹

Bazofiller ve Humoral İmmünite

Bazofil sitokinlerinden IL-4 ve IL-13, T hücresinden bağımsız olarak, B hücre proliferasyonuna ve CD40L uyarımı ile birlikte B hücrelerinde Ig üretiminin IgE ve IgG4 subtiplerine kaymasına neden olmaktadır.^{1,5,7,10,17,20,27} İn vitro olarak allerjenle uyarılan kültüre bazofiller B hücrelerinden IgE sentezini artırırken, kültüre mast hücreleri bunu başaramamaktadır.^{1,7} Yine in vitro olarak IL-4, IL-13 ve CD40L inhibisyonu ile bazofillerin B hücrelerinden IgE ürettirici etkileri kaybolmaktadır.^{1,5,7}

Bazofiller ve Hücresel İmmünite

Bazofil sitokinlerinden IL-4, CD4+ T hücrelerinin Th2 subtipine dönüşümünü başlatan en önemli sitokindir. Oluşan Th2 hücreler kendi sentezledikleri Th2 sitokinlerle (IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13) allerjik inflamasyonu ivmelendirebilmekte, bazofil/mast hücre/eozinofil/B hücre proliferasyonu, diferensiasyonu, göçü ve mediyatör salınımı artırmaktadır.^{1,5} Yani bazofilce üretilen IL-4, Th2 kaymasını/polarizasyonunu başlatan, potansiyalize eden veya sürdüren en önemli faktördür.^{1,4,5,7,17,20,38}

Allerjik inflamasyonda bazofiller ve Th2 hücreler yakın ilişkiindedir; spesifik allerjen immunoterapisi ile yalnızca Th2 hücrelerin değil bazofillerin de sayısı azalma göstermektedir.^{1,7}

Bazofil Aktivasyonuna Yönelik İn Vitro Testler

Bazofil aktivasyonu in vitro olarak histamin salınım testi ile ya da bazofil degranülasyon testi ile gösterilebilir.^{2,23,24} Ancak bunlar duyarlılık ve özgüllükleri düşük testlerdir. Çoğu güçlü uyarıcı için bazofil aktivasyonu ve mediyatör salınımı korele iken, zayıf uyarıcı veya düşük doz agonistlerle bazofiller degranüle olmadan da aktive olabilmektedirler.²³

Bazofil aktivasyonunu gösteren başka bir in vitro test ise degranülasyon/aktivasyon markerleri CD63 veya CD203c ekspresyonunun gösterilmesine dayalı flow sitometri testidir.^{2,23,31-34} Hızlı, kolay, güvenilir, duyarlılık ve özgüllüğü yüksek bir testtir. Az miktarda kanda çeşitli olası allerjene yönelik bazofil aktivasyonunu saptayabilir.^{31,32,34} Flow sitometri polen, ev tozu akarı, lateks, besin, himenoptera venomu veya ilaç yönelik Tip I allerjinin gösterilmesinde kullanılmakta; ayrıca IgE'den-bağımsız ilaç allerjilerinde (anafilaktoid ilaç reaksiyonu) veya kronik ürtikerde otoantikorların gösterilmesinde de faydalı olmaktadır.^{31,34}

Bazofili

Bazofili nadir görülen bir lökositöz nedendir.⁴² Etkenleri arasında hipersensitivite reaksiyonları (ilaç veya besine yönelik), viral infeksiyonlar (varisella), kronik sinüzit, paraziter infeksiyonlar, inflamatuvar hastalıklar (romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalığı, kronik havayolu hastalığı, kronik dermatitler), miyeloproliferatif hastalıklar (KML, polisitemia vera, miyelofibrozis), hematolojik hastalıklar (kronik hemolitik anemi, Hodgkin lenfoma, splenektomi) ve endokrinolojik hastalıklar (hipotiroidizm, ovülasyon, östrojenler) sayılabilir.^{7,8,42}

Bazofiller ve Allerjik Hastalıklar

Bazofiller allerjik geç faz inflamasyonun (LAR: late phase allergic response) en önemli efektör hücreleridir.^{8,13,19,22,27,37} LAR'da bazofiller doku içinde eozinofiller ve Th2 hücreleri ile birlikte bulunurlar.^{5,8} Farelerde yapılan çalışmalar allerjik inflamasyonun geç ve çok geç safhalarında mast hücresi, T hücresi, NK ve NKT hücrelerinin gerekli olmadığını, kronik allerjik inflamasyonun bazofillerce sürdürüldüğünü göstermiştir.¹ Bazofiller hem IgE-bağımlı hem de T hücre bağımlı allerjik hastalıklarda rol oynamakta ve aktive olmaktadır.²⁰ Çoğu hayvan cinsinde bazofiller kontakt allerjenlere, solübl proteinlere, parazitlere, allograflara, virüslere ve tümörlere yönelik geç tip hipersensitivite reaksiyonlarında rol oynamaktadır.^{3,8,10}

Kontakt Dermatit

Kontakt dermatitte Jones-Mote reaksiyonunda (kutanöz bazofil hipersensitivitesi: solübl protein, kontakt allerjen, virüs veya allograflara yönelik geç tip hipersensitivitenin zayıf bir alt tipi) papiller dermis içine esas olarak bazofil göçü olduğu bilinmektedir.^{1,7,43} Zehirli sarmaşığa (urushiol/ oleoresin) karşı allerjik kontakt dermatiti olan hastalarda yapılan histolojik çalışmalarda bazofil infiltrasyonu/ degranülasyonu bulunduğu gözlemlenmiş, seri çalışmalarda bazofillerin dermise lenfositlerden sonra, eozinofillerden önce geldikleri ve inflamatuvar hücrelerin % 1-6'sını oluşturdukları gösterilmiştir.²⁰

Atopik Dermatit

Atopik dermatitli hastaların deri biyopsilerinde bazofillerin de bulunduğu ve geç fazda (48 saat sonra) lezyonu infiltre ettikleri gösterilmiştir.^{1,7} Atopik dermatitte kanda bazofili bulunmaktadır; bazofillerin histamin içeriği ve bazofillerden spontan histamin/LTC4 salınımı da artmıştır.^{4,44-46} Stafilokokal süperantijenler (protein A) bazofilleri aktive ederek atopik dermatiti alevlendirebilmektedirler.⁴⁴

Kronik Ürtiker

Kronik ürtiker mast hücre ve bazofillerden kronik histamin ve lokotrien salınımı ile karakterizedir.⁴⁷ Kronik ürtiker hastalarının üçte birinin otolog serumlarında bulunan IgG1/IgG3 tipindeki anti-FcεRIε (nadiren anti-IgE) otoantikorlar sağlıklı birey bazofillerinden in vitro histamin salınımına, bazofillerin CD63 ve CD203c gibi aktivasyon belirleyicileri ekspres etmelerine, bazofillerin sirküle C5a'ya daha duyarlı hale gelmelerine ve bu bazofillerde de novo lokotrien sentezine neden olmaktadır.⁴⁷⁻⁵² Bu otoantikorların geçici olarak azaltılması, kronik ürtikerde geçici düzelmeye yol açmaktadır.⁴⁸ Histolojik olarak kronik ürtiker lezyonları içinde bazofil infiltrasyonu bulunmakta, periferik kanda ise bazopeni ve total histamin azlığı saptanabilmektedir.^{24,45,49,50,52-55} Kronik ürtiker remisyonu ile kan bazopenisi ve histamin azlığı ortadan kaybolmaktadır.⁴⁹ Hem idyopatik hem de otoimmün kronik ürtiker hastalarında bazofillerin anti-IgE ve C5a uyarımına spontan histamin salınımları azalmıştır.⁴⁵ Ancak hem idyopatik hem de otoimmün kronik ürtikerde bazofil aktivasyon belirleyicilerinin ekspresyonu artmıştır.⁵³

Bronşiyal Astım

Bronşiyal hiperreaktiviteli veya astımlı hastalarda periferik kanda hastalık aktivitesi ile korelasyon gösteren bazofil bulunabilmektedir.^{4,18,56} Normal kontrollere göre astımlı hastaların havayolu biyopsilerinde daha fazla bazofil bulunmakta ve inhale allerjen provokasyonu ile bu hücrelerin sayısı doku içinde 24 saatte belirgin şekilde artmaktadır.^{4,7,20,35} Bazofile spesifik monoklonal antikolarla (BB-1 ve 2D7) bu hücrelerin astımlı akciğer dokusu veya allerjen provokasyonu ile BAL sıvısı/sputum içinde buldukları, ölümcül astımda daha da yüksek düzeyde akciğeri infiltre ettikleri gösterilmiştir.^{1,4,7,17,20,21,36,37} Yani astımda doku içindeki bazofil miktarı da hastalık şiddeti ile korelasyon göstermektedir.^{4,22} Astımlı dokuda veya BAL sıvısı içinde bazofillerin aktive durumda buldukları ve geç faz reaksiyonda histamin salınımından sorumlu esas hücreler oldukları gösterilmiştir.^{1,7,8,14,53} Astımın etkili tedavisi ile hem periferik kandaki hem de BAL içindeki bazofil sayısı azalma göstermektedir.⁴ Astımlı hastalarda bazofillerin salınabilirliği de artmıştır, yani astımlı hastaların bazofilleri spontan olarak veya allerjen provokasyonu ile sağlıklı bireylerin bazofillerine nazaran daha kolay degranüle olmakta ve histamin salmaktadır.^{4,56} Bazofil salınabilirliği ile astım şiddeti arasında da korelasyon bulunmaktadır.⁴

Allerjik Rinit

Allerjik rinitli hastalarda allerjen provokasyonu ile nazal lavaj sıvısı içinde bazofil sayısının arttığı, bu artışın hastalık şiddeti ile korele olduğu, aynı anda periferik kanda ise bazofil sayısının azaldığı gösterilmiştir.^{1,4,7,22} Allerjik rinitli hastalarda bazofil infiltrasyonu bir geç faz reaksiyonudur; geç fazda bazofil sayısı 12 kat artmakta ve tüm doku hücrelerinin %70'ini oluşturmaktadır.^{4,8,20} Bu hastalarda bazofillerin salınabilirliği de artmıştır.^{4,20,56}

Anafilaksi

Arı veya eşek arısı venomlarına ya da penisiline anafilaksi gösteren hastalarda bazofil aktivasyonu bulunmaktadır.^{8,31}

Allerjik Hastalıklarda Anti-Bazofil Tedaviler

Kronik allerjik inflamasyonda bazofillerin baskılanması tedavi edici olabilmektedir.

Kortikosteroidler

Şiddetli astımda kortikosteroidler mast hücre ve bazofilleri inhibe edebilmekte, bazopeni sağlayabilmektedir.^{6,16,57} Bazofillerin in vitro uzun süreli (12-24 saat) steroid inkübasyonu IgE-bağımlı histamin salınımını ve sitokin sentezini bloke edebilmektedir. Bazofillerin kısa süreli steroid inkübasyonu ise IL-4 salınımını bloke edebilirken histamin salınımını engelleyememektedir.^{16,57} Bu nedenle sitokin salınımı ve mediyatör salınımının farklı mekanizmalarla kontrol edildiği düşünülmektedir.^{4,16,57}

Humanize Monoklonal Anti-IgE Antikoları

Monoklonal anti-IgE antikoları (omalizumab) özgül IgE'nin FcεRI'ın α zincirine bağlanmasını inhibe ederek mast hücre/ bazofil aktivasyonunu engelleyebilmektedir.^{5,25,40,58} Omalizumab ayrıca mast hücre ve bazofil yüzeyinde FcεRI ekspresyonunu da azaltmaktadır.⁴⁰

Fosfodiesteraz İnhibitorleri

Fosfodiesteraz inhibitörleri (siguazodan, rolipram) C-AMP seviyelerini yükselterek bazofil aktivasyonunu ve mediyatör salınımını inhibe etmektedir.^{14,16}

PGE1 veya PGE2 Agonistleri

PGE1 analogu mizoprostolün bazofillerden histamin salınımını bloke ettiği gösterilmiştir.¹⁴

CCR3 Antagonistleri

CCR3 bazofil/eozinofil/Th2 hücre yüzeyinde bulunan bir kemokin reseptörüdür. Ligandları ise bazofil/eozinofil/Th2 hücre trafiğinde önemli rol oynayan kemokinlerdir.^{6,28} CCR3 reseptör antagonistleri allerjik hastalarda faydalı olabilir.⁶

Siklosporin-A ve FK-506

Cyc-A ve takrolimus antijenle provoke edilen bazofillerden histamin ve LTC4 salınımını bloke edebilmekte, IL-4 ve IL-13 sentezini azaltabilmektedir.^{6,16,54}

H1 Reseptör Blokerleri: Bazı H1 reseptör blokerleri (loratadin ve desloratadin), yalnızca yüksek dozlarda, antijenle provoke edilen bazofillerden histamin ve LTC4 salınımını bloke edebilmekte, IL-4 ve IL-13 sentezini azaltabilmektedir.^{16,51}

β 2 Agonistleri

Selektif β 2 agonistleri (izoproterenol, salmeterol ve fenoterol) bazofillerden immünolojik mediyatör ve sitokin salınımını bloke edebilmektedir.^{6,16}

Bazofil Apoptozisini İndükleyen Tedaviler

Allerji tedavisinde başka bir umut ise yüksek afiniteli IgE reseptörü eksprese eden mast hücre ve bazofillerin apoptozise zorlanarak öldürülmesidir. İnsanda apoptozisi indükleyen iki protein, bak ve bax, kullanılarak yeni şimerik proteinler (Fc ϵ -bak ve Fc ϵ -bax) sentezlenmiştir ve allerji tedavisinde denenmektedir.⁴⁰

Kaynaklar

1. Falcone FH, Zillikens D, Gibbs BF. The 21st century renaissance of the basophil? Current insights into its role in allergic responses and innate immunity. *Exp Dermatol* 2006; 15: 855-864.
2. Boumiza R, Debard AL, Monneret G. The basophil activation test by flow cytometry: recent developments in clinical studies, standardization and emerging perspectives. *Clin Mol Allergy* 2005; 3: 9.
3. van Drunen CM, Fokkens WJ. Basophils and mast cells at the centre of the immunological response. *Allergy* 2006; 61: 273-275.
4. Schroeder JT, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. The role of the basophil in allergic inflammation. *Allergy* 1995; 50: 463-472.
5. Falcone FH, Haas H, Gibbs BF. The human basophil: a new appreciation of its role in immune responses. *Blood* 2000; 96: 4028-4038.
6. Wang J, Qi JC, Konecny P, Krilis SA. Hemopoietic cells with features of the mast cell and basophil lineages and their potential role in allergy. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2003; 2: 293-302.
7. Gibbs BF. Human basophils as effectors and immunomodulators of allergic inflammation and innate immunity. *Clin Exp Med* 2005; 5: 43-49.
8. Wedemeyer J, Galli SJ. Mast cells and basophils in acquired immunity. *Br Med Bull* 2000; 56: 936-955.
9. Triggiani M, Marone G. Basophil's secrets revealed by flow cytometry. *Allergy* 2006; 61: 1025-1027.
10. Warner JA, Kroegel C. Pulmonary immune cells in health and disease: mast cells and basophils. *Eur Respir J* 1994; 7: 1326-1341.
11. Dvorak AM. Ultrastructural studies of human basophils and mast cells. *J Histochem Cytochem* 2005; 53: 1043-1070.
12. Kawakami T, Galli SJ. Regulation of mast-cell and basophil function and survival by IgE. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 773-786.
13. Enerback L. The differentiation and maturation of inflammatory cells involved in the allergic response: mast cells and basophils. *Allergy* 1997; 52: 4-10.

14. Monneret G, Boumiza R, Gravel S ve ark. Effects of prostaglandin D (2) and 5-lipoxygenase products on the expression of CD203c and CD11b by basophils. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 312: 627-634.
15. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. First of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343: 37-49.
16. Marone G, Genovese A, Granata F ve ark. Pharmacological modulation of human mast cells and basophils. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1682-1689.
17. Saito H, Tsukidate T, Nakajima T, Okayama Y. Gene expression profiles of human mast cells and basophils. *Clin Exp Allergy Rev* 2006; 6: 85-90.
18. Lewis SA, Pavord ID, Stringer JR ve ark. The relation between peripheral blood leukocyte counts and respiratory symptoms, atopy, lung function, and airway responsiveness in adults. *Chest* 2001; 119: 105-114.
19. Iikura M, Yamaguchi M, Fujisawa T ve ark. Secretory IgA induces degranulation of IL-3-primed basophils. *J Immunol* 1998; 161: 1510-1515.
20. Sloane DE, Tedla N, Awoniyi M ve ark. Leukocyte immunoglobulin-like receptors: novel innate receptors for human basophil activation and inhibition. *Blood* 2004; 104: 2832-2839.
21. Gauvreau GM, Lee JM, Watson RM ve ark. Increased numbers of both airway basophils and mast cells in sputum after allergen inhalation challenge of atopic asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1473-1478.
22. Braunstahl GJ, Overbeek SE, Fokkens WJ ve ark. Segmental bronchoprovocation in allergic rhinitis patients affects mast cell and basophil numbers in nasal and bronchial mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 858-865.
23. Bellavite P, Conforti A, Pontarollo F, Ortolani R. Immunology and homeopathy. 2. Cells of the immune system and inflammation. *Evid Based Complement Alternat Med* 2006; 3: 13-24.
24. Yadav S, Upadhyay A, Bajaj AK. Chronic urticaria: An overview. *Indian J Dermatol* 2006; 51: 171-177.
25. Holgate ST. Science, medicine, and the future. Allergic disorders. *Br Med J* 2000; 320: 231-234.
26. Bryan SA, Jose PJ, Topping JR ve ark. Responses of leukocytes to chemokines in whole blood and their antagonism by novel CC-chemokine receptor 3 antagonists. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1602-1609.
27. Mack M, Schneider MA, Moll C ve ark. Identification of antigen-capturing cells as basophils. *J Immunol* 2005; 174: 735-741.
28. Bochner BS, Schleimer RP. Mast cells, basophils, and eosinophils: distinct but overlapping pathways for recruitment. *Immunol Rev* 2001; 179: 5-15.
29. Hirai H, Tanaka K, Yoshie O ve ark. Prostaglandin D2 selectively induces chemotaxis in T helper type 2 cells, eosinophils, and basophils via seven-transmembrane receptor CRTH2. *J Exp Med* 2001; 193: 255-261.
30. Sandor F, Buc M. Toll-like receptors. II. Distribution and pathways involved in TLR signalling. *Folia Biol (Praha)* 2005; 51: 188-197.
31. Eberlein-König B, Schmidt-Leidescher C ve ark. In vitro basophil activation using CD63 expression in patients with bee and wasp venom allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16: 5-10.
32. Ebo DG, Hagendorens MM, Bridts CH ve ark. In vitro allergy diagnosis: should we follow the flow? *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 332-339.
33. Ebo DG, Sainte-Laudy J, Bridts CH ve ark. Flow-assisted allergy diagnosis: current applications and future perspectives. *Allergy* 2006; 61: 1028-1039.
34. Triggiani M, Marone G. Basophil's secrets revealed by flow cytometry. *Allergy* 2006; 61: 1025-1027.
35. Walls AF, He S, Buckley MG, McEuen AR. Roles of the mast cell and basophil in asthma. *Clin Exp Allergy Rev* 2001; 1: 68-72.
36. Howarth PH. ABC of allergies. Pathogenic mechanisms: a rational basis for treatment. *Br Med J* 1998; 316: 758-761.
37. Kopley CL, McFeeley PJ, Oliver JM, Lipscomb MF. Immunohistochemical detection of human basophils in postmortem cases of fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1053-1058.
38. Kasaian MT, Clay MJ, Happ MP ve ark. IL-4 production by allergen-stimulated primary cultures: identification of basophils as the major IL-4-producing cell type. *Int Immunol* 1996; 8: 1287-1297.
39. Mitre E, Taylor RT, Kubofcik J, Nutman TB. Parasite antigen-driven basophils are a major source of IL-4 in human filarial infections. *J Immunol* 2004; 172: 2439-2445.
40. Suri S. ABC's of allergies. <http://www.csa.com/discoveryguides/allergy/review.pdf> (Erişim: Mayıs 2007)
41. Hosoda M, Yamaya M, Suzuki T ve ark. Effects of rhinovirus infection on histamine and cytokine production by cell lines from human

- mast cells and basophils. *J Immunol* 2002; 169: 1482-1491.
42. Abramson N, Melton B. Leukocytosis: basics of clinical assessment. *Am Fam Physician* 2000; 62: 2053-2060.
 43. Richerson HB, Dvorak HF, Leskowitz S. Cutaneous basophil hypersensitivity. I. A new look at the Jones-Mote reaction, general characteristics. *J Exp Med* 1970; 132: 546-557.
 44. Leung DY, Soter NA. Cellular and immunologic mechanisms in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 1-12.
 45. Luquin E, Kaplan AP, Ferrer M. Increased responsiveness of basophils of patients with chronic urticaria to sera but hypo-responsiveness to other stimuli. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 456-460.
 46. Rackal JM, Vender RB. The treatment of atopic dermatitis and other dermatoses with leukotriene antagonists. *Skin Therapy Lett* 2004; 9: 1-5.
 47. Asero R, Madonini E. Bronchial hyperresponsiveness is a common feature in patients with chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16: 19-23.
 48. Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. Anti- ϵ -I α autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure-function relationship. *J Clin Invest* 1998; 101: 243-251.
 49. Grattan CE, Walpole D, Francis DM ve ark. Flow cytometric analysis of basophil numbers in chronic urticaria: basopenia is related to serum histamine releasing activity. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1417-1424.
 50. Grattan CE, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 645-657.
 51. Monroe EW. Desloratadine for the treatment of chronic urticaria. *Skin Therapy Let* 2002; 7: 1-2.
 52. Dalal I, Levine A, Somekh E ve ark. Chronic urticaria in children: Expanding the "autoimmune kaleidoscope". *Pediatrics* 2000; 106: 1139-1141.
 53. Vasagar K, Vonakis BM, Gober LM ve ark. Evidence of in vivo basophil activation in chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 770-776.
 54. Kessel A, Bamberger E, Toubi E. Tacrolimus in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria: An open-label prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 145-148.
 55. Monroe E, Finn A, Patel P ve ark. Efficacy and safety of desloratadine 5 mg once daily in the treatment of chronic idiopathic urticaria: A double-blind, randomized, placebo controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 535-541.
 56. Tedeschi A, Cottini M, Salmaso C ve ark. Defective inhibition of sodium on basophil histamine release in patients with allergic rhinitis and bronchial asthma. *Eur Respir J* 1996; 9: 2070-2076.
 57. Belvisi MG. Regulation of inflammatory cell function by corticosteroids. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 207-214.
 58. Holgate ST. The role of mast cells and basophils in inflammation. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 28-32.

PROBİYOTİKLERİN ALLERJİK HASTALIKLARDAKİ YERİ

Meltem Önder

Probiyotik Yunanca bir sözcük olup “yaşam için” (for life) anlamına gelmektedir. Probiyotik içinde bulunduğu canlının sindirim sistemine faydalı etkilerde bulunan mikroorganizmalar için kullanılan bir terimdir. Yirminci yüzyılın başlarında Nobel ödüllü Rus bilim adamı Elie Metchnikoff, “the prolongation of life” kitabında canlı bakterilerin fermente süt ürünleri içinde olduğunu göstermiştir. Metchnikoff’un teorisine göre insan vücudu zaman geçtikçe zehirlenmekte, bağırsaklardaki yanlış bakteri tiplerinin faaliyetleri nedeniyle de direnci gittikçe azalmaktadır. Yazar ayrıca uzun ömürlü insanların genellikle diyetleri fermente süt ürünlerine dayanan toplumlardan çıkmasına dikkat çekmektedir.¹

Probiyotikler aslında yıllardır Asya ülkelerindeki kullanılan bir içecek olan kefirde de bulunmaktadır. Günümüzde bifido bakteri veya laktobasil içeren pek çok probiyotik ürün bulunmaktadır.² Kolondaki bir veya sınırlı sayıda bakterinin gelişmesini ve/veya aktivitesini seçici olarak arttıran, insan vücudunu faydalı bir şekilde etkileyen, sindirilemeyen bir gıda bileşenidir. Fonksiyonel gıdalar olarak tanımlanan probiyotikler günümüz günlük hayatı içinde koşuşturma ve stres nedeniyle pek çok sağlık riskine açık yaşayan kişiler tarafından tercih edilmektedir.

Vücudumuzun sağlıklı olması bağırsaklardaki bakteri dengesine bağlıdır. İnsan sağlığı, sindirim sistemindeki Lactobacillus acidophilus gibi bazı bakterilerin varlığıyla yakından ilgilidir. Vücut ağırlığımızın 1–1.5 kg’ını bağırsaklarda bulunan 400 ayrı türde yaklaşık 1014 bakteri hücrelerinden oluşmaktadır. Bunlar oksijenin neredeyse hiç bulunmadığı kalınbağırsak ve incebağırsağın alt kısımlarında yer alırlar. Bu mikroflora, sağlığımızı doğrudan etkileyen yararlı, zararlı ve nötr etkiye sahip mikroorganizmalar içermektedir.

Bir gıda içeriğinin probiyotik grubu içerisinde yer alabilmesi için;

- Mide ve incebağırsakta sindirilememesi ve emilememesi
- Bağırsakta bulunan yararlı bakteriler tarafından kullanılabilmesi
- Sağlığı iyileştirici yönde bağırsak florasını değiştirebilmesi
- İnsan ve hayvan sağlığını olumlu yönde etkileyebilmesi gerekir.³

Son yıllarda yapılan bir pazar araştırmasına göre Avrupa’da probiyotiklerin uygulama alanı olarak süt ürünleri % 62 oranla başı çekmektedir. Fırıncılık ürünlerinde % 20, işlenmiş et ürünlerinde % 5, diğer uygulamalarda ise % 7 oranında prebiyotik maddeler kullanılmaktadır. Avrupa’da 87 milyon euro civarındaki probiyotik ürün pazarının 2010 yılında 179.7 milyon euroya ulaşacağı tahmin edilmektedir.⁴

Probiyotiklerin Sağlık Üzerine Olan Etkileri

İnsan bağırsağı, 400–500 farklı türde mikroorganizma içeren ve oldukça zengin bir mikrofloraya ev sahipliği yapan, son derece aktif bir organdır. Söz konusu mikroorganizmaların bazılarının buldukları ortama faydalı, bazılarının ise zararlı etkileri vardır. Probiyotik mikroorganizmalar, bağırsakta doğal olarak bulunan sınırlı sayıda faydalı bakteri türleridir. Sindirime uğramadan kalınbağırsağa ulaşan herhangi bir gıda maddesi potansiyel bir probiyotiktir. Sindirilemeyen karbonhidratlar, bazı peptidler ve lipidler bu grupta yer alır. Probiyotiklerin sağlık üzerindeki etkileri, fermantasyonun doğasına bağlı olarak değişir. Bebekler, yaşlılar ve hastalar bağırsak mikroflorasındaki değişikliklere karşı daha hassas oldukları için özel formülasyonlarda probiyotiklerin kullanılması sağlık açısından önemlidir. Bazı bilim adamlarına göre *Lactobacillus acidophilus* ve bifidobakterilerin süt ürünleriyle düzenli olarak tüketilmesinin sindirim sistemine faydası büyüktür. Bifidobakteriler, insan ve hayvan kalınbağırsağında yaşayan temel bakteridir. *Asidophilus* da içeren laktobasiller ise incebağırsakta bulunur. Yaşlanmanın, hastalıkların, ilaç tedavilerinin, stresin ve bağışıklık sistemindeki bozuklukların sindirim sistemindeki bakteri popülasyonunun normal dengesini etkilediği ve genellikle bu sistemdeki faydalı bakterilerin sayısını azalttığı bilinmektedir. *L. acidophilus* ve bifidobakterilerin yiyeceklerle alınması, dost bakteri sayısının artmasını, sindirim sistemi bakteri popülasyonunun normal dengesinin korunmasını ve sindirim sistemi bozukluklarının azalmasını sağlar. Sindirim sistemi açısından faydalı olan probiyotikler ishalin önlenmesi, ülserin kontrolü, kolesterolün düşürülmesi, bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi, kolon kanserinin önlenmesi gibi konularda da olumlu etki gösterir. Probiyotikler, insan sağlığı üzerindeki yararlı etkilerinden dolayı özellikle süt ürünlerinde (yoğurt ve diğer fermente süt ürünlerinde) gıda içeriği olarak kullanılır.

İshal, sindirim sistemi üzerindeki cerrahi operasyonlar, antibiyotik kullanımı gibi nedenlerle bağırsaklardaki mikrobiyal popülasyonun dengesi bozulabilir. Ortam değişikliği, sıcak ya da soğuk ortam, dengesiz beslenme, yaş ve diğer faktörler de bu dengeyi etkileyen unsurlardır. Bu gibi durumlarda zararlı mikroorganizmalar baskın hale gelir. Bağırsaklarda yararlı bakterilerin baskın olması sağlık için çok önemlidir.

Bifidobakteriler, bağırsaklarda asetik asit üretir ve bu sağlık açısından yararlı bir maddedir. Bağırsaklarda zararlı mikroorganizmalar baskın olduğunda pH bazık tarafa kayar. Yararlı mikroorganizmalar baskınsa, bifidobakteriler laktat ve asetat oluşturarak bağırsakları asidik hale getirir. Böylece zararlı mikroorganizmaların gelişmesi baskı altında tutulur ve amonyak gibi bazik maddelerin miktarı azalır.

Karaciğer fonksiyonlarından biri bağırsaklarda sindirimi gerçekleşmiş olan zehirli maddeleri parçalayıp detoksifiye etmektir. Bağırsaklarda zararlı mikroorganizmalar ne kadar çok olursa karaciğerin yükü o kadar artar. Bifidobakteriler ise bağırsaklarda vücut için zararlı maddeler üretmez ve karaciğer üzerine fazla yük binmesini engeller. Bifidobakteriler B1, B2, B6, B12, nikotinik asit, folik asit ve biotin gibi bağırsaklardan emilerek kullanılan çeşitli vitaminler üretir.

Bifidobakteri içeren gıdalar tüketerek bifidobakterilerin diğer mikroorganizmalara oranla daha yüksek bir bağırsak mikroflorası oluşturulabilir. Bu nedenle bifidobakteriler içeren süt veya yoğurt gibi ürünlerin yemek sırasında ya da yemekten sonra tüketilmesi çok uygundur. Bifidobakterilerin sağlık için etkilerini gösterebilmesi, bağırsaklarda belli bir sayıda olmasıyla mümkündür. Süt ve yoğurt gibi ürünlerde militrede en az 10 milyon bifidobakteri olması gereklidir.

Sinbiyotikler

Probiyotik ve prebiyotiklerin bir arada kullanılmasına sinbiyotik adı verilir. Yoğurt sinbiyotik besinlere güzel

bir örnektir. Sinbiyotikler, fonksiyonel gıda bileşenlerinin geliştirilmesinde gelecek vaat eden konulardan biridir. Sinbiyotiğin göstereceği etki, tek başına probiyotik ve prebiyotiğin göstereceği etkiden büyüktür.

Probiyotikler Hangi Yollarla Alınır?

İnsan sağlığına faydalı olduğu düşünülen probiyotik mikroorganizmalar fermente süt ürünleriyle, gıdalara bu bakterilerin canlı hücrelerinin eklenmesiyle ve probiyotik bakterilerin canlı hücrelerinden hazırlanan tablet ya da kapsüller şeklinde alınır. FDA ve ülkelerin sağlık bakanlıkları kontrolünü üstlenmektedir. Probiyotikler Japonya'da daha çok tablet şeklinde, Avrupa'da ise gıda yoluyla alınır.

Probiyotiklerin Fonksiyonları

- Vitamin, mineral ve iz elementlerin üretim
- Sindirim enzimlerinin artışı
- Beta galaktozidaz artışı ve laktöz intoleransı azalması
- Diyareye karşı bariyer etki (infantil diyare, turist diyaresi, antibiyotik ilişkili diyare vs)
- Kolesterol düşürücü etki
- Kabızlığı engelleme
- Kolonda antikanserojen etki
- Antioksidatif aktivite
- İnflamatuar bağırsak hastalığına olumlu etki
- İritabl bağırsak sendromuna olumlu etki
- Respiratuar sistem infeksiyonlarında azalma
- Üriner infeksiyonun azalması
- Helicobacter pylori inhibisyonu

İmmün Sistem Üzerine Olan Etkileri

- İnfeksiyonlara nonspesifik direnci artırma
- Lokosit fagositoz artışı
- IgA üretiminde artış
- Th1/Th2 dengesini sağlama
- Sitokin sentezini düzenleme
- Prokarsinojen ve karsinojenlerin engellenmesi⁴

Probiyotik bakteriler hem doğuştan hem de kazanılmış immünite üzerinde etkilidir. Doğal öldürücü hücre aktivitesini ve fagositozu artırır. Bifidobakterium lactus ve lactobacillus rhamnos'un sağlıklı kişilerde immün sistemi güçlendirdiği gösterilmiştir. Isolauri ve arkadaşları atopik ekzematılı bebeklerde laktobasillus içeren probiyotiklerin olumlu etkisini göstermiştir.⁵ Kalliomaki ve arkadaşları atopik dermatit SCORAD indeksinin probiyotik ilavesi ile %41 şiddetten, %23'e indiğini bildirmektedir. Ancak IgE reaktivitesi değişmemektedir.⁶ Ancak Hollanda'da pediatrik allerji bölümünde yapılan bir çalışmada 3 ay süre ile 5 aydan küçük infantlara laktobasillus verilmiş, SCORAD indeksine ve semptomlara belirgin etkisi gösterilememiştir.⁷ Sadece iki çalışmanın sonuçları atopik dermatitte olumludur.⁸

Probiyotikler allerjik rinit tedavisinde de denenmiş ancak olumlu etki görülmemiştir.⁹

Probiyotikler astımlı hastalarda da kullanılmıştır. Hastalara 1 ay süreyle laktobasillus içeren yoğurt, kontrol grubuna ise plasebo yoğurt verilmiş klinik ve laboratuvar bulgularında belirgin değişiklik bulunmamıştır.¹⁰

Probiyotik kavramı günümüzde daha büyük önem kazanmaktadır. Ancak bu konuda çelişkili araştırma sonuçları bulunmaktadır. Atopik dermatit ve gıda allerjilerinde olumlu sonuçlar gelecekteki araştırmalar için ümit vericidir. Gelişmiş ülkelerdeki aşırı hijyenik koşullar hijyen hipotezini gündeme getirmektedir. 1960 yıllardan önce doğan çocuklarda atopik dermatit %3' ün altında iken, 1960-1970'li yıllarda bu oran %8-12'dir. 1970'li yıllardan sonra ise %15'in üzerine çıkmaktadır. Hijyenik ve temiz ortamdaki çocuklarda alerjinin sık olması probiyotiklerin önemini ortaya çıkarmaktadır. Ailelerinde atopi öyküsü olan annelere *Lactobacillus rhamnosus* doğum öncesi verilmiş doğum sonrasında da emzirme döneminde 6 ay kullanmışlardır. Bebekler doğumdan sonra izlenmiş probiyotik kullanan grupta atopik ekzema sıklığı daha az bulunmuştur. Bu durum erken yaşlarda bakteriyel ürünlerle karşılaşmanın atopiyi azalttığını göstermektedir.¹¹⁻¹⁴ Alerjik hastalıklarda kullanılan probiyotikler aşağıda görülmektedir.

Allerjide Kullanılan Probiyotikler

- *Lactobacillus rhamnosus* Atopik ekzema, allerjik rinit
- *Bifidobacter lactis* Astım, gıda allerjisi
- *Lactobacillus paracasei* Atopik ekzema
- *Lactobacillus reuteri* Atopik ekzema

Kaynaklar

1. Metchnikoff E. The prolongation of life: optimistic studies. Heinemann, London 1907.
2. Lilley DM, Stillwell RH. Probiotics: growth promoting factors produced by microorganisms. *Science* 1965; 147: 747-748.
3. Göktepe I, Juneja V, Ahmedna M. Probiotics in food safety and human health. Taylor Francis, New York, 2005.
4. Mercenier A, Pavan S, Pot B. Probiotics as biotherapeutic agents: present knowledge and future prospects. *Curr Pharm Design* 2002; 8: 99-110.
5. Isolauri E, Arvola T, Sutas Y. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1604-1610.
6. Kalliomaki M, Salminen S. Probiotics in primary prevention of atopic disease a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 1076-1079.
7. Brouwer ML, Plompen AW, Dubois AE. No effects on probiotics on atopic dermatitis in infancy, a randomized placebo controlled trial. *Clinical Exp Allergy* 2006; 36: 899-906.
8. Williams H. Two positive studies of probiotics for atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1201-1203.
9. Helin T, Haahtela T. No effect of oral treatment with intestinal bacterial strain *Lactobacillus rhamnosus* on birch pollen allergy: a placebo controlled double blind study. *Allergy* 2002; 57: 243-246.
10. Wheeler J, Shema S. Immune and clinical impact of *Lactobacillus acidophilus* on asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 229-233.
11. Boyle RJ, Tang LK. The role of probiotics in the management of allergic disease. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 568-576.
12. Anil P. Eat dirt and avoid atopy the hygen hypothesis revisited. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007; 73: 2-4.
13. Ouwehand A. Anti allergic effects of probiotics. *J Nutr* 2007; 137: 794-797.
14. Blümer N, Sel S ve ark. Perinatal maternal application of *Lactobacillus rhamnosus* suppreses allergic airway inflammation. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 348-357.

KRONİK ÜRTİKER TANISINDA ALGORİTMA VE TEDAVİSİ

Varol Lütfü Aksungur, Bilge Fettahlıoğlu

"Kurt / kırt" kaşıma seslerinden "kaşımak, kurcalamak" anlamlarına gelen "kurdamak" yüklemi türemiş, bu da "kurdeşen" sözcüğüne dönüşmüştür. Hasta, kurdeşeni "kaşınıyor, kızarıyor, kabarıyor, kayboluyor" sözleri ile anlatır. Kurdeşen kaşınır, ancak pek yolunmaz. Yolunmalar varsa, uyuz başta olmak üzere diğer kaşıntılı sorunlar irdelenmelidir. Kurdeşen neden pek yolunmaz? Çünkü kurdeşen, pek tatlı tatlı kaşınmaz; yanar. Hasta yanmayı dindirmek için, tırnakları ile kaşıma yerine, ovalamayı, sürtmeyi, soğuk uygulamayı yeğler.^{1,2} Kurdeşende kabartılar kısa sürelidir. Yolununcaya dek kalmaz. Kurdeşende üst deri sağlamdır. Yolunmaya direnir.

Kurdeşende kızartı, damar genişlemelerine bağlıdır. Cam baskısında solar. Solmuyorsa, deri içine kanama olmuştur. Damar yangıları açısından incelemeler gerekir. Kurdeşende gün içinde kızartı solar; kabartı söner; iz kalmaz. Bir günden uzun sürerse, kahverengi leke bırakırsa, damar yangıları açısından incelemeler gerekir.

Kurdeşen batar, ancak yeniden çıkar. Bata çıka gidiş, bir buçuk ayı aşarsa kronik ürtiker olarak nitelenir. Ancak olguyu kronik ürtiker olarak niteleyebilmemiz için, yakınmaların en çok üç-dört gün ara verip yineliyor olması gerekir.³ Daha aralıklı yineleyen olgular, en azından bu konuşmanın kapsamı dışında tutulmuştur.

Kronik ürtiker kolay tanınır, ancak nedeni kolay bulunmaz. Kronik ürtiker, nedenleri açısından üçe ayrılabilir;

1. Bir etmen ile kışkırtılan kronik ürtiker
2. Otoimmün ürtiker
3. Kronik idyopatik ürtiker.²

Kronik ürtikeri kışkırtabilen etmenlerin başlıcaları;

- İlaçlar
- Yiyecekler – yiyecek katkı maddeleri
- Ev tozu, çiçek tozu, hayvan tüyleri gibi inhalanlar
- Gerek viral, gerek bakteriyel, gerekse fungal infeksiyonlar
- Parazitozlar
- Kollajenozlar
- Tiroid hastalıkları
- Kanserler
- Strestir²

Kronik ürtikerli olguların yarısı idyopatiktir.¹ Geri kalanın üçte ikisi otoimmündür. Kısacası çok az bir bölümü, çeşitli etmenler ile kışkırtılır.

Kronik ürtikeri kışkırtabilen etmenlerin tümü, tüm olgularda araştırılmalı mı; yoksa araştırmalar, ancak klinik özellikler gerektiriyorsa mı yapılmalı? Bugün ikinci seçenek ağırlık kazanmıştır.⁴ Kronik ürtikerde olası kışkırtıcı etmenlerin araştırılması için çok sayıda algoritma önerilmiştir.^{1,5} Algoritmalar, bir sorunun çözümünü kolaylaştırmak, uygulamaları tekbiçime sokmak üzere önerilir. Dolayısıyla ortaya çıkarılmaları yetmez. Başkalarının da uygulanabilir olup olmadıkları denenmelidir.

Kronik ürtikerde klinik özellikler gerektirdikçe olası kışkırtıcı etmenleri araştırmak için bir algoritma geliştirdim. Hasta kayıtlarımızı bilgisayarda tuttuğumuz için, bu algoritmanın kullanılmasını kolaylaştıracak bir düzeneği yazılıma ekledim. Dermatolojik allerji polikliniğimizde çalışan asistanlardan yıllardır bu algoritmaya bağlı kalmalarını istiyorum. Ocak 1996 – Temmuz 2002 arasındaki kayıtlarımızı bu yıl gözden geçirdik. 903 kronik ürtikerli hastamız vardı. Klinik özelliklere göre bunlarda 4070 tanısal işlem yapılmış olması gerekiyordu. Oysa asistanlarımız, yalnız % 31'i için istemde bulunmuştu. Yine oysa hastalarımız, istemi yapılan işlemlerin % 77'sinin sonucunu getirmişti. Üstelik algoritmayı yerine getirme konusundaki başarısızlık oranı açısından başkalık gösteren bir asistanımız bile yoktu. Durumu şöyle özetleyebilirim: Algoritma öneriyorum, ancak uygulanmıyor.

Otoimmün ürtikerin tanısı için altın ölçü, bazofil histamin salıverme deneyi gibi karmaşık yöntemler ise de, bunlar çoğunlukla elde edilebilir değildir.² Bu nedenle otolog serum deri testi, tarama amacıyla kullanılabilir. Yaptığımız bir çalışmada kronik ürtikerli 20 hastaya başvuru sırasında, iki ay sonra, altı ay sonra olmak üzere üç kez otolog serum deri testi uyguladık. Üç testte de pozitiflik gösterenler vardı. İlk testlerde pozitiflik, sonrakilerde negatiflik gösterenler de vardı. Ancak daha ilginç, yakınmaları dinmiş olmasına karşın, ancak son testte pozitiflik gösteren bir hasta da vardı. Bu durum için şu yorum yapılabilir: Otoantikör oluşumu bir süre için baskılanmıştır, sonradan bu baskı kalkmıştır. Ancak şöyle bir yorum da yapılabilir: Otoimmünite, en azından bir bölüm hastada kronik ürtiker için başlatıcı neden değildir, bağışıklık dizgezinin çok çalışan mast hücrelerini dizginlemeye yönelik olarak geliştirdiği bir olumsuz geri-besleme düzeneğidir.

Kronik ürtiker tedaviye yanıt açısından nasıl bir sorundur? Bu soruya iki uç yanıt da verilebilir: Kolay çözülen bir sorundur; çok güçlü çeken bir sorundur. İkinci gibi birincisi de doğrudur. Çünkü çok önemli yan etkileri olmayan antihistaminikler, yakınmaları çoğunlukla dindirir. Hepimizin deneyimlerinde bu durumun abartılmış örnekleri vardır. "Bir Atarax tablet alıyorum, yedi gün kabarmıyorum" gibi sözleri hastalarımızdan duymuşuzdur. Dergiler, yeni antihistaminiklerin kronik ürtikerin tedavisinde etkili olduğunu vurgulayan yazılar ile doludur.^{6,7} Bunları bir yana bıraksak bile, yapılan genel değerlendirmelerde kronik ürtikerli hastaların en az yarısının antihistaminiklere iyi yanıt verdiği görülecektir.⁴ Öyleyse çoğunlukla hekim ile hasta arasında bir açıklama – benimseme sorunu vardır: Kronik ürtiker, antihistaminiklere çoğunlukla iyi yanıt verir, ancak hasta yanıtı yeterli bulmaz.

Hasta olunca hepimizin beklentisi, hastalıktan tümüyle kurtulmaktır. Bunun olamayacağını anlarsak, acılarımızın dinmesi ile yetinebiliriz. Bir sorundan tümüyle kurtulmak ise ancak onun nedenini ortadan kaldırmak ile olanaklıdır. Günümüzde bilim, kronik ürtikerin yarısı için "nedensizdir" diyorsa, yine önemli bir bölümü için, bizi hastalıklardan koruyan, kurtaran bağışıklık dizgemizi suçluyorsa, sorarım size, hangi merhem bu yaraya merhem olacaktır? Tıbbın temel kuralı "önce incitme" olduğuna göre, antihistaminikler gibi çok önemli yan etkileri olmayan ilaçlar, kolay kolay bir yana bırakılmamalıdır. Hekim, öncelikle nedene yönelik iyi bir araştırma yapmış olmalı, olası nedenler bulmuşsa onları ortadan kaldırmaya uğraşmalı, bulamamışsa hastaya artık tedavideki amacın yalnız baskılamak olduğunu vurgulamalı, antihistaminiklerin böyle bir baskılamayı hangi sürelerde sağlayabildiğini anlatmalı, uzun süreli kullanımlarda bu ilaçların birikici bir etki yapmadığını altını

çizerek söylemelidir. Hekim, böyle açıklayıcı, güven verici olarak yaklaşırsa, hasta antihistaminiklerin etkisini daha kolay benimser.

Sorun bir benimseme sorunu olmayabilir. Yine de antihistaminikleri bir yana bırakmadan önce hekimin yapması gerekenler vardır: Değişik antihistaminikleri denemek, ikili kullanmak, olağan nicelikler üzerine çıkmak. Örneğin setirizin, günde 60 mg alınsa bile, kardiyotoksik değildir. Buna dayanarak, olağan niceliklerdeki çeşitli antihistaminiklere dirençli bir hastaya günde 50 mg verilince, iyi yanıt alınmıştır. Ancak bu niceliğe basamak basamak çıkılmalıdır. Hasta, sedasyon olasılığına karşı uyarılmalıdır.⁸ Öte yandan yine olağan niceliklerdeki antihistaminiklere dirençli 22 hastaya, ilk hafta günde 10 mg, ikinci hafta ise günde üç kez 10 mg setirizin verilmiş; ancak bu yüksek nicelik, yalnız bir hastada yararlı olmuştur.⁹

Ben, genellikle bir nonsedatif, bir sedatif antihistaminik ile tedaviye başlıyorum. Yanıt alamazsam, değiştiriyorum, sedatif olanların niceliğini arttırıyorum. Non-sedatif olanların niceliğini arttırmak konusunda pek deneyimim yok.

Histamin-1 reseptör blokerlerinin yalnız başlarına kullanılmasına yanıt yoksa, tedaviye histamin-2 reseptör blokerleri, ketotifen, montelukast gibi çeşitli ilaçlar eklenebilir. Bunlardan ilk ikisi ile yeterince, sonuncusu ile birkaç deneyimim oldu. Etkili olduklarını pek söyleyemem.

Kronik ürtikerde sistemik kortizon, ancak dirençli olgularda, kısa süreli olarak kullanılabilir. Uzun süreli uygulamalardan kaçınılmalıdır.² Kuşkusuz yakınmalar, bu ilaç ile belirgin olarak yatışır, ancak kesilince çoğunlukla başa dönlür. Ben, kronik ürtikerde "akut alevlenme" olarak adlandırdığım şiddetli dönemlerde, akut ürtiker tedavisinde yaptığım gibi, üç-beş gün, günde 40-60 mg, intramüsküler metil prednizolon kullanıyorum. Çoğunlukla hasta, antihistaminikler ile dizginlenebilecek bir duruma geliyor.

Şiddetli dirençli otoimmün ürtiker tedavisi için siklosporin, intravenöz immünglobülin, plazmaferez gibi seçenekler de önerilmektedir. Bunların son ikisi ile deneyimim olmadı. Az sayıda deneyimime karşın, siklosporini oldukça başarılı buluyorum. Ancak bu ilaç, kronik ürtiker tanısı için kurumlarca ödenenler arasında yer almıyor. Bu nedenle birkaç hastada siklosporin yerine metotreksat kullandık. Onunla da iyi sonuçlar aldık.

Kaynaklar

1. Docrat ME. Urticaria – a review and new therapeutic options. *Current Allergy & Clinical Immunol* 2006; 19: 145-150.
2. Yadav S, Upadhyay A, Bajaj AK. Chronic urticaria – an overview. *Indian J Dermatol* 2006; 51: 171-177.
3. Grattan CEH, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 645-657.
4. Kozel MMA, Sabroe RA. Chronic urticaria – aetiology, management and current and future treatment options. *Drugs* 2004; 64: 2515-2536.
5. Greaves MW. Chronic urticaria. *New Engl J Med* 1995; 332: 1767-1772.
6. Ring J, Hein R, Gauger A ve ark. Once-daily desloratadine improves the signs and symptoms of chronic idiopathic urticaria – a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Dermatol* 2001; 40: 72-76.
7. Nettis E, Colanardi MC, Barra L ve ark. Levocetirizine in the treatment of chronic idiopathic urticaria – a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 2006; 154: 533-538.
8. Cheung ST, Tucker W. Nonsedating antihistamines in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria – are they used optimally? *Br J Dermatol* 2006; 154, 1012-1013.
9. Asero R. Chronic unremitting urticaria – is the use of antihistamines above the licensed dose effective? – a preliminary study of cetirizine at licensed and above-licensed doses. *Clin Exp Dermatol* 2006; 32: 34-38.

FİZİKSEL ÜRTİKERLERDE TANI VE TEDAVİ

Oktay Taşkapan

Fiziksel ürtiker denildiğinde, özgül fiziksel uyarılara yanıt olarak gelişen ürtiker ve çok daha ender olarak anjiyoödem tabloları tanımlanmaktadır. Çoğu kez immünolojik bir yanıtın çok, uyarılara karşı fiziksel bir aşırı duyarlılık söz konusudur. Berlin'de 2004 yılında gerçekleştirilen İkinci Uluslararası Ürtiker Toplantısı'nda, GA2LEN ve EAACI Dermatoloji Seksiyonu tarafından ortaklaşa düzenlenen bir panelin, halen yaygın kabul gören sonuç raporuna göre fiziksel ürtikerler artık kronik ürtiker alt grubunda değerlendirilmemektedir.¹ Son yıllarda ürtikere ana yaklaşım konusunda bazı değişiklikler gündeme gelmiştir. Bunlar aşağıda kısaca belirtilmektedir:^{1,2}

- Ürtiker, anjiyoödem de içine alan genel bir hastalık tanımı olarak kullanılmaktadır.
- Ürtikerde, hastalığın klinik görünüm ve gidişine göre yapılacak ana sınıflamaların akut/ kronik ayrımından ya da etyolojiye yönelik sınıflamalardan daha yararlı olduğu üzerinde durulmaktadır.

Bu yeni yaklaşıma göre ürtiker, spontan (sıradan), fiziksel ve diğerleri olmak üzere üç ana gruba ayrılmıştır. Aşağıda bu yeni sınıflama görülmektedir:¹

- Spontan ürtiker: Altı haftadan kısa ya da uzun süren ürtiker plakları ? Akut ürtiker, kronik ürtiker.
- Fiziksel ürtiker: Kontakt soğuk ürtikeri, geç basınç ürtikeri, kontakt ısı ürtikeri, solar ürtiker, dermografik ürtiker, vibratuar ürtiker / anjiyoödem.
- Diğer ürtikerler: Akuvajenik ürtiker, kolinerjik ürtiker, kontakt ürtiker, egzersizle uyarılan anafilaksi ve ürtiker.

Bu sınıflamada genel olarak, "kontakt" tip fiziksel ürtikerler dışındaki ürtikerlerin ayrı bir grupta incelendiği görülmektedir. Klasik bilgilerimize göre, fiziksel etken ya da ajanın hem temas ettiği bölgelerin, hem de daha uzaktaki yapıların etkilendiği fiziksel ürtiker tabloları (kolinerjik ürtiker, vibratuar anjiyoödem vb.) "refleks" tip fiziksel ürtiker olarak tanımlanmaktadır. Fiziksel uyarıların şiddetli olduğu bazı durumlarda sistemik yakınmalar da gelişebilir.³ Fiziksel ürtikerlerin, genel "ürtiker" içindeki oranı yaklaşık % 35 düzeyindedir.⁴ Bazen aynı hastada birden fazla fiziksel ürtiker birliktelik gösterebilir (geç basınç ürtikeri + kolinerjik ürtiker, soğuk ürtikeri + kolinerjik ürtiker, soğuk ürtikeri + kolinerjik ürtiker + semptomatik dermografizm vb.).³ Anamnez ve klinik muayene ile yeterince değerlendirilmeden, kronik idyopatik ürtiker tanısı konularak izlenen ve çoğu kez gereksiz yere ayrıntılı laboratuvar araştırmaları yaptırılan bazı olgulardaki yakınmaların, gerçekte semptomatik dermografizm, basınç ürtikeri ya da kolinerjik ürtikere bağlı olduğu bilinmektedir.

Yazının bundan sonraki bölümlerinde fiziksel ürtiker tabloları, son verilerin ışığında gözden geçirilecek; klasik kitaplarda hala fiziksel bir ürtiker olarak değerlendirilmeleri nedeniyle, kolinerjik ürtiker ve akuvajenik ürtiker üzerinde de durulacaktır.

Soğuk Ürtikeri

Fiziksel ürtikerlerin %5-33'ünü oluşturan soğuk ürtikeri, soğuk madde veya cisimlerle teması, ya da soğuk havayla, soğuk ortamla karşılaşmayı izleyerek gelişen bir ürtiker tablosudur.⁵ Hastaların büyük bölümü (% 90'ından fazlası) edinsel idyopatik çabuk tip soğuk kontakt ürtikerli bireylerdir. Primer edinsel ya da esansiyel olarak tanımlanan bu tabloda, tipik olarak soğukla (soğuk hava, yağmur, rüzgar vb.) karşılaşmayı izleyen kaşıntı, kızarıklık ve ürtiker plakları gelişir. Ağır olgularda, baş ağrısı, hişirtılı solunum, görme bozuklukları, bilinç kaybı ve anjiyoödem eşlik ettiği bir anafilaktik şok tablosu ortaya çıkabilir. Bu tip hastalardaki bulgular genellikle birkaç yıl içinde kendiliğinden gerilemektedir.³

Soğuk ürtikerinin ayrıca, ailesel ve sekonder formlarının yanı sıra; soğukla indüklenen kolinerjik ürtiker, geç soğuk ürtikeri gibi ender görülen alt grupları bulunmaktadır. Bazı ağır olgularda, özellikle soğuk deniz ve havuza girilmesine bağlı olarak ölümler bildirilmiştir.

Soğuk refleks ürtikeri olarak adlandırılan klinik tabloda ise, buz testi genellikle negatif sonuç verir; ancak hasta soğuk bir ortamda bekletildiğinde ürtiker plakları gelişmektedir.⁶ Ailesel soğuk ürtikeri, ender görülen, ateş, artıralji, lökositoz ve akut faz reaktanlarının yükselmesiyle kendini gösteren bir hastalıktır. Antihistaminiklere oldukça az yanıt verir.

Sekonder edinsel soğuk ürtikerinde ise, altta yatan kronik lenfositik lösemi, benign ya da malign lenforetiküler proliferatif hastalıklar gibi hematolojik hastalıkların varlığı söz konusudur. Sekonder edinsel soğuk ürtikerin infeksiyöz mononükleozis başta olmak üzere akut viral infeksiyonlar, borrelyozis, serum hastalığı, streptokoksik üst solunum yolu infeksiyonları, mikoplazma infeksiyonları, sifiliz, H. pylori, HIV, immünizasyonlar ve arı sokması sonrasında geliştiğine, penisilin, griseofulvin ve oral kontraseptiflerin de tetikleyici faktörler arasında yer aldığına dair veriler vardır.^{3,6,7} Histopatolojik ve klinik görünüm, kriyoglobülinlerin rol oynadığı lökositoklastik vaskülit ile uyumludur.^{3,6}

Soğuk ürtikerinde tanı, ön kol fleksör yüzüne bir buz küpünün 20 dakika tutulup, buz uzaklaştırıldıktan sonra 10 dakika süreyle bölgenin ürtiker plağı gelişimi yönünden değerlendirilmesine dayanır. Hastanın yakınmaları ve bulguları tipik, ancak buz testi negatifse, el ve bilek bölgesi 10°C'lik suya batırılıp, 10 dakika süreyle beklenir. Ailesel ya da refleks soğuk ürtikerinde ise, hastanın soğuk bir odada en az 30 dakika bekletilmesiyle ürtiker plaklarının gelişimi gözlemlenebilir.^{3,6}

Soğuk ürtikerli hastalar, sıcak ortamdan soğuğa birden geçmemeleri, soğuk havuz ya da denizde yüzmeleri konusunda uyarılmalıdır. Bu tip olgulara cerrahi girişim gerektiğinde, ameliyathanenin ve verilecek intravenöz sıvıların soğuk olmaması da önem taşır. Primer edinsel soğuk ürtikeri, uzun etkili antihistaminiklere iyi yanıt verir. Siproheptadin, ketotifen ve montelukast kullanımından yarar gören olgular da vardır.⁸ Dirençli durumlarda oral siklosporin ya da anti-IgE denenebilir.^{9,10} Benzatin penisilin ya da oral doksisisiklin kullanımıyla düzelen olgular bildirilmiştir.⁵ Son yıllarda ikinci kuşak antihistaminiklerle, anti-lökotrien ajanların birlikte kullanımının iyi sonuçlar verdiğine ilişkin çalışmalar sunulmaktadır.¹¹ Soğuk ürtikeri tedavisinde sistemik steroidlerin belirgin bir etkisi yoktur. Her gün, günde en az bir kez "challenge" yapılarak soğuk toleransı geliştirilebildiği bildirilmiştir.⁶

Basınç Ürtikeri

Basınç ürtikeri, vücudun basınçla karşılaşan bölgelerinde, sert bir yere yaslanma, omuzda ağır bir çanta taşıma, dar giysi ya da ayakkabı giyme gibi günlük etkinlikler sonrasında ortaya çıkan bir fiziksel ürtikerdir. Bu başlık altında hemen her zaman, geç basınç ürtikeri incelenmektedir. Ancak, hastalığın çok ender görülen erken bir tipi de vardır ve dakikalar içinde gelişir. Klinik tablo dermografik ürtikerle karışabilir, diğer ürtiker tipleriyle birliktelik gösterebilir ve antihistaminiklere iyi yanıt verir. Literatürde, hipereozinofilik sendromlu olgularda erken basınç ürtikeri gelişebildiği bildirilmiştir.^{12,13} Halen patogenezi bilinmemektedir.

Geç basınç ürtikeri ise, fiziksel ürtikerler içinde sık görülen, her yaştaki erişkinde, deriye basınç uygulanmasını izleyen 2–6 saat içinde ortaya çıkan ve 24–48 saat süren, kaşıntının yanı sıra, ağrı ve yanma yakınmalarının belirgin olduğu ürtiker plaklarıyla kendini gösteren bir hastalıktır. Kırıklık, halsizlik, artralji gibi semptomlar gelişebilir. Çoğu kez kronik idyopatik ürtiker ile birlikteliği söz konusudur. Kronik idyopatik ürtikerli olguların ise %37'sinde geç basınç ürtikeri varlığı saptanmıştır.¹⁴ Hastalık, özellikle ellerini yoğun olarak kullanan otomobil tamircisi, inşaat işçisi gibi işçilerde önemli sorunlar yaratmaktadır. Bir olguda, cinsel ilişki sonrasında penil ödeme bağlı olarak, üriner akım obstrüksiyonu geliştiği bildirilmiştir.¹⁵ Bazen nötrofili ve sedimantasyon artışı gözlemlenebilir.³ Etkilenen deri bölgesinde yoğun eozinofil ve CD4+ fenotipi taşıyan dermal T lenfosit birikimi gibi spesifik histopatolojik bulguların gözlenmesi, olayın bir geç faz reaksiyonu niteliğinde, ağır bir inflamatuvar yanıt olduğunu ortaya koymaktadır.^{3,6}

Tanı, yaklaşık yedi kiloluk ağırlığın, bir kuşakla omuz bölgesine asılıp 15 dakika beklenmesi ve ağırlık uzaklaştırıldıktan 2–6 saat sonra, uygulama bölgesinde ürtiker plağı gelişiminin gözlenmesiyle konur. Uygulama bölgesinde ağrı ve yaygın eritem klinik tabloya çoğu kez eşlik eder.^{3,6}

Geç basınç ürtikeri kronik bir hastalık olup, genelde tedavilere dirençlidir. Antihistaminiklere iyi yanıt vermez. Yüksek doz ve uzun süre oral kortikosteroid kullanımı oldukça etkilidir, ancak yan etkiler nedeniyle bu yaklaşım uygun değildir. Soğuk ürtikerinde olduğu gibi, uzun etkili antihistaminiklerle, anti-lökotrien ajanların birlikte kullanımının iyi sonuç verdiği belirtilmektedir.^{16,17} Ancak, kliniğimizde izlediğimiz geç basınç ürtikeri ve kronik idyopatik ürtiker birlikteliği olan bir hastada bu tedavi yaklaşımının başarılı olmadığını gözlemledik. Ayrıca, tedavide indometazin, kolşisin, pentoksifilin gibi bir dizi ajan denenmiş, ancak pek etkili bulunmamıştır. Dapsonun yararlı olduğuna ilişkin veriler vardır. İki olguda sülfasalazin etkili bulunmuştur.¹⁸ Siklosporin konusunda ise yeni çalışmalar yapılmasına gerek vardır.^{3,6} Yukarıda belirttiğimiz ve antihistaminik / lökotrien kombinasyonuna yanıt vermeyen olguda, bir ay süreyle 4 mg/kg/gün dozunda verilen oral siklosporinle kronik idyopatik ürtiker lezyonlarının hemen hemen ortadan kalktığını, ancak geç basınç ürtikerine ait yakınmaların aynı biçimde sürdüğünü gözlemledik. Son olarak, güçlü topikal steroidlerin kısa süreli tedavide etkili olduğu bildirilmiştir.¹⁹

Isı (Sıcak) Ürtikeri

Bu hastalığın yaygın formu, kolinerjik ürtiker olarak değerlendirildiği için, sıcak ürtikeri ya da ısı ürtikeri denildiğinde, lokal ısı ürtikeri veya kontakt ısı ürtikeri anlaşılmalıdır.^{3,6,20} Hastaların, sıcakla temas eden deri bölgelerinde kaşıntı, ürtiker ve bazen anjiyoödem gelişir. Bazı olgularda ise, soğuk ürtikerinde de görülebildiği gibi, sıcak bir besin ya da içecek alımı sonrasında dudaklarda ve ağızda şişlik olduğu saptanmıştır. Isı ürtikerinde baş dönmesi, bitkinlik, baş ağrısı, bulantı ve karın ağrısı gibi sistemik semptomların gelişme olasılığı

da vardır.³ Yaklaşık 43–44°C'de sıcak su içeren test tüpünün, 4–5 dakika süreyle deriye uygulanıp uzaklaştırılmasını izleyen dakikalar içinde, uygulama bölgesinde ürtiker plağı gelişimiyle kesin tanı konulmaktadır. Etyopatogenezi belirsiz olmakla birlikte, kutanöz mast hücre degranülasyonu ve histamin salınımının, semptomların gelişiminde temel mekanizma olduğu belirtilen bu hastalığın ailesel, geç tip bir formu da bildirilmiştir.²⁰ Çoğu olguda kronik nitelikte olan kontakt ısı ürtikeri, antihistaminiklere orta düzeyde yanıt verir ve tolerans geliştirilebildiğine ilişkin olgu sunumları vardır. Ancak, desensitizasyon girişimleri sistemik reaksiyon riski taşır.^{21,22}

Solar Ürtiker

Solar ürtiker, oldukça ender görülen bir tablodur. Güneş ışığı ile karşılaşan yüz, boyun ve kollar gibi bölgelerde birkaç dakika içinde kızarıklık, yanma ve kaşıntılı ürtiker plakları gelişir. Ağır olgularda baş ağrısı, bitkinlik, çarpıntı ve bayılma gibi sistemik semptomlar ortaya çıkabilir. Semptomlar genellikle bir saat içinde geriler. Yinelenen karşılaşmaların bir ölçüde tolerans oluşturabileceği belirtilse de, genellikle spontan bir iyileşme görülmemektedir. Tanıda, hasta çeşitli dalga boylarındaki ışınlarla karşılaştırılır. Bu amaçla doğal güneş ışığından ve slayt projektör lambasından yararlanılabilmektedir.^{3,6}

Ayrırcı tanıda öncelikle güneşle karşılaşmayı izleyen saatler içinde gelişen ve günlerce sürebilen polimorf ışık döküntüsü, lupus eritematozus ve eritropoietik porfiria düşünülmelidir. Solar ürtiker patogenezi üzerine pek çok çalışma yapılmıştır. Işıkla karşılaşan deri bölgelerindeki venöz kanda histamin düzeylerinin yüksek bulunması ve antihistaminiklerin klinik tablodaki semptomatik etkinliği, deri mast hücrelerinin patogenezdaki önemini ortaya koymaktadır. Duyarlı hastalarda ışınların etkisiyle fotoallerjenlerin üretildiği üzerinde durulmuştur.^{3,6,23}

Tedavinin ilk aşamasını güneş ışınlarından korunma ve yararı tartışmalı da olsa günörtülerinin kullanılması oluşturur. İkinci kuşak antihistaminikler semptomatik tedavide etkilidir. Antimalaryal ilaçlar, oral beta-karoten ve oral steroidler pek etkili bulunmamıştır. Fototerapi ile uzun süren tolerans dönemleri oluşturulabilir, ayrıca plazmaferez ve fotoferez yapılabilir.^{8,24,25}

Dermografik Ürtiker (Semptomatik Dermografizm)

Deri künt bir cisimle çizildiğinde, genellikle beş dakika içinde, çizgisel bir ürtiker oluşumu, dermografizm olarak tanımlanmaktadır. Basit dermografizm tablosu, sağlıklı insanların %1.5–5'inde ortaya çıkmakta, çocuklarda ise %24 oranında saptanabilmektedir.^{26,25} Ancak bu olgularda herhangi bir yakınma ve tedavi gereksinimi yoktur. Burada üzerinde duracağımız konu ise, hafif bir sürtünme, kaşıma ya da temas sonrasında bile hemen başlayıp, 5–10 dakika içinde en üst düzeye ulaşan ve 30–60 dakika sürebilen, şiddetli kaşıntı ve yanmanın eşlik ettiği bir klinik tablo olan semptomatik dermografizmdir. Hastaların yaşam kalitelerini ileri derecede düşüren ve ortalama beş yıl süren, kimi olgularda 10 yılı aşan bu hastalığın etyopatogenezi çok az bilinmektedir.³ Derinin çizilmesiyle uyarılan ve tanımlanamayan bir antijene karşı, spesifik IgE ile duyarlanmış mast hücrelerinin reaksiyon verdiği öne sürülmüştür.²⁸

Semptomatik dermografizmin skabies, ilaç reaksiyonları, tiroid hastalıkları, diabetes mellitus, menopoza, çeşitli infeksiyöz hastalıklar ve psikişik etmenlerle tetiklendiğine ilişkin veriler vardır. Yaptığımız bir çalışmada, yakınmaları ortalama 21 aydır süren, semptomatik dermografizimli 40 olgunun 12'sinde (%30), psikişik faktörlerin ve stresli

yaşamsal olayların rol oynadığını; ayrıca, geçirilen ilaç döküntüleri ve skabiesin de tetikleyici olabileceğini belirledik.²⁶ Bu nedenle, semptomatik dermatografizm klinik tablosuyla başvuran hastaların, psişik etmenler, diyabet, hipertiroidi, hipotiroidi, sistemik hastalıklar, geçirilmiş ilaç reaksiyonları, skabies ve menoz yönünden araştırılması ve yine dikkatle sorgulanıp muayene edilerek, kronik idyopatik ürtiker gibi değerlendirilmemesi önemlidir. Her ne kadar, tetikleyici ya da tetikleyici olduğu düşünölen etmenlerin bulunup ortadan kaldırılması veya kontrol altına alınması (skabies ve ilaçlarla tetiklenen olgular dışında), semptomatik dermatografizimin gidişinde çoğu kez etkili olmasa da hem alta yatan patolojilerin belirlenebilmesi, hem da hasta memnuniyetinin ve hastanın hastalığını daha kolay kabullenip, tedavi yaklaşımlarına uyum göstermesi açısından değer taşır. Semptomatik dermatografizimli olgular uzun etkili antihistaminiklere iyi yanıt verirler. Gerekirse bu ilaçların dozları yükseltilir ve tedavinin aylarca sürmesi gerekebilir.

Vibratuar Anjiyoödem

Çok ender görölen bir refleks fiziksel ürtiker olarak tanımlanan vibratuar anjiyoödem, lokal vibrasyon uyarılarına bağılı olarak gelişen kızarıklık, kaşıntı ve şişmeyle kendini gösterir.³ Hastalık edinsel niteliktedir, ancak otozomal dominant geçişli ailesel formu da bildirilmiştir. Bu genetik tablo genellikle, bebeklik döneminde havlu ile silme sonrasında lezyonların gelişmesiyle tanınır. Yürüme, koşma gibi etkinliklerle tetiklenebilir. Ancak ailesel vibratuar anjiyoödemde hastalık benign niteliktedir, mukozal ve laringeal tutulum bildirilmemiştir.^{29,30} Çim biçme makinesi, matkap ya da hava tabancası gibi aletlerin kullanımı, motorsiklete binme, spor yapma, hatta alkışlama gibi günlük etkinlikler sırasında, genellikle bu etkinlikleri izleyen 10 dakika içinde vibratuar anjiyoödem gelişir ve birkaç saat sürebilir. Baş ağrısı, yaygın eritem, flaşing, dispne ve nefes darlığı gelişen olgular bildirilmiştir.^{3,6,20}

Tanı için çeşitli yöntemler önerilmiştir. En kullanışlı olanı, hastanın kolunu, masa gibi düz bir zemine koyduktan sonra, bir elektrikli karıştırıcının gövdesinin, beş dakika süreyle deriye temas ettirilmesidir. Uygulama bölgesi, pruritik eritem ve ödem gelişimi yönünden 5–6 saat gözlenir.²⁰ Hastalığın dermatografik ürtiker ve geç basınç ürtikerinden ayrımı yapılmalıdır.

Patogenezi bilinmeyen, histopatolojik incelemelerde tipik bir bulgu saptanmayan bu hastalığın tedavisindeki temel yaklaşım vibratuar uyarılardan kaçınmadır. Tedavide ikinci kuşak antihistaminiklerin kullanımıyla iyi sonuçlar alınmıştır. Günlük ve daha sonra haftalık "challenge" uygulamalarıyla tolerans geliştiğine ve desensitizasyon sağlanabildiğine ilişkin bir olgu sunumu vardır.³¹ Ancak daha sonra yapılan bir "challenge" işleminde tolerans gelişimi gözlenmemiştir.³²

Akuvajenik Ürtiker

Akuvajenik ürtiker oldukça ender görölen bir fiziksel ürtikerdir. Musluk suyu, deniz suyu ya da yağmur suyu ile temas eden deri bölgelerinde, küçük, punktat, perifolliküler ürtiker papülleri gelişimi söz konusudur. Suyun ısıyla lezyon gelişimi arasında bağlantı yoktur. Klinik görünüm kolinerjik ürtikere benzer, ancak burada su kaynağıyla doğrudan temas gereklidir.^{3,20} Sistemik semptomlar çok ender görülür. Hastalık gençlerde sıklıkla HIV ve hepatit C virüs enfeksiyonuyla birliktelik gösteren bir olgu sunulmuştur.³³

Hastalığın patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Hastalarda, vazelinle korunan deri bölgesinin ıslatılması sonrasında akuvajenik ürtiker gelişmediğinin gözlenmesi ilginç bir bulgudur. Hastalık çoğu kez antihistaminiklere

iyi yanıt vermektedir. Sebumla etkileşime giren suyun, mast hücrelerini doğrudan granüle edebilecek bir maddenin ortaya çıkmasına neden olduğunu öne sürenler olduğu gibi; suyun doğrudan etken olmadığı, epidermisteki bir antijenin suda çözünerek dermal mast hücrelerine doğru ulaştığı görüşünde olanlar da vardır.²⁰

Tanı, 35°C'lik su ile ıslatılmış kompresin 30 dakika süreyle gövdeye uygulanması ile konur. Suyun yaklaşık vücut sıcaklığında olması, soğuk ürtikeri ya da lokal ısı ürtikeri olasılığını ortadan kaldırır. Akuvajenik ürtiker genellikle, beş yıldan kısa bir süre içinde iyileşir. Tedavide antihistaminikler etkili bulunmuştur. Dirençli olgularda UVB, PUVA ve stanazolol kullanılabilir.^{3,6}

Kolinerjik Ürtiker

Fiziksel ürtikerli olguların yaklaşık %30'unu oluşturan kolinerjik ürtiker, genellikle 20'li ve 30'lu yaşlarda başlayan, yaklaşık 2-3 yıl süren, insanların %12-15'inin yaşamlarının bir döneminde, hafif de olsa ortaya çıkabilen bir hastalıktır.^{6,20} Sıcak banyo, egzersiz, soğuk ortamdaki ısıya geçiş, heyecanlanma, cinsel ilişki, gustatuar uyarı gibi vücut ısısını arttıran etmenlerle kaşıntılı, yaygın, eritematöz ve simetrik bir döküntünün ortaya çıkışı tipiktir. Döküntü, genellikle uyarıcı etkinliğin sonlanması izleyen 10 dakika içinde ortaya çıkar, öncesinde kaşıntı, yanma, sıcaklık duyumu gibi semptomlar vardır ve 30 dakika içinde sonlanır.³ Punktat eritematöz maküllerden, yaygın eritem ve çapları 2.5 cm'e varan ürtiker plaklarına dek değişen görünümde lezyonlar bazen aynı gün içinde birkaç kez gelişebilir. Bazı hastalarda baş dönmesi, bulantı, karın ağrısı, hisli solunum, anjiyoödem ve anafilaksi semptomlarının ortaya çıkabildiği saptanmıştır. Zaman içinde yavaş yavaş klinik tabloda gerileme olabilir de, kolinerjik ürtiker genelde kronik bir hastalıktır. Olguların yaklaşık 1/3'ünde semptomlar 10 yıldan uzun sürmekte, ortalama yedi buçuk yıllık bir hastalık süresinden söz edilmektedir.^{34,35}

Aşağıdaki ender görülen, ancak önemli klinik antiteler, kolinerjik ürtikerin alt grupları olarak tanımlanmaktadır.^{3,6} Yeni sınıflamada farklı bir grupta incelense de, kolinerjik ürtikerle bağlantılı olduğu düşünülen anafilaksi tabloları da bu grupların içine alınmıştır.¹

1. Kolinerjik pruritus
2. Persistan kolinerjik eritem
3. Ailesel kolinerjik ürtiker
4. Egzersizle uyarılan anafilaksi
5. Besine bağlı, egzersizle uyarılan anafilaksi

Kolinerjik ürtikerde, hastaların 10-15 dakika süreyle 40-41°C'lik su içeren banyo küvetinde tutulmaları, ya da egzersiz sonrasında ürtikeryal lezyonların gelişmesi tanısaldır. Geçmişte intradermal metakolin injeksiyonu ile lokal ürtiker oluşumunun tanısaldığını belirten yayınlar olmasına karşın, kolinerjik ürtikerli hastaların ancak 1/3'ünde adı geçen testin pozitif bulunması, bu konudaki görüşü değiştirmiştir.^{6,20}

Patogeneizde, sempatik otonomik inervasyonda rol oynayan asetilkolinin önemi üzerinde durulmaktadır. Hastaların kendi terlerine allerjik oldukları yönündeki veriler tartışmalı olmakla birlikte, 2005 tarihli yeni bir araştırmada, kolinerjik ürtikerli 17 olgunun 11'inde, otolog ter deri testi pozitif bulunmuştur.³⁶

Kolinerjik ürtikerde, diğer fiziksel ürtiker tablolarında olduğu gibi bilinen tetikleyici ve uyaranlardan kaçınma tedavinin ilk basamağını oluşturur. Ataklardan sonra tolerans gelişimleri gözlenmiştir, ancak bunlar kısa sürelidir ve tedavinin yönlendirilmesinde pek etkili değildir. Günlük 100–200 mg hidrokizinin kolinerjik ürtikerde etkili olduğu gösterilmiştir. Bu ajanın kolinerjik ürtikerli olgularda diğer antihistaminiklerden daha etkili olduğuna inanılmaktadır, ancak karşılaştırmalı çalışmalar yoktur. Bugün için ikinci kuşak antihistaminiklerin uzun süre kullanımı en uygun yaklaşım olarak görünmektedir. Bazı kolinerjik ürtikerli olguların kanlarında proteaz inhibitörlerinin düzeyi yüksek bulunmuş ve danazol kullanımıyla iyi sonuçlar alınmıştır.³⁷

Kaynaklar

1. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W ve ark. EAACI / GA2LEN / EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006; 61: 316–320.
2. Grattan CEH. The urticaria spectrum: recognition of clinical patterns can help management. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 217–221.
3. Lawlor EF. The physical urticarias. *Allergic Skin Disease'de*. Eds. Leung DYM, Greaves MW. New York, Marcel Dekker, 2000; 195–211.
4. Grattan C, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 46: 645–657.
5. Raap U. Successful treatment of cold urticaria with a single intramuscular injection of tardocilin. 2nd International Consensus Meeting on Urticaria [CD ROM]. Berlin, Germany, 2004.
6. Greaves MW. Urticaria and angioedema. *Allergic Skin Disease'de*. Eds. Leung DYM, Greaves MW. New York, Marcel Dekker, 2000; 171–193.
7. Kontou-Fili K, Borici-Mazi R, Kapp A ve ark. Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines. An EAACI position paper. *Allergy* 1997; 52: 504–513.
8. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W ve ark. EAACI / GA2LEN / EDF guideline: management of urticaria. *Allergy* 2006; 61: 321–331.
9. Boyce JA. Successful treatment of cold-induced urticaria / anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1415–1418.
10. Marsland AM, Beck MH. Cold urticaria responding to systemic ciclosporin. *Br J Dermatol* 2003; 149: 214–215.
11. Bonadonna P, Lombardi C, Senna G ve ark. Treatment of acquired cold urticaria with cetirizine and zafirlukast in combination. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 714–716.
12. Lawlor F, Kobza-Black A, Greaves MW. Immediate pressure urticaria—a distinct disorder. *Clin Exp Dermatol* 1991; 16: 155–157.
13. Parilo JE, Lawley TJ, Frank MM ve ark. Immunologic reactivity in the hypereosinophilic syndrome. *J Clin Immunol* 1979; 64: 3–12.
14. Barlow RJ, Warburton F, Watson K ve ark. Diagnosis and incidence of delayed pressure urticaria in patients with chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 954–958.
15. Poon E, Kodza-Black A. Delayed pressure urticaria causing obstruction of urinary flow. *Acta Derm Venereol* 1998; 78: 394.
16. Nettis E, Pannofino A, Cavallo E ve ark. Efficacy of montelukast, in combination with loratadine, in the treatment of delayed pressure urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 212–213.
17. Nettis E, Colanardi MC, Soccio AL ve ark. Desloratadine in combination with montelukast suppresses the dermatographometer challenge test papule, and is effective in the treatment of delayed pressure urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 2006; 155: 1279–1282.
18. Engler RJM, Squire E, Benson P. Chronic sulfasalazine therapy in the treatment of delayed pressure urticaria and angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74: 155–159.
19. Vena GA, Cassano N, D'Argento V, Milani M. Clobetasol propionate 0.05% in a novel foam formulation is safe and effective in the short-term treatment of patients with delayed pressure urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2006; 154: 353–356.
20. Dice JP. Physical urticaria. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004; 24: 225–246.
21. Leigh IM, Ramsey CA. Localised heat urticaria treated by inducing tolerance to heat. *Br J Dermatol* 1975; 92: 191–194.
22. Daman L, Lieberman P, Ganier M ve ark. Localised heat urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 61: 273–278.
23. Hawk JLM, Eady RAJ, Challoner AVJ ve ark. Elevated blood histamine levels and mast cell degranulation in solar urticaria. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 9: 183–186.
24. Pont M, Delaporte E, Bonnevalle A ve ark. Solar urticaria: pre-PUVA UVA desensitization. *Ann Dermatol Venereol* 2000; 127: 296–299.
25. Mang R, Stege H, Budde MA ve ark. Successful treatment of solar urticaria by extracorporeal photochemotherapy (photopheresis)—a case report. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002; 18: 196–198.

26. Taşkan O, Harmaneri Y. Evaluation of patients with symptomatic dermographism. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 58–62.
27. Martorell A, Sanz J, Ortiz M ve ark. Prevalance of dermographism in children. *J Invest Allergy Clin Immunol* 2000; 10: 166–169.
28. Kobza-Black A, Champion RH. Urticaria. *Textbook of Dermatology'de*. Eds. Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM. 6. Baskı. London, Blackwell Science, 1998; 2128–2129.
29. Metzger WJ, Kaplan AP, Beaven MA. Hereditary vibratory angioedema: confirmation of histamine release in a type of physical hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1976; 57: 605–608.
30. Patterson R, Mellies CJ, Blankenship ML ve ark. Vibratory angioedema: a hereditary type of physical hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1972; 50: 184–188.
31. Ting S, Reimann BEF, Rauls DO ve ark. Nonfamilial, vibration-induced angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 546–551.
32. Lawlor F, Black AK, Breathnach AS ve ark. Vibratory angioedema: lesion induction, clinical features, laboratory and ultrastructural findings and response to therapy. *Br J Dermatol* 1989; 120: 93–99.
33. Fearfield LA, Gazzard B, Bunker CB. Aquagenic urticaria and human immunodeficiency virus infection: treatment with stanazolol. *Br J Dermatol* 1997; 137: 620–622.
34. Hirschmann JV, Lawlor F, English JS ve ark. Cholinergic urticaria: a clinical and histological study. *Arch Dermatol* 1987; 123: 462–467.
35. Sibbald RG. Physical urticaria. *Dermatol Clin* 1984; 3: 57–69.
36. Fukunaga A, Bito T, Tsuru K ve ark. Responsiveness to autologous sweat and serum in cholinergic urticaria classifies its clinical subtypes. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 397–402.
37. Wong E, Eftekhari N, Greaves MW ve ark. Beneficial effects of danazol on symptoms and laboratory changes of cholinergic urticaria. *Br J Dermatol* 1987; 116: 553–556.

ÜRETRAL AKINTILARDA ALGORİTMİK TANI VE TEDAVİ

Server Serdaroğlu

Etyoloji

Erkeklerdeki genital akıntılar karşımıza üretrit tablosu ile çıkmaktadır. Bu durum cinsel ilişkiden birkaç gün ya da birkaç hafta sonra ortaya çıkan genellikle dizüri ile birlikte olan, pürülan ya da müköpürülan bir akıntıyı tanımlamak için kullanılmaktadır. Daha nadiren ise hematüri ve pollaküri de ortaya çıkabilir.¹

Üretrit genç erkeklerde, cinsel yolla bulaşan ve sık görülen hastalıklardan biridir. En sık iki üretrit sebebi *Neisseria gonorrhoeae* ve *Chlamydia trachomatis*'tir.² Bununla beraber, üretrit gonokokların neden olduğu üretrit ile gonokok olmayan diğer etkenlerin neden olduğu üretrit şeklinde sınıflandırılır.^{2,3}

Gonore ismi üretritin anormal semen akışı ile ilişkili olduğunu düşünen Galen tarafından verilmiştir. Kelime, gonos (tohum) ve rhoea (akış) kelimelerinin kombinasyonlarından oluşur. Amerika'da 1960 ve 1970'lerin başlarında gonore insidansı dramatik olarak artmıştır. Bu dönemdeki olgu sayısı bir milyon kadar rapor edilmiştir. 1980'lerde bu sayı 700.000 olacak şekilde bir düşüş göstermiş, 2000 yılında da toplam olgu sayısı 400.000'e düşmüştür.⁴

İnfeksiyonun geçmişteki bu hızlı artışı yavaşlamış, ancak 1997 yılıyla hızlanmıştır. Hastalık hemen daima cinsel ilişki ile bulaşır, ancak bazen doğumda yenidoğanlar da infekte olabilir. Her yaşta görülmekle birlikte 15–35 yaşlar arasında en siktir. *N. Gonorrhoeae*, tipik bir morfolojisi olan, Gram negatif diplokoktur. Çeşitli koloni tipleri bulunan *N. gonorrhoeae*'nin sadece Tip 1 ve Tip 2'si insanda enfeksiyona neden olur. Virülans faktörü olan pilinin, yapısı tam olarak anlaşılammışsa da, mukozal membranlara adezyonu sağladığı ve fagositozu önlediği bilinmektedir. Diğer virülans faktörleri ise kapsül yapısı, serumun immün bakterisidal etkisine olan rezistansı ve diğer fırsatçı mikroorganizmaların varlığında bile yaşayabilmesidir.⁴

Chlamydia trachomatis akut nongonokoksik üretritlerin en sık etkenidir.³ Küçük bir kısmında ise *Trichomonas vaginalis*, *Ureoplasma urealyticum* ve *Mycoplasma genitalium* etkendir.² 1990'lı yıllarda PCR yöntemi ile *Mycoplasma genitalium*'un saptanması mümkün olmuş ve yapılan birçok çalışmada bu etkenin de nongonokoksik üretrite neden olduğu gösterilmiştir. Bununla beraber *U. urealyticum* da nongonokoksik üretrit ile ilişkilidir. Ancak sağlıklı, cinsel aktif kişilerde de bu mikroorganizmanın bulunması, üretrit etkeni olarak saptanmasını güçleştirir.^{3,5} *C. trachomatis*'in nongonokoksik üretritli erkeklerdeki prevalansı % 50 oranındayken, *M. genitalium* ve *U. urealyticum*'un prevalansı sırasıyla % 13 ve % 16'dır. *T. vaginalis* de nadiren erkeklerde üretrit nedeni olabilir. Bunlara ek olarak herpes simpleks virüsün ve adenovirüsün de nongonokoksik üretrit sebepleri arasında oldukları düşünülmektedir. *M. hominis* de nongonokoksik üretrit etkenleri arasında sayılmakla beraber son yıllarda yapılan çalışmalarda bu etkenin nongonokoksik üretrit yaptığına dair kesin kanıt bulunmadığı belirtilmektedir.^{1,3}

Erkek Üretritinde Tanısal Yaklaşım

1. Klinik bulgu
2. Üretrit tanısı (üretral akıntı, üretra kazıntısı ve idrar sedimentinde lökositlerin saptanması)
3. Üretritin ayırımı
 - Gonokoksik üretrit
 - Nongonokoksik üretrit¹

Klinik

İnfekte eden mikroorganizmalar üretranın ön bölgesinde kolonize olarak üretral akıntı, dizüri, sık idrara çıkma ve idrar kaçırma gibi klasik üretrit semptomlarına neden olurlar. Bazen gergin inguinal lenfadenopati de gelişebilir.² Üretral akıntının özelliği bazı farklılıklar gösterse de etyoloji konusunda belirgin bir fikir veremez. Her ne kadar gonorede akıntının çok miktarda ve pürülan, buna karşın nongonokoksik üretritde daha sıklıkla az miktarda ve mukoid olabildiği biliniyorsa da bu tanı açısından pek anlamlı değildir.¹ Gonokoksik üretritli hastalar nongonokoksik üretritli hastalara göre daha semptomatiktirler. Ancak gonokoksik üretritli hastaların %10 kadarı da asemptomatiktir.² Erkeklerin yaklaşık %25 kadarında infekte kişiyle sadece tek cinsel temas sonrasında bile gonore oluşmaktadır.⁴ Gonokoksik üretritin cinsel temas sonrası 2-5 gün içinde başlayan akut bir klinik başlangıcı vardır.² Gonokokal üretritli erkeklerin % 85 kadarında tablo temas sonrası 2 ila 10 gün içinde dizüri ve pürülan akıntidan oluşan şikayetler ile akut olarak seyredir.⁴ İlk semptom sıklıkla az miktarda olan mukopürülan akıntıdır. Üretral akıntı 24 saat içinde yoğun, pürülan ve çok miktarda olur. Genital akıntıyı dizüri takip eder. Gonore enfeksiyonuna %10-40 hastada klamidyal enfeksiyon eşlik eder.² Hastaların %15'inde tablo asemptomatik veya çok az semptomludur. Bu hastalar tedavi görmedikleri için hastalığı topluma yayarlar. Sonuç olarak çok az semptomu olan ya da asemptomatik gonoreli hastaların toplumdaki oranı % 40 kadardır. Tedavi edilmeyen semptomatik üretrit birkaç gün ya da haftada gerilese de sıklıkla epididimit, seminal vezikülit ve prostatit gibi lokal komplikasyonlar gelişebilir.⁴ Gonokoksik üretritin en sık komplikasyonu tek taraflı skrotal ağrı ve ödemle kendini gösteren epididimittir.² Anorektal ya da faringeal gonokok kolonizasyonu nadirdir.⁴

Chlamydia trachomatis %50'den fazla oranla nongonokoksik üretritin en sık sebebidir. İnkübasyon periyodu daha uzundur ve kliniği daha sinsi başlangıçlıdır. Klinik semptomlar temastan sonraki 7-14 gün içinde başlar. Spontan iyileşme mümkündür. Olguların %50'sinden fazlası asemptomatiktir. Bu etken de epididimite neden olabilir.²

Nongonokoksik üretritin %30'dan fazlasında etken C. trachomatis'in dışındaki mikroorganizmalardır. Bu etkenler Ureoplasma urealyticum, Mycoplasma genitalium, Trichomonas vaginalis, Hemofilus türleri ve daha az bir oranda anaerobik bakteriler ile Herpes virüstür.²

Klamidyal üretritte sabah akıntısının belirgin olduğu ve günün diğer saatlerinde fark edilmediği şeklinde özellikler varsa da, bazen akıntı meatusta kuruyarak grimsi bir kabuk oluşur ve akıntı sabahları daha fazla gibi görünebilir. Akıntı ve dizüri gonoreli olguların %71'inde mevcut iken, nongonokoksik üretritli olguların %38'inde gözlenmektedir. Yani gonoreli olguların 1/3'ü ve nongonokoksik üretritli olguların 2/3'ü asemptomatik veya hafif seyirli olduğundan klinik özellikler genelde tanı koydurucu değildir. Bu nedenle öncelikle etkene yönelmeden yapılması gereken üretrit tanısına varabilmektir. Üretrit tanısı için üretral akıntı, üretral kazıntı ya da idrar incelenir.¹

Tanı

Anamnez ve Fizik Muayene

Üretritli genç erkek hastalar dizürü ve üretral akıntı ya da daha silik olan ara ara gelen üretral akıntı şikayetlerinden yakınır. Bazen doktora başvurmanın sebebi cinsel partnerin bilinen ya da şüphelenilen enfeksiyonu olabilir. Her iki partnerin de şüpheli üretrit ve komplikasyonları açısından tüm sistem muayeneleri yapılmalı ve cinsel yolla bulaşan hastalık açısından çok iyi öykü alınmalıdır.² Hasta başvurduğunda semptomları mevcutsa şikayetlerin özellikleri ve süresi sorgulanmalıdır. Üretral akıntı varsa, sürekli mi yoksa aralıklı mı olduğu ve ne kadar süredir olduğu sorulmalıdır. Genital muayene detaylı olarak yapılmalı, farenjit, konjunktivit bulgusu olup olmadığı ve ateş, lenfadenopati, oral mukoza ve deri lezyonları, eklem çevrelerinde şişlik, ağrı, ödem gibi sistemik tutuluma ait bulguların olup olmadığı kontrol edilmelidir. Pubik, inguinal ve perianal bölgeler diğer olası cinsel temasla bulaşan hastalıklar açısından muayene edilmelidir. Inguinal lenfadenopati araştırılmalıdır.²

Laboratuvar Yöntemleri

Tedavi öncesinde üretrit tanısı kesinleştirilmelidir.

Üretrit Tanı Kriterleri

- Mukopürülan ya da pürülan üretral akıntı olması
- Üretral akıntının immersiyon mikroskobu ile incelenmesinde >5 lökosit görülmesi ya da intraselüler diplokok içeren lökositlerin görülmesi
- İlk idrarda lökosit esteraz testinin pozitif olması ya da bir mikroskop alanında >10 lökositin görülmesi

Yukarıdaki kriterlerden bir ya da daha fazlası mevcutsa örnek doğrulama testi için hazırlanır ve hemen tedaviye başlanır. Eğer hiçbir kriter yoksa, tedavi öncesinde tanı testleri ile enfeksiyonun varlığı gösterilmelidir. Enfeksiyonun varlığı gösterilmeden tedavi başlanması önerilmemektedir.²

Üretral akıntı alınmak istendiğinde belirgin bir akıntı yok ise çok ince bir tamponlu çubuk üretranın fossa navikularesine sokulur ve döndürülerek alınan materyal lam üzerine yayılır. Daha sonra lam alevde fikse edilerek 1 dakika süreyle metilen mavisiyle boyanır. Mikroskopta 1000 büyütmede her sahada 4 veya daha fazla lökosit bulunması üretrit varlığını gösterir.¹

Üretrit tanısında idrar sedimenti de incelenebilir. Bunun için hastanın sabah idrarını yapmadan gelmesi veya en az 4 saat süreyle idrarını yapmamış olması gerekmektedir. Alınan idrarın 10–15 ml'si 10 dakika santrifüj edilir. Daha sonra 0.5 ml'si kalana kadar fazlası dökülür ve bu kalan 0.5 ml'lik kısım karıştırılır. İdrar sedimentinde 400 büyütme mikroskopta en az 5 sahanın 2'sinde, en az 20 lökositin bulunması üretrit lehinedir. Ancak üretritin anterior üretrit mi, posterior üretrit mi yoksa prostatite mi bağlı olduğunu anlamak için 3 bardak deneyi önerilmektedir. Bu yöntemde birinci bardağa 20 ml idrar alınır ki bu anterior üretradan gelir. İkinci bardak hemen hemen idrarın tamamını kapsar. Üçüncü bardak ise rezidüel idrardır. Her üç bardaktaki idrarın da bulanık olup olmadığına bakılır. Bulanıklık üretrit için kaba bir fikir verir. Ancak idrardaki presipite fosfatlar da bulanıklık yaratabildiğinden bu kaplara %10'luk asetik asit ilave edilerek bulanıklığın kaybolup kaybolmadığına bakılır. Kaybolmuyor ise üretrit düşünülür. Ayrıca her üç bardaktaki idrar sedimentinin incelenmesi üretrit lokalizasyonu açısından önemli olabilir.¹

Günümüzde N.gonorrhoeae ve Chlamydia trachomatis varlığını kanıtlayan kültür ve kültür olmayan birçok tanı testi mevcuttur. Bu tanı yöntemleri arasında kültür altın standarttır.²

Gonorenin kesin tanısı organizmanın Gram boyama ya da kültürle gösterilmesi ile konur. Pozitif Gram boyamada karakteristik olarak nötrofillerin sitoplazmasında Gram negatif diplokoklar görülür. Kadınlarda Gram boyama ile kesin tanı konulamayıp kültür gerekse de, erkek üretrasından alınan örnekte yapılan Gram boyama tanı koydurucudur. Eksudası olmayan erkeklerde bir pamuklu çubuk ile üretranın birkaç santimetre içinden örnek alınır.⁴ *Neisseria gonorrhoeae*'nin kültürü standart olarak Thayer-Martin besiyerinde yapılır.¹ Günümüzde örneğin elde edilmesi ve taşınması zor olduğundan klamidyada tanısında kültür ilk tanı aracı olarak tercih edilmez. Gonore tanısında da kültür altın standart olmasına rağmen, örneğin saklanması ve transportu zordur. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve ligaz zincir reaksiyonundan (LCR) oluşan DNA testleri, çok duyarlı ve özgüdür. Bu özelliklerinden dolayı erkek üretral ve idrar örneklerinde bir gün altın standart test haline gelebilirler. Eğer hasta başvurur başvurmaz Gram boyama yapılırsa, bu doğru tanı koymada yardımcı olur. Bir mikroskopik alanda >5 lökosit görülmesi üretrit tanısını düşündürür. Gram negatif intraselüler diplokokların görülmesi gonokok infeksiyonunu düşündürür.²

Chlamydia trachomatis için iyi tanı metotları olmasına rağmen tanı genellikle yetersizdir. Klamidyalardan sekret içinde değil de, epitelde bulunduğu dikkate alınmalıdır. Bu nedenle önemli olan materyalin doğru alınmasıdır. Önce mevcut mukus ve eksudalar alandan uzaklaştırılır, daha sonra ise tamponlu bir çubuk veya klamidyada tanısı için özel kalsiyum alginatlı bir tampon ile materyal uygun lokalizasyondan mukozaya yüzeyine sürterek ve döndürülerek alınır.¹ Klamidyada için diğer kültür dışı tanı yöntemleri, enzim immün çalışma yöntemi (EİA) veya direkt floresan antikorları ile klamidyada antikorlarının gösterilmesini kapsar. EİA klamidyada için yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü olan bir test olmasına rağmen gonore tanısında kullanılamaz. Direkt floresan antikorları her iki etken için de çok özgüdür, ancak duyarlılığı düşüktür. DNA prob ve DNA amplifikasyon testleri her iki etken içinde yüksek derecede tanı koyucudur. Bu testlerin en büyük avantajı, hem üretral akıntı örneğinden hem de idrar örneğinden çalışabilmeleridir.² Üriner lökosit esteraz testi üretrit tanısı koyar ancak etken mikroorganizmaları ayıramaz. Bütün tanı yöntemlerinden verim elde edebilmek için dikkat edilmesi gereken en önemli nokta, alınan örneklerin doğru toplanması, muhafaza edilmesi ve transportudur.²

Tedavi

Üretritin erken ve hızlı tedavisi ile üretrit komplikasyonları ve sekellerinin önlenimin yanında, ayrıca HIV yayılmasının da önüne geçilmiş olmaktadır. WHO'ya göre üretrit tedavisinde, hem gonokok hem de klamidyaya etkili antibiyotikler beraber kullanılmalıdır. Gonokokal üretrit tedavisi, günümüzde etkenin birçok antibiyotiğe dirençli hale gelmesinden dolayı zorlaşmıştır. Günümüzde, gonokokal üretrit tedavisini hem etkili hem de ucuz bir şekilde sağlayacak tek bir ilaç bulunmamaktadır. Gonokokal üretrit ilk basamak tedavisinde WHO sefiksime, seftriakson ve spektinomisini önermektedir. Tek dezavantajları pahalı olmalarıdır. Siprofloksasin de önerilmektedir ancak Güney-Güney batı Asya ülkelerinde direnç geliştiğinden kullanımı kısıtlanmıştır. Kanamisin ve tüm kotrimaksazol türevleri Afrika'da etkili ve daha ucuz olduğundan kullanılmaktadır.⁶ Eğer hasta başvurduğunda örnek hemen alınıp Gram boyanabilir ve etken gösterilirse hemen etkene yönelik tedavi başlanmalıdır. Eğer etken tam olarak gösterilemediyse her iki etken için de üretrit tedavi edilmelidir.²

Nongonokoksik Üretrit

- Tek doz oral 1 gr azitromisin
- 7 gün oral doksisisiklin 100 mg BID

Gonokoksik Üretrit

- Tek doz 125 mg IM seftriakson
- Tek doz oral 400 mg sefiksime

- Tek doz oral 1 gr azitromisin
- Tek doz oral 500 mg siprofloksasin
- Tek doz oral 400 mg ofloksasin
- Tek doz oral 250 mg levofloksasin^{2,7}

Rekürren ya da Dirençli Üretrit

- Tek doz oral 2 gr metronidazol ile beraber 7 gün oral 500 mg eritromisin
- 7 gün oral 800 mg eritromisin etilsüksinat²

Gonore için sefalosporin tedavisini verirken eşlik eden klamidyal infeksiyonun da olabileceği düşünülerek 7 gün boyunca 100 mg doksisisiklin verilmelidir. Sefalosporinler gonore tedavisinde yaygın olarak kullanılmalarına rağmen henüz belirgin bir direnç gelişimi gözlenmemiştir. Tek doz azitromisin gonokok ve klamidyal infeksiyonlarını etkin bir şekilde tedavi eder. Bu tedavi oldukça pahalıdır ve gonore tedavisi için FDA onayı alınmamıştır. Gonore için tek doz florokinolon tedavisi klamidyal infeksiyonlar için etkili değildir.

Gonore epidemisinin kontrolü akut hastalık tedavisinden çok başka faktörlere bağlıdır. Halkı cinsel yolla bulaşan hastalıkların belirtileri, korunma yöntemleri açısından eğitmek temel faktördür. Tıbbi personel riskli kişilerdeki tarama ve gonore ile teması olan hastaların detaylı araştırılmasını içeren en etkili tanı yöntemleri açısından uyanık olmalıdırlar. Kondom kullanımı epidemik gonorenin azalmasında etkili olabilir.⁴

Üretrit tedavi edilebilir ancak tedavisiz bırakıldığında üretral striktür, epididimit, artrit ve konjunktivit gibi komplikasyonlara neden olabilir. Üretrite neden olan mikroorganizmalar HIV için de artmış riske neden olurlar. Tedavi edilmeyen cinsel yolla bulaşan hastalıkların bir diğer sonucu da, kadınlara bu hastalıkların geçmesi ile servisit, pelvik inflamatuvar hastalık, infertilite, ektopik gebelik ile perinatal ve neonatal infeksiyonlarının riskinin artmasıdır. Korunmayan erkek hastalarda ayrıca anal ve oral infeksiyon bulaşması da mümkündür. Sağlık personeli üretrit risk faktörleri ve semptomlarını bilmeli ve genç erkek hastalar için en uygun tarama ve tedavi yöntemlerini temin etmelidir. Genç erkek hastaların taraması çok zordur ancak klamidyalı hastaların %50'sinden fazlası ile gonoreli hastaların %10'undan fazlası asemptomatik olduğundan mutlaka yapılmalıdır.²

Kaynaklar

1. Serdaroğlu S, Baransü O. Genital akıntılarda tanı yöntemleri. *Dermatolojide Gelişmeler*'de. Eds. Tüzün Y. İstanbul, Teknografik Matbaacılık, 1991; 181-196.
2. Lindberg CE. Primary care management of sexually transmitted urethritis in adolescent males. *J Am Acad Nurse Pract* 2003; 15: 156-164.
3. Maeda SI, Tamaki M, Kubota Y ve ark. Treatment of men with urethritis negative for *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum* and *Ureaplasma urealyticum*. *Int J Urol* 2007; 14: 422-425.
4. Feingold DS, Mansur CP. Gonorrhoea. *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; 2205-2209.
5. Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: the aetiological agent of urethritis and other sexually transmitted diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 1-11.
6. Crabbe F, Vuylsteke B, Clerck M, Laga M. Cost-effectiveness of management strategies for acute urethritis in the developing world. *Trop Med Int Health* 2000; 5: 640-647.
7. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*'de. 2. Baskı. Berlin, Springer-Verlag, 2000; 245-253.

GENİTAL BÖLGE YARALARINDA ALGORİTMİK TANI

Oktay Avcı

Genital ülserlerde hızlı tanı ve tedavi hem morbiditenin azaltılması, hem de HIV bulaşının engellenmesi açısından önem taşımaktadır.¹ Başta ulkus molle olmak üzere çeşitli nedenlere dayalı genital ülserler HIV bulaşına eğilimi 2–20 kat artmaktadır.² Buna karşın, çeşitli genital ülserlerde klinik olarak tanı koymak zor olup, çalışmalar deneyimli hekimlerin de klinik tanıda zorlandıklarını göstermektedir.³ Genital ülserlerle seyreden başlıca hastalıklar ve etkenleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

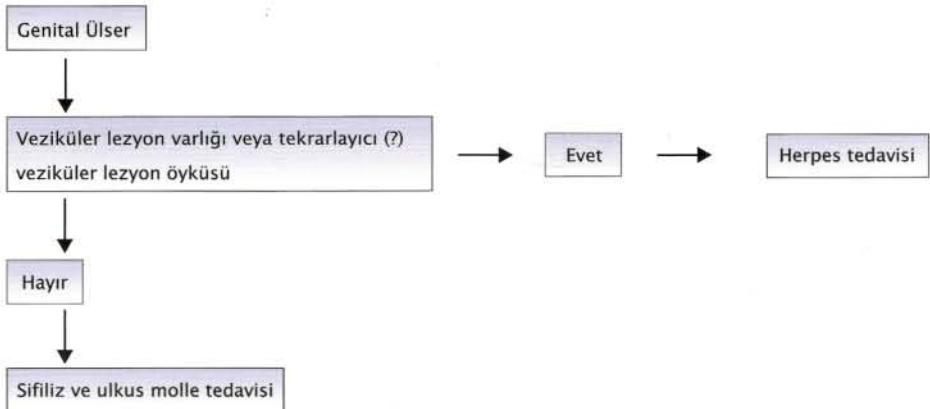
Tablo 1. Genital Ülserlerle Seyreden Hastalıklar

Hastalık	Etken
Herpes genitalis	Herpes simplex virus Tip 2, 1
Sifiliz	Treponema pallidum
Ulkus molle (Şankroid)	Haemophilus ducreyi
Lenfogranüloma venereum	Chlamydia trachomatis L1, L2, L3
Granüloma inguinale (Donovanosis)	Calymmatobacterium granulomatis

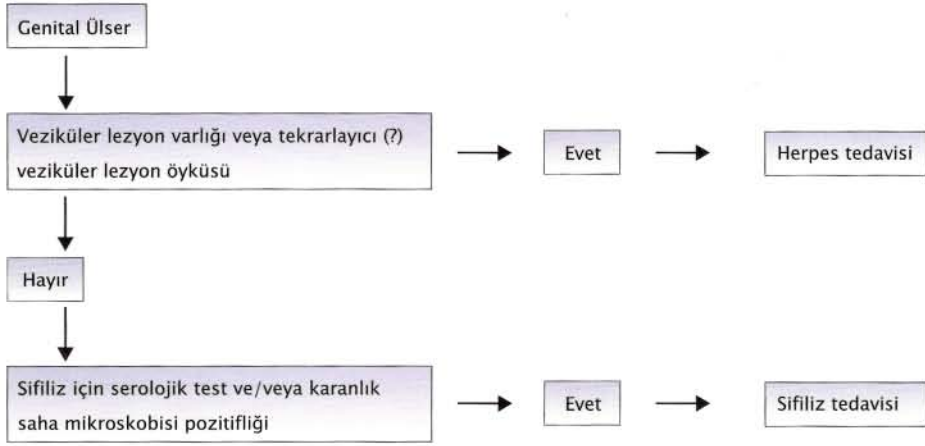
Bir başka önemli nokta ise cinsel ilişki ile bulaşan hastalıkların çok görüldüğü gelişmekte olan ülkelerde laboratuvar olanaklarının yeterli olmayışıdır. Bu nedenlerle Dünya Sağlık Örgütü (WHO), kaynakların sınırlı olduğu koşullarda genital ülserlerde "sendromal yönelim" (syndromic management) kavramını geliştirmiş ve algoritmalar önermiştir.^{3,4,5} Geliştirilmiş iki algoritma Şekil 1'de gösterilmiştir.

Şekil 1. Genital Ülserlerde WHO Algoritmaları¹

Algoritma 1



Algoritma 2



Ancak, cinsel yolla bulaşan hastalıklara ilişkin risk faktörleri, hastalık paternleri, etyolojiler ve antimikrobiyal duyarlılıklar ülkeden ülkeye ve dönemden döneme farklılıklar göstermekte, bu protokollerin yerel koşullara uyarlanması gerekli olmaktadır. Bu nedenlerle, çeşitli ülkelerde en sık görülen genital ülser nedenleri olan sifiliz, ulkus molle ve herpes genitalisin prevalansına dönük çalışmalar yapılmış; çeşitli toplumlarda bu algoritmaların performansları araştırılmıştır. Dikkati çeken bir nokta, bu çalışmaların yapıldığı ülkelerin HIV enfeksiyonu prevalansının yüksek olduğu ülkeler olmalarına ve genital ülserli olgularda HIV pozitifliği %43 ve %73.2 gibi yüksek oranlarda olmasına rağmen, bu algoritmaların (sendromal yönelim) etkilenmemiş olmasıdır.^{1,6,7} Genital ülserlerin klinik görünüşleri HIV (+) ve HIV (-) olgular arasında farklılık oluşturmamış, ancak, HIV (+) olgularda inguinal bubonlar daha az izlenmiştir.

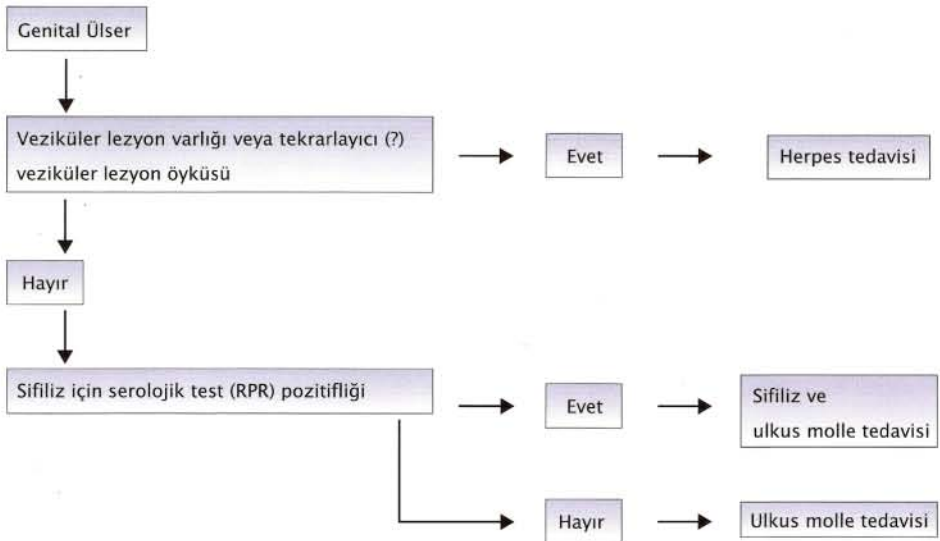
Genital ülserlerde kullanılan WHO algoritmalarını ele alıp irdeleyen 5 çalışma yayınlanmıştır. Sadece bir çalışmada algoritmanın laboratuvar desteği ile değerlendirildiği bir yöntem kullanılmış, diğer çalışmalarda laboratuvar yöntemlerin bulunmadığı koşullarda algoritmalar değerlendirilmiştir. Üç çalışma birinci basamak sağlık hizmeti veren kliniklerde, 2 çalışma ise cinsel yolla bulaşan hastalık kliniklerinde yürütülmüştür. Brezilya'da yapılan bir araştırma dışında diğer çalışmalar Afrika'da gerçekleştirilmiştir. Üç çalışmada değerlendirme ölçütü olarak "şifa oranı" alınırken, 1 çalışmada uygun tedavi görmüş hastaların oranı alınmış, yalnız bir çalışmada "algoritmaların duyarlılığı" ölçütü olarak kullanılmıştır. WHO genital ülser algoritmalarının sifiliz ve ulkus molleyi saptama becerisi yüksek bulunmuş, duyarlılığı % 72 ile % 100 arasında değişmiştir. Diğer 4 çalışmada da şifa oranları ve uygun tedavi oranları yüksek olup % 68 ile % 100 arasında bulunmuştur. Diğer genital ülser nedeni olan hastalıklarda ise bu yüksek oran saptanamamış, genital herpesin belirlenmesinde algoritmalar % 4.5 oranında zayıf sonuç vermiştir.²

Halk sağlığı perspektifinden değerlendirildiğinde, genital ülserlerde klinik ayırıcı tanının yapılabilmesi yüksek özgüllükten çok yüksek duyarlılık sağlamaktadır. Bu da infekte bireylerin tedavisiz kalma oranını azaltmakta, komplikasyonların gelişimini ve HIV bulaşını azaltmaktadır. Bu nedenle, klinik tanı yaklaşımı ile WHO algoritmaları

sifiliz ve ulkus molleye ait olası sorunları araştırmaya daha çok odaklanılmıştır. Bilindiği gibi, bu iki hastalığı etkin biçimde tedavi edebilecek ilaçlara gelişmekte olan ülkelerde de kolayca ulaşılabilir. Basit RPR testini dahi içermeyen 1. WHO algoritması, temelde, herpes genitalisi ekarte ettikten sonra ayırıcı tanı yapmadan ve "gereksiz" sifiliz veya ulkus molle tedavisi yapmayı göze alan yaklaşımı öngörmektedir. Ancak bu yaklaşım ulkus mikstum olgularını gözden kaçırma olasılığını da ortadan kaldırmaktadır. Amaçlanan, genital ülseri etyolojisine bakmadan tedavi ederek, Afrika başta olmak üzere gelişmekte olan ülkelere HIV transmisyonunu azaltabilmektir. Uzmanlık düzeyinde hasta tanı ve tedavi olanaklarının yeterli düzeyde bulunduğu ülkelere çok, bu olanakların az olduğu, HIV enfeksiyonu prevalansının yüksek olduğu gelişmekte olan ülkelere böyle bir yaklaşım modeli tartışılabilir. Uzman hekimlerin yeterli oranda mevcut olduğu ülkelere, klinik yaklaşımın etkin olma olasılığı ikinci bir itiraz noktası oluşturabilirse de bu yaklaşımı algoritmalarla karşılaştıran çeşitli ülkelere çok merkezli çalışmalarda, şaşırtıcı biçimde, uzman hekimlerin klinik tanılarına dayalı yaklaşımın etkinliğinin, laboratuvar test sonuçları görüldüğünde, bu algoritmalarından az olduğu belirlenmiş bulunmaktadır.^{1,2}

WHO'nun 2. algoritması sifiliz serolojisi ve/veya karanlık saha mikroskopisi olanağı olan bölgeler için geliştirilmiş bulunmaktadır. Bu algoritmada, birinci basamakta herpes genitalis ekarte edildikten sonra, mikroskopik veya serolojik yöntemle sifiliz tanısının konulup konulmamasına göre sifiliz veya ulkus molle tedavisi yapma öngörülmektedir. Ancak bu algoritma da teknik bazı sorunlara yol açabilmektedir. RPR veya mikroskop yöntemi pozitif olsa dahi ulkus mikstum olasılığını, yani bazı ulkus molle olgularını gözden kaçırma olasılığı ilk sorunu oluşturmaktadır. Bu nedenle, alternatif olarak, RPR testi pozitif olan olgularda hem sifiliz hem de ulkus molle tedavisi yapılması; RPR testi negatif olan olgularda ise sadece ulkus molle tedavisi verilmesi önerilmiştir (Şekil 2).¹

Şekil 2. Modifiye Algoritma¹



Ancak, salt RPR testi olanağının bulunduğu koşullarda, henüz seropozitif hale dönmemiş sifiliz birinci dönem olgularının gereksiz biçimde ulkus molle tedavisi görme olasılığı bulunmakta, sifiliz olguları gözden kaçabilmektedir. Klinik pratikte bu durum hayli olası görünmektedir.

Bu yaklaşımda, laboratuvar olanaklarının sınırlı bulunması nedeniyle ulkus molleye yönelik tanısız yaklaşım öngörülmemektedir. Bilindiği gibi, ulkus molle tanısında, ülserden alınan materyalin Gram boyası ile boyanması sonucu zincirler oluşturan Gram negatif basillerin görülmesi ile veya metilen mavisi ve/veya Giemsa boyaması ile iki ucu daha koyu, ortası daha açık boyanan basillerin görülmesi ile tanı konulabilmektedir. Kültür ise 2 gün kadar sürede sonuç vermektedir. Günümüzde duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksek olan yöntem ise, FDA tarafından henüz onaylanmayan PCR yöntemidir. WHO algoritmalarının etkinliğini irdeleyen birçok çalışmada da herpes genitalis, sifiliz ve ulkus molle olgularının laboratuvar ayırıcı tanısında "multipleks PCR" yöntemi kullanılmıştır.³

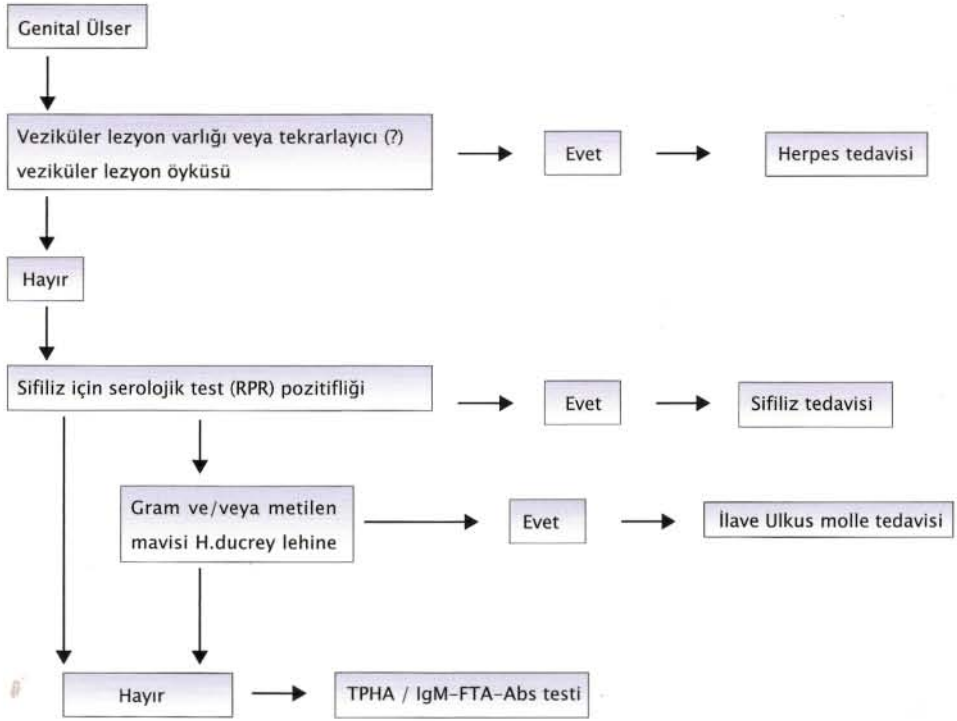
Gerek WHO'nun algoritmik yaklaşımlarında, gerekse bu algoritmaların etkinliğinin değerlendirildiği çeşitli ülkelerdeki çalışmalarda granüloma inguinale ve lenfogradüloza venereumun yer almadığı görülmektedir. Granüloma inguinale Hindistan, Papua Yeni Gine gibi tropikal ülkelerde ve Güney Afrika gibi gelişmekte olan ülkelerde endemik olarak görülmektedir.⁸ Ülkemizde sporadik olgular biçiminde bildirilmiştir.⁹ Primer lezyonun (şankrin) yakalanmasının güç olduğu lenfogradüloza venereum (Nicholas-Favre hastalığı) olguları da ülkemizde oldukça az görülmektedir.¹⁰ Bu nedenlerle, genel algoritmik bir yaklaşım içerisinde bu iki hastalığı göz ardı etmek tartışılabilir.

Ülkemizde genital ülserle seyreden cinsel hastalıklar konusunda sağlıklı epidemiyolojik verilerin bulunmadığı görülmektedir. WHO algoritmalarında ve çeşitli çalışmalarda önemle üzerinde durulan ulkus molle ülkemizde nadir görülmekte iken 1976-1978 yılları arasında büyük şehirlerimiz başta olmak üzere küçük epidemiler yapmış, daha sonra etkinliği azalmıştır.¹¹⁻¹⁴ Ancak halen, genital ülserli olgularda ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken bir hastalık konumundadır.

Ülkemiz tanı olanakları ve dermatologların bölgelere göre dağılımı bakımından heterojen bir tablo arz etmektedir. Uzman düzeyinde tanı olanakları kısıtlı olan bölgelerde, çeşitli ülkelerde yapılmış bulunan çalışmalarda elde edilen veriler de göz önüne alındığında, WHO algoritmalarının kullanılmasını önermek yanlış bir yaklaşım olmayabilir.¹⁻³ Dolayısıyla, gerek lisans düzeyinde eğitimde, gerekse uzmanlık eğitimi sırasında bu algoritmaların ele alınması önerilir. Tanı olanaklarının yeterli düzeyde olduğu yerlerde ise, herpes genitalisin benign seyri ve HIV enfeksiyonunun ülkemizde göreceli olarak az görülmesi nedeniyle, karmaşık laboratuvar yöntemlerinin kullanılmadığı, ortalama laboratuvar olanaklarından faydalanan hibrid bir algoritmik yaklaşım şu şekilde olabilir (Şekil 3)

Sonuç olarak, WHO verileri ve çeşitli araştırmalar bu yaklaşım modelinin tanı olanakları heterojen dağılım gösteren ülkelerde de faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Ülkemizde hiçbir laboratuvar tanı olanağının bulunmadığı koşullarda ve birinci basamak sağlık hizmeti verilen kurumlarda WHO algoritmalarının, standart sayılabilecek laboratuvar tanı olanaklarının bulunduğu ve dermatologların klinik ayırıcı tanı yapabileceği koşullarda ise hibrid yaklaşım modelinin uygun olabileceği savunulabilir.

Şekil 3. Hibrid Algoritma



Kaynaklar

1. Bogaerts J, Vuylsteke B, Martinez W ve ark. Simple algorithms for the management of genital ulcers: evaluation in a primary health care center in Kigali, Rwanda. WHO Bulletin OMS 73; 761-767.
2. Pettifor A, Walsh J, Wilkins V, Raghunathan P. How effective is syndromic management of STDs?: a review of current studies. Sex Transm Dis 2000; 27: 371-385.
3. Sanchez J, Volquez C, Totten PA ve ark. The etiology and management of genital ulcers in the Dominican Republic and Peru. Sex Transm Dis 2002; 29: 559-567.
4. World Health Organization/Global Programme on AIDS. Management of Sexually Transmitted Diseases [WHO/GPA/TEM/94.1]. Geneva: World Health Organization, 1994.
5. World Health Organization. STD Case Management. STD Case Management Workbook 4: Diagnosis and Treatment [WHO/GPA/TCO/PMT/98.18D]. Geneva: World Health Organization, 1998.
6. Kristensen JK. The prevalence of symptomatic sexually transmitted disease and human immunodeficiency virus infection in outpatients in Lilongwe, Malawi. Genitourinary Medicine 1990; 66: 244-246.
7. Global Programme on AIDS. HIV sentinel surveillance. Weekly Epidemiological Report 1992; 67: 221.23.
8. CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2006. MMWR 2006; 50 (No. RR-11).
9. Yapar Ö, Eskiöğlu F, Dereboy EG, Kıyan M. Bir granüloma inguinale (Donovanosis) olgusu. Deri ve Zührevi Hastalıklarda Yenilikler Simpozyumu 1989; 423.
10. Benlioğlu N, Kapdağı H. Saptanan Nicholas-Favre Vakaları Hakkında. Ulusal Dermatoloji Kongresi 1978; 394.
11. Kitapçı B. İki şankr mu vakası münasebetiyle. Lepira Mecmuası 1974; 5: 261.
12. Çam C, Gürpınar T. Rifampisin ile yumuşak şankr tedavisi neticeleri ve sifilizi örtmemesi hakkında. Deri Hast Frengi Arş 1977; 13: 1539.
13. Aydemir EH, Kotoğyan A. Ulcus molle. Deri Hast Frengi Arş 1980; 14: 137.
14. Aydemir EH, Tüzün Y, Mat MC, Kiremitçi U. Ulcus molle epidemisi. Deri Hast Frengi Arş 1983; 17: 85.

SİFİLİZ SEROLOJİSİNDE YENİLİKLER

Yalçın Tüzün

İmmünolojik çalışmalar *T. pallidum* ile infeksiyonda yirmiden fazla polipeptit antijene karşı antikor oluştuğunu göstermiştir. Antikorlar tarafından tanınan antijen sayısı ve reaksiyonun şiddeti klinik semptomların süresini belirler. Klinik belirtiler geliştiğinde hastalarda hem IgM hem de IgG antikorlar oluşmuştur. İnfeksiyonun ikinci haftasında IgM, dördüncü haftasından itibaren de IgG antikorlar oluşmuştur. IgG antikor düzeyleri IgM'ye göre çok daha yüksek seviyelere ulaşmaktadır. IgM'ye karşı antikorlar geç evrede kaybolursa da IgG antikorları devam eder. Tedavi ile IgG antikor seviyeleri düşse de tespit edilebilecek düzeyde kalırlar.¹

Serolojik testler reaktif (nontreponemal) ve spesifik (treponemal) testler olarak ikiye ayrılır. Treponemal testler de yalnızca patojenik treponemelerde olan spesifik antijenlere karşı oluşan antikorları değerlendiren ve patojen olmayan treponemelerde de görülen antijenlere karşı oluşan antikorları değerlendiren testler olarak ayrılır.²

Daha basit olan nontreponemal testler taramada ve tedaviye yanıtı takip etmede kullanılır. Treponemal testler tanı doğrulamada ve erken, konjenital ve nörosifilizin tanısını kolaylaştırmada kullanılmaktadır.³

Standart Nontreponemal Testler

İki tip test vardır: Flokülasyon testleri ve kompleman bağlama reaksiyonları. Flokülasyon testleri içerisinde en fazla kullanılanlar VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) testi ve RPR (Rapid Plasma Reagin) testidir.⁴ Standart nontreponemal testler arasında VDRL ve varyantları olan RPR,USR (Unheated Serum Reagin), RST (Reagin Screen Test) ve TRUST (Toluidine Red Unheated Serum Test) sayılabilir. Bu testler hasarlanmış konakçı hücrelerinden salınan lipoidal maddeye ve *T. pallidum*'un lipoidal benzeri antijenlerine karşı gelişmiş IgM ve IgG antikorları tespit ederler. Bu antijenler kardiyolipin, kolesterol ve lesitinden oluşmaktadır. Reaktiflik treponemal infeksiyonu kanıtlamaz; vücutta doku yıkımı olduğunu gösterir.^{2,5,6}

VDRL slayt testi yaygın olarak kullanılmaktadır ve ısı ile inaktive edilmiş serumda antijen-antikor flokülasyonunun mikroskopik olarak gösterilmesi gerekmektedir. Isıtılmamış serum reagin (Unheated Serum Reagin,USR) testi VDRL testine benzerdir fakat önceden ısıtılmış serum gerektirmemektedir, çünkü antijen stabilize edilmiştir. RPR testinin duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek değildir. Yegane önemi çabuk sonuç vermesi ve rutin prosedür için uygun oluşudur. İnfeksiyonun başlangıcından 4-6 hafta sonra reaktifleşir. Hızlı plazma reagin (Rapid Plasma Reagin, RPR) testi ve toluidin kırmızısı ısıtılmamış serum testi (TRUST)USR reajanına kömür veya kırmızı boya pigmenti eklenerek yapılır. Böylece antijen-antikor flokülasyonları makroskopik olarak da görünür hale gelir. Bu test donanım ve personel imkanların kısıtlı olduğu yerlerde kullanılabilir.^{2,4}

Bu testler kantitatifdir. Ucuz ve hızlıdır. Taramadan ziyade tedaviye yanıtı değerlendirmek için uygundur. Bu testlere karşı reaktiflik primer sifilizde şankrın ortaya çıkmasından 1-4 hafta sonra gelişir. Titrelemler sekonder sifilizde en yüksektir.^{2,6}

Bu testlerin duyarlılıklarının sifilizin evresine göre değişmesi, tarama testi olarak kullanımlarını engellemektedir. Enfeksiyonun vücuda girişinden 4–8 hafta sonrasında duyarlılık %59–87 iken sekonder sifilizde %100'e yaklaşmaktadır. Geç dönem sifilizde antikor seviyelerinin düşmesiyle beraber bu testlerin duyarlılığı da azalır.⁶

Sonuçlar reaktif, zayıf reaktif veya nonreaktif olarak bildirilebilir veya kantitatif şekilde rapor edilebilir. Kantitatif yöntemde serum fizyolojik ile geometrik olarak artan oranlarda (1:2, 1:4, 1:8, vs) dilüe edilen örneklerden reaktiflik elde edilen en seyreltik titrasyon bildirilmektedir. 1:8, üç kez dilüe edildiğini, 1:16, dört kez dilüe edildiğini, 1:32, beş kez dilüe edildiğini gösterir. Titrelemler laboratuvarlar arasında değişkenlik gösterebilir.^{3,6}

Şankır çıkışından 1–4 hafta sonra en yüksek düzeyine çıkan testler daha sonra yavaş yavaş azalır ve geç latent sifiliz ve nörosifiliz gibi durumlarda spontan olarak negatifleşir. Olguların %25–30'unda geç latent döneminde negatifleşir.^{2,3}

Yalancı nonreaktif sonuçlar çok erken enfeksiyon veya latent ve geç sifilizde olur. Sekonder sifiliz olgularının %1'inde sonuçlar prozon fenomeni nedeniyle yanlış nonreaktif olarak bildirilmektedir. Prozon fenomeni, incelenen serumların %2'sinde meydana gelmektedir. Bu durum antikor çokluğundan ve/veya bloke edici antikorların varlığından kaynaklanmaktadır. Serum dilüe edilmedikçe nonreaktif sonuç alınır.^{2,3}

Yüksek titre (1:32) genelde aktif hastalığı gösterirken, düşük titreler (1:8) geç hastalığın tedavisinden sonra yıllarca değişmeden kalabilir. Tedaviden sonra titreler dörtte bir oranında düşmelidir. Örn: Tedavi öncesi 1:64 dilüsyonda reaktiflik olan bir hastada tedavi sonrasında 1:16 dilüsyonda reaktiflik saptanması. Bu azalmanın süresi primer veya sekonder sifilizde 6 ay, latent sifilizde 24 aydır. Primer sifiliz için tedavi edilen hastalarda testler olguların %60'ında 4 ayda negatifleşir ve hemen hemen tüm hastalarda 12 ayda negatifleşir. Sekonder sifilizde testler genelde tedaviden 12–24 ay sonra negatifleşir. Tedavi erken latent evrede verildiyse düşük titreler 5 yıl veya daha uzun süre devam edebilir. Daha önce sifiliz geçirmiş hastalarda da titreler daha yavaş düşmektedir. Tedavi sonrası testlerin negatifleşmesini etkileyen faktörler hastalık süresi, tirasyonun yüksekliği ve hastalığın şiddetidir. İmmünkompetan bir kişide yeterli tedaviye rağmen reaktif tirasyonun devam etmesi tedavi başarısızlığını, reinfeksiyonu veya biyolojik yalancı reaktif reaksiyonu gösterir. Bazen yeterli tedaviye ve semptomların gerilemesine rağmen persistan düşük titreler (1:16'nın altında) saptanabilir.^{3,6}

Tedavi sonrası dörtte bir oranında azalmayan, ayrıca artmayan bir titreye "serofast" denir. Hastaların %5'inde bu durum gözlenir. Başlangıçta yüksek olan bir titre (1:32) tedavi sonrası azalmazsa hasta nörosifiliz açısından değerlendirilip tekrar tedavi edilmelidir. Dört kat artış reinfeksiyon veya tedavi başarısızlığını gösterir. Zayıf reaktif testler tekrarlanmalıdır çünkü bunların yaklaşık üçte biri zamanla reaktifleşir. Titrasyon takibinin aynı laboratuvarda yapılması önemlidir.^{3,6}

Treponemal Testler

Aşağıdaki durumlarda kesin olarak endikedirler:⁴

- Nontreponemal testlerdeki yalancı reaktif sonuçların ayırdedilmesi
- Nontreponemal testlerin nonreaktif olduğu geç sifiliz olgularında klinik tanıyı doğrulamak için
- Kişinin cinsel eşinde epidemiyolojik olarak sifiliz kuşkusu mevcutken yinelenen nontreponemal testlerin nonreaktif olduğu olgularda
- Sifiliz belirtisi göstermeyen, nontreponemal testleri nonreaktif bulunan buna karşın sifilitik bir bebek doğurmuş annede tanıyı kesinleştirmek için.

Spesifik treponemal antikor testleri doğrulama amacıyla kullanılır. Treponemlerin antijenik özelliklerine karşı oluşan antikorları saptarlar. Bu testlerde *T. pallidum* bütün olarak veya parçaları antijen olarak kullanılır. Nontreponemal testlere göre daha zahmetlidirler fakat erken ve geç evrelerde duyarlılıkları daha fazladır. Özgüllükleri de biraz daha fazladır. Reaktif nontreponemal testleri doğrulamak için kullanılırlar. Kalitatif oldukları için tedaviye yanıtı takip etmekte kullanılamazlar çünkü bir kez reaktifleşince tedaviden bağımsız olarak ömür boyu reaktif kalma eğilimindedirler. Nontreponemal antikor testlerinde yalancı reaktiflikleri ayırtmakta kullanılırlar. Sifiliz çok erken dönemde tedavi edilirse negatifleşebilirler.^{3,5,6}

Antitreponemal antikorlar cinsel yolla bulaşmayan endemik treponematozlardan (pinta, yaws, bejel, frambezi) sifilizi ayırtedemezler.⁶

%100 duyarlılık ve özgüllük sağlayan bir test arayışı çeşitli evrelerden geçmiştir. 1949'da Nelson ve Mayer sifilitik hastaların serumunda kompleman varlığında *T. pallidum*'un normal hareketlerini inhibe eden bir antikorun varlığını ispatlamışlardır. "Spesifik treponema immobilize edici antikor"un saptanmasında kullanılan *T. pallidum* immobilizasyon testinde (*T. pallidum* immobilization test, TPI) treponemler tavşandan elde edilir. Hasta serumuna konan treponemlerin hareketleri karanlık saha mikroskopisi ile izlenir. Treponemlerin %50 veya fazlası hareketsiz ise test reaktiftir. %20'den az ise nonreaktiftir. Olguların %99'unda sonuç çok belirgindir ve özgüllüğü hemen hemen %100'dür. Test zaman alıcı ve pahalıdır.²

TPI reagin testlerine göre birkaç gün veya bir hafta daha geç reaktifleşir. Sifilizin geç evresinde hemen daima reaktiftir. TPI'nın önemi özgüllüğüdür. Yalancı reaktifliğin ayırdedilmesini sağlar.²

Sifilizin erken tedavisi ile TPI nonreaktifleşebilir. Hastalık 5-6 aydan fazla tedavi edilmemişse reaksiyonun hastanın ömrü boyunca reaktif kalma ihtimali kuvvetlidir.²

Floresan treponemal antikor absorpsiyon (FTA-ABS) testi ve FTA-ABS çift boyama (FTA-ABS DS) testleri indirekt immünfloresan testlerdir. Serum bütün treponem ile reaksiyon verir ve antijen-antikor kompleksleri oluşturur. Bunlar da floresin-izotiyosiyanat ile görülebilir. Saprotit treponemler ile nonspesifik reaksiyonları önlemek için Reiter treponemleri ile nonspesifik antikorların absorbe edildiği bir adım daha vardır. Selektif anti Ig antikorlar ile de IgM ve IgG ayrımı yapılır. Çift boyama testi *T. pallidum*'a karşı florokrom ile işaretlenmiş bir boya ve tetrametilrodamin izotiyosiyanat ile işaretlenmiş insan IgG'sine karşı antikor içerir. FTA-ABS testi primer sifilizdeki en duyarlı serolojik testlerden biridir ve reaktiflik infeksiyonun üçüncü haftasında başlar. Erken evre hastalıkta en duyarlı olan test FTA-ABS'dir. Bu testin özgüllüğü de yüksek olduğu için nontreponemal testlerin reaktif olduğu durumlarda asla nonreaktif çıkmaz. En sık kullanılan doğrulama testidir. Halen altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu testler tedavi edilmemiş hastalarda çok nadir olarak negatifleşir veya reaktiflik genelde tedavi yapılsa dahi devam eder. Hastaların %15-25'i primer sifiliz tedavisinden sonra negatifleşse de uzun dönem reaktiflik sekonder sifiliz uygun bir şekilde tedavi edildikten sonra da devam eder. Testlerin yüksek duyarlılığı çok küçük miktarda antikorların saptanmasını mümkün kılmaktadır, bu yüzden tedavi etkinliğini değerlendirmekte faydalı değildirler. Yalancı nonreaktif sonuçlar çok nadirdir. Yalancı reaktiflik serumların %1'inde ortaya çıkabilir. Bunun sebepleri arasında teknik hata, Lyme boreliyozu, gebelik, genital herpes, HIV, alkolik siroz ve sistemik lupus eritematozus ve skleroderma gibi bağ dokusu hastalıkları vardır. FTA-ABS sifilizin tüm evrelerinde çok duyarlı olarak kabul edilse de laboratuvar hataları da göz ardı edilmemelidir. İmmünfloresan bir test olduğu için floresansın değerlendirilmesi subjektiftir ve bazen zor ve karışıktır. Bu yüzden taramadan çok doğrulama testi olarak kullanılır.^{2,3,5,6}

FTA-ABS-19-S-IgM testi: Diğer testlerden daha özgüdür. Reinfeksiyon ve relaps ayrımında veya konjenital sifiliz gibi özel durumlarda kullanılır.⁵

T. pallidum hemaglutinasyon assay (Treponema pallidum haemagglutination assay) ilk olarak Rathlev tarafından 1967'de tanımlanmıştır. TPHA FTA-ABS ile karşılaştırıldığında yapılması kolay ve ucuz bir testtir ve sonuçlar kolaylıkla tekrar gösterilebilir. Çok duyarlı ve özgül bir testtir. T. pallidum antikorlarına karşı ayrıca bir mikrohmaglutinasyon assay geliştirilmiştir (MHA-TP). Bu yöntem ile T. pallidum'un ultrasonifiye Nichol suşu ile duyarlanmış eritrositlerde pasif hemaglutinasyon saptanır. Birçok laboratuarda TPHA yerine benzer bir test olan T. pallidum partikül aglutinasyon testi (TPPA) kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntemde taşıyıcı olarak eritrositlerden ziyade jelatin parçacıkları kullanılmaktadır. FTA-ABS'tan daha duyarlıdır. TPHA ve TPPA diğer treponemal testlerin aksine taramada da kullanılır.^{2,6}

Treponemal enzim immünoassay (EIA) testleri ilk olarak doğrulama testleri olarak geliştirilmiştir. Treponemal antijen ile kaplı mikroodacıklara serum eklenir. İnkübasyondan sonra enzimle işaretlenmiş antiinsan immünglobulin ve enzim substratı eklenir ve antijen-antikor reaksiyonu tespit edilir. IgG ve IgM antikorlar ayrı ayrı belirlenebilir. Treponemlere dayalı enzim immünassay tarama amaçlı kullanıldığında RPR'den daha özgüdür (% 99.5) ve geçmiş enfeksiyonu olan hastalarda FTA-ABS'tan daha duyarlıdır. Sifiliz taramasında VDRL/TPHA kombinasyonuna denk olabilecekleri düşünülmektedir. Ayrıca reaktif TPHA taramasını da doğrulamak için kullanılabilir.^{2,3,6}

Captia syphilis (IgM) EIA gibi IgM testleri primer enfeksiyonda, reinfeksiyonun değerlendirilmesinde ve konjenital sifilizde ilk seçilecek testtir. Serumda IgM antikorları enfeksiyonun ikinci haftasının sonuna doğru saptanabilir. Bu test ilk reaktifleşen testtir ve primer enfeksiyonda % 93 duyarlılığa sahiptir. Buna karşın, bellek hücreleri IgM antikorları sentezlemediklerinden dolayı duyarlılık sekonder enfeksiyonda yalnızca % 85, erken latent enfeksiyonda da % 64'tür. Erken sifilizin tedavisinden 3 ila 9 ay sonra test negatifleşir fakat geç enfeksiyonun tedavisinden 12-18 ay sonrasına dek sürebilir. Tedavi edilmemiş kişilerde reaktif sonuç tedaviye ihtiyacı gösterir fakat nonreaktif sonuç enfeksiyonu dışlamaz. Tedaviden sonra reaktifliğin devam etmesi tedavi başarısızlığını veya IgM türü otoantikordlardan dolayı olan yalancı reaktifliği gösterir.³

IgM antikorlar plasenta veya kan-BOS bariyerini geçemediği için yenidoğanda IgM reaktifliği prenatal enfeksiyonu doğrular ve BOS'ta antitreponemal IgM saptanması da nörosifilizi gösterir. Captia (IgM) EIA'nın duyarlılığı konjenital sifilizde çok yüksektir (%100). Primer sifilizde %82, nörosifilizde %34, tedavi edilmiş sifilizde ise %11'dir. Testin özgüllüğü yüksektir çünkü romatoid faktörler ile etkileşim veya antitreponemal IgG ile kompetitif inhibisyon gözlenmemektedir. 0.9'un altındaki değerler nonreaktifdir, 0.9-1.0 arası belirsizdir ve 1.0'ın üzerindeki reaktifdir.³

IgM'ye yönelik testler aşağıdaki durumlarda endikedir:⁴

- Yenidoğan sifilizin tanısı
- Tedavi etkinliğinin belirlenmesi
- Tedavi başarısızlığı veya reinfeksiyonun ayırdedilmesi

İmmünblotların duyarlılığı çok yüksektir ve mükemmel yakın özgüllüğe sahiptirler. Zahmetli olmalarına rağmen yalancı reaktif testleri doğrulamakta ilk seçenektirler. Diğer doğrulama testlerinin yerini alacakları düşünülmektedir. Western blot bazı araştırma laboratuvarlarında mevcuttur ve FTA-ABS testine benzer duyarlılık ve özgüllüktedir.

Molekül ağırlığı 15.5, 17.5, 44.5, 47 kDa olan antijenlere karşı antikorların saptanması sifiliz için tanı koydurucudur. IgM'ye özgü konjugat kullanılırsa konjenital sifiliz tanısında da değerlidir. FTA-ABS'a ek veya alternatif bir doğrulayıcı test olarak kullanılabilmesi ve otoimmün hastalığı olanlarda bu yöntemin faydalı olacağı düşünülmektedir. Özgüllüğü %99'dur.^{2,3,6,7}

Solid faz hemadsorpsiyon testi (SPHA): Antijen taşıyıcı olarak tavşan eritrositleri kullanılır. Bunlarla reaksiyon verip mikrotitrasyon tabakalarının solid fazına bağlanan spesifik IgM antikorları tespit edilir. Nörosifiliz ve reinfeksiyon tanısında faydalıdır.⁵

Hastalık Evresinin Değerlendirilmesi

VDRL gibi kantitatif bir nonspesifik test ve spesifik IgM antitreponemal antikor ölçen bir test hastalık evresini değerlendirmekte ve tedavi etkilerini ölçmekte faydalıdır. IgM antikorlar yeterli tedaviden sonra 3-9 ay daha devam ederler. Geç sifilizde ise bu süre 12-18 aya çıkabilir. IgM-FTA-ABS testi yalancı reaktif ve nonreaktif sonuçlara yol açabileceği için çok uygun değildir. 19S-IgM-FTA-ABS testi ise neredeyse %100 özgüllüğe sahiptir. Yakın zamanda tedavi görmemiş olan bir kişide spesifik IgM antikor gösterilmesi aktif infeksiyon olduğunu gösterir. Tedaviye yanıt VDRL ve RPR ile ölçülür. Serolojik olarak reinfeksiyonu reaktivasyondan ayırtmak mümkün değildir. İkinci kez infeksiyon meydana geliyorsa TPHA/TPPA ve lipoid antikor titrelerinde güçlü bir yükselme olur. IgM antikorlarının yanıtları ise çok değişkendir.⁶

Serolojik testlerin değerlendirilmesinde bazı prensipler⁴

- Sifiliden şüphelenilen ve serolojisi nonreaktif olan hastalar 2-3 hafta sonra tekrar test edilmelidir. Erken primer sifilizde seronegatif bir dönem olabilir. Karanlık saha mikroskopisi ile patojenin saptanmasına çalışılmalıdır.
- Avrupa'da TPHA/TPPA bazen VDRL ile kombine edilerek tarama testi olarak kullanılmaktadır. EIA bir alternatiftir. Yalancı nonreaktif sonuçlardan dolayı yalnızca bir nonspesifik test ile tarama önerilmemektedir.
- Reaktif tarama testlerinden sonra spesifik doğrulama testi yapılmalıdır. Bu genelde FTA-ABS'dir. Treponemal EIA veya Western blot da olabilir.
- Spesifik testlerde tutarsız sonuçlar alınıyorsa ek spesifik testler yapılmalıdır.
- Kanıtlanmış infeksiyon varlığında kantitatif nonspesifik test (VDRL) ve spesifik IgM antitreponemal antikor testi (Captia-Syphilis-M veya 19S-IgM-FTA-ABS) yapılarak hastalık evresi ve tedaviye yanıt değerlendirilmelidir.
- Titrasyon takibi aynı laboratuarda yapılmalıdır.

Tedavi başarısızlığı ile reinfeksiyonun ayırdedilmesi özellikle HIV reaktif hastalarda önemlidir çünkü bu hastalarda penisilin tedavisi etkisiz kalabilmektedir. Uygun tedavinin ayarlanabilmesi için IgM tipi antikorların araştırılarak reinfeksiyon olup olmadığının belirlenmesi önemlidir.

Serolojik Tarama İçin Öneriler

Tarama, EIA veya kombine VDRL/TPHA ile yapılabilir. Reaktif sonuçlar farklı bir treponemal test ile doğrulanır. İkinci bir örnek ile tanının tekrar doğrulanması önemlidir. Etkinlikleri değişen çok sayıda tarama testi mevcuttur. Yakın tarihli çalışmalar tek bir treponemal EIA testinin VDRL/RPR ve TPHA taramasına uygun bir alternatif olduğunu göstermektedir. FTA-ABS'tan daha özgündür. Bu testin tam veya yarı otomatik işleme ve sonuçların objektifliği avantajı vardır ve bilgisayar sistemleriyle beraber kullanılabilir.²

Biyolojik Yalancı Reaktif Reaksiyonlar

Mevcut tüm testler ile biyolojik yalancı reaktif sonuçlar olabilir. Reaginler çoğu normal kişinin kanında bulunabilir. Testler reaginlere karşı o kadar hassas hale getirilebilir ki reaktiflik oranları çok yükselir. Bazı sağlıklı kişiler reaginleri çok miktarda üretmektedirler. Bu kişiler biyolojik yalancı reaktif reaktörler olarak tanımlanırlar. Biyolojik yalancı reaktif sonuçlar reaktif sonuçların %1–2'sini oluşturmaktadır. Hastaların %90'ında titreler 1:8'den azdır. Biyolojik yalancı reaktif reaksiyonlar akut veya kronik olabilir, yani 6 aydan kısa veya uzun sürerler. Akut yalancı reaktif reaksiyonların temel özelliği tekrarlanan treponemal testler nonreaktif çıksa da devamlı olarak düşük titreli reaktif sonuçlar elde edilmesidir. Akut reaksiyonlar nadiren 3 aydan uzun sürer. Güçlü reaktif reaksiyonlar kronik yalancı reaktiflikte daha sıktır.^{2,3}

Akut biyolojik yalancı reaktiflikte en sık görülen ilişkili durumlar, sıtma, lepra (özellikle lepromatöz lepra), tifüs, solunum yolu infeksiyonu (özellikle viral pnömoni), infeksiyöz mononükleoz, aktif pulmoner tüberküloz, hepatit, subakut bakteriyel endokardit, kızamık, su çiçeği, filariazis, tripanosomiazis, leptospiroz ve dönek ateştir. Biyolojik yalancı reaktif reaksiyonlar gebelik ve narkotik bağımlılığı ile beraber de bildirilmiştir.² Kronik biyolojik yalancı reaktiflik reaksiyonlar "kollajen", otoimmün hastalıklar ve disgammaglobulinemi ile ilişkilidir. Kronik biyolojik yalancı reaktiflik reaksiyonları uzun sürebilir ve "kollajen" hastalığın başlangıcından yıllar önce başlayabilir; örneğin, sistemik lupus eritematozus (özellikle rezus negatif kadınlarda), poliarteritis nodoza ve romatoid artrit.²

İleri yaş, gebelik, madde bağımlılığı ve HIV'de yalancı reaktif sonuçlara yol açabilir.⁶

Biyolojik yalancı reaktif reaksiyonlar ile ilişkili en muhtemel testin VDRL olduğu konusunda tüm yazarlar görüş birliğine sahip değildir. Bir çalışmada biyolojik yalancı reaktif reaksiyonlara en sık FTA ve FTA–ABS testlerinin yol açtığı bulunmuştur. Bazı yaşlı kişilerde biyolojik yalancı reaktif FTA–ABS ile olan biyolojik yalancı reaktif reaksiyonlar bağ dokusu hastalıkları ile ilişkilidir. Bazı sağlıklı kişilerde de romatoid faktör varlığı ve Lyme hastalığı ile ilişkilidir.²

Fizik muayene veya anamnezde bulgu olmadığı halde nontreponemal testlerde düşük titreli reaktiflik saptanması halinde dört olasılık düşünülmelidir:⁴

- Reaksiyon sifilize ait olup hasta hiç tedavi edilmemiş veya yetersiz tedavi edilmiştir.
- Hasta geçmişte sifiliz infeksiyonunu almış ve uygun şekilde tedavi edilmiş ancak seroloji reaktif kalmıştır
- Yalancı reaktiflik söz konusudur
- Laboratuvar hatası söz konusudur

Bu durumda önerilen plan şu şekildedir:

- Haftalık aralarla nontreponemal test tekrarlanır ve titrenin statik ya da yükselen karakter gösterip göstermediği izlenir
- İkinci test nonreaktif olduğunda sifiliz tanısı olası değildir
- İkinci test 2 veya daha fazla dilüsyonda reaktiflik gösteriyorsa tanı doğrulanmış olur
- İkinci test statik bir titre gösteriyorsa tanı yine kuşkuludur
- Yinelenen nontreponemal testlerde tanı halen daha kuşkulu ise (titre statik veya sadece bir dilüsyon daha fazla) bu durumda FTA veya MHA testlerine başvurulur.

Yalancı Nonreaktif Nontreponemal Testler

Yalancı nonreaktiflik hastalığın erken veya geç evrelerinde sıklıkla. Bazen sekonder sifilizde çok yüksek antikor titrelerine bağlı olarak yalancı nonreaktiflik görülebilir. Buna prozon olayı denir. Hastaların %2'sinde görülebilir. Antikor ve antijen arasındaki oranın uygunsuzluğundan dolayı meydana gelir. Gebelik ve HIV'de sık görülür. Sifiliz şüphesi ciddi ise hasta serumu 1:16 oranında dilüe edilmelidir.⁶

Nontreponemal Testlerin Eksikleri⁵

- Erken karanlık saha reaktif primer sifilizde nonreaktiftir
- Yalancı nonreaktif sonuçlar
- Prozon fenomeni
- Geçici nonreaktif sonuç: HIV reaktif hastalarda olabilir
- Biyolojik yalancı reaktif sonuçlar: Gebelik, otoimmün hastalıklar, madde bağımlılığı, lenfomalar, infeksiyonlar, hepatik siroz, antifosfolipid sendromu, idiyopatik, ailesel
- Yalancı reaktif: endemik treponematozlar ve boreliyoz

Treponemal Testlerin Eksikleri⁵

- Erken karanlık saha reaktif primer sifilizde nonreaktiftir
- Tedaviye yanıtı değerlendirmede faydalı değil
- Yalancı reaktif: endemik treponematozlar ve boreliyoz
- Biyolojik yalancı reaktiflik: otoimmün hastalıklar, HIV

Tablo 1. Farklı Serolojik Testlerin Endikasyonları⁶

Tarama testi	TPHA/TPPA (VDRL ile beraber olabilir) RPR (artık önerilmemektedir) EIA
Doğrulayıcı test	FTA-ABS EIA (IgG/IgM immüno blot)
Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi	VDRL IgM (19S-IgM-FTA-ABS testi, IgM-FTA-ABS testi, Captia-IgM)

Evrelere Göre Tanı⁴

Primer sifiliz kuşkusu bulunan olgularda; şankır belirmediği dönemde araştırma gerekiyorsa en erken temastan 2 hafta sonra 19S IgM FTA-ABS araştırılır. Nonreaktif sonuç halinde 14 gün sonra yinelenmesi önerilmektedir. Şankırın ortaya çıkışından sonra ise karanlık saha mikroskopisi en çabuk ve duyarlı yöntemdir. Serolojik olarak çabuk sonuç istendiğinde RPR testi kullanılır, ancak mutlaka doğrulama testi yapılmalıdır. Çabuk sonuç gerekmediğinde VDRL titrasyon testiyle araştırma yapılabilir (infeksiyondan 5-6 hafta sonra, titre giderek yükselecek şekilde). Doğrulama için FTA-ABS kullanılır.

Sekonder sifilizde gerek direkt mikroskopi gerekse de serolojik olarak tanı daha kolaydır. Nontreponemal serolojik testler her zaman reaktiftir (1:32 dilüsyon üzerinde). FTA-ABS ve TPHA %99.2 oranında reaktiftir. Aynı zamanda sekonder sifilizi bulunan HIV enfekte kişilerde nadiren de olsa seroloji nonreaktif olabilir. Prozon fenomeninde aşırı derecede antikor mevcudiyeti flokulasyonun oluşmasını ve böylelikle de yalancı nonreaktif sonuca neden olabilir. Nontreponemal serolojik testler genellikle uygun tedaviyi izleyerek 24 ay sonra nonreaktif olurlar. Treponemal testler ise reaktif olarak kalırlar.

Tablo 2. Serolojik Test Sonuçlarına Göre Hastaya Yaklaşım⁴

Nontreponemal test VDRL	Treponemal test TPHA	2.Treponemal test FTA-ABS	Sifiliz anamnezi	Yorum	Tavir
Nonreaktif	Reaktif	Reaktif	Yok	Tedavi gereken eski olgu	Araştır ve tedavi et
Nonreaktif	Reaktif	Reaktif	Tedavi edilmiş	Kalıntı seroreaktiflik	IgM testleri negatifse tedavi yok
Reaktif	Reaktif	Reaktif	Yok	Tedavi gereken yeni olgu	Araştır ve tedavi et
Reaktif	Reaktif	Reaktif	Tedavi edilmiş	Kalıntı/ kötü tedavi/ reinfeksiyon	IgM sonucuyla karar
Reaktif	Nonreaktif	Nonreaktif	Yok	Nonspesifik reaktivite	Yinele. + ise kolagenoz/KC hastalığı
Nonreaktif	Nonreaktif	Reaktif	Yok	Kuşkulu	Yinele, nonsp FTA olası

Tablo 3. Serolojik Testlerin Sifiliz Evresine Göre Duyarlılık ve Özgüllükleri⁶

	Test	Duyarlılık (%) Evre I	Duyarlılık (%) Evre II	Duyarlılık (%) Evre III	Özgüllük (%)
Nonspesifik	RPR	75-86	99-100	70-73	98
	VDRL	59-87	99-100	37-75	98
Spesifik	TPHA	80	99-100	95	99
	FTA-ABS	81-100	99-100	95-98	98

Bein Omurilik Sıvısı İncelenmesi^{1-3,6}

Sifilizde bein omurilik sıvısı (BOS) incelemesi endikasyonları aşağıdaki gibidir:

- Nörolojik, oftalmik veya işitsel semptom ve bulgular
- Aktif infeksiyon bulgusu—aortit, gom, irit
- Tedavi başarısızlığı
- HIV infeksiyonu
- Sifiliz süresi 1 yıldan fazla olması durumunda serum nontreponemal titresinin 32'den fazla olması
- Penisilin harici bir tedavi uygulanmış ise

Birçok sfilolojist ikinci evrede BOS incelemesini gereksiz görmektedir, fakat tedavi sonrası 1–2 yıl takip ettikten sonra hastayı takipten çıkartmadan önce kontrol etmeyi tercih etmektedir. Tedavi edilmemiş asemptomatik sifilizde BOS incelemesi daima yapılmalıdır. Normal BOS bulguları latent sifiliz tanısının konabilmesi için şarttır.

Asemptomatik nörosifilizi saptamak amacıyla BOS'un lomber ponksiyon ile incelenmesi standart penisilin tedavisi uygulanan HIV nonreaktif hastalarda gerekli olmayabilir. Nörolojik belirti olduğunda ise lomber ponksiyon yapılmalıdır.

Nörosifilizde tipik BOS bulguları:

- Orta derecede mononükleer pleiositoz (10–400 hücre/mL)
- Artmış total protein (0.46–2.0 g/L)
- Reaktif BOS VDRL testi

BOS'ta VDRL bakılması yüksek özgüllüğe sahip bir yöntemdir ve örnek kan ile kontamine olmadıysa yalancı reaktivlik nadirdir. Bu durum örnek yalnızca görünür şekilde kanlı ise olmaktadır. Nonreaktif olması nörosifilizi dışlamaz. BOS'ta VDRL nörosifiliz hastalarının %70'e yakınında nonreaktiftir. Bu durum özellikle asemptomatik olgular ve tabes dorsalisteye geçerlidir. Treponemal antijenler kullanılan testlerin (özellikle de FTA–ABS ve/veya TPHA) reaktif saptanması T. pallidum'a özgü IgG'nin hastanın serumundan sızmasından dolayı olabilir, bu yüzden aktif BOS tutulumu anlamına gelmemektedir. Diğer yandan BOS'ta bu testler ile nonreaktivite saptanması nörosifiliz tanısını kesin olarak dışlar.

Bazı olgularda nörosifilizin tanısı zordur. Sifilizi yeterli şekilde tedavi edilmiş ve nörosifilizi olmayan bir hastanın BOS serolojisi, hücre sayımları ve protein düzeyi sifiliz dışında bir infeksiyon (HIV, sıtma) veya neoplazma bağlı olarak anormal olabilir.

Nörosifiliz tanısı, klinik bulgular, seroloji ve BOS incelemesine bağlıdır. Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu asla tek başına değildir; seroloji daima reaktiftir. SSS tutulumunu kanıtlamak için serum ve BOS'un aynı gün örneklenip değerlendirilmesi gerekir. Önemli bir kural, BOS'ta inflamasyon belirtileriyle beraber VDRL'nin reaktif saptanmasının nörosifilizi göstermesidir. BOS'ta nonreaktif FTA–ABS olması SSS tutulumu dışlar. BOS tutulumunun tanısında en önemli nokta spesifik lokal antikor sentezini göstermektedir. Bunun için TPHA/TPPA titresinin serumda ve BOS'ta gösterilerek patojene özgü BOS/serum antikor oranının hesaplanması uygundur.

(ITpA endeksi = intratekal T. pallidum antikor endeksi = (BOS'taki TPHA titresi : BOS'taki total IgG) x (serumdaki total IgG : serumdaki TPHA titresi). 2.0'ın üzerindeki değerler SSS'te anlamlı antikor üretimini gösterir. Değerin 3.0'ın üzerinde olması ise yüksek derecede güvenilirdir. Albümin oranı (BOS albumin mg/dl / serum albumin mg/dl) ile TPHA endeksi (BOS TPHA titresi x 1000 / albümin oranı) de kullanılmaktadır.

Intratekal spesifik antikor sentezi aktif nörosifilizi göstermez. Bu olay yıllar boyu, hatta ömür boyu devam edebilir.

Serolojik tanı için bazı hususlar dikkate alınmalıdır:

- Nörosifiliz yoktur denebilmesi için; BOS TPHA nonreaktif, BOS FTA–ABS nonreaktif ve TPHA indeksi 70 altında olmalıdır.
- Serum TPHA titresi 320 veya altında olduğunda nörosifiliz olası değildir.
- TPHA indeksi 70 ile 500 arasında olduğunda nörosifiliz varlığı büyük olasılıktır.
- TPHA indeksi 500 veya daha fazla olduğunda ise nörosifiliz tanısı kesindir.

Sifiliz Taraması⁶

Amerika Birleşik Devletleri'nde tarama amaçlı olarak hastane laboratuvarlarında RPR önerilirken, treponemal testler yalnızca kan bankalarında kullanılmaktadır. RPR'nin taramada kullanılmasının avantajları: Treponemal testler kullanılarak tarama yapılırsa reaktif durumlarda yeni ve eski hastalık ayırtedilemediğinden klinisyen hastayı hikaye ve semptomlar açısından baştan değerlendirmek zorunda kalacaktır. Ayrıca reaktif bir RPR'den sonra baktırılan FTA–ABS'in çok daha güvenilir bir doğrulama yöntemi olduğu bilinmektedir. Dezavantajları ise: Prozon fenomeninden dolayı yalancı nonreaktiflik olabilir ve geç evre hastalıkta nontreponemal testler negatifleşebilir.

Avrupa'da ise treponemal testlerin taramada kullanılması tercih edilmektedir. Bu durumda reaktiflik durumunda hastanın enfeksiyonunun eski mi yeni mi olduğunun değerlendirilmesi gerekmektedir, fakat geç latent ve üçüncü evre sifiliz olguları atlanmamaktadır. VDRL ve TPHA kombinasyonu da Avrupa'da uzun yıllar tarama amaçlı kullanılmıştır. Bu kombinasyon, çok erken birinci evre sifiliz haricinde tüm evrelerdeki hastalığı yakalayabildiği için çok etkindir ,fakat maliyeti daha fazladır, daha fazla personel gerekmektedir ve otomasyona geçilememektedir.

EIA ile tarama da VDRL ve TPHA kombinasyonuna yakın etkinliktedir. EIA ile otomasyona geçilmesi mümkündür fakat duyarlılıkta bir miktar kayıp olmaktadır.

Yenidoğanların Konjenital Sifiliz İçin İncelenmesi^{1,2}

Seroreaktif annelerin doğan çocuklara aşağıdaki incelemelerin yapılması önerilmektedir:

- Konjenital sifiliz bulguları açısından fizik muayene
- Periostit açısından uzun kemik grafileri
- BOS incelemesi

Maternal IgG antikorlar plasentayı geçerek yenidoğanın serumunda bulunabilir. Pasif maternal antikorların elimine edilme yarı ömrü 21 gündür. Spesifik IgM antitreponemal antikorların bulunması ise konjenital enfeksiyonun tanısında yardımcıdır, çünkü bunlar plasentadan geçmezler. Nonreaktif olması ise konjenital enfeksiyonu dışlamaz. Yanısıra maternal antikorların azaldığı nonspesifik bir testteki kantitatif azalma ile gösterilmelidir. Bu test bir yıl içinde negatifleşmelidir. Yenidoğanın serum nontreponemal antikor titresi 4 veya daha fazla kere anneninkinden fazla ise, veya özgül IgM treponemal antikor testleri reaktif ise konjenital sifiliz düşünülmür.

HIV ve Sifiliz

HIV reaktif hastalarda primer ve sekonder evrelerde sık yalancı nonreaktiflik, prozon fenomeni, serofast reaksiyonlar ve tedavi sonrası spesifik antikorların negatifleşmesi gibi atipik serolojik bulgular daha sık görülmektedir. Buna rağmen HIV reaktif hastaların serolojik olarak değerlendirilmesinde farklı bir tutum izlenmesine gerek yoktur, fakat değişken serolojik yanıtlar olabileceği de unutulmamalıdır.^{1,2}

Kaynaklar

1. Young H. Syphilis Serology. *Dermatol Clin* 1998; 16: 691-698.
2. Morton RS, Kinghorn GR, Kerdel-Vegas F. The treponematoses. *Rook's Textbook of Dermatology*'de. Eds. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. 7. Baskı. Oxford, Blackwell Publishing, 2004; 30.20-30.22.
3. Sanchez MR. Syphilis. *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; 2181-2183.
4. Serdaroğlu S. Sifiliz Serolojisinde Yenilikler. *Dermatolojide Gelişmeler 4*'de. İstanbul, Gizben Tanıtım ve Organizasyon Ltd Şti, 1999.
5. Stary A. Sexually transmitted diseases. *Dermatology*'de. Eds. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. London, Mosby, 2003; 1271-1272.
6. Lautenschlager S. Diagnosis of syphilis: clinical and laboratory problems. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 12: 1058-1072.
7. Backhouse JL, Nesteroff SI. *Treponema pallidum* western blot: Comparison with the FTA-ABS test as a confirmatory test for syphilis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 39: 9-14.

SİFİLİZ TEDAVİSİNDEKİ YENİLİKLER

Alpaslan Acar, Dr. Suhan Günaştı, Metin Özpoyraz

Sifiliz tedavisinde ilk olarak tercih edilmesi gereken ilaç penisilindir. Penisilin, Treponema pallidum üzerine bakterisid etkilidir.¹ Bugüne kadar bu bakterinin penisiline karşı direnç geliştirdiğini gösteren bir bulgu saptanmamıştır. Sifiliz tedavisinde preparat, doz ve süre, hastalığın evresine, hastanın yaşına, penisiline karşı allerjisinin olup olmamasına, gebe olup olmamasına ve HIV-pozitif olup olmamasına göre değişir. Tablo 1'de gebe olmayan, HIV-negatif, erişkin bir hastada sifiliz tedavisi özetlenmiştir.

Tablo 1. Gebe Olmayan, HIV-Negatif, Erişkin Bir Hastada Sifiliz Tedavisi²

Evre	Penisilin Allerjisi Yok	Penisilin Allerjisi Var
Erken Primer Sekonder Erken latent (<1 yıl)	Benzatin penisilin G 2.4 MU, IM, tek doz	Tetrasiklin 4x500 mg, oral, 14 gün veya Doksisisiklin 2x100 mg, oral, 14 gün
Geç (nörosifiliz yok) Geç latent (>1 yıl) Tersiyer	Benzatin penisilin G 2.4 MU, IM, bir hafta arayla 3 kez	Tetrasiklin 4x500 mg, oral, 28 gün veya Doksisisiklin 2x100 mg, oral, 28 gün
Nörosifiliz	Aköz kristalize penisilin G 4x1, 3-4 MU, IV, 10-14 gün veya Prokain penisilin G 1x1, 2.4 MU, IM, 10-14 gün ve probenesid (4x500 mg/gün) yukarıdakilerin birinden sonra ek olarak Benzatin penisilin G 2.4 MU, IM, bir hafta arayla 3 kez	Deri testi ile kanıtlanmalı Desensitizasyon uygulanmalı
Kısaltmalar: IM = intramüsküler, IV = intravenöz, MU = milyon ünite.		

Gebe olmayan, HIV-negatif, erişkin bir hastada erken evre sifiliz tedavisi için 2.4 MU benzatin penisilin G'yi, tek doz olarak değil, bir hafta arayla iki kez olarak önerenler de vardır.³ Yine böyle bir hastada penisilin allerjisi varsa, tetrasiklin veya doksisisiklin yerine, seftriakson (IM veya IV, günde 1 gram, 8-10 gün) veya aзитromisin (oral, 2 gram, tek doz) da kullanılabilir.² Penisilin dışı bir tedavi uygulanmışsa, hasta daha yakından izlenmelidir.²

Gebe olan, HIV-negatif, erişkin bir hastada erken evre sifiliz tedavisi için 2.4 MU benzatin penisilin G, tek doz olarak değil, bir hafta arayla iki kez olarak uygulanmalıdır.³ Geç evrenin ve nörosifilizin penisilin ile tedavis

gebe olmayanlarda olduğu gibidir. Penisilin allerjisi varsa, bu durum deri testi ile kanıtlanmalı ve penisiline karşı desensitizasyon sağlandıktan sonra, tedavi yine penisilin ile yapılmalıdır. Tedaviden sonra gebeliğin ikinci yarısında bebek sonografik olarak izlenmelidir. Doğuma kadar ayda bir anneden kantitatif serolojik testler istenmelidir.

HIV-pozitif, erişkin bir hastada erken evre sifiliz tedavisi için 2.4 MU benzatin penisilin G, tek doz olarak değil, bir hafta arayla iki veya üç kez olarak uygulanmalıdır. Erken evrede bile nörosifiliz olasılığı iyi değerlendirilmelidir. Hastalar tedaviden sonra klinik ve immünolojik olarak 3, 6, 9, 12 ve 24. aylarda değerlendirilmelidir. 6-12 ay içerisinde nontreponemal testleri 4 kat düşmeyen hastalarda BOS incelenmesi yapılmalı ve tedavi tekrar gözden geçirilmelidir. Tekrar tedavide ise BOS incelenmesi normale 2.4 MU benzatin penisilin G, 1 hafta arayla 3 kez yinelenmelidir (Centers for Disease Control and Prevention).² Erken latent sifilizi olanlar HIV (-) latent sifilizler gibi, BOS incelenmesi nörosifilize uyumlu olanlar ise nörosifiliz gibi tedavi edilmelidir (Tablo 1).

Türkiye'de sifiliz tedavisinin Sağlık Bakanlığının Frengi Savaş Yönetmeliği'ne uygun olarak yapılması gerekmektedir. Örneğin bu yönetmeliğe göre, erken evre sifiliz tedavisi için 2.4 MU benzatin penisilin G, tek doz olarak değil, bir hafta arayla iki kez olarak uygulanmalıdır.

Yönetmeliğe göre sifiliz tedavisi Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Yönetmeliğe Göre Evrelerine Göre Sifiliz Tedavisi

	Benzatin penisilin G		Prokain penisilin G	
	Total doz MU	Enjeksiyon sayısı haftada 1 olarak	Total doz MU	600.000 IU (yoksa 800.000 IU) Enjeksiyon sayısı günde 1 olarak
Erken sifiliz (1. ve 2. devir, 2 yıldan fazla olmayan erken latent sifiliz)	4.8	1	6.0 (8.0)	10
Geç sifiliz (2 yılı aşkın latent sifiliz ve geç benign sifiliz)	7.2	3	9.0 (12.0)	15
Kardiyovasküler ve nörosifiliz	-	-	12.0 (16.0)	20

Konjenital Sifiliz

Aköz kristalize penisilin G 100.000-150.000 IU/kg/gün, IV her 12 saatte bir yaşamın ilk 7 günü, daha sonraki 3 gün 8 saatte bir aynı doz veya prokain penisilin G 50.000 IU/kg, IM, 10 gün.²

Çocuk ve Geç İnfant Sifiliz

Aköz kristalize penisilin G 200.000-300.000 IU/kg/gün, IV, 10 gün (Centers for Disease Control and Prevention).²

Jarisch–Herxheimer Reaksiyonu

Sifiliz tedavisinde antibiyotiğin ilk dozundan 6–8 saat sonra gelişir. Üşüme, titreme, ateş, bitkinlik, boğaz ağrısı, kas ağrısı, baş ağrısı, taşikardi ve sifilitik lezyonlarda inflamasyon ile kendini gösterir. İlaç yan etkisinden ayırt edilmelidir. Vital organlarda inflamasyon ile önemli komplikasyonlara ve gebelerde erken doğuma veya fetal distrese neden olabilir. Bu reaksiyona karşı antipiretikler ve kısa süreli prednizolon önerilir.¹ Bu reaksiyon nedeniyle sifilizli gebelerin tedavisi, kadın–doğum hastalıkları uzmanları ile birlikte yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Morton RS, Kinghorn GR, Vegas KF. The Treponematoses. Rook's Textbook of Dermatology'de. Eds. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. 7. Baskı. Massachusetts, Blackwell Publishing, 2004; 30.1–30.28.
2. James WD, Berger TG, Elston DM. Andrews' Disease of the Skin Clinical Dermatology'de. 10. Baskı. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2006; 353–366.
3. <http://www.cdc.gov/std/treatment/2006/genital-ulcers.htm#genulc6>
Centers for Disease Control and Prevention

ZOR PSORİASİSTE SİSTEMİK TEDAVİLER: ETANERSEPT

Güzin Özarmağan, Goncagül Babuna

Psoriasis, dermatolojinin sık görülen inflamatuvar hastalıklardandır. Dünya nüfusunun yaklaşık %1-3'ünde ve her yaşta görülmesi, toplum sağlığı içindeki önemini giderek arttırmaktadır.¹ Avrupa'da yaklaşık 5.1 milyon kişinin psoriasis hastası olduğu düşünülmektedir.¹ En sık (%80), üzeri gümüşümsü skuamlı, eritemli plaklar şeklinde görülür.² Hastalığa %5-%42 oranında psoriyatik artrit eşlik edebilir.³ Günlük aktivitelere engel oluşturan fiziksel harabiyet yanında, utanç, endişe, suçluluk, sosyal geri çekilme, toplumdan dışlanma, iş bulmada zorluk, cinsel sorunlar, depresyon ve hatta intihar eğilimi gibi psikososyal hayatı olumsuz yönde etkileyen bir çok duygu ve duruma yol açabilir.⁴⁻⁷ Bu nedenle, etkilenen bireylerin yaşam kalitesini en az kalp hastalığı, diabetes mellitus, kanser ve depresyon gibi hastalıklar kadar düşürebilmektedir.⁸ Öngörülemeden remisyona ve alevlenmelerle giden kronik bir seyir göstermesi, hastaların yaşamları boyunca sürecek olan bir tedavi ve takip sürecine alınmasını gerektirmektedir.⁹

Son yıllarda yaşanan gelişmeler ışığında hastalığın patofizyolojisi aydınlatılmaya çalışılmıştır. Önceleri psoriasis, epiderminin aşırı çoğalmasının ve anormal başkalaşmasının ön planda olduğu bir hastalık olarak kabul edilmiş, tedaviler bu bozukluklara yönelik planlanmıştır.¹⁰ Ancak günümüzde psoriasisın, infeksiyonlar, ilaçlar, antijenik uyarılar, fiziksel ve/veya duygusal stres, travma, hipokalsemi, alkolizm ve gebelik gibi çeşitli tetikleyicilerle uyarılan, organ spesifik (deri veya deri ve eklemler), oluşumunda hem doğal hem de kazanılmış immünitinin rol oynadığı, genetik olarak programlanmış bir inflamatuvar hastalık olduğu kanıtlanmıştır.¹¹

Psoriasisın patofizyolojisinde immün mekanizmaların etkili olduğunun ortaya çıkmasıyla, immünolojik basamakları engellemeye yönelik tedaviler üzerinde çalışılmaya başlanmıştır. Ayrıca kronik orta ve şiddetli psoriasisde kullanılan geleneksel tedavilerin, hastaların bir kısmında semptomların kontrolünü sağlamada etkisiz veya yetersiz kalabilmeleri veya özellikle uzun dönem kullanıldıklarında, deri maligniteleri, akciğer, karaciğer ve böbrek toksisitesi, teratojenite, kemik iliği baskılanması, mukozit, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi çeşitli yan etkilere yol açabilmeleri, araştırmacıları psoriasis tedavisinde uzun dönem etkinliği ve güvenilirliği olan yeni tedavi arayışlarına itmiştir.^{12,13} Tüm bu araştırma ve klinik çalışmalar sonucunda, T lenfositleri veya tümör nekrozis faktörünü (TNF) hedef alan çeşitli biyolojik ilaçlar, psoriasis tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.¹⁴

Bu yazıda, romatoid artrit (1998), poliartiküler juvenil romatoid artrit (1999), psoriyatik artrit (2002) ve ankilozan spondilit (2003) endikasyonlarında FDA onayı bulunan ve 2004 nisan ayında orta ve şiddetli kronik plak psoriasis tedavisinde kullanımı onaylanan tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) antagonisti etanerseptin (Enbrel®), psoriasis tedavisindeki yeri, etkinliği ve güvenilirliği üzerinde durulacaktır.¹⁵

Psoriasis Patofizyolojisi

Son 25 yılda yaşanan gelişmeler ışığında, psoriasis patogenezinde doğal ve kazanılmış immünitinin rolü olduğu bilinmektedir.¹⁶ Psoriasisın deri lezyonlarında doğal (nötrofiller, dendritik antijen sunan hücreler (APC) ve doğal

öldürücü hücreler (NK hücreler)) ve kazanılmış (CD4+ ve CD8+ T lenfositler) immün sisteme ait hücrelerin bir arada bulunması, bu görüşü desteklemektedir. Psoriyatik plakların oluşumundaki patolojik süreç, dendritik antijen sunucu hücreler (Langerhans hücreleri, plazmositoid dendritik hücreler, olgun miyeloid dendritik hücre alt grupları) tarafından CD4+ ve CD8+ T lenfositlerin aktifleşmesi ile başlamaktadır.^{17,18} Antijen tanıma işleminin gerçekleşebilmesi için immünolojik sinaps yoluyla bir hücre-hücre etkileşimi gerekmektedir. Bu immünolojik sinapsta bir çok yardımcı molekül (lenfosit fonksiyonuna bağlı-antijen-1, sitotoksik T-lenfosit antijen-4 vb.) görev almaktadır.¹⁹

CD4+ T lenfositlerin CD25, transkripsiyon faktörü FoxP3 ve nötrofilin-1 eksprese eden özel bir tipi, T lenfositlerin çoğalmasını engelleyerek immün cevabı baskılamakta ve otoimmün hastalık gelişimini önlemektedir.²⁰ Psoriasisde hedef dokuda ve kanda düzenleyici T hücre sayısı normal olmakla birlikte aktivitesi azalmıştır. Bunun sonucu olarak, T-lenfosit aktivasyonu ve sitokin üretimi artmıştır.²¹ Multipl skleroz, romatoid artrit, poliglandüler endokrinopati sendromu Tip II, atopik dermatit ve pemfigus vulgaris gibi bir çok hastalıkta da düzenleyici T hücrelerinin baskılayıcı özellikleri azalmıştır.

T lenfositlerin sınırsız çoğalması sonucunda çeşitli inflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve büyüme faktörlerinin aşırı salınımı gerçekleşmektedir. Psoriasis plaklarında baskın olarak bulunan sitokinler Th-1 lenfositlerden salınır ve antijen sunan hücrelerden salınan sitokinler de ortama katkıda bulunur.^{22,23} Bu sitokinler arasında Th1-lenfosit kaynaklı interferon-gama (INF- α), interlökin-2 (IL-2) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve antijen sunan hücrelerden salınan IL-23, inflamatuvar sürecin devam etmesinde önemli role sahip sitokinlerdir.²⁴

Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), psoriasisin ana proinflamatuvar sitokini olarak kabul edilmektedir.²⁵ Makrofajlar, monositler, polimorfonükleer lökositler, mast hücreleri, NK hücreler, aktifleşmiş T hücreleri, dermal mast hücreleri, Langerhans hücreleri, keratinositler ve endotelial hücreler tarafından üretilebilse de psoriasisde, olgun dendritik hücreler esas kaynağını oluşturmaktadır. Miktarı fazla olduğunda septik şokta görülen kardiyovasküler kollapsın mediyatörü olarak, düşük olduğunda ise konak savunma mekanizmasının bir bileşeni şeklinde görev yapmaktadır.²⁶ Psoriasisde, lezyonlu derideki endotelde, dermal dendrositlerde, epitelde ve fibroblastlarda, psoriyatik artritte ise IL-1, IL-6 ve IL-8 ile birlikte sinovyal sıvıda ve membranda konsantrasyonu ve biyolojik aktivitesi artmış olup, bu değerler PASI skorları ile uyumluluk göstermekte ve etkili tedavi sonrası klinik düzelmeye birlikte seviyeleri azalmaktadır.^{27,28} Hastaların lezyonsuz derilerindeki TNF- α miktarı ise normal bulunmaktadır.

Inflamatuvar hücrelerden salınan sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri epidermal keratinositleri hedef alarak, aşırı çoğalmalarına, anormal şekilde başkalaşmalarına ve apoptotik sinyallere karşı direnç göstermelerine yol açar.²⁹ T-hücrelerden salınan sitokinlerin neden olduğu yeni damar oluşumu keratinositlerin çoğalmasına destek sağlar.

Etanersept Nedir?

Etanersept (Enbrel®), tamamıyla insan kaynaklı, dimerik, çözünür bir TNF- α reseptör p75 füzyon proteinidir. İnsan TNF- α reseptörünün ekstrasellüler kısmı (TNFR2/p75) ve insan IgG1'inin Fc kısmının birleşmesiyle oluşturulmuştur. Doğal bir TNF- α analogu olup, diğer bir anti-TNF- α biyolojik ajan olan infliximabdan farklı olarak, monoklonal antikör yapısında değildir.

Etanersept Nasıl Etki Eder?

Etanersept (Enbrel®), hem çözünür hem de zara-bağlı TNF- α 'ya yarışmalı olarak bağlanarak, hücre-yüzey reseptörleri ile etkileşimini ve böylece TNF- α 'ya bağlı hücreyel yanıtları engeller.

Etanerseptin Tarihçesi

Etanersept (Enbrel®), ilk olarak 1998 yılında romatoid artrit endikasyonunda FDA onayı alarak romatolojide kullanılmaya başlanmıştır. Bu yeni ve umut vaat eden ilacın diğer romatolojik endikasyonlarda da onaylanması gecikmemiş; 1999'da poliartiküler jüvenil romatoid artrit, 2002'de psoriyatik artrit ve 2003'de ankilozan spondilit endikasyonlarında FDA onayı almıştır.¹⁵ Psoriasisın TNF- α 'nın merkezi bir rol üstlendiği T hücre-aracılı bir immün hastalık olduğunun ortaya çıkması ve psoriyatik artritli olan hastalarda artrit semptomlarının yanında deri lezyonlarında da anlamlı derecede düzelme sağlanması üzerine TNF- α inhibitörü etanersept, plak psoriasisli hastalarda da denenmeye başlanmıştır.³⁰ Başarılı klinik sonuçlar elde edilmesi üzerine FDA, Nisan 2004'te etanerseptin erişkin hastalardaki orta-şiddetli kronik plak psoriasis tedavisinde kullanılmasını onaylamıştır.

Kronik Plak Psoriasis Tedavisinde Etanersept

Etanersept (Enbrel®), 25 mg'lık flakonlar şeklinde bulunmaktadır. İlaç, haftada 2 kez subkutan injeksiyon şeklinde uygulanır. Hastalar tarafından evde kolaylıkla uygulanabilmesi önemli avantajlarından biridir. Psoriasisdeki kullanım dozu haftada 2x25 mg veya 2x50 mg şeklindedir. Avrupa Dermatoloji Uzman Grubu Konsensus raporuna göre, engel teşkil eden bir durum veya kontrendikasyon olmadıkça, etanerseptin yüksek dozda (2x50mg/hafta) başlanması ve remisyon sağlanana kadar (en fazla 24 hafta) devam edilmesi önerilmektedir.³¹ Tedavi kesildikten sonra relaps görülmesi durumunda, tedaviye yeniden başlama kararı hekim tarafından, relapsın hızı ve DLQI, BSA ve PASI skorları hep birlikte değerlendirilerek alınmalıdır.

Etanersept romatolojide 1998 senesinden beri kullanıldığı için, romatolojik endikasyonlarda güvenilirliği ve etkinliğine ilişkin çok sayıda çalışma ve yayın mevcuttur. Psoriasisde kullanımı için ise 2004 yılında endikasyon almıştır. Bu yazıda etanerseptin psoriasisde kullanımına ilişkin yapılan klinik çalışmaların sonuçlarından bahsedilecek, psoriasisde güvenilirliği, etkinliği ve uzun dönem kullanımına yönelik literatür bilgilerine yer verilecektir.

Etanerseptin Kronik Plak Psoriasisde Güvenirliği

Gottlieb ve arkadaşları, orta-şiddetli kronik plak psoriasisde etanersept tedavisinin güvenilirliğini araştıran, toplam 1347 kişinin (933 hasta; 414 kontrol) katıldığı, Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve Batı Avrupa'da bir çok merkezde yürütülen, randomize, 3 büyük klinik çalışmanın, plasebo-kontrollü ve çift kör kısmı olan ilk 12 haftalık verilerini yayınlamışlardır.³²⁻³³

Etanerseptin 3 farklı kullanım dozunun (1x25 mg/hafta; 2x25 mg/hafta ve 2x50 mg/hafta) güvenilirliği plasebo ile karşılaştırılmıştır.^{3,5} İlk 12 hafta boyunca toplam 471 hastada (%51) istenmeyen etki bildirilmiştir. Haftada 2x50 mg kullanan hastaların %46'sında; 2x25 mg kullanan hastaların %56'sında, 1x25 mg kullanan hastaların %48'inde, plasebo grubunda ise %51 oranında yan etki görülmüştür. İnjesiyon yeri reaksiyonları dışında görülen istenmeyen etkiler, ilaç dozundan bağımsız olarak, tedavi ve plasebo grupları arasında benzerlik göstermiştir. En sık görülen yan etki baş ağrısı olup, bunu ikinci sırada injeksiyon bölgesinde ekimoz oluşumu izlemiştir. Plasebo grubunda %1.0; tedavi grubunda ise, tüm ilaç dozlarında %1.2 oranında ciddi yan etkiler

rastlanmıştır. Toplam 27 hastada (%2.0) etanersept, bir istenmeyen etki nedeniyle 12. haftanın sonunda kesilmiştir.

En sık rastlanan enfeksiyonlar, üst solunum yolu enfeksiyonları, sinüzit ve influenza olup, görülme sıklığı tedavi (%11.7; %3.6; %2.8) ve plasebo (%12.3; %2.2; %2.2) grupları arasında benzer orandadır. Ciddi enfeksiyonlara ise her iki grupta da çok nadir rastlanmıştır (tedavi grubunda, ilaç dozundan bağımsız olarak %0.4; plasebo grubunda %1.0). Fırsatçı enfeksiyonlar ve tüberküloz ise görülmemiştir.

İnjesiyon yeri reaksiyonlarına tedavi alan grupta (2x50 mg/hafta grubunda %16, 2x25mg/hafta grubunda %14, 1x25 mg/hafta grubunda %11; toplam %14) plaseboya (%6) oranla daha sık rastlanmıştır. İnjesiyon yeri reaksiyonları şiddetine göre 4 grupta sınıflandırılmıştır (1: eritem; 2: eriteme eşlik eden ağrı, şişlik, kaşıntı veya flebit; 3: ülserasyon; 4: cerrahi gerektiren). İnjesiyon yeri reaksiyonlarının hepsi hafif-orta şiddette (1-2) olup; zamanla kaybolmuştur; hastaların çoğunda en fazla iki kere görülmüştür. Sadece 3 hasta (2x50 mg/hafta grubunda iki; 1x25 mg/hafta grubunda bir hasta) injeksiyon yeri reaksiyonları nedeniyle tedaviyi bırakmıştır.

Tedavi öncesinde ve tedavinin 12. haftasında serum örneği alınan hastaların %1.1'inde nötralizan olmayan anti-etanersept antikoru oluşumuna rastlanmıştır. Bu antikörlerin ilacın güvenilirliği ve etkinliğinde rolü olduğu gösterilememiştir.

Genel olarak hafif ve orta şiddette laboratuvar anomalileri görülmüş, doza-bağlı toksisiteye rastlanmamış ve hiçbir hastada tedavi bu yüzden sonlandırılmamıştır.

Psoriasisste SCC (%2.46-%24.6) ve BCC (%1.2-%2.5) gelişme riskinin arttığı bildirilmiştir.^{36,37} Fakat bu risk artışının hastalığın kendisine mi, yoksa tedavide kullanılan PUVA, metotreksat ve siklosporin-A gibi ilaçlara mı bağlı olduğu konusunda net bir sonuca varılamamıştır.^{38,39} Etanersept tedavisi ile melanom-dışı deri kanser riskinde artış olup, olmadığı hakkında kesin yargıya varılması için yeterli veri henüz mevcut değildir. Orta-şiddetli psoriasisste lenfoma riskinin de artmış olduğu bildirilmiştir.⁴⁰ Etanerseptle tedavi edilen psoriasisli hastalarda lenfoma riskini belirlemeye yönelik uzun dönem veriler henüz tamamlanmamıştır. Fakat etanerseptin romatoid artrit endikasyonunda kullanımına ilişkin 8 yıllık tecrübe, lenfoma riskini 2-3 kat artırdığı yönündedir.⁴¹

Sunulan 12 haftalık veriler ışığında, psoriasisste etanersept tedavisinin kısa dönemde genel olarak güvenilir olduğu ve hastalar tarafından iyi tolere edildiği söylenmiştir. Ancak bu konuda kesin ve doğru bir yargıya ulaşabilmek, uzun dönem tedavi alan ve takip edilen geniş hasta gruplarının verilerinin değerlendirilmesiyle mümkün olacaktır.

Etanerseptin Kronik Plak Psoriasisste Etkinliği

Gordon ve arkadaşları etanerseptin kronik orta-şiddetli plak psoriasisste etkinliğini ve güvenilirliğini araştıran, toplam 1187 hastanın katıldığı, 3 büyük plasebo-kontrollü çalışmanın verilerini birleştirerek, bir özet şeklinde yayınlamışlardır.^{32-34,42} Faz II çalışmada 112 hasta, 12 hafta boyunca 50 mg/hafta etanersept veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir.³² Amerika Birleşik Devletleri'nde yürütülen faz III çalışmada etanerseptin farklı dozlarda uygulandığı üç tedavi grubu (2x50 mg/hafta; 2x25 mg/hafta ve 1x25mg/hafta) ve plasebo grubu oluşturulmuş ve 12. haftanın sonunda sonuçlar karşılaştırılmıştır.³³ Çok-uluslu, 582 hastanın katıldığı, plasebo-kontrollü, başka bir faz III çalışmada da etanersept iki farklı dozda (2x50 mg/hafta ve 2x25 mg/hafta) uygulanmış ve sonuçlar 12. haftanın sonunda karşılaştırılmıştır.³⁴

Bu klinik çalışmalarda toplam 1187 kronik orta-şiddetli plak psoriasis hastasının %25'ine psoriyatik artrit eşlik etmektedir. Hastaların 773'ü tedavi; 414'ü ise plasebo grubunda yer almıştır. Bildirilen özette Gordon ve arkadaşları, sadece plasebo grubu ile 2x25 mg/hafta ve 2x50 mg/hafta dozunda etanersept kullanan hastaların verilerini 12. haftanın sonunda karşılaştırmışlardır.⁴² Böylece iki ayrı analiz grubu ortaya çıkmıştır: 1. grupta plasebo (n: 414) ve 2x25 mg/hafta etanersept (n: 415) ; 2. grupta ise plasebo (n: 359) ve 2x50 mg/hafta etanersept (n: 358).

Etanerseptin etkinliğini belirlemede çeşitli ölçekler kullanılmış ve hedef değerler saptanmıştır: PASI'de (Psoriasis Alan Şiddet İndeksi; 0-72) %75 ve üzerinde düzelme esas hedef olup, %50 ve %90 ve üzerinde düzelmeler de gözlenmiştir; DSGAP (Dermatoloğun Psoriasis Statik Global Değerlendirmesi; 0-5)'nin 0-1, PGA (Hastanın Global Değerlendirmesi; 0-5)'nin 0-1 ve DLQI (Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi; 0-30)'nde düzelme diğer hedef noktalar arasındadır.

On iki haftanın sonunda, 2x25 mg/hafta alan grupta %33; 2x50 mg/hafta alan grupta ise %49 oranında PASI 75'e ulaşılmıştır. Bu oranlar plasebo grupları ile karşılaştırıldığında (her iki grupta da %3), anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. PASI'de %75 düzelme oranı doza-bağlı olarak, 12 haftalık tedavi süreci boyunca giderek yükselmiştir. 2x50 mg/hafta etanersept kullanan grupta PASI'de %75'lik düzelme, 2x25 mg/hafta etanersept kullanan gruba göre, daha fazla sayıda hastada ve daha erken zamanda ortaya çıkmıştır; tedavinin 4. haftasında iki tedavi grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. PASI 75'e ek olarak 12. haftanın sonunda; 2x50 mg/hafta etanersept kullanan grupta %63 oranında PASI 50'ye ve % 11 oranında PASI 90'a; 2x25 mg/hafta etanersept kullanan grupta ise % 76 oranında PASI 50'ye ve % 21 oranında PASI 90'a ulaşılmış, bu oranlar plasebo gruplarıyla karşılaştırıldığında (her 2 grupta da PASI 50: %12; PASI 90: %1) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

DSGAP skorları da doza-bağlı olarak, tedavi boyunca giderek düzelme göstermiştir. Tedavinin başında hastaların % 84'ünde DSGAP skoru 3 ve üzerinde bulunmuştur. Etanersept tedavisinin 12. haftasında DSGAP skoru 0 ve 1 bulunan hasta oranı, 2x50 mg/hafta grubunda %54; 2x25 mg/hafta grubunda % 38; plasebo gruplarında ise % 4'tür. Plasebo ve tedavi grupları arasındaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tedavinin başında % 94'ünde PGA skoru 3 ve üzerinde hesaplanmıştır. PGA skorlarındaki düzelme de plasebo gruplarıyla karşılaştırıldığında tedavi gruplarında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (PGA 0 veya 1 bulunan hasta oranları: 2x50 mg/hafta grubunda % 52; 2x25mg/hafta grubunda %39 ve plasebo gruplarında %5).

Ortalama DLQI skoru tedavinin başında 11.9 iken, doza-bağlı olarak tedavi boyunca giderek düzelme kaydetmiştir. 2x50 mg/hafta grubunda % 66.0; 2x25 mg/hafta grubunda % 59.1; plasebo gruplarında ise % 8.4 ve % 8.6 oranlarında ortalama DLQI skorlarında düzelme görülmüş, tedavi ve plasebo grupları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tüm bu veriler ışığında, etanersept ile psoriasisde hem hekimler tarafından bildirilen objektif deri bulgularında, hem de hastalar tarafından bildirilen subjektif ve psikososyal bulgularda dördüncü haftadan itibaren fark edilir düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı derecelerde düzelme gösterilmiştir. Her iki doz (2x25 mg/hafta; 2x50 mg/hafta) önerilmekle beraber; yüksek doz ile daha hızlı ve daha yüksek etkinlik elde edilmektedir.

Etanerseptin Kronik Plak Psoriasisde Uzun Dönem Kullanımı

Psoriasisli hastalarda etanersept ile genellikle hızlı klinik yanıt alınmakla birlikte yeterli yanıt alınamayan olgularla da karşılaşmaktadır. Böyle durumlarda ne gibi bir yol izlenmelidir? Yeterli cevap alınmayan olgularda tedavinin 24 haftadan uzun sürdürülmesi güvenli midir ve bir yarar sağlamakta mıdır? Kesintisiz tedavinin aralıklı tedaviye bir üstünlüğü var mıdır? İlacın devamlı uygulanması yan etkilerin şiddetinde ve sıklığında artışa yol açmakta mıdır? Burada, bu soruları cevaplamaya yönelik, devamlı ve uzun dönem etanersept tedavisinin etkinliği ve güvenirliliği hakkında yapılan klinik çalışmalara yer verilecektir.

Krueger ve arkadaşları, 652 hastanın katıldığı, randomize, etanerseptin üç farklı dozda uygulandığı (2x50 mg/hafta, 2x25 mg/hafta ve 1x25 mg/hafta), kontrollü ilk 12 hafta plasebo; sonra 2x25 mg/hafta etanersept) faz III klinik çalışmanın, ilk 24 haftalık çift-kör dönemi sonunda PASI 50'ye ulaşamayan 157 hastaya (%28), açık-uçlu olarak 2x25 mg/hafta etanersept vermişler ve bu çalışmanın altmış haftalık verilerini yayınlamışlardır.^{32,43} Tedavinin 26 ve 28. haftalarında ve sonra her 4 haftada bir PASI, DSGAP, DLQI ve PGA ölçülmüştür.

Açık-uçlu dönemin 12. haftasında (başlangıçtan itibaren 36. haftada), % 43 hastada PASI değerlerinde % 50 ve üzerinde düzelmeye saptanmış; bu oran 36. haftada (başlangıçtan itibaren 60. hafta) % 55'e (%33'ü PASI 75) yükselmiştir. Tedavi 60 hafta sürdürülmesine rağmen, hastaların %45'inde PASI 50'ye ulaşamamıştır. Altmış hafta sonunda PASI 50'ye ulaşan hastaların çoğu (% 59'u) çift-kör dönemde 1x25 mg/hafta etanersept kullanan hastalardır; ancak % 33'ü 2x50mg/hafta etanersept kullanan gruptandır. Tedavi boyunca, PASI değerlerindeki düzelmeye giderek artmıştır. (24. haftada % 26.6'dan, 60. haftada %49.3'e ulaşmıştır.)

Tedavinin 24. haftasında sadece %2 hastada DSGAP skoru 0-1 olarak ölçülürken, bu oran 60. haftada %16'ya yükselmiştir. DLQI skorlarında, tedavinin 24. haftasında ortalama %38.8 olan düzelmeye oranı, 60. haftada %53.8 olarak bulunmuştur. Tedavinin 24. haftasında PGA skoru 4 olan hasta oranı %27 iken bu oran 60. haftada %13'e; PGA skoru 3 olan hasta oranı ise %40 iken, %36'ya gerilemiştir.

Etanersept, 60 haftalık tedavi süresi boyunca hastalar tarafından iyi tolere edilmiş; tüm yan etkiler ve infeksiyonlar ilk 24 haftalık tedavi sürecine benzer şekilde ve şiddette (hafif-orta) görülmüştür. Sadece dört hastada injeksiyon yeri reaksiyonları görülmüş ve sadece yedi hasta tedaviyi yan etkiler nedeniyle bırakmıştır.

Özetlenecek olursa, 24 hafta sonunda PASI 50'ye ulaşamayan hastaların yarısından fazlasında 60. hafta sonunda PASI'de en az %50 düzelmeye görülmüş ve bu düzelmeye en çok ilk 24 hafta 1x25mg/hafta kullanan hasta grubunda saptanmıştır. İlk 24 hafta 2x50mg/hafta etanersept kullanan hastaların, 1/3'ünde 2x25 mg/hafta ilaç dozu ile 60. haftada PASI 50'ye ulaşılması, bu hastalarda ilaç dozunun düşürülmesinin etkili olduğunu kanıtlamıştır. Bu çalışmanın verileri doğrultusunda, psoriasisde başlangıç yanıtı yeterli olmayan hastalarda etanersept tedavisine devam edilmesinin, kısa dönem tedaviye benzer şekilde güvenilir olup, iyi tolere edildiği ve hem hekimler, hem de hastalar tarafından ölçülen parametrelerde anlamlı oranda düzelmeye sağladığı söylenmiştir.

Moore ve arkadaşları, randomize, açık uçlu bir çalışma ile etanerseptin sürekli kullanımı ile aralıklı kullanımını etkinlik ve güvenirlilik açısından karşılaştırmışlardır.⁴⁴ 1272 hasta sürekli tedavi, 1274 hasta ise aralıklı tedavi grubuna randomize edilmiştir. Tedavinin ilk 12 haftasında tüm hastalar 2x50 mg/hafta almışlardır. İkinci 12 hafta boyunca, sürekli tedavi grubundaki hastalar ile aralıklı tedavi grubunda PGA skoru 2'nin üzerinde olan hastalar (tedaviye yanıt alınamayanlar) tedaviye 1x50 mg/hafta ile devam etmişlerdir. Aralıklı tedavi grubundaki hastalardan PGA skoru 2 ve altında olan hastalarda tedaviye yanıt alındığı kabul edilerek, etanersept kesilmiş;

16. veya 20. haftalarda relaps görülmesi durumunda ise 1x50 mg/hafta tekrar verilmiştir.

Tedaviye başlayan 2546 hastadan 2201 hasta (sürekli tedavi grubunda %88; aralıklı tedavi grubunda %85 hasta) 24 haftalık süreci tamamlamıştır. Tedaviyi bırakma nedenleri; takipsizlik (%4.9), yan etkiler (%2.7), hastanın tedaviyi bırakması (%2.4), tedaviye uyum sağlayamama (%1.1) ve hastalığın ilerlemesi (%1.1) olarak sıralanmıştır. Tedaviye yanıt esas olarak PGA ile değerlendirilmiş; PGA skorunun 2 ve altında olması tedaviye yanıt olarak kabul edilmiştir. Buna göre, tedavinin 12. haftasında tedaviye yanıt alınan hasta oranı her iki grupta da benzer bulunmuştur (devamlı tedavi grubunda %71.3 ve aralıklı tedavi grubunda %72). Tedavinin 24. haftasına ulaşıldığında tedaviye cevap veren hasta oranının, sürekli tedavi grubunda korunduğu; aralıklı tedavi grubunda ise azalma gösterdiği gözlenmiştir. Bu hastaların çoğunda tedavi tekrar başlandığında, eski PGA skorlarına ulaşılmıştır. Tedaviye ara verilmesinden, relaps görülene kadar geçen ortalama süre 39.6 gün; tedaviye tekrar başlanması ile cevap alınması arasında geçen ortalama süre ise 35 gün olarak bulunmuştur. Her iki grup arasında, görülen yan etkiler ve ciddi yan etkiler açısından fark saptanmamıştır.

En sık görülen yan etkiler injeksiyon bölgesinde eritem (%5.5) ve baş ağrısı (%5.4); en sık görülen ciddi yan etki ise kardiyak nedene bağlı olmayan göğüs ağrısıdır (%0.2).

Devamlı tedavi grubunda beş hastada SCC, iki hastada BCC, bir hastada prostat kanseri ve bir hastada göğüs kanseri görülürken; aralıklı tedavi grubunda dört hastada SCC, beş hastada BCC, bir hastada prostat kanseri, bir hastada adenokarsinom ve bir hastada da glioblastoma multiforme gelişimi görülmüştür. Toplam üç hastada konjestif kalp yetersizliği gelişmiş; tüberküloz, lenfoma ve demiyelinizan hastalık gelişimine ise hiç bir hastada rastlanmamıştır. Tedavi sırasında üç hasta hayatını kaybetmiştir; bu hastalardan ikisinde ölüm nedeni etanerseptle ilişkilendirilmeyen, trombektomi sonrasında gelişen tromboz ve beyin kanamasıdır. Bir hasta ise muhtemelen etanersept kullanımına bağlı olan pnömoni, immünsupresyon ve sepsis nedeniyle kaybedilmiştir.

Bu çalışmanın verileri değerlendirildiğinde, etanerseptin psoriasisde ara verildikten sonra gerektiği halde tekrar kullanımının, herhangi bir risk taşımadığı ve başarılı sonuçlar sağladığı söylenmiştir. Ancak 24 haftalık tedavi süresi sonunda, sürekli tedavi alan grupta, aralıklı tedavi alan gruba kıyasla, daha yüksek düzelme oranlarının saptanmasına da dikkat çekilmiştir.

Kronik Plak Psoriasisde ve Psoriyatik Artritte Etanersept Başlama Endikasyonları

Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE), 2006 yılında yayınladığı bildiri, psoriasis ve psoriyatik artrit tedavisinde etanersept kullanımına ilişkin bir kılavuz sunmuştur:⁴⁵

- Etanersept, erişkinlerdeki şiddetli kronik plak psoriasis (PASI>10, BSA>%10, DLQI>10) tedavisinde, standart sistemik tedaviler (asitretin, siklosporin, metotreksat, dar bant ultraviyole B (DBUVB) ve psoralen + UVA fotokemoterapi (PUVA)) işe yaramadığı takdirde ya da kişi bu tedavileri tolere edemediğinde ya da bunlara karşı kontrendikasyon bulunduğu bir seçenek olarak sunulmalıdır. Hastada oniki hafta içinde ölçülebilir bir yanıt görülmediği takdirde (PASI'da başlangıç skoruna göre %50 veya üzerinde azalma, DLQI skorunda en az 5 puanlık azalma) etanersept tedavisi sonlandırılmalıdır. Efalizumab, ancak etanersept işe yaramadığında veya kullanılmadığında, şiddetli plak psoriasisde bir tedavi seçeneği olarak sunulmuştur.
- Psoriyatik artritte ise, 3 veya daha fazla şiş eklem bulduğu periferik artrit varlığında ve tek başına veya kombinasyon halinde uygulanan diğer hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD) işe yaramadığında, etanersept bir tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir. Hastanın psoriyatik artritinde oniki hafta

içinde ölçülebilir bir yanıt (Psoriyatik Artrit Yanıt Kriterleri'nin, biri eklem hassasiyeti ya da şişme skoru olmak üzere, en az ikisinde iyileşme saptanması; kriterlerin hiçbirinde kötüleşme olmaması) görülmediği takdirde, etanersept tedavisi sonlandırılmalıdır. Psoriyatik artritte, diğer bir anti-TNF- α biyolojik ajan olan infliksimab, ancak etanerseptin etkili olmadığı veya kullanılmadığı durumlarda tercih edilmelidir.

Etanersept, özellikle kontrolsüz, şiddetli psoriyatik artriti ve stabil plak psoriasis bulunan hastalarda, diğer biyolojik ajanlara tercih edilmelidir.

Etanersept Tedavisine Başlarken Uyulması Gerekenler

Maliye Bakanlığı 2005 Mali Yılı Bütçe Uygulama Talimatı'na göre, biyolojik ilaçlar psoriasis vulgariste, deri hastalıkları uzman hekiminin yer aldığı üniversite hastaneleri ile eğitim ve araştırma hastanelerinde, hastalığın diğer hastalık modifiye edici ilaçlara dirençli olduğunu, kullanılacak ilacın miktar ve süresini belirten sağlık kurulu raporuna dayanılarak, deri hastalıkları uzman hekimleri tarafından yazılabilmektedir. Hastalık modifiye edici ilaçlardan en az ikisi (tek tek veya kombinasyon şeklinde) standart dozda en az altı ay kullanılmışsa ve yanıt alınmamışsa (bir ay arayla yapılmış iki ayrı muayenede en az üç hassas eklem ve en az üç şiş eklem olması) veya toksisiteden dolayı altı aydan daha kısa sürede kesilmek zorunda kalmışsa, psoriyatik artrit tedavisinde anti-TNF ilaçlar kullanılabilir. Subkutan formlarının ilk dozları ilacın başlandığı üniversite hastaneleri ile eğitim ve araştırma hastanelerinde hekim gözetiminde yapılarak, uygun enjeksiyon tekniği konusunda hastaya veya hasta yakınına eğitim verildikten sonra, ilgili uzman hekim uygun gördüğü ve sağlık kurulu raporunda "mahallinde tedavisi sürdürülebilir" ibaresine yer verdiği takdirde, hastane dışında uygulanmak üzere iki aylık dozlar halinde reçete edilebilmektedir.

Tedaviye başlamadan önce ilacı yazan deri hastalıkları uzmanı, hastanın adının, yaşının, dosya numarasının, tanısının, tanı tarihinin, daha önce aldığı tedavilerin ve bu tedavilere alınan yanıtların, anti-TNF ilaç başlama endikasyonunun ve anti-TNF ilacın kullanıldığı tarihlerin, anti-TNF tedaviye alınan yanıtın ve bu tedaviyle görülen yan etkilerin ve varsa kullanılan ek ilaçların belirtildiği, TNF- α blokörleri için ilaç güvenlik izlem formu doldurulmalıdır. Ayrıca hasta, İnfeksiyon Hastalıkları ve Göğüs Hastalıkları uzman hekimleri tarafından muayene edilmekte ve etanersept tedavisine kontrendikasyon teşkil edecek bir durum saptanmadığı takdirde, ilaç güvenlik izlem formu ilgili uzman hekimler tarafından imzalanmaktadır.

Etanersept tedavisine başlamadan önce, tüm hastalar ayrıntılı olarak sistemik bir taramadan geçirilmelidir.⁴⁶ Ayrıntılı bir anamnez, fizik muayene ve gerekli görülen tetkiklerle hastalar etanersept tedavisi için kontrendikasyon oluşturan aktif enfeksiyon, latent tüberküloz, malinite, demiyelinizan hastalık ve konjestif kalp yetmezliği açısından taranmalıdır. Şiddetli konjestif kalp yetmezliğinde (NYHA sınıf III ve IV) anti-TNF ilaçlar kullanılmamalı; daha hafif hastalıkta ise, yeni semptomların ortaya çıkması veya eski semptomların kötüleşmesi ile tedavi kesilmelidir. Ayrıca demiyelinizan hastalığı olanlar ve gelişimi yönünden risk taşıyanlarda da anti-TNF ilaçlar tercih edilmemelidir. Toplam 200 seanstan fazla retinoid + PUVA tedavisi alınmış olması, HIV, HBV ve HCV pozitifliği ve AIDS ise, etanersept tedavisi için rölatif kontrendikasyon oluşturan durumlardır.

Tüm hastalarda tedaviye başlamadan önce PASI (ölçülemediği durumlarda BSA), DLQI ve varsa eşlik eden eklem tutulumunun derecesi belirlenerek, hastalığın şiddeti saptanmalıdır. Ayrıca tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitler ve tam idrar tahlili yapılmalı, hepatit/ HIV serolojisine ve otoantikörlere (ANA ve anti-dsDNA) bakılmalıdır.

Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği (RAED)'nin 2005 senesinde yayınladığı II. Uzlaşma Toplantısı raporuna göre, anti-TNF tedavisi başlanması düşünülen her hastada, anamnez, akciğer grafisi ve PPD ile latent tüberküloz varlığı araştırılmalı ve dışlanmalıdır; aktif tüberküloz şüphesi varsa, en az 3 kez balgamda ve mide suyunda basil aranmalıdır. Akciğer grafisinde üst loblarda geçirilmiş tüberküloz ile ilişkili fibrotik/kalsifik lezyonlar yoksa, son 1 yıl içinde, tüberkülozlu bir hasta ile yakın temas öyküsü yoksa ve PPD negatif (1-4 mm) ise PPD tekrarlanmalıdır; eğer yine 1-4mm bulunursa koruyucu tedaviye gerek duyulmaz. Aşağıdaki koşullarda ise, 9 ay boyunca izoniazid (INH) (5 mg/kg/gün; maksimum 300mg/gün) ile tüberküloz koruyucu tedavisi önerilir:

- Akciğer grafisi normal olmasına karşın, PPD pozitifliği (5 mm ve üzeri) olan hastalar
- Akciğer grafisinde kuşku fibrotik/kalsifik lezyonlar ve/veya PPD pozitifliği (5 mm ve üzeri) olan, ancak aktif tüberküloz hastalığı dışlanmış hastalar
- Geçtiğimiz bir yıl içinde aktif tüberkülozlu bir hastayla yakın temas içinde bulunanlar
- Tüberküloz açısından yüksek riskli sağlık personeli olanlar
- Bu mutlak endikasyonlar dışında, hem ilk PPD, hem de tekrar PPD 0 mm olan hastalar INH koruyucu tedavisi verilen hastalar, INH'e bağlı hepatik toksisite açısından yakından izlenmelidir:
- AST, ALT ve bilirubin düzeyleri, INH tedavisinin onbeşinci, otuzuncu ve altmışıncı gününde mutlaka bakılmalıdır! Bu süre sonunda ise her üç ayda bir tekrarlanmalıdır.
- Başka bir nedene bağlanamayan klinik hepatit varlığı ve ciddi transaminaz yüksekliği, INH toksisitesi olarak kabul edilmeli, eğer transaminaz düzeyleri normal değerlerin üç katından yüksek ise, geçici olarak INH tedavisi kesilmeli; transaminazlardaki bu yükselmenin en az üç defa tekrarladığı durumlarda ise INH tedavisine son verilmelidir!

Etanersept Tedavisi Sırasında Hasta Takibi

Tedavi başlangıcından sonra üçüncü ayda ve daha sonra her 6 ayda bir, hastaların PASI, PGA ve DLQI skorları ölçülmelidir. Tüm hastalar ayrıntılı bir sistemik muayeneden geçirilmeli; tam kan sayımı, biyokimya ve tam idrar tahlilini içeren laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır.

Tedavi boyunca iki ayda bir, hastayı takip eden dermatolog tarafından, TNF- α blokörleri için ilaç güvenliği izlem formu eksiksiz ve özenle doldurulmalı; hastalar Göğüs Hastalıkları ve Enfeksiyon Hastalıkları uzman hekimleri tarafından muayene edilerek, enfeksiyon odağı ve tüberküloz enfeksiyonu/reaktivasyonu açısından taranmalıdır. Muayene ve gerekli tetkikler sonucunda, tedaviye engel oluşturan olumsuz bir durum saptanmaması durumunda, ilaç güvenliği izlem formu ilgili hekimler tarafından imzalanmalıdır. Bu şekilde yürütülen kontrol mekanizmasının tam ve eksiksiz çalışması, TNF- α blokörü ilaçların güvenle uygulanmasını sağlamakla kalmayacak; aynı zamanda, psoriasiste kullanımı henüz yeni olan bu ilaçların güvenilirliği ve etkinliği açısından uzun dönem hasta verilerinin birikmesine de yol açarak, bu tedavilerin geleceğini belirleyecektir.

Kaynaklar

1. Christophers. E. Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 314-320.
2. Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet* 2003; 361: 1197-1204.
3. Brockbank J, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9: 1511-1522.
4. Fortune DG, Richards HL, Griffiths CEM, Main CJ. Psychological stress, distress and disability in patients with psoriasis: consensus and variation in the contribution of illness perceptions, coping and alexithymia. *Br J Dermatol* 2000; 142: 728-732.
5. Richards HL, Fortune DG, Chong SL ve ark. Divergent beliefs about psoriasis are associated with increased psychological distress. *J Invest Dermatol* 2004; 123: 49-56.
6. Gupta MA, Gupta AK. Psycodermatology; an update. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 1030-1046.
7. Ginsburg IH, Link BG. Feelings of stigmatization in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 53-63.
8. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 401-407.
9. Saraceno Rosita, Griffiths CEM. A European perspective on the challenges of managing psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 81-84.
10. Krueger GG, Bergstresser PR, Lowe NJ, Voorhees JJ, Weinstein GD. Psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 937-947.
11. Gaspari Anthony A. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 67-80.
12. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis, II: systemic therapies (review). *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 649-661.
13. Greaves MW, Weinstein GD. Treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 1995; 332: 581-588.
14. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 1-23.
15. Enbrel® (etanercept). Full prescribing information (package insert). Thousand Oaks (Calif): Immunex Corp; 2005.
16. Gottlieb AB. Immunologic mechanisms in psoriasis (review). *J Am Acad Dermatol* 1998; 18: 1376-1380.
17. Gottlieb AB, Krueger JG, Khandke L ve ark. Role of T cell activation in the pathogenesis of psoriasis. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 636: 377-379.
18. Prinz JC. The role of T cells in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 257-270.
19. Carreno BM, Collins M. The B7 family of ligands and its receptors: new pathways for costimulation and inhibition of immune responses. *Annu Rev Immunol* 2002; 20: 29-53.
20. Wraith DC, Nicolson KS, Whitley NT. Regulatory CD4+ T cells and the control of autoimmune disease. *Curr Opin Immunol* 2004; 16: 695-701.
21. Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E ve ark. Dysfunctional blood and target tissue CD4+ CD25high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J Immunol* 2005; 174: 164-173.
22. Austin LM, Ozawa M, Kikuchi T, Walters IB, Krueger JG. The majority of epidermal T cells in Psoriasis vulgaris lesions can produce type1 cytokines, Interferon-gamma, Interleukin-2, and tumor necrosis factor-alpha, defining TC1 (cytotoxic T lymphocyte) and TH1 effector populations: a type1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 752-759.
23. Kupper TS. Immunologic targets in psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1987-1990.
24. Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, Pittman D, Wang F, Chamian F, et al. Increased expression of Interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp Med* 2004; 199: 125-130.
25. Beutler B, Cerami A. Tumor necrosis, cachexia, shock, and inflammation: a common mediator. *Annu Rev Biochem* 1988; 57: 505-518.
26. Bonifati C, Ameglio F. Cytokines in psoriasis. *Int J Dermatol* 1999; 38: 241-251.
27. Ettehadi P, Greaves MW, Wallach D, Aderka D, Camp RD. Elevated tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) biological activity in psoriatic skin lesions. *Clin Exp Immunol* 1994; 96: 146-151.
28. Partsch G, Steiner G, Leeb BF, Dunky A, Broll H, Smolen JS. Highly increased levels of tumor necrosis factor-alpha and other proinflammatory cytokines in psoriatic arthritis synovial fluid. *J Rheumatol* 1997; 24: 518-523.
29. Krueger JG, Krane JF, Carter DM, Gottlieb AB. Role of growth factors, cytokines, and their receptors in the pathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1990; 94: 135-140.

30. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, Van der Stoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 385-390.
31. Boehncke W-H, Brasie RA, Barker J ve ark. Recommendations for the use of etanercept in psoriasis: a European dermatology expert group consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 988-998.
32. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N ve ark. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1627-1632.
33. Leonardi CL, Powers JIJ, Matheson RT ve ark. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Eng J Med* 2003; 349: 2014-2022.
34. Papp K, Tying S, Lahfa M ve ark. A global phase 3 study of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1304-1312.
35. Gottlieb AB, Leonardi CL, Goffe BS ve ark. Etanercept monotherapy in patients with psoriasis: A summary of safety, based on an integrated multistudy database. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 92-100.
36. Boffetta P, Gridley G, Lindelof B. Cancer risk in a population-based cohort of patients hospitalized for psoriasis in Sweden. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 1531-1537.
37. Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Laara E, Poikolainen K, Karvonen J. Psoriasis, its treatment, and cancer in a cohort of Finnish patients. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 587-590.
38. Paul CF, Ho VC, MCGeown C ve ark. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 211-216.
39. Stern RS, Laird N. The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. Photochemotherapy follow-up study. *Cancer* 1994; 73: 2759-2764.
40. Gelfand JM, Berlin J, Van Voorhees A, Margolis DJ. Lymphoma rates are low but increased in patients with psoriasis: results from a population-based cohort study in United Kingdom. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1425-1429.
41. Symmons DP, Silman AJ. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis: no clear answer. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1703-1706.
42. Gordon K, Korman N, Frankel E ve ark. Efficacy of etanercept in an integrated multistudy database of patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 101-111.
43. Krueger GG, Elewski B, Papp K ve ark. Patients with psoriasis respond to continuous open-label etanercept treatment after initial incomplete response in a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 112-119.
44. Moore A, Gordon KB, Kang S ve ark. A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 598-603.
45. National Institute for Health and Clinical Excellence. New NICE guidance to help sufferers of psoriasis and psoriatic arthritis. NICE 2006/034.
46. Smith CH, Anstey AV, Barker JNVN ve ark. British Association of Dermatologists Guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol* 2005; 153: 486-497.

ZOR PSORİAZİSTE TEDAVİLER: İNFLİKSİMAB

Mehmet Ali Gürer

"Psoriasissiz yaşamının nasıl bir şey olduğunu bilmiyorum, fakat hayal edebiliyorum. Hayatımda iki kez lezyonsuz dönem yaşadım. Kendimi aniden eğlenirken ve şarkı söylerken buldum. Bu bir insanın hapishaneden çıkış anına benziyordu. Tamamıyla serbesttiniz yani"
Psoriasisli bir hastanın duygularını ifade ettiği sözler bunlar.....

Psoriasis lokalize bir plaktan, şiddetli generalize tutulumu kadar değişen, artrit ile beraber olabilen, yaşam kalitesini önemli derecede bozan bir hastalıktır. Bunun yanında son zamanlarda yapılan araştırmalar, sigara içenlerde ve obezlerde psoriasis gelişim riskinin fazla olduğunu ve özellikle şiddetli psoriasisli hastalarda dislipidemi, hipertansiyon, oksidatif stres, endotel hücre fonksiyon bozukluğu ve diabetes mellitus gibi kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini ortaya çıkarmıştır.

İnsan yaşamını ileri derecede etkileyen bu hastalıkla tıp bilimi önceleri topikalere kullanarak mücadele etmiştir. Daha sonra konvansiyonel tedaviler gündeme gelmiş, günümüzde ise mücadele biyolojik ilaçların keşfi ile önemli bir ivme kazanmıştır. Psoriasis etyopatogenezinin son yıllarda daha iyi anlaşılması ve etyopatogenezin T hücrelerine bağlanması, yaşam boyu devam eden bu hastalıkta daha güvenli ve etkili ajanların aranması biyolojik tedavileri gündeme getirmiştir.

Biyolojikler canlı hücrelerden rekombinant biyoteknoloji ile elde edilen, farmakolojik etkiye sahip, protein yapısında ve çok spesifik moleküler hedefleri olan ajanlardır. Bunlar normal insan proteinleri gibi davranır veya dolaşan proteinler ile etkileşir ya da reseptörlere bağlanırlar. Psoriasis tedavisinde kullanılan biyolojikler füzyon proteinleri veya monoklonal antikorlardır. Psoriasisin biyolojiklerle tedavisinde amaç aktive olmuş T hücrelerinin eliminasyonu, T hücre aktivasyon ve göçünün inhibisyonu, inflamatuvar sitokinlerin inhibisyonu ve immün deviasyondur. Biyolojiklerden alefasept ve efalizumab psoriasis patofizyolojisinin komponentlerinden T hücrelerinin inhibisyonuyla etkisini gösterirken, etanersept, infliksimab ve adalimumab ise inflamatuvar sitokinler üzerinden (TNF-alfa inhibisyonu) etkisini göstermektedir. Certalizumab ise yeni geliştirilen bir TNF-alfa inhibitörüdür.

İnfliksimab insan ve murin IgG 1 içeren, şimerik monoklonal izotip antikorudur. TNF-alfa'ya yüksek derecede bağlanma yeteneği ve spesifitesi vardır. Bu şekilde onun aktivitesini yok eder. TNF-alfa psoriasisli hastalarda T hücreleri ile etkileşerek onlardan IL-1,IL-6,IL-8,NF-kappa B gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasıyla inflamasyonda artışa, endotelde adezyon molekülleri ve vasküler endotelial büyüme faktörü düzeylerinde artış ile hücre infiltrasyonunun artmasına, hepatositlerden akut faz reaktanlarının salgılanmasının artmasıyla yüksek serum CRP düzeylerine ve epidermiste keratinosit hiperproliferasyonunu artırarak deri lezyonlarının oluşumuna neden olmaktadır. İnfliksimab bütün bu yolların kesilmesine yol açar. Bunun yanında transmembran TNF-alfa ile etkileşerek aktive T hücrelerinin apoptozunu artırır. Gerçekten de infliksimab ile tedavi edilen hastaların

psoriatik lezyonlarında epidermal T hücrelerinde belirgin azalma saptanmıştır. İnfliksımab TNF-alfa'nın çözünebilir ve transmembran formu ile stabil bir kompleks oluşturur. Bu infliksımabın psoriasisteki hızlı etkisini açıklar. TNF-alfa'nın aktivitesinin baskılanması yalnız T hücrelerini değil aynı zamanda keratinosit ve endotel hücrelerini de etkiler. İnfliksımabın hızlı terapötik cevabı onun yalnız antiinflamatuvar aktivitesi olmadığını, aynı zamanda apoptotik ve antiangiogenik özelliklerini de açıklar. Histopatolojik bir çalışmada infliksımab infüzyonundan 14 gün sonra apoptotik keratinositlerin pik yaptığı gösterilmiştir.

İnfliksımab çok etkili ve hızlı sonuç alınan bir biyolojik ajandır. Ancak zaman içerisinde etkisi azalabilir. Konvansiyonel tedavilere dirençli, stabil olmayan psoriasiste ve generalize püstüler psoriasiste çok etkilidir.

İnfliksımab tedavisine 5 mg/kg doz ile infüzyon tedavisi şeklinde başlanır. Tedavi 2. ve 6. haftalarda tekrarlanır. Daha sonra hastanın lezyonlarının durumuna göre 5 veya 3 mg/kg'lık dozlar ile tedavi her 8 haftada bir tekrarlanır.

İnfliksımab verilmesi esnasında infüzyon reaksiyonları ortaya çıkabilir. Bu reaksiyonlar infüzyonun 1-2. saatlerinde %20 vakada görülebilir. Klinik belirtiler ürtiker, nefes darlığı ve hipotansiyondan anafilaktik şoka kadar gidebilir. Hafif reaksiyonlarda infüzyon yavaşlatılır veya geçici olarak durdurulur. Şiddetli reaksiyonlarda ise antihistaminik, parenteral kortikosteroid ve parasetamol ihtiyacı olabilir.

Şimerik bir antikör olan infliksımab tedavisi esnasında nötralize edici antikör gelişme riski vardır. TNF-alfa antagonistlerinin biyolojik etkileri arasında otoantikör geliştirme riski de vardır. Ancak bu antikörlerin oluş mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Gelişen antikörler ANA ve anti-ds-DNA'dır. Ortaya çıkan bu immün durum infüzyon reaksiyonlarının artmasına ve klinik cevap süresinin kısalmasına yol açabilir.

Gebelik ve emzirme esnasında, aktif infeksiyon, latent tüberküloz, malignite, demiyelinizasyon hastalık ve konjestif kalp yetmezliği olanlarda infliksımab kullanılamaz. 200 seanstan fazla PUVA tedavisi alanlar, HIV pozitif ve Hepatit B veya C pozitif kişilerde rölatif kontrendikasyon vardır.

İnfliksımabın psoriasiste kullanımı hakkında ilk çalışma Reich ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Lancet'in 2005 Ekim sayısında yayınlanan ve EXPRESS ismi verilen bu çalışma bir Faz III çalışması olup, orta ve şiddetli psoriasis olan 378 hastada infliksımabın etkinliği ve uzun süreli güvenliği araştırılmıştır. Bu çalışmaya son altı aydır orta ve şiddetli psoriasis olan hastalar dahil edilmiştir. Bu çalışmada infliksımab 5mg/kg dozda hastalara 0, 2, 6, 14, 22, 30, 38 ve 46. haftalarda uygulanmıştır. Hastalar belirli aralarla klinik olarak değerlendirilmiş, standart laboratuvar araştırmaları yapılmış ve otoantikörlere bakılmıştır. Sonuçta infliksımab orta ve şiddetli psoriasisli hastalarda deri ve tırnak belirtilerinde yüksek derecede etkili bulunmuştur. Bu etki hızlı başlangıçlı ve olguların çoğunda uzun süreli olmuştur. Tedaviye yanıtın devamı, stabil serum infliksımab konsantrasyonunun devamına ve infliksımab antikörlerinin gelişmemesine bağlıdır. Tedavi genellikle iyi tolere edilmiştir. EXPRESS çalışmasının sonuçları infliksımab indüksiyon ve idame tedavisinin uzun süreli etkisinin psoriasisli hastalarda genel ve hastalığa spesifik yaşam kalitesini düzelttiğini de göstermiştir. Yaşam kalitesindeki düzelmeye temelden, klinik olarak anlamlı ve devamlı olmuştur.

Menter ve arkadaşları tarafından, orta ve şiddetli psoriasis olan 835 hastada yapılan ve EXPRESS II adı verilen çok merkezli bir başka çalışmada ise benzer çalışma kriterleri ile randomize olarak bir grup hastaya 3 mg/kg ve diğer gruba ise 5 mg/kg'dan infliksımab uygulanmıştır. Sonuçta PASI 75 klinik cevabı ve yaşam kalitesinde

düzelme olguların çoğunda erken zamanda ortaya çıkmıştır. Her iki grupta indüksiyon fazındaki cevap yüksek bulunmuştur. Bir senelik periyoda 5 mg/kg düzenli idame tedavisi alan grupta uzun süreli etki oranı diğer gruba göre yüksek bulunmuştur. İnfliksımab antikorlu gelişenlerde infüzyon reaksiyonları daha belirgin olmuştur.

İnfliksımab dünyada etki mekanizması anlaşıldıktan sonra psoriasis dışında pek çok dermatolojik hastalıkta değişik başarı sonuçları ile kullanılmıştır. Sarkoidoz, granüloma annulare, nekrobiyozis lipoidika, hidradenitis süpürativa, piyoderma gangrenozum, vaskülitler skleroderma, dermatomyozit, Behçet hastalığı, pitriyazis rubra pilaris ve toksik epidermal nekrolizis bu hastalıklar arasındadır.

Kaynaklar

1. Wakkee M ve ark. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis* 2007; 190: 1-9.
2. Kipnis CD ve ark. Biologic treatments for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 671-682.
3. Gisondi P ve ark. Biologic therapies in psoriasis: a new therapeutic approach. *Autoim Rev* 2007, doi: 10.1016/j.autrev.2006.12.002
4. Valesini G ve ark. Biological and clinical effects of anti-TNF γ treatment. *Autoim Rev* 2007, doi: 10.1016/j.autrev.2007.03.003
5. Koo J ve ark. Update on the mechanisms and efficacy of biological therapies for psoriasis. *J Dermatol Sci* 2005; 38: 75-87.
6. Papp KA. The long-term efficacy and safety of new biological therapies for psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006; 298: 7-15.
7. Kerkof PCMV. Consistent control of psoriasis by continuous long-term therapy: the promise of biological treatments. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 639-650.
8. Krüger S ve ark. Programmed cell death of kretinocytes in infliximab-treated plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol* 2006; 154: 460-466.
9. Reich K ve ark. Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2006; 154: 1161-1168.
10. Reich K ve ark. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005; 366: 1367-1364.
11. Menter A ve ark. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 31.
12. Ormerod LP. Tuberculosis and anti-TNF γ treatment. *Thorax* 2004; 59: 921.
13. Graves JE ve ark. Off-label use of biologics in dermatology: Rituximab, omalizumab, infliximab, etanercept, adalimumab, efalizumab, and alefacept. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 55-79.
14. Sterry W. Biologicals in psoriasis consensus. *Br J Dermatol* 2004; 151: 1-17.
15. Smith CH ve ark. British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol* 2005; 153: 486-497.

ZOR PSORİASİSTE SİSTEMİK TEDAVİLER: SİKLOSPORİN

Nilgün Atakan

Siklosporin *Tolypocladium inflatum* gams isimli mantardan elde edilen siklik yapıda bir polipeptiddir. Güçlü immünsupresif etkiye sahip olduğunun gösterilmesi sonucunda 1972'den itibaren transplant hastalarında organ reddinin önlenmesi amacıyla kullanılmıştır. Kullanımının hemen ardından psoriasisli renal transplant hastalarında psoriatik lezyonların azalarak kaybolduğunun fark edilmesi, psoriasis tedavisinde kullanımının önünü açmıştır. 1979'dan itibaren başlayarak uzun yıllar devam eden etkinlik, güvenilirlik ve doz belirleme çalışmaları sonucunda siklosporin ülkemiz ve dünyanın pek çok ülkesinde şiddetli psoriasis tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır.¹

Siklosporin hücre içinde sitozolik immünofilin, siklofilin ile kompleks oluşturarak kalsinörin fosfataza bağlanır ve bu enzimin aktivitesini inhibe eder. Böylece kalsinörin inhibisyonuyla T lenfositlerinde transkripsiyon faktörlerinin nükleusa translokasyonları bozulur ve sitokin gen ve protein yapımı azalır veya tamamen durur. Bu sitokinlerden özellikle T lenfositlerin majör aktivatörü olan IL-2 yapımındaki azalma T lenfosit proliferasyonunu ve aktivasyonunu engeller. Diğer yandan dermal kapiller endotelinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu engeller, böylece T lenfosit ve nötrofillerin doku içine göçünü önler. Ayrıca Langerhans hücreleri ve diğer dentritik hücreler üzerinde de inhibitör etkileri vardır.²

Siklosporinin psoriasis tedavisinde kullanımı inflamatuvar, otoimmün hastalıkların etyopatogenezlerinin daha iyi anlaşılabilmesine büyük katkılar sağlamıştır. Aynı şekilde siklosporinin kullanımı psoriasis etyopatogenezine de ışık tutmuş ve psoriasisin T lenfosit aracılı otoimmün inflamatuvar bir hastalık olduğu kabul edilmiştir. Buradan yola çıkılarak T lenfositlerinin aktif rol oynadığı atopik dermatit, liken planus, alopesi areata, multiple skleroz, Behçet hastalığı gibi diğer otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların tedavilerinde de alternatif oluşturmuştur. Günümüze değin yapılan pek çok randomize kontrollü çalışmada siklosporinin klinik etkinliği, remisyon süreleri, güvenlik profili, aktif ve idame tedavi protokolleri belirlenmeye çalışılmıştır. Ülkemizde yapılan benzer çalışmalar da hem bu çalışmalara katkı sağlamış hem de bölgesel farklılıkları belirlemiştir. Siklosporinin kombinasyon tedavileri için uygunluğu ve dönüşümlü tedavilerdeki yeri halen araştırılmaktadır.³

Günümüzde siklosporin, psoriasis tedavisinde 4 farklı şekilde kullanılmaktadır.³

- Kesintili kısa süreli tedavi
- Kesintisiz uzun süreli tedavi
- Kriz durumlarında tedavi
- Kombine, dönüşüm tedavisi

Kesintili Kısa Süreli Siklosporin Tedavisi

Siklosporin, klasik tedavilere yanıt vermeyen ve yaşam kalitesi çok belirgin olarak olumsuz etkilenen, şiddetli psoriasisli hastalarda kullanılmaktadır. Etkili ve güvenilir bir tedavi yöntemi olduğuna dair yapılan en kapsamlı

ve en fazla hasta sayısına sahip çalışma sonrasında (400 hastada 2.5–5 mg/gün dozda 12–16 haftalık tedavi) %80–90 hastada tam iyileşme, %45 hastada 4 aylık, %31 hastada 6 aylık remisyonlar elde edilmiştir. Ayrıca 1 yıllık süre içerisinde %80 hasta 1 veya 2 kür tedaviye ihtiyaç duymuştur. Hastaların %85'inde tedavi iyi tolere edilmekte ve herhangi bir yan etki gözlenmemektedir. Bunu destekleyen çalışmaların artması sonucunda bu yöntem psoriasisli hastaların büyük bir kısmında kullanılmaya başlanmıştır.⁴

Kesintili kısa süreli siklosporin tedavisinde uygun endikasyon gösteren hastalara 2.5–5 mg günlük dozda başlanan siklosporin 12–16 hafta süre ile verilerek sonlandırılır. PASI başlangıç değerinin % 50–75'ine geri döndüğünde tedavi tekrarlanarak aralıklarla sürdürülür. Kesintili tedavide yan etkiler elbette uzun süreli kullanımlara göre daha az beklenmektedir. Ancak tedavide takip daha sonra verilecek olan protokole göre mutlaka dikkatlice yapılmalıdır.

Kesintisiz Uzun Süreli Düşük Doz Siklosporin Tedavisi

Psoriasis hastalarının bazılarında siklosporin kesildikten kısa bir süre sonra hastalığın hızla geri geldiği ve remisyon süresinin çok kısa olduğu görülmektedir. Zor psoriasis hastası kabul edilen bu grupta siklosporin tedavisi kesintisiz olarak uzun süreli sürdürülmektedir. Minimal etkin dozda uzun süreli siklosporin kullanımına ilişkin çalışmalarda emniyet ve toleransın çok iyi olduğu bulunmuştur. Bu çalışmaların büyük bir bölümünde hastalardaki idame dozunun ortalama 2.5–3.5 mg/kg/gün olduğu görülmektedir.

Kesintisiz uzun süreli düşük doz siklosporin kullanan hastalarda takip edilmesi gereken en önemli yan etkiler nefrotoksisite ve hipertansiyon gelişimidir. Yapılan çalışmalarda serum kreatinin artışıyla karakterize olan nefrotoksisitenin %14–71 arasında olduğu ve bu değişikliklerin tümünün doz azaltımı veya ilacın kesilmesi ile geri döndüğü bildirilmiştir. Aynı çalışmalarda hipertansiyon gelişme riski ise %9–57 olarak verilmiş ve hastaların büyük bir bölümünde antihipertansiflerle kontrol altına alınmıştır.⁵

Kriz Durumlarında Siklosporin Tedavisi

Psoriasisite eritrodermi gelişmesi veya şiddetli püstüler psoriasis tablosu durumunda siklosporin 4–8 hafta gibi kısa sürelerle kullanılabilir. Bu süre zarfında ciddi herhangi bir yan etki gelişme olasılığı çok azdır. Hastalık aktivasyonu kısa sürede kontrol altına alınabilir ve diğer geleneksel tedavilerle devam edilir. Son yıllarda özellikle biyolojik ajanların kullanımı sırasında oluşan alevlenme durumlarında siklosporin bu amaçla sık kullanılmaktadır.⁶

Kombine Dönüşümlü Siklosporin Tedavisi

Siklosporinin diğer tedavi ajanları ile kombinasyonu hem tedavinin etkinliğini artırır, hem de ortaya çıkabilecek yan etkileri azaltır. Topikal ajanlarla (steroidler ve kalsipotriol) birlikte kullanılabilir, ancak hastalar tarafından tercih edilmemektedir. Sistemik diğer ajanlarla kullanımında metotreksat ve retinoidler pek tercih edilmemektedir. Mikofenolat mofetil ile kombinasyon siklosporinin etkisini arttırdığından tercih edilebilir. Sirolimus (rapamisin) ile siklosporin kombinasyonu çok başarılı bulunmuştur. Siklosporinin çok düşük dozlarda (1.25mg/kg/gün) bile etkili olmasını sağlar, ancak bu kombinasyonda da trombositopeni ve serum lipid yüksekliği gibi yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Biyolojiklerle kullanımında daha çok efalizumab kullanan hastalarda alevlenme dönemlerinde kombinasyon yapılmaktadır. Anti TNF- α ajanlarla kullanımı malignite gelişimine yakınlık artırma nedeniyle pek önerilmemektedir. Aynı şekilde siklosporin PUVA ile kombine edilmemelidir.⁷

Dönüşümlü tedaviler kronik bir hastalık olan psoriasisite tercih edilir. Ancak dönüşümde takip edilecek ilaçlar hastaların durumlarına, iklim koşullarına ve tedaviye yanıtlarına göre seçilerek planlanır.

Siklosporin Tedavisinde İdeal Hasta Seçimi ve Tedavi Takibi⁸

65 yaş altında, normal kiloda, malignitesi veya hikayesi olmayan (bazal hücreli kanser hariç), biyokimya sonuçları ve tansiyonu normal, alkol kullanmayan, düzenli takiplere gelecek uyumlu hastalar seçilmelidir. Psikiyatrik hastalığı olan, anormal hepatik fonksiyonları ve biyokimyası olan hastalar çok gerekmedikçe siklosporin kullanmamalıdır.

Tedaviye başlamadan önce tüm hastalarda detaylı bir hikaye alınımı sonrasında kan basıncı (2 farklı zamanda ölçülen değer in ortalaması), vücut ağırlığı, kreatinin (2 farklı günde bulunan değer in ortalaması), BUN, K+, Mg++, ürik asit, kreatinin klirensi, tam idrar tetkiki, karaciğer fonksiyon testleri, lipid profili ve tam kan sayımı yapılmalıdır.

Tedaviye 2.5–5 mg/kg/gün dozda başlanmalı ve günlük 2 eşit doza bölünerek verilmelidir. Kesintili kısa süreli tedavi rejimi tercih edilmeli ve tedavi 1 yılda sonlandırılmaya çalışılmalıdır. Kesintisiz uzun süreli tedavi rejiminde 2 yılı aşmamaya çalışılmalı ve minimal etkin doz verilmelidir.

Tedavi süresince sürdürülen monitörizasyonda kan basınçları 2, 4 ve 6. haftalarda bakılmalı; daha sonra ise aylık takip edilmelidir. Serum kreatinin düzeyleri ilk 2 ayda 2 haftada bir, daha sonra aylık bakılmalı; serum lipid ve Mg düzeyleri 6 ayda bir kontrol edilmelidir. Bir yıldan daha uzun süren tedavi kullanan hastalarda yılda bir glomerüler filtrasyon hızı ölçülmelidir. Tedavi sırasında hastalar ilaç etkileşimi açısından uyarılmalıdır.

Dezavantajlar

- Nefrotoksisite
- Hipertansiyon gelişme riski
- Lenfoma gelişme riski

Avantajları

- Hızlı ve yüksek yanıt alınır
- Tolerabilitesi yüksektir
- Teratojenik değildir
- Çocuklarda güvenle kullanılabilir
- Gerekğinde gebelerde kullanılabilir (kategorisi C'dir)

Siklosporin hasta memnuniyeti yüksek olan bir ajan olmasına rağmen hastalar dikkatli bir şekilde değerlendirilmeli ve doğru endikasyonla kullanılmalıdır.

Kaynaklar

1. Berth-Jones J. The use of ciclosporin in psoriasis. *J Dermatol Treat* 2005; 16: 258–277.
2. Mrowietz U, Ruzicka T. Cyclosporin A for psoriasis. *Dermatologic Ther* 1999; 11: 60–66.
3. Ho VC. The use of ciclosporin in psoriasis: a clinical review. *Br J Dermatol* 2004; 150 (Suppl. 67): 1–10.
4. Berth-Jones J, Henderson CA, Munro CS ve ark. Treatment of psoriasis with intermittent short-course cyclosporin (Neoral). A multicentre study. *Br J Dermatol* 1997; 136: 527–530.
5. Laburte C, Grossman R, Abi-Rached J ve ark. Efficacy and safety of oral cyclosporin A for long term treatment chronic severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1994; 130: 366–375.
6. Allı N, Gungor E, Karakayalı G ve ark. The use of cyclosporin in a child with generalized pustular psoriasis. *Br J Dermatol* 1998; 139: 754–755.
7. Koo J. Systemic sequential therapy of psoriasis: a new treatment paradigm for improved therapeutic results. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 25–28.
8. Griffiths CEM, Dubertret L, Ellis CN ve ark. Cyclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol* 2004; 150 (Suppl. 67): 11–23.

PSORİASİSTE BALNEOTERAPİ: SİVAS BALIKLI KAPLICASI

Sedat Özçelik, Melih Akyol

Susuz hayat olmayacağı hepimizin bildiği bir gerçektir. Yaşamın her aşamasında suyun gerekliliği aşikardır. Güne suyla başlarız. Tuvalette, banyoda, yemekte her yerde su vardır. Suyun tedavide kullanılması ise çok eski zamanlara dayanmaktadır.

Kaplıca sularının oluşması bulunduğu bölgenin jeolojik özelliklerine bağlı olarak şekillenir ve kendine özgü kimyasal fiziksel dinamizme sahiptir. Kaynağından uzaklaştıkça bu özelliklerini kaybeder. Yapay kaplıca suları doğal kaynağından çıkan suların tüm özelliklerini taşıması mümkün değildir. Bu sular üç özellik taşır;

1. Kaynak sularıdır
2. Bakteri bulunmaz
3. Tedavi edicidir

Bu sular kimyasal ve fiziksel özelliklerine göre soğuk <20°C, hipotermal 20–30°C, termal 30–40°C, hipertermal > 40°C, radyoaktif sular olarak sınıflandırılırlar.¹

Kaplıca suları Anadolu'da binlerce yıldır tedavide kullanılmaktadır. 1800'lü yıllarda Avrupa ve Amerika'da önemli bir tedavi seçeneği olmaya başlamıştır. Sonra 50 yıl boyunca küçümsenmiştir. Son iki dekatta tekrar popüleritesini artırmıştır. Bir çok romatizmal ve deri hastalığında bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Günümüzde birçok ülkede kaplıca ve mud-çamur tedavisi uygulanmaktadır. Her biri birbirinden farklı hidrojeolojik ve kimyasal özellikler taşımaktadır. Yıllarca süren bir süreçte oluşmaktadır. Bakterisiz ve tedavi edici potansiyele sahiptir. Yapay olanların ise bu özellikleri taşıması mümkün değildir.¹

Balneoterapinin iyileştirici özellikleri yanında tedavi sırasında ve sonrasında ortaya çıkan yan etkileri yok denecek kadar azdır.

Kaplıca suların etkileri minarellerin deriden geçişleri ile ilgilidir. Burada derinin yüzeysel yapısı da rol oynamaktadır. Kangal Balıklı Kaplıcası'nda olduğu gibi içilen sular sistemik etkileri yanında balıkların etkisiyle deri yüzey yapısının (skuamlar alınarak) değiştirilebildiği özellikli bir kaplıcadır.

Kaplıcalarda mineralli sularla birçok deri hastalığı tedavi edilebilmektedir. En etkin olduğu hastalıklar psoriasis ve atopik dermatittir. Balneoterapinin hastalıklarda tedavi ve remisyona neden olan etkilerinin birçoğu bilinmekle birlikte henüz tam olarak açığa çıkarılmış değildir.

Balneoterapinin deri hastalıkları üzerinde bilinen etkileri aşağıda gözden geçirilecektir. Suların Fiziksel Etkileri
Hayatın vazgeçilmez ögesi olan suyun deri hastalıklarının tedavisinde birçok rolü vardır.

Hidrasyonun Sağlanması

Su değişimi derinin en önemli fonksiyonlarından biridir. Transepidermal su kaybı deriden geçip buharlaşarak kaybolan su miktarına denir ve evaporimetrelerle ölçülür. Ter bezleri hariç deriden günde 300–400 ml su kaybedilir. Derinin bariyer fonksiyonu daha fazlasına izin vermez. Psoriasis ve atopik dermatit gibi birçok deri hastalığında bariyer fonksiyonu bozulur ve stratum korneumdan su kaybı artarak deri kuru bir görünüm alır. Kuru görünümlü deride stratum korneum alt katmanlarında su miktarı aynı olmakla birlikte üst katmanlarından su kaybı artmıştır.² Derinin sürekli hidrasyonu bariyeri onararak kaybı azaltır. Derinin hidrasyonun sağlanması deride biriken ve hastalığın aktivasyonunda rol oynayan antijenlerin ve iritanların dilüe olarak etkinliklerinin azalmasında ve hastalığın iyileşmesinde rol oynayabilir.² Islak pansuman antipruritik etki gösterir. Maddelerin deriden geçişinde stratum korneumdaki su, stratum korneumun kalınlığı ve maddelerin polaritesi rol oynar. Nemli ve hidratize deride maddelerin geçişi artar. Su medikal ajanların deriden penetre olmasında taşıyıcı-vehikül rolü oynar. Nemli deriden kortizonun penetrasyonu kuru deriye göre 20 kat, aspirinin ise 9 kat artabilir.²

Mekanik Etki

Balneoterapinin adale tonusu, eklem hareketleri ile ağrı üzerinde olumlu etkisi vardır. Suyun kaldırma kuvveti ve hidrostatik basıncı fizyolojik değişikliklere sebep olur. Diürezde, natriürezde, hemodilüsyonda ve kardiyak outputta artma ile plazma seviyesinde azalma meydana gelir. Suda yüzme vücut ağırlığında azalmaya ve hareketlerin kolaylaşmasına neden olur. Kalp ritmi ve solunum derinliği artar.³

Elementlerin Etkisi

Kaplıcaların kimyasal yapıları farklılık gösterir. “Temel element hangisidir? Hangi konsantrasyonda etkindir?” sorularının yanıtı çok net değildir. Farklı hastalıkların tedavisinde farklı kimyasal kompozisyonlar rol oynayabilmektedir. Kaplıcaların özelliğini sağlayan önemli elementlerin başında kükürt, selenyum, magnezyum ve brom gelmektedir. Çinko, stronsiyum ve bismut gibi elementler de rol oynar.

Kükürt

Deri üzerindeki etkinliğini sistein ve katabolitleri ile etkileşerek yapar. Keratoplastik, peeling etkisi gösterir. Antiinflamatuar, antipruritik etkisi de bilinmektedir. Kükürt antifungal ve antibakteriyel etki gösterir. İmmün sistemi düzenleyici etkisi de vardır.⁴

Selenyum

Yüksek dozlarda hücre büyümesini ve DNA sentezini inhibe ederken düşük dozlarda hücre büyümesini ve DNA sentezini düzenler.³ Selenyum antioksidan, antiinflamatuar ve ultraviyole radyasyona karşı koruyucu olarak rol oynar.

Magnezyum

Magnezyum epidermal adenilat siklaz aktivasyonunu ve dolayısıyla siklik adenozin monofosfat (cAMP) prodüksiyonunu sınırlar. cAMP ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) arasındaki dengesizlik psoriasisdeki aşırı epidermal proliferasyonda major rol oynar. Magnezyum 5×10^{-4} konsantrasyonda poliamin sentezini inhibe eder. Poliaminlerin magnezyum yoluyla azalması psoriasisde düzelme ile sonuçlanır.³ Magnezyumun antikarsinogenik etkisi de vardır. Magnezyum hücresel kalsiyumla yarışarak vazodilatasyona dolayısıyla tansiyonun düşmesine neden olur.

Antibakteriyel Etki

Antibakteriyel etkide kükürt temel rol oynar. Kükürt epiderminin alt tabakalarında oksijen radikalleriyle reaksiyona girer ve pentatanyonik asidi (H₂SO₆) oluşturarak antibakteriyel-antifungal etki oluşturur ve bu suların ayak ülserlerinde, tinea versikolor ve tinea kapitisde tedavi edici etkisini açıklar.⁴ Su mekanik olarak bakterileri temizleyici etki gösterir. Sıcak kaplıca suları *S. aureus*'a karşı bakterisidal etki gösterir. Bakterisidal etkide magnezyum iyot iyonları da rol oynar. Atopik dermatit gibi stafilokok infeksiyonlarının alevlendirdiği hastalıklarda iyileştirici rol oynar.

Nöropsikolojik Etki

Başta psoriasis olmak üzere ve birçok deri hastalığının derinin nöropeptiderjik sistemi ve psikonöroimmün sistem değişiklikleri ile çok yakın ilintisi vardır. Kaplıca tedavisinde beta endorfin plazma seviyesinde yükselme görülür.¹ Beta endorfin immün sistem aktivitesi üzerinde önemli rol oynar. IL-10 gibi lenfosit mediyatörlerin patolojisinde rol oynadığı hastalıkları etkiler. Balneoterapi deriden opioid peptidlerin salınımını sağlayarak, ağrıyı kontrol eder ve deri/plazma nöroendokrin sistemi ve immün sistem üzerinde etkinlik gösterir.^{1,4}

İmmünolojik Etki

Balneoterapi özellikle immün sistem bozukluğundan kaynaklanan deri hastalıklarında etkilidir. Özellikle bu konuyu aydınlatmak için birçok çalışma yapılmıştır. In vitro çalışmalarda doza bağlı olarak kükürtlü suların mitojenlerle aktive olmuş T lenfositleri ve normal T proliferasyonunu engellediği gösterilmiştir.⁴ Avene kaplıca suyunda kalsiyum bikarbonat ve silisyum vardır. Bu suların atopik hastalarda bazofil degranülasyonunu azalttığı gösterilmiştir.¹ İçeriğinde selenyum, kalsiyum bikarbonat, çinko ve bakır bulunan La Roche Posay kaplıca suları Langerhans hücrelerinden sitokin salınımını inhibe eder.⁷

Balneoterapinin lokal olarak immünmodülatuar etkisi vardır.

Antioksidan Etki

Selenyumdan zengin kaplıca suları antioksidan etki gösterirler. La Roche-Posay mineralli sularının deriden penetre olarak lipid peroksida ve UVB'nin indüklediği karsinogeneze karşı koruyuculuk sağladığı bildirilmektedir. Selenyum, çinko ve diğer elementler in vitro fibroblast kültürlerinde, in vivo fare derisinde serbest radikallere karşı koruyucu etki göstermektedir.^{1,8}

Mineralli Suların Keratoplastik Etkisi

Kaplıca ve çamur banyolarının temizleyici, antiinflamatuvar, antipruritik etkileri yanında keratoplastik etkileri de bilinmektedir. Kükürt deride sistin ve katabolitleri ile reaksiyona girerek az dozlarda keratinizasyon, yüksek dozlarda keratolitik ve peeling etkisi gösterir.⁴

Kükürtlü banyolar deride histolojik değişikliklere neden olur. Farklı sülfür iyonu konstrasyonuna bağlı olarak keratoz, parakeratoz ve keratoliz görülür.

Tuzların Etkisi

Ölü denizin tuzlu suyunun epidermal hücre mitoz oranını düşürdüğü bildirilmektedir. Ölü deniz tuzlu suyu in vitro hücre kültüründe hücre proliferasyonunu inhibe etmiştir. Elektron mikroskopik çalışmalarla psoriasislilerde anormal değişikliklerin normalleştiği bildirilmektedir.⁹ Ölü deniz, KCL, MgCl₂, CaCl₂, NaCl'den oluşan yaklaşık

%30 oranında tuz ile beraber bromid, ağır metal ve eser elementleri bulundurmaktadır. Bazı araştırmacılar psoriasisdeki hücre proliferasyonunun durmasında ölü denizdeki tüm kimyasalların etkili olduğunu iddia etmektedirler.^{9,10}

Balneoterapi ve Doğal UV'nin Ortak Etkileri

Derideki su tutulumu UV penetrasyonu ve güneş yanığı gelişimini etkiler. Normal sularda veya az tuzlu sularla banyodan sonra güneş yanığı riski artarken, yoğun tuzlu banyolarından sonra güneş yanığı artmaz. Normal su içerisinde kaldıktan sonra MED dozunun %50 azaldığı gösterilmiştir. Bu olay UV'nin deriden geçişine yorumlanmıştır. Stratum korneum su ile dolu olduğu için ışık aralardan daha iyi girer. UV geçişi artar. Bu durum psoriasis plaklarında daha belirgindir. Normal veya tuzlu su banyolarının doğal UV absorbanı olan urokanik asidi stratum korneumdan çıkarması bu olayda rol oynayabilir. İki taraflı karşılaştırmalı çalışmalarda tuz oranın azaltılması ile MED'nin düştüğü ve UV duyarlılığının arttığı gösterilmiştir.^{11,12} Şature sularında MED değişmez. Psoriasisde banyodan sonra UV etkisinin artmasında deskuamasyonun rolü önemlidir. Skuamlar UV'ye karşı doğal bariyer olarak rol oynar. Skuamların azalması UV etkisinin artmasına neden olur. Normal veya tuzlu su banyolarından sonra uygulanan UVB tedavisi psoriasis lezyonlarının tedavisini daha da artırmıştır.¹² Ayrıca selenyumlu suların UVR'ye karşı koruyucu etkisi de vardır.

Balneoterapide Hasta Seçimi

Hastalar tedaviden önce sistemik olarak muayene edilmeli ve anamnezleri alınmalıdır. Sistemik ve lokal olarak ilaç kullanmamalıdır. Lokal nemlendirici krem ve losyonlar ise kullanılabilir. Başlangıçta doğal UV'ye maruz kalış süresi kısa tutulmalı, süre azar azar artırılmalıdır. Fotosensitif ilaçlar, yiyecekler kullanılmamalıdır. Işığa duyarlı bir hastalığı olup olmadığı sorgulanmalıdır. Deri kanseri olan hastalar fototerapiye alınmamalıdır. Deri tipi tayini yapılmalı, karsinogenez açısından risk oluşturulmamalıdır. Deri tiplerine göre doğal UV kalış süreleri ayarlanmalıdır.

Yan Etkiler

Ölü denizde 4500 hasta üzerinde yapılan çalışmanın sonucunda güneş yanığı %8.2, güneş allerjisi %5, soğuk algınlığı %3.4, ödem %2, gastroenterit %1.4, herpes %0.8, göz ve kulak infeksiyonları <%08 oranında gözlenmiştir. Bu yan etkiler balneoterapiye bağlanmamış, birkaç günlük ayaktan tedavi ile geçtiği bildirilmiştir.¹

Kangal Balıklı Kaplıcası

Psoriasis nedenini kesin olarak bilmediğimiz, başladıktan sonra hayat boyu devam eden kronik bir hastalıktır. Hastalık insidansı ülkeler arasında farklılık gösterir; %1 ile %5 arasında değişir. Psoriasisde birçok tedavi seçenekleri vardır. Balneoterapi (kaplıca tedavisi) de bir çok ülkede uygulanan tedavi yöntemidir.

Ülkemizde psoriasis hastalarının balneoterapi aldıkları yer Kangal Balıklı Kaplıcası'dır. Kangal Balıklı Kaplıcası Sivas ili, Kangal İlçesi'nin 14 km kuzeyinde Yılanlı Dağı eteklerinde bulunmaktadır. Kaplıcanın rakımı yaklaşık 1600 metre civarındadır. Beş tedavi havuzu bulunmaktadır. Kaplıca suyunun debisi 200 lt/sn'dir. Su sıcaklığı 35°C'dir. Kaplıca suyunda tedavide rol oynayan birçok element bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi selenyumdur (1.3 mg/lt).^{14,15}

Kaplıcaı dünyadaki tüm örneklerinden farklı kılan, içinde yaşayan balıklardır. Balıklar Cyprinidae familyasına

ait iki tip balıktır. Bunlar Cyprinion macrostomus HECKEL ve Gara rufa obtusa HECKEL'dir. Boyutları 4–14 cm arasında değişir.^{14,15}

Kangal Balıklı Kaplıcası'nda Tedavi ve Etkinliği

Hasta Seçimi

Kaplıcaya psoriasis (%73.0), vitiligo (%9.3), ekzema (%2.6), seboreik dermatit (%15.1), liken ruber planus, iktiyozis vulgaris ve palmoplantar hiperkeratozu olan hastalar için baş vurmaktadır.¹⁶ Balıklı kaplıcada öncelikle psoriasis vulgarisli ve artropatik psoriasisli hastalar tedaviye alınmaktadır. Eritrodermik püstüller psoriasisli hastalar burada tedavi edilmemektedir. Fotosensitivite öyküsü ve deri kanseri olanlar tedaviye alınmamaktadır. Hastalara ışık duyarlandırıcı olabilen ilaç ve yiyecekleri kullanmamaları söylenmektedir. Tedavi süresince hiçbir topikal veya sistemik ilaç kullanılmamaktadır. Günlük havuz banyolarından sonra akşamları nemlendirici kullanmalarına izin verilmektedir. Deri tiplerine göre UV'ye maruz kalış süreleri ayarlanmaktadır.

Tedavi Prosedürü

Hastalar öğleden önce ve öğleden sonra olmak üzere iki kez havuzlara girmektedir. Havuzlarda kalma süresi ortalama 7.4 saattir. Hastalar aynı anda havuzlarda doğal UV almaktadır. Saat 11:00 ile 14:00 arası direkt UV'ye maruz kalmamaktadır. Havuzlarda 10–15 kişi aynı zamanda tedavi olmaktadır. Kaplıcada tedavi süresi 21 gün olarak önerilmektedir. Ortalama kalış süresi 11 gündür.^{16,18}

Hastalarda ilk günde skuamaların tamamı balıklar tarafından temizlenmektedir. Bu temizlenme hastanın kaplıcada kaldığı sürece devam etmekte ve hastalarda skuam kalmamaktadır. Skuamaların temizlenme sürecinde psoriasis plaklarında yüzeysel eksülserasyonlar ve hafif hemoraji görülmektedir. Bunlar ilerleyen günlerde azalmakta ve kaybolmaktadır. Bu yüzeysel ülserasyonlara bağlı Koebner fenomeni gelişmemektedir. Aksine plakların iyileşmesinde ters Koebner fenomeninin rol oynadığı söylenebilir.¹⁷

Minerallerin Etkisi

Skuamaların sürekli temizlenmesi ve hidrasyonun etkisi ile minerallerin epidermisi geçişi artmaktadır.² Özellikle selenyumun penetrasyonu artmaktadır. Bunun yanında magnezyum, çinko gibi diğer elementlerin de geçişi artmakta ve bu da tedavide rol oynamaktadır.

Fototerapi Etkisi

Kaplıcanın 1600 metre yükseklikte olması doğal ultraviyole dozunun artmasına neden olmaktadır. Skuamaların suda sürekli balıklar tarafından alınması ve derinin hidrasyonu, fototerapi etkinliğini artırmaktadır.^{17,19} Sudaki selenyumun deriden absorbe olarak fototerapinin karsinojenik etkisini engellediği, azalttığı ve antioksidan etki gösterdiği söylenebilir.

Sistemik Etki

Kaplıca suyu içilebilir özelliktedir. Burada konaklayan insanlar su ihtiyacını karşıladıkları gibi tedavi amacıyla bol miktarda su içmektedir. Başta selenyum olmak üzere diğer minerallerin sistemik olarak da alınması tedavide rol oynamaktadır. Selenyum, çinko, bakır ve kalsiyum bikarbonat immün sistem üzerinde modülatuar etki göstererek psoriasis, atopik dermatit gibi hastalıkların iyileşmesinde rol oynamaktadır.¹ Kaplıca banyoları beta endorfin, norepinefrin, kortizol ve büyüme hormonunun seviyesini artırarak immün sistemin düzenlenmesinde rol oynar.³

Psikolojik Etki

İlk günde skuamların balıklar tarafından temizlenmesi ile hastaların psikolojik durumları olumlu etkilenmektedir. 10-15 hastanın aynı anda havuzda bulunması ve birbirleri ile olan iletişimleri tedaviyi olumlu yönde etkilemektedir. Su sıcaklığının 35oC olması endorfin salınımını artırarak psikoterapide rol oynadığı söylenebilir. Ayrıca buranın, bazı hastalar tarafından kutsal sayılması da hasta psikolojisini olumlu yönde etkilemektedir.²⁰

Hidrasyon Etkisi

Psoriasisli hastaların derisi kurudur. Hidrasyonun devamlı sağlanması hastalığın semptomlarını azaltmaktadır. Ayrıca hidrasyon nedeniyle epidermiste allerjenlerin dilüe olduğu, antijenik uyarımın azaldığı söylenebilir.²

Ters Koebner

Balıklar ilk günden itibaren skuamları temizlerken yüzeysel eksülserasyonlar oluşmaktadır. Bu plaklarda iyileşme başlaması ters Koebner fenomeniyle açıklanabilir.¹⁷

Jakuzi Etkisi

Havuzlarda, su havuz tabanından kaynamaktadır. Hafif de olsa jakuzi etkisi söz konusudur.^{17,21}

Yan Etkiler

Tedavi süresince ciddi bir yan etki görülmemektedir. Saçlı deride psoriasisli olanların sürekli başlarını suda tutmaları, tıkaç kullanmaları sonucu irritasyona bağlı otitler gelişebilmektedir.¹⁶ Dikkatsiz ve aşırı güneşlenmeler güneş yanıklarına neden olabilmektedir.

Genel Seyir

Hastaların takibi PASI skorlama sistemi ile yapılmaktadır. Üçer gün arayla kaydedilen PASI skorlarında düşme hemen başlamaktadır. Hastaların % 57'si tamamen iyileşirken kalan %43'ünde PASI skorlarında düşme %80'in üzerindedir.^{3,4} Kaplıcada kalış süresinin uzatılmasıyla PASI skorunun daha da düşebileceği söylenebilir.

Remisyon Süresi

Bir yıl veya daha fazla süreyi remisyonunda geçiren hasta sayısı % 22.8'dir. Hastalardan alınan bilgilere göre remisyon süresi ilaçlı tedavilere göre daha uzundur.¹⁷ Hastaların % 36.4'ü kaplıcaya en az iki ve daha fazla gelenlerden oluşmaktadır.¹⁶ Bu hastalar yılda bir kez gelerek tedavilerini sürdürmektedirler.

Özet

Kangal Balıklı Kaplıcası'nda psoriasis tedavisinde aşağıdaki etmenler rol oynamaktadır.^{17,21,22}

1. Balıkların dekapajı 4-8 saat gibi çok kısa sürede tamamlamaları ve her gün dekapajın sağlanması; elementlerin penetrasyonunun, UV etkisinin ve hidrasyonun artması.
2. Derinin hidrasyonunun sağlanması
3. İçme ve banyo suyunda selenyum ve diğer elementlerin antioksidan, antiproliferatif etkileri ile UVR hasarına karşı koruyucu etkileri
4. Kaplıcada alınan doğal ultraviyolenin tedavi edici etkisi
5. Grup tedavisi ve psikolojik etki
6. Skuamların atılmasında suyun jakuzi etkisi
7. Ters Koebner fenomeni

Balneoterapide etkin olan tüm faktörler burada da rol oynamaktadır. Bunların kanıtlanabilmesi ve diğer etkilerin açıklanabilmesi için kaplıcada klinik ve moleküler çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Ghersetich I, Freedman D, Lotti T. Balneology today. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 346-350.
2. Bernstein JE. Dermatologic aspects of mineral water. *Clin Dermatol* 1996; 14: 567-569.
3. Matz H, Orion E, Wolf R. Balneotherapy in dermatology. *Dermatol Ther* 2003; 16: 132-140.
4. Ghersetich I, Lotti MT. Immunologic aspects: Immunology of mineral water spas. *Clin Dermatol* 1996; 4: 563-566.
5. Kubota K, Machida I, Tamura K ve ark. Treatment of refractory cases of atopic dermatitis with acidic hot spring. *Acta Dermatol Venereol* 1997; 77: 452-454.
6. Inoue T, Inoue S, Kubota K. Bactericidal activity of manganese and iodide ions against *Staphylococcus aureus*: a possible treatment for acute atopic dermatitis. *Acta Dermatol Venereol* 1999; 79: 360-362.
7. Staquet MJ, Navarro JP, Latourre F ve ark. In vitro effects of a spa water on the migratory and stimulatory capacities of human epidermal langerhans cells. *Eur J Dermatol* 1997; 7: 339-342.
8. Moysan A, Morlière P, Marquis I, Richard A, Dubertret L. Effect of selenium on UVA induced lipid peroxidation in cultured human skin fibroblasts. *Skin Pharmacol* 1995; 8: 139-148.
9. Abels DJ, Even-Paz Z, Eron D. Bioclimatology at the Dead Sea in Israel. *Clin Dermatol* 1996; 14: 653-658.
10. Sani J, Sharon R, Koren R ve ark. Effect of Dead Sea brine and its main salt on cell growth in culture. *Pharmacol* 1987; 35: 339-347.
11. Boer J, Schothorst AA, Boom B ve ark. Influence of water and salt solutions on UVB irradiation of normal skin and psoriasis. *Arch Derm Res* 1982; 273: 247-259.
12. Boer J. The influence of mineral water solutions in phototherapy. *Clin Dermatol* 1996; 14: 665-673.
13. Shani J, Seidl V, Hristakieva E ve ark. Indications, contraindications and possible side effect of climatotherapy at the Dead Sea. *Int J Dermatol* 1997; 36: 418-499.
14. Timur M, Çolak A, Marufi M. Balıklı kaplıcadaki balık türlerinin tanımı ve deri hastalıklarının tedavisindeki etkilerinin araştırılması. *Ankara Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi* 1983; 30: 276-286.
15. Özer Z, Akpınar MA, Akçay M ve ark. Kangal Balıklı Kaplıcası'nın bazı kimyasal ve biyolojik özelliklerin araştırılması. *Fen Bilimleri Derg* 1987; 5.
16. Özçelik S, Polat HH, Yalçın AN ve ark. Kangal Balıklı Kaplıcası'nda psoriasis tedavisi. *Şifalye-Sivas* 1994; 1: 1-6.
17. Özçelik S, Polat HH, Akyol M ve ark. Kangal Hot Spring with Fish and psoriasis treatment. *J Dermatol* 2000; 27: 386-390.
18. Özçelik S, Polat HH, Yalçın AN ve ark. Kangal Hot Spring and psoriasis treatment. *Fifth International Symposium on the treatment of psoriasis. Abstract of Lectures, Israel* 1994, 27.
19. Grassberger M, Hoch W. Ichthyotherapy as alternative treatment for patients with psoriasis: a pilot study. *Evid Based Complement Alternat Med* 2006; 3: 483-488.
20. Aydemir EA. Kangal Balıklı Kaplıcası ve psoriasis. *Türkderm* 1993; 27: 143-144.
21. Özçelik S, Akyol M. Psoriasisist balneoterapi ve alternatif tedaviler. *T Klin Dermatol* 2005; 1: 89-94.
22. Özçelik S, Akyol M. Kangal spa with fish and psoriasis treatment. *33th Congres of The International Society of Medical Hydrology Climatology Congres Book'da*. Eds. Karagülle MZ, Dönmez A. İstanbul, 2006; 76.

LİKEN SKLEROATROFİKTE YENİLİKLER

Ahu Birol

Liken sklerozus, genital ve ekstragenital bölgelerde beyaz renkli plaklar, skleroz, atrofi ve kaşıntı ile karakterize kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Glans penis ve diğer keratinize alanlarda görülmekle birlikte en sık vulvada lokalize olur. Ekstragenital lezyonlar özellikle gövde ve kollarda lokalizedir ve genellikle asemptomatiktir. Kadınlarda 6 kat daha sık görülür.¹ Tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte puberte öncesi ve menopoz sonrasında sıklık artmaktadır.⁸ Özellikle vulva tutulmasında skuamöz hücreli karsinom gelişme riski daha yüksektir. Kadınlarda vulvada gelişen skuamöz hücreli karsinoma olgularının % 61'inde, erkeklerde peniste gelişen skuamöz hücreli karsinoma olgularının % 55'inde liken sklerotrofik tespit edilmiştir.^{2,3}

Lezyonlar beyaz papül veya plak şeklinde başlayıp hipopigmente, keskin sınırlı, parşömen kağıdı görünümünü alır. Yoğun kaşıntı nedeni ile erozyon, purpura ve ekzematize değişiklikler gelişebilir. Erken dönemde kaşıntı ve yanma ilk bulgu olabilir ve bu bulguların östrojen eksikliği olan kişilerde semptomatik olma olasılığı daha yüksektir. İlerleyen dönemlerde sikatris gelişimi gözlenir.

Tedavi

Değişik tedavi yöntemleri önerilmekle birlikte tam olarak etkin bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Kaşıntı, ağrı, dizüri, disparoni gibi semptomları azaltmaya yönelik tedavi düzenlenmelidir. Genital bölge temizliğine özen gösterilmesi, yumuşak sabun ve temizleyici kullanılması önerilmelidir. Anogenital liken sklerozus bulunan kişilerde gaita yumuşatıcılar önerilebilir.⁴

Topikal Kortikosteroidler

Anogenital liken sklerozus tedavisinde en sık kullanılan tedavi yöntemi çok güçlü yerel kortikosteroid olan klobetazol propionattır. Önerilen tedavi şeması 4 hafta günde bir kez, 4 hafta gūnaşırı, 4 hafta, haftada 2 kez topikal steroid kullanımudur.⁵ Doz azaltıldığında şikayetler başlıyorsa etkin doza yeniden geri dönüş önerilmektedir. Genellikle 3-5 ay süreli günde tek ya da çift topikal kortikosteroid tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır. Hastalar yan etki ve tedavi etkinliği açısından aylık olarak takip edilmelidir. Tedavi başarılı olursa kaşıntı, ağrı, hiperkeratoz, ekimoz, fissür ve erozyon düzelir fakat gelişen sikatrisin düzelmesi mümkün değildir.^{1,5} Klobetazol dipropionate için önerilen miktar ortalama 12 haftada 30 gramdır. Ekstragenital lezyonlar topikal kortikosteroidde daha düşük oranda yanıt vermektedir.⁵

%0.1 Mometasone furoate ile 12 hafta süre ile tedavi edilen 31 vulvar liken sklerozuslu hastada tedavi sonrasında semptomlarda ve klinik görünümde istatistiksel olarak anlamlı düzelleme tespit edilmiştir. Uzun sürede klobetazol ile oluşabilecek yan etkiler düşünüldüğünde daha düşük güçte bir topikal kortikosteroid önerilebilir.⁶

Bazı hastalarda topikal kortikosteroid ile başka tedaviye ihtiyaç göstermeden tam iyileşme elde edilirken bazılarında ise atak ve remisyonlarla hastalık devam eder.

Topikal kortikosteroid tedavisine yanıt alınamayan olgularda sedatize edici antihistaminik ya da trisiklik antidepresanlar tedaviye eklenebilir. Sekonder infeksiyonu mevcut olan hastalarda oral antibakteriyal tedavi (sefalekssin, sulbaktam+ampisilin) kullanılabilir. Oral antibiyotik ve topikal kortikosteroid kullanımıyla mantar infeksiyonu oluşabilir. Bu durumda oral flukonazol 150 mg önerilebilir.¹¹

Topikal Kalsinörin İnhibitörleri

Liken sklerozus T hücrelerinin rol oynadığı inflamatuvar bir hastalık olduğu için T hücre inaktivasyonuna neden olan pimekrolimus ve takrolimus gibi topikal kalsinörin inhibitörlerinin kullanımı gündeme gelmiştir.⁷

Topikal Takrolimus

Yaşları 5 ila 85 arasında değişen, aktif liken sklerozus bulunan (79 anogenital + 5 ekstragenital lokalizasyonda) 84 hastada (49 kadın-32 erkek) günde 2 kez %0.1'lik topikal takrolimus uygulaması ile hastaların %43'ünde 24. haftada tam düzelme sağlanmış, %34'ünde kısmi düzelme görülmüş olup maksimum etki tedavinin 10 ve 24. haftalarında meydana gelmiştir. Uygulanan tedavi ile lezyon alanı ile kaşıntı, eritem, erozyon ve endurasyon gibi bulgularda belirgin azalma sağlanmıştır.⁸

Topikal kortikosteroid tedavisine yanıt alınamayan 11 liken sklerozuslu hastada %0.1'lik topikal takrolimus, 6 hafta süre ile günde 2 kez daha sonra ise 6 hafta süre ile doz azaltılarak uygulanmış, hastalarda semptomlarda azalma olmakla birlikte objektif parametrelerin etkilenmediği tespit edilmiştir.⁹

Anogenital liken sklerozusu olan 3 prepubertal ve 3 erişkin kadın hastada günde bir kez %0.1'lik topikal takrolimus tedavisi ile lezyonlarda tam düzelme ve 1 yıla yaklaşan remisyon süresi tespit edilmiştir.¹⁰

71 yaşında vulvar liken sklerozuslu bir kadın hastada 6 hafta süre ile uygulanan %0.1'lik topikal takrolimus tedavisi ile klinik bulgu ve semptomlarda belirgin düzelme sağlanmıştır.¹¹

Topikal Pimekrolimus

Dört vulvar liken sklerozuslu hastada %1'lik pimekrolimus krem ile 16 hafta süre ile uygulanan tedavi sonrasında, 3 hastada semptomlarda tamamen düzelme, 2 hastada ise histopatolojik bulgularda düzelme tespit edilmiştir.¹² Başka bir olgu sunumunda ise 16 hafta süre ile günde iki kez uygulanan %1'lik pimekrolimus krem ile ekstragenital yerleşimli liken sklerozusda lezyonlarda değişiklik tespit edilmediği bildirilmiştir.⁷

Prepubertal dönemde vulvar liken sklerozus olan hastada ise %1'lik pimekrolimus krem ile tam düzelme sağlanmış ve tedavi esnasında irritasyon görülmemiştir. Topikal kortikosteroid ve topikal takrolimus etkinliğini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Topikal Testosteron

Pahalı bir tedavi şekli olup fazla kullanıldığında ise virilizasyona neden olabilmektedir.⁵ Plasebo krem ile benzer etkinlik gösterdiği bildirilmektedir.⁵ Topikal testosteronun liken sklerozuslu hastalarda klobetazol dipropionat ile etkinlik açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada uzun dönemde klobetazol dipropionat daha etkin bulunmuştur.¹⁴ Klobetazol dipropionat, %2 testosteron, %2 progesteron ve plasebo kremin etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada sadece klobetazol dipropionat kullanan grupta semptomlarda %75 gerileme ile tedavi sonrası histopatolojik bulgularda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik tespit edilmiştir. Topikal progesteron ve topikal testosteron kullanan grupta plaseboya oranla anlamlı değişiklik saptanmamıştır.¹⁵

Klobetazol propionat ile tedavi edilen ve idame tedavisi olarak topikal testosteron önerilen hastalarda plaseboya oranla semptomlarda kötüleşme tespit edildiği bildirilmektedir.¹⁶

Topikal Progesteron ve Topikal Östrojen

Yararları minimal olduğu için kullanımları önerilmemektedir.

Topikal Retinoik Asit

Vulvar liken sklerozus tanısı ile izlenen 22 hasta, topikal %0.025'lik tretinoini (günde bir kez, haftada 5 gün) 1 yıl süreyle uygulamış tedavi sonrasında semptom, görüntü ve histopatolojik bulgularda istatistiksel olarak anlamlı düzelme tespit edilmiştir. Kutanöz yan etki görülmeyle birlikte hiçbir hasta tedaviyi yarım bırakmamıştır.¹⁷

Topikal Kalsipotriol

Ekstragenital yerleşimli bir liken sklerozus olgusunun topikal kalsipotriol ile tedavi edildiği bildirilmiştir.¹⁸

Topikal Siklosporin

Henüz etkinliği kanıtlanmamış olup yeterli veri bulunmamaktadır.¹⁹

Oral Retinoid

Liken sklerozus tedavisinde sistemik ilaç kullanımı yan etki, toksisite gelişimi ve hastalığın kronik olması nedeni ile sınırlıdır. Asitretin çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada şiddetli vulvar liken sklerozlu hastalarda etkili bulunmuştur.²⁰

Antihistaminik ve Trisiklik Antidepresanlar

Sedatize edici antihistaminik ve trisiklik antidepresanlar pruritus ve vulvodini gibi semptomların azalmasına yardımcı olmaktadır.¹

Kriyoterapi

Topikal kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen 12 hastanın 9'unda kriyoterapi sonrasında semptomların gerilediği belirtilmektedir.²¹

Vulvektomi ve Karbondioksit Lazer Vaporizasyonu

Skuamöz hücreli karsinom gelişen kişilerde cerrahi tedavi tek seçenektir. Sikatris tedavisinde de öncelikle liken skleroz kontrol altına alındıktan sonra cerrahi yöntem uygulanmalıdır. Erkeklerde fimozis gelişimine bağlı oluşan semptomların giderilmesinde tercih edilir.⁵ Windhal ve arkadaşları liken sklerozus tanısı ile izlenen 62 erkek hastada karbondioksit lazer tedavisi uygulandıktan sonra hastaların %76'sında semptomların tamamen gerilediğini, %16'sında ise minor semptomlar bulunduğunu bildirmiştir.²² 14 yıl aradan sonra tedavi uygulanan hastaların 50 tanesi tekrar kontrole çağırılmış ve bu hastaların %80'inde herhangi bir semptom ya da lezyon tespit edilmemiştir.²³ Peterson ve arkadaşları ise iki vulvar liken sklerozuslu hastada karbondioksit lazer ile ablasyon sonrasında tam düzelme sağlandığını, mevcut labial füzyonun da başarı ile tedavi edildiğini bildirmiştir.²⁴ Medikal tedaviye yanıt alınamayan olgularda tercih edilebilecek bir tedavi şeklidir.

UVA1 Tedavisi

Skleroderma tedavisinde UVA1 tedavisinin etkin olduğu saptandıktan sonra; UVA1 tedavisinin liken sklerozusda kullanımı gündeme gelmiştir. Ekstragenital liken sklerozusu bulunan 10 hastaya 20 J/cm² UVA1, haftada 4

kez,10 hafta süre ile uygulanmış tedavi sonunda ultrasonografik olarak yapılan incelemede düzelme saptanmış ve hastalar da lezyonlarda belirgin yumuşama ve repigmentasyon görüldüğünü belirtmiştir.²⁵

UVA1 tedavisi uygulanan 7 vulvar liken sklerozuslu hastanın beşinde tam düzelme, ikisinde ise orta derecede düzelme saptanmıştır. Bir hasta bir yıl süre ile, bir hasta ise 3 ay süre ile remisyonda kalmıştır.²⁶

Morfea ve liken sklerozus tanısı ile izlenen bir olguda 20 J/cm², toplam 30 seans UVA1 tedavisi ile, ekstragenital liken sklerozusu bulunan bir çocuk hastada ise 20 J/cm², toplam 40 seans UVA1 tedavisi ile tam düzelme sağlanmıştır.^{27,28} UVA1 tedavisi standart tedavilere yanıt vermeyen olgularda uygulanabilecek bir tedavi olup hastalarda tedaviye bağlı hafif eritem dışında yan etki gözlenmemiştir.

Kaynaklar

1. Edwards L. Diseases and disorders of the anogenitalia of females. 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; 1110-1113.
2. Funaro D. Lichen sclerosis: a review and practical approach. *Dermatol Ther* 2004; 17: 28-37.
3. Tasker GL, Wojnarowska F. Lichen sclerosis. *Clin Exp Dermatol* 2003; 23: 128-133.
4. Tüzün Y, Uysal S. Liken skleroz tedavisi. *Dermatose* 2003; 2: 60-64.
5. Neille SM, Tatnall FM, Cox NH. Guidelines for the management of lichen sclerosis. *Br J Dermatol* 2002; 147: 640-649.
6. Cattaneo A, De Magnis A, Botti E ve ark. Topical mometasone furoate for vulvar lichen sclerosis. *J Reprod Med* 2003; 48: 444-448.
7. Arıcan O, Ciralik H, Sasmaz S. Unsuccessful treatment of extragenital lichen sclerosis with topical %1 pimecrolimus cream. *J Dermatol* 2004; 31: 1014-1017.
8. Hengge UR, Hofmann H, Stadler R ve ark. Multicenter phase II trial on the safety and efficacy of topical tacrolimus ointment for the treatment of lichen sclerosis. *Br J Dermatol* 2006; 155: 1021-1028.
9. Virgili A, Lauriola MM, Mantovani L, Corazza M. Vulvar lichen sclerosis: 11 women treated with tacrolimus %0.1 ointment. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 69-72.
10. Bohm M, Frieling U, Luger TA, Bonsmann G. Successful treatment of anogenital lichen sclerosis with topical tacrolimus. *Arch Dermatol* 2003; 139: 922-924.
11. Assmann T, Becker-Wegerich P, Grewe M ve ark. Tacrolimus ointment for the treatment of vulvar lichen sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 935-937.
12. Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K. Pimecrolimus for the treatment of vulvar lichen sclerosis: a report of 4 cases. *J Reprod Med* 2004; 49: 778-780.
13. Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K. Pimecrolimus for the treatment of vulvar lichen sclerosis in a premenarchal girl. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004; 17: 35-37.
14. Bornstein J, Heifetz S, Kellner Y ve ark. Clobetasol dipropionate %0.05 versus testosterone propionate %2 topical application for severe vulvar lichen sclerosis. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 80-84.
15. Bracco GL, Carli P, Sonni L ve ark. Clinical and histologic effects of topical treatments of vulvar lichen sclerosis. A critical evaluation. *J Reprod Med* 1993; 38: 37-40.
16. Cattaneo A, Carli P, De Marco A ve ark. Testosterone maintenance therapy. Effects of vulvar lichen sclerosis treated with clobetasol propionate. *J Reprod Med* 1996; 41: 99-102.
17. Virgili A, Corazza M, Bianchi A ve ark. Open study of topical %0.025 tretinoin in the treatment of vulvar lichen sclerosis. One year therapy. *J Reprod Med* 1995; 40: 614-618.
18. Kreuter A, Gambichler T, Saueremann K. Extragenital lichen sclerosis successfully treated with topical calcipotriol: evaluation by in vivo confocal laser scanning microscopy. *Br J Dermatol* 2002; 146: 332-333.
19. Carli P, Cattaneo A, Taddei G, Gianotti B. Topical cyclosporine in the treatment of vulvar lichen sclerosis et atrophicus: clinical, histological and immunohistochemical findings. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1548-1549.

20. Bousema RT, Romppanen U, Geiger JM. Acitretin in the treatment of severe lichen sclerosus et atrophicus of the vulva: a double blind placebo controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 225-231.
21. August PJ, Milward TM. Cryosurgery in the treatment of lichen sclerosus et atrophicus of the vulva. *Br J Dermatol* 1980; 103: 667-670.
22. Windhal T, Hellsten S. Carbondioxide laser treatment of lichen sclerosus et atrophicus. *J Urol* 1993; 150: 868-870.
23. Windhal T. Is carbondioxide laser treatment of lichen sclerosus effective in the long run? *Scand J Urol Nephrol* 2006; 40: 208-211.
24. Peterson CM, Lane JE, Ratz JL. Successful carbondioxide laser therapy for refractory anogenital lichen sclerosus. *Dermatol Surg* 2004; 30: 1148-51.
25. Kreuter A, Gambichler T, Avermaete A ve ark. Low dose ultraviolet A1 phototherapy for extragenital lichen sclerosus: results of a preliminary study. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 251-255.
26. Beattie PE, Dawe RS, Ferguson J, Ibbotson SH. UVA1 phototherapy for genital lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 343-347.
27. Grass C, Von Kobyletzki, Behrens-Williams SC. Effects of low dose UVA1 phototherapy on morphea. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001; 17: 149-155.
28. Kreuter A, Jansen T, Stucker M. Low dose ultraviolet A1 phototherapy for lichen sclerosus et atrophicus. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 30-32.

PEDİKÜLOZİS TEDAVİSİNDE KARŞILAŞILAN GÜÇLÜKLER VE TEDAVİLERİ

Berna Şanlı Erdoğan

Endüstrileşmiş toplumlarda her yıl milyonlarca okul çocuğu baş biti infestasyonu geçirmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde sıklığı tüm popülasyonda %50'yi geçmektedir.

Kişiden kişiye doğrudan veya ortak kullanılan şapka, elbise, yastık gibi eşyalarla geçebilen hastalık saçlı deride sekonder enfeksiyona neden olabilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde impetigonun önemli nedenleri arasındadır. Hastalık pruritus ve bunun neden olduğu uyku bozukluğu nedeniyle çocukların okul başarısını düşürebilmektedir.^{1,2}

Pedikülitler hala tedavinin temelidir. İnce dişli tarakla ıslak taramayla bitin fiziksel olarak ortadan kaldırılması veya böceğin öldürülmesinin işe yarayıp yaramadığı tartışmalıdır.¹⁻⁵

Öte yandan klinik pratikte hastalar tekrarlayan ve uzun süreli tedaviye rağmen inatçı baş biti infestasyonu ile karşılaşılır. İlacın uygun kullanılmaması, sirkelerin ortadan kaldırılması işleminin yapılmaması, yeniden bitele karşılaşılması, günü geçmiş ilaçların kullanılması ve kullanılan pedikülosite direnç gelişimi bunun nedenleri arasında gösterilmektedir. İnsektisidin ıslak saça uygulanması aktivitesini azaltır. Suyla ıslandığında bit refleksi olarak saçı kavrar ve solunum aparatlarını kapatır, böylece pedikülositin bite penetrasyonu azalır. Şampuan, krem rins ve losyonlar bu nedenle en etkili tedavi için kuru saça uygulanmalıdır.^{1,6} Antibit ilaçların ıslak saça uygulanması insektisidi sulandıracığından konsantrasyonunu da azaltır. Buna ilacın kısa temas süresi de eklendiğinde çoğu zaman hem bitin hem de sirkelerin yaşamaya devam ettiği görülür. Bu nedenle şampuanlar kullanımı kolay olmasına rağmen daha az ovisidal etkiye sahiptirler. Bir başka başarısızlık nedeni özellikle losyon formunun kullanımı sırasında yetersiz miktarda pedikülosid kullanımıdır. Bitin en sık yerleştiği yerler olan kulak arkaları ve oksipital bölge olmak üzere tüm saçı tamamen ıslatacak şekilde yeterli miktarda losyon kullanılmalıdır.⁶⁻⁸

Pedikülosit uygulanmadan önce şekillendirici ve şampuan kullanımından kaçınılmalıdır. Şampandaki şekillendirici saçı kaplayarak saç ve saçlı deriye pedikülositin yapışmasını engelleyebilir. Yapışma önlediği zaman antibit ilacın rezidüel etkisi azalır. Bu nimflerin yaşamasına izin verir ve reinfestasyon meydana gelebilir. Tüm yaşayabilen sirkeleri öldüren bir pedikülosit olmadığı için tedavi 7 gün sonra tekrarlanmalıdır. Reinfestasyon her zaman olasıdır, ama taşıyıcı olabilecek tedavi edilmemiş yakın temastaki kişilerin varlığına ve saçta kalan rezidüel etkiye bağlıdır. Son olarak piretrinler ısı ve ışığa maruz kaldıklarında stabil değildirler. Bu nedenle tarihi eski ürünler etkisiz olabilmektedir.^{6,7,9}

Baş biti standart "over-the-counter" tedavilere giderek artan bir direnç göstermektedir ve olasılıkla bu direnç tahmin edilenden daha siktir. Çifte ilaca direnç ve çapraz direnç de bildirilmiştir.¹⁻³ İnsektisidlerin yetersiz tedavi yöntemleriyle yaygın kullanılması bu direncin önemli bir nedeni olabilir. Genetik olarak belirlenmiş tolerans veya direnç gelişimi, bitin bir pedikülositin subletal konsantrasyonlarına tekrarlayan maruziyeti sonucu

olabilir. Bu durum, ürüne karşı immünite geliştirmiş bir popülasyonun ortaya çıkmasıyla sonuçlanacaktır. Bu teorik olarak rezidüel etkili ürünlerin kullanımı sonucu görülür. Rezidüel etki yıkamadan sonra saçlı deri ve saçta pedikülositin kalmasıdır. Bu etki sayesinde gelişmekte olan nimfler ölür ve sınırlı bir süre için reinfestasyon önlenir.^{6,8}

Ürünün ıslak saçta uygulanması veya şampuan formunun uygulanması sonucu dilüsyonunun ve pedikülositle kısa temas süresinin de bitin öldürmeyen konsantrasyonlara maruz kalmasına neden olduğu, bunun da direnç gelişimine neden olabileceği ileri sürülmektedir.⁶

Direncin özellikle pedikülositlerin agresif ve yaygın şekilde kullanıldığı ülkelerde sık olduğu da ileri sürülmüştür. Pedikülozisin çok da sıkı tedavi edilmediği Panama, Ekvator ve Endonezya'da ABD'ye göre direncin daha düşük olduğunu gösteren birkaç çalışma bulunmaktadır.^{1,10,11}

Eğer bit mevcutsa reinfestasyon olmadıkça genellikle nimfler görülür. Direnç erişkin bitlerden çok nimfler bulunduğu durumda daha kolay gelişir. Bu olasılıkla nimflerin daha uzun süre pedikülosite maruz kalmalarına bağlıdır.⁶

Son yıllarda yaygın kullanılan tüm pedikülositlere (sinerjize piretrinler, %1'lik permetrin, %5'lik permetrin krem) karşı direnç bildirilmiştir.^{6,10-15} Anne babalar tedavi başlangıcında üreticinin uyarılarını da dikkate alarak standart ürünler kullanılmalıdır. Eğer tedaviden 24 saat sonra yaşayan bit varsa olasılıkla direnç söz konusudur ve aynı veya ilişkili bir ajanla daha fazla tedavi etkili olmayacaktır. Üstelik çocuğun daha fazla insektiside maruz kalmasına neden olacaktır. Anne baba farklı bir kimyasal içeren ürüne yönlendirilmeli, hastanın uygun kullanıp kullanmadığı izlenmelidir. Ürünün önerilenden daha aşırı kullanılmasının baş bitine değişen derecelerde direnç gelişimine neden olabileceği ileri sürülmektedir. Bu alternatif yol seçildiği zaman losyonların kullanılmaları halinde dilüe edilmemeleri gerektiği ve pedikülositin bit ve yaşayabilen sirkelere etki etmek için daha uzun süre yüksek konsantrasyonda kalması gerektiği akılda tutulmalıdır. Ayrıca alkolik taşıyıcıların sirkelerin solunum porlarını daha iyi penetre ettiği bilinmektedir. Son olarak bitin dirençli olup olmadığına karar vermeden önce reinfestasyon dışlanmalıdır.⁶

Direnç düşünülmesi halinde, lindan, malation gibi farklı kimyasal yapıdaki pedikülositler önerilebilir. Ancak lindan nörotoksik olduğundan çocuklarda iyi bir seçim olmayabilir ve tekrar tekrar kullanılmamalıdır. Mekanik olarak bit ve sirkelerin ortadan kaldırılması gibi fiziksel yöntemler tedaviye ek yarar sağlayıp sağlamadığı tartışmalı olsa da uygulanmalıdır. Permetrin %5 kremin gece bir duş başlığı ile uygulanması ve gece boyunca saçta kalması yöntemi de önerilebilir.^{6,7,16}

Artan direnç ile güvenlik ve hasta uyumu problemleri bitkisel ürünler gibi alternatif tedavi arayışlarına neden olmuştur. Bunlar genellikle yan etkisi olmadığı ileri sürülen, farklı ektoparazit türlerine etkili olan ilaçlardır. Gerçek etkinlikleri bilinmemektedir. Bitin asfiksisi için bir oklüziv ajan uygulanabilir. Kontrollü çalışma olmakla birlikte vazelin petroleum jel, saç pomadı, zeytinyağı, mayonez, mineral yağ veya esansiyel yağlar kullanılmıştır.^{1,2,5,6}

Kotrimoksazol endikasyon dışı ilaç olarak oral yolla 3 gün tedavi dozunda verilebilir, bir hafta sonra bu tedavi tekrarlanır. İlaç permetrinle kombine edildiğinde daha etkili bulunmuştur.⁶

Diğer bir endikasyon dışı ilaç olan ivermektin, pedikülozis kapitis tedavisinde 200 µg/kg oral yolla verilir. Bazı

çocuklarda bir gün sonra tekrar vermek gerekebilir. Geniş spektrumlu, güvenli bir makrolid laktondur. Ovisidal olmadığı için 7-10 gün sonra ikinci doz gerekli olabilir. Endemik ülkelerde kontrol önlemi olarak tek doz kullanımı özellikle yararlıdır. Ancak nörotoksik potansiyeli olduğu da ileri sürülmüştür. Pek çok ülkede antihelmintik olarak onaylıdır. Oysa pedikülozis, skabies, kutanöz larva migrans için de yaygın kullanılmaktadır. Beş yaş altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.^{2,6}

Endüstrileşmiş toplumlarda hasta genellikle tek ectoparazit ile bir dereceye kadar infestektir ve reinfestasyon riski yoktur veya azdır. Hasta uyumunun iyi olması beklenir. Böyle bir olguda daha önce o toplumda direnç de saptanmamışsa topikal uygulanan bir insektisid tercih edilebilir. Gelişmekte olan ülkelerde hastalarda aynı anda birkaç ectoparazit ile infestasyon sorunu olabilir. Reinfestasyon riski de yüksektir ve uzamış ve tekrarlayan tedavilere uyum zayıftır. Bu durumda ivermektin gibi geniş spektrumlu bir antiparazitik ilacın oral olarak kullanılması gerekebilir.¹

Bir toplulukta direnç ilişkili veriler diğer bir topluluk için geçerli olmayabilir. Bu nedenle "over-the-counter" pedikülozidler yeni tanı almış infestasyonlarda ilk aşama tedavide tercih edilmelidir.⁶ Özet olarak dirençli olgularda ilacın doğru uygulanıp uygulanmadığı, ilacın dilüsyonu, kısa etki süresi, son kullanma tarihi, tekrar bite karşılaşma gibi faktörlerin öncelikle gözden geçirilmesi, farklı kimyasal yapıdaki pedikülozidler denemesi, mekanik yöntemlerin tedaviye eklenmesi ve gerekirse yarar-zarar dengesi gözetilerek kotrimoksazol, ivermektin gibi endikasyon dışı ilaçların kullanılması seçilebilecek tedavi yöntemleridir.

Kaynaklar

1. Heukelbach J, Feldmeier H. Ectoparasites—the underestimated realm. *Lancet* 2004; 363: 889-891.
2. Ko CJ, Eiston DM. Pediculosis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 1-12.
3. Meinking TL, Clineschmidt CM, Chen C ve ark. An observer-blinded study of 1% permethrin creme rinse with and without adjunctive combing in patients with head lice. *J Pediatr* 2002; 141: 665-670.
4. Roberts RJ, Casey D, Morgan DA, Petrovic M. Comparison of wet combing with malathion for treatment of head lice in the UK: a pragmatic randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 540-544.
5. Leung AKC, Fong JHS, Pinto-Rojas A. Pediculosis capitis. *J Pediatr Health Care* 2005; 19: 369-373.
6. Witkowski JA, Parish LC. Pediculosis and resistance: the perennial problem. *Clin Dermatol* 2002; 20: 87-92.
7. Burkhart CG, Burkhart CN, Burkhartb KM. An assessment of topical and oral prescription and over-the-counter treatments for head lice. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 979-982.
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. Jorizzo JL. Therapeutic update on the infestations: scabies and pediculosis. *Curr Probl Dermatol* 2000; 12: 233-234.
10. Yoon KS, Gao JR, Lee SH ve ark. Permethrin-resistant human head lice, pediculus capitis, and their treatment. *Arch Dermatol* 2003; 139: 994-1000.
11. Downs AMR, Stafford KA, Hunt LP, Ravenscroft JC, Coles GC. Widespread insecticide resistance in head lice to the over-the-counter pediculocides in England, and the emergence of carbaryl resistance. *Br J Dermatol* 2002; 146: 88-93.
12. Downs AMR, Stafford KA, Coles GC. Head lice: prevalence in school children and insecticide resistance. *Parasitol Today* 1999; 15: 1-4.
13. Downs AMR, Stafford KA, Harvey I, Coles GC. Evidence for double resistance to permethrin and malathion in head lice. *Br J Dermatol* 1999; 141: 508-511.
14. Bailey AM, Prociw P. Persistent head lice following multiple treatments: evidence for insecticide resistance in *Pediculus humanus capitis*. *Austral J Dermatol* 2000; 41: 250-254.
15. Levitt J, Clark L, Leibold M. Therapeutic and public policy implications of head lice life cycle and resistance. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: AB44-P514.
16. Bignell C. Lice and scabies. *Medicine* 2005; 33: 76-77.

İLAÇ REAKSİYONLARINDA ALGORİTMİK TANI

Aylin Türel Ermertcan

İlaç reaksiyonları çok çeşitli dermatozları taklit edebilmektedir. Morbilliform, ürtikeryal, papüloskuamöz, püstüler ve büllöz formlarda karşımıza çıkabilir. Belirgin bir döküntü olmaksızın kaşıntı ve dizestezi ile seyredebilmektedir. İlaç kullanım öyküsü olan bir hastada simetrik kutanöz erüpsiyon mevcutsa ilaç reaksiyonu olabileceği düşünülmelidir. Özellikle kutanöz reaksiyona yol açan ilaçlar antiinflamatuvar ilaçlar, sitokinler, kemoterapötik ajanlar ve psikotrop ilaçlardır.

Patofizyoloji

İlaç reaksiyonları immünolojik ve nonimmünolojik olmak üzere iki grupta incelenebilir.

İmmünolojik Reaksiyonlar

İmmünolojik ilaç reaksiyonları 4 şekilde karşımıza çıkmaktadır:

- Tip I: Ürtiker, anjiödem veya anafilaksi ile sonuçlanan Ig E aracılı reaksiyonlar
- Tip II: Hemoliz ve purpura ile sonuçlanan sitotoksik reaksiyonlar
- Tip III: Vaskülit, serum hastalığı ve ürtiker ile sonuçlanan immün kompleks reaksiyonları
- Tip IV: Kontakt dermatit, ekzantematöz reaksiyonlar veya fotoallerjik reaksiyonlarla sonuçlanan gecikmiş tip hücre aracılı hipersensitivite reaksiyonlarıdır.

İnsülin ve diğer proteinler Tip I reaksiyona; penisilin, sefalosporin, sülfonamidler ve rifampin Tip II reaksiyona; kinin, salisilat, klorpromazin ve sülfonamidler Tip III reaksiyona; topikal kullanılan neomisin gibi ilaçlar da Tip IV reaksiyona neden olmaktadır.

Nonimmünolojik Reaksiyonlar

- Advers etki (siklofosfamide bağlı saç kaybı)
- Mast hücre mediyatörlerinin direkt salınımı (NSAID, radyokontrast madde, alkol, sitokinler, opiatlar, simetidin, kinin, hidralazin, atropin, vankomisin, tubokurarin)
- İdyosinkrazik reaksiyonlar (infeksiyöz mononükleoziste ampisilin tedavisi)
- İntolerans (N-asetil transferaz enziminin yavaş salındığı kişilerde prokainamide bağlı lupus gelişimi)
- Over doz (antikoagülanlar-purpura)
- Fototoksik dermatit
- İlaç akümülyasyonu (gümüş nitratlı burun spreylerine bağlı argiri)
- Jarisch-Herxheimer fenomeni (sifilizde penisilin tedavisi, dermatofit infeksiyonlarında griseofulvin veya ketokonazol tedavisi, onkoserkiasiste dietilkarbamazin tedavisi)

Epidemiyoloji

İlaç reaksiyonları poliklinik hastalarında % 1'den daha fazla, yatan hastalarda ise yaklaşık %2-5 oranında görülmektedir. Kadınlarda ve yaşlı hastalarda görülme sıklığı daha fazladır. Çoğu ilaç erüpsiyonu hafif, kendi kendini sınırlayan, genellikle sorumlu ilacın kesilmesiyle gerileyen reaksiyonlardır. Ciddi ve yaşamı tehdit eden reaksiyonlar % 0.1 oranında görülmektedir. Eritema multiforme majorde mortalite oranı yüksektir. Stevens-Johnson sendromunda mortalite oranı % 5'den az iken toksik epidermal nekrolizis için bu oran % 20-30'u bulmakta ve hastaların çoğu sepsis nedeniyle hayatını kaybetmektedir.

Öykü

Hastanın kullandığı bütün ilaçlar ve destek tedavileri sorgulanmalıdır. Daha önceki ilaç ve yiyecek reaksiyonları öğrenilmelidir. Viral ekzantemler ve bakteriyel infeksiyonlar gibi diğer etyolojik faktörler araştırılmalıdır. İnfeksiyonların yanı sıra metabolik hastalıklar, immün durum sorgulanmalıdır. İmmünsuprese hastalarda ilaç reaksiyonları genel popülasyona göre 10 kat daha fazla görülmektedir. İlacın alımı ile erüpsiyonun başlangıcı arasındaki süre sorulmalıdır. İlacın dozu, süresi ve alım sıklığı belirlenmeli, parenteral mi yoksa oral mi kullandığı sorgulanmalı, ilacın kesilmesi ile lezyonların gerileyip gerilemediği, tekrar alımla reaksiyonun tekrarlayıp tekrarlamadığı araştırılmalıdır.

Klinik

Çoğu ilaç reaksiyonu ekzantematözdür, ancak klinikte çok farklı bulgular karşımıza çıkabilmektedir. Mukozalarda erozyonlar, vezikül-bül, eritem, anjiödem, palpabl purpura ve deri nekrozu gibi deri bulguları görülebilir. Lenfadenopati, ateş, dispne veya hipotansiyon deri lezyonlarına eşlik edebilmektedir.

Klinik Tablolar

Akneiform İlaç Erüpsiyonu

Genellikle vücudun üst kısmına lokalize inflamatuvar papül ve püstüllerle karakterizedir. Akne vulgaristen farklı olarak komedon görülmez. Kortikosteroidler, İNH, fenitoin, halojenli bileşikler, lityum, hormonlar, trazodon, amoksapin akneiform erüpsiyona en sık neden olan ilaçlardır.

Akut Generalize Ekzantamatöz Püstülozis (AGEP)

Akut başlangıçlı ateş, yaygın eritem ve küçük, nonfolliküler, steril püstüllerle karakterizedir. Klinik görünüm püstüler psoriasise benzer, ancak AGEP'te nötrofil ve eozinofili ile karakterli lökositoz mevcuttur. İlaç alımından sonra birkaç gün içinde oluşur. Genellikle antibiyotiklere bağlı gelişmekle birlikte viral infeksiyonlar, cıva maruziyeti veya UV'ye bağlı da görülebilmektedir. 7-10 gün içinde spontan olarak ve hızla deskuamasyonla iyileşir. En çok beta laktam antibiyotikler, makrolidler ve cıva, daha az sıklıkla asetaminofen, allopurinol, karbamazepin, kloramfenikol, furosemid, klindamisin, kotrimoksazol, tetrasiklin, diltiazem, terbinafin, famotidin, nistatin, tiyazid, nifedipin, ginkgo biloba, hidroksiklorokin, imipenem, fenitoin, piperazin, psödoefedrin, İNH, streptomisin, rifampisin, vankomisin ve kontrast maddeler ile görülmektedir.

Akrall Eritem (Eritrodizestezi)

El ve ayaklarda ağrılı eritem ve ödem ile karakterize, kemoterapi ajanlarına bağlı gelişen bir reaksiyondur. İlaçların derideki direkt toksik etkisine bağlıdır. Kemoterapi kesildikten sonra 2-4 haftada düzelmektedir. Sisplatin, siklofosamid, sitarabin, doksorubisin, metotreksat, tegafur, fluorourasil en sık neden olan ilaçlardır.

Eritema Multiforme

Eritema multiforme minör ve major olarak sınıflandırılmaktadır. Eritema multiforme major de kendi içinde tutulan vücut yüzeyine göre Stevens–Johnson sendromunda ve toksik epidermal nekroliz olarak iki grupta incelenir.

Eritema multiforme minör hafif seyir gösterir, mukozal tutulum olabilir, ancak şiddetli değildir. Çoğu olgu herpes simpleks virusa bağlı gelişmektedir. Penisilin, karbamazepin, NSAID, sertralin, eritromisin, fluoksetin, tetrasiklin, furosemid, siprofloksasin, rifampisin, metotreksat, siklofosamid ve barbituratlar en çok neden olan ilaçlardır.

Stevens–Johnson sendromunda yaygın deri tutulumu mevcuttur, büyük ve atipik hedef tarzı lezyonlar ve anlamlı mukoza tutulumu ile seyreder. Allopurinol, antikonvülzanlar, diltiazem, NSAID, furosemid, fenitoin, siprofloksasin, karbamazepin, penisilin, griseofulvin, eritromisin, trimetoprim sülfometoksazol, tetrasiklin, sülfonamidler en çok neden olan ilaçlardır.

Toksik epidermal nekroliz ise vücudun % 30'u veya daha fazlasını içeren, ağrılı ve hızlı ilerleyen tam kat deri soyulmaları ile karakterizedir. Sekonder infeksiyon, sepsis ve pnömoni gelişebilir. HIV pozitif hastalarda toksik epidermal nekroliz riski genel popülasyona göre 1000 kat daha fazladır. Allopurinol, vankomisin, antikonvülzanlar, talidomid, NSAID, sülfodoksin, izoniyazid, lansoprozol, penisilin, fenitoin, sülfonamid, trimetoprim sülfometoksazol, tetrasiklin ve talidomid en çok neden olan ilaçlar arasındadır.

Eritema Nodozum

Bacakların ön yüzünde kırmızı, ağrılı subkutan nodüllerle karakterizedir. Lezyonlar süpüre veya ülsere olmazlar. Sıklıkla infeksiyona sekonder gelişen reaktif bir olay olup ilaçlara, özellikle de oral kontraseptiflere ve sülfonamidlere bağlı gelişebilir. Penisilin, tetrasiklin ve halojenli bileşikler de neden olabilmektedir.

Eritrodermi

Derinin yaygın inflamasyonudur. Deri hastalıkları, ilaçlar, maligniteler ve immün yetmezlik sendromu neden olabilmektedir. Lenfadenopati, hepatosplenomegali, lökositoz, eozinofili ve anemi görülebilir. En çok neden olan ilaçlar, allopurinol, simetidin, antikonvülzanlar, diltiazem, aspirin, griseofulvin, kaptopril, lityum, karbamazepin, fenitoin, nitrofurantoin, sefoksitin, omeprazol, klorokin, sülfonamid, klorpromazin, talidomid ve dapsondur.

Fiks İlaç Erüpsiyonu

Sorumlu ilaç alındığında lezyonlar aynı bölgede tekrarlamaktadır. Maküler hiperpigmentasyonla iyileşen, viyolese renkli ve ödemli plaklarla seyreder. Lezyonlar ilaç alımından 30 dk–8 saat sonra oluşmaktadır. Perioral ve periorbital yerleşebilir, ancak el, ayaklar ve genital bölge en sık lokalizasyonlarıdır. En sık neden olan ilaçlar asetaminofen, piroksikam, ampisilin, doksisisiklin, aspirin, NSAID, loratadin, antikonvülzanlar, hidroksizin, setirizin, loratadin, metronidazol, fenitoin, siprofloksasin, oral kontraseptifler, vankomisin, klaritromisin, flukonazol ve dapsondur.

Likenoid İlaç Erüpsiyonu

Liken planusa benzer bir reaksiyondur, şiddetli kaşıntı görülebilir. Ekzematöz veya psoriasiform papüller eşlik edebilir. En çok neden olan ilaçlar amlodipin, glimepid, antimalaryaller, altın tuzları, beta blokörler, levamisol,

kaptopril, L-tiroksin, diltiazem, penisilamin, enalapril, proton pompa inhibitörleri, tiyazidler, sildenafil, furosemid ve tetrasiklidir.

Sweet Sendromu

Yüz, boyun, gövde üst kısmı ve ekstremitelerde görülen ağrılı, eritemli papül ve plaklarla karakterizedir. Lezyonların üzerinde vezikül ve püstül görülebilir. Sistemik bulgular (artrit, konjunktivit, episklerit) ve ateşle seyreder. Sedimentasyon yüksekliği, lökositoz ve nötrofil görülmektedir. Maligniteler, inflamatuvar hastalıklar, gebelik ve ilaçlara bağlı görülebilmektedir. İlaçlardan retinoik asit, selekoksib, nitrofurantoin, oral kontraseptif, tetrasiklin, trimetoprim sülfometoksazol ve granüosit koloni stimüle edici faktör neden olabilmektedir.

Lökositoklastik Vaskülit

En sık görülen şiddetli ilaç erüpsiyonudur. Palpabl purpuralarla karakterizedir. Ateş, kas ağrısı, artrit ve karın ağrısı görülebilir. İlaç alımından 7–21 gün sonra görülür. Sistemik tutulum açısından araştırma yapılmalıdır. Penisilin, fenitoin, adalimumab, propiltiyourasil, allopurinol, proton pompa inhibitörleri, NSAID, tetrasiklin, simetidin, tiyazidler, indinavir, sülfonamidler, levofloksasin, minosiklin, ramipril, kinolonlar ve altın en çok sorumlu olan ilaçlardır.

Morbiliform İlaç Erüpsiyonu

En sık görülen ilaç reaksiyonudur. Yaygın, simetrik, birleşme eğiliminde olan eritemli makül ve papüllerle karakterizedir. İlaç alımından sonra iki hafta içinde gelişmektedir. ACE inhibitörleri, sülfonamidler, allopurinol, kinolonlar, amoksisilin, tiyazidler, ampisilin, trimetoprim sülfometoksazol, setirizin, hidrokizin, ginkgo biloba, izoniyazid, NSAID, talidomid, antikonvülzanlar, barbitüratlar, fenitoin ve karbamazepin en çok neden olan ilaçlardır.

Ürtiker

Küçük, ödemli papüller şeklinde karşımıza çıkmaktadır. İlaç alımından kısa süre sonra başlar ve ilaç kesildikten sonra hızla iyileşir. Dev ürtiker, eritema multiforme ile karışabilir. Penisilin, radyokontrast madde, sefalosporin, simetidin, ranitidin, ACE inhibitörleri, tetrasiklin, NSAID, aşılardan, setirizin, zidovudin, infliksimab, inhale steroidler, nalfinavir, proton pompa inhibitörleri, fenitoin, altın, hidralazim, levofloksasin, kinolonlar, propiltiyourasil, sülfonamid ve tiyazidler en çok sorumlu olan ilaçlardır.

Psödoporfiri

Büyük çoğunluğu ilaçlara bağlı olarak oluşmaktadır. Büller ve deri fragilitesi klinik ve histopatolojik olarak görülmektedir. Porfiriya kutana tardaya benzer, ancak hipertrikozis ve sklerodermoid değişiklikler gözlenmez. İdrar ve serum porfirin düzeyleri normaldir. Güneşten korunma ve ilaçların kesilmesi ile tedavi edilir. Amiodaron, izotretinoin, klortalidon, siklosporin, dapson, NSAID, etretinat, oral kontraseptifler, 5-FU, tetrasiklin, flutamid, furasemid ve hidroklorotiyazid sorumlu ilaçlardır.

Vezikülobüllöz İlaç Erüpsiyonları

Bu reaksiyonlar pemfigus, büllöz pemfigoid, lineer IgA dermatozu, dermatitis herpetiformis, herpes gestasyones veya sikatriyel pemfigoide benzer. Neden olan çoğu ilaç tiyol grubu, disülfid bağları veya sülfür içeren halkaya sahiptir. Tiyolün indüklediği pemfigus foliaceus veya pemfigus eritematozusa benzer döküntülere eğilim gösterirken, tiyol içermeyenler pemfigus vulgaris veya pemfigus vejetansa benzer döküntülere yol açmaktadırlar.

Nontiyol ilaçlarla mukozal tutulum daha fazla görülmektedir. İlaç kesildikten sonra hızla düzelme gözlenir. Kaptopril, furosemid, D-penisilamin, enalapril, sefalosporinler, sülfasalazin, penisilinler, siprofloksasin, PUVA, hidantoin, imikimod, terbinafin, piroksikam, progesteron, rifampisin, fenobarbital, fenilbutazon, propranolol ve levodopa en çok neden olan ilaçlardır.

Lupus Eritematozus Benzeri İlaç Erüpsiyonu

İlaçların neden olduğu sistemik lupus eritematozda, sistemik lupus eritematoz benzeri bulgular mevcuttur, ancak deri bulguları nadirdir. İlaçların indüklediği subakut kutanöz lupus eritematozda güneş gören alanlarda anüler, psoriasiform, sikatris bırakmayan lezyonlarla karakterizedir. Hidralazim, lovastatin, lityum, prokainamid, oral kontraseptifler, minosiklin, sülfonamidler, beta blokörler, tetrasiklin, klorpromazin, TNF alfa inhibitörleri, simetidin, izoniyazid ve kinidin sistemik lupus eritematozusa en sık neden olan ilaçlardır. Subakut kutanöz lupus eritematoz en sık hidroklorotiyazide bağlı görülür. Diğer ilaçlar ise kalsiyum kanal blokörleri, simetidin, griseofulvin, leflunomid, terbinafin, ve TNF-alfa inhibitörleridir.

Dermatomiyozit Benzeri Erüpsiyonlar

Deri bulguları dermatomiyozit ile uyumlu olup kas tutulumu görülmez. Anti nükleer antikör negatiftir ve malignite ile ilişkisi yoktur. İlacın kesilmesiyle tablo geriler. En sık neden olan ilaçlar hidroksiüre, lovastatin, simvastatin, omeprazol, penisilamin, BCG aşısı ve tegafurdur.

Serum Hastalığı

Tip III hipersensitivite reaksiyonudur. Küçük damarlarda immün kompleks birikimi, kompleman aktivasyonu ve granülosit birikimi ile sonuçlanır. El ve ayaklarda eritem ile başlar, sıklıkla morbiliform veya ürtikeryal yaygın döküntüye neden olur. Sistemik tutulum, ateş, artralji veya artrit görülebilir. İlaçlara bağlı gelişen tabloda immün kompleks birikimi olmaz ve böbrek tutulumu nadirdir. Genellikle antibiyotiklere, özellikle de sefalora bağlı gelişmektedir. Anti-timosit globulin, kuduz aşısı, pnömokok aşısı, at serumu ve penisilin serum hastalığına neden olur. Beta laktam, sefalor, minosiklin, propranolol, sülfonamidler, streptokinaz ve NSAID'ler ise serum hastalığı benzeri tabloya neden olan ilaçlardır.

Hipersensitivite Sendromu

Genellikle antikonvülzanların neden olduğu hayatı tehdit eden bir tablodur. Ateş, boğaz ağrısı, döküntü, lenfadenopati, hepatit, nefrit, lökositoz ve eozinofili ile karakterizedir. İlaç alımından 1-3 hafta sonra başlar, ancak 3 ay veya daha sonra da gelişebilir. Aromatik antikonvülzan ilaçlarla (fenitoin, fenobarbital, karbamazepin) çapraz reaksiyon gelişebilmektedir. Valproik asit güvenli bir alternatiftir. Allopurinol, sülfonamidler, amitriptilin, minosiklin, karbamazepin, spironolakton, fenobarbital, fenitoin, olanzapin, NSAID, dapson ve zidovudin en sık neden olan ilaçlardır.

Ayrırcı Tanı

Kontakt dermatit, pitiriasis rozea, liken planus, püstüler psoriasis, viral ekzantemler, sifiliz, ürtiker, eritrodermik tablolar, eritema multiforme, eritema nodosum, Gianotti-Crosti sendromu, graft-versus host hastalığı, vaskülitler, porfiriya kutanea tarda, büllöz hastalıklar, kollajen doku hastalıkları ilaç reaksiyonlarının ayrırcı tanısında düşünülmeli gereken hastalıklardır. Ayrıca varolan deri hastalığının alevlenmesi, viral, bakteriyel ve mantar infeksiyonları da ayrırcı tanıda akla gelmelidir.

Laboratuvar

Hafif vakalarda anamnez ve fizik muayene yeterlidir. Şiddetli veya uzun süren erüpsiyonlar daha ayrıntılı tetkik

gerektirebilir. Hemogram, sedimentasyon, kan biyokimyası, idrar–gaita analizi, akciğer grafisi, immünolojik testler, deri testleri ve histopatolojik inceleme yapılması gereken tetkiklerdir.

Tedavi

Tıbbi zorunluluk dışı kullandığı tüm ilaçlar kesilmelidir. Kullanımı hayati olanlar ise uygun alternatifleriyle değiştirilmelidir. Morbiliform ilaç erüpsiyonunda mevcut tedaviye devam edilir, antihistaminik, orta güçlü topikal kortikosteroid ve nemlendiriciler tedaviye eklenebilir. Genellikle ciddi reaksiyon öncüsü değildirler.

Sweet sendromu, serum hastalığı/serum hastalığı benzeri tablo, hipersensitivite sendromu, Steven–Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizisde hospitalizasyon gerekir.

Steven–Johnson sendromu/ toksik epidermal nekrolizisde yoğun bakım şartları gerekmekte olup, İVİG (1 gr/kg/gün 3 gün üst üste) tedavisi uygulanabilir. Sweet sendromu, hipersensitivite sendromu ve serum hastalığında sistemik kortikosteroid (prednizon 1–2 mg/kg/gün 4–6 hafta) tedavisi uygulanmalıdır.

Kaynaklar

1. Bork K. Adverse drug reactions. Clin Dermatol'de. Eds. Demis DJ. Philadelphia, Lippincott–Raven, 1998.
2. Breathnach SM, Hintner H. Adverse Drug Reactions and the Skin'de. London, Blackwell Science, 1992.
3. Brenner S, Bialy–Golan A, Ruocco V. Drug–induced pemphigus. Clin Dermatol 1998; 16: 393–397.
4. Camilleri M, Pace JL. Drug-induced linear immunoglobulin–A bullous dermatosis. Clin Dermatol 1998; 16: 389–391.
5. Campos–Fernandez Mdel M, Ponce–De–Leon–Rosales S, Archer–Dubon C, Orozco–Topete R. Incidence and risk factors for cutaneous adverse drug reactions in an intensive care unit. Rev Invest Clin 2005; 57: 770–774.
6. Greenberger PA. Drug allergy. J Allergy Clin Immunol 2006; 117 (Suppl. 2Mini–Primer): 464–470.
7. Iannini P, Mandell L, Felmingham J ve ark. Adverse cutaneous reactions and drugs: a focus on antimicrobials. J Chemother 2006; 18 : 127–139.
8. Litt JZ. Drug Eruption Reference Manual 2002'de. New York, Parthenon, 2002.
9. McKenna JK, Leiferman KM. Dermatologic drug reactions. Immunol Allergy Clin North Am 2004; 24 : 399–423.
10. Nigen S, Knowles SR, Shear NH. Drug eruptions: approaching the diagnosis of drug-induced skin diseases. J Drugs Dermatol 2003; 2 : 278–299.
11. Vervloet D, Durham S. Adverse reactions to drugs. Br Med J 1998; 316 : 1511–1514.
12. Wolf R, Orion E, Marcos B, Matz H. Life-threatening acute adverse cutaneous drug reactions. Clin Dermatol 2005; 23 : 171–181.
13. Wolverson SE. Update on cutaneous drug reactions. Adv Dermatol 1997; 13: 65–84.

ÇOCUKLARDA KALSİNÖRİN İNHİBİTÖRLERİ

Serap Öztürkcan, Dilek Bayraktar Bilaç

Topikal kortikosteroidler uzun zamandan beri birçok inflamatuvar deri hastalığının dermatolojik tedavisinde kullanılmakta ve bu hastalıkların tedavisinde büyük bir rol oynamaktadır. Günümüzde pimekrolimus ve takrolimus gibi topikal kalsinörin inhibitörleri, atopik dermatit gibi kronik inflamatuvar hastalıkların uzun dönem kontrolünü sağlamada etkili ve güvenilir bir tedavi alternatifi oluşturmaktadır.¹ Bu iki yeni topikal immünsupresif ajan, hücre bölünmesini kontrol eden çeşitli transkripsiyon faktörlerinin aktivitesini düzenleyen ve T hücre aktivasyonunun erken evrelerini tetikleyen derideki kalsinörinin inhibisyonuna yol açarak etki gösterir.² Bu makalede kalsinörin inhibitörlerinin etki mekanizması, etkinliği, güvenilirliği ve çocuklardaki kullanımı anlatılacaktır.

Pimekrolimus

Pimekrolimus (SDZ ASM 981) askomisin immün modülatör makrolaktam sınıfının yeni bir üyesidir.³ Pimekrolimus siklosporin A, takrolimus ve pimekrolimustan oluşan kalsinörin inhibitörlerinin en yeni üyesidir. Siklosporin A ve takrolimus transplantasyon hastalarında organ rejeksiyonunu önlemek için geliştirilmiş ve bu alanda oldukça yaygın kullanılan ajanlarken pimekrolimus spesifik olarak inflamatuvar deri hastalıklarının tedavisi için geliştirilmiştir.⁴

%1'lik topikal pimekrolimus kremin etki gücünün yüksek ve güvenilir olduğu, atopik dermatitli hastalarda iyi tolere edildiği kanıtlanmıştır.⁴

Yapılan erken klinik çalışmalarda oral olarak uygulanan pimekrolimusun psoriasis ve atopik dermatit tedavisinde çok etkili olduğu gösterilmiştir.⁵⁻⁷

Askomisin 1960'lı yılların başında *Streptomyces hygroscopicus* var. *Ascomycetus*'un fermentasyon ürünü olarak izole edilmiş ve ilk başlarda esas olarak antifungal özellikleri nedeniyle araştırılmıştır. 20 yıl sonra ise askomisin yapısal ve immünmodülatör özellikleri nedeniyle araştırılmıştır. Askomisinin 2 major derivativesi olan SDZ ASM 981 ve SDZ 281-240 topikal olarak inflamatuvar deri hastalıklarının tedavisinde etkili olmuştur. Pimekrolimus en çok gelişen askomisin makrolaktamıdır. Renksizdir, moleküler ağırlığı 810.40 dalton olan katı bir bileşiktir.³ Belirgin antiinflamatuvar ve immünmodülatör etkileri ve düşük sistemik immünsupresif potansiyeli nedeniyle pimekrolimusa olan ilgi büyüktür.³

Etki Mekanizması

Pimekrolimusun etki mekanizması T hücre aktivasyonunun blokağıdır.³ Pimekrolimus kalsinörin inhibitörleri ailesinin bir üyesidir. Bu ilaçlar sitoplazmik proteine bağlanırlar ve sonuçta oluşan kompleks kalsinörini bağlayarak, kalsinörinin, aktive T hücrelerinin nükleer faktörünü (NF-AT) defosforile edici etkilerini inhibe

ederler. Siklosporinin bağlandığı ligand siklofilindir. Pimekrolimus ve takrolimus ise, aynı zamanda FK506 bağlayan protein olarak da bilinen makrofilin-12'ye bağlanırlar.¹

Pimekrolimus-makrofilin kompleksi sitozolik enzim olan kalsinorin fosfotaza bağlanır. Kalsinorin, Ca²⁺ / kalmodulin bağımlı bir protein fosfatazdır ve nükleer faktörlerin sitozolik bileşenlerinin translokasyonunu düzenler. Bu da, m-RNA transkripsiyonu sırasında çeşitli mediyatörlerin promotör etkilerinin düzenlenmesini sağlar.⁸

Pimekrolimus-makrofilin kompleksi kalsinörinin etkisini inhibe ederek aktive T hücrelerinin nükleer faktörlerinin (NF-AT) stoplazmik bileşenlerinin defosforilizasyonunu önler.⁹

NF-AT çok sayıda inflamatuvar sitokinin m-RNA transkripsiyonunu düzenler. Bu nedenle pimekrolimus bu transkripsiyonu bloke eder. Özellikle Th1 (IL-2, IFN γ) ve Th2 (IL-4, IL-10) tip sitokinleri etkiler. Pimekrolimus ile IL-5, IL-10 ve TNF- α 'yı da içeren diğer sitokinlerin de doza bağımlı olarak üretimlerinde azalma görülür.⁸ Pimekrolimus T hücre proliferasyonunu inhibe etmesinin yanısıra antiinflamatuvar etkide önemli rolü olan mast hücrelerini de hedefler.¹⁰

Pimekrolimus mast hücrelerinden sitokin sentezi ve transkripsiyonunu önler. Ayrıca serotonin ve beta hekzoaminidazın salınımını önler. Bunu da, FcE-R1-aracılı degranülasyon ve sekresyonu önleyerek yapar. Takrolimus ve kortikosteroidlerin aksine pimekrolimus dendritik hücrelerin diferansiasyonu, matürasyonu ve fonksiyonlarını etkilemez ve epidermal Langerhans hücrelerinin apoptozunu indüklemez.^{11,13} Kortikosteroidlerin tersine pimekrolimus ve takrolimus endotelial hücreleri ve fibroblastları etkilemezler. Bu nedenle telenjektazi ve deri atrofisine neden olmazlar.¹⁴

Topikal ilaçların deriye geçişi sistemik dolaşıma katılmasına neden olacağından ve çocuklarda büyük deri alanlarında yaygın kullanımda sistemik yan etkilere neden olabileceğinden istenen bir durum değildir. Topikal kortikosteroidler hipotalamus-hipofiz-adrenal aks supresyonunu da içeren ve Cushing Sendromu'na yol açan yan etkilere neden olurlar. Pimekrolimusun deriye geçiş eğilimi kortikostreoidlerden 90 kat, takrolimustan 9 kat daha azdır.¹⁵

Deriye geçişteki farklılıklar moleküllerin farklı lipofilik/hidrofilik oran dağılımıyla açıklanabilir. Pimekrolimus ve takrolimusun moleküler ağırlığı kortikosteroidlere göre yüksektir (sırasıyla 800Da, 470Da). Pimekrolimus ve takrolimusun stratum korneumu geçiş kapasitesi benzerdir. İleri penetrasyon pimekrolimusda bozulmuştur. Bu nedenle pimekrolimusun perkutan emilimi ile sistemik dolaşıma geçişi klinik olarak ilişkili değildir. Pimekrolimusun daha seçici olan etkisi sistemik immün supresyon riskinin daha az olmasına neden olur. Bu da diğer topikal ilaçlardan güvenlik aralığının daha geniş olmasını sağlar.¹

Takrolimus

Takrolimus (FK 506), atopik dermatit ve diğer inflamatuvar deri hastalıklarının tedavisinde kullanılan, yeni geliştirilmiş bir immünmodülatördür. Japonya'da toprakta bulunan *Streptomyces tsukuba*'dan fermentasyon yoluyla oluşturulmuştur.¹⁶ Başlangıçta allograft transplantasyon yapılan hastalarda yeni grafitin rejeksiyonunu önlemek için sistemik olarak kullanılmıştır. Takrolimus ve pimekrolimusun etki mekanizması aynıdır. Takrolimus ayrıca spesifik olarak makrofilin-12'yi bağlar ve bu da kalsinörin fosfatazın aktivitesini bloke eder. Bu durum gen transkripsiyonunun süpresyonuna ve T hücrelerinin yanıtızlığına neden olur.¹⁷

Takrolimusun moleküler ağırlığı 822 daltondur. Hasarlı deri bariyerinden kolaylıkla absorbe edilir. Lezyonlar iyileştikçe hastanın derisi daha az miktarlarda takrolimus absorbe eder, bu da yan etkilerin azalmasına neden olur.¹⁸

Pimekrolimus ve takrolimusun yapıları benzerdir. Pimekrolimusun yapısı 2 değişik kimyasal gruba ayrılır. Pimekrolimus, takrolimustan 20 kat daha lipofiliktir. Pimekrolimusun daha yüksek lipofilik etkiye sahip olması deriye afinitesinin yüksek olmasını sağlar. Sonuçta pimekrolimusun deriden permeasyon potansiyeli daha düşüktür, deri selektif farmakolojik profili vardır.¹⁹ Pimekrolimus ve takrolimusun mekanizmaları benzer olmasına rağmen selektiviteleri farklıdır.³ Meingassner ve arkadaşları pimekrolimus siklosporin A ve takrolimus ile karşılaştırmışlar, pimekrolimusun daha düşük immünsüpresif kapasiteye sahip olduğunu göstermişlerdir.²⁰ Bochelen ve arkadaşları pimekrolimusun takrolimusa göre 3 kat daha düşük kalsinörin inhibisyon potansiyeli olduğunu göstermişlerdir. Bu da düşük dozlarda pimekrolimusun daha az etkili olması ile sonuçlanır, fakat yüksek dozlarda takrolimus kadar etkili olabilir.²¹

Amerika Birleşik Devletleri'nde takrolimus orta-şiddetli atopik dermatitli 2 yaş ve üstündeki hastaların tedavisinde endikedir. Pimekrolimus ise hafif-orta şiddetli hastalıkta aynı yaş grubunda endikedir.³ Pimekrolimus daha düşük immünsüpresif özelliklere ve daha selektif immünmodülatör etkiye sahiptir. Sistemik immünsüpresyon potansiyeli oral olarak verildiğinde takrolimustan daha düşüktür.²²

Bieber ve arkadaşları, şiddetli atopik dermatitli çocuk ve adölesanlarda yaptıkları çalışmada bir gruba %0.1'lik metilprednizolon aseponat merhem, diğer gruba %0.03'lük takrolimus merhem uygulamışlar ve her iki grupta ilaçların etkinliğini eşit olarak bulmuşlardır. Ekzema Alan Şiddet İndeksi, kaşıntı ve uyku açısından metilprednizolon aseponat kullanımının belirgin olarak daha avantajlı olduğunu bildirmişlerdir. Bu avantajlarının bulunması ve düşük tedavi maliyeti nedeniyle, şiddetli atopik dermatiti olan çocuk ve adölesanların tedavisinde metilprednizolon aseponat tedavisinin ilk basamaktaki rolünün altı çizilmiştir.²³

Singalavanija ve arkadaşları orta ve şiddetli atopik dermatitli 2-12 yaşları arasındaki çocuklarda, %0.03'lük takrolimus merhemi etkin ve güvenilir bulmuşlardır. En sık rastlanan yan etkilerin yanma ve kaşıntı olduğunu ve bu yan etkilerin tedavinin ilk haftasında gerilediğini bildirmişlerdir.²⁴

Koo ve arkadaşları orta ve şiddetli atopik dermatitli, 3964'ü erişkin, 3959'u çocuk olan hastalarda %0.03'lük veya %0.01'lik takrolimus merhem kullanarak yaptıkları çalışmada takrolimus monoterapisinin atopik dermatit tedavisinde devamlı iyileşmeyi sağladığını ve güvenilir olduğunu bildirmişlerdir.²⁴ Schachner ve arkadaşları, yaşları 2-15 arasında değişen, hafif ve orta şiddette atopik dermatiti bulunan 317 hastada, %0.03'lük takrolimus merhem kullanarak yaptıkları çalışmada takrolimus monoterapisini güvenilir ve etkin bulmuşlardır.²⁶

Yeung ve arkadaşları, atopik dermatitli çocuk hastalarda yaptıkları çalışmada, %0.03'lük takrolimus merhem tedavisinin sıcak ve nemli mevsimlerde iyi tolere edildiğini ve etkin olduğunu bildirmişlerdir.²⁷ Beşi kronik, biri akut oral graft versus host hastalığı bulunan 6 çocuk hastaya, günde iki kez %0.1'lik takrolimus merhem tedavisi uygulanmış, hastaların dördünde takrolimusun sistemik olarak absorbe olduğu tespit edilmiştir. Uygulanan tedavi ile hastaların ikisinde tam iyileşme, ikisinde çok iyi kısmi yanıt ve ikisinde de kısmi yanıt elde edilmiştir. Çocuklarda oral graft versus host hastalığının tedavisinde, topikal takrolimus merhem uygulanmasının etkili ve güvenilir olduğu bildirilmiştir.²⁸

Topikal takrolimus merhem tedavisine yanıt alınan jüvenil plantar dermatoz ve granüloamatöz periorifisiyal dermatit olguları da bildirilmiştir.^{29,30}

6–21 yaşları arasında, 60 pitiriyazis albalı hastada, tüm hipopigmente lezyonlara günde iki kez %0.1'lik takrolimus merhem uygulanmış ve hipopigmentasyonda düzelme tespit edilerek, takrolimus merhemin pitiriyazis alba tedavisinde etkili ve güvenilir olduğu bildirilmiştir.³¹

Tedaviye dirençli jüvenil dermatomiyozitli 6 hastada, 12 aylık oral takrolimus tedavisi uygulanmış, özellikle belirgin deri tutulumu olan şiddetli jüvenil dermatomiyozit hastalarında etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneği olabileceği bildirilmiştir.³²

Siddaiah ve arkadaşları, topikal takrolimus kullanımı sonrasında gelişen bir tinea inkognito olgusu bildirmişlerdir.³³ Takrolimus merhem ile tedavi edilen atopik dermatitli olgularda, tedavi uygulanan alanlarda verruka plana ve verruka vulgaris lezyonlarının ortaya çıktığı bildirilmiştir.^{34,35}

Atopik Dermatitte Pimekrolimus

Atopik dermatit gelişmiş ülkelerde çocukların %5–20'sini, erişkinlerin %1–3'ünü etkileyen kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır.^{36,37}

Vakaların büyük çoğunluğu çocuklukta, sıklıkla da infantil dönemde başlar. Kronik, tekrarlayan, kaşıntılı bir hastalık olup, eritem ve deskuamasyon ile seyrederek ve sıklıkla yüzde ve deri kıvrımlarında (boyun, diz, dirsek) yerleşir. Astım ve rinokonjunktivit ile sıklıkla ilişkili olan heterojen bir hastalıktır. Atopik dermatit, hastaların ve ailelerinin yaşam kalitesini etkileyen, uykuda bozukluğa, anne–babanın sosyal ve iş yaşantısında, çocuğun okul yaşamında önemli etkilere neden olan bir durumdur. Sağlık sisteminde finansal yük ve bireysel olarak da maddi zorluklara yol açar.^{38,39}

Atopik dermatitin başlangıcı, etkilenen bireylerde %60 oranında yaşamın ilk bir yılı içinde olur. En az %85'inde ise, 5 yaşından önce başlar. Diğer atopik hastalıklara benzer şekilde son 30 yıldır endüstrileşmiş ülkelerde atopik dermatit insidansında dramatik olarak 2–3 kat artış mevcuttur. Kırsal veya zirai alanlarda yaşayanlarda prevalans daha düşüktür. Etkilenen hastaların %50'sinde pubertede iyileşme görülür. Gelişmiş ülkelerde çocuklarda yaşam boyunca atopik dermatit görülme prevalansı %10–20 iken yetişkinlerde bu oran %1–3'tür. Huzursuzluk, anksiyete, uyku bozukluğu, kişisel güvenin azalması gibi yaşam kalitesi üzerinde belirgin etkiler gösterir. Okul çağı çocuklarının günlük aktivitelerinde atopik dermatite bağlı %60 oranında etkilenme görülür.⁴⁰

Atopik dermatitin patogenezi genetik ve çevresel faktörleri içerir. Her iki bileşen de yoğun bir şekilde allerjenlere karşı Tip 2 immün cevabı uyarır ve deride inflamatuvar reaksiyon gözlenir. Deri lezyonları allerjenlere karşı bir immün cevap ve irritanlara karşı anormal deri reaktivitesi sonucunda gelişen epidermal bariyer bozukluğuna bağlı gelişir.³⁶

Atopik dermatitin modern tedavisi inflamatuvar cevaptaki karışıklığı kontrol altına almak üzerine odaklanmıştır. Antiinflamatuvar ve immünsüpresif ilaçlar kullanılır. Tedavinin amacı remisyonu başlatmak ve sürdürmektir. Topikal tedavilerin spektrumuna bakılacak olursa nemlendiriciler, topikal kortikosteroidler ve topikal kalsinörin inhibitörlerini içeren güçlü antiinflamatuvar ve immünmodülatör ajanlar görülür.^{36,41} Kaşıntı H1–antihistaminikler ile kısmen kontrol altına alınabilir. Fototerapi, sistemik glukokortikoidler ve diğer immünsüpresifler şiddetli hastalığı olan hastalara uygulanır.¹

Pimekrolimus hafif ve orta şiddetli atopik dermatitte kısa dönem ve aralıklı uzun dönemli tedavide 2 yaş veya üstündeki immünyetmezliği olmayan hastalarda FDA tarafından onaylanmıştır. Çeşitli çift-kör, kontrollü klinik çalışmalarda atopik dermatitte pimekrolimusun etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmıştır.¹ %1'lik pimekrolimus kremin çocukluk çağı atopik dermatitli hastalarda güvenilirliği ve etkinliği kısa ve uzun dönem çalışmalarla kanıtlanmıştır.⁴²⁻⁴⁶ Hastaların anne ve babalarının yaşam kalitesi üzerindeki olumlu etkileri de gösterilmiştir.⁴⁷

Topikal pimekrolimus hafif ve orta şiddetli atopik dermatiti olan çocuklarda şikayetleri hızla azaltmakla kalmamakta ayrıca, topikal steroidle olan gereksinimi azaltmakta ve daha uzun süreli iyilik hali sağlayarak hastaların yaşam kalitesini artırmaktadır.^{3,48,49}

Kısa Dönem Çalışmalar

Birbirinden bağımsız, altı haftalık randomize kontrollü iki çalışmada %1'lik pimekrolimus krem ile günde iki kez uygulanan tedavi, atopik dermatitli çocuklar ve adolesanlarda nemlendirici vehikül ile karşılaştırıldığında belirti ve bulgularda belirgin düzelmeye yol açmıştır. Altıncı haftada pimekrolimus ile tedavi edilen hastalar araştırmacının global değerlendirmesine göre %35 oranında iyileşme veya tama yakın iyileşme şeklinde değerlendirilmiştir. İlaç hızlı bir şekilde etkili olmuş, 8. gündeki ilk vizitte tedavi edici etkileri gözlenmiş ve ondan sonra da daha fazla iyileşme kaydedilmiştir.⁴⁴ Hastanın etnik kökeni ve başlangıçtaki hastalık şiddeti tedavinin sonuçlarında etkili bulunmamıştır.⁵⁰ Uyku bozukluğu konusunda pimekrolimus ve vehikül etkileri karşılaştırılmış, tedavinin başlangıcından 3 hafta sonra belirgin olmasa da, pimekrolimus krem grubunda uykunun daha iyi olduğu bildirilmiştir.⁵¹

Randomize kontrollü bir çalışmada şiddetli atopik dermatitli çocuk hastalarda %1'lik pimekrolimus krem, %0.03'lük takrolimus krem ile karşılaştırılmış, yaşları 2-17 arasında olan 170 hasta rastgele iki tedavi grubuna bölünmüştür. Tedaviler 6. haftaya kadar veya tam iyileşme sağlanana kadar günde iki kez uygulanmıştır. Her iki tedavi grubunda klinik iyileşme sağlanan hastalar arasındaki oran bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak araştırmacının global değerlendirmesinde, cevap oranları takrolimus grubunda belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Uygulama alanı reaksiyonları, sıklık ve uygulanan alanda kalma süresi bakımından takrolimus grubunda pimekrolimus grubuna göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Pimekrolimusun formülasyonu hastalar ve bakıcıları tarafından daha çok tercih edilmiştir. Lokal viral veya bakteriyel deri infeksiyonlarına hastaların %3'ünden azında rastlanmış ve iki tedavi grubu arasında farklılık saptanmamıştır. Bu çalışma, orta ve şiddetli atopik dermatitli çocuk hastalarda %1'lik pimekrolimus kremi ile %0.03'lük takrolimus kreminin benzer etkinliğe sahip olduğunu fakat pimekrolimus formülasyonunun daha çok tercih edildiğini göstermiştir.⁵²

Uzun Dönem Çalışmalar

Bir yıl içinde yapılan çok merkezli bir çalışmada, 3-23 aylık 251 atopik dermatitli çocukta, hafif ve orta şiddetli hastalığın uzun dönem tedavisinde %1'lik pimekrolimus krem ve vehikül verilmiştir. Vehikül ile kıyaslandığında pimekrolimus krem ile topikal tedavi, hastalık alevlenme insidansında belirgin azalmaya yol açmıştır. Tedavide 6 ayı tamamlayan hastalarda pimekrolimus grubunun %68'inde hiç alevlenme gözlenmezken, vehikül grubunda bu oran %30 olarak saptanmıştır. Oniki ayı tamamlayan hastalarda pimekrolimus grubunun %57'sinde hiç alevlenme gözlenmezken, vehikül grubunda bu oran %35 olarak saptanmıştır. Bu veriler atopik dermatitte erken belirti ve bulgularda pimekrolimus kullanımının alevlenmelerin ortaya çıkmasını azaltarak hastalığın seyrini önemli bir şekilde düzenlediğini göstermektedir.⁵³ Bu çalışmayı 1 yıllık açık uçlu bir çalışma izlemiş ve %85

hastada yeni alevlenme görülmemiştir.⁴³ Erişkinlerde pimekrolimusun atopik dermatit alevlenmelerini önlemesi ve kortikosteroid tedavisine ihtiyacın belirlenmesi için yapılan 6 aylık bir çalışmada, orta şiddette atopik dermatitli erişkinlerde alevlenmelerin ilk belirtilerinde uygulanan pimekrolimusun progresyonu önlediği ve nemlendiricilerle karşılaştırıldığında %60 hastada topikal kortikosteroid ihtiyacını azalttığı görülmüştür.⁵⁴ Çift kör veya açık uçlu beş çalışmada %1'lik pimekrolimus kremin 4 hafta-2 yaş arasında atopik dermatitli çocuklarda etkinlik, güvenilirlik ve tolerabilitesi değerlendirilmiştir.^{43,46,47,53,55} Toplamda 3-23 aylık 1098 hastanın 637'si (%58) en az 5 ay süresince, 466'sı (%42.4) en az 6 ay süresince, 237'si (%21.6) en az 11 ay süresince, 190'ı (%17.3) en az 1 yıl süresince, 68'i (%6.2) en az 23 ay süresince, 61'i (%5.6) en az 2 yıl süresince tedavi edilmişlerdir. Bu çalışmaların çoğunluğunda tedaviye başlanmasından sonraki ilk hafta içinde tamamen klinik yarar gözlenmiş, maksimum iyileşme 3 ay civarında sağlanmış ve bu aydan sonra iyileşme devam etmiştir. Tedavinin 3 ve 9. aylarında pimekrolimus krem kullanımı belirgin olarak azalmış ve hastaların %44-57'sinde 9 ay civarında tedavi kesilmiştir. Hastaların, hastalık iyileştiğinde tedaviye ihtiyaçları azalmakta ve uzun dönem kontrolü sağlanmaktadır.⁵⁶

Pimekrolimusun Güvenilirliği

Pimekrolimus kremin sistemik emilimi çok düşüktür ve birikim gözlenmez.³ 5-16 yaşındaki çocuklarda %1'lik pimekrolimus krem ile yapılan çalışmada hastalara günde iki kez tedavi uygulanmış, tedavi periyodu sonunda ekzemalarında %70 azalma saptanmıştır.⁵⁷ 1-14 yaşları arasında orta-şiddetli atopik dermatiti olan 10 çocuk hastaya vücut yüzey alanlarının %23-69'una 3 hafta boyunca günde iki kez %1'lik pimekrolimus krem uygulanmış, tedavi sonunda ekzema alan ve şiddet indeksinde başlangıç skoruna göre %8-89 oranında iyileşme gözlenmiştir. Ciddi hiçbir yan etki bildirilmemiş ve fizik muayenede yan etkiye dair klinik bulgu, laboratuarda ve vital bulgularda yan etkilerle ilgili veriler saptanmamıştır. Tedavi süresince toplam 63 kan örneği alınmış, %63'ünde pimekrolimus konsantrasyonu 0.5 ng/ml'den düşük bulunmuştur. En yüksek pimekrolimus kan seviyeleri hayvan toksisite çalışmalarındaki ve insan çalışmalarındaki oral pimekrolimus uygulamasıyla ölçülen toksisite sınırından 20 kat düşük olarak saptanmıştır. Çalışma sonunda pimekrolimusa ait birikim gözlenmemiştir. Oral olarak verilen pimekrolimus çeşitli küçük metabolitlerine bölünürken topikal olarak uygulanan formunun deriden sistemik emilimi kayda değer bulunmamıştır.⁵⁸

Farelerde subkutan veya oral uygulamadan sonra takrolimus ile karşılaştırıldığında immün cevabı etkilemede pimekrolimusun daha düşük bir potansiyel gösterdiği görülmüştür.⁵⁹

Pimekrolimusla tedavi edilen atopik dermatitli hastalar sık görülen bakteriyel ve fungal antijenlere karşı 1 yıla kadar normal cevap paterni gösterirler.⁴⁵ Ayrıca ilk 2 yıl boyunca erken çocuklukta pimekrolimus krem ile tedavi edilen çocuklarda, aşılana karşı normal immün cevap gelişiminde bir bozukluk olmamıştır.⁶⁰ Topikal kalsinörin inhibitörlerinin hastalar tarafından sık bildirilen lokal yan etkileri sıcaklık hissi, yanma, sızı, eritem ve irritasyonda artış ve kaşıntıdır. Çocuk hastalarda yapılan kısa dönemli çalışmada hastaların %20'sinde sıcaklık hissi, yanma ve sızı bildirilirken, %8'inde eritem, irritasyon ve kaşıntı bildirilmiştir. Tüm bu şikayetler 30 dakikadan daha az sürmüştür.⁵² Uygulama alanı reaksiyonları çocukların %1'inden daha azında görülmüştür. En sık görülen uygulama alanı reaksiyonu yanma ve eritem olarak bildirilmiştir.⁵⁶

Çocuklarda yapılan uzun dönemli bir çalışmada da plasebo ve pimekrolimus alan iki grup arasında sık görülen yan etkiler ve deri infeksiyonları insidansı bakımından fark görülmemiştir.⁵³

Bildirilen yan etkilerin büyük çoğunluğu çocukluk çağının sık görülen hastalıklarıdır. Bunlar nazofarenjit, ateş

yüksekliği, üst solunum yolu infeksiyonları, kulak infeksiyonları ve bronşittir. Tüm yan etkileri için verilen oranlar pimekrolimus ve vehikül grubunda benzerdir. Yalnızca hastaların dış çıkarma döneminde pimekrolimusla tedavi edilenlerde daha çok rahatsızlık hissi olmuştur.⁵⁶

İmpetigo, suçiçeği gibi spesifik deri infeksiyonlarının görülme sıklığı bakımından pimekrolimus ve vehikül grubu arasında fark gözlenmemiştir.⁵⁶ Atopik dermatitli hastaların genel popülasyona göre daha yüksek herpes simpleks infeksiyonu riski altında olduğu bilinmektedir. Ekzema herpetikum, herpes simpleks virüs infeksiyonunun yaygın deri tutulumu ile giden ve sık olarak atopik dermatitli hastalarda görülen bir formudur. Pimekrolimus ile tedavi edilen hastalarda, 1.3-1.37/1000 oranında ekzema herpetikum geliştiği bildirilmektedir.⁵⁶ Molluskum kontagiyozum genel popülasyona göre atopik dermatitli hastaları daha sık etkilediği bilinen bir viral deri infeksiyonudur. %1'lik pimekrolimus krem kullanan hastalarda %0.2 oranında molluskum kontagiyozum infeksiyonu görülürken, vehikül kullanan hastaların hiçbirinde görülmemiştir. Diğer deri infeksiyonlarından furonkül, genital bakteriyel infeksiyon, kandidaya bağlı bebek bezi eritemi, fungal eritem, tinea kruris ve deri papillomu, pimekrolimus kullananlarda daha fazla gözlenmiştir.⁵⁶

Crawford ve arkadaşları, pimekrolimus kullanımı sonrasında ortaya çıkan bir tinea inkognito olgusu bildirmişlerdir.⁶¹ Önemli bir kritik nokta, ultraviyole ışınlarına bağlı deri kanseri gelişim riskidir. Pimekrolimus ile güneş ışığı maruziyetine bağlı fotokarsinojenite riski hayvan deneylerinde araştırılmış, 40 hafta boyunca hergün UV maruziyeti ve topikal pimekrolimus uygulanması vehikül grubu ile karşılaştırılmış ve prekanseröz lezyon insidansında artış saptanmamıştır. Bu da pimekrolimus kremin düşük fotokarsinojenik özellikte olduğunu göstermektedir. Ayrıca pimekrolimusun sağlıklı bireylerde fototoksik ve fotoallerjik potansiyeli olmadığı gözlenmiştir.¹ Fakat bir yılın üzerinde uzun dönem güvenilirlik verileri olmadığından, pimekrolimus krem kullanan hastaların doğal gün ışığına en düşük oranda maruz kalmaları ve UVA/UVB tedavisine veya bronzlaştırıcı yapay güneş ışığından kaçınmaları önerilmektedir.⁴³

Kalsinörin inhibitörleri ve kortikosteroidler ile tedavi teorik olarak lenfoma da dahil olmak üzere nonkutanöz kanserlerin gelişim riskini artırabilir. İnsanlarda topikal tedavi ile kanser riskinde artışa dair delil yoktur. Ancak, hayvanlarda ve insanlarda, belirgin sistemik immünsupresyon kanser riskini artırır.¹ Topikal kalsinörin inhibitörleri ile tedavi edilen alanlarda gözlenen ve lentigoya benzeyen pigmente melanositik lezyonlar, melanoma ile ilişkiyi düşündürmektedir.⁶² Keratinositlerdeki in vitro çalışmalarda topikal kalsinörin inhibitörlerinin DNA onarımını inhibe ettiği gösterilmiştir. Ancak insanlarda deri kanseri riskindeki artışı görmek için uzun yıllar gerekebilir. Topikal kalsinörin inhibitörlerinin lokal deri karsinogenezini etkileme potansiyeli olmasına ya da yüksek kan seviyelerine ulaştığında sistemik etkilerinin olmasına rağmen yeterli kanıtlar olmadığı için bu bulgular bugün için teoriktir. Topikal kalsinörin inhibitörlerinin uygulanması lenfoma gelişimine neden olmasa da sistemik kalsinörin inhibitörlerinin kutanöz T hücreli lenfoma gelişimini hızlandırdığına dair bildirimler vardır. Topikal olarak kullanımlarının kutanöz T hücreli lenfoma gelişimini hızlandırdığına dair kanıtlar olmasa da atipik dermatiti olanlarda veya kutanöz T hücreli lenfomadan şüphelenilen hastalarda, tedavi süresince düzenli deri muayenesi, izlem ve histolojik değerlendirme yapılmalıdır. Bu durumda topikal kalsinörin inhibitörlerinin kullanımından kaçınılabilir. Ek olarak lenfomatoid papülozis, foliküler müsinozis ve pitiriazis likenoides gibi hastalıklar da kutanöz veya sistemik lenfoma riski artışı ile ilişkili olabildiğinden bu hastalıklarda topikal kalsinörin inhibitörlerinin kullanımından kaçınılabilir. Sistemik immünsupresif ajanlarla tedavi gören kseroderma pigmentozum, nevoid bazal hücreli karsinom sendromu veya diğer genetik olarak kansere yatkın deri hastalıklarında, hastalar deri kanseri gelişme riski altındadırlar. Bu durumda diğer alternatif tedavilerin başarısız olduğu durumlarda topikal kalsinörin inhibitörleri kullanılabilir. Topikal kalsinörin inhibitörlerinin DNA onarımını inhibe etmesi ve UV'ye

maruz kalan hücrelerin apoptozunu azaltması ihtimali gibi konularda daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.⁶³ Topikal pimekrolimus ve takrolimus hafif-orta (pimekrolimus) veya orta-şiddetli (takrolimus) atopik dermatitte kısa süreli veya aralıklı olarak tedavide kullanılmaktadır. İlk tedavi seçeneği olarak endike değildirler, fakat diğer konvansiyonel tedavilere cevapsız veya bu tedavileri tolere edemeyen hastalarda veya potansiyel riskleri yüzünden bu tedavilerin önerilmediği hastalarda kullanılırlar.⁶³ Atopik dermatitte tamamen tatmin edici bir tedavi yoktur.⁶⁴ Topikal kortikosteroidlerin yüksek doz kullanımı deri atrofisi ve potansiyel sistemik emilime neden olur. Göz kapağı ve intertrijinöz bölgeler gibi belirli anatomik bölgelerde topikal kortikosteroid kullanımı, glokom ve katarakt riski, stria ve lokal atrofi gibi yan etkiler nedeniyle özellik arz eder. Tüm hastalıklar için, tedavi planlanırken riskler ve yararlar değerlendirilmelidir. Bazı hastalar için hastalık şiddeti daha önce kullanılmış olan topikal kortikosteroidin komplikasyonlarına ve hastalığın şiddetine bağlı olarak uzun süreli topikal kalsinörin inhibitörlerinin kullanımı gerektirebilir. Topikal kalsinörin inhibitörleri, inatçı atopik dermatiti olan 2 yaşından küçük çocuklarda endikasyon dışı olarak kullanılabilir. Şiddetli atopik dermatiti olan hastalarda PUVA ve sistemik immünsupresif ajanlar (siklosporin, azatioprin) malignite açısından potansiyel risk taşırlar. Mümkün olduğu kadar rehber kitaplar izlenilmeye çalışılsa da, topikal kalsinörin inhibitörleri kullanılırken yarar/zarar oranı her hasta için hesaplanmalıdır. Topikal kalsinörin inhibitörleri, erozif liken sklerozus ve mukozal liken planus gibi diğer dermatolojik hastalıkların tedavisinde de yararlı olmuştur.^{65,66}

Etkisinin hızlı başlaması, uzun dönemde mükemmel etkinlik göstermesi, taşıflaksinin az görülmesi, bırakıldıktan sonra rebound etkisinin düşük olması, takrolimus ve pimekrolimus kronik ekzemalar için ilgi çekici bir tedavi seçeneği haline getirmektedir. Atrofi, stria, folikül gelişmemesi ve bilinen oküler toksisitesinin olmaması bu ajanları topikal steroidlerden üstün kılar.⁶⁷

Pimekrolimus ve Takrolimusun Kullanım Alanları

Psoriasis

Psoriasisın topikal tedavisinde pimekrolimus hafif şiddetteki hastalıkta kullanılır. Etki gücü kalın kabuklanmaya ve lezyoner psoriatik deriye sınırlı penetrasyonuna bağlı olarak sınırlıdır.^{68,69}

Mansouri ve Farshi, iki yıldır periorbital ve anogenital bölgesinde psoriatik plakları olan 10 yaşındaki bir kız hastada betametazon merhem ve kalsipotriol merhem karışımının uzun dönem etkinlik sağlamadığını, günde iki kez uygulanan pimekrolimus krem ile 20 günde yanıt alınmaya başladığını, tedavinin 2 ay boyunca kullanılıp, sonrasında bırakıldığında rekürrens gözlenmediğini bildirmişlerdir.⁷⁰

Steele ve arkadaşları, invers psoriasisli 13 çocuk hastada, %0.1'lik takrolimus merhem ile yaptıkları çalışmada, tedaviye başlandıktan iki hafta sonra hastaların 12'sinde lezyonlarda tam iyileşme saptadıklarını bildirmişlerdir.⁷¹ Glans peniste psoriasis lezyonu bulunan bir çocuk hastada, topikal pimekrolimus krem tedavisi ile başarılı sonuç alındığı rapor edilmiştir.⁷²

Yüz ve intertrijinöz bölgelerinde tutulum bulunan, 6-15 yaşları arasındaki 11 psoriasisli hastada takrolimus merhem ile mükemmel iyileşme saptandığı bildirilmiştir.⁷³

Alopesi Areata

Alopesi areata, T hücre aracılı otoimmün bir hastalık olduğu için makrolid tedavisi için başka bir adaydır. McElwee ve arkadaşları alopesi areatalı farelerde deneysel olarak yaptıkları çalışmada %0.1'lik ve %0.25'lik konsantrasyonlarda takrolimus solüsyonları kullanmışlar ve başarılı sonuçlar elde etmişlerdir. Foliküler inflamatuvar

infiltratta azalma olduğunu bildirmişlerdir.⁷⁴ Yamamoto ve arkadaşları takrolimusun hayvanlarda şiddetli kombine immün yetmezliği olan farelerde dahi kıl büyümesinde intrinsik uyarıcı etkisi olduğunu göstermişlerdir. Kültüre edilmiş fare kıl folliküllerinde takrolimusa maruziyetle folikül proliferasyonunun arttığını ve foliküllerin büyüklüklerinde de artış olduğunu göstermişlerdir. Bu da takrolimusun kıl foliküllerinde direkt uyarıcı etkisi olduğuna işaret etmektedir.⁷⁵ Thiers, 9 yaşındaki alopesi areatalı bir çocukta %0.3'lük takrolimus merhemini kullanmış, ancak iyileşme elde edememiştir. Ancak bir vakada saptanan bu başarısızlığın tedavi hakkında kesin bir karar verilmesine yol açmayacağı, geniş çalışmalara ihtiyaç duyulduğu bir gerçektir.⁷⁶

Vitiligo

Topikal makrolidler IL-2 üretimini önleyerek kalsinörin inhibisyonu yaparlar ve T hücre aktivasyonunu inhibe ederler. Bu nedenle teoride vitiligodaki otoimmün seyri inhibe etmelidirler. Bu hipotez, topikal takrolimus tedavisinden sonra vitiligo lezyonlarında, TNF- α mRNA azalmasıyla desteklenebilir.⁷⁷ Çeşitli küçük çalışmalar ve olgu sunumları topikal takrolimusun vitiligo tedavisinde etkili olabileceğini göstermiştir. Bu raporların çoğu 15 hastadan fazla olmayan olgu çalışmalarıdır.⁷⁸⁻⁸³ Bu çalışmaların sonuçları toparlandığında hastaların yaklaşık %22'sinde 1-9.5 ay süreyle, günde iki kez uygulama ile %100'e varan mükemmel repigmentasyon görülmüştür. Hastaların %22'sinde iyi, %37'sinde orta, %19'unda kötü repigmentasyon görülmüştür.⁸⁴ Topikal takrolimus ve pimekrolimus uzun bir hastalık listesi için büyük umutlar vaat etmektedir. Jessner gibi benign lenfositik infiltrat içeren hastalıklar, kutanöz T hücreli lenfomalı da içeren diğer T hücreli hastalıklar da bu tedaviye cevap verebilir. Ayrıca inflamatuvar akne tedavisinde de kullanılabilirler.⁶⁷

Liken Sklerozus

Genital liken sklerozusun kalsinörin inhibitörleri ile başarılı tedavisi son zamanlarda sıkça bildirilmektedir. Böhm ve arkadaşları, anogenital liken sklerozusu bulunan 3 erişkin ve prepubertal 3 kız hastada, %0.1'lik takrolimus merhem tedavisinin iyi tolere edildiğini ve hastalarda tam iyileşme elde edildiğini bildirmişlerdir.⁸⁵ Kuntsfeld⁸⁶ ve Assmann⁸⁷ tarafından, genital liken sklerozusu bulunan ve topikal takrolimus tedavisine iyi yanıt alınan birer olgu bildirilmiştir. Goldstein ve arkadaşları ise genital liken sklerozusu bulunan, 10 yaşındaki bir kız hastanın topikal pimekrolimus merhem ile başarılı şekilde tedavi edildiğini bildirmişlerdir.⁸⁸

Boms ve arkadaşları, yaşları 4-9 arasında değişen, dört prepubertal anogenital liken sklerozuslu hastada %1'lik pimekrolimus krem tedavisi ile tüm hastalarda tama yakın iyileşme sağladıklarını bildirmişlerdir.⁸⁹

Diğer Hastalıklar

Liken aureus⁹⁰, Netherton sendromu⁹¹, Fox-Fordyce hastalığı⁹² ve fasiyal akne vulgaris⁹³ tedavisinde topikal pimekrolimus krem tedavisiyle başarılı sonuçlar alınan olgular da bildirilmiştir.

Sonuç

Pimekrolimus ve takrolimus kullanımı atopik dermatit tedavisinde, özellikle hafif-orta şiddetli lezyonlarda ve yüz-boyun bölgesi lokalizasyonlarında etkili ve güvenilirdir. Atopik dermatitte alevlenme dönemlerinde ilk belirtilerde uygulandığında hastalığın ilerlemesini önler, seyri düzenler ve topikal kortikosteroidlere ihtiyacı azaltır. Ayrıca keratotik olmayan lezyonlarda ve hastalık boyun ve deri kıvrımlarına yerleştiğinde diğer inflamatuvar deri hastalıklarında da kullanılabilir.

Belirgin antiinflamatuvar aktivitesi, immünmodülatör yetenekleri ve düşük yan etkileri olan pimekrolimus ve takrolimus birçok deri hastalığında ideal tedavi yöntemi olarak yer bulmuştur.

Kaynaklar

1. Gisondi P, Ellis CN, Girolomoni G. Pimecrolimus in dermatology: atopic dermatitis and beyond. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 969-974.
2. Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R, Stein K, Williams HC. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 2005; 330: 516-524.
3. Gupta AK, Chow M. Pimecrolimus: A review. *J Eur Acad Dermatol* 2003; 17: 493-503.
4. Grassberger M, Steinhoff M, Schneider D, Luger TA. Pimecrolimus- an anti-inflammatory drug targeting the skin. *Exp Dermatol* 2004; 13: 721-730.
5. Rappersberger K, Komar M, Ebelin ME. Pimecrolimus identifies a common genomic anti-inflammatory profile, is clinically highly effective in psoriasis and is well tolerated. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 876-887.
6. Griffiths C, Dubertret L, Gottlieb A. Treatment with oral pimecrolimus significantly improves psoriasis with a clear dose-response effect. *J Invest Dermatol* 2003; 121. (Abstrakt).
7. Hanifin J, Fleming C, Korman NH. Treatment with oral pimecrolimus significantly improves atopic dermatitis (AD) with a clear dose-response effect. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 1240. (Abstrakt).
8. Mrowietz U. Ascomycin macrolactams. *J Cutan Med Surg* 2001; 5: 22-25.
9. Paul C, Graeber M, Stuetz A. Ascomycins: promising agents for the treatment of inflammatory skin diseases. *Expert Opin Investing Drugs* 2000; 9: 69-77.
10. Paul C, Ho VC. Ascomycins in Dermatology. *Semin Cutan Med Surg* 1998; 17: 256-259.
11. Hoetzenecker W, Meingassner JG, Ecker R ve ark. Corticosteroids but not pimecrolimus affect viability, maturation and immune function of murine epidermal Langerhans cells. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 673-684.
12. Kalthoff FS, Chung J, Musser P, Stuetz A. Pimecrolimus does not affect the differentiation, maturation and function of human monocyte-derived dendritic cells, in contrast to corticosteroids. *Clin Exp Immunol* 2003; 133: 350-359.
13. Panhans-Gross A, Novak N, Kraft S, Bieber T. Human epidermal Langerhans' cells are targets for the immunosuppressive macrolide tacrolimus (FK506). *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 345-352.
14. Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L ve ark. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol* 2001; 144: 507-513.
15. Billich A, Aschauer H, Aszodi A, Stuetz A. Percutaneous absorption of drugs used in atopic eczema: pimecrolimus permeates less through skin than CS and tacrolimus. *Int J Pharmacol* 2004; 269: 29-35.
16. Ruzicka T, Assmann T, Homey B. Tacrolimus: the drug for the turn of the millennium? *Arch Dermatol* 1999; 135: 574-580.
17. Lawrence ID. Tacrolimus (FK506): experience in dermatology. *Dermatol Ther* 1998; 5: 74-84.
18. Bieber T. Topical tacrolimus (FK506): A new milestone in the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 555-557.
19. Stuetz A, Grassberger M, Meingassner JG. Pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981)- Preclinical pharmacologic profile and skin selectivity. *Semin Cutan Med Surg* 2001; 20: 233- 241.
20. Meingassner JG, Fahrngruber H, Bavandi A. SDZ ASM 981, in contrast to CyA and FK506, does not suppress the primary immune response in murine allergic contact dermatitis. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 832.
21. Bochelen D, Rudin M, Sauter A. Calcineurin inhibitors FK 506 and SDZ ASM 981 alleviate the outcome of focal cerebral ischemic/reperfusion injury. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288: 653-659.
22. Hanifin JM, Chan S. Biochemical and immunologic mechanism in atopic dermatitis: New targets for emerging therapies. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 72-77.
23. Bieber T, Vick K, Folster-Holst R ve ark. Efficacy and safety of methylprednisolone aceponate ointment 0.1% compared to tacrolimus 0.03% in children and adolescents with an acute flare of severe atopic dermatitis. *Allergy* 2007; 62: 184-189.
24. Singalavalanija S, Noppakun N, Limpongsanuruk W ve ark. Efficacy and safety of tacrolimus ointment in pediatric patients with moderate to severe atopic dermatitis. *J Med Assoc Thai* 2006; 89: 1915-1922.
25. Koo JY, Fleischer AB Jr, Abramovits W ve ark. Tacrolimus ointment is safe and effective in the treatment of atopic dermatitis: results in 800 patients. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53 (Suppl. 2): 195-205.
26. Schachner LA, Lamerson C, Sheehan MP ve ark. Tacrolimus ointment 0.03% is safe and effective for the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in pediatric patients: results from a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *Pediatrics* 2005; 116: 334-342.

27. Yeung CK, Ma KC, Chan HH. Efficacy and safety of tacrolimus ointment monotherapy in Chinese children with atopic dermatitis. *Skinmed* 2006; 5: 12-17.
28. Albert MH, Becker B, Schuster FR ve ark. Oral graft vs. host disease in children-treatment with topical tacrolimus ointment. *Pediatr Transplant* 2007; 11: 306-311.
29. Shipley DR, Kennedy CT. Juvenile plantar dermatosis responding to topical tacrolimus ointment. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 453-454.
30. Hussain W, Daly BM. Granulomatous periorificial dermatitis in an 11-year-old boy: dramatic response to tacrolimus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 137-139.
31. Rigopoulos D, Gregoriou S, Charissi C ve ark. Tacrolimus ointment 0.1% in pityriasis alba: an open-label, randomized, placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 2006; 155: 152-155.
32. Martin Nalda A, Modesto Caballero C, Arnal Guimeral C ve ark. Efficacy of tacrolimus (FK-506) in the treatment of recalcitrant juvenile dermatomyositis: study of 6 cases. *Med Clin (Barc)* 2006; 127: 697-701.
33. Siddaiah N, Erickson Q, Miller G, Elston DM. Tacrolimus-induced tinea incognita. *Cutis* 2004; 73: 237-238.
34. Mahe E, Hadj-Rabia S, De Prost Y. Plane warts in areas of atopic dermatitis treated with tacrolimus ointment. *Ann Dermatol Venereol* 2006; 133 (8-9 Pt 1): 705-707.
35. Narang T, Pahwa M, Kanwar AJ, Parsad D. Verruca vulgaris following treatment with tacrolimus ointment. *Dermatology* 2006; 213: 254-255.
36. Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003; 361: 151-160.
37. Girolomoni G, Abeni D, Masini C ve ark. The epidemiology of atopic dermatitis in Italian school children. *Allergy* 2003; 58: 420-425.
38. Fivenson D, Arnold RJ, Kaniecki DJ ve ark. The effect of atopic dermatitis on total burden of illness and quality of life on adults and children in a large managed care organization. *J Manag Care Pharm* 2002; 8: 333-342.
39. Ellis CN, Drake LA, Prendergast MM ve ark. Cost of atopic dermatitis and eczema in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 361-370.
40. Hultsch T, Kapp A, Spergel J. Immunomodulation and safety of topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. *Dermatology* 2005; 211: 174-187.
41. Williams HC. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2005; 352: 2314-2324.
42. Graham-Brown RA, Grassberger M. Pimecrolimus: a review of preclinical and clinical data. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 319-327.
43. Papp KA, Werfel T, Fölster-Holst R ve ark. Long-term control of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants and young children: a two-years study. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 240-246.
44. Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, Langley RGB ve ark. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in the children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 495-504.
45. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, Caputo R ve ark. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in the children. *Pediatrics* 2002; 110: 1-8.
46. Ho VC, Gupta A, Kaufmann R ve ark. Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J Pediatr* 2003; 142: 155-162.
47. Whalley D, Huels J, McKenna SP, van Assche D. The benefit of pimecrolimus (Elidel SDZ ASM 981) on parents' quality of life in the treatment of pediatric atopic dermatitis. *Pediatrics* 2002; 110: 1133-1136.
48. Tomi NS, Luger TA. The treatment of atopic dermatitis with topical immunomodulators. *Clin Dermatol* 2003; 21: 215-224.
49. Wellington K, Noble S. Pimecrolimus: a review of its use in atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5: 479-495.
50. Eichenfield LF, Lucky AW, Langley RG ve ark. Use of pimecrolimus cream 1% (Elidel) in the treatment of atopic dermatitis in infants and children: the effects of ethnic origin and baseline disease severity on treatment outcome. *Int J Dermatol* 2005; 44: 70-75.
51. Leo HL, Bender BG, Leung SB, Tran ZV, Leung DY. Effect of pimecrolimus cream 1% on skin condition and sleep disturbance in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 691-693.
52. Kempers S, Boguniewicz M, Carter E ve ark. A randomized investigator-blinded study comparing pimecrolimus cream 1% with tacrolimus ointment 0.03% in the treatment of pediatric patients with moderate atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 515-525.
53. Kapp A, Papp K, Bingham A ve ark. Flare reduction in eczema with Elidel (infants) multicenter investigator study group. Long-term management of atopic dermatitis in infants with pimecrolimus, a non-steroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 277-284.

54. Meurer M, Fartasch M, Albrecht G ve ark. Long-term efficacy and a safety of pimecrolimus cream 1% in adults with moderate atopic dermatitis. *Dermatology* 2004; 208: 365-372.
55. Kaufmann R, Folster-Hoist R, Hoyer P ve ark. Onset of action of pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic eczema in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1183-1188.
56. Paul C, Cork M, Rossi AB ve ark. Safety and tolerability of 1% pimecrolimus cream among infants: experience with 1133 patients treated for up to 2 years. *Pediatrics* 2006; 117: 118-128.
57. Morris A, Cardno M, Burtin P ve ark. Low systemic SDZ ASM 981 exposure in children 5-16 years old treated with the 1% cream for their atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 12 (Suppl.2):139-140.
58. Harper J, Green A, Scott G ve ark. First experience of topical SDZ ASM981 in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 144: 781-787.
59. Meingassner JG, Grassberger M, Fahrngruber H ve ark. A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM981, for the topical and oral treatment of skin diseases: in vivo pharmacology. *Br J Dermatol* 1997; 137: 568-576.
60. Papp KA, Breuer K, Meurer M ve ark. Long-term treatment of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants does not interfere with the development of protective antibodies after vaccination. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 247-253.
61. Crawford KM, Bostrom P, Russ B, Boyd J. Pimecrolimus-induced tinea incognito. *Skinmed* 2004; 3: 352-353.
62. Hickey JR, Robson A, Barker JN, Smith CH. Does topical tacrolimus induce lentigines in children with atopic dermatitis? A report of three cases. *Br J Dermatol* 2005; 152: 152-154.
63. Berger TG, Duvic M, Van Voorhees AB, Frieden IJ. The use of topical calcineurin inhibitors in dermatology: Safety concerns. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 818-823.
64. Van Leent EJM, Ebelin ME, Burtin P ve ark. Low systemic exposure after repeated topical application of pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM981) in patients with atopic dermatitis. *Dermatology* 2002; 204: 63-68.
65. Byrd JA, Davis MD, Bruce AJ ve ark. Response of oral lichen planus to topical tacrolimus in 37 patients. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1508-1512.
66. Bohm M, Frieling U, Luger TA, Bonsmann G. Successful treatment of anogenital lichen sclerosus with topical tacrolimus. *Arch Dermatol* 2003; 139: 922-924.
67. Ling MR. Topical tacrolimus and pimecrolimus: future directions. *Semin Cutan Med Surg* 2001; 20: 268-274.
68. Mrowietz U, Graeber M, Brautigam M ve ark. The novel ascomycin derivative SDZ ASM 981 is effective of psoriasis when used topically under occlusion. *Br J Dermatol* 1998; 139: 992-996.
69. Zonneveld IM, Rubins A, Jablonska S ve ark. Topical tacrolimus is not effective in chronic plaque psoriasis. A pilot study. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1101-1102.
70. Mansouri P, Farshi S. Pimecrolimus 1 percent cream in the treatment of psoriasis in a child. *Dermatol Online J* 2006; 12: 7.
71. Steele JA, Choi C, Kwong PC. Topical tacrolimus in the treatment of inverse psoriasis in children. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 713-716.
72. Amichal B. Psoriasis of the glans penis in a child successfully treated with Elidel (pimecrolimus) cream. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 742-743.
73. Brune A, Miller DW, Lin P ve ark. Tacrolimus ointment is effective for psoriasis on the face and intertriginous areas in pediatric patients. *Pediatr Dermatol* 2007; 24: 76-80.
74. McElwee KJ, Rushton DH, Trachy R, Oliver RF. Topikal FK 506: A potent immunotherapy for alopecia areata? Studies using the Dundee experimental bald rat model. *Br J Dermatol* 1997; 137: 491-497.
75. Yamamoto S, Jiang H, Kato R. Stimulation of hair growth by topical application of FK 506, a potent immunosuppressive agent. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 160-164.
76. Thiers BH. Topical tacrolimus: treatment failure in a patient with alopecia areata. *Arch Dermatol* 2000; 236: 124.
77. Grimes PE, Morris R, Avaniss-Aghajani E ve ark. Topical tacrolimus therapy for vitiligo: therapeutic responses and skin messenger RNA expression of proinflammatory cytokines. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 52-61.
78. Grimes PE, Soriano T, Dytoc MT. Topical tacrolimus for repigmentation of vitiligo. *J Am Dermatol* 2002; 47: 789-791.
79. Lepe Vi Moncada B, Castaneda-Cazares JP, Torres-Alvarez MB, Ortiz CA, Torres-Rubalcava AB. A double-blind randomized trial of 0,1% tacrolimus vs. 0,05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. *Arch Dermatol* 2003; 139: 581-585.

80. Tangheiti EA. Tacrolimus ointment 0,1% produces repigmentation in patients with vitiligo: results of a prospective patient series. *Cutis* 2003; 71: 158-162.
81. Travis LB, Weinberg JM, Silverberg NB. Successful treatment of vitiligo with 0,1% tacrolimus ointment. *Arch Dermatol* 2003; 139: 571-574.
82. Castanedo-Cazares JP, Lepe V, Moncada B. Repigmentation of chronic vitiligo lesions by following tacrolimus plus ultraviolet-B-narrow-band. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003 ;19: 35-36.
83. Smith DA, Tofte SJ, Hanifin JM. Repigmentation of vitiligo with topical tacrolimus. *Dermatology* 2002; 205: 301-303.
84. Tijoe M, Vissers WH, Gerritsen MJ. Topical macrolide immunomodulators. A role in the treatment of vitiligo? *Am J Clin Dermatol* 2006; 7: 7-12.
85. Böhm M, Frieling U, Luger TA, Bonsmann G. Successful treatment of anogenital lichen sclerosis with topical tacrolimus. *Arch Dermatol* 2003; 139: 922-924.
86. Kunstfeld R, Kirnbauer R, Stingl G, Karlhofer FM. Successful treatment of vulvar lichen sclerosis with topical tacrolimus. *Arch Dermatol* 2003; 139: 850-852.
87. Assmann T, Becker-Wegerich P, Grewe M, Megahed M, Ruzicka T. Tacrolimus ointment for the treatment of vulvar lichen sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 935-937.
88. Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K. Pimecrolimus for the treatment of vulvar lichen sclerosis in a premenarchal girl. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004; 17: 35-37.
89. Boms S, Gambichler T, Freitag M, Altmeyer P, Kreuter A. Pimecrolimus 1% cream for anogenital lichen sclerosis in childhood. *BMC Dermatol* 2004; 4: 14.
90. Bohm M, Bonsmann G, Luger TA. Resolution of lichen aureus in a 10-year-old child after topical pimecrolimus. *Br J Dermatol* 2004; 151: 519-520.
91. Oji V, Beljan G, Beier K, Traupe H, Luger TA. Topical pimecrolimus: a novel therapeutic option for Netherton syndrome. *Br J Dermatol* 2005; 153: 1067-1068.
92. Pock L, Svrckova M, Machackova R, Hercogova J. Pimecrolimus is effective in Fox-Fordyce disease. *Int J Dermatol* 2006; 45: 1134-1135.
93. Tan JK, Morneau K, Fung K. Randomized controlled trial of pimecrolimus 1% cream for treatment of facial acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 738-739.

BAZAL HÜCRELİ KANSERDE İMİKİMOD TEDAVİSİ

Güliz İkizoğlu, Tamer İrfan Kaya

İmikimod

İmikimod, antiviral ve antitümöral etkileri olan imidazokinolon ilaç ailesinden sentetik bir immün modülatördür. Moleküler ağırlığı 240.3 daldondur. İmikimod beyaz renkli, kokusuz, katı bir kristaldir. Suda ve diğer çözücülerde çok zor çözünür ve stabil bir yapıya sahiptir. Piyasada %5'lik kremi tek kullanımlık küçük poşetler içinde bulunur. Her poşet 250 mg krem ve 12.5 mg imikimod içerir. Bir ticari kutuda 12 poşet bulunmaktadır. Haftada 3 kez uygulandığında 1 kutu yaklaşık 1 aylık dozu sağlamaktadır. Bir poşet krem yaklaşık 386 cm² alana kadar sürülebilmektedir.

Dermal toksisite, iritasyon, sensitizasyon, fotoallerji ve fototoksisite çalışmalarında hafif derecede iritasyon dışında topikal yan etki tespit edilmemiştir.^{1,2} Yapılan bir hayvan fotokokarsinojenite çalışmasında, deri kanseri gelişme süresini kısalttığı gösterilmekle birlikte insan epidermal hücreleri ve DNA'sında ultraviyoleye bağlı gelişen hasarı arttırmamıştır.³ İn vitro ve in vivo genotoksisite testlerinde mutajenik ve klastojenik bir etki saptanmamıştır. Yine de hamile kadınlarda yeterli çalışma olmamasından dolayı potansiyel faydasının potansiyel riskinden daha fazla olmadığı durumlarda kullanılmamalıdır. Gebelik kategorisi C'dir. Perkutan absorpsiyonu çok düşüktür. Topikal imikimodun anne sütüne geçip geçmediği henüz bilinmemektedir.^{1,4} Oniki yaş altı çocuklarda etkinliği ve güvenilirliği bilinmemektedir. Cerrahiden hemen sonra kullanılmaması ve yara yerinin iyileşmesinin beklenmesi önerilmektedir. Buna karşın keloid ekzisyonundan hemen sonra kullanıldığında yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkisi bildirilmemiştir. İnflamasyonlu hastalıkları şiddetlendirme riski olduğu göz önünde bulundurulmalı ve dermatitli alanlara uygulanmamalıdır. Güneş yanığı riskini artırabileceği düşünüldüğü için doğal veya yapay ultraviyolede kaçınılmalı veya maruziyet en aza indirilmeli, gece uygulamaları tercih edilmelidir.⁴

İmikimod krem tedavisi hasta tarafından uygulanan bir tedavidir. Uygulama alanı temizlenip iyice kurulandıktan sonra, krem hastalıklı bölge ve bir santimetre çevresine yeterli miktarda sürülmelidir. Krem sürüldükten sonra emilene kadar yani krem gözden kaybolana kadar deriye ovma işlemi devam etmelidir. İlaçlı bölgeye oklüzyon yapılmamalıdır. İlaç deri üzerinde 8 saat kalmalıdır. Tercihen gece yatmadan önce sürülüp sabah yıkanarak uzaklaştırılmalıdır. Bu tedavi sırasında minimal bir sistemik absorpsiyon gerçekleşmektedir.¹

Yan Etkiler

En sık bildirilen yan etkiler lokal reaksiyonlardır. Başlıca lokal reaksiyonlar eritem, ödem, indurasyon, vezikül-püstül oluşumu, erozyon, ekskoriasyon, eksudasyon, kuruluk, krutlanma, kaşıntı, yanma ve ağrıdır. Uygulama dozu ve sıklığı arttıkça bu lokal reaksiyonlar artmakta ve tedavi durdurulunca gerilemektedir. Bu lokal reaksiyonlar bazen uygulama alanı dışına da taşabilmektedir. İmikimod krem kullanımı ile ilişkili nadiren (<%3) sistemik reaksiyonlar da bildirilmiştir. Bunların başlıca nezle benzeri semptomlar, ateş, halsizlik, ağrı, miyalji, artralji, baş ağrısı, bulantı ve diyaredir.^{1,5}

Etki Mekanizması

Orijinal olarak nükleozid analogu olarak kullanım için geliştirilmesine rağmen nükleozid benzeri etkisi olmamıştır. Şu anda immün sistem modifiye edici bir ilaç olarak kullanılmaktadır. Hücre kültürü çalışmalarında direkt antiviral etki göstermemiştir. Tümör hücrelerinde direk proapoptotik etkisi vardır.¹

İmikumod bir Toll-ike reseptör (TLR), özellikle TLR7, daha az TLR8 analogudur. Bu sayede hem doğal hem de kazanılmış immün yanıtları güçlendirerek antiviral ve antitümöral etki gösterir. Primer olarak deri ve derinin immün sistemi üzerine etkilidir. TLR'ler patern hatırlama reseptör ailesinden reseptörlerdir ve patojen komponentleri ayırt ederler. TLR'ler immün sistem hücrelerinin membranları üzerinde bulunan protein yapısında moleküllerdir. İnsanlarda günümüzde 10 adet TLR bilinmektedir. İmikumod profesyonel antijen sunan hücreler olan monosit, makrofaj ve plazmositoid dentritik hücreler gibi hücrelerin membranlarında bulunan TLR7'ye bağlanmaktadır. İmikumod TLR7'yi aktive edince MyD88 bağımlı sinyal yolu aktive olmakta, bunun sonucunda STAT1 (signal transducer and the activator of transcription 1) uyarılmakta ve sonuçta NF- κ B (nuclear factor-kappa B) ve interferon (INF) transkripsiyon faktörleri aktive olmaktadır. Bu faktörler çok sayıda immün modülatör genin mRNA ekspresyonunu düzenlemektedirler. İmikumod tarafından indüklenen ana sitokin INF α 'dır fakat bunun yanında tümör nekroz edici faktör-alfa (TNF- α), interlökin (IL)-1 α , IL-1 β , IL-1 reseptör antagonisti, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (CSF), granulosit CSF ve makrofaj inflamatuvar protein-1 α da indüklenmektedir. Bu sitokinlerin çoğu proinflamatuvar karakterdedir ve yardımcı T hücre 1 (Th1) tipi kazanılmış immüniteyi tetiklerler. Buna ek olarak imikumod IL-4 ve IL-5'i ve sonucunda Th2 tipi kazanılmış immüniteyi baskılar. Çalışmalarda imikumod uygulamasından 1-4 saat sonra sitokin salınımının başladığı ve 8 saatte en üst seviyeye ulaştığı tespit edilmiştir.¹

İmikumod epidermin antijen sunan hücreleri olan Langerhans hücrelerini aktive eder. Aktive Langerhans hücreleri lokal viral ve tümöral antijenleri tanıyıp işleyerek lokal lenf nodlarına göç ederler ve lenf nodlarında hazırlanmış olan antijenleri naif-T hücrelerine MHC-class II moleküllerini kullanarak sunarlar.¹ Bu antijen spesifik T hücreleri klonal olarak çoğalıp hafıza T ve aktive T hücrelerine dönüşürler ve dermise gidip Th1 sitokinler salgırlar. İmikumod ayrıca sitotoksik T lenfositleri (CD8+, perforin +, granzyme B +), makrofaj ve B lenfositleri de güçlü bir şekilde aktive eder, bu da tedavi edilen dokularda lenfosit ve makrofajlardan oluşan hücrel bir infiltrasyona sebep olur. Böylece hedefe spesifik kazanılmış hücrel, Tip 1 yanıt oluşur. Bu yanıt virus enfeksiyonlarında ve tümörlere karşı savunmada çok önemlidir. Doğal immünite fagositik hücrelerin patojenleri tanıyıp aktive olmasına ve sitokin salgılayıp doğal öldürücü hücreler gibi patojenleri yok eden diğer sistemleri aktive etmeleri esasına dayanır. İmikumod INF α , TNF α , IL-6, IL12 gibi sitokinlerin salgılanmasını tetikleyerek doğal immüniteyi doğrudan uyarır. Böylece doğal immünite ve spesifik kazanılmış immünite birlikte virüsü ve tümörü yok ederler.^{1,4} Bunlara ek olarak imikumod B hücrelerinde de proliferasyon ve aktivasyona sebep olmakta ve bu hücrelerin antikor sentezleyen hücrelere farklılaşmasını uyarılmaktadır.^{4,6} İmikumoda maruz kalan hücreler diğer immün hücreleri bu bölgeye çeken IL-8, makrofaj inflamatuvar protein (MIP) 1 α ve 1 β ve makrofaj kemotaktik protein 1 (MCP1) gibi kemokinler de salgırlar.⁴ İmikumodun sürüldüğü bölgede dermal endotel hücrelerinde interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir. Bu sayede dolaşımda bulunan immün hücreler bölgeye toplanırlar.⁷ İmikumodun dokuda angiogenezi inhibe eden ve tümör motilitesini azaltan TIMP-1 (Tissue inhibitor of metalloproteinase 1) düzeyini de arttığı tespit edilmiştir.⁸ İmikumodun insan keratinositlerinde de INF α , IL-6 ve IL-8 mRNA ekspresyonlarını artırdığı gösterilmiştir.⁹

İmikimodun deri kanserleri üzerine etki mekanizmaları konusunda da çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yukarıda bahsedilen immün yanıtla ilgili olarak tümör hücrelerinin yıkıma uğraması bu mekanizmalardan birisidir. Deri kanserlerinde imikimod hızlı bir şekilde peritümöral inflamatuvar infiltrat oluşmasına sebep olmaktadır. Bu infiltratta CD4+ Th hücreler yoğunlukta olup, dentritik hücreler, CD8+ sitotoksik T lenfositler, CD68+ makrofajlar ve CD20+ B lenfositler de bulunur.¹⁰

İmikimod ile tedavi edilen bazal hücreli kanser çalışmalarında tedaviye iyi yanıt veren tümörlerin çevresinde tedavi öncesinde yoğun dermal dentritik hücreler saptanırken, tedavi öncesi çevresinde az sayıda dermal dentritik hücre bulunan tümörlerde tedaviye yanıt alınmadığı bildirilmiştir.¹¹

İmikimodun neden olduğu immün yanıt ayrıca hafıza hücrelerince de hatırlanır. Hayvan modellerinde imikimodun virüslere ve bazı tümörlere karşı uzun süre immünite sağladığı tespit edilmiştir.¹²

İmikimod in vivo ve in vitro çalışmalarda proapoptotik etki göstermiştir. Apoptoz, anormalleşmiş hücrelerin eliminasyonunu sağlayan programlanmış hücre ölümüdür ve dokudaki normal hücre popülasyonunun devamında rol alır. Ana proapoptotik yollar ölüm reseptörleri p53, Bax ve granzyme B granülleri salgılayan aktive sitotoksik T hücreleridir. Ana anti-apoptotik protein ise bcl-2'dir.¹ İmikimodun in vitro ortamda melanom hücrelerinde, skuamöz hücreli kanser hücrelerinde, insan epitel (HeLa S3) ve keratinosit hücrelerinde (HaCaT) apoptozu uyardığı gösterilmiştir.^{13,14} İmikimodun in vivo olarak da bazal hücreli kanser ve melanom hücrelerinde apoptozu sebep olduğu tespit edilmiştir. İmikimod in vivo, bazal hücreli kanser hücrelerinde bcl-2'yi azaltmakta ve apoptozu uyarmaktadır. Buna karşın p53'ü fazla modifiye etmediği düşünülmektedir. Fas ekspresyonunu artırıp artırmadığı konusu ise henüz tartışmalıdır.^{1,15} In vitro, melanom ve skuamöz hücreli kanser hücrelerinde bazı kaptazları aktive etmekte ve sitokrom c'nin bcl-2 bağımlı translokasyonunu uyarmaktadır. Kaptaz 3 aktivasyonu ve mitokondrial sitokrom c salınımı apoptozu uyarmaktadır.^{16,17}

İmikimod ile tedavi edilen bazal hücreli kanser hücrelerinin gen ekspresyon profilleri HOA (High-density Oligonucleotide Arrays) ile değerlendirilmiştir. İmikimodun immün yanıtla katılan çeşitli genleri uyardığı, ayrıca apoptoz ve onkogeneze önemli bazı genlerin ekspresyonunu düzenlediği tespit edilmiştir. Bunlara ek olarak immün modülatör ve antiproliferatif etkileri olan opioid büyüme faktör reseptörünün ekspresyonunu da artırdığı tespit edilmiştir.¹⁸

İmikimodun antikanser etkilerinin bir kısmı anjiogenezi inhibe etmesine de bağlı olabilir. İmikimod tümör hücrelerinin uyardığı patolojik neovaskülarizasyonu güçlü bir şekilde inhibe eder.

İmikimodun antianjiogenik etkileri:

- Anjiogenezi inhibe eden sitokinlerin (interferonlar, IL-10, IL-12) indüksiyonu
- Endojen anjiogeneze inhibitörlerinin (TIMP, TSP-1) lokal olarak artırılması
- Proanjiogenik faktörlerin (bFGF, MMP-9) lokal olarak azaltılması
- Endotel hücrelerinde apoptozun indüklenmesine bağlı olarak ortaya çıkar.^{8,19,20}

İmikimodun Klinik Kullanım Endikasyonları

Resmî Lisanslı Endikasyonlar

- Eksternal genital ve perianal verrüler
- Aktinik keratoz
- Yüzeysel bazal hücreli kanser

Lisanssız Endikasyonlar

- Diğer verrüler
- Molluskum contagiosum
- Kutanöz leishmaniasis
- Diğer bazal hücreli kanserler
- Bowen hastalığı
- Aktinik keilit
- Vulvar intraepitelyal neoplazi
- Lentigo malign
- Melanom metastazi
- Mikozis fungoides
- Meme dışı Paget hastalığı
- Hemanjiom
- Cerrahi tedavisi sonrası keloid oluşumunu engellemede

İmikimodun eksternal genital ve perianal verrülerde, aktinik keratozlarda ve yüzeysel bazal hücreli kanserlerde etkili ve güvenilir bir tedavi ajanı olduğu randomize, plasebo kontrollü, çift kör çalışmalarda gösterilmiş ve bu endikasyonlarda kullanımı onay almıştır. Bu üç endikasyona ek olarak resmi onayı bulunmamasına karşın diğer verrülerde, molluskum contagiosum ve kutanöz leishmaniasis gibi mikrobiyal hastalıklarda, diğer yüzeysel bazal hücreli kanser tiplerinde, Bowen hastalığı, skuamöz hücreli kanser, aktinik keilit, vulvar intraepitelyal neoplazi, lentigo malign, melanom metastazları, mikozis fungoides, meme dışı Paget hastalığı, hemanjiomlar ve cerrahi sonrası keloidin engellenmesinde de bir dereceye kadar başarılı olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur.¹

İmikimodun antitümör etkileri kazanılmış ve doğal immüneyi uyarmasına, antianjiyogenik etkisine ve apoptozu indüklemesine bağlıdır. Deri kanserlerinin gelişmesinde ve ilerlemesinde immün sistemin kritik rolü mevcuttur. Konağın immün yanıtını uyaran imikimod deri kanserleri tedavisinde, özellikle de bazal hücreli kanser tedavisinde son yıllarda cerrahi tedavinin alternatifleri arasında yerini almaya başlamıştır.

Bazal hücreli kanser dünyada en sık gözlenen kanserdir ve sıklığı giderek artmaktadır. Lokal invazyon ve yıkım yapan tümör çok yavaş büyür. Bazal hücreli kanser büyüme paternine göre nodüloülseratif (%75), yüzeysel (%15) ve infiltratif (%5) olmak üzere 3 ana gruba ayrılır. Bazal hücreli kanserin standart tedavisi, kür oranı en yüksek olan cerrahi eksizyondur. Diğer cerrahi tedavi yöntemleri elektrokoterizasyon, radyoterapi ve kriyoterapidir. Cerrahi uygulamaların en önemli dezavantajı kozmetik açıdan sikatris bırakabilmeleridir. Diğer tedavi yöntemleri fotodinamik tedavi ve 5-florourasildir. Bunlar daha çok yüzeysel bazal hücreli kanser tedavisinde kullanılmaktadırlar.^{21,22} İmikimodun cerrahiye en önemli üstünlüğü geride kozmetik açıdan sikatris bırakmamasıdır. İmikimod en fazla yüzeysel, orta derecede nodüler bazal hücreli kanser tedavilerinde etkili bulunmuştur.

Yapılan ilk çalışmalardan birinde Beutner ve arkadaşları, imikimodun bazal hücreli kanser tedavisinde plaseboya karşı başarılı olduğunu tespit etmişlerdir.²³ Yapılan ilk iki çok merkezli, randomize, doz cevap çalışmasında günde iki defa yapılan uygulamalar haftada 3 kez yapılan uygulamalardan daha başarılı bulunmuştur.²⁴ Yapılan diğer büyük çalışmalarda imikimod için oklüzyonun gereksiz olduğu ortaya konulmuş ve 6 haftalık tedavinin 12 haftalık tedavi kadar etkili olduğu tespit edilmiştir. 2 cm²'den küçük yüzeysel bazal hücreli kanserlerde yapılan bir faz III çalışmada, 6 hafta boyunca haftada 5 gün ile haftada 7 gün tedavileri karşılaştırılmış ve etkinlik

açısından benzer oranlar tespit edilmiştir. Haftada 7 gün tedavisinde daha fazla yan etki saptandığı için 6 hafta, haftada 5 günlük tedavi tavsiye edilmiştir. Günümüzde bu tedavi protokolü yüzeysel bazal hücreli kanser tedavisinde optimal protokol olarak benimsenmiştir. Bu çalışmada erozyon ve krutlanma gelişmesi ile kür gelişmesi arasında korelasyon bulunmuştur.²⁵ Bir diğer çalışmada ise aynı protokol 2cm²'den büyük yüzeysel bazal hücreli kanserlerde uygulanmış, çap arttıkça başarının bir miktar düşmesine rağmen bunlarda da imikimod başarılı bulunmuştur.²⁶

Bazı çalışmalarda nodüler bazal hücreli kanserde etkinlik %100'lere kadar çıkmasına rağmen çoğu çalışmada benzer protokollerle etkinlik %50'lerde kalmıştır. Bunun üzerine yapılan iki çalışmada nodüler bazal hücreli kanserde küretaj ve imikimod kombine edilmiş ve başarı %90'lara kadar yükselmiştir. Bu çalışmalardan birinde imikimodun küretajın başarısını %60'dan %90'a çıkarması imikimodun diğer cerrahi yöntemlere adjuvan olarak da kullanılabilceği göstermiştir.²⁷ Yapılan bir başka çalışmada imikimod Mohs mikrografik cerrahisi öncesinde adjuvan olarak kullanılmış ve tümörü tamamen geriletmiş ya da eksize edilmesi gereken alanı küçülttüğü tespit edilmiştir. Bu çalışma özellikle cerrahisi zor tümörlerde ilk önce imikimod tedavisinin denenebileceğini göstermesi açısından önemlidir.²⁸ Önceden tahmin edilemeyen nedenlerle Mohs cerrahisi yarım kalan hastalarda cerrahiden üç hafta sonra sikatrissin 1 cm çevresini de içerecek şekilde altı hafta süre ile imikimod tedavisi uygulandığında başarılı sonuç alınmış ve 20–34 hafta arasında değişen takip süresince hastaların hiçbirinde rekürens saptanmamıştır.²⁹

Yan etkiler genellikle lokal inflamatuvar reaksiyona bağlıdır ve haftada 5 uygulamada %87 civarında tespit edilmiştir. Şiddetli olgularda tedaviye ara vererek tedaviye devam edilebilir. Yan etkiler hastaların sadece %2'sinde tedaviyi sonlandırmayı gerektirecek düzeye ulaşır. Kozmetik açıdan çok başarılı sonuçlar vermesi, hastanın kendisinin uygulayabilmesi, etkinliğinin literatür desteğinin olması sonucunda bazal hücreli kanser tedavisinde imikimod iyi bir alternatif olarak ortaya çıkmaktadır. Özellikle düşük riskli tümörlerde ve cerrahinin problemlili olduğu hastalarda (çok yaşlı, antikoagülan kullanan, kardiyak pacemaker kullanan, vb) tercih edilebilecek bir seçenektir.

Multivaryant analizde tam cevap üzerine en etkili faktör baştaki tümör yüzölçümü ve buna bağlı tümör ülser yüzölçümü olarak tespit edilmiştir. Buna ek olarak iyileşme oranları en fazla yüzeysel, daha az nodüler ve en az olarak da infiltratif tipte saptanmıştır.³⁰

Kür oranları cerrahi kadar olmasa da santral yüzden uzak, düşük risk, primer bazal hücreli kanserlerde yeterli düzeydedir. Hastaları en az 5 yıl takip edilmelidir. Oluşabilecek rekürrensler tespit edilip cerrahi ile tedavi edilebilir. İmikimod özellikle kozmetik sonuçlara önem veren genç hastalarda göğüs ve omuz gibi cerrahinin çok fazla sikatriss bıraktığı lokalizasyonlarda faydalıdır. Özellikle çok sayıda lezyonu olan hastalarda cerrahi problem olacağı için iyi bir alternatiftir. Lokal reaksiyonlar sık gözlenir. Hastaların %20'sinde çok şiddetli reaksiyonlar gelişebilir. Bu hastalarda erozyon ve yüzeysel ülser gelişmemesi için tedaviye 1–2 hafta ara verilmelidir. Erozyon gelişmesi o bölgede kalıcı depigmentasyona neden olabilir. Tüm hastalarda 6 haftalık tedavi tamamlanmalıdır fakat aralarla toplam tedavi süresi 10 haftaya kadar uzayabilir. Çalışmalarda elde edilen yüksek kür oranlarının rekürrenslerin sık gözlemlendiği yüzün H bölgesinde olmayan yüzeysel bazal hücreli kanserlerde yapıldığı unutulmamalıdır. İmikimodun uygun olmayan olgulara başlanması yüksek oranda nükse ve persistan hastalık ve morbiditeye sebep olabileceğinden, olgu seçiminde dikkatli davranılmalıdır.³¹

Bugün için imikimod, tanısı biyopsi ile doğrulanmış, çapı 2 cm'nin altında olan, gövde (anogenital bölge hariç), boyun veya ekstremitelerde (el ve ayaklar hariç) yerleşen yüzeysel bazal hücreli kanser tedavisinde onaylı olarak kullanılmaktadır. Önerilen uygulama şekli, 6 hafta süre ile, haftada 5 kez, kremin deri üzerinde 8 saat bekletilmesidir.⁵

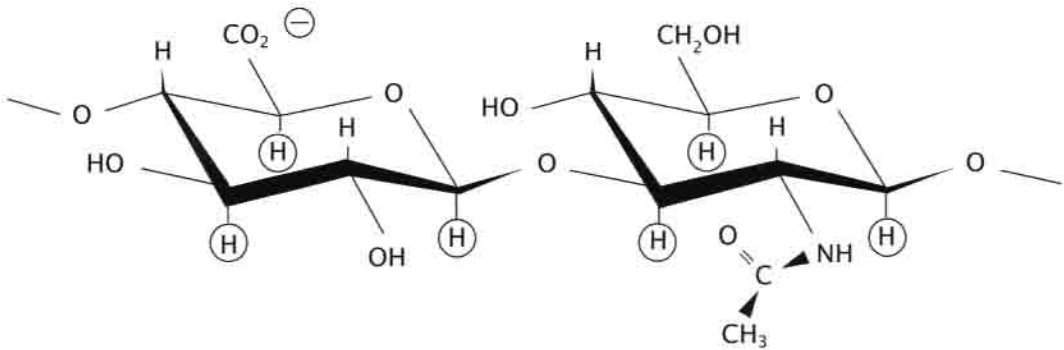
Kaynaklar

- Vidal D. Topical imiquimod: Mechanism of action and clinical applications. *Mini-Rev Med Chem* 2006; 6: 1-5.
- Aldara product information. Available at <http://www.3m.com/us/healthcare/pharma/aldara/AldaraPI.pdf>.
- Kaidbey K, Owens M, Liberda M, Smith M. Safety studies of topical imiquimod 5% cream on normal skin exposed to ultraviolet radiation. *Toxicology* 2002; 178: 175-182.
- Gupta AK, Cherman AM, Tyring SK. Viral and nonviral uses of imiquimod: a review. *J Cutan Med Surg* 2004; 8: 338-352.
- Oldfield V, Keating GM, Perry CM. Imiquimod in superficial basal cell carcinoma. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6: 195-200.
- Tomai MA, Imbertson LM, Stanczak TL ve ark. The immune response modifiers imiquimod and R-848 are potent activators of B lymphocytes. *Cell Immunol* 2000; 203: 55-65.
- Uroseevic M, Maier T, Benninghoff B ve ark. Mechanisms underlying imiquimod-induced regression of basal cell carcinoma in vivo. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1325-1332.
- Sidbury R, Neuschler N, Neuschler E ve ark. Topically applied imiquimod inhibits vascular tumor growth in vivo. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 1205-1209.
- Syed TA. A review of the applications of imiquimod: a novel immune response modifier. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2: 877-882.
- Sullivan TP, Dearaujo T, Vincek V, Berman B. Evaluation of superficial basal cell carcinomas after treatment with imiquimod 5% cream or vehicle for apoptosis and lymphocyte phenotyping. *Dermatol Surg* 2003; 29: 1181-1186.
- Quatresooz P, Pierard GE. Imiquimod-responsive basal cell carcinomas and factor XIIIa-enriched dendrocytes. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28 (Suppl. 1): 27-29.
- Harrison CJ, Miller RL, Bernstein DI. Post therapy suppression of genital simplex virus (HSV) recurrences and enhancement of HSV-specific T-cell memory by imiquimod in guinea pigs. *Antimicrob Agents Chemo* 1994; 38: 2059-2064.
- Schon M, Bong AB, Drewniak C ve ark. Tumor-selective induction of apoptosis and the small-molecule immune response modifier imiquimod. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1138-1149.
- Meyer T, Nindl I, Schmook T ve ark. Induction of apoptosis by Toll-like receptor-7 agonist in tissue cultures. *Br J Dermatol* 2003; 149 (Suppl. 66): 9-14.
- Vidal D, Matias-Gulu X, Alomar A. Efficacy of imiquimod for the expression of Bcl-2, Ki67, p53 and basal cell carcinoma apoptosis. *Br J Dermatol* 2004; 151: 656-662.
- Schon MP, Schon M. Immune modulation and apoptosis induction: two sides of the antitumoral activity of imiquimod. *Apoptosis* 2004; 9: 291-298.
- Chakrabarty A, Geisse JK. Medical therapies for non-melanoma skin cancer. *Clin Dermatol* 2004; 22: 183-188.
- Uroseevic M, Oberholzer PA, Maier T ve ark. Imiquimod treatment induces expression of opioid growth factor receptor: a novel tumor antigen induced by interferon-alpha? *Clin Cancer Res* 2004; 10: 4959-4970.
- Majewski S, Marczak M, Mlynarczyk B, Benninghoff B, Jablonska S. Imiquimod is a strong inhibitor of tumor cell-induced angiogenesis. *Int J Dermatol* 2005; 44: 14-19.
- Li VW, Li WW, Talcott KE, Zhai AW. Imiquimod as an antiangiogenic agent. *J Drugs Dermatol* 2005; 4: 708-717.
- Ceillely RI, Del Rosso JQ. Current modalities and new advances in the treatment of basal cell carcinoma. *Int J Dermatol* 2006; 45: 489-498.
- Schumack S, Robinson J, Kossard S ve ark. Efficacy of topical 5% imiquimod cream for the treatment of nodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1165-1171.
- Beutner KR, Geisse JK, Helman D ve ark. Therapeutic response of basal cell carcinoma to the immune response modifier imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 555-556.
- Geisse JK, Rich P, Pandya A ve ark. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: a double-blind, randomized, vehicle-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 390-398.
- Geisse J, Caro I, Lindholm J ve ark. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 722-733.
- Schumack S, Gebauer K, Quirk C ve ark. 5% imiquimod cream for the treatment of large superficial basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1286-1287.
- Wu JK, Oh C, Strutton G, Siller G. An open-label, pilot study examining the efficacy of curettage followed by imiquimod 5% cream for the treatment of primary nodular basal cell carcinoma. *Australas J Dermatol* 2006; 47: 46-48.
- Huber A, Huber JD, Skinner RB ve ark. Topical imiquimod treatment for nodular basal cell carcinomas: an open-label series. *Dermatol Surg* 2004; 30: 429-430.
- Thissen MR, Kuijpers DI, Kerkels GA. Local immune modulator (imiquimod 5% cream) as adjuvant treatment after incomplete Mohs micrographic surgery for large, mixed type basal cell carcinoma: a report of 3 cases. *J Drugs Dermatol* 2006; 5: 461-464.
- Vidal D, Matias-Gulu X, Alomar A. Open study of the efficacy and mechanism of action of topical imiquimod in basal cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 518-525.
- Geisse J. Imiquimod. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6: 201.

HIYALÜRONİK ASİT

Hüseyin Serhat İnalöz

Hiyalüronik asit vücutta doğal olarak bulunan bir polianyonik, polisakkarit olup N-asetil-D-glukozamin ve β -glukoronik asitten oluşur (Şekil 1). Omurgalıların büyük bir çoğunluğunun bağ dokusunda ve özellikle de deride dermisin ekstrasellüler matriksinde bulunur. Eklemlerin sinovyal sıvısında bulunarak koruyucu bağ dokusu yapılarını sabitleyici ve dengeleyici etkisine bağlı olarak dışarıdan gelen basıncı ayarladığı bilinmektedir. Sinovyal sıvı ve deri dışında, kıkırdak doku, göbek kordonu ve horoz ibiğinde de bulunur.



1934 yılında, ilk defa Meyer ve Palmer tarafından sıgırların gözlerindeki vitröz sıvıda bulunmuştur. Günümüzde çok popüler olan hiyalüronik asit ismi camsı görüntüsünden dolayı, eski yunanca cam anlamına gelen "hyalos" kelimesinden türetilmiştir. Genellikle hiyalüronan olarak bilinmesinin nedeni ise, *in vivo* olarak asit yapısında olmayıp, özellikle polianyon karakterde bulunmasından dolayıdır. Ticari olarak ise, ilk defa 1942 yılında Endre Balazs tarafından fırın ürünlerinde yumurta beyazının yerine tercih edilmek üzere patent alınarak kullanılmıştır. Kimyasal yapısının tam olarak bildirilmesi ise 1954 yılında, Weissman ve Meyer tarafından yapılmıştır ve yüksek molekül ağırlıklı olduğu bulunmuştur (10×10^6 dalton). Daha sonraki çalışmalarda ise, vücuttaki suyun temininde H_2O moleküllerini dokulara bağlaması ve molekülerin taşınmasında hayati bir rol oynadığı saptanmıştır. Yaşlanmayla birlikte vücuttaki düzeylerinin azaldığı ve bunun da bazı eklem hastalıkları ile deride kırışıklıklar gibi fiziksel yaşlanmaya neden olduğu bilinmektedir. Elli yaşındaki bir bireyin vücudundaki seviyesinin gençlik yıllarına göre yarı yarıya azaldığı bilinmektedir. Bundan dolayı, dışarıdan verilmesinin fiziksel yaşlanmaya bağlı olumsuzlukların giderilmesinde yardımcı olabileceği savunulmaktadır.

Hiyalüronik asit derideki ana glukozaminoglukandır. İnsan derisinde yaklaşık olarak 5 gr kadar bulunduğu ve bu miktarın tüm vücuttaki değerinin %50'sine eşit olduğu bilinmektedir. Derinin dermis tabakası, dokuyu destekleyen kollajen lif kümeleri ile su tutan ve hacim yaratan hiyalüronik asit molekülleri içerdiği bilinmektedir.¹⁻⁴ Deride fibroblast ve keratinositlerden üretildiği ve böylece gerek dermiste (0.5 mg/g doku) ve gerekse

epidermiste (0.1 mg/g doku) bulunduğu bilinmektedir. Burada ilginç olan, dermisin çok az sayıda hücreden ve özellikle ekstrasellüler matriksten oluştuğunun bilinmesidir. Epidermisin ise tam tersine özellikle keratinositlerden oluşmasına rağmen bu hücrelerin doku yoğunluğunda küçük bir yüzdeye sahip olduğu bildirilmiştir. Bu durumda, epidermiste hücreler etrafında bulunan matrikstekteki gerçek hiyalüronik asit yüzdesinin ise, dermistekinden daha yoğun olduğu (yaklaşık 2-4 mg/ml) sanılmaktadır. Böylece, keratinositlerin etrafında bulunan epidermal matrikstekteki hiyalüronik asit yoğunluğunun vücutta en yüksek konsantrasyonda bulunan göbek kordonundakine (4 mg/ml) yakın olduğu bilinmektedir. Epidermisteki hiyalüronik asidin, stratum korneumun hemen altındaki keratinositlerden köken aldığı ve normal stratum korneum dahil tüm epidermiste bulunduğu saptanmıştır.⁵ Bunun dışında, birçok bakteri türünün (Streptococcus equi gibi) hücre duvarında bulunur.⁶ Biyosentezi ise plazma membranında hiyalüronik asit sentetaz enziminin kontrolünde yapılı ve Has1, Has2 ve Has3 olarak 3 izoformu mevcuttur.⁷

Hiyalüronik asit kendi hacminden bin kat fazla su tutabilir ve injekte edildiği yerde uzun süre şeklini muhafaza edebilir. Bu yüzden hiyalüronik asit derivelere dermatolojide en sık kullanıldığı alan yumuşak doku artırımıdır. Hızlı doku proliferasyonunda, rejenerasyonunda ve onarımında önemlidir. Doğal olması, immünolojik reaksiyona neden olmaması sayesinde son yıllarda giderek popüler hale gelen, çok tercih edilen, ideal bir dolgu maddesidir ve kozmetik ürünlerde bol kullanılır.

Deri altındaki mimik kaslarının sürekli çalışması, güneş ışınlarının yaşlandırıcı etkileri, yerçekimi ve sigara deri yüzeyindeki kırışıklıkların nedenidir. Derinin hiyalüronik asit üretimi azalır ve sonuç olarak deri elastikyetini ve canlılığını kaybeder. Güneş, yaş, cinsiyet, deri ve kas yapısı ile mimik kullanma sıklığı kırışıklık seviyesinde en önemli belirleyicilerdir. Yaşlılık döneminde dermisin üst kısımlarında azalır, bu yüzden özellikle yaşlanmaya bağlı olarak ortaya çıkan değişikliklerin tedavisinde kullanılmaktadır. Derideki kırışıklıkların düzeltilmesi amacıyla enjeksiyon formunda üretilmiş (Hylaform, Restylane, Perlane, Juvederm, Rofilan Hyalen Gel, Reviderm Forte, Teosyal vs) olup bugüne kadar dünyada 30 milyondan fazla insanda kullanılmıştır. Hayvansal madde ve toksin içermediği için diğer canlılardan hastalık bulaştırma riski yoktur ve genellikle allerjik reaksiyon oluşturmamaktadır. Test ihtiyacı olmadığı için hasta hemen tedavi edilebilir.

İnjeksiyonları çok ince uçlu bir iğne ile derinin içine dermis tabakasına yapılmaktadır. Özellikle ince kırışıklıkların düzeltilmesi ve dudak dolgunlaştırma amacıyla kullanılmaktadır. Dudak üzerindeki ince çizgiler burun kenarlarından ağız kenarına uzanan çizgi (nazolabial kıvrım) ağız kenarındaki çizgiler, alındaki kaş çatma çizgileri en çok uygulanan ve en yararlı sonuçların alındığı bölgelerdir. İnjeksiyonları kısa süren ve muayenehanede yapılan işlemler olup uygulaması hasta açısından çok kolaydır. İşlemden sonra önemli bir şişlik ve kızarıklık oluşmaz ve hasta hemen günlük aktivitelerine dönebilir. Dolgu uygulamalarının istenmeyen etkilerinin başında uygulama süresinin beklenenden kısa sürmesi (uygulamanın hatalı yapılması ve/veya uygulanan kişinin metabolizması) gelmektedir. Maddenin yoğunluğunun fazla olmasından ötürü kullanılan iğne çapının büyük olması ve bu nedenle injeksiyonun ağırlı olması genel bir şikayet olup bölgesel uyuşturma ile önlenilebilir bir durumdur. Uygulamanın derin olması injeksiyon bölgesinde geçici morarmalara sebep olabilmektedir. İlk uygulamalarda kullanılan hayvansal kökenli hiyalüronik asitten dolayı allerjiler gelişmiş olup günümüzde bakterilerden elde edilen ürünlerin kullanılmasıyla bu durum engellenmiştir.

Hiyalüronik asit yıkımının en az sentezi kadar önemli olduğu ve metabolizmasındaki bu dengenin fizyolojik fonksiyonlarına önemli katkılarda bulunduğu bildirilmiştir.⁸ Bu yıkımın depolimerizasyon ile gerçekleştiği ve özellikle derinin ultraviyole ışığa karşı kronik maruziyetinin depolimerizasyonu hızlandırdığı bilinmektedir.

İnsanlarda, hiyalüronik asitin dokulardaki yarı ömrünün değişiklikler gösterdiği ve epidermiste bu sürenin 1 gün olmasına rağmen gözün vitröz sıvısında 70 güne kadar uzadığı bilinmektedir.^{9,10}

Hiyalüronik asit yıkımının sonucu oluşan maddeler doku içinde lokal olarak yıkılır veya bu yıkım ürünlerinin atılımı dokundan lenfatik/vasküler dolaşıma salınımı ile gerçekleşir. İnjesiyonlarla yapılan hiyalüronik asit zaman içerisinde vücut tarafından emilerek yavaş yavaş küçülür. Ancak etkinliği 3 aydan başlayıp ortalama 6 ay süreli olup çapraz bağlar ve dekstran gibi moleküllerle dayanma süresi 1-2 yıla kadar uzatılmaktadır. Etkinliği azaldıktan veya kaybolduktan sonra tekrar uygulamalar yapılabilir.

Hiyalüronik asitin kullanıldığı diğer bir dermatolojik alan ise mezolifting uygulamalarıdır. Mezolift yüz, boyun el ve dekolte derisinde erken yaşlanan dokuyu yeniden canlandıran ve tedavi eden, Fransa ve İtalya'da popüler olmuş, denenmiş ve test edilmiş bir metottur. Restylane Vital, Zeatavisc L, Teosyal birer dolgu maddesi değildir, bu ürünler hiyalüronik asit değil sodyum hiyalüronat yapısındadır ve çapraz bağ içermezler. 2-4 mm gibi derinin hemen altına çoklu sayıda injekte edildiğinde, derinin içerisinde ağ oluşturarak deriyi sıkılaştırır, nemli ve taze doğal bir canlılık, daha genç ve sağlıklı bir görünüm verirler. Her uygulama yaklaşık 20-40 dakika arasında tamamlanabilir. Bunların etkileri uzun sürelidir. Tekrarlayan uygulamalar için 4'er hafta aralarla 3-4 kez 1'er enjektör şeklinde yüz, boyun, dekolte bölge ve eller için verilebilir.

Hiyalüronik asit yüksek oranda su çekebilme özelliğinden dolayı yerel tedavilerde nemlendirici olarak da kullanılabilir. Özellikle hümektan grubuna dahil bir nemlendirici olarak kabul edilir. Hümektanlar, stratum korneuma penetre olabilen ve burada yüksek oranda su bağlayabilen, suda çözülebilen maddelerdir. Bu gruba dahil ürünler, son yıllarda kozmetolojide çok amaçlı olarak kullanılmaktadırlar. Yerel olarak kullanıldığında, stratum korneuma su çekip hafif şişmesini sağlayarak, ince kırışıklık giderici etkileri mevcuttur.

Hiyalüronik asit, tüp içinde taşıyıcı (baz) olarak kullanılarak, yerel uygulanan maddelerin buharlaşmasını ve sertleşmesini önleyerek bu ürünlerin raf ömrünü uzatırlar. Özellikle, deri kuruluğu ile seyreden ekzematöz hastalıkların tedavisinde hiyalüronik asit içeren yerel ürünler daha çok tercih edilmeye başlanmıştır. Antiandrojenik aktivitesi olmamasına rağmen, kıl foliküllerinin üzerine direkt etkilidir. Son yıllarda, saç dökülmesi tedavilerinde etkinliği denenmektedir.

Hiyalüronik asit dermatolojik kullanımlarının dışında, ortopedik intraartiküler uygulamaları osteoartrit tedavisinde, lokal yara bakımı dahil olmak üzere bacak ülserleri ve diyabetik yara bakımında, fibromiyalji tedavisinde ve in vitro fertilizasyonda embriyo implantasyonunda kullanılmaktadır. Gözdeki vitreus sıvısı, kollajen fibriller, protein ve % 98.5 oranında hiyalüronik asit içeren saydam bir jeldir. Bu nedenle, kuru göz sendromunda hiyalüronik asit içeren ilaçlar kullanılmaya başlanmıştır.¹¹ Tavuk ve tavuktan elde edilen ürünlere karşı allerjisi olan bireyler, sodyum hiyaluronat preparatlarına muhtemel bir reaksiyon gösterebilirler. Bununla birlikte oftalmik cerrahi işlemler sırasında geniş kullanımı olan sodyum hiyalüronatın böyle bir reaksiyona neden olduğu bildirilmemiştir. Genel olarak, eklem içine madde injeksiyonu prosedürüne bağlı minimal bir risk vardır ve başlıcaları infeksiyon ve kanamadır. İnjesiyonun yapılacağı bölgede önceden mevcut olan deri infeksiyonu veya bilinen sistemik kanama bozuklukları kontrendikasyon oluşturabilir.

Kaynaklar

1. Juhlin L. Hyaluronan in skin. *J Intern Med* 1997; 242: 61-66.
2. Tammi MI, Day AJ, Turley EA. Hyaluronan and homeostasis: a balancing act. *J Biol Chem* 2002; 277: 4581-4584.
3. Banks J, Kreider JW, Bhavanadan VP, Davidson EA. Anionic polysaccharide production and tyrosine activation in cultured human melanoma cells. *Cancer Res* 1976; 36: 424-431.
4. Laurent TC. An early look at macromolecular crowding. *Biophys Chem* 1995; 57: 7-14.
5. Sakai S, Yasuda R, Sayo T, Ishikawa O, Inoue S. Hyaluronan exists in the normal stratum corneum. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 1184-1187.
6. Star RC, Engleberg NC. Role of hyaluronidase in subcutaneous spread and growth of group A streptococcus. *Infect Immunol* 2006; 74: 40-48.
7. Iqbal Z. Determination of molecular weight of hyaluronic acid in bovine vitreous humour and Healon by high performance gel permeation chromatography and its depolymerization with ascorbic acid. *Pharm World Sci* 1997; 19: 246-250.
8. Lebel L. Clearance of hyaluronan from the circulation. *Adv Drug Dev* 1991; 7: 221-235.
9. Tammi R, Saamanen AM, Maibach HI, Tammi M. Degradation of newly synthesized high molecular mass hyaluronan in the epidermal and dermal compartments of human skin in organ culture. *J Invest Dermatol* 1991; 97: 126-130.
10. Fraser JRE, Kimpton WG, Pierscionek BK, Cahill RNP. The kinetics of hyaluronan in normal and acutely inflamed synovial joints-observations with experimental arthritis in sheep. *Semin Arth Rheum* 1993; 22: 9-17.
11. Born T. Hyaluronic acids. *Clin Plast Sur* 2006; 33: 525-538.

YEREL ANTIÖKSİDANLAR

Dilek Bayramgürler

Serbest radikaller, dış yörüngelerinde paylaşılmamış bir elektron taşıyan bileşiklerdir. Kararsız bir yapı gösteren bu tanecikler, etraflarındaki moleküllerle etkileşime girerek onlardan elektron almaya çalışır ve bir an önce kararlı hale ulaşmak isterler. Oksijenle temas halinde olmak serbest radikal oluşumunu da beraberinde getirir.¹ Tüm organlar gibi oksijenle beslenen ve dolayısıyla metabolik olaylar sırasında oluşan serbest radikallere maruz kalan deri aynı zamanda sürekli olarak ultraviyole ışınlarına maruz kalmaktadır. Yapılan in vivo çalışmalarda ultraviyole ışınlarının (özellikle 290–400 nm arası) deride serbest radikal oluşumunun en önemli tetikleyicisi olduğu gösterilmiştir.² Serbest radikaller ayrıca hava kirliliği, sigara, alkol, egzersiz, inflamasyon, bazı ilaçlar ve demir gibi ağır metallere maruziyet sonucu da oluşabilmektedir.³ Serbest radikaller kısa ömürlü bileşikler olmalarına rağmen reaktif yapıları nedeniyle başta lipidler, DNA ve proteinler olmak üzere tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilme ve onlara zarar verme özelliğindedirler.^{1,4} Bu nedenle de deri yaşlanması, deri kanserleri ve bazı deri hastalıklarının ortaya çıkışında önemli bir etken oldukları kabul edilmektedir.⁴

Sağlıklı deri serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı koruyucu olan ve antioksidanlar olarak bilinen endojen savunma mekanizmaları geliştirmiştir. Bunlar süperoksit dismutaz, katalaz, alfa tokoferol (vitamin E), askorbik asit (vitamin C), ubikinon ve glutatyon gibi deride doğal olarak bulunan bileşiklerdir. Ultraviyole ışınlarına uzun süreli temas gibi serbest radikal oluşumunun arttığı ve kutanöz antioksidan kapasitenin yetersiz kaldığı durumlarda oksidatif hasar meydana gelmektedir. Ayrıca, bu antioksidan savunma mekanizmalarının birçoğu ultraviyole ile baskılanmakta ve bu durum sonuçta erken deri yaşlanması, immüsupresyon ve deri kanserlerine yol açabilmektedir.^{3,4}

Son yıllarda serbest radikallere bağlı gelişen hasarın önlenmesi veya azaltılması amacıyla topikal yolla uygulanan antioksidanların kullanımı gündeme gelmiştir.³⁻⁵ Bu ürünlerin sadece Amerika'da yıllık satışları 2 milyar doların üzerindedir.⁶ Bu gelişmelere paralel olarak, literatürde bu amaçlarla deri bakım ürünlerinin içerisine eklenmiş olan vitamin ve antioksidan maddelerle ilgili çalışmaların sayısı da son yıllarda oldukça artış göstermiştir.⁵ Kozmetik sanayinde en sık kullanılan antioksidan ajanlar vitamin E, vitamin C, glutatyon, lipoik asit ve koenzim Q10'dur. Ayrıca yeşil çay ekstraktları, melatonin ve karotenoid ailesinden olan likopen kullanıma girmiş olan yeni topikal antioksidan özelliği bulunan ajanlardır.^{2,3} Bu maddelerin etkinliklerini gösteren çalışmaların büyük çoğunluğu, hayvan veya insan hücrelerinin kullanıldığı laboratuvar ortamlarında deneysel şartlarda gerçekleştirilmiş olup bu ürünlerin klinik etkinlikleri hakkındaki çalışmaların sayısı ise azdır.²

Topikal uygulanan bu ajanlarla ilgili bilgileri değerlendirirken dikkat edilmesi gereken bir başka önemli nokta da; bu ajanların deriden emilimleri ve klinik etkinliklerinin birbirleriyle ilişkili ancak birbirlerinden bağımsız faktörler olduğudur. Yapılan çalışmalarda topikal emilimi deriden oldukça iyi olan bir antioksidanın emilim sonrası deride aktif forma dönüşemediği için etkisiz olabileceği gösterilmiştir.⁶ Biz dermatologlara düşen görev ise tüm bu verileri dikkatli bir şekilde değerlendirerek hastalarımıza konuyla ilgili doğru önerilerde bulunmaktır.⁵

Vitamin E

Doku ve plazmada bulunan major endojen, lipofilik antioksidan olan vitamin E üzerinde en çok çalışılmış topikal antioksidanlardan birisidir.⁶ Lipofilik özelliği dolayısıyla yağda çözünen bir antioksidan olan vitamin E'nin başlıca etkisi hücre membranlarını serbest radikallere bağlı lipid peroksidasyonundan korumaktır.^{3,4,6,7} Vitamin E terimi gerçekte vitamin E aktivitesi gösteren 8 farklı molekül tanımlamak için kullanılmaktadır. Bunların içerisinde insanda doğal olarak, en yüksek konsantrasyonda bulunan ve en aktif form α -tokoferoldür.^{3,7,8} Vitamin E'nin sentetik izomerleri genellikle esterifiye (asetat ve suksinat) edilmiş halde bulunmaktadır.⁹ Kozmetik alanında en sık kullanılan vitamin E formları α -tokoferol ve α -tokoferol asetatıdır.⁶ α -tokoferol asetat, α -tokoferol'e göre daha stabil olduğu için kozmetik ürünlerde sık kullanılmaktadır.^{7,9} Bu ajanın deriden penetre olup emildikten sonra biyolojik olarak aktif formu olan α -tokoferole dönüşmesi için hidrolize olması gerekir. Ancak bu dönüşümün deride ne derecede gerçekleştiği tartışmalıdır.⁷ Farelerde yapılan bir çalışmada, α -tokoferol asetatın α -tokoferole dönüşümünün epiderminin çekirdekli hücrelerinde %5, stratum korneum düzeyinde ise %1'den daha az oranda gerçekleştiği gösterilmiş, ancak bu düzeylerin bu hayvan modelinde foto korunmada yeterli olabileceği ileri sürülmüştür.¹⁰ Buna karşılık daha sonra insanlarda yapılan, α -tokoferol ve α -tokoferol asetatın plazma ve deri konsantrasyonlarının yüksek performanslı sıvı kromatografik yöntemle ölçülerek değerlendirildiği bir çalışmada ise topikal α -tokoferol asetatın, α -tokoferole dönüşümünün gerçekleşmediği bildirilmiştir.¹¹ Bu nedenle deri yüzey lipidlerinin korunmasında α -tokoferolün, α -tokoferol asetata göre daha başarılı olduğu düşünülmektedir.⁷

Topikal vitamin E'nin fotoyaşlanmaya karşı koruyuculuğunun değerlendirildiği çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Değişik araştırmacılar tarafından hayvanlar üzerinde yapılan değişik çalışmalarda; ultraviyole maruziyeti öncesi topikal vitamin E kullanımının eritem, ödem, güneş yanığı hücresi oluşumu, lipid peroksidasyonu ve immüsupresyon gibi ultraviyoleye bağlı akut deri reaksiyonlarını anlamlı olarak baskıladığı gösterilmiştir. Ayrıca yine hayvan çalışmalarında topikal vitamin E preparatlarının deri kırışıklıkları ve deri tümör insidansı gibi kronik deri reaksiyonları üzerinde de koruyucu etki sağladığı gösterilmiştir.^{7,9} Bu konuyla ilgili insanlarda yapılan çalışmalarda ise; bir çalışmada topikal α -tokoferol ve α -tokoferol asetatın ultraviyole maruziyetinden sonra kullanımının koruyucu olmadığı gösterilmişken, bir diğerinde ultraviyole ışınlamasından 30 dakika önce topikal uygulanan α -tokoferolün fotokoruyucu (eritem oluşumu ve dermal kan akımı değerlendirilerek) etki gösterdiği bildirilmiştir.^{12,13}

İnsanlarda yüzün yarısına %5 topikal vitamin E diğer yarısına plasebo kullanılarak yapılan klinik bir çalışmada; vitamin E'nin derinin pürüzsüzlüğü, yüz çizgilerinin uzunluğu ve derinliğini azaltmada plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir.¹⁴

Yapılan az sayıdaki çalışmada topikal vitamin E'nin dermise de anlamlı derecede penetre olduğu gösterilmiş ve bu nedenle dermal yapıların güneş hasarından korunmasında da önemli olabileceği düşünülmüştür.^{7,15}

Vitamin E yanık, cerrahi sikatris ve daha birçok yaranın tedavisinde sıkça önerilen bir ajan olmasına rağmen bu konuyla ilgili yapılmış araştırma sayısı çok azdır. Baumann ve arkadaşlarının topikal vitamin E'nin cerrahi sikatrisler üzerindeki kozmetik etkilerini değerlendirmek amacıyla 15 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarında 12. haftanın sonunda topikal vitamin E'nin plaseboya bir üstünlüğü olmadığı ve hatta 5 hastada tedavi kesilmesini gerektirecek şiddette kontakt dermatit geliştiği bildirilmiştir. Yazarlar bu nedenlerle cerrahi yaralar üzerinde topikal vitamin E kullanımının önerilmemesi gerektiğini vurgulamışlardır.¹⁶

Topikal vitamin E formlarından α -tokoferol ve α -tokoferol asetat yan etkileri çok düşük olan, güvenli kabul edilen preparatlardır. Literatürde doğal vitamin E ile bildirilen herhangi bir yan etki yokken sentetik formların topikal uygulamasına bağlı lokal ve generalize allerjik kontak dermatit, kontakt ürtiker ve eritema multiforme gibi yan etkiler bildirilmiştir.^{7,9} İsviçre'de 1992 yılında α -tokoferol linoleata bağlı yaklaşık 1000 allerjik ve papüler kontak dermatit olgusu bildirilmiştir. Bu olgularda α -tokoferol linoleatın hızla okside olduğu ve oluşan ikincil ve üçüncül ürünlerin iritasyona yol açtığı veya haptent vazifesi yaparak dermatite yol açtığı düşünülmüştür.¹⁷ Buna karşılık bazı hayvan çalışmalarında topikal E vitamininin allerjik ve iritan kontak dermatiti baskılayabildiği gösterilmiştir.¹⁸

Vitamin C

Vitamin C insanda en yüksek konsantrasyonda bulunan, suda çözünen bu nedenle de sıvı kompartmanlarda etkili, yaşamın devamı için kesin gerekli olan bir antioksidandır.^{5,9,19} Vitamin C insanlarda sentezlenemeyen bir vitamin olduğu için diyetle alımı çok önemlidir.^{5,19} Ancak vitamin C'nin oral alımının deri konsantrasyonu üzerindeki etkisi çok azdır. Bu nedenle topikal kullanımın derideki konsantrasyonunu arttırmak için önemli bir yol olduğu düşünülmüştür.^{3,19}

Vitamin C'nin fotoprotektif etkisi olduğuna dair birçok kanıt bulunmaktadır.¹⁹ Hayvan çalışmalarında ultraviyole maruziyetinin derideki vitamin C düzeylerinde belirgin azalmaya yol açtığı gösterilmiştir.^{20,21} Yine bu çalışmalarda güneş maruziyeti öncesi uygulanan vitamin C'nin ultraviyole A ve ultraviyole B'ye bağlı güneş yanığı hücrelerinin oluşumunu azalttığı gösterilmiş ve topikal vitamin C takviyesinin serbest radikallerden deriyi koruyabileceği ileri sürülmüştür.²⁰ İnsanlarda yapılan bir çalışmada ultraviyole maruziyetinden 30 dakika önce kullanılan vitamin C'nin fotoprotektif etki göstermesine rağmen güneş maruziyeti sonrası kullanılan vitamin C'nin fotoprotektif bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.^{12,13}

Vitamin C'nin bir başka önemli etkisi de kollajen sentezinde görevli iki önemli enzimin kofaktörü olması ve dolayısıyla kollajen sentezini uyarmasıdır. Deri fibroblast kültürlerinde tip I ve tip III prokollajen mRNA düzeylerini arttırdığı, metalloproteinaz enzimini inhibe ederek dermal kollajen yıkımını azalttığı ve aynı zamanda elastin biyosentezini inhibe ettiği gösterilmiştir.²²⁻²⁴ Tip I ve tip III prokollajen mRNA düzeyleri üzerindeki olumlu etkisi postmenapozal dönemdeki kadınlarda yapılan bir insan çalışmasında da desteklenmiştir.²⁵

Vitamin C'nin direkt antiinflamatuvar etkisi de bulunmaktadır.^{5,9} Lazer cerrahisi sonrası uygulanan akuöz formdaki topikal vitamin C'nin işlem sonrası 3-4 ay süren eritemin şiddetinde azalmaya ve süresinde kıalmaya yol açtığı gösterilmiştir.²⁶

Vitamin C'nin ayrıca tirozinazı inhibe ettiği ve α -tokoferol'ün oksidize formlarının yeniden oluşumunda önemli rol oynadığı bildirilmiştir.^{6,9,19,27}

Kozmetiklerin içerisinde en sık kullanılan vitamin C formları L-askorbik asit, askorbil palmitat ve magnezyum askorbil fosfattır ve vitamin C'nin deriden emilimi ve aktivitesinde formülasyonunun önemi çok büyüktür.^{5,6,9} L-askorbik asit metabolik olarak aktif form olmasına rağmen oldukça kararsız bir moleküldür, diğer bir deyişle stabil değildir ve hızla hidrolize olur. L-askorbik asidin stabil olabilmesi için düşük pH'larda (pH: 3.5 veya daha düşük) formüle edilmesi gerekmektedir.^{5,9,19} Topikal formülasyonlarda sarı renk değişikliği ürünün oksidasyonuna bağlı gelişmektedir.¹⁹ Askorbil palmitat ve magnezyum askorbil fosfat ise daha kararlı moleküllerdir, ancak bu moleküllerin deriden emilimleri ve metabolizasyonları ile ilgili noktalar daha yeterince ortaya konmamış, bu nedenle de klinik aktiviteleri çok iyi bilinmeyen moleküllerdir.^{6,9}

Vitamin C ile insanlarda yapılan az sayıda klinik çalışma da bulunmaktadır. Traikovich yaşları 36 ile 72 arasında değişen 19 hasta üzerinde gerçekleştirdiği randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmasında yüzün bir yarısına 3 ay boyunca sürülen %10'luk askorbik asitin plaseboya göre ince kırışıklıklar, pürüzsüzlük, deri sarkması, elastikiyet ve deri tonusu üzerinde plaseboya göre anlamlı bir üstünlük sağladığını göstermiştir.²⁸ Benzer şekilde Humbert ve arkadaşları çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarında 6 ay boyunca kullanılan %5'lik topikal askorbik asidin klinik olarak deri kırışıklıklarında belirgin düzelmeye, histopatolojik olarak da elastik liflerde iyileşmeye yol açtığını göstermişlerdir.²⁹ Bir başka klinik çalışmada %10'luk L-askorbik asidin baz krem ile karşılaştırıldığında; 4., 8. ve 12. aylarda yapılan klinik değerlendirmelerde fotoyaşlanma skorunda anlamlı azalmaya, histopatolojik olarak da kollajen miktarında anlamlı artışa yol açtığı bildirilmiştir.³⁰ Kameyama ve arkadaşları ise magnezyum askorbil fosfatın 34 hastanın 19'unda melazma ve lentigolarda belirgin renk açılmasına yol açtığını göstermişlerdir.²⁷

Özetle; günümüz itibarıyla vitamin C kozmetoloji açısından ümit verici bir ajan gibi görünse de en uygun konsantrasyon ve formülasyonlarının belirlenmesi ve deri yaşlanmasındaki rolünün netleşmesi için geniş serilli insan çalışmalarına gerek duyulmaktadır.^{6,19}

Koenzim Q10 (Ubikinon)

Koenzim Q10 deri de dahil olmak üzere tüm vücut dokularında bulunan yağda çözünen, mitokondriyal membranların korunmasında önemli rol oynayan, endojen bir antioksidandır.^{5,6,31} Koenzim Q10'un sentetik derivativesi olan idebenon ise çözünürlüğü daha yüksek olan bir ajandır.³¹

Koenzim Q10 gıda alımı ile temin edilebilecek doğal bir maddedir. Balık ve kabuklu deniz hayvanları koenzim Q10 açısından zengin besin kaynaklarıdır.³ Çeşitli çalışmalarda ilerleyen yaş ile koenzim Q10 düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir.⁶ Ayrıca diğer doğal antioksidanlar gibi ultraviyole maruziyeti ile de derideki konsantrasyonu azalmaktadır.⁵

Koenzim Q10; vitamin C, vitamin E ve glutatyon ile karşılaştırıldığında, ultraviyole maruziyeti sonrası epidermis ve dermiste konsantrasyonu azalan ilk antioksidandır.³² Topikal koenzim Q10 kullanımının bu antioksidanı stabilize etmesi veya deride azalan miktarını arttırması ihtimali kozmetik ürünlerde kullanımını gündeme getirmiştir.⁶ Hope ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada koenzim Q10'un derinin canlı tabakalarına penetre olduğu, oksidatif DNA hasarını engellediği ve kollajenaz aktivitesini baskıladığı gösterilmiştir.³³

Son yıllarda yapılan bir başka çalışmada da koenzim Q10'un dermal fibroblastlarda ultraviyole ile indüklenen prostoglandin E2, interlökin-1, interlökin-6 ve matriks metalloproteinaz-1'in üretimini baskılayarak antiinflamatuvar bir etki gösterdiği bildirilmiştir.³⁴ Ayrıca 20 yaşlı gönüllü üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, göz çevresine sürülen koenzim Q10'un plaseboyla karşılaştırıldığında kırışıklıklarda %27 oranında bir azalmaya yol açtığı bildirilmiştir.⁶ İnsanlarda idebenon kullanımı ile global fotoyaşlanma skorunda (kuruluk, deri hidrasyonu ve ince çizgilerin değerlendirilmesi ile hesaplanan) %33'lük düzelmeye sağlandığı gösterilmiştir.³⁵

Yakın tarihli bir başka çalışmada ise koenzim Q10, idebenon, kinetin ve vitamin C, vitamin E ve ferulik asit kombinasyonunun fotoprotektif etkileri karşılaştırılmıştır. Buna göre vitamin C, vitamin E ve ferulik asit kombinasyonunun ultraviyoleye bağlı eritem ve güneş yanığı hücrelerinin oluşumunu diğer ajanlara göre anlamlı olarak baskıladığı ortaya konmuştur.³¹

Topikal koenzim Q10 ve idebenon kullanımına bağlı literatürde bildirilmiş tek yan etki kontakt dermatittir.³⁶

Lipoik Asit

Lipoik asit deri yaşlanmasının önlenmesi ve tedavisinde önerilen, hem suda hem de yağda çözünen tek antioksidandır. Lipoik asidin türevi olan dihidrolipoik asit ise lipoik asitten daha güçlü bir antioksidan olmasına karşın kararsız bir yapıya sahip olduğu için topikal uygulama sonrası hızla okside olur. Lipoik asit stabildir, deriden emilir ve sonrasında hızla dihidrolipoik aside dönüştüğü için oldukça popülerdir. Ayrıca glikolik aside benzer şekilde derinin yüzeysel tabakasını kimyasal olarak soyucu ve yeni bir yüzey yapıcı olarak kullanıldığı için diğer antioksidanlardan biraz farklıdır.³ Lipoik asidin bir başka etkisi de vitamin C ve vitamin E replasmanına yardımcı olmasıdır.³⁷

İnsanlarda gerçekleştirilen kontrolsüz bir çalışmada 12 haftalık %5 lipoik asit uygulamasının üst dudaktaki çizgilerin derinliğinde %50 azalmaya, göz çevresindeki kırışıklıklarda da belirgin düzelmeye yol açtığı bildirilmiştir. Beitner yaş ortalamaları 54.4 olan 33 kadın olguda %5'lik topikal lipoik asidin klinik etkinliğini randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmasında değerlendirmiştir. Bu amaçla olguların yüzlerinin yarısına 12 hafta süreyle günde 2 kez lipoik asit sürülürken diğer yarısına plasebo kullanılmış, 12. haftanın sonunda yapılan klinik, fotografik ve lazer profilometrik analizlerin sonuçlarına göre %5'lik lipoik asidin fotoyaşlanma bulguları üzerinde plaseboya anlamlı üstünlük gösterdiği bildirilmiştir.³⁷

Glutatyon

Glutamik asit, sistein ve glisin gibi amino asitlerden sentezlenen glutatyon suda çözünen bir antioksidandır. Oral kullanımı sonrası emilimi çok zayıftır.³ Topikal glutatyonun deride antioksidan etkinliğinin araştırıldığı çalışma sayısı çok sınırlıdır. Kang ve arkadaşları topikal glutatyonun kollajenazı inhibe ederek fotoyaşlanma tedavisinde etkili olabileceğini ancak ultraviyoleye bağlı eritem üzerinde bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir.³⁸

Diğer Antioksidanlar

Siyah ve Yeşil Çay

Polifenolik içerikleri dolayısıyla önemli antioksidan ve antiinflamatuvar etkiye sahip olan maddelerdir. Yeşil çay üretimi sırasında siyah çaya göre çok az miktarda ısıya maruz bırakılarak elde edildiği için antioksidan aktivitesi daha yüksektir. Birçok hayvan çalışmasında topikal yolla uygulanan yeşil çay polifenollerinin deride ultraviyole ve kimyasal karsinojenler ile indüklenen tümör oluşumunu inhibe edici etkisi olduğu gösterilmiştir.³⁹ Hayvanlarda yapılan bir başka çalışmada da yeşil çayın fotoyaşlanmada koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir.⁴⁰

Yapılan diğer çalışmalarda yeşil çay polifenollerinin siklooksijenaz, lipooksijenaz inhibisyonu ve interlökin-1, interlökin-8, interlökin-10 ve interlökin-12 inhibisyonu yoluyla antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu; filagrin, keratin, involucrin ve transglutaminaz indüksiyonuyla keratinosit farklılaşması ve yara iyileşmesi üzerinde olumlu etki gösterdiği ve radyasyonla indüklenen apoptozisi inhibe ederek kıl folikülünü radyasyondan koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.³⁹

Yeşil çay ile insanlarda yapılan çalışmalarının hayvan çalışmaları ile karşılaştırıldığında oldukça az sayıda olduğu görülmektedir. İnsanlarda topikal uygulanan yeşil çayın akut ultraviyole hasarı üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği histopatolojik bir çalışmada; ultraviyole temasından 30 dakika önce uygulanan yeşil çayın klinik olarak ultraviyoleye bağlı eritemi baskıladığı, histopatolojik olarak güneş yanığı hücre oluşumunu azalttığı ve epidermal Langerhans hücrelerini ultraviyole hasarından koruduğu gösterilmiştir. Buna göre yazarlar yeşil çayın insanların güneşten korunmasında önemli doğal bir ajan olduğunu bildirmişlerdir.⁴⁰ Ultraviyole B maruziyeti öncesi

topikal olarak kullanılan yeşil çayın deride ultraviyoleye bağlı eritem ve lökosit infiltrasyonunu azalttığı gösterilmiştir.⁴¹

Günümüzdeki kanıtlar yeşil çayın antioksidan, antiinflamatuvar ve yaşlanmadan koruyucu etkileri olduğunu desteklemesine rağmen aktif madde hızla okside olduğu için topikal uygulamada kullanımı şu an için pratik değildir.³⁹

Üzüm Çekirdeği Ekstreleri

Prosiyanidin olarak isimlendirilen yeşil çaydakine benzer polifenoller içerirler. Prosiyanidinlerin antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerinin ve yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir, ancak literatürde topikal kullanımlarıyla ilgili çalışma bulunmamaktadır.^{6,42}

Melatonin

Pineal bezden salgılanan antioksidan, antiinflamatuvar ve bağışıklık sistemini güçlendirici etkisi olan bir nörohormondur.^{3,43} Yapılan çalışmalarda ultraviyoleye bağlı süperoksit ve hidroksil radikallerini inhibe ettiği gösterilmiştir.² Topikal uygulamayla ilgili çalışmalarda ultraviyole öncesi vitamin E ve vitamin C ile kombine kullanılan melatoninin fotokoruyuculuk etkisinin her iki vitaminin tek başına kullanımından daha etkili olduğu buna karşılık ultraviyole maruziyeti sonrası kullanılan benzer ürünlerin koruyuculuğunun olmadığı gösterilmiştir.^{13,14} Howel ve arkadaşları ise tek başına melatonin kullanımının minimal eritem dozu üzerinde bir etkisinin olmadığını ve ultraviyoleye bağlı immünsupresyonu baskılamadığını bildirmişlerdir.⁴⁴

Sonuç

Topikal antioksidanlar kozmetik reklamlarda ve kadın magazin dergilerinde sıkça yer almakla birlikte, bu ajanların foto yaşlanma üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği çalışmaların çoğunluğu in vitro çalışmalar, hayvan çalışmaları veya küçük ölçekli insan çalışmalarıdır; konuyla ilgili geniş ölçekli, kontrollü klinik çalışmalar ise yoktur. Topikal antioksidanların kırışlılıkların önlenmesinde etkisi açıklanabilir olmakla beraber mevcut kırışlılıkların tedavisindeki rolleri açık değildir.³ Antioksidan etkileri ortaya konulan bu ajanların, bu etkilerinin objektif klinik düzelmeye yol açıp açamadıkları ise henüz net olarak ortaya konulamamıştır.⁶

Konuyla ilgili bir başka önemli nokta ise birçok biyokimyasal sistemde feedback mekanizmalarının devreye girmesidir. Bir başka deyişle bir maddenin ortamda sürekli var olması tedavinin uzun süreli yararlı etkilerini ortadan kaldıracaktır. Buna göre topikal antioksidanların uzun süreli kullanımlarının sonuçları tahmin edildiği gibi olmayabilir. Bu ajanlardan sağlanacak maksimum yararın elde edilmesi için gereken süreler net değildir ve üzerinde çalışılması gerekmektedir.³⁷

Kaynaklar

1. Vural P, Uysal M, Öner P. Biyolojik ve patolojik transformasyonlar. Biyokimya'da. Eds. Gürdöl F, Ademoğlu E. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2005; 829- 835.
2. Andreassi M, Andreassi L. Antioxidants in dermocosmetology: from the laboratory to clinical application. J Cosmet Dermatol 2004; 2: 153-160.
3. Baumann L (Çeviri: Eken A). Kozmetik Dermatoloji'de. 1. Baskı. Ankara, Türkiye Klinikleri, 2003; 105-116.
4. Zhai H, Choi MJ, Arens-Corell M ve ark. A rapid, accurate, and facile method to quantify the antioxidative capacity of topical formulations. Skin Research Technol 2003; 9: 254-256.
5. Lupo MP. Antioxidant and vitamins in cosmetics. Clin Dermatol 2001; 19: 467-473.
6. Chiu A, Kimball AB. Topical vitamins, minerals and botanical ingredients as modulators of environmental and chronological skin damage. Br J Dermatol 2003; 149: 681-691.

7. Thiele JJ, Hsieh SN, Ekanayake-Mudiyanse S. Vitamin E: critical review of its current use in cosmetic and clinical dermatology. *Dermatol Surg* 2005; 31: 805-813.
8. Wolf R, Wolf D, Ruocco V. Vitamin E: the radical protector. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 10: 103-117.
9. Burke KE. Photodamage of the skin: protection and reversal with topical antioxidants. *J Cosmet Dermatol* 2004; 3: 149-155.
10. Beijersbergen van Henegouwen GM, Junginger HE, de Vries H. Hydrolysis of RRR- α -tocopheryl acetate (vitamin E acetate) in the skin and its UV protecting activity (an in vivo study with the rat). *J Photochem Photobiol B* 1995; 29: 45-51.
11. Alberts DS, Goldman R, Xu MJ ve ark. Disposition and metabolism of topically administered α -tocopherol acetate: a common ingredient of commercially available sunscreen and cosmetics. *Nutr Cancer* 1996; 26: 193-201.
12. Dreher F, Denig N, Gabard B ve ark. Effect of topical antioxidants on UV-induced erythema formation when administered after exposure. *Dermatology* 1999; 198: 52-55.
13. Dreher F, Gabard B, Schwindt DA ve ark. Topical melatonin in combination with vitamins E and C protects skin from ultraviolet-induced erythema: a human study in vivo. *Br J Dermatol* 1998; 139: 332-339.
14. Mayer P. The effects of vitamin E on the skin. *Cosmet Toiletries* 1993; 108: 99-109.
15. Chung JH, Seo JY, Lee MK ve ark. Ultraviolet modulation of human macrophage metalloelastase in human skin in vivo. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 507-512.
16. Baumann LS, Spencer J. The effects of topical vitamin E on the cosmetic appearance of scars. *Dermatol Surg* 1999; 25: 311-315.
17. Perrenoud D, Homberger HP, Auderset PC. An epidemic outbreak of papular and follicular contact dermatitis to tocopheryl linoleate in cosmetics. *Dermatology* 1994; 189: 225-233.
18. Kuriyama K, Shimizu T, Horiguchi T. Vitamin E ointment at high dose levels suppresses contact dermatitis in rats by stabilizing keratinocytes. *Inflamm Res* 2002; 51: 483-489.
19. Farris PK. Topical vitamin C: a useful agent for treating photoaging and other dermatologic conditions. *Dermatol Surg* 2005; 31: 814-818.
20. Darr D, Combs S, Dunston S ve ark. Topical vitamin C protects porcine skin from ultraviolet radiation-induced damage. *Br J Dermatol* 1992; 127: 247-253.
21. Shindo Y, Witt E, Han D ve ark. Dose-response effects of acute ultraviolet irradiation on antioxidants and molecular markers of oxidation in murine epidermis and dermis. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 470-475.
22. Geesin JC, Darr D, Kaufman R ve ark. Ascorbic acid specifically increases type I and type III procollagen messenger RNA levels in human skin fibroblasts. *J Invest Dermatol* 1998; 90: 420-424.
23. Millis AJ, Hoyle M, McCue HM ve ark. Differential expression of metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase genes in aged human fibroblasts. *Exp Cell Res* 1992; 201: 373-379.
24. Davidson JM, Luvall PA, Zoia O ve ark. Ascorbate differentially regulates elastin and collagen biosynthesis in vascular smooth muscle cells and skin fibroblasts by pretranslational mechanisms. *J Biol Chem* 1997; 272: 345-352.
25. Nusgens BV, Humbert P, Rougier A ve ark. Topically applied vitamin C enhances the mRNA level of collagen I and III, their processing enzymes and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase I in the human dermis. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 853 - 859.
26. Alster TS, West TB. Effect of topical vitamin C on postoperative carbon dioxide laser resurfacing erythema. *Dermatol Surg* 1998; 24: 331-334.
27. Kameyama K, Saka C, Kondoh S ve ark. Inhibitory effect of magnesium L-ascorbyl-2-phosphate (VC-PMG) on melanogenesis in vitro and in vivo. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 29-33.
28. Traikovich SS. Use of topical ascorbic acid and its effects on photodamaged skin topography. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 1091-1098.
29. Humbert PC, Haftek M, Creidi P ve ark. Topical ascorbic acid on photodamaged skin. Clinical topographical and ultrastructural evaluation: double-blind study vs. placebo. *Exp Dermatol* 2003; 12: 237-244.
30. Fitzpatrick RE, Rotsan EE. Double-blind half face study comparing topical vitamin C and vehicle for rejuvenation of photodamage. *Dermatol Surg* 2002; 28: 231-236.
31. Tournas JA, Lin F-H, Burch JA ve ark. Ubiquinone, idebenone and kinetin provide ineffective photoprotection to skin when compared to a topical antioxidant combination of vitamins C and E with ferulic Acid. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1185-1187.
32. Baumann L. How to prevent photoaging. *J Invest Dermatol* 2005; 125: xii - xiii.
33. Hoppe U, Bergemann J, Diembeck W et al. Coenzyme Q10, a cutaneous antioxidant and energizer. *Biofactors* 1999; 9: 371-378.
34. Fuller B, Smith D, Howerton A ve ark. Anti-inflammatory effects of CoQ10 and colorless carotenoids. *J Cosmet Dermatol* 2006; 5: 30-38.
35. McDaniel D, Neudecker B, Dinardo J et al. Clinical efficacy assessment in photodamaged skin of 0.5% and 1.0% idebenone. *J Cosmet Dermatol* 2005; 4: 167-173.

36. Sasseville D, Moreau L, Al-Sowaidi M. Allergic contact dermatitis to idebenone used as an antioxidant in an anti-wrinkle cream. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 117-118.
37. Beitner H. Randomized, placebo-controlled, double blind study on the clinical efficacy of a cream containing 5% 7-lipoic acid related to photoaging of facial skin. *Br J Dermatol* 2003; 149: 841-849.
38. Kang S, Chung JH, Lee Jh ve ark. Topical N-acetyl cystein and genistein prevent ultraviolet-light-induced signaling that leads to photoaging in human skin in vivo. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 835- 841.
39. Hsu S. Gren tea and skin. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 1049-1059.
40. Kim J, Hwang JS, Cho YK ve ark. Protective effects of (-)-epigallocatechin -3- gallate on UVA- and UVB-Induced skin damage. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001; 14: 11-19.
41. Elmetts CA, Singh D, Tubesing K ve ark. Cutaneous photoprotection from ultraviolet injury by gren tea polyphenols. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 425-432.
42. Katiyar SK, Matsui MS, Elmetts CA, Mukhtar H. Polyphenolic antioxidant (-)-epigallocatechin-3-gallate from green tea reduces UVB-induced inflammatory responses and infiltration of leukocytes in human skin. *Photochem Photobiol* 1999; 69: 148-153.
43. Bagchi D, Bagchi M, Stohs SJ ve ark. Free radicals and grape seed proanthocyanidin extract: importance in human health and disease prevention. *Toxicology* 2000; 148: 187-197.
44. Howes RA, Halliday GM, Damian DL. Effect of topical melatonin on ultraviolet radiation-induced suppression of Mantoux reaction in humans. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006; 22: 267-269.

DERMATOLOJİK TEDAVİLERDE TEKNOLOJİ VE ALET SEÇİMİ: ULTRAVİYOLE B

Şebnem Özkan

Geçtiğimiz yüzyılda dermatolojik tedavide önemli bir yer kaplamaya başlayan fototerapi, aslında güneşin sağlıklı bağdaştırılmasıyla birlikte, neredeyse insanlığın varoluşu kadar gerilere dayanmaktadır diyebiliriz. 1903'de Niels Filsen'e Nobel ödülünü kazandıran, deri hastalıklarında tedavi amaçlı ilk ultraviyole uygulamasından sonra, biyomedikal araştırmalarla birlikte ortaya konan teknolojik gelişmelerin yanı sıra, görünür ışık ve ultraviyole radyasyonunun deriye ve dermatozlara etkilerinin belirlenmesi, karşımıza giderek artan bir endikasyon listesi ve oldukça geniş bir yelpaze içinde cihaz çeşitliliği sergilemektedir. Bu tabloda hangi dermatozlarda hangi dalga boyunun daha etkin olduğunu bilmek kadar, hedeflenen dalga boyunu sağlayan alet profili içinde hangisinin daha etkili, daha güvenli ve daha konforlu biçimde uygulama olanağını sunduğunu görebilmek gerekir. Ayrıca mümkün olduğunca endikasyon profili en geniş olan, birden fazla amaca hizmet edecek en uygun fototerapi ünitesini seçebilmek bazı durumlarda önem taşımaktadır.

Ultraviyole (UV) ışınlarının dermatolojide kullanıma girmesinden sonra, psoriasisın fototerapisinde geleneksel olarak yapay floresan lambaların yaydığı geniş bant UVB ışınları kullanılmıştır. Yirminci yüzyılın ortalarında, UVB ve kömür katranının kombine kullanımıyla "Goekerman Yöntemi", ardından kısa süreli antralin uygulamasıyla kombine edilen UVB, "Ingram Yöntemi" adıyla geliştirilerek kullanım alanı bulmuştur. Yirminci yüzyılın ikinci yarısından sonra ise foton absorbe eden kimyasalların devreye konması gündeme gelmiş, oldukça etkin olduğu görülerek çalışmalar sürdürülmüş ve PUVA'daki gelişmeler yüzyılın son çeyreğine damgayı vurmuştur.¹

Ultraviyole ışınları; endojen kromoforlar tarafından emilir. UVB için en iyi bilinen kromofor nükleer DNA'dır. Nükleotidlerin ultraviyoleyi absorbe etmesi, DNA fotoürün formasyonuna (esas olarak pirimidin dimerleri) neden olur. Birçok biyolojik olay bu fotoürünlerle ilişkilidir. UVB ışınlarının DNA sentezinde azalmaya neden olmaları, psoriasisde artmış bulunan DNA sentezi için önemli bir fren mekanizması anlamı taşır. Tümör supresör gen p53 yapımı upregüle olarak, psoriatik epidermin keratinositlerinde kısalmış hücre siklusu uzar. Hücre siklusunda UVB'nin etkileri apoptoz (UVB'den sonra oluşan güneş yanığı hücreleri) ve deri kanseri gelişimi için de önemlidir.² Apoptoza etkiler tüm ultraviyole kaynaklarında benzer şekilde doz ve süreyle ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır.³ Ayrıca UV prostoglandin salınımını arttırırken sitokin sekresyon ve ekspresyonunu da değiştirir; keratinositler IL-1, IL-6, prostoglandin E2, tümör nekrozis faktör alfa gibi birçok mediyatör salar. Bunların T lenfositleri ve Langerhans hücreleri üzerine olan etkileriyle de kutanöz immün yanıt değişir. Böylece Langerhans hücrelerinin antijen sunum fonksiyonu değişir. Sonuçta immünsupresif etkiyle birlikte, UV kontakt alerjii ve gecikmiş tipte hipersensitiviteyi de baskılar. Elbette tüm bu mekanizmalar hem tedavi edici etkilerin hem de yan etkilerin oluşumunda rol oynayacaktır.²

Ultraviyole Radyasyon Kaynakları

1. Termal radyatörler
 - Güneş ışınları
 - Akkor lambalar
 - Halojen lambalar
2. Gaz/ buhar çıkışlı/ boşalan lambalar
 - Düşük basınçlı
 - Yüksek basınçlı
 - Çok yüksek basınçlı
3. Floresan Lambalar
 - Uzun
 - Özgün şekilli olmak üzere sınıflandırılmaktadır.

Fototerapi ünitelerinde genellikle ışık kaynağı olarak en ekonomik olan floresan lambalar kullanılmaktadır. Floresan lambalar düşük basınçlı civa kaynaklarıdır ve çeşitli spektrumlarda ışık yayacak şekilde geliştirilmişlerdir.⁴

UVB ışınları; 280–315 nm dalga boyu arasındaki ultraviyole ışınlarıdır. Klinik olarak geniş bant UVB (GB-UVB) 280–320 nm, dar bant UVB (DB-UVB) ise 311–312 nm arasındaki ışınlarıdır.³

Psoriasis

GB-UVB bir süre rutin olarak kullanılmış, ardından 1976'da Fisher, psoriasis tedavisinde 313 nm dalga boylu ultraviyole ışınlarının etkisini ortaya koyduktan birkaç yıl sonra, 295 ile 313 nm dalga boyu aralığının etkin aralık olduğu belirlenmiştir. Bu UVB aralığında 311 nm dalga boyunun en etkin olmasından hareketle Hollanda kökenli (Eindhoven) Philips TL 01 lambaları (Dar bant; 311–312 nm) geliştirilmiştir.^{2,5} PUVA ile DB-UVB uygulamalarının karşılaştırıldığı çalışmalarda PUVA'nın biraz daha etkin olduğu, daha uzun remisyonlar sağladığı bildirilmekle birlikte UVB'nin daha kolay uygulanması, daha az zaman alması, oral medikasyon gerektirmemesi, dolayısıyla gastrointestinal yan etki, katarakt, fototoksik reaksiyonlar ve ilaç erüpsiyonu riskinin olmaması, tedavide tercih nedeni olmasını sağlamaktadır.⁶ Kontrollü çalışmaların toplandığı, 2000 yılında yapılan bir meta-analiz sonucuna göre psoriasisde DB-UVB, konvansiyel GB-UVB'den belirgin şekilde daha etkin bulunmuştur. İlk tedavinin DB-UVB ile yapılması, başarısızlık durumunda PUVA uygulanması önerilmektedir. Ancak PASI değerleri yüksek ise DB-UVB'nin daha az etkili olacağı unutulmamalıdır.⁷

Atopik Dermatit

Atopik dermatitte genellikle akut şiddetli ataklar sırasında UVA1, PUVA ve ekstrakorporeal fotoferez, kronik dönemlerde ise UVA/UVB kombine tedavileri ile GB-UVB ve DB-UVB tedavileri uygulanmaktadır.⁸ Kronik dönemde DB-UVB ile banyo PUVA'nın karşılaştırdığı bir çalışmada, her ikisinin de etkin olduğu ancak DB-UVB'nin hastalar tarafından daha çok tercih edildiği vurgulanmıştır. Genellikle orta dereceli ve şiddetli olgularda, tedaviye direnç varsa ikinci seçenek olarak DB-UVB önerilmektedir.^{6,7}

Vitiligo

Fototerapinin uygulama alanı bulduğu başka bir dermatozdur. Fototerapinin vitiligo için etki spektrumu bilinmemekle birlikte şimdilik DB-UVB en uygun gözükmektedir.⁹ Genellikle yüz lokalizasyonu ve küçük alan tutulumu olan olgular, akral lokalizasyonlu ve büyük alan tutulumu olanlara göre fototerapiye (PUVA veya DB-UVB) daha iyi cevap verir.⁷ En azından çocuklarda emniyetli ve etkin bir seçenektir.⁶

İdyopatik Fotodermatozlar

Polimorf ışık erüpsiyonunda PUVA ya da UVB ile fotodesensitizasyon yapılabilmektedir. PUVA ile DB-UVB'nin benzer etkinliği olduğu belirlenmiş, birçok merkezde DB-UVB, GB-UVB uygulamalarının yerini almıştır.^{7,10} Hidroa vaksiniforme ile ilgili çalışmalar az olmasına rağmen UVB uygulamaları ağırlıktadır. Aktinik prurigoda GB ya da DB-UVB kullanılabilir. Solar ürtiker tedavisinde ise genellikle UVA kullanılır, DB-UVB uygulamaları ile veri oldukça azdır.¹⁰ Bunların dışında DB-UVB ile amiodaron fototoksitesisi ve kutan porfiriada (özellikle eritropoietik protoporfiriada) efektif desensitizasyon sağlanabilmiştir.⁷

Mikozis Fungoides

UVB, PUVA'ya göre daha uzun tedavi ve idame gerektirmektedir. Erken dönem (Evre 1) olgularda uygulanmaktadır. Lezyonların yaygınlığından çok, derinliği tedaviye cevabı belirlemektedir. Dar bant ile geniş bant UVB karşılaştırma çalışması ise bulunmamaktadır.¹¹ Dar bant UVB uygulamalarında koyu tenlilerde ve hipopigmente mikozis fungoidesde tedaviye cevap daha düşüktür.⁶

Liken Planus

Yaygın liken planusta PUVA etkin bir tedavi seçeneğidir.¹² DB-UVB uygulamalarında kaşıntının ilk düzelen semptom olduğu belirtilmektedir.⁶ Kronik allerjik el dermatozları, pitiriazis likenoides ve lenfomatoid papülozisde de UVB uygulanmış ve etkili bulunmuştur. Seboreik dermatitte UVB'nin yararlı etkileri görülmüş, DB-UVB açık prospektif bir çalışmada etkin bulunmuştur.^{7,12} DB-UVB, prurigo nodularis ve juvenil pitiriazis rubra pilariste de etkin bulunmuştur.⁶ Ayrıca pruritusun çeşitli formlarında UVB tedavisi etkilidir. Akne de ise, rutin tedavide yer bulmamakla birlikte, kısa süreli UVB uygulamalarından fayda sağlanabilmektedir.¹² Bunların dışında subkorneal püstüler dermatoz, alopesi areata ve granüloma anülaresde cesaret verici sonuçlar bildirilmiştir.⁷ Graft-versus host hastalığında UVB ile ilgili çalışmalar az sayıdadır.¹³

Sistemik literatür taramalarında genellikle dermatozlarda DB-UVB'nin GB-UVB'ye göre daha etkin olduğu ortaya konmaktadır.⁶ Fotohasar ve deri inflamasyonuna etkiler açısından benzer özelliklere sahip olmalarına karşın, klinik etkinlik göz önüne alındığında DB-UVB, daha yüksek bir yarar/zarar oranına sahiptir denebilir.¹⁴ DB-UVB tedavileri sırasında yoğun bir eritem gelişebileceği, özellikle psoriasiste perilezyoner büllerin ortaya çıkabileceği, kaşıntı olabileceği ve herpes simpleks reaktivasyonu ile karsinogenez riski unutulmamalıdır.^{6,7}

Geleneksel GB-UVB lambalarından TL-12 (Philips, Eindhoven, Hollanda) 290 nm altında belirgin bir emisyonla sahiptir. Ancak 290 nm ya da altındaki dalga boyunu daha az yayan GB-UVB lambaları da bulunmaktadır (Örn. UV-6; Sylvania, Brüksel, Belçika) (Tablo 1). TL-01 ile UV-6 lambalarının karşılaştırılmasının yapıldığı randomize kontrollü çalışmalar olmamakla birlikte, bir araştırmada TL-01'in daha etkili olduğu bildirilmiştir.⁷

Tablo 1. Geniş Bant UV Tipleri⁷

Lamba	< 290 nm (%)
TL-12	5.5
UV-6	0.5
TL-01	0.1

Görüldüğü gibi son yıllarda UVB alanında daha çok DB-UVB kullanımı söz konusudur ve piyasadaki DB-UVB cihazları çok çeşitlidir. Birbirlerine güçlü ve zayıf yönleri olan bu üniteler tüm vücut kabinleri, tüm vücut panelleri, küçük paneller ve noktasal kaynaklar tarzındadır. (Tablo 2)⁷

Tablo 2. Dar Bant Ultraviyole Tipleri ve Özellikleri

Tip	Tedavi Alanı	Zayıf Yönler	Güçlü Yönler	Özellikler
Tüm Vücut Kabinleri (Sensörlü)	Tüm vücut	Önemsiz radyasyon tehlikesi	Randımanlı olması	Lamba dalgalanmaları için otomatik kompensasyon + Sabit kalibrasyon +
Tüm Vücut Kabinleri (Sensörsüz)		Güvensiz dozimetri	Kabin içinde homojen uygulama yapılabilmesi	Lamba dalgalanmaları için otomatik kompensasyon Ø Kalibrasyon +
Uzun Dikey Paneller (Sütun)	Kısmi vücut	Panel önünde duranlar için UV maruziyeti	İhtiyaca göre vücudun döndürülmesi	Binişme olan alanlarda aşırı doz / yetersiz doz konusunda dikkatli olunmalıdır
Küçük Alanlı Kubbesel Üniteler	Sınırlı alanlar, ekstremiteler	Cihaz açık kalırsa muhtemel UV maruziyeti	Büyük alanlar için çok sayıda ışınlama	
Çok Küçük Alanlı (Noktasal-Kaynaklı) Cihazlar	Küçük alanlar, yüksek doz olasılığı		Gereksiz alanlara uygulama yapılmaması	

Çok sayıda fototerapi cihazı üreticisi ve değişik özelliklerde cihazlar bulunmaktadır (Tablo 3). Almanya başta olmak üzere Avrupa ve Amerika kökenli olan bu cihazlar dizayn açısından birbirine benzerlikler göstermekle birlikte, kullanılan lamba özellikleri ve sayıları dışında değişik teknolojik ekler içerebilmektedir. Bir kısmı ya UVA ya da UVB tarzında, tek tip lamba taşımakta, bir kısmı kombine dalga boylu tedaviler sunabilmektedir. Ancak bu kombine cihazların daha uzun tedavi süreleri gerektirdiği ve güvenlik sorunları taşıyabildiği belirtilmektedir. Lambaların emisyon spektrumları kalibrasyon cihazlarıyla kontrol edilmelidir.⁷

Tablo 3. UVB (GB–UVB, DB–UVB, Kombine) Ünite Örnekleri¹⁵

Üretici Firma	Ampul		Modeller
Dr. Hönle www.drhoenle.de	Floresan lamba	Dermalight 80 Dermalight 180 Dermalight 450/450-2	Dermalight 800 Dermalight 3000 Dermalight 5000
Medisun** (Schulze & Böhm) www.medisun.de	Floresan lamba	Medisun 6311 Medisun 2800 Medisun 2800 LC-28 Medisun 700; 3292	Medisun UV-comb Medisun HF 54; 3504 Medisun Gigaset I
Waldmann** www.waldmann-medizintechn.com	Floresan lamba	UV 7002 UV 7001 UV 5001 UV 5040 UV 3003 UV 1000 UV 100	UV 801 UV 181 UV 200 UV 700 UV 109 UV 236
Saalmann www.saalmann.net	Floresan lamba	Kabine ES I Kabine OD/ED Saulé OD/ED Liege ES I	Palma Planta Varia 400 BC-Gerat
Daavlin** www.daavlin.com	Floresan lamba	3 series SP, PC & X · 311-48 · 311-24 · 311/ 350 7-2 series T 500 M series Dermapal	UV series · 311/350 (12-8/12-16) · 311/ 350 (8/16) · 305/350 · 305 · 350
Hybec www.hybec.com	Floresan lamba	Hand/Foot UV H 600	
Cosmedico** www.cosmedico-medizintechnik.com	Floresan lamba	GP-24 GP-36	GP-42 GH-8/8ST
Photo TherapeutiX (UVBiotek) www.uvbiotek.com	Floresan lamba	1600 B	800 B
National Biological Corporation www.natbiocorp.com	Floresan lamba	Foldalite 32 Houva II Houva III	Hand/Foot II Dermalight Spot Excilite M

* Stege ve arkadaşlarından modifiye edilmiştir.

** Türkiye'de bayilikleri bulunan firmalar

Bugünün kesitsel değerlendirmesinde UVB ile yapılan fototerapi ile ilgili mevcut veriler DB–UVB üzerinde yoğunlaşmaktadır. Dar bant UVB cihazlarının özellikleri iyi incelenmeli, etkin tedavi yanı sıra yüksek güvenilirliği sağlayan, aynı zamanda uygulama kolaylığı ve hastanın konforunu öne çıkaran bir cihaz seçimine yönelilmelidir. Tüm zamanlarda, kurulacak fototerapi ünitesi için öncelikle hedefler belirlenmelidir. Esas olarak hangi dermatozlara odaklanılıyorsa, konuyla ilgili varsa meta analizler değerlendirilmeli ve en etkin dalga boyu belirlendikten sonra bunu sağlayan cihazlar arasında seçim yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Zanolli M. The Modern Paradigm of Phototherapy. *Clin Dermatol* 2003; 21: 398-406.
2. Hönigsmann H, Tanew A, Ruzicka T, Morison WL. Photo(chemo)therapy for psoriasis. *Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods'da*. Eds. Krutmann J, Hönigsmann H, Elmets CA, Bergstresser PR. 1. Baskı. Berlin, Springer-Verlag, 2001; 71.
3. Tuchinda C, Lim HW, Strickland FM, Guzman EA, Wong HK. Comparison of broadband UVB, narrowband UVB, broadband UVA and UVA1 on activation of apoptotic pathways in human peripherel blood mononuclear cells. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007; 23: 2-9.
4. Endres L, Breit R. UV radiation, irradiation, dosimetry. *Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods'da*. Eds. Krutmann J, Hönigsmann H, Elmets CA, Bergstresser PR. Berlin, Springer-Verlag, 2001; 3.
5. Fisher T. UV-light treatment of psoriasis. *Acta Dermatol Venereol* 1997;56:473-479.
6. Bandow GD, Koo JYM. Narrow-band ultraviolet B radiation: a review of the current literature. *Int J Dermatol* 2004; 43: 555-561.
7. Ibbitson SH, Bilsland D, Cox NH, Dawe RS, Diffey B ve ark. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report. *Br J Dermatol* 2004; 151: 283-297.
8. Krutman J, Morita A. Photo(chemo)therapy for atopic dermatitis. Phototherapy and photochemotherapy of the idiopathic photodermatoses. *Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods'da*. Eds. Krutmann J, Hönigsmann H, Elmets CA, Bergstresser PR. Berlin, Springer-Verlag, 2001; 93.
9. Ortel B, Alge C, Pandy A. Phototherapeutic options for vitiligo. Phototherapy and photochemotherapy of the idiopathic photodermatoses. *Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods'da*. Eds. Krutmann J, Hönigsmann H, Elmets CA, Bergstresser PR. Berlin, Springer-Verlag, 2001; 135.
10. Tanew A, Ferguson J. Phototherapy and photochemotherapy of the idiopathic photodermatoses. *Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods'da*. Eds. Krutmann J, Hönigsmann H, Elmets CA, Bergstresser PR. Berlin, Springer-Verlag, 2001; 109.
11. Hönigsmann H, Tanew A, Bergstresser PR. Photo(chemo)therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods'da*. Eds. Krutmann J, Hönigsmann H, Elmets CA, Bergstresser PR. Berlin, Springer-Verlag, 2001; 122.
12. Schwartz T, Rütter A, Hawk J. Phototherapy and photochemotherapy: Less common indication for its use. *Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods'da*. Eds. Krutmann J, Hönigsmann H, Elmets CA, Bergstresser PR. Berlin, Springer-Verlag, 2001; 178.
13. Platzer BV. Photo (chemo) therapy of Graft-Versus-Host disease. *Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods'da*. Eds. Krutmann J, Hönigsmann H, Elmets CA, Bergstresser PR. Berlin, Springer-Verlag, 2001; 162.
14. Tijoe M, Smits T, Kerkhof PCM, Gerritsen MJP. The differential effect of broad band vs narrow band UVB with respect to photodamage and cutaneous inflammation. *Exp Dermatol* 2003; 12: 729-733.
15. Stege H, Mang R. Technical equipment. *Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods'da*. Eds. Krutmann J, Hönigsmann H, Elmets CA, Bergstresser PR. Berlin, Springer-Verlag, 2001; 381.

DERMATOLOJİK TEDAVİLERDE TEKNOLOJİ VE ALET SEÇİMİ: FOTODİNAMİK TEDAVİ

Can Ceylan

Fotodinamik tedavi, yerel ya da sistemik fotosensitizan ajanlarla ışığa duyarlı hale getirilen lezyonun uygun dalga boyundaki ışık kaynakları ile ışınlanarak hasara uğratılması prensibine dayanan bir fotokemoterapi yöntemidir. Tedavi yöntemi ilk kez 1995 yılında özefagus kanserleri için FDA onayı alırken, deri hastalıkları alanında ise ilk kez aktinik keratozlar için 1999 yılında FDA onayı verilmiştir. Fotodinamik tedavinin kullanıldığı dermatolojik endikasyonlar onkolojik ve nononkolojik olmak üzere iki bölümde değerlendirilmektedir. En etkili olduğu ve yaygın olarak kullanıldığı endikasyonlar ise aktinik keratoz, Bowen hastalığı ve yüzeysel bazal hücreli karsinomdur.

Fotodinamik tedavi dermatoloji dışında bir çok branşta sağaltım amacıyla kullanılmaktadır. Yine tümör dokularının seçici alımı nedeniyle tanı amacıyla da yaygın kullanım alanı bulmaktadır. Fotodinamik tedavi için gerekli tedavi unsurları fotosensitizan madde, ışık kaynağı ve tedavi bölgesinde moleküler oksijen varlığıdır. Fotosensitizan maddenin ışıkla uyarılması sonucu ya Tip 1 reaksiyon ya da Tip 2 reaksiyon meydana gelir. Tip 1 reaksiyon sonucu süperoksit ve hidrojen peroksit gibi serbest oksijen radikalleri oluşur. Tip 2 reaksiyon sonucu ise uyarılmış fotosensitizan maddenin enerjisini moleküler oksijene transfer etmesi sonucunda yüksek derecede reaktif tekil oksijen ortaya çıkar. Fotodinamik tedavide daha baskın olan Tip 2 reaksiyondur. Reaktif tekil oksijen hedef dokuda apoptozis ve vasküler endotel hasarına neden olur. Hücre hasarı, lizozomal membran ve mitokondriyal kökenlidir. Bunun yanı sıra inflamasyon sonucu ortaya çıkan sitokinler de (IL-1 β , IL-2, TNF- α) hasardan sorumludur.

Fotosensitizanlar

Fotodinamik tedavide birçok fotosensitizan ajan kullanılmaktadır. Bunların bazıları halen deneysel araştırma aşamasında olup pratikte henüz kullanılmayan ajanlardır (Tablo 1).

Tablo 1. Fotodinamik Tedavide Kullanılan Fotosensitizan Ajanlar

Porfirinler	Hematoporfirin derives-HPD Porfimer sodyum Prekürsörler: 5-amino levülinik asit-ALA ALA esterleri: metil, propil, etil, pentilester
Klorinler	N-aspartil klorin e6 (Npe6) Benzoporfirin derivesi-BPD
Fitalosiyanimler	Chloroaluminumtetrasulfonphthalocyanine-CASPC Çinko fitalosiyanim Silikon naftalosiyanim (Pc4)
Porfisinler	N-propil porfisin
Diğer	Purpurinler: Tin etiopurpurin-SnET2 Floreseinler, furokumarinler, klorofil derivesleri, metilen mavisi, Rose Bengal

Burada dikkat edilmesi gereken nokta, kullanılan ışık kaynağının dalga boyu açısından fotosensitizan maddenin absorpsiyon spektrumu ile örtüşecek şekilde seçilmesidir. İdeal bir fotosensitizan saf kimyasal yapıda ve tümör seçici olmalı, hızlı hedef doku birikimi ve atılımı göstermeli, yeterli patolojik doku penetrasyonu sağlamalı, yüksek patolojik doku hasarı potansiyeli taşımamalı ve düşük toksisite göstermelidir. Ancak günümüzde tüm bu kriterleri karşılayan fotosensitizan madde yoktur.

Işık Kaynakları

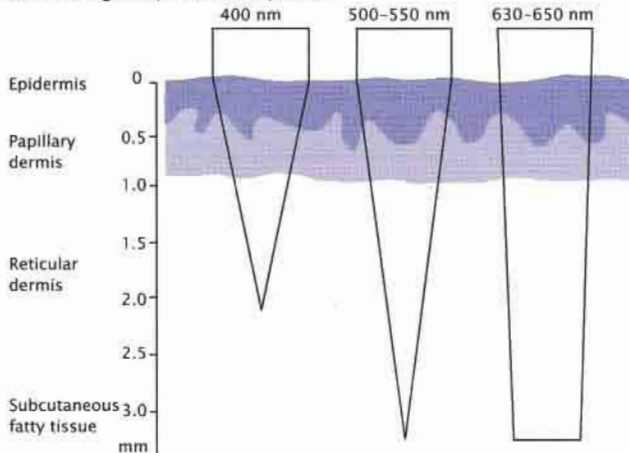
Fotodinamik tedavide kullanılan ışık kaynakları monokromatik dalga boyundaki lazer ışık kaynakları ile geniş bant dalga boyuna sahip polikromatik nonlazer ışık kaynakları olup Tablo 2'de gösterilmiştir. Kullanılan fotodinamik tedavi cihazları genel olarak bir uygulama probu, floresans ölçüm ve monitörizasyonunu sağlayan bir spektroskop ve verilerin kaydedildiği bilgisayar sisteminden oluşmaktadır.

Tablo 2. Fotodinamik Tedavide Kullanılan Işık Kaynakları

Lazer Kaynakları (Monokromatik)	Gold vapor lazer-628 nm Cooper vapor dye lazer-630 nm Nd:YAG dye lazer-630 nm Argon iyon dye lazer-630 nm Tunable dye lazer-630-690 nm Diode lazer-630±5 nm
Nonlazer ışık kaynakları (Polikromatik)	Slide projektörler (400-600 nm) Xenon (600-660 nm) Halojen Lambalar (Waldman PDT 1200) Light emitting diyotes (LEDs) (630±5 nm) Geniş bant kaynakları (versalight)

Pratikte kullanılan ışık kaynakları yaklaşık 3 mm'lik bir penetrasyon göstermektedir (Şekil 1). Lazer ışık kaynaklarının ışık aktarımında fiberoptik donanım sağlaması, monokromatik dalga boyu nedeniyle ışınım süresinin sınırlandırılabilmesi gibi avantajları yanı sıra pahalı olması, eğitilmiş personel ve ekipman ihtiyacı göstermesi, çok sayıda ve geniş lezyonlar için elverişli olmaması gibi dezavantajları pratikte kullanımını oldukça sınırlı kılmaktadır.

Şekil 1. Işık Kaynaklarının Dalga Boyu Penetrasyonları



Buna karşılık nonlazer ışık kaynakları daha ucuz olması, çok sayıda ve büyük alanların ışınlanabilmesi, geniş dalga boyu spektrumu nedeniyle fotosensitizanla uyumsuzluk riskinin düşük olması, birden fazla absorpsiyon piki oluşturan fotosensitizanlar için avantajlı olması, oluşan ara fotoürünlerin fotoaktivasyonu ve uzun dalga boyları nedeniyle derin penetrasyon sağlaması gibi özellikleri nedeniyle daha avantajlı görünmektedir.

Fotodinamik tedavinin etkinliğini artırmak için çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Bu yöntemler, dimetilsülfoksit (DMSO) ve ethilendiaminetetraasetik asit (EDTA) gibi penetrasyon arttırıcılarının kullanılması, iyontoforez, desferrioksamin gibi demir şelatörlerinin kullanılması, nodüler lezyonlara küretaj uygulanması, ALA'yı daha lipofilik hale getiren ester türevlerinin kullanılması, optimal inkübasyon süresinin sağlanması şeklinde özetlenebilir.

Topikal Fotodinamik Tedavi

Topikal fotodinamik tedavide günümüzde en yaygın olarak kullanılan ışığa duyarlandırıcı madde ALA'dır. ALA'nın kendisi doğrudan ışığa duyarlandırıcı değildir. Ekzojen ALA, Hem biyosentez yoluna girerek asil ışığa duyarlandırıcı etkiyi gösteren Ptoporfirin 9 (PP9)'a dönüşmektedir. Desferrioksamin gibi demir şelatörlerinin kullanılması PP9'un Hem'e dönüşümünü engelleyeceğinden fotodinamik tedavinin etkinliği artacaktır.

Topikal ALA ile Yapılan Fotodinamik Tedavinin Avantajları

- Seçicidir
- Kozmetik avantajı-minimal sikatris riski- vardır
- Noninvaziv ve güvenlidir
- Aynı seansta çok sayıda lezyon tedavi edilebilir
- Hastalar ayaktan tedavi edilir
- Ardışık tedavi yapılır
- Uzamış yaygın fotosensitizasyon riski yoktur.

Hazırlık Aşamaları

Hedef lezyonun tedavide hazırlanması 4 aşamada gerçekleşir. Bunlar:

1. Lezyon Hazırlığı

Lezyon üzerine fotosensitizan krem tatbik edilmeden önce lezyon üzerindeki krut ve debrisin uygun bir küret ya da bisturi ile hassas bir şekilde debride edilmesi ilaç penetrasyonunun etkin olması açısından önemlidir. Yüzeysel bazal hücreli karsinom ve solar keratoz lezyonlarındaki krut ve debris uygun bir küret ya da bisturi ile hassas bir şekilde temizlenir. Buna karşılık nodüler bazal hücreli karsinoma tedavi edilecekse lezyonunun yüzeyindeki epidermal tabaka kürete edilmeli, kanama olursa tampone edilip kanama durdurulduktan sonra işleme devam edilmelidir. Anestezi yapılacaksa adrenalinsiz bir ajan kullanılmalıdır. Aksi takdirde adrenalın vazokonstrüksiyon yapacağından doku oksijenlenmesini bozarak reaktif tekil oksijen oluşmasını ve dolayısıyla tedavi etkinliğini olumsuz yönde etkileyecektir.

2. Fotosensitizan Krem Tatbiki

Fotosensitizan krem 1 mm kalınlığında ve yeterli güvenlik sınırı (5-10 mm) sağlanmak suretiyle uygulanmalıdır. Göze yakın lezyonlarda fotosensitizan maddenin göze temas etmemesine özen gösterilmesi gerekir.

3. Oklüziv Kapama

Optimal penetrasyon için tegaderm gibi adeziv bir materyalle oklüziv kapama işlemi uygulanır. Kapama süresi ALA için 4–6 saat arasında, ALA'nın metil ester formu için ise 3 saat olarak planlanmalıdır. Bu inkübasyon süresi sonunda ilgili bölge serum fizyolojikle hassas bir şekilde temizlenir.

4.İşinlame

Son aşama olan işinlame sırasında hasta ve hekim koruyucu bir gözlük kullanmalı ve ışık kaynağı 5–8 cm mesafeden tutulmalıdır. Işın dozu versalight gibi geniş bant ışık kaynakları için 100–150 J/cm², aktilite gibi daha dar emisyonlu ışık kaynaklarında 37–50 J/cm² olarak sağlanmalıdır.

Sonuç olarak toparlamak gerekirse fotodinamik tedavi noninvaziv ve gelişmeye açık bir yöntem olmakla birlikte tedavi konusunda standardizasyona gidilebilmesi için bazı eksikliklerin giderilmesi gerekmektedir. Bunlar:

- Geniş hasta serili, randomize kontrollü çalışmaların artırılması
- Çalışmaların (klinik kontrol yanısıra) histopatolojik kontrollü olarak planlanması
- Endikasyona, kullanılan ışık kaynağına ve fotosensitizan maddeye göre standart tedavi protokollerinin oluşturulması şeklinde özetlenebilir.

Kaynaklar

1. Henderson BW, Dougherty TJ. How does photodynamic therapy work? *Photochem Photobiol* 1992; 55: 145–157.
2. Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. *J Photochem Photobiol B Biol* 1990; 6: 143–148.
3. Ceylan C, Erboz S, Özdemir F, AC Kazandı. Aktinik keilitte fotodinamik tedavinin etkinliği. *Türkderm* 2001; 35: 214–218.
4. Ceylan C, Erboz S. Bowen hastalığı tedavisinde topikal fotodinamik tedavi. *T Klin J Dermatol* 2001; 11: 21–25.
5. Ceylan C, Özdemir F, Erboz S, Kazandı AC, Özol A. Bazal hücreli karsinomda fotodinamik tedavi. *Türkderm* 1999; 33: 153–157.
6. Wang I, Bendsoe N ve ark. Photodynamic therapy and cryosurgery of basal cell carcinomas: results of a phase III clinical trial. *Br J Dermatol* 2001; 144: 832–840.
7. Ceylan C, Erboz S, Ozdemir F, Alper S. Topical photodynamic therapy for intraepidermal epithelioma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 292–294.
8. Ceylan C, Özdemir F, Kazandı AC: Parapsoriasis plağında topikal fotodinamik tedavi. *Ege Tıp Dergisi* 2001; 40: 181–184
9. Cox NH, Eady DJ, Morton CA. Guidelines for the management of Bowen's disease. *Br J Dermatol* 1999; 141: 633–641.
10. Telfer NR, Colver GB, Bowers PW. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 1999; 141: 415–423.
11. Swanberg K, Anderson T, Killander D ve ark. Photodynamic therapy of non-melanoma malignant tumours of the skin using topical 5-aminolaevulinic acid sensitisation and laser irradiation. *Br J Dermatol* 1994; 130: 743–751.
12. Szeimies R-M, Sassy T, Landthaler M. Penetration potency of topical applied 5-aminolaevulinic acid for photodynamic therapy of basal cell carcinoma. *Photochem Photobiol* 1994; 59: 73–76.
13. Erboz S, Ceylan C, Özdemir F, Kazandı AC, Özol A. Solar keratozda fotodinamik terapi. *Türkderm* 1999; 33: 75–78.
14. Martin A, Tope WD, Grevelink JM ve ark. Lack of selectivity of protoporphyrin IX fluorescence for basal cell carcinoma after topical application of 5-aminolaevulinic acid: Implications for photodynamic treatment. *Arch Dermatol Res* 1995; 287: 665–674.
15. Roberts DJH, Cairnduff F. Photodynamic therapy of primary skin cancer: a review. *Br J Plast Surg* 1995; 48: 360–370.
16. Rhodes LE, Tsoukas MM, Anderson RR, Kollias N. Iontophoretic delivery of ALA provides a quantitative model for ALA pharmacokinetics and PpIX phototoxicity in human skin. *J Invest Dermatol* 1997; 108: 87–91.
17. Harth Y, Hirschowitz B, Kaplan B. Modified topical photodynamic therapy of superficial skin tumors, utilizing aminolaevulinic acid, penetration enhancers, red light and hyperthermia. *Dermatol Surg* 1998; 24: 723–726.
18. Orenstein A, Kostenich G, Roitman L ve ark. Photodynamic therapy of malignant lesions of the skin mediated by topical application of 5-aminolaevulinic acid in combination with DMSO and EDTA. *Lasers Life Sci* 1996; 7: 1–9.
19. Fijan S, Honigsman H, Ortel B. Photodynamic therapy of epithelial skin tumours using delta-aminolaevulinic acid and desferrioxamine. *Br J Dermatol* 1995; 133: 282–8.
20. Thissen MR, Schroeter CA, Neumann HA. Photodynamic therapy with delta-aminolaevulinic acid for nodular basal cell carcinomas using a prior debulking technique. *Br J Dermatol* 2000; 142: 338–339.
21. Soler AM, Angell-Petersen E, Warloe T ve ark. Photodynamic therapy of superficial basal cell carcinoma with 5-aminolaevulinic acid with dimethylsulphoxide and ethylenediaminetetraacetic acid: a comparison of two light sources. *Photochem Photobiol* 2000; 71: 724–729.

DERMATOLOJİK TEDAVİLERDE TEKNOLOJİ VE ALET SEÇİMİ: LAZER VE IPL

Gönül Ergenekon, Bekir Aybey

“LASER” terimi aslında Light Amplification by the Stimulated Emission of Radiation kelimelerinin baş harflerinden oluşmuş bir kavramdır ve uyarılmış radyasyonun yoğunlaşmasıyla güçlendirilmiş bir ışık demetini yansıtmaktadır.¹⁻⁶ Işık kaynağından çıkan ışınların belli bir tüpte biriktirilip güçlendirilerek, belli bir noktaya yönlendirilmesi esasına dayanır. Bu şekilde oluşan lazer ışını diğer basit ışıklardan farklı olarak yüksek enerjili ve yoğun, her şartta birbirleriyle aynı fazda hareket eden (coherence), tek renkte (monochromatic) ve dağılmaksızın birbirlerine paralel olarak yol alan (collimation) ışık demetidir.¹⁻⁶

Şu an için uygun medikal lazerler tüm elektromagnetik spektrumun çok dar bir bölümünü (UV ile infrare arası) kullanmakla beraber, bu sınırlı dalga boylarını kullanarak da doku üzerinde spesifik etkiler yaratmak mümkündür. Lazerin doku üzerinde istenen maksimum etkiyi oluşturmasında rol alan bazı önemli faktörler şunlardır:

- Işığın dalga boyu
- Enerji dansitesi
- Işın çapı
- Uygulama süresi ve aralıkları
- Dokunun optik karakteristikleridir.⁴⁻⁶

Bir lazer ışığının dalga boyu, aktif lazer ortamındaki atomlara bağlıdır (yakut kristali, argon gazı, rhadomin boyası vb). Bu nedenle de lazerlerin çoğu aktif ortamı oluşturan maddelere göre adlandırılırlar. Lazer ortamı “katı” (örneğin, Ruby, neodymium:yttrium-garnet-Nd:YAG, Alexandrite), “sıvı” olabilir (örneğin, boya) veya “gaz” (örneğin, argon, kripton, karbondioksit) olabilir. Klinik uygulamada dalga boyunun seçimi çevre dokulara zarar vermemek için hedef dokunun absorpsiyon spektrumuna uygun olmalıdır.⁴⁻⁶

Enerji dansitesi deride belirli bir alana verilen güce (irradiance =W/cm²) ve belirli bir zaman süresinde derideki bir alana verilen enerji akımına (fluence =J/cm²) bağlıdır.

Işın çapı (spot size) uygulama esnasında hedef dokuya düşen ışının genişliği olup, enerji dansitesini etkileyen bir faktördür.

Uygulama süresi ve aralıkları (pulse duration, pulse interval): İlk kullanılmaya başlanan lazerler genellikle devamlı modda enerji salan lazerlerdi ve bu nedenle de bunlar devamlı dalga çıkışlı (continuous wave) lazerler olarak adlandırılmıştır. Bu devamlı dalga lazer sistemlerini elektronik ya da mekanik olarak kesintiye uğratarak bölünmüş pulseler elde edilebilmektedir. Buna karşın bu bölünmüş pulselerin süreleri yine de rölatif olarak oldukça uzun kalmaktadır (0.05-0.2 saniye). Yeni lazer sistemleri ile, selektivite ve spesifiteyi arttırabilmek için çok daha kısa süreli pulseler üretmek mümkün olmuştur. Bu şekilde direkt olarak pulse lazer ışını oluşturan

lazerlere de pulse lazerler adı verilmektedir. En son olarak da nanosaniye gibi ultra kısa süreli lazer ışını elde edebilmek için Q-anahtar (Quality -switched) sistemleri geliştirilmiştir. Bu sistemle lazer ortamında elde edilen fotonlar çok yüksek derecede güç elde edilene kadar optik kavitede hapsedilmekte, sonra da oldukça yüksek enerji yoğunluğu olan, 10-40 nanosaniyelik tek tek pulseler halinde boşaltılmakta ve dokuda selektif fototermal ya da fotoakustik etkiler elde edilebilmektedir.¹⁻⁶

Dokunun optik karakteristiklerini belirleyen kromoforlar, deriye renk veren ve belli dalga boyundaki ışığı emen atom grubudur. Kromoforların her birinin kendilerine özgü absorpsiyon spektrumu vardır. Derinin primer kromoforları hemoglobin, melanin ve karotendir. Vasküler lezyonlar oksihemoglobin ve karboksihemoglobin içerirler ve böylece bu kromoforlar için esas absorpsiyon spektrumuna uyan dalga boylarındaki lazer ışınları için hedef haline gelirler. Pigmente lezyonların temel kromoforu melanindir. Bu nedenle pigment lezyonlar melanin tarafından emilecek belli dalga boylarında ışın yayan lazerler ile tedavi edilirler. Karoten kutanöz lazer tedavisinde rol almaz. Gerçek bir kromofor olmamakla beraber doku proteinleri, biyomoleküller, intrasellüler ve ekstrasellüler su da özellikle infrare lazerler için, lazer-doku etkileşiminin spesifitesini tayin eden başka komponentlerdir.⁴⁻⁶

Yüksek enerjili lazer ışığını absorbe eden kromofor yüksek miktarda ısı oluşturur. Bu yoğun termal reaksiyon ışığı absorbe eden kromoforda ya da dokuda yıkıma yol açar. Lazer-doku etkileşimini belirleyen en uygun şartlarda sadece hedef dokunun spesifik olarak yıkılmasına "selektif fototermoliz" denir.⁷ Buradaki amaç çevre dokulara hasar vermeden, sadece hedef dokunun tahrip edilmesidir. Selektif fototermolizin mekanizmasını anlayabilmek için bilinmesi gereken ilk ve en önemli faktör termal gevşeme zamanıdır. Termal gevşeme zamanı (TGZ) lazer ışını uygulanan dokuda oluşan ısının % 50'sini, çevre dokuya iletmeden kaybetmesi için gereken zaman birimidir. Dokuda sadece hedeflenen komponentin hasara uğratılabilmesi için ışınlama süresinin (pulse süresi), bu komponentin termal gevşeme zamanından daha kısa olması gerekmektedir. Aksi takdirde enerji çevre dokulara iletilecek ve nonselektif bir termal hasar meydana gelecektir. Her dokunun kendine özgü bir termal gevşeme zamanı vardır. Örneğin mikrodamarların TGZ'si 0.05 ila 1.2 milisaniye, melanozomların TGZ'si 1 mikrosaniye, epidermisin TGZ'si 3-10 milisaniye, kıl foliküllerinin TGZ'si ise 40-100 milisaniye (kıl kalınlığına göre), organellerin ise nanosaniyeler civarlarındadır. Derinin subsellüler melanozomlar ya da tatuaj pigmentleri gibi mikrodamarlardan daha küçük yapılarını tedavi etmek için nanosaniyelere varan çok daha kısa dalga boylarında pulseler üreten Q-anahtarlı lazer formları geliştirilmiştir. Selektif fototermoliz prensibi için diğer önemli faktör ise hedef doku kromoforunun absorpsiyon karakteristiğine uygun dalga boylarındaki ışığın seçilmesidir. Selektif fototermolizde son önemli faktör olan lazer tarafından salınan enerji dansitesi, uygun pulse süresi içinde hedefi yok etmek için gerekli enerjinin verilmesi gerekliliğini vurgular.¹⁻⁷

Yoğun pulse ışık (IPL) sistemleri ise, polikromatik ışığı yayabilen yüksek yoğunluktaki ışık kaynaklarıdır. Enerji kaynağı olarak lazer ortamı yerine flashlamp kullanırlar. Bu tip ışık sistemlerinin çalışma mekanizmaları, Anderson ve Parrish'in pulse boya lazerleri için tarif etmiş olduğu, selektif fototermolize uyar. Lazer sistemlerinin tersine, bu flaş lambaları 515-1.200 nm'lik geniş bir spektrumdaki, birbirine uymayan ışıklarla çalışırlar. Bu özellikler, kişisel tedavi parametrelerini seçmek ve farklı deri tipleri ile endikasyonlara uygulamak için geniş bir değişkenliğe izin verirler. Dalga boylarının, pulse sürelerinin, pulse frekansının ve dansitesinin geniş spektrumdaki ayarlanabilir özellikleri ve kombinasyonları nedeniyle, IPL teknolojisini kullanmak büyük bir deneyim gerektirir. Uygulama uçları lazerlere göre daha geniştir ve lazerlere göre daha ufak ve ucuz aletlerdir. Uygun hasta seçimi, uygun teknik ve doğru teşhis, tedavinin yan etkilerini minimumda tutmaya yardım eder.^{1,8}

Dermatolojide Lazer ve Işık Kaynaklarının Kullanımı

Dermatolojide son zamanlarda tedavi amaçlı çok çeşitli lazerler kullanılmaktadır. Bu lazerler genel olarak Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Lazer Tipleri ve Dermatolojide Kullanım Alanları

Argon (devamlı dalga-dd)	418 / 514	Vasküler lezyonlar
Argon-kaynaklı ayarlanabilir Boya (yalancı devamlı dalga)	577 / 585	Vasküler lezyonlar
Bakır buharlı / bromid (yalancı dd)	510/ 578	Pigmente lezyonlar, vasküler lezyonlar
Potasyum Titanil Fosfat (KTP)	532	Pigmente lezyonlar, vasküler lezyonlar
Nd:YAG, frekansı-katlanmış	532	Pigmente lezyonlar, kırmızı/turuncu/sarı dövmeler
Pulse Boya	510	Pigmente lezyonlar
	585-595	Vasküler lezyonlar, hipertrofik sikatris/keloid, stria Verrü, nonablatif dermal yenileme
Ruby	694	
Q-anahtarlı		Pigmente lezyonlar, mavi/siyah/yeşil dövmeler
Normal mod		Epilasyon
Alexadrite	755	
Q-anahtarlı		Pigmente lezyonlar, mavi/siyah/yeşil dövmeler
Normal mod		Epilasyon, bacak damarları
Diode	800-810	Epilasyon, bacak damarları
Nd:YAG	1064	
Q-anahtarlı		Pigmente lezyonlar, mavi/siyah dövmeler
Normal mod		Epilasyon, bacak damarları, nonablatif dermal yenileme
Nd:YAG, uzun-pulse süreli	1320	Nonablatif dermal yenileme
Diode, uzun pulse süreli	1450	Nonablatif dermal yenileme
Erbium:glass	1540	Nonablatif dermal yenileme
Erbium:YAG (pulseli)	2490	Ablatif deri yenileme, epidermal lezyonlar
Karbon dioksit (dd)	10600	Aktinik keilit, verrü, rinofima
Karbon dioksit (pulse)	10600	Ablatif deri yenileme, epidermal/dermal lezyonlar
Excimer	308	Psoriasis, stria, pigment bozuklukları
	ultraviyole mavi	
LED (Light Emitting diyote)	415, 590, 633, 830	Nonablatif deri yenileme, fotodinamik tedavi
Fraksiyonel Lazerler	1550, 1540, 1450	Nonablatif deri yenileme
Yoğun Pulse Işık Kaynağı	515-1200	Yüzeyel pigmente lezyonlar, vasküler lezyonlar, epilasyon, nonablatif dermal yenileme, fotodinamik tedavi

Vasküler Lezyonların Tedavisi

Vasküler lazerler için hedef kromofor oksihemoglobin olup, bu kromofor tarafından selektif olarak absorbe edilen ışınlar 418-585 nm arasındadır. Üç primer absorpsiyon piki 418, 542 ve 577 nm olup en ideal tedavi dalga boyları 577-585 nm civarındaki sarı ışıktır.⁹⁻¹² Buna karşın nispeten geniş vasküler lezyonlarda yeşil ışık veya infrare lazerler (Nd:YAG, CO2 lazerler) ile kombine edilebilirler. Vasküler lezyonlarda kullanılan lazerler şunlardır:

- Karbondioksit lazer (sürekli-dalga): 10.600 nm
- Argon lazer: 488 nm ve 514 nm
- Argon kaynaklı ayarlanabilir boya lazeri: 488-638 nm
- Neodymium: Yttrium Aluminum Garnet (Nd:YAG) lazer: 1064 nm
- Frekansı katlanmış Nd:YAG lazer (KTP): 532 nm
- Kripton lazer: 568 nm
- Bakır buharlı ve bakır bromid lazerler: 578 nm
- Flashlamb kaynaklı pulse boya lazerler: 577-600 nm
- Alexandrite lazerler: 755 nm
- Diode lazerler: 800 nm
- Yoğun, pulse ışık kaynakları: 515-1100 nm

Tüm kutanöz vasküler lezyonlara etki edebilecek tek bir lazer tipi yoktur. Vasküler lezyonların karakteristik özellikleri lazer tipinin seçiminde yol göstericidir. Telenjektazi, spider anjiom, Civatte'nin poikiloderması, kuperozlar, yüzeysel hemanjiomlar ve bazı port-wine hemanjiomlarda gerek pulse gerekse de devamlı dalga sarı ışık lazerler (kripton, bakır bromid) etkili bir şekilde kullanılabilirken, derin kavernöz veya hipertrofik port-wine hemanjiomlar ve derin subkütan yerleşimli hemanjiomlarda daha agresif nitelikte koagülatif etkili devamlı dalga karbondioksit veya Nd:YAG lazerlerin ya da yoğun pulse ışık kaynaklarının tedaviye eklenmeleri gerekebilmektedir. Bu olgularda 10-20 seans gibi oldukça çok sayıda seans gerekmektedir. Özellikle port-wine hemanjiomların tedavisine mümkün olduğunca erken süt çocukluğu döneminde başlanmalı ve boya lazerler gibi selektif fototermolizisi gerçekten yerine getirebilen pulse lazerler tercih edilmelidir.^{13,14} Fakat boya lazerlerinin en önemli dezavantajı fotoakustik etkilerinden dolayı damarı patlatmaları sonucunda oluşan ve yaklaşık 7-10 gün deride kalan purpuralardır. Yüzdeki telenjektaziler gibi kozmetik amaçlı yapılan tedavilerde çoğu hastalar tarafından tolere edilemediklerinden bu gibi yüzeysel ve yoğun olmayan damarsal lezyonlarda kripton, bakır bromid, KTP gibi devamlı-dalga ya da yalancı-devamlı dalga lazerler tercih edilebilmektedir. Son zamanlarda pulse boya lazerlerin pulse sürelerinin 40 milisaniyeye kadar uzatılması ısının daha uzun süre dokuya yayılmasını sağlamakta, böylece damar patlaması ve sonuçta purpura oluşumu da azalmaktadır. Son zamanlarda Alexandrite (755 nm) ve Diode (800 nm) lazerlerin damarsal lezyonlar üzerine olumlu etkilerinin olduğuna dair yayınlar da bildirilmeye başlanmıştır.⁹⁻¹⁴

Yoğun pulse ışık kaynakları 515-1100 nm arasında lazer-benzeri ışık yaratan aletlerdir. Işık tekli, çiftli ya da üçlü atışlarla oluşan milisaniyelik pulse süreleri şeklinde salınır. Dalga boyları çeşitli filtreler (515-590 nm) yardımıyla değiştirilebilir. Işıklar 5x35 mm'lik geniş bir alandan salınırlar. Işın tekli, ikili ve üçlü seriler halinde, 2-25 milisaniyelik pulse sürelerinde ve 10-500 milisaniyelik bekleme süreleriyle verilebilir. Parametrelerinin geniş aralıklar dahilinde ayarlanabilmesinden dolayı değişik vasküler lezyonlarda (telenjektaziler, port-wine hemanjiomlar) başarıyla uygulanabildikleri bildirilmekte, ancak aynı özelliklerinden dolayı kullanımları özel yetenek gerektirmektedir. Epidermal hasar ya da pigmentasyon riskleri yüksektir. Ufak kalibreli damarlar kısa cutoff filtrelerle (515 veya 550 nm) tedavi edilirlerken, geniş çaplı damarlar daha uzun dalga boylarına (570 ve 590 nm cutoff filtreli) daha iyi yanıt verirler.^{1,4,8,13}

Vasküler lazerler özellikle alt ekstremitelerdeki geniş çaplı damarlarda, derin yerleşim ve hidrostatik basınç nedeniyle etkisiz kalabilmektedirler.¹⁵ Genel olarak 1 mm çapına kadar olan bacak telenjektazilerinde lazer tedavisi etkili olabilmektedir. İdeali 0.3-0.5 mm arasındadır. Bu bölgelerde kullanılacak lazerlerin daha derine ulaşmaları ve daha büyük damarlara etki edebilmeleri için;

- Uzun dalga boyu
- Uzun pulse süreli
- Yüksek enerjili olmaları gerekmektedir.^{4,10,11,13,15}

Bu amaca yönelik son dönemlerde geliştirilen lazerler şunlardır:

- Uzun pulse süreli, uzun dalga boylu pulse boya lazerleri: 585 – 600 nm, 1.5 milisaniye, 10–13 J/cm²
- Uzun pulse süreli frekansı katlanmış Nd:YAG lazerler (KTP): 532 nm , 1–50 milisaniye
- Yoğun, pulse ışık kaynakları: 515–1100 nm, 50 milisaniye, 90 J/cm²
- Uzun pulse süreli Alexandrite lazer: 755 nm, 20 milisaniye
- Yüksek güçte, pulse Diode lazerler: 810 nm, 30 milisaniye, 40 J/cm²
- Uzun pulse süreli, pulse Nd:YAG lazerler: 1064 nm, 200 milisaniye, 200 J/cm²

Fakat bu özellikler yüksek miktarda yan etki riskini de beraberinde getirmektedir. Yan etkiler; vezikülasyon (%60–80), kabuklaşma (%60–80), sikatris oluşumu (%5–20), hiperpigmentasyon (%5–50) ve hipopigmentasyondur (%3–20). Bu nedenle çoğunlukla bacak damarlarının tedavisinde skleroterapi ile kombine edilmeleri önerilmektedir.^{4,10,11,13,15}

Pigmente Lezyonların Tedavisi

Pigmente lezyonlar ve dövme için hedef kromofor melanin ya da dövmenin boya partikülleridir. Melaninin absorpsiyon spektrumu hemoglobinden daha geniştir (418–1100 nm) ve belli aralıklarda pik yapmaz. Yeşil ışıktan kırmızıya ve yakın infrare ışınlar kadar geniş bölgedeki ışınlar tedavide kullanılabilir. İdeal aralık 630–1100 nm arasındır. Bu spektrum içinde daha çok yeşil ışık yayan kısa dalga boylu lazerler (kripton: 521–530 nm, bakır buharlı: 511 nm, KTP: 532 nm) yüzeysel pigmente lekelerin tedavisinde kullanılırken, uzun dalga boylu kırmızı (Ruby: 694 nm, Alexandrite: 755 nm) ve yakın infrare ışın yayan lazerler (Nd:YAG: 1064 nm) daha derin dokulara inebildiklerinden derin dermal pigmente lezyonların tedavisinde tercih edilirler.^{9,16-18}

Yine hedef kromoforlar olan melanozomların TGZ'si 50–500 nanosaniye ve melanositlerin TGZ'si 1000 nanosaniye civarlarından olduğundan selektif bir termolizis sağlayabilmek için seçilecek pulse sürelerinin de bu derece kısa olmaları gerekmektedir. Bu nedenle de damar lazerlerinden farklı olarak enerjisi oldukça yüksek, kısa pulse süreli ışınlar üreten Q–anahtarlı pulse lazerler pigment ve dövme tedavisinde ideal lazerlerdir. Bu lazerler fototermal ya da fotoakustik etki ile pigment yapılarını selektif olarak parçalamaktadırlar. Buna karşın yüzeysel pigmente lezyonlarda ya da yanıt alınamayan dirençli, seçilmiş olgularda devamlı–dalga (kripton, bakır, KTP) ve ablatif lazerler (CO₂) ya da yoğun pulse ışık kaynakları denenebilir.^{9,16-18}

Pigmente ve dövme lezyonlarında kullanılabilen lazerler :

1. Nonselektif ablatif lazerler (ablatif etki)
 - Karbondioksit (CO₂) lazer: 10600 nm
 - Er:YAG lazer: 2940 nm
2. Devamlı–dalga ve yalancı devamlı–dalga lazerler (fototermal etki)
 - Kripton lazer: 521 nm ve 530 nm, 0.2 saniye
 - Bakır buharlı lazerler: 511 nm, 0.2 saniye
 - Diode–kaynaklı potasyum titanil fosfat (KTP) lazer: 532 nm

3. Pulse lazerler (fotoakustik etki)

- Pulse boya lazer: 510 nm, 300 nanosaniye
- Q-anahtarlı Ruby lazer: 694 nm, 25–40 nanosaniye
- Q-anahtarlı Alexandrite lazer: 755 nm, 50–100 nanosaniye
- Q-anahtarlı Nd:YAG lazer: 1064 nm, 5–20 nanosaniye
- Q-anahtarlı frekans katlanmış Nd:YAG lazer: 532 nm, 5–10 nanosaniye

4. Yoğun pulse ışık kaynakları (fototermal etki)

Pulse ve Q-anahtarlı lazerler ideal lazerler olmakla birlikte kendi aralarında bazı farklılıklar gösterirler. Q-anahtarlı Ruby (694 nm) ve Alexandrite (755 nm) lazerlerin melanin absorpsiyonu mükemmeldir ve az da olsa derin dokulara inebilirler. Fakat epidermisteki melanin tarafından da iyi absorbe edilebildiklerinden özellikle esmer tenli (Tip III–VI) insanlarda tecrübesiz ellerde pigment ve yapı bozukluklarına neden olabilecekleri için oldukça dikkat edilmeleri gerekir. Q-anahtarlı Nd:YAG (1064 nm) lazer gibi yakın infrare lazerlerin melanin şeciciliği azdır, fakat derin dermal tabakalara daha rahat inebildiklerinden koyu tenli insanlardaki derin pigmente lezyonlarda tercih edilebilirler.^{9,16-18}

Pigmente lezyonların lazerlerle tedavisi damarsal lezyonların tedavisine kıyasla bazı çelişkiler içerir. Bunlardan birisi bu pigmente lezyonlardan bazılarının (lentigo malign, Ota ve İto nevus, nevus spilus, konjenital dev nevuslar gibi) malign potansiyel taşımalarıdır. Bu lezyonlara lazer uygulanıp uygulanmayacağı konusu halen tartışmalıdır. Şüpheli lezyonların iyi dermatoskopik incelemeleri ve çok sayıda biyopsi alınması önerilmektedir. Diğer bir nokta ise pigmente lezyonların çoğunun tedavi olup kayboldulara bile belli süreler sonra tekrarlama ihtimallerinin yüksek olmasıdır. Bu nedenle tedavi öncesi kesin sonuçlardan ve seans sayılarından bahsetmek oldukça zordur. Genel olarak lentiginler, efelidler, seboreik keratozlar gibi benign yüzeysel pigmente lezyonlar (1–2 seans) ile Ota ve İto nevuslar (3–6 seans) tedaviye çok iyi yanıt verirler. Cafe-au-lait lekeler, melazma, Becker nevus, konjenital nevus, nevus spilus, postinflamatuar ve ilaca bağlı hiperpigmentasyonların yanıtı ise değişkendir (3–12 seans). Lezyonlar kaybolabilir, düzensiz yanıt görülebilir, ya da yanıt alınamayabilir. Bazılarının ise renkleri lazer sonrası daha da koyulaşabilir.^{9,16-18}

Dövme pigmentleri oldukça ufak çaplı partiküller (20–900 nm) olduklarından, ultra kısa pulse süreli ve güçlü Q-anahtarlı lazer sistemleri kullanılmalıdır. Tüm dövme renklerine etkili tek bir lazer formu yoktur. Tek bir dövmenin tedavisi için birkaç lazerin kombine edilmesi gerekebilir.^{19,20} Dövme tedavisinde kullanılan lazerler şunlardır :

- Q-anahtarlı Ruby lazer (694 nm, 25–40 ns): siyah, mavi-siyah, yeşil boya
- Q-anahtarlı Alexandrite lazer (755 nm, 50–100 ns): siyah, mavi, yeşil boya
- Q-anahtarlı Nd:YAG lazer (1064 nm, 5–10 ns): siyah boya
- Q-anahtarlı frekans katlanmış Nd:YAG lazer (532 nm): kırmızı, oranj, mor, sarı boya
- Pulse boya lazerleri (510 nm, 300 ns): kırmızı, mor, oranj, sarı boya
- Pulse resurfacing lazerler, CO₂, Er:YAG: su

Deri Yenileme Tedavisi

Deri yenileyici lazerler fototermal hasar ile epidermis ve dermisin bir kısmını ortadan kaldırarak oluşturdukları doku ablyasyonu ve ablate edilmiş doku çevresinde ürettikleri rezidüel ısı ile kollajenin yeniden yapılanması ve depolanmasını uyarak çalışan lazerlerdir.²¹⁻²³ Bu iki etkiyi oluşturan lazerler ablatif lazerler olarak adlandırılırken, son zamanlarda bu lazerlerin hem hekim hem de hasta için oluşturdukları zorlukları minimuma

indirebilecek, derinin üst dokularında açık yaralara neden olan ve yan etkilerin çoğundan sorumlu ablasyon özelliği olmadan direkt olarak alt dokulardaki kollajeni uyarak yenileyen ve depolayan nonablatif lazerler geliştirilmeye başlanmıştır.²⁴⁻²⁶ Bu nedenle deri yenileyici lazerleri genel olarak 2 kategoride ele almakta fayda vardır.

1. Ablatif lazerler

- Karbondioksit lazer (CO₂): 10.600 nm
 - a) Devamlı-dalga (cw)
 - b) Super pulse ve ultra pulse (< 1 ms)
- Erbium: yttrium aluminum garnet (Er:YAG) lazer: 2940 nm
- Modüle sistemler
 - a) Er:YAG lazer ve CO₂ hibrid lazer kombinasyonu (Derma-K)
 - b) Dual-mode, ablasyon/ koagülasyon, pulse Er:YAG lazer (Contour, Sciton)
 - c) Variable-pulsed (değişken-atımlı) Er:YAG lazer (CO₂, Cynosure)

2. Nonablatif lazerler (Subsurface Remodelling)

- Görünür ışık lazerler (sarı ve yeşil ışık)
 - a) Pulse boya lazerler (sarı ışık): 585-595 nm
 - b) Frekansı katlanmış Nd:YAG (KTP) lazerler (yeşil ışık): 532 nm
- İnfrare veya yakın-infrare lazerler
 - a) Nd:YAG lazerler: 1064 nm, Q-anahtarlı ve normal mod
 - b) Nd:YAG lazerler: 1320 nm
 - c) Diode lazer: 1450 nm
 - d) Erbium glass lazer: 1540 nm
- Smooth pulse Er:YAG lazer
- Radyofrekans (RF) + lazer / IPL (ELOS)
- Fraksiyonel termolizis
- Fotomodülasyon (LED)
- Fotodinamik tedavi (ALA + lazer / IPL)
- Yoğun, pulse, geniş spektrumlu ışık kaynakları: 570 nm-1100 nm, infrare ışık kaynağı, Titan: 1100-1800 nm

Son yıllarda deri yenileme ve deri canlandırma amacıyla değişik lazer sistemleri, elektrocerrahi teknikleri ve lazer olmayan ışık sistemleri kullanım alanına girmiştir. Bu amaçla geliştirilen ilk lazer sistemleri ablatif deri yenileme lazerleridir. Ablatif deri yenileme lazerlerinin klasik örnekleri olan karbondioksit ve Erbium:YAG lazer sistemleri 1980'ler ve 1990'ların başlarında kullanıma girmişlerdir. Ablatif lazerlerin etki mekanizmaları sıvı içeren dokuların hedeflenmesi ve buharlaştırılması yoluyla vasküler koagülasyon ve epidermisin destrüksiyonuna neden olacak termal hasarın oluşturulmasını içermektedir. Kırışıklıklar, fotoyaşlanma, akne sikatrisleri, cerrahi ve travma sonrası oluşan sikatrisler ve pigmentasyon düzensizliklerinde oldukça güzel sonuçlar vermelerine rağmen uzun yara iyileşme dönemleri ile eritem, postinflamatuar pigmentasyon bozuklukları ve sikatris riskleri bu lazerlerin kullanım alanını sınırlandırmıştır.

Nonablatif deri yenilemesi oldukça yeni bir konsept olup, görünür bir epidermal hasar oluşturmadan dermal yeniden yapılanmayı hedeflemektedir. Değişik dalga boylarında ışın yayan, değişik lazer sistemleri ve ışık kaynaklarının nonablatif mekanizmalarla deri yapısını etkili bir şekilde düzelttikleri gösterilmiştir. Nonablatif

lazer tedavisinin en önemli çekici yanı tedavi sonrası iş gücü kaybının oldukça sınırlı olmasıdır. Bu da son derece güvenli ve minimal invaziv bir işlem arayan insanlar için bu tekniği ideal hale getirmektedir. Kısa dalga boylu lazerler (532, 585, 595 nm) daha çok pigment ve damarsal lezyonların tedavisi ve kollajen uyarımı sağlarlarken, uzun dalga boylu infrare ışık daha çok derin dokularda kollajenin uyarımında etki etmektedirler. Bazı yeni lazerler bu iki dalga boyunu kombine ederek (örneğin 532+1064, veya IPL +1064 gibi) yaşlanmanın tüm belirtilerine etki edebilmektedir.

Selektif fototermolizis temeline dayalı tedavi mekanizmalardan başka fotomodülasyon, fraksiyonel fototermoliz, radyofrekans (ELOS tekniği gibi) ve fotodinamik tedavi gibi diğer bazı noninvaziv yaklaşımlar da mevcuttur.^{27,28}

Ablatif lazerlerle klinik sonuçlar hasta seçimine bağlı olarak değişir. İnce kırışıklıklarda %60 ila % 90 arasında, orta-şiddetli kırışıklıklarda %45 ila 50 arasında, akne sikatrislerinin hafif ve yüzeysel olanlarında % 50 ila 80, ufak ve çökük (ice-pick) olanlarında % 25 ila 50 arasında düzleme sağlanabilir. Klinik iyileşmeler 1-5 yıl içinde geriye dönebilmekte ve tekrar uygulama yapılması gerekebilmektedir.³⁵⁻³⁹ Nonablafif lazerlerle klinik sonuçlar oldukça değişkendir ve % 0-70 arasında değişen sonuçlar bildirilmektedir. Buna karşın tüm olgularda histopatolojik olarak kollajen uyarımından bahsedilmektedir. Çok sık uygulama gerektirirler.^{21,22,24-26}

İstenmeyen Kılların Tedavisi (Epilasyon)

Lazer-doku etkileşiminde rolü olan faktörler, ideal bir epilasyon için gereken lazer-kıl etkileşiminde de geçerlidir. Öncelikle hemen hemen tüm epilasyon lazerleri için hedef kromofor kıldaki melanindir. Bu nedenle beyaz ya da gri kılların yok edilmesinde zorlanabilmektedirler. Ayrıca kıl papillasındaki melanin daha çok anagen safhada aktif ve yoğun olduğundan, epilasyon lazerlerinin çoğu sadece anagen safhadaki kıllara etki edebilmektedirler. Vücudun farklı bölgelerindeki kılların anagen miktarı ve anagen süreleri değişkenlik gösterdiğinden, bölgelere bağlı olarak değişen aralıklarla ve çok sayıda lazer seansı gerekebilmektedir. Kılın kalınlığı ve kıl kökünün derinliği de tedavi sonucunu etkileyen faktörlerdir. Kalın ve derin yerleşimli kıllar daha fazla enerji gerektirirler ve klasik dozlara yanıt vermeyebilirler. Kıl kökünün derin yerleşiminden dolayı uzun dalga boylu (600-1100 nm) ışınlar epilasyon amacıyla tercih edilmektedirler. Bu şekilde epidermis üzerindeki etkileri de azaltılabilmektedir. En son ve belki de en önemli faktörlerden biri de kılda oluşturulması istenen selektif termolizisin primer belirleyicisi olan termal gevşeme zamanına uygun pulse sürelerinin yeterli enerji yoğunluğunda verilmesidir. Ayrıca epidermiste bulunan melanin lazer sırasında hasar görebilmekte ve lazer ışınının enerjisini azaltabilmektedir. Bu nedenle en az epidermal hasara neden olabilecek ideal pulse süresi, epidermisin termal gevşeme zamanı (3-10 milisaniye) ile kıl folikülünün termal gevşeme zamanı (40-100 milisaniye) arasında olmalıdır. Bu süre ortalama 10 ila 40 milisaniye arasındadır. Kısacası seçilecek epilasyon lazerinde tüm bu özelliklerin göz önünde bulundurulması gerekmektedir.²⁹⁻³¹

Epilasyon amacıyla sıklıkla kullanılan lazerler Ruby (694 nm, normal mod), Alexandrite 755 nm, normal mod), Nd:YAG lazer (1064 nm, Q-anahtarlı ve normal mod) ve yarı iletken Diode lazerlerdir. Ayrıca yoğunlaştırılmış pulse ışık kaynakları (IPL) da gerçek lazer olmamalarına rağmen epilasyon amacıyla kullanılmaktadır.⁴⁹⁻⁵⁴ Fotokimyasal (fotodinamik) yöntemlerle epilasyon üzerinde çalışmalar ise halen devam etmektedir. Yine son dönemlerde lazer ve IPL sistemleri radyofrekans sistemleri ile kombine edilerek elektro optik sinerji (ELOS) tekniği adı altında kullanılmaktadır. Bu sistem her iki sistemin yan etkilerini azaltmakta ve daha ince ve açık renkli kıllarda güvenle kullanımını arttırmaktadır. Her bir lazerin kendine özgü avantajları ve dezavantajları mevcut olup, tecrübeli ellerde epilasyondaki genel etkileri arasında belirgin bir üstünlükleri yoktur.²⁹⁻³¹

Normal modlu klasik Ruby lazer (694 nm) epilasyon lazerleri içinde melanin absorpsiyonu en iyi olanıdır. Bu nedenle klinik etkileri iyi olmakla beraber lazer sonrası oluşabilecek pigmentasyon riskleri daha fazladır. Tecrübeli ellerde, epidermin iyi soğutulması ve uzun pulse sürelerinin kullanılmasıyla yan etki riski diğer lazerlerden farksız olarak minimuma indirilebilmektedir.²⁹⁻³¹

Normal modlu Alexandrite lazerin (755 nm) melanin absorpsiyonu teorik olarak, kısmen Ruby lazerden az olmakla beraber mükemmeldir. Lazer sonrası pigment değişikliklerinin de kısmen daha az olduğu bildirilmektedir. İdeal şartlarda klinik sonuçları Ruby lazerden anlamlı bir farklılık göstermez. Dinamik soğutma sistemleri (özellikle sprey formları), skannerler ve hafif fiberoptik dağıtım sistemlerinin eklenmesi yan etki riskini azaltmakta ve tedaviyi hızlandırmaktadır.²⁹⁻³¹

Nd:YAG lazerlerin (1064 nm) öncelikle Q-anahtarlı modları, deriye karbon partikülleri uygulandıktan sonra epilasyon amacıyla kullanılmışlardır. Fakat karbon partiküllerinin absorpsiyonundaki yetersizlikler ve düzensizlikler nedeniyle bu lazerler pek başarılı olamamışlardır. Fakat yeni lazer sistemlerinde pulse süresi 100 milisaniye, enerjisi 200 J/cm²'ye artırılarak direkt olarak derin yerleşimli kıl kökünde hasara neden olabilmektedir. Bu dalga boyu diğer epilasyon lazer dalga boylarından daha derinlere inebilmektedir. Ayrıca üst dokulardaki melanin etkilenmediğinden koyu tenli insanlarda daha güvenle kullanılabilir. Kontakt soğutma ve skanner sistemleri güvenliği ve hızı arttırmaktadır.²⁹⁻³¹

Diode lazerlerin (800-810 nm) melanin absorpsiyonu, Ruby ve Alexandrite lazerlerinkinden kısmen düşük olmasına rağmen yine de iyidir. Lazer sonrası pigment değişikliklerinin ise kısmen daha az olduğu ve yine dalga boyunun uzun olmasından dolayı kısmen daha derinlere inebildikleri ileri sürülmektedir. Oldukça ufak aletlerdir ve genellikle kontakt soğutma sistemleri kullanılmaktadırlar.²⁹⁻³¹

Yoğunlaştırılmış pulse ışık kaynakları (590-1200 nm) gerçek lazerler olmamalarına rağmen melanin üzerinde oluşturdukları termal etkisiyle oluşan epilasyon sonuçlarının diğer lazerler kadar başarılı olduğu bildirilmektedir. Dalga boyları cut-off filtreler ile deri tiplerine göre ayarlanabilir. Kullanım parametreleri diğer lazerlere göre oldukça fazladır ve kullanımları daha çok tecrübe gerektirir. Çoklu tedavi seanslarının (3 veya 4) 6 aylık takip süresinde ortalama %75'lik kıl azalmasına neden olduğu saptanmıştır. Deride eritem, yanık ve pigmentasyon riski mevcuttur.^{1,8,29-31}

Epilasyon lazer tedavisinin en önemli problemlerinden biri ince ve açık renkli kıllara etkili olmamalarıdır. Bu durumda lazer tipleri değiştirilebilir ve radyofrekans ile kombine formları (ELOS tekniği) denenebilir veya diğer epilasyon yöntemleri kullanılabilir. Yan etki olarak son dönemlerde üzerinde en çok durulan nokta ise paradoksik hipertrikoz denilen, epilasyon lazeri uygulanan bölgelerin çevresindeki kılların kalınlaşmasıdır. Nedeni belli olmamakla beraber lazer ışığının çevre dokuda düşük enerjilerde kılları uyarması olarak ileri sürülmektedir. Şu an için IPL dahil tüm lazer sistemlerinde bir yan etki olarak bildirilmektedir. Bu problemin çözümü için lazer işlemi sırasında enerjinin yeteri güçte ayarlanması gerekmektedir.²⁹⁻³¹

Sonuç olarak şu an için epilasyon amacıyla kullanılan lazerler, bölgeye ve seans sayısına göre değişmekle beraber, henüz genel anlamda kalıcı bir epilasyon gerçekleştirememelerine rağmen diğer klasik yöntemlere göre daha uzun süreli epilasyon sağlamaları, seans sayısına bağlı olarak kıl yapılarını daha inceltmeleri, daha ağrısız, daha hızlı ve yan etkilerinin daha az olması (uygun hastalar seçilmek ve uzman kişilerce yapılmak kaydıyla) nedeniyle iyi birer alternatif olarak tercih edilebilirler.

Kaynaklar

1. Ross EV. Laser versus intense pulsed light: competing technologies in dermatology. *Lasers Surg Med* 2006; 38: 261-272.
2. Boord M. Laser in dermatology. *Clin Tech Small Animal Prac* 2006; 21: 145-149.
3. DiBernardo BE, Cacciarelli A. Cutaneous lasers. *Clin Plastic Surg* 2005; 32: 141-150.
4. Tanzi EL, Lupton JR, Alster TS. Lasers in dermatology: four decades of progress. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 1-31.
5. Ergenekon G, Aybey B. Son gelişmeler ışığı altında dermatoloji'de lazer. *TÜRKDERM* 2001; 35: 152-164.
6. van Hillegersberg R. Fundamentals of laser surgery. *Eur J Surg* 1997; 163: 3-12.
7. Anderson RR, Parrish JA. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science* 1983; 220: 524-527.
8. Raulin C, Greve B, Grema H. IPL technology : a review. *Lasers Surg Med* 2003; 32: 78-87.
9. McDaniel DH, Apfelberg DB. Options for laser selection in the treatment of cutaneous vascular ve pigmented disorders and tattoos. *Op Techn Plast Reconst Surg* 1994; 3: 181-193.
10. Dover JS, Arndt KA. New approaches to the treatment of vascular lesions. *Lasers Surg Med* 2000; 26: 158-163.
11. Goldberg DJ. Laser treatment of vascular lesions. *Clin Plast Surg* 2000; 27: 173-180.
12. Loo WJ, Lanigan SW. Recent advances in laser therapy for the treatment of cutaneous vascular disorders. *Lasers Med Sci* 2002; 17: 9-12
13. Cantatore JL, Kriegel DA. Laser surgery: an approach to the pediatric patient. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 165-184.
14. Cantatore JL, Kriegel DA. Laser surgery : An approach to the pediatric patient. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 165-184.
15. Dover JS, Sadick NS, Goldman MP. The role of lasers and light sources in the treatment of leg veins. *Dermatol Surg* 1999; 25: 328-336.
16. Jones CE, Nouri K. Laser treatment for pigmented lesions: a review. *J Cosmet Dermatol* 2006; 5: 9-13.
17. Citron BS. Laser treatment of pigmented lesions. *Clin Plast Surg* 2000; 27: 193-198.
18. Stratigos AJ, Dover JS, Arndt KA. Laser treatment of pigmented lesions-2000. *Arch Dermatol* 2000; 136: 915-921.
19. Bernstein EF. Laser treatment of tattoos. *Clin Dermatol* 2006; 24: 43-55.
20. Adrian RM, Griffin L. Laser tattoo removal. *Clin Plast Surg* 2000; 27: 181-192.
21. Aybey B, Ergenekon G. Deri yenileme lazerleri (Ablative ve Nonablative remodeling). *Hipokrat* 2004; 13: 122-132.
22. Papadavid E, Katsambas A. Lasers for facial rejuvenation:a review. *Int J Dermatol* 2003; 42: 480-487.
23. Alam M, Hsu TS, Dover JS ve ark. Nonablative laser and light treatments: histology and tissue effects-a review. *Lasers Surg Med* 2003; 33: 30-39.
24. Railan D, Kimler S. Ablative treatment of photoaging. *Dermatol Ther* 2005; 18: 227-241.
25. Nouri K, Rivas MP, Bouzari N, Faghil S. Nonablative lasers. *J Cosmet Dermatol* 2006; 5: 107-114.
26. Nikolaou VA, Stratigos AJ, Dover JS. Nonablative skin rejuvenation. *J Cosmet Dermatol* 2005; 4: 301-307.
27. Narurkar VA. Lasers, light sources, and radiofrequency devices for skin rejuvenation. *Semin Cutan Med Surg* 2006; 25: 145-150.
28. Alam M, Hsu TS, Dover JS ve ark. Nonablative laser and light treatments: histology and tissue effects-a review. *Lasers Surg Med* 2003; 33: 30-39.
29. Haedersdal M, Wulf HC. Evidence-based review of hair removal using lasers and light sources. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 9-20.
30. Olsen EA. Methods of hair removal. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 143-155.
31. DiBernardo BE, Perez J, Usaf H ve ark. Laser hair removal. *Aest Laser Surg* 2000; 27: 199-211.

ANTİMİKROBİYAL PEPTİTLER

Mohamed Amer

Stratum korneum, deride mikroorganizmaların girişine karşı bariyer oluşturur. Bu bariyerin bozulması ile mikroorganizmalar steril olan iç ortama geçerek immün sistemi aktive ederler. Bu immün korunmanın ilk aşaması akut inflamasyondur. Doğal immünite, infeksiyonlara karşı genetik olarak belirlenmiş ve yabancı patojenlerle önceden temas gerektirmeyen korunmayı sağlar. İnsanlarda doğal immün sistemin bir parçası olarak düşünülen bazı yapılar akut inflamasyonda görev alırlar. Bunlar kompleman proteinleri, sitokinler, kemokinler, protaglandinler, nötrofiller ve makrofajlardır.

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda bazı insan kaynaklı peptidlerin mikropların öldürülmesinde doğal immün sistemin önemli bir kısmını oluşturduğu tespit edilmiştir. Bunlar bakteri, virüs ve mantarlara karşı antimikrobiyal etkisi olan geniş spektrumlu, düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir. Genellikle pozitif yüklüdürler. Hidrofobik ve hidrofilik olmak üzere iki kısma ayrılmaktadır. Bu özellik bu proteinlerin aköz ortamlarda akışkan olmasını ve lipidden zengin membranlardan kolay geçebilmelerini sağlar. Katelisinler, defensin ve histatinler bu epidermal antimikrobiyal peptidlerin en önemlileridir. Bu peptidler atopik dermatit ve konjenital nötropeni ile seyreden Kostmann sendromu bulunan hastalarda azalmıştır. Antimikrobiyal peptidler, konak immün cevabının reseptör aracılı etkileşimlerini artırır. Anjiogenez, yara iyileşmesi ve kemotaksiste önemlidirler. Bu peptidlerin rolleri ve hastalıklarla olan ilişkileri giderek önem kazanmaktadır. Bu peptidler savunma sisteminin ilk aşamasını oluşturmaktadırlar fakat inflamasyon ve yaralanma ile de artış gösterebilirler. Konaktaki onarım ve adaptif immün yanıtlarda önemli etkileşimleri bulunmaktadır. Doğal antibiyotik peptidlerdir. Deri, bunlar aracılığıyla çevredeki mikroplara karşı kendini korur ve yaralanma sonrasında onarım sağlar.

Katelisinler, Defensinler ve Histatinler

Antimikrobiyal peptidlerin üç büyük grubunu oluşturmaktadırlar. Pozitif yüklüdürler ve yüklü kısımları birbirinden ayrı olacak şekilde düzenlenmişlerdir. Antimikrobiyal etkinin başlamasında negatif yüklü mikrobiyal membranla etkileşim gösterirler. Birçok pozitif yüklü aminoasit, molekülün hidrofobik kısmının karşı tarafına lokalizedir. Bu amfipatik düzenlenme antimikrobiyal peptidlerde sık görülen bir özelliktir. Molekülün negatif membranlara zıt yüküyle oluşan çekim etkisiyle bağlanmasını ve hidrofobik aminoasit kümesi sayesinde lipid membranı geçmesini sağlar.

Defensinler

İnsan nörofillerindeki toplam protein kısmının % 5'ini oluştururlar. Makrofajlar, keratinositler ve mukozal epitel hücreler (solunum, sindirim, üriner ve üreme sistemleri) tarafından üretilirler. Antibakteriyel spektrumlarında Gram pozitif ve negatif bakteriler, mikobakteriler, Treponema pallidum, mantarlar ve bazı virüsler bulunmaktadır.

Tümör nekrozis faktör ve NK sitolitik faktörlere rezistan olan normal ve malign hedef hücrelerde non-spesifik sitotoksik etkileri vardır.

Katelisidinler (Katepsin L inhibitörü)

İnsan katelisidinleri (LL-37/hCAP 18), sadece kemik iliğinden izole edilmişlerdir. İnflame deride tespit edilebilir ve sitokinler gibi farklı inflamatuvar stimuluslar ile düzenlenirler.

Histatinler

Histidinden zengin bu peptid ailesi insan tükrüğünde bulunur. Post-translasyonel süreçte bu ailenin 5 üyesi modülasyona uğrar. Antimikrobiyal aktivite içerisinde spesifik antifungal etkisi de bulunmaktadır.

Antimikrobiyal Peptidlerin Etki Mekanizmaları

Antimikrobiyal peptidler, spesifik olmayan bir yolla (katyonik yüklenme) bakteri, virüs, mantar ve protozoonların yüzey lipid membranlarının anyonik komponentlerine çekilirler. Hidrofilik özellikleri ile membranı geçerler. Membran yapısının bozulması, por oluşumu veya deterjan benzeri solubulizasyonla olur. Bu durum iyon gradiyentine ve enerjinin dağılarak hücre lizisine yol açar. Konak hücreleri bu lizise rezistandır çünkü antimikrobiyal peptidler öldürdüğü hedef hücrelerden farklı bir lipid içeriğine sahiptirler. Diğer bazı peptidler ise hücre ölümünden önce protein sentezinde azalma sağlayarak etki ederler.

Antimikrobiyal Peptidlere Direnç

Patojen direncinin ortaya çıkması antimikrobiyal peptidlerin bakterisidal etkisine karşı bir tehdittir. Tam rezistans tespit edilmemiştir. Bu durum rölatif olarak nonspesifik etki mekanizmasından kaynaklanmaktadır. Örneğin bakterilerin ortak stratejisi rölatif olarak negatif membran yükünün azaltılması ve böylece pozitif yüklü antimikrobiyal peptidlerin daha az bağlanmasıdır. *S. aureus* ve *Streptococcus pyogenes* gibi deri patojenlerinin bin yıldır insan deri antijenleriyle karşılaşmalarına rağmen tam rezistans varlığı henüz tespit edilmemiştir.

Antimikrobiyal Peptidlerin Deri Hastalıklarındaki Rolü

Yara Onarımı

Proteoglikanların üretiminin değiştirilmesi ile yara onarım süreci hızlandırılır. İnsan katelisidini LL-37, yara onarım sürecinde önemli olan konaktaki uyarı mekanizmalarıyla ilişkilidir. LL-37, keratinosit proliferasyonunu stimüle eder ve anjiogenezi uyarır. Antimikrobiyal peptidler yara iyileşmesinde ikili rol oynamaktadır. Birincisi bakterinin öldürülmesi, ikincisi ise konaktaki onarım sürecinin stimüle edilmesidir. Yanıklarda oluşan hasarın belirgin özelliği antimikrobiyal peptidlerin anormal salınımı veya işleyişi ile ilişkilidir. Yanıklardan sonraki rölatif eksiklikleri, bu hastalardaki *Pseudomonas* infeksiyonlarının artışı kısmen açıklayabilir çünkü antimikrobiyal peptidlerin *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı etkileri güçlüdür.

Lepra

Granülizin, T hücresi tarafından epitele taşınan (T hücre AMP) bir antimikrobiyal peptidlerdir. Lepralı hastaların doku örneklerinin incelenmesi sonucunda *Mycobacterium lepra*'ya karşı immün yanıtta T hücrelerindeki granülizinin önemli bir rolü olduğu düşünülmüştür. Aksine diğer bir por oluşturan molekül olan perforinlerin üretimi hastalığın kontrolü ile korele değildir. Granülizin, hücre aracılı immünitenin etkisinde spesifik bir markırdır.

Atopik Dermatit

S. aureus, atopik dermatitli birçok hastanın deri lezyonlarından izole edilebilmektedir. Atopik hastaların inflamasyon sürecinde LL-37 ve HBD-2 üretim yeteneği azalmıştır. Atopik dermatitli hastaların derisi antimikrobiyal peptid artışına cevap vermez. Bu durum atopik dermatitte artan Th-2 sitokinlerin supresyonuyla oluşabilir.

Kültürdeki keratinositlerin defensin-L ekspresyonundaki artış kabiliyetinin kaybolduğu gösterilebilir. Yakın zamanda elde edilen veriler ışığında, bu antimikrobiyal peptidlerin yokluğunun atopik dermatit hastalarının enfeksiyona yatkın oluşunu açıkladığı gösterilmiştir.

Kostmann Sendromu

Kostmann sendromu şiddetli bir konjenital nötropenidir. Bu hastalar enfeksiyonlara karşı duyarlıdır ve bunlara granülosit makrofaj stimulan faktör verildiğinde nötrofil sayısında artış sağlanabilir. Bu tedaviye rağmen hastalarda tekrarlayan enfeksiyonlar devam edebilir. Bu hastaların nötrofil analizlerinde oksidatif fonksiyonun normal olduğu fakat katelisin ve defensin seviyelerinin azaldığı saptanmıştır. Katelisinlerdeki bu eksiklik, antimikrobiyal peptid üretim ve aktivasyon yokluğu ile ilişkilidir.

Sonuç

Antimikrobiyal peptidler, immün sistemin önemli bir komponentlerdir. Bu peptidlerin insanlarda antimikrobiyal ve immünmodulator etkileri vardır. Akut defans cevabı ve daha yavaş olan adaptasyon ve onarım sürecini etkilerler. Birçok antibiyotiki etkisiz kılan antimikrobiyal dirence karşı korunurlar. Antimikrobiyal peptidler, potansiyel olarak yeni bir grup topikal antibiyotik olarak klinik uygulamalarda kullanılabilir. Geniş spektrumları ve güçlü etkileri ile yüzeysel bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonların tedavisinde mikrobiyal direnç oluşturmadıkları için avantaj sağlayabilirler. Bu moleküllerle ilgili çalışmalar devam ettikçe farklı dermatolojik hastalıklardaki rolleri ve varlıkları ortaya çıkacaktır.

DERMATOLOJİK ACİLLER

Ronni Wolf

Güncel Tanımlama ve Sınıflandırma

Eritema multiforme (1866), Stevens–Johnson sendromu (1922) ve toksik epidermal nekroliz (1956) uzun yıllar önce tanımlanmış olsalar da¹, bu akut, şiddetli ve yaşamı tehdit edici deri reaksiyonlarının klinik görünümüne göre sınıflandırılmaları, etiyojileri ve prognozları ile ilişkilendirilmeleri 1992'dan sonra olmuştur.² Konunun uzmanlarından oluşan bir grup tarafından açıklanan konsensus sınıflamasına göre, bu hastalıkların sınıflandırılmasında deri ayrışmasının yüzdesi ve tipik "eritema multiforme benzeri" veya "hedef" lezyonların varlığı esas alınmaktadır. Ayrışmadan etkilenen deri alanları hastalığın en kötü evresinde belirlenebildiğinden, hastaların ilk muayenesinde klinisyen tarafından tanımlanamayabilir. Bu nedenle, en sık ve çoğu zaman tek güvenilir sınıflandırma şekli lezyonların paternini izlemektir.

Konsensus tanımlamasına göre, eritema multiforme benzeri lezyonları "tipik hedefler", "kabarık atipik hedefler", "düz atipik hedefler" ve "veziküllü veya vezikülsüz maküller" olmak üzere dört farklı klinik görünüş oluşturmaktadır.²

Eritema multiforme (EM) grubunda lezyonlar "tipik hedef" ve/veya "kabarık atipik hedef" şeklinde görülür ve sıklıkla infeksiyon hastalıklarına (daha belirgin olarak herpes ve mikoplazma infeksiyonları) karşı gelişen bir reaksiyondur. SJS/ SJS–TEN örtüşen olgular / TEN grubunda lezyonlar "düz atipik lezyonlar" ve "veziküllü veya vezikülsüz maküller" şeklinde görülür ve daha çok ilaçlarla bağlantılıdır. SJS / TEN grup hastalarında, konsensus sınıflandırmasına uyan lezyonlar dışında bazen merkez etrafındaki palpabl halkası kaybolmuş düz tipik hedef şeklinde lezyonlar da gözlenebilir. Bu düz tipik hedef şeklindeki lezyonlar kısa ömürlü ve sıklıkla birleşme eğiliminde olup bazen de düz atipik hedef lezyonlara dönüşürler. Özellikle lezyonların içerisinde gözlenen veziküller, bilhassa merkezi vezikül, benzer lezyonların orijinal tanımlanmalarında da olduğu gibi bu lezyonları kabarık lezyonlara dönüştürmez. (Düz tipik lezyonlarda merkezi vezikül gözlenebilir ama yine de düz olarak kabul edilirler) Bu nedenle terminolojiye "düz tipik hedef" adıyla yeni bir lezyon tipi eklenmesi ve orijinal tipik hedeflerin "kabarık tipik hedef" olarak adlandırılması önerilmiştir.

Bu yeni sınıflandırma beş tip lezyonu içermektedir:

1. Kabarık tipik hedefler
2. Düz tipik hedefler
3. Kabarık atipik hedefler
4. Düz atipik hedefler
5. Veziküllü veya vezikülsüz maküller

Orijinal tanımlamaya benzer şekilde EM grubu kabarık tipik hedefler ve kabarık atipik hedefleri içerecek ve SJS/TEN grubu düz tipik hedefler, düz atipik hedefler ve veziküllü veya vezikülsüz makülleri içerecektir.

Yeni bir sınıflandırma niye yapılmıştır? Neden eklenen lezyon tipinin var olan sınıflandırmayı daha kullanışsız ve karışık hale getireceği düşünülür?

Bizim önerdiğimiz bu modifikasyon, tüm lezyon çeşitlerinin sınıflandırılmasına esneklik katmıştır. Aynı zamanda bu yeniliğin sınıflandırmayı daha kolay anlaşılır ve hatırlanabilir hale getirdiğine inanıyoruz.

Bir sınıflandırmayı genişletmek onu nasıl daha kısa ve öz hale getirir?

Önerilen modifiye sınıflandırmada, EM grubundaki tüm lezyonlar kabarıken, SJS / TEN grubunda tariflenen tüm lezyonlar üzerlerinde vezikül olmasına rağmen düzdür. Dolayısıyla eğer bir hasta kabarık lezyonlara (kabarık tipik veya atipik hedefler) sahipse, postinfeksiyöz EM tanısına yöneliriz. Diğer taraftan eğer hasta düz lezyonlara (düz tipik, atipik hedefler ve veziküllü veya vezikülsüz maküller) sahipse doğruca ilaç nedeni SJS/TEN tanısını düşünülür.

Nekrotizan Fasiit

Nekrotizan fasiit hızlı ilerleyen ve başlıca subkutan doku ve fasyayı tutan destrüktif bir yumuşak doku infeksiyonudur.

Nekrotizan fasiit olguları birinci basamak sağlık kurumu hekimleri ve dermatologların meslek yaşamları boyunca en az bir kez tedavi etmek durumunda kalmalarına yetecek kadar sık, fakat bu hastalıkta hakiki bir uzmanlık edinmeye yetecek kadar da sık değildirler. Nekrotizan yumuşak doku infeksiyonları ve nekrotizan fasiiti diğer daha az ciddi infeksiyonlardan ayırmak önemlidir çünkü nekrotizan fasiit gerçek bir cerrahi acildir. Erken tanı ve agresif cerrahi debridman nekrotizan fasiit tedavisindeki temel prensiptir.

Konunun özünü vurgulamak adına kısaca güncel bir olgudan söz edecek olursam; 26 yaşında sistemik lupus eritematosus tanılı kadın hastayı kalça bölgesinde şiddetli ağrı şikayeti nedeniyle değerlendirmek için Romatoloji kliniğine konsültasyona çağırıldım. Etkilenen deri bölgesi eritemliydi ve pembe ile viyole arası bir kez görüldüğünde asla unutulmayacak değişik bir rengi vardı. Hastanın ateşi yoktu, genel durumu iyiydi ve kendiliğinden muayene için gelmişti. Hastaya Augmentin tedavisi başlandı ve bir sonraki hafta kontrole gelmesi istendi. Fakat hasta aynı akşam ağrısı dayanılmaz hale geldiği için tekrar acile başvurmuş. Klinik durumunda değişiklik olmasa da dermatoloji hekimi direkt grafi çekilmesini istemiş. Çekilen grafide kemik veya eklemle bir ilişki saptanamamış ve hasta aynı ilaçlarla evine gönderilmiş. Hasta ertesi sabah acile tekrar başvurmuş ve ertesi gün de septik şok ve çoklu organ yetmezliğinden kaybedilmiş. Bu trajik olguda vurgulamak istenen nedir? Vurgulamak istenen dermatolojik semptomların azlığı ve şiddetli lokalize ağrıdan başka sistemik semptomların olmayışıydı. Sepsis veya şoka ait de hiçbir bulgu yoktu.

Deneyimlerimize göre çok sayıda nekrotizan fasiit olgusu yanlışlıkla nonnekrotizan deri infeksiyonları ile karıştırılmaktadır. Geniş bir olgu serisinde hastaların sadece %14.6'sına doğru tanı konduğu veya ilk muayenede nekrotizan fasiit olabileceklerinden şüphelenildiği görülmüş, hastaların çoğunluğuna sellülit (%58.4) veya abse (%18) tanısı konmuştur. Florida sağlık departmanına ait 42 olguluk başka bir seride ise benzer olara hastaların sadece %9.5'ne nekrotizan fasiit tanısı konmuş ve hastaların %31'i sellülit, %24'ü ise sepsis olarak kabul edilmiştir.⁴ Bu durumun nedeni hastalarımızın nekrotizan fasiit gibi "et-yiyici" korkunç bir hastalığa yakalandığını fark etmenin dehşeti ve bu hastalığın klinik bulgularının da aynı derecede korkunç olmasını beklemenin yanlışlığıdır. Nekrotizan fasiitte patolojik süreç çok derinlerde yer alır, (faysal düzlemler seviyesinde ve hatta daha derinde) erken evrelerde deri korunmuştur ve klinisyenlerin buna dikkat etmesi gerekmektedir. Bu, erken

dönemde dermis ve subkutan dokuyu tutan sellülit gibi değildir ve yüzeysel bir enfeksiyon olan erizipelden daha farklıdır. Sonuç olarak renk, hemorajik bül ve nekrotik deri ülserleri gibi klinik bulgular yüzeysel deri enfeksiyonlarında daha belirgindir. Erizipel deneyimsiz klinisyenlere sellülitte daha ciddi, sellülit ise nekrotizan fasiitten daha tehlikeli görünebilir. Nekrotizan fasiitin çok erken dönemleri, hastalığın ciddiyeti ve kötü prognozu hakkında hiç bilgi vermeyen hafif semptomlarla karakterizedir. Hastaların çoğunun genel durumu iyidir, etkilenen deri bölgesi karakteristik olarak tipik gül-viyole rengine sahiptir. Hiçbirinde eksik olmayan tek semptom etkilenen bölgedeki klinik ile uyumsuz şiddetli ağrıdır. Tüm hastalar gerçekten bu semptomla başvurmalarına rağmen, ağrının subjektif bir semptom olması ve diğer birçok enfeksiyöz ve hatta eritema nodosum gibi nonenfeksiyöz hastalıkta da görülebilmesi nedeniyle güvenilir ve tanıya götürücü bir bulgu olmadığı düşünülür.

Yanlış veya geç tanı için başka bir sebep ve olası bir açıklama ise düşünüldüğü kadar sık olmayan spesifik bulguların araştırılması veya daha önemlisi, hastalığın gelişim sürecinde bulguların geç ortaya çıkıyor olmasıdır. Bunlar, fiziksel muayenede krepitasyon varlığı veya düz grafide yumuşak dokuda hava görülmesi, tipik viyolase renk, hemorajik ve gangrenöz bül, ülserler ve kompartman sendromunun görülmesini içerir. Bu bulguların hepsi patognomonik olabilir, bunların ortaya çıkmasını beklemek doğru tanıya ulaşmakta üzücü ve istenmeyen gecikmelere yol açabilir. Geniş retrospektif olgu serilerine göre nekrotizan fasiitin en sık semptomu ağrı (> %97) olup en sık gözlenen klinik bulgular ise eritem, hassasiyet ve palpasyonla ısı artışıdır (>%90-100).^{3,5,6,7} Daha az sık ve değişken semptomlar ise ateş, taşikardi (%40-70), bül/vezikül formasyonu (%20-40) ve renk değişimidir (%20-40). Geç bulgulardan olan krepitasyon (%12-25), röntgen bulguları (~%20), deri nekrozu ve hipotansiyon daha da az gözlenmektedir. Ne yazık ki, bu az görülen bulgular bilimsel makale ve kaynak kitaplardaki çoğu şekilde de yer almaktadır ve bu yüzden yoklukları tam anlamıyla oturmuş bir nekrotizan fasiit varlığında neyin ortaya çıkacağı kuşkusunu ortaya atmaktadır.

Özet

Bu morbiditesi ve mortalitesi yüksek hastalığın erken teşhisi hastaların hayatını kurtaracak ve morbiditeyi azaltacaktır.

Nekroz, krepitasyon, röntgen bulguları veya kompartman sendromu gibi "şiddetli bulgular" her zaman aranmamalıdır. Bunlar geç bulgulardır ve hastaların çok azında ortaya çıkarlar.

Hastanın septik şok bulguları gösteren çok düşkün görünümde olması beklenmemelidir. Nekrotizan fasiit hastaları çok sıklıkla sağlıklı görünürlere ve herhangi bir hasta gibi muayeneye gelirler.

Şiddetli klinik ile uyumsuz bir ağrı olup olmadığına ve eritemin tipik rengine bakılmalıdır. Bunlar nekrotizan fasiit şüphesi uyandırması gereken en güvenilir bulgulardır.

Umarım bu kısa anlatım ilk tanıyı koymanızda, durumun kritikliğini anlamanızda ve bu iki son derece ciddi dermatolojik acil durumla karşılaştığınızda üstesinden gelmenizde size yardımcı olur.

Kaynaklar

1. Wolf R, Orion E, Marcos B, Matz H. Life-threatening acute adverse cutaneous drug reactions. *Clin Dermatol* 2005; 23: 171-181.
2. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS ve ark. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993; 129: 92-96.
3. Wong CH, Chang HC, Pasupathy S ve ark. Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85-A: 1454-1460.
4. Mulla ZD. Group A streptococcal necrotizing fasciitis: reducing the risk of unwarranted litigation. *Am J Emerg Med* 2005; 23: 578-579.
5. Childers BJ, Potyondy LD, Nachreiner R ve ark. Necrotizing fasciitis: a fourteen-year retrospective study of 163 consecutive patients. *Am Surg* 2002; 68: 109-116.
6. Singh G, Sinha SK, Adhikary S ve ark. Necrotizing infections of soft tissues—a clinical profile. *Eur J Surg* 2002; 168: 366-371.
7. Cunningham JD, Silver L, Rudikoff D. Necrotizing fasciitis: a plea for early diagnosis and treatment. *Mt Sinai J Med* 2001; 68: 253-261.

DERİ YÜZEY BİYOPSİSİ

Ronald Marks

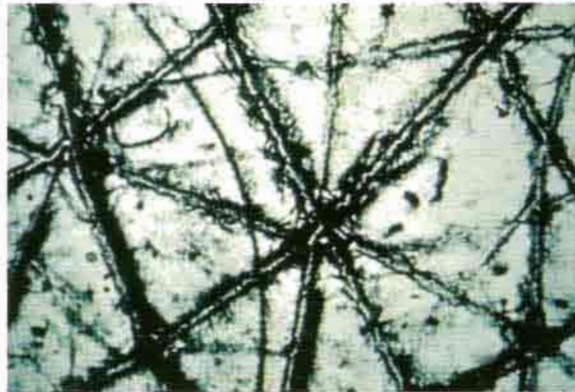
Stratum korneum deri aktivitelerinin karmaşık son ürünüdür. Stratum korneum hücreleri olan korneositler deri yüzeyinden kontrollü bir olay olan deskuamasyon ile tek tek atılırlar. Son yıllarda çoğunlukla İskandinavyalı grupların sofistike araştırmalarına dayanarak düzenli deskuamasyonun proteolitik enzimlerin (kemotriptazlar) aktivitelerine bağlı olduğunu ve stratum korneum fonksiyonları için su gerekmesinin sebebinin bu enzimlerin sulu ortamda çalışması olduğunu öğrendik. Dermatoloğun ve deri biyoloğunun isteği stratum korneum ve içeriğini inceleyebilmektir. Bunun sebebi ise şüphesiz epidermis ve epidermal aktivite konusundaki bilgilerimizi artırmak ve deri hastalıklarının tanısında belirteçler ortaya çıkarmaktır.

Stratum korneum incelenmesinde kullanılan çoğu teknoloji yakın zamana kadar histolojik yöntemlerden faydalanmaktaydı. Örneğin ince vertikal kesitler kullanılmaktaydı. Dikkatli kriyostat kesitler yapılarak korneositlerin stratum korneum içindeki organizasyonunu görmek mümkündür fakat bunun dışında bir bilgi de edinilememektedir. Yapıyı fonksiyon gördüğü yatay düzlemde inceleyebilmek çok daha faydalı olacaktır. Deri yüzey biyopsi tekniği bu imkanı sağlamaktadır.

Deri Yüzey Biyopsi Tekniği¹

Bu teknik hızla bağlanan siyanoakrilat yapıştırıcılardan birinin stratum korneumda ince bir tabaka kaldırarak kullanımına bağlıdır. Bu yapıştırıcıların metil, etil ve oktil türevlerini kullandık. Hafif basınç ve nem ile hızla polimerize olurlar ve çok güçlü ve optik olarak transparan bir bağ oluştururlar. Siyanoakrilat yapıştırıcının optik özellikleri cama benzediği için deri yüzey biyopsilerini sıradan ışık mikroskopuyla incelemek mümkün olmaktadır (Şekil 1). Uygulamada bir damla yapıştırıcı cam mikroskop lamına konur. Lam örneklenecek deri bölgesine bastırılır. 20-30 saniye sonra lam deriden kaldırılır. Bu şekilde stratum korneumun 2-3 hücre kalınlığında bir kesiti alınmış olur. Stratum korneumun yapısı bozulmaz ve mikroskoptaki görüntü in vivo görüntüyle aynıdır.

Şekil 1. Önkoldan alınan yüzey biyopsisinde tip geometrik görünüm (x 15)



Siyanoakrilat yapıştırıcılar toksik değildir ve örneğin alınmasıyla deriden tamamen uzaklaştırılırlar. Hatta çeşitli siyanoakrilatlar yıllardır doku yapıştırıcıları olarak minor laserasyonların tedavisinde kullanılmaktadır.

Yüzey Topografisi

Ekstremitelerden ve gövdedeki bazı bölgelerden alınan deri yüzey biyopsisi karakteristik geometrik biçime sahiptir.² (Şekil 2) Yüzeyde bir dizi baklava şekilli oluşumlar gözlenir. Deri gerildiğinde baklavalar daralır. Bu daralma ölçülerek stratum korneumun kompliansı hesaplanabilir .

Şekil 2. Uyluktan alınan deri yüzey biyopsisinde baklava görünümü (x15)



Deri yüzey paterninde belirgin bölgesel farklılıklar vardır. Örneğin avuç içleri ve ayak tabanlarında benzersiz "parmak izleri" oluşturan dermatoglik çıkıntılar gözlenir. Çıkıntılarda tepe noktalarında ektrin bezlerin açıklıkları vardır. Bu bölgelerde iyi bir deri yüzey biyopsisi elde etmek zordur çünkü buradaki hücrelerin kendi aralarındaki bağları yapıştırıcınınkinden daha güçlü olabilmektedir.

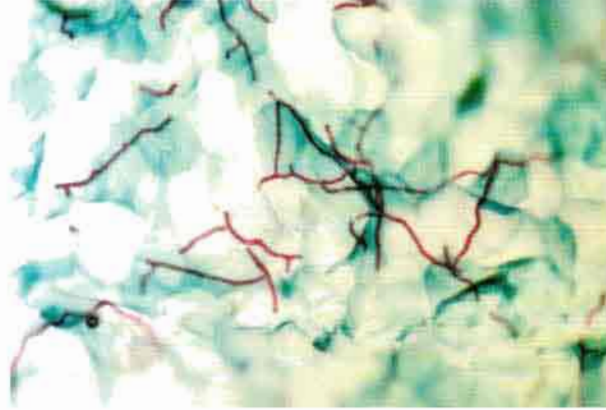
Yüzün diğer bölgelerden belirgin bazı farklılıkları vardır. Baklava şekilli görüntü burada gözlenmez. Erkeklerde sakal bölgesinde kıl folikülleri yüzün diğer bölgelerine göre daha belirgindir.

Mikrobiyolojik Çalışmalar

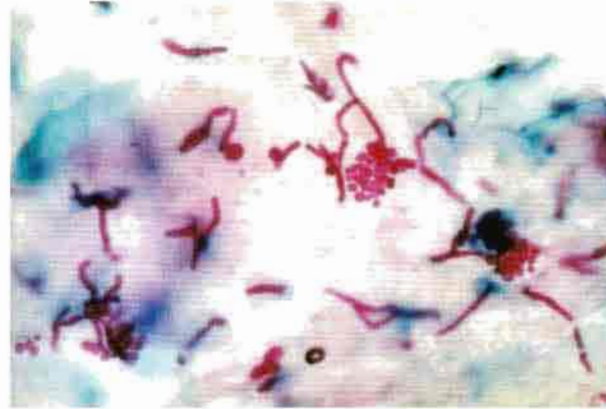
Deri yüzey biyopsisi tekniği derinin insitu mikrobiyolojisinin araştırılması için idealdir.³ Stratum korneuma giren organizmalar ve stratum korneum içindeki kesin pozisyonları incelenebilir. Deri yüzey biyopsileri periodik asit Schiff boyası ile boyandığında dermatofitler, Malassezia furfur, kandida türleri ve eritrazma mikroorganizmaları rahatlıkla görülebilir (Şekil 3a ve 3b). Deri yüzey biyopsisi alınması ve örneklerin boyanması rutin deri kazıntıları ve potasyum hidroksit incelemelerinden daha kolaydır. Deri yüzey biyopsisi yapmak dermatofitoz tanısında benim tercih ettiğim yöntemdir.

Mikroorganizma ve stratum korneum arasındaki ilişkinin daha detaylı olarak görülebilmesi için scanning elektron mikroskopisi (SEM) kullanılabilir. Mikroskop lamındaki deri yüzey biyopsisi dikkatlice kırılır ve SEM'de altın ile kaplanarak incelenir.

Şekil 3a. Yüzeysel mantar hastalığı alınan deri yüzey biyopsisinde miçelyal parçacıklar görülüyor (PAS x90)



Şekil 3b. Pitiriazis versikolor lezyonundan alınan deri yüzey biyopsisinde psödomiçelyel elemanlar ve sporlar görülüyor (PAS x90)



Histokimyasal Uygulama

Deri yüzey biyopsisi tekniği çeşitli histokimyasal uygulamalara uyarlanabilir.⁴ Bunlar arasında en kolayı gümüş boyası ile melanin parçacıklarının görülmesidir. Bu teknik kahverengi/siyah pigmentasyon olan bir yapının ne olduğuna dair şüphe olduğunda çok faydalı olmaktadır. Gümüş ile boyandığında çok sayıda siyah melanin parçacıkları gözlenecektir. Prusya mavisi (potasyum ferrisiyanit) kan pigmentleriyle mavimsi topaklar gösterecektir.

Deri yüzey biyopsisi ile ter de saptanabilir. Deri bölgesi temizlenip kurutulduktan sonra örnek alınır ve nişastayot ile boyanır. Bu yöntem aşırı terlemeye yönelik tedavilerinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

Deri yüzey biyopsileri hematoksilin ve eozin ile boyamak parakeratotik stratum korneumda çekirdekler gösterir. Bunun psoriasis ve kronik ekzema ayırımında önemi vardır. Solar keratozlardaki anormal çekirdek yapılarının da teşhis edilmesini sağlar.

Perkorneal Penetrasyon Çalışmaları

Topikal olarak uygulanan ilaçların deriye emilim hızı deri yüzey biyopsisi tekniği ile ölçülebilir. İlacın çeşitli deri bölgelerine uygulanmasından sonra farklı zamanlarda seri kesitler alınır.

Radyoışaretlenmiş bir ilacı kullanmak daha kolaydır. Her bir örnekte ne kadar ilaç kaldığı gözlenebilir. Kullanılabilecek diğer analitik teknikler arasında HPLC ve radyoimmün assay de vardır. Böylece çeşitli zamanlarda stratum korneumdaki ilaç konsantrasyonlarının profilini çıkarmak mümkün olur. Bu şekilde pek çok ilacın penetrasyonunu inceledik. Bunlar arasında kortikosteroidler, antifungal imidazoller ve nonsteroidal antiinflamatuvar ajanlar vardır.⁵⁻⁷

Özet

Stratum korneumu incelemek için pek çok neden olduğu halde deri yüzey biyopsisi yöntemi bulunana dek mevcut olan yöntemler yetersiz kalmaktaydı. Deri yüzey biyopsisi stratum korneumun ex vivo olarak görüntülenmesini sağlayan basit ve güvenilir bir yöntemdir. Bu teknik ile stratum korneumun hem kimyasal içeriği hem de mikrobiyal popülasyonu saptanabilir. Yapının hem fizyolojisi hem de farmakolojisi incelenebilir.

Kaynaklar

1. Marks R, Dawber RP. Skin surface biopsy: an improved technique for the examination of the horny layer. *Br J Dermatol* 1971; 84: 117-123.
2. Marks R, Saylan T. The surface structure of the stratum corneum. *Acta Dermatol Venereol* 1972; 52: 119-124.
3. Marks R, Dawber RP. In situ microbiology of the stratum corneum. An application of skin surface biopsy. *Arch Dermatol* 1972; 105: 216-221.
4. Marks R. Histochemical applications of skin surface biopsy. *Br J Dermatol* 1972; 86: 20-26.
5. Marks R, Dykes PJ, Williams DL, Thorne EG, Lufrano L. In vivo stratum corneum pharmacokinetics of econazole following once and twice daily application to human skin. *J Dermatol Treat* 1990; 1: 195-197.
6. Marks R, Dykes P. Plasma and cutaneous drug levels after topical application of piroxicam gel: a study in healthy volunteers. *Skin Pharmacol* 1994; 7: 340-344.
7. Dykes P, Hill S, Marks R. Pharmacokinetics of topically applied metronidazole in two different formulations. *Skin Pharmacol* 1997; 10: 28-33.

GEBELERDE ANTİHİSTAMİNİKLER

Nilgün Şentürk

Antihistaminikler hedef dokuda histamin–reseptör etkileşimini bloke etme şekline göre H1, H2, H3 antihistaminikler olarak sınıflandırılmaktadır. H1 reseptör antagonistleri dermatolojide yaygın olarak kullanılmaktadır. H1 antistaminikler kimyasal yapılarına göre altı gruba ayrılır (Tablo 1).

Tablo 1. Kimyasal Yapılarına Göre Antihistaminikler

Alkilaminler	Bromfeniramin Klorfeniramin Triprolidin Akrivastin Deksklorfeniramin
Etanolaminler	Karbinoksamin Klemastin Difenhidramin
Etilendiamin	Tripelennamin
Fenotiazinler	Methdilazine Prometazin Alimenazin
Piperazinler	Hidroksizin Setrizin
Piperidinler	Azatadin Siproheptadin Mizolastin Loratadin Feksofenadin Ebastin Astemizol

Antistaminikler gelişim süreçlerine göre de üç gruba ayrılmaktadırlar (Tablo 2). Birinci kuşak antihistaminikler lipofilik yapıları nedeni ile kan–beyin bariyerini kolayca geçip sedatif ve antikolinerjik yan etki oluştururlar. İkinci ve üçüncü kuşak antistaminikler ise lipofobik yapıda oldukları için kan–beyin bariyerini geçemezler. Üçüncü kuşak antihistaminikler yeni H1 antagonistlerin doğal metabolitleridir. Ana molekül ile aynı klinik etkiyi göstermekle birlikte yan etki bakımından daha güvenlidir.

Tablo 2. Gelişim Sürecine Göre Antihistaminikler

Türkiye'de Bulunanlar	Türkiye'de Bulunmayanlar
A- Birinci Kuşak Antihistaminikler 1. Dimetinden maleat 2. Klorfeniramin maleat 3. Klemastin 4. Klorfenoksamin hidroklorür 5. Siproheptadin hidroklorür 6. Difenhidramin hidroklorür 7. Hidroksizin pamoat/hidroklorür 8. Feniramin maleat 9. Karbinoksamin maleat 10. Mebidrolin napodisikat 11. Triprolidin hidroklorür 12. Prometahizin	1. Alimemazin tartarat 2. Azetadin maleat 3. Brom feniramin maleat 4. Difenil piralin hidroklorür 5. Mequitazin 6. Tripelenamin
B- İkinci Kuşak Antihistaminikler* 1. Akriavastin 2. Setirizin 3. Loratadin 4. Feksofenadin	1. Mizolastin 2. Ebastin 3. Azelastin**
C) Üçüncü Kuşak Antihistaminikler 1. Feksofenadin 2. Levosetirizin 3. Desloratatin	1. Norastemizol

*Bu gruptan terfenadin ve astemizolün FDA onayları iptal edilmiş ve kullanımdan kaldırılmıştır.

**Türkiye'de göz kulak damlası olarak var.

İlaçlar gebelikteki risklerine göre 5 grupta (A, B, C, D, X) incelenmektedir.

A: Kontrollü insan çalışmalarında özellikle ilk 3 ayda ve sonraki trimesterlerde fetal risk gösterilmediği gibi olasılık da yoktur.

B: Hayvan çalışmalarında risk faktörü gösterilememiştir. Bu gruptaki ilaçlara yönelik özellikle ilk trimestere ilişkin kontrollü ve kesin sonuçlar veren insan çalışmaları yoktur veya hayvan çalışmalarında ilk trimestere ilişkin kontrollü insan çalışmaları ile doğrulanmayan olumsuz fetal etki gözlenmiştir.

C: Hayvan çalışmalarında olumsuz fetal etki gösterilmiştir, kadınlarda kontrollü araştırma yoktur veya yeterli hayvan ve insan çalışması bulunmamaktadır. Bu grup ilaçlar sağlayacakları olası yarar/zarar riski değerlendirilerek kullanılmalıdır.

D: İnsanda potansiyel risk konusunda kanıtlar vardır. Daha güvenli ilaçların kullanılmadığı veya etkisiz olduğu, yaşamı tehdit eden bir durum veya ciddi hastalık için gereksinim duyulduğunda, sağlayacağı maternal yarar nedeni ile taşıdığı fetal riske rağmen kullanılabilir.

X: Hayvan ve insan çalışmalarında fetal anomaliler belirlenmiştir veya insan deneylerine dayalı fetal risk kanıtları mevcuttur ya da her ikisi de söz konusudur. Gebelerde ilacın kullanım riski kesinlikle her türlü yararı aşmaktadır. Gebe olan ya da olabilecek kadınlarda kontrendikedir.

Antihistaminiklerin fetus üzerindeki etkisini araştıran 2 geniş kapsamlı çalışma vardır. Bunlardan Ortak Perinatal Proje'de (Collaborative Perinatal Project) 1959–1965 yılları arasında 50.282 gebe kadın 12 merkezde takip edilmiştir. Rölatif riski >1.5 olanlar birlikteliği düşündüren anomaliler olarak rapor edilmiştir. Diğer çalışmada "Michigan Medicaid Study" 1985–1992 yılları arasında 229.101 tamamlanmış gebelik takip edilmiş, toplam ve spesifik konjenital malformasyonlar kaydedilmiştir. İlaçlara maruz kalanlardaki malformasyon insidansı beklenen insidansla karşılaştırılmıştır.

BİRİNCİ KUŞAK ANTİHİSTAMİNİKLER

Dimethindene Risk Faktörü: B

Fetal Risk

Dimethinden (200 mg/kg/gün oral ya da 16 mg/kg/gün IV) kullanılarak ratlarda ve tavşanlarda yapılan üreme çalışmalarında embriyoletal veya teratojenik etki saptanmamıştır. Ratlarda yüksek dozlarda düşük fetal ağırlık ve ossifikasyonda hafif gecikme saptanmakla birlikte bu etki tavşanlarda gözlenmemiştir. Ortak Perinatal Proje'de 2 hasta dimethindene maruz kalmış, ilaçla defektler arasında ilişki saptanmamıştır.

Laktasyon

Ratlarda dimethindenin çok az miktarı süte geçer. Dimethindenin insanlarda laktasyonda kullanımı ya da süte geçen miktarı ile ilgili çalışma yoktur.

Bromfeniramin Risk Faktörü: C

Fetal Risk

Ortak Perinatal Proje'de 50.282 anne-çocuk çifti izlenmiştir. Bunların 65 tanesi ilk trimesterde bromfeniramine maruz kalmış ve 10 malforme bebek olması nedeni ile bu ilacın konjenital defektlerle arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki ($p < 0.01$) saptanmıştır. Bu birliktelik diğer antihistaminiklerde saptanmamıştır. Gebeliğin herhangi bir zamanında ise 412 gebe bu ilaca maruz kalmış, bu grupta ise malformasyonlarla ilişki saptanmamıştır.

Laktasyon

3 aylık süt emen, anesi uzun etkili deksbromfeniramin (6 mg) ve d-izofedrin (120 mg) kullanan bir bebekte ilaç alımından 1–2 gün sonra irritabilite, aşırı ağlama ve uyku paterninde bozulma ortaya çıkmış, emzirmeye ara verince bulgular düzelmiştir. Bu nedenle üretici firma laktasyonda ilacın kullanılmasını önermemektedir. Amerikan Pediatri Akademisi ise bu ilacı emzirenler için kullanılabilir olarak bulmuştur.

Pheniramine Risk Faktörü: C

Fetal Risk

Ortak Perinatal Proje'de 831 gebe birinci trimesterde feniramine maruz kalmıştır. Bu ilacın kullanımı ile respiratuar malformasyonlar ve göz/kulak defektleri arasında ilişki saptanmıştır. Fakat bu bulguların istatistiksel önemi bilinmemektedir. Bu ilaca 2442 gebe herhangi bir zamanda maruz kalmış ve anomalilerle bir ilişki saptanmamıştır.

Laktasyon

Laktasyonda kullanımı ile ilgili veri yoktur.

Chlorpheniramin**Risk Faktörü: B****Fetal Risk**

Ortak Perinatal Proje'de 1.070 gebe ilk trimesterde, 3.931 gebe ise herhangi bir zamanda klorfeniramine maruz kalmıştır. Bu olguların hiç birisinde majör ve minör malformasyonlarla ilişki saptanmamıştır. Bazı olası birliklilikler saptansa da bunların istatistiksel önemi yoktur. Saptanan anomaliler ise siyahlarda polidaktili (272 siyahta 7 olgu), GIS defektleri (13 olgu), göz-kulak defektleri (7 olgu), inguinal herni (22 olgu), hidrosefali (8 olgu), doğumsal kalça çıkığı (16 olgu), dişi genityayda malformasyondur (6 olgu). Bu anomalilerin istatistiksel öneminin saptanması için her malformasyonun ayrı ayrı risklerinin hesaplanması gerekmektedir.

Michigan Medicaid Recipients Surveillance çalışmasında 61 yenidoğan ilk trimesterde klorfeniramine maruz kalmıştır. İki tane (%3.3) majör doğum defekti saptanmış (beklenen 3) olup bunlardan birinin polidaktili (beklenen 0) olduğu bildirilmiştir. Spesifik verilerin olduğu diğer 5 kategoride anomali saptanmamıştır. Bu veriler konjenital defektler ile ilaç arasında ilişki olduğunu desteklemektedir.

Inutero, bir çok kez Contac'a (klorfeniramine, fenilpropanolamin ve belladonna alkaloidi içeriyor) maruz kalan 4 aylık bir erkek bebekte infantil malign osteopetrosis tanımlanmıştır. 1997'de birinci ve ikinci kuşak antihistaminiklere ait yayınlanmış gebelik sonuçlarının karşılaştırıldığı bir makalede yayınlanan raporların analizine göre yazarlar gebelikte oral feniraminin ilk seçenek olduğunu ve IV antihistaminik gerekiyorsa difenhidramin kullanılması gerektiğini vurgulamışlardır.

Laktasyon

Laktasyonla ilgili veri yoktur.

Tripolidine**Risk Faktörü: C****Fetal Risk**

Ortak Perinatal Proje'de, 16 gebe ilk trimesterde tripolidine maruz kalmıştır. Bu küçük örnekte majör-minör malformasyonlar ya da bireysel malformasyonlar arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Üretici firma 20 yıldan daha fazla süredir piyasada olan bu ilaç için henüz teratojenite rapor edilmediğini savunmaktadır. Aynı zamanda hayvan çalışmaları da negatiftir. İki çalışma, biri 1981 diğeri 1985 yılında yayınlanmış ve canlı doğum yapan 6837 ve 6509 annenin ilk trimesterde ilaç maruziyetlerini araştırmıştır. Her iki çalışmada 30 aylık bir süreyi kapsamaktadır. Toplam 13.346 annenin, 628'i (%4.7) ilk trimesterde tripolidin hidroklorid ve pseudoefedrin içeren bir ilaç kullanmışlardır. Maruz kalan çocukların 9 tanesinin (%1.4) tipleri spesifiye edilememiş majör konjenital anomalisi olduğu bildirilmiştir. Spontan ve indüklenmiş abortuslar ve minör defektler verilerden çıkarılmıştır.

Michigan Medicaid Recipients Surveillance çalışmasında (iki çalışma 1980-1983, ve 1985-1992), 333.440 tamamlanmış gebelikte 910 yenidoğan ilk trimesterde tripolidine maruz kalmıştır. 1980-1983 grubunda maruz kalan 900 yenidoğandan 65 (%7.2) tanesinin majör doğum defekti olduğu (beklenen 59), bunların 10 tanesinin ise kardiyovasküler defektler olduğu (beklenen 8) bildirilmiştir. Yarık damak ve dudak hiç izlenmemmiştir. 1985-1992 yılları arasındaki izlemde ise maruz kalan 10 yenidoğanda hiç konjenital malformasyon saptanmamıştır.

Laktasyon

Alınan tripolidin dozunun %0.06 ila %0.2'si insan sütüne geçmektedir. Amerikan Pediatri Akademisi tripolidini laktasyonda kullanılabilir olarak rapor etmektedir.

Dexchlorpheniramine**Risk Faktörü: B****Fetal Risk**

Deksklorfeniramin, klorfeniraminin dekstroizomeridir. Kullanımında konjenital defekt olduğu ile ilgili yayın yoktur. Bir çalışmada ilk trimesterde buna maruz kalan 14 gebede herhangi bir malformasyon saptanmadığı bildirilmiştir. Klorfeniramin ile yapılan hayvan çalışmaları da teratojenik etki saptanmamıştır.

Michigan Medicaid Recipients Surveillance çalışmasında (1985 –1992) 1080 gebe ilk trimesterde deksklorfeniramine maruz kalmış ve toplam 50 (%4.6) majör doğum defekti saptanmıştır (beklenen 43). Altı defekt kategorisi için spesifik veri mevcut olup, (gözlenen/beklenen) 10/11 kardiyovasküler defekt, 2/2 oral yarık, 0/0.5 spina bifida, 3/3 polidaktili, 0/2 ekstremitte defektleri ve 4/3 hipospadias tespit edilmiştir. Bu veriler ilaç ile malformasyon arasında herhangi bir ilişkiyi göstermemiştir.

Laktasyon

Laktasyonla ilgili herhangi bir veri yoktur.

Carbinoxamine**Risk Faktörü: C****Fetal Risk**

Karbinoksamin ile yapılmış hayvan çalışmaları yoktur.

Laktasyon

Süte geçip geçmediği bilinmemektedir.

Clemastine**Risk Faktörü: C****Fetal Risk**

Klemastin ile yapılan çalışmalarda ratlar ve tavşalarda teratojenik etki saptanmamıştır. Kemastinin insanlarda gebelikte kullanımı ile ilgili veri yoktur.

Michigan Medicaid Recipients Surveillance çalışmasında 1.617 yenidoğan birinci trimesterde klemastine maruz kalmış, toplam 71 (%4.4) majör doğum defekti saptanmıştır (beklenen 68). Altı kategori için spesifik veri mevcut olup, bunlar (gözlenen/beklenen) 13/16 kardiyovasküler defekt, 3/3 oral yarık, 3/1 spina bifida, 4/5 polidaktili, 4/4 hipospadias ve 5/1.9 ekstremitte defektleridir. Sadece en son defekt ile olası bir birlikteliğin söz konusu olabileceği bildirilmiştir.

Laktasyon

Klemastin süte geçer. On haftalık bir bebekte annesi antihistamin almaya başladıktan 12 saat sonra uyku hali, iritabilite, beslenmeme, ense sertliği ve yüksek perdeden ağlama meydana gelmiştir. İlaç kesildikten 24 saat sonra emzirmeye devam etmekle birlikte semptomlar düzelmiştir. Bu nedenle emziren annelerde dikkatli kullanılması önerilmektedir.

Diphenhydramine**Risk Faktörü: B****Fetal Risk**

Difenhidramin ile yapılan çalışmalarda insanlarda kullanılan dozun 5 kat fazlası ile fertilitte bozukluğu ve fetal hasar saptanmamıştır.

Ortak Perinatal Proje'de 595 fetus ilk trimesterde, 2948'i de herhangi bir zamanda difenhidramine maruz kalmış, olguların hiçbirinde majör ve minör malformasyonlar arasında ilişkiyi düşündüren bulgu saptanmamıştır.

1974 yılında yapılan olgu kontrol çalışmasında 599 yarık damaklı çocuk, 590 yarıksız çocukla karşılaştırılmış, yarık damak-difenhidramin kullanımı arasında (birinci trimester) istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulunmuştur (20/6). 1985 yılındaki çalışmada, 6509 kişide ilk trimesterde difenhidramin kullanan 270 kadında ilaç ve konjenital malformasyon arasında ilişki bulunmamıştır.

Michigan Medicaid Recipients Surveillance (1985-1992) 1.461 yenidoğan ilk trimesterde difenhidramine maruz kalmış, toplam 80 (%5.5) majör doğum defekti gözlenmiştir (beklenen 62). Defektler 6 kategoride toplanmış olup bunlar (gözlenen/beklenen) 14/14 kardiyovasküler defekt, 3/2 oral yarık, 0/1 spina bifida, 9/4 polidaktili, 1/2 ekstremitte anomalileri ve 3/4 hipospadias olarak tespit edilmiştir. Hem toplam anomali hem de polidaktili için olası ilişki bildirilmiştir.

Difenhidramin çekilmesi bir yenidoğanda rapor edilmiştir. Annesi gebelik boyunca 150 mg gün difenhidramin alan bir bebekte yaşamın 5. gününde generalize titreme ve ishal başlamış, fenobarbital ile bu semptomlar gerilemiştir.

2001 yılında yapılan bir çalışmada hiperemesis gravidarum nedeni ile hospitalize edilen, droperidol ve difenhidramin kullanan 28 hastanın sonuçları konvansiyonel tedavi alan 54 hiperemesis gravidarum hastası ile karşılaştırılmış, spontan ve elektif düşükler, Apgar skoru, doğum yaşı ve doğum kilosu açısından gruplar arasında fark tespit edilmemiştir. Kontrol grubunda nedeni bilinmeyen 1 (%2.4) majör malformasyon, bir akardiyak fetus (üçüz doğumdan biri) ve 1 genetik defekt (Turner sendromu) saptanmıştır. Droperidol grubunda da 1 açıklanamayan majör defekt (%4.4) (bilateral hidronefroz) ve 2 genetik defekt saptanmış (kromozom 3-7 translokasyonu ve tirozinemi).

Difenhidramin ve temazepamın birlikte kullanımına bağlı termde ölü doğum rapor edilmiştir. Hamile tavşanlarla yapılan çalışmalarda bu ilaçların hiçbirisi tek başına fetal mortaliteye neden olmazken, kombine olarak verildiğinde 63 fetusun 51'i (%81) ya ölü doğmuş ya da doğumdan hemen sonra ölmüştür. Bu etkileşim için kesin bir mekanizma ortaya konulamamıştır.

Difenhidraminin doğumda kullanıldığında oksitosik etkileri bildirilmiştir. Hiç uterin hiperstimülasyon veya fetal distres gözlenmemekle birlikte, bu komplikasyon nedeni ile bu amaçla kullanılmamalıdır.

Özetle hem hayvan çalışmaları hem de insanlarla ilgili deneyimler gösteriyor ki difenhidraminin insanlarda gebelikte kullanımı güvenlidir. Bunun tek istisnası artmış yarık damak sıklığını gösteren olgu kontrol çalışmasıdır. 1997'de yayınlanan bir makalede çeşitli 1-2. kuşak antihistaminiklere ait yayınlanmış gebelik sonuçları karşılaştırılmış, yayınlanan raporların analizine göre gebelikte oral feniraminin ilk seçenek olduğu ve IV antihistaminik gerekiyorsa difenhidramin kullanılması gerektiği vurgulanmıştır.

Laktasyon

Difenhidramin insan sütüne geçer ama seviyesi bildirilmemiştir. Seviyesinin bebekleri etkileyecek kadar yüksek olacağı düşünülse de, yenidoğan ya da prematüre bebeklerin antihistaminiklere artmış duyarlılığı nedeni ile üretici firma bunu emziren kadınlar için kontrendike olarak bildirmiştir.

Dimenhydrinate**Risk Faktörü: B****Fetal Risk**

Dimenhidrinat, difenhidraminin kloroteofilin tuzudur. 1963'de yapılan prospektif bir çalışmada dimenhidrinat kullanımı 3 grupta karşılaştırılmıştır. 266 malformasyonlu bebek ve her biri 266 malforme olmayan bebekten oluşan 2 grup karşılaştırılmıştır. Her 3 grupta da ilacın kullanımı ile ilgili fark bulunmamış.

Ortak Perinatal Proje'de; 319 fetus birinci trimesterde, 697'si ise herhangi bir zamanda dimenhidrinata maruz kalmıştır. Olguların hiçbirisinde malformasyonlarla ilaç arasında ilişki saptanmamıştır. Beş kardiyovasküler defekt, 8 inguinal herni saptanmış olup bunların istatistiksel önemi bilinmemektedir.

Bazı yayınlarda IV dimenhidrinatin oksitosik etkileri tanımlanmıştır. Tek başına ya da oksitosinle birlikte kullanıldığında birçok çalışmada doğum daha kısa sürmüştür.

Laktasyon

Laktasyonda dimenhidrinat kullanımı ile ilgili yayın yoktur. Molekül ağırlığı küçük olduğu için süte geçme olasılığı vardır.

Tripelennamine**Risk Faktörü: B****Fetal Risk**

Ortak Perinatal Proje'de; 100 gebe birinci trimesterde, 490 gebe herhangi bir zamanda tripelennamine maruz kalmıştır. Her iki grupta da malformasyonlarla ilişki saptanmamıştır.

Laktasyon

Tripelennamin inek sütüne geçmekle beraber insanlarda bununla ilgili yayın yoktur. Üretici firma bu ilacın laktasyonda kullanımını yenidoğanların antihistaminiklere artmış duyarlılığı nedeni ile kontrendike olarak bildirmiştir.

Promethazine Risk Faktörü: C**Fetal Risk**

Prometazin, fenotiazin grubundan bir antihistaminiktir, gebelikte antiemetik olarak kullanılmaktadır. Ortak Perinatal Proje'de 114 gebe birinci trimesterde, 746 gebe herhangi bir zamanda prometazine maruz kalmıştır. Her iki grupta da majör ve minör malformasyonlarla ilaç arasında bir ilişki saptanmamıştır.

1964 yılındaki bir yayında da ilk trimesterde prometazine maruz kalan 165 gebede malformasyonlarla arasında ilişki saptanmamıştır.

Michigan Medicaid Recipients Surveillance çalışmasında (1985 -1992), 1.197 yenidoğan ilk trimesterde prometazine maruz kalmış, toplam 61 (%5.1) majör doğum defekti saptanmıştır (beklenen 51). Altı kategoride spesifik veri mevcut olup bunlar (gözlenen / beklenen) 1/2 oral yarık, 0/1 spina bifida, 4/3 polidaktilli, 1/2 ekstremitte defektleri, 1/3 hipospadias ve 17/12 kardiyovasküler defektlerdir. Sadece son defekte ilişki söz konusu olabilir. Prometazine maruz kalan bazı yenidoğanlarda respiratuar depresyon, geçici davranış ve elektroensefalografik değişiklikler gözlenmesi nedeni ile doğum sırasında kullanılmaması önerilmektedir. Doğum sırasında kullanımı platelet agregasyonunu belirgin olarak azaltmıştır.

Laktasyon

Fenotiazinler hızlı metabolize oldukları için sütteki düzeylerinin tespit edilmesi mümkün değildir. Molekül ağırlığı düşük olduğu için süte geçebilir, ama bunun çocuktaki etkisi bilinmemektedir.

Hidroksizin Risk Faktörü: C

Fetal Risk

Hidroksizin yüksek dozlarda farelerde ve ratlarda teratojeniktir ancak tavşanlarda değildir. Teratojenitesinin metaboliti olan norklorsiklizine bağlı olduğu düşünülmektedir. Yüksek doz hidroksizin rhesus maymunlarında abortusa neden olmuştur (6–12 mg/kg/gün). Üretici firma erken gebelik döneminde klinik verilerin eksik olması nedeni ile hidroksizini kontrendike olarak belirtmiştir.

Gebeliğin ilk trimesterinde bulantı-kusma nedeni ile 50 mg/gün hidroksizin ile tedavi edilen 100 hastada tedavi edilmeyen kontrollere göre fetal anomali ve ağırlık açısından belirgin fark bulunmamıştır.

Ortak Perinatal Proje'de 50 gebe birinci trimesterde, 187 gebe herhangi bir zamanda hidroksizine maruz kalmış, birinci trimesterde 5 malformasyon olması nedeni ile ilaçla olası ilişkisi olduğu sonucuna varılmıştır.

Michigan Medicaid Recipients Surveillance çalışmasında (1985–1992), 828 yenidoğan birinci trimesterde hidroksizine maruz kalmış, toplam 48 (%5.8) majör defekt saptanmıştır (42 beklenen). Altı defekt kategorisi için spresifik bilgi mevcut olup bunlar (gözlenen /beklenen) 9/8 kardiyovaküler defektler, 1/0.4 spina bifida, 0/2 polidaktili, 2/1 ekstremitte defektleri, 0/2 hipospadias ve 3/1 oral yarık olarak bildirilmiştir. Sadece son defekt için olası bir bağlantı söz konusu olabilir.

1996 yılına ait bir yayında 80 kadında hiperemesis gravidarum nedeni ile hidroksizin, droperidol, diphenhydramine, and metoklopramid kullanılmış, kadınların üçünün (hepsi 2. trimester de tedavi edilmiş) konjenital defektli çocuğu olmuştur. Bu konjenital defektler Poland's sendromu, fetal alkol sendromu, hidrosefali ve sağ serebral hemisferde hipoplazi olarak bildirilmiştir. Sadece sonuncusunun potansiyel ilaç etkisi olabileceği, ancak bunun da daha çok inutero fetal vasküler zedelenme ya da enfeksiyon nedeniyle gelişebileceği bildirilmiştir.

2001 yılındaki bir çalışmada hiperemesis gravidarum tanısı ile 28 kadın droperidol ve hidroksizin kullanmış, gebelik sonuçları konvansiyonel antiemetik tedavi alanlar ile karşılaştırılmıştır. Bu ilaçlar hastaneden taburcu olduktan sonra da kullanılmıştır. Gruplar arasında spontan abortus, elektif abortus, Apgar skorları ve doğum haftası açısından fark tespit edilmemiştir. Kontrol grubunda nedeni bilinmeyen 1 majör doğum defekti, üçüz gebelikte bir adet akardiak fetus, bir adet Turner sendromu saptanmıştır. Droperidol grubunda da nedeni bilinmeyen 1 doğum defekti–bilateral hidronefroz (%4.4) ve 2 genetik defekt, kromozom 3–7 translokasyonu ve tirozinemi saptanmıştır.

1997'de yayınlanan bir prospektif ve kontrollü çalışmada insanlarda gebelikte hidroksizin ve setrizinin teratojenik riski araştırılmış, 81'i hidroksizine, 39'u setrizine maruz kalan 120 gebelik–2 tane ikiz, 110 kontrolle karşılaştırılmıştır. Hidroksizine 53 (%65) ve setrizine 37 (%95) gebe ilk trimesterde farklı tanılarla maruz kalmıştır. Her 3 grupta toplam 14 spontan abortus, (hidroksizin 3, setrizin 6, kontrol 5) ve 11 indüklenmiş abortus (hidroksizin 6, kontrol 5) kaydedilmiştir. Yaşayanlar arasında doğum kilosu, doğum yaşı, sezeryan endikasyonu sayısı ve neonatal distres açısından fark bulunmamıştır. Hidroksizin grubunda, 2 canlı doğumda bir tanesi VSD, bir tanesi kompleks konjenital kalp defekti (ki bu aynı zamanda karbamazepine de maruz kalmış) olan majör

malformasyon saptanmıştır. Organogenezisten sonra maruz kalan bir bebekte ise VSD saptanmıştır. Hidroksizin grubunda hidrosel, inguinal herni, hipotroidizm (aynı zamanda propiltiourasil alan) ve strabismusun görüldüğü 4 minör anomali saptanmıştır. Kontrol grubunda majör anomali saptanmamış, 5 bebekte kalça çıkığı, büyüme hormonu eksikliği, kısa lingual frenilum ve 2 spesifiye edilmeyen defekten oluşan minör anomali saptanmıştır. Sonuç açısından gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamıştır.

1997'de yayınlanan bir makalede çeşitli birinci ve ikinci kuşak antihistaminiklere ait yayınlanmış gebelik sonuçları karşılaştırılmış, hidroksizine maruz kalan 995 canlı doğumda yazarlar konjenital malformasyon riskini 1.2-3.4 olarak (%95 CI 0.4 ile 0.9, 1.6 ile 17.9 arasında) bildirimışlerdir.

Doğum sırasında hidroksizin anksiyetenin giderilmesi için güvenli ve etkilidir. Doğum sürecine ve Apgar skoruna etkisi yoktur. Doğuma yakın hidroksizin uygulaması yenidoğanda trombosit agregasyonunu azaltır, ama bunun klinik önemi bilinmemektedir.

Laktasyon

Hidroksizinin laktasyonda kullanımı ile ilgili veri yoktur. Sütteki düzeyi ölçülmemiştir. Molekül ağırlığı süte geçecek kadar düşüktür. Bu nedenle süte geçmesi beklenir. Emen bebeklerdeki etkisi varsa da bilinmemektedir.

Azatadine Risk Faktörü: B

Fetal Risk

Azatadine insanlarda kullanılan dozların çok üstünde kullanıldığında bile rat ve tavşanlarda teratojenik değildir. İnsanlarda gebelikte azatidine maruz kalma sonuçları rapor edilmemiştir. Michigan Medicaid Recipients Surveliance çalışmasında (1985-1992), 127 yenidoğan ilk trimesterde azatidine maruz kalmış, toplam 6 majör doğum defekti izlenmiştir (beklenen 5). Altı kategoride spesifik veri mevcut olup (gözlenen/ beklenen), oral yarı (1/0), ekstremitte defektleri (1/0) olarak saptanmıştır. Kardiyovasküler defektler, spina bifida, polidaktili veya hipospadias bildirilmemiştir. Bu veriler ilaçla anomali arasında bir ilişkiyi desteklememektedir.

Laktasyon

Bu konuda veri yoktur.

Siproheptadin Risk Faktörü: B

Fetal Risk

Siproheptadin serotonin antagonisti ve antihistaminik etkilidir. Serotonin artışına bağlı habituel abortus olanlarda kullanıldığında konjenital defekt saptanmamıştır. İnsanlarda önerilen dozun 32 katı kullanıldığında fare, rat ve tavşanlarda fertilitte ve fetus üzerine zararlı etkileri saptanmamıştır. Shepard, 1982'deki bir çalışmasında ratlarda organogenezis döneminde intraperitoneal olarak uygulanan 2-50 mg/kg siproheptadine bağlı iskelet gelişiminde gecikme, hidronefroz, karaciğer ve beyin toksisitesi ve fetusta artmış mortalite ile karakterize artmış fetal toksisite bildirmiştir. Siproheptadin kullanırken gebe kalan 2 annenin prematüre, fakat sağlıklı bebekleri olmuştur.

Michigan Medicaid Recipients Surveliance çalışmasında (1985-1992), 285 yenidoğan birinci trimesterde siproheptadine maruz kalmış, toplam 12 (%4.2) majör doğum defekti saptanmıştır (beklenen 12). Bunlar (gözlenen /beklenen) 2/3 kardiyovasküler defektler, 2/0.6 oral yarı, 2/0.7 hipospadias olarak bildirilmiştir. Sadece son 2 defekt ile ilişki söz konusu olabilir, fakat bunlar diğer faktörlerden de etkilemiş olabilirler. Diğer 3 kategoride anomali saptanmamıştır.

Laktasyon

Siproheptadinin laktasyonda kullanımı ile ilgili rapor yoktur. Siproheptadinin kronik kullanımı serum prolaktin seviyesini düşürür, bu nedenle galaktore tedavisinde kullanılmaktadır. Normal laktasyon sürecini nasıl etkilediği bilinmemektedir. Yenidoğanların antihistaminiklere olan duyarlılığı ve potansiyel yan etkileri nedeni ile siproheptadin emziren annelerde kontrendikedir.

İKİNCİ KUŞAK ANTİHİSTAMİNİKLER

Azelastin Risk Faktörü: C

Fetal Risk

Nazal sprey ve oftalmik damla olarak piyasada mevcuttur. Gebe kadınlarda yapılmış yeterli ve kontrollü çalışma yoktur. Hayvan çalışmalarında fetusa toksik etkileri bildirilmiştir. Gebelikte eğer sağlanacak fayda olası risklerinden fazla ise kullanılması önerilmektedir.

Laktasyon

Anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Kullanılacaksa dikkatli olunmalıdır.

Setrizin Risk Faktörü: B

Fetal Risk

Setrizin ikinci kuşak, oral, selektif periferik H₁-reseptör antagonistidir. Hidroksizinin insandaki metabolitidir. Fare, rat ve tavşanlarda yapılan çalışmalarda insanlarda önerilen maksimum günlük dozun 40, 80 ve 220 katının kullanılması ile hiçbir teratojenik etkiye rastlanmamıştır. Plasentayı geçip geçmediği bilinmiyor ama molekül ağırlığı küçük olduğu için geçme olasılığı yüksektir.

1997'de yayınlanan bir çalışmada insanlarda setrizin ve hidroksizinin gebelikteki etkileri değerlendirilmiş, 81'i hidroksizine, 39'u setrizine maruz kalmış olan toplam 120 gebelik-2 tane ikiz, 110 kontrolle karşılaştırılmıştır. Setrizine maruz kalan ve canlı doğan bebeklerde 2 minör anomali; 1 ektopik böbrek, bir inmemiş testis saptanmış olup bu grupta majör anomali saptanmamıştır. Kontrol grubunda majör malformasyon saptanmamış ama 5 minör defekt - kalça çıkığı, büyüme hormonu eksikliği, kısa lingual frenilum, 2 spesifiye edilemeyen defekt saptanmıştır. Sonuçta gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Son zamanlarda yayınlanan bir makalede konjenital malformasyon açısından çeşitli birinci ve ikinci kuşak antihistaminiklere ait yayınlanmış gebelik sonuçları karşılaştırılmış ve setrizin için rölatif risk 1.2 olarak bulunmuş (%95 CI 0.1, 11,7).

İngiltere'de 1998'de yapılan bir çalışmada pratisyen hekimler tarafından reçete edilen 34 yeni ilacın sonuçları hekimlere gönderilen anketlerle toplanmış, birinci trimesterde ilaca maruz kalan 831 (%78) gebelikten, 557 doğan bebeğin 14'ünde(2,5%) doğum defekti saptanmıştır. Ek olarak düşük olan fetuslarda 2 defekt saptanmıştır. Bu gebeliklerin 20'sinde setrizin alınmış, bunların 4 tanesi spontan abortus, 1 tanesi elektif abortus ve 16 tanesi normal zamanında doğumla sonuçlanmıştır. Bu çalışmada majör defekt bulunmasa da standardize muayene olmadığı için minör defektler saptanmamış olabilir. Ayrıca geç ortaya çıkan majör defektler de anketin doğumdan hemen sonra yapılması nedeni ile atlanmış olabilir.

Özetle setrizin hayvanlarda teratojen değildir ve insanlarda fetus için ciddi bir risk oluşturduğuna dair veri yoktur.

Bununla birlikte insanlardaki sayı, riski değerlendirmek için yeterli değildir. Setrizinin insanlarda majör bir teratojen olma olasılığı düşük olmakla birlikte eğer kullanılacaksa birinci trimester dışında, organogenezis döneminden sonra tercih edilmelidir.

Laktasyon

Setrizinin insanlarda laktasyonda kullanımı ile ilgili yayınlanmış veri yoktur. Ancak üretici firma süte geçiş bildirmektedir. Molekül ağırlığı da düşük olduğu için süte geçmesi olasıdır. Setrizin insanlarda kullanılan dozun 40 katı oral dozda, emziren farelere verildiğinde kilo almada gecikme gözlenmiştir. Ayrıca beagle köpeklerinde setrizinin % 3 oranında süte geçtiği gözlenmiştir. Emen bebeklerde herhangi bir etkisi olup olmadığı bilinmemekle birlikte sedasyon beklenen bir etkidir.

Loratadin Risk Faktörü: B

Fetal Risk

Loratadin ile rat ve tavşanlarda yapılan çalışmalarda insanlarda önerilen dozun 75–150 kat fazlası teratojeniteye neden olmamıştır. Plasentayı geçip geçmediği bilinmemektedir, ancak molekül ağırlığı plasentayı geçecek kadar küçük olduğu için geçtiği düşünülmektedir. FDA kayıtlarında gebelikte klaritine maruz kalma sonucunda, bir tanesi mikroti ve mikroftalmi ile beraber olan 2 olguda yarı damak, sağırılık, trikuspid displazisi ve diafragmatik herninin geliştiğini bildiren 6 yayın vardır. Bu verilerden anomalilerle loratadin arasında bir ilişki olup olmadığının çıkarılması mümkün değildir.

İngiltere’de 1998’deki çalışmada 34 yeni ilacın sonuçlarının değerlendirildiği kohort gözlem çalışmasında 831 gebe (%78) ilaca birinci trimesterde maruz kalmış, 557 doğan bebeğin 14’ünde (%2.5) doğum defekti saptanmıştır. Ek olarak düşük olan fetuslarda 2 defekt saptanmıştır. 18 gebe birinci trimesterde loratadine maruz kalmış bunların ikisi elektif abortus, 16’sı term normal doğum olmuştur. Bu çalışmada loratadin ile ilgili anomali saptanmasa da veriler loratadinin güvenliğini değerlendirmek için çok kısıtlıdır.

Dört ülkeden yapılan ortak prospektif bir çalışmada loratadine maruz kalan ve kalmayan 161 gebelik sonucu izlenmiştir. Bütün gebeler ilk trimesterde ilaca maruz kalmış, 140 canlı doğum, 18 spontan abortus, 3 elektif abortus ve bir fetal ölüm bildirilmiştir. Maruz kalan grupta 5, kontrol grubunda 6 malformasyon saptanmıştır. Bu bulgular loratadinin gebelikte majör risk taşımadığını göstermektedir.

Kallen ve arkadaşları İsveç doğum kayıtlarında gebelikleri sırasında loratadine maruz kalan 2780 doğumda 15 hipospadias bildirmiştir (beklenen 5.6). Bununla birlikte "National birth defects prevention study" de erken gebelik döneminde loratadine maruz kalanlarda artmış hipospadias riski bildirilmemiştir.

Loratadin birinci trimester dışında ve eğer birinci kuşak tolere edilemiyorsa kabul edilebilir bir alternatiftir.

Laktasyon

Loratadin ve aktif metaboliti deskarboetoksiloratadin süte geçer. Altı emziren kadına tek doz 40 mg loratadin verilmiş, 48 saat boyunca sütteki ortalama loratadin ve metabolitlerinin miktarı sırasıyla 4.2 µg ve 6.0 µg olarak tespit edilmiştir. 4 kg’lık bir bebek bu dozu aldığı anda annesinin %0.46’sını alacaktır. Bu deneydeki dozun normalin 4 kat fazlası olduğunu düşünürsek 10 mg günlük loratadin alan annelerin bebekleri çok düşük dozda loratadine maruz kalacaklardır.

Acrivastin**Risk Faktörü: B****Fetal Risk**

Rat ve tavşanlarda 100 ve 400 mg/kg/gün dozda verildiğinde (insanlarda önerilen dozun 249 ve 200 kat fazlası) ve psödoefedrin ile kombine edildiğinde teratojenite saptanmamıştır. Bununla birlikte hamile kadınlarda yapılmış yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar yoktur. Bu nedenle yararları risklerinden fazla ise kullanılmalıdır. Ratlardaki perinatal ve postnatal çalışmada akrivastin tek başına 500 mg/kg/gün verildiğinde maternal ve neonatal mortaliteye neden olmuştur. Neonatal dönemde hayatta kalma psödoefedrin ile birlikte verildiğinde azalmıştır.

Mizolastine

Mizolastinin gebelikte, özellikle ilk trimesterde ve laktasyonda kullanılmaması önerilmektedir.

Üçüncü Kuşak Antihistaminikler**Fexofenadin****Risk Faktörü: C****Fetal Risk**

Gebe rat ve tavşanlarda insanlardaki dozun 4–47 kat fazlası ile teratojenite saptanmamışsa da yavruların ağırlığında doza bağımlı artış saptanmıştır. İlacın 3 kat fazla dozlarında ratlar yaşamına devam edebilmiştir. Feksofenadinin insan plasentasını geçip geçmediği bilinmemektedir. Molekül ağırlığı düşük olduğu için plasentaya geçebilir. Feksofenadinin insanlarda gebelikte kullanımı ile ilgili veri yoktur. Ratlardaki çalışmalarda doz bağımlı embriyo ve fetal toksisite saptanmıştır. Ama insan fetusuna olan etkisi eldeki verilerle değerlendirilemez.

Laktasyon

Laktasyonda kullanımı ile ilgili yayın yok. Moleküler ağırlığı süte geçmesi için uygundur, ama emen bebeklerdeki etkisi bilinmemektedir.

Levosetirizin**Risk Faktörü: C****Fetal Risk**

Gebelik kategorisi ve ilacın gebelikteki güvenilirliği bilinmemektedir. Bu nedenle gebelikte yararları risklerinden fazla ise kullanılmalıdır. Epidemiyolojik veriler levosetirizin fetusa zararlı etkilerinin olmadığını düşündürmektedir.

Laktasyon

İlaç süte geçer, bu nedenle eğer yararları risklerinden fazla ise kullanılmalıdır. Üretici firma bu ilacı alan annelerin emzirmelerini önermemektedir.

Desloratadine Risk Faktörü: C**Fetal Risk**

Desloratadin ile hayvanlarda teratojenik ve mutajenik etki saptanmamıştır. İnsanlarda önerilen dozun 50 kat fazlası kullanıldığında, 9 mg/kg/gün dozda veya daha fazla desloratadine maruz kalan yavrularda azalmış kilo ve reflekslerde zayıflama rapor edilmiştir. Desloratadine maruz kalmış gebelerle ilgili veri olmadığı için gebelikteki güvenilirliği bilinmemektedir. Hayvanlardaki üreme çalışmaları her zaman insanlar için yeterli sonuç vermediği, prediktivitesi yeterli olmadığı için, gebelikte eğer gerçekten gerekli ise kullanılmalıdır.

Laktasyon

Desloratadin anne sütüne geçer. Bu nedenle ilacın anne için önemi göz önüne alınarak emziemeye ya da ilaca devam konusunda tercih yapılmalıdır.

Özet

Genel olarak birinci kuşak antihistaminikler gebelikte aralıklı olarak kullanımda güvenlidir, ama kronik kullanım için uygun değildir. İkinci kuşak antihistaminiklerde insanlardaki gebelik süreci ile ilgili az bilgi var. Üçüncü kuşak için henüz yeterli bilgi yoktur.

Genel olarak, gebeliğin son 2 haftasında antihistaminiklere maruz kalan prematürelde retrolental fibroplazi insidansında artış olduğu saptanmıştır. Bu etki zamanında doğan bebeklerde gözlenmemiştir.

Sık kullanılan antihistaminiklere bağlı artmış anomali riski bildirilmemiştir. Ortak Perinatal Proje'de bromfeniramine maruz kalma sonunda (10/65 bebekte) artmış malformasyon riski bildirilse de bu etki diğer antihistaminiklerde saptanmamıştır.

Birinci trimesterde en iyisi antihistaminik kullanmamak, eğer gerekli ise ilk seçenek oral feniramin, eğer enjekte edilecekse difenhidramin olmalıdır.

Bu konuda yapılan yayınlarda bu iki ilacın rölatif olarak güvenli olduğu söylenmektedir. Bu ajanlarla yapılan çalışmalarda artmış doğum defektlerine ait bilgi yoktur.

Difenhidramin ve hidrokisizinin uzun süre kullanımı sonrası yenidoğanda çekilme sendromu ortaya çıkabilir.

İkinci kuşak antihistaminiklerden loratadin, setrizin ve feksofenadinin hayvanlarda teratojenik olduğu gösterilmemiştir. Ama yine de mümkünse ilk trimesterde kaçınılmalıdır. Bu ilaçların insan gebeliğinde kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır. Eğer gebe birinci kuşak antihistaminikleri tolere edemiyorsa organogenezis döneminden sonra loratadin ya da setrizin kullanılabilir.

Bütün antihistaminikler süte geçer, fakat bunların laktasyondaki etkileri ile ilgili veriler çok kısıtlıdır. Yenidoğanların antihistaminiklere olan duyarlılığı nedeni ile irritabilite ve uyku hali emen bebekler için potansiyel komplikasyonlardır. Bu nedenle süt veren anneler antihistaminik alıyorsa bu yan etkiler açısından bebeği izlemelidirler.

Kaynaklar

1. Collaborative Group on Drug Use in Pregnancy. An international survey on drug utilization during pregnancy. *International Journal of Risk and Safety in Medicine*, 1991; 1: 1.
2. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton, MA:Publishing Sciences Group, 1977.
3. Einarson A, Bailey B, Jung G, Spizzirri D, Baillie M, Koren G. Prospective controlled study of hidrokisizinin and cetirizine in pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 183-186.
4. Schatz M, Petitti D. Antihistamines and pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 157-159.
5. Wilton LV, Pearce GL, Martin RM, Mackay FJ, Mann RD. The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 882-889.
6. Horak F, Stubner UP. Comparative tolerability of second generation antihistamines. *Drug Saf* 1999; 20: 385-401.
7. Position statement of a joint committee of the American College of Obstetricians and Gynecologists and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. The use of newer asthma and allergy medications during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 475-480.
8. Nelson MM, Forfar JD. Associations between drugs administered during pregnancy and congenital abnormalities of the fetus. *Br Med J* 1971; 1: 523-527.
9. Aselton P, Jick H, Milunsky A, Hunter JR, Stergachis A. First-trimester drug use and congenital disorders. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 451-455.
10. Zierler S, Purohit D. Prenatal antihistamine exposure and retrolental fibroplasia. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 192-196.
11. Purohit DM, Ellison RC, Zierler S, Miettinen OS, Nadas AS. Risk factors for retrolental fibroplasia: experience with 3,025 premature infants. *National Collaborative Study on Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants. Pediatrics* 1985; 76: 339-344.
12. Jick H, Holmes LB, Hunter JR, Madsen S, Stergachis A. First-trimester drug use and congenital disorders. *JAMA* 1981; 246: 343-346.
13. Aselton P, Jick H, Milunsky A, Hunter JR, Stergachis A. First-trimester drug use and congenital disorders. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 451-455.

GEBELERDE ANTİBİYOTİKLER

Sedat Akdeniz

Gebeler ilaç kullanımı ile ilgili olarak en çok kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarına başvurur. Emzirme döneminde ise çocuk hastalıkları uzmanlarından bilgi alırlar. Deri hastalıkları ile ilgili şikayetleri için ise dermatologlara baş vururlar. Gebelik sırasında kullanılması gereken ilaçların gelişen fetusa etkilerinin çok iyi bilinmesi gerekir. Antibiyotikler gebelikte en sık kullanılan ilaçlar arasındadır.¹

Ülkemizde her yıl ortalama 1.750.000 doğum gerçekleşmektedir. Yani ortalama 1 milyondan fazla gebe herhangi bir nedenden dolayı antibiyotik kullanmak zorunda kalabilir.²

Son yıllarda biyoterörizm tehdidi gebelikte acil antibiyotik kullanım ihtiyacını ortaya çıkarmıştır. Amerika'da 11 Eylül saldırılarından sonra şarbon basili içeren mektuplar 18 kişinin enfekte olmasına ve 5 tanesinin şarbon basili inhalasyonu nedeniyle ölmesine neden olmuştur. Bu durum insanlarda büyük bir psikolojik stres oluşturmuştur.³

Son yıllarda ilk gebelik daha ileri yaşlarda gerçekleşmektedir. İleri yaşta gebelik artmakta, gebelik öncesi ve gebelik süresince ilaç kullanım gereksinimi de artmaktadır.⁴

Gebelikte meydana gelen farmakodinamik ve farmakokinetik değişiklikler kullanılan ilaçların etkinliğini değiştirebilir.⁴

Gebelikte fetus için gerekli kan akımı, beslenme ve detoksifikasyon nedeniyle fizyolojik değişiklikler meydana gelir. Bu fizyolojik değişiklikler ilaçların absorpsiyon ve dağılımı üzerinde değişiklikler oluşturur. Gastrik boşalmanın gecikmesi, uzamış gastrointestinal geçiş zamanı, gebeliğin 1. döneminde kusma ve yüksek gastrik pH gelişen fizyolojik değişikliklerdir.^{5,6}

Gebelikte total vücut sıvısı ve ekstraselüler sıvı artar. Plazma albümin konsantrasyonu azalır. Proteine bağlanan asidik ilaçların plazma konsantrasyonu azalır.⁷ Gebelikte plazma volüm artışı kardiyak output ve bölgesel kan akımını değiştirir.⁸ Bundan dolayı plazma ilaç konsantrasyonunda %10-50 azalma meydana gelebilir.⁵

Özellikle gebeliğin son trimesterinde böbrek plazma akımı iki kat artar. Böbrek yoluyla atılan ilaçlar daha hızlı bir şekilde atılır. Karaciğerde kan akımı değişikliği olmasa bile progesteron ile aktive olan metabolik yollar vardır.^{6,8}

Plasenta anne ve fetal sirkülasyonlar arasında lipid bariyerdir. Gebelik ilerledikçe plasentanın koryonik villilerden oluşan yüzey alanı genişler ve ilaçların emilimi artar. Plasenta yoluyla annenin kullandığı ilaçlar fetusa geçerek teratojen etki oluşturabilir. Annede hipertansiyon ve diyabet gibi hastalıklar plasentadan ilaç geçişini etkiler.^{9,10}

İlaçların çoğu basit difüzyon yoluyla anneden fetusa geçer. Düşük molekül ağırlıklı ve yağda çözünen ilaçlar en uygun ilaçlardır.^{3,6} Fetus böbreğinde glomerül filtrasyonu ve renal plazma akımı düşük olduğu için ilaç atılımı % 30–40 azalır. Bu nedenle anne tarafından kullanılan aminoglikozid, penisilin ve sülfonamidler fetustan yavaş atıldığı için fetusta birikme eğilimi gösterirler. Ayrıca fetus tarafından değişime uğramadan idrar yoluyla atılan ilaçlar amniyotik sıvıyla gastrointestinal sistemden tekrar emilebilir. Tüm bu nedenlerden dolayı gebelikte kullanılacak ilaçlar minimal etkin tedavi dozunda kullanılmalıdır.⁹

Gebeliğin 3. trimesterinde kullanılan bazı ilaçlar fetus üzerinde spesifik etkiler oluşturabilir. Tetrasiklinler diş dokusunda birikerek hipoplazi, pigmentasyona ve kemik dokusunda büyümede retardasyona neden olabilir.¹¹

Gebelikte ilaç kullanımı ile ilgili olarak Food and Drug Administration (FDA), ilaçları risk açısından gruplandırmıştır. Ancak bu sınıflandırma güvenilir olmayan verilerden dolayı eleştirmektedir. Buna rağmen FDA sınıflama sistemi gebelikte ilaç kullanımı ile ilgili olarak en çok kullanılan sistemdir.¹² İlaçların risk kategorileri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. İlaçların Risk Kategorileri¹³

A	Kontrollü çalışmalar ilk trimestre ve daha sonrasında fetus açısından bir risk olduğunu göstermiyor. Fetal risk olasılığı yok.
B	Hayvan deneylerinde fetal risk yok, ancak gebe kadınlarda kontrollü çalışmalar yok. Hayvan deneylerinde ilk trimestrede kontrollü çalışmalar ile gösterilememiş zararlı etki var. İkinci ve üçüncü trimestrede risk yok.
C	Hayvan deneylerinde fetusa zararlı etkiler var, ancak gebe kadınlarda kontrollü çalışmalar yok. İlaç sadece çok gerekli durumlarda verilmeli.
D	Fetal risk var. Ancak anne hayatını tehdit eden ciddi durumlarda tek seçenek ise verilebilir.
X	Hayvan ve insanlarda fetal anomali yaptığını gösteren çalışmalar var. Fetal risk her türlü faydadan daha fazla. Gebelerde kullanımı kontrendikedir.

Günümüzde gebelik süresince A grubunda kullanılabilen üç ilaç vardır. Bunlar prenatal vitaminler, folik asit ve tiroid hormonlarıdır.

Bir çok ilaç gebelik süresinde kullanıldığında minimal risk oluşturmasına rağmen bir çok hekim bu sürede ilaç reçete etmek istemez. Deri hastalıklarının çoğu acil ilaç kullanımı gerektirmez.¹⁴

Uzmanlık alanlarına göre göz önüne alındığında gebelik süresince en az ilaç kullanan hekimler dermatoloji uzmanlarıdır.¹⁵ Bunun üç temel nedeni olabilir;

1. Acil tedavi gerektiren deri hastalıklarının az olması
2. Gebelerde antibiyotik kullanımı ile ilgili durumlarda dermatoloji uzmanlarının diğer uzmanlık dalları ile konsültasyon yapmaları
3. Bu konuda yeterli bilgi donanımının olmamasından dolayı ilaç kullanımından kaçınması

Gebelikte deri hastalıkları açısından acil antibiyotik tedavi gerektirmeyen durumlarda antibiyotik kullanılmamalıdır. Mutlaka antibiyotik kullanılması gereken durumlarda ise en güvenli antibiyotik seçilmelidir.

Antibiyotikler çeşitli mikroorganizmalar (bakteri, aktinomiçes, fungus) tarafından üretilen, diğer organizmaların büyümesini engelleyen kimyasal ürünlerdir. Ancak genel olarak bu terim antibakteriyel etki gösteren doğal veya sentetik maddeler için kullanılmaktadır.

Dermatolojide Sık Reçetelenen İlaçların Gebelik Üzerine Olan Etkileri (Tablo 2)

Tetrasiklinler

Akne tedavisinde tetrasiklin genellikle sistemik kullanılmaktadır. Tetrasiklinin gelişen kemik ve diş dokusu üzerinde negatif etkileri vardır. Gebeliğin 4–5. ayından sonra kullanılması kontrendikedir. Tetrasiklin gebeliğin 1. döneminde kullanıldığında teratojen olmamasına rağmen daha sonraki dönemlerde kullanıldığında dişlerde renk değişikliği ve akut karaciğer yetmezliğine neden olabilir. Tetrasiklinler kalsiyum ortofosfanata güçlü bir şekilde bağlanarak aktif bir şekilde gelişen kemik ve diş dokusunda birikirler. Tetrasiklinin dişlerde depolanması kalıcıdır. Gebeliğin 20. haftasından sonra fetusun intrauterin tetrasiklin ile karşılaşması dişlerde sarı–kahverengi renk değişikliklerine ve kemik büyümesi üzerinde inhibisyona neden olur. Tetrasiklin gebeliğin 3. döneminde kullanıldığında, nadir görülen ancak fetal olabilen akut karaciğer yetmezliğine neden olabilir (akut baş ağrısı, bulantı, kusma, karın ağrısı, ikter ve elektrolit dengesizliği). Gebeliğin hiçbir döneminde kullanılmamalıdır.¹⁷

Dermatolojide Sık Reçetelenen İlaçların Gebelik Kategorileri

Sistemik	
Tetrasiklin	D
Eritromisin	B
Azitromisin	B
Klaritromisin	C
Penisilinler	B
Sefalosporinler	B
Sülfonamidler	B, D
Kinolonlar	C
Aminoglikozidler	C
Klindamisin	B
Metronidazol	B
Antitüberkülozlar	C
Topikal	
Eritromisin	B
Klindamisin	B
Metronidazol	B
Benzoil peroksit	C
Basitrasin	C
Mupirosin	C
Polimiksin B	C
Tetrasiklin	C
Fusidik asit	C
Gümüş sülfadiazin	B, D
Azeleik asit	B

Makrolidler (Eritromisin, Azitromisin, Klaritromisin)

Bu ilaçlar plasental bariyeri çok az miktarda geçerler ancak fetal teratojenite bildirilmemiştir.⁷ Eritromisin gebelikte (akne, bakteriyel infeksiyonlar) kullanılabilen bir antibiyotiktir. Ancak gebelikte eritromisin estolatın uzun süre kullanılması %10–15 hastada hepatotoksisiteye neden olabilir.¹⁷ Azitromisin eritromisin türevidir. Bu ilaçlar hayvan çalışmalarında insanlarda kullanıldığından daha yüksek dozlarda kullanılmış, ancak fetus üzerinde herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır. Klaritromisinin gebelikte kullanımı ile ilgili geniş çalışmalar yoktur. Gebelikte kullanımı ile ilgili olgu bildirimleri şeklindeki konjenital anomaliler çok anlamlı değildir.^{16,17}

Penisilinler

Gebelikte penisilin uzun zamandan beri kullanılmaktadır ve teratojen olduğuna ilişkin herhangi bir bulgu yoktur.^{17,18}

Sefalosporinler

Sefalosporinlerin de gebelikte kullanımı güvenli görülmektedir.^{17,18}

Sülfonamidler

Sülfonamidler gebelik süresinin büyük bir bölümünde B grubunda olmasına rağmen gebeliğin terme yakın son dönemlerinde D grubundadır. Sülfonamidler gebeliğin son döneminde kullanıldığında fetusta hiperbilirubinemi ve kernikterus gelişme riski artmaktadır.

Kinolonlar

Kinolonların gebelik süresince kullanıldıklarında gelişen kartilaj üzerinde zararlı oldukları bildirilmiştir.^{17,18}

Aminoglikozidler

Aminoglikozidler (streptomisin, gentamisin, tobramisin, kanamisin, amikasin) genellikle Gram negatiflerin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde penisilin grubu ile birlikte kullanılırlar. Gebelikte renal klirens arttığı için dozları artırılmalıdır. Bu grup ilaçlar nefrotoksik ve ototoksik olabildiklerinden gebeliğin ilk döneminde gentamisin tercih edilmelidir.^{7,17,18}

Klindamisin

Genellikle anaerobiklerin neden olduğu şiddetli infeksiyonların tedavisinde kullanılır. İlaç plasentayı hızlı bir şekilde geçtiği için gebelikte kullanımı önerilmemektedir, ancak ilacın kullanımına bağlı herhangi bir konjenital defekt bildirilmemiştir.^{7,19}

Metronidazol

Gebelikte kullanımı çelişkilidir. İlaçın ratlarda yüksek dozlarda kullanıldığında mutajen ve kanserojen olduğu gözlenmiştir. İnsanlarda ise bu etki gözlenmemiştir.^{7,19,20}

Antitüberkülozlar (İzoniazid, Rifampisin, Etambutol, Streptomisin)

İzoniazid, rifampisin ve etambutol ilk seçenek ilaçlardır. Bu ilaçların kullanımı ile ilgili teratojenite bildirilmemiştir. Ototoksisite riskinden dolayı streptomisin gebelikte kullanılmamalıdır.^{7,19}

Şarbon basili inhalasyonu durumunda profilaksi amacıyla ilk seçenek ilaçlar siprofloksasin ve doksisisiklidir. Florokinolonlar da siprofloksasine eşdeğer etki göstermektedir. Bu ilaçların kullanımının kontrendike oldukları durumlarda yüksek dozda amoksisilin diğer bir seçenektir. Profilaksi 60 gün devam etmelidir.²¹

Topikal Antibiyotikler

Topikal tedavi gebelikte tercih edilen bir metottur. Gebelikte topikal eritromisin, klindamisin, metronidazol, benzoil peroksit kullanımı önerilmektedir.²² Gebelikte basitrasin, mupirosin kullanımı da güvenlidir.^{23,24} Polimiksin B²³ C, gramisidin²⁵ C, mupirosin²⁶ B-C, tetrasiklin²⁷ B, meklosiklin²⁸ B, kloramfenikol²⁹ C, fusidik asit³⁰ C (FDA risk grubunda yok, Avusturya Risk Sınıflama Sistemine göre C) grubundadır. Gümüş sülfadiazin B-D grubunda olup gebeliğin son döneminde kernikterus riski nedeniyle kullanılmamalıdır. Yeni doğan çocuklarda ise 2 ay süreyle kullanılmaması önerilmektedir.³¹ Sentetik antimikrobiyal bir ajan olup kimyasal yapısı alfa amino-p-toluenesulfonamide monofosfat olan mafenide asetat C grubundadır.³² Nitrofurazon³³ C, metronidazol³⁴ B grubundadır. Antifungal ve antibakteriyel etkili olan Clioquinol'un gebelikte kullanımı ile ilgili herhangi bir yan etki bildirilmemiştir. Azeleik asit B risk grubundadır.³⁵

Tablo 3. Dermatolojik Enfeksiyonlarda Antibiyotik Seçimi³⁶

Etken	Hastalık	Öneri	Alternatif	Gebelik
Actinomyces israelii	Aktinomikozis	Penisilin V	Klindamisin	Penisilin Klindamisin
Bacillus anthracis	Şarbon	Penicilin G	Eritromisin Doksisiklin	Penisilin Eritromisin Doksisiklin Siprofloksasin (biyoterörizm)
Bartonella henselae	Kedi tırmığı hastalığı	Siprofloksasin	Trimetoprim sülfametoksazol	
Borrelia burgdorferi	Lyme hastalığı	Doksisilin Amoksisilin	Penisilin V	Penisilin
Calymmatobacterium granulomatis	Granüloma inguinale	Doksisiklin	Trimetoprim sülfametoksazol	Eritromisin Azitromisin
Clostridium perfringens	Gazlı gangren	Doksisiklin Azitromisin	Eritromisin	Eritromisin Azitromisin
Francisella tularensis	Tularemi	Streptomisin	Gentamisin Doksisiklin	Gentamisin Streptomisin
Staphylococcus aureus	İmpetigo Ektima Karbunkül	Dikloksasilin	1. kuşak sefalosporinler Eritromisin Klindamisin	1. kuşak sefalosporinler Dikloksasilin
Streptococcus pyogenes	Sellülit İmpetigo	Penisilin V	1. kuşak sefalosporinler Eritromisin Klindamisin	1. kuşak sefalosporinler Dikloksasilin
Treponema pallidum	Sifiliz	Penisilin G	Doksisilin Seftriakson Eritromisin	Seftriakson Eritromisin

Aktinomikozisde uzun süreli antibiyotik kullanımı gerekir. İntravenöz 2-6 haftalık penisilin tedavisinden sonra, 6-12 ay süreyle oral penisilin/ amoksisilin verilir. Penisilin allerjisi varsa tetrasiklin, eritromisin, klindamisin veya sefalosporinler kullanılabilir.³⁷ İlaç plasentayı hızlı bir şekilde geçer, bundan dolayı gebelikte kullanılması önerilmemektedir. Gebelikte kullanımına bağlı olarak herhangi bir konjenital defekt bildirilmemiştir.¹¹

Gebelik ve şarbon birlikteliği ile ilgili olarak çok az çalışma vardır. Ancak şarbonun belirgin morbidite ve mortalite riski vardır. The American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG), The American Academy of Pediatrics (AAP), The Centers for Disease Control and Prevention şarbon basilli teması sonrasında, gebelerde kullanımı ile ilgili kontrollü çalışmalar olmasa da, profilakside ilk seçenek olarak siprofloksasini önermişlerdir.³⁸ Biyoterörüst saldırılarda kullanılan B.anthraxis türü penisiline karşı dirençlidir. Doğal olarak gelişen şarbon basilleri ise penisiline duyarlıdır.³⁹

Kedi tırnığı hastalığı tedavisi semptomatiktir. Hastalık 2–4 ayda kendiliğinden iyileşir. Tedavide rifampisin, siprofloksasin, trimetoprim sülfametoksazol ve gentamisin kullanılabilir. Diğer alternatif ilaçlar ise klaritromisin, azitromisin ve tetrasiklidir.⁴⁰

Tularemî biyolojik saldırı ajanıdır. Gebelikte önerilen tedavi gentamisin ve streptomisin veya alternatif olarak doksisiklin ve siprofloksasindir.⁴¹

Kaynaklar

- Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL ve ark. Prescription drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 398–407.
- <http://www.istanbul.edu.tr/yuksekokullar/bakirkoy saglik/BSYO-Tur/2006%20ebeler%20gunu%20konusmasi.doc> 30.5.2007
- Jernigan JA, Stephens DS, Ashford DA ve ark. Bioterrorism-related inhalational anthrax: the first 10 cases reported in the United States. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 933–944.
- Stika CS, Frederiksen MC. Drug therapy in pregnant and nursing women. *Principles of Clinical Pharmacology*'de. Eds. Atkinson AJ, Daniels CE, Dedrick RL, Grudzinskas CV& Markey SP. San Diego, Academic Pres, 2001; 277–291.
- Bossens M. Antibiotics and pregnancy. *Rev Med Brux* 2001; 22: 260–263.
- Chow AW, Jewesson PJ. Pharmacokinetics and safety of antimicrobial agents during pregnancy. *Rev Infect Dis* 1985; 7: 287–313.
- Reali A, Ximenes A, Cuzzolin L, Fanos V. Antibiotic therapy in pregnancy and lactation. *J Chemother* 2005; 17: 63–70.
- Frederiksen MC. Physiologic changes in pregnancy and their effect on drug disposition. *Semin Perinatol* 2001; 25: 120–123.
- Morgan DJ. Drug disposition in mother and foetus. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997; 24: 869–873.
- Koren G. Special aspects of perinatal and pediatric pharmacology. *Basic & Clinical Pharmacology*'de. Eds. Katzung BG. 9. Baskı. New York, Mc-Graw Hill 2004; 995–1006.
- Niebyl JR. Antibiotics and other anti-infective agents in pregnancy and lactation. *Am J Perinatol* 2003; 20: 405–414.
- Sannerstedt R, Lundborg P, Danielsson BR ve ark. Drugs during pregnancy: an issue of classification and information to prescribers. *Drug Saf* 1996; 14: 69–77.
- Reed BR. Dermatologic drugs, pregnancy, and lactation. *Arch Dermatol* 1997; 133: 894–898.
- Hale EK, Pomeranz MK. Dermatologic agents during pregnancy and lactation: update and clinical review. *Int J Dermatol* 2002; 41: 197–203.
- Aman U, Egen-Lappe V, Stunz-Lehner C, Hasford J. Antibiotics in pregnancy: analysis of potential risks and determinants in a large German statutory sickness fund population. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2006; 15: 327–337.
- CDC. Emergency preparedness and response. Agents, diseases, other threats: bioterrorism agents/diseases, by category. Available at: www.bt.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp.
- Sasseville D. Dermatological therapy during pregnancy and lactation. *Skin Changes and Disease in Pregnancy*'de. Eds. Harahap M, Wallach RC. New York, Marcel Dekker, 1996; 249–319.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 5. Baskı. Baltimore, Williams and Wilkins 1998.
- Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1120–1138.
- <http://www.drugs.com/metronidazole.html> 30.5.2007
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Investigation of anthrax associated with intentional exposure and interim public health guidelines, October 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 50: 889–893.
- Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1128–1137.
- Sasseville D. Dermatological therapy during pregnancy and lactation. *Skin Changes and Disease in Pregnancy*'de. Eds. Harahap M, Wallach RC. New York, Marcel Dekker, 1996; 249–319.
- <http://www.drugs.com/pro/bacitracin-polymyxin-b.html> 30.5.2007

25. <http://www.drugs.com/pro/neomycin-polymyxin-b-gramicidin.html> - 42k - 30.5.2007
26. www.fda.gov/cder/foi/label/2002/50788_Mupirocin_lbl.pdf - 30.5.2007
27. <http://health.yahoo.com/drug/d03738a1> 30.5.2007
28. www.saintfranciscare.com/19164.cfm - 51k - Ek Sonuç - 30.5.2007
29. www.rxlist.com/cgi/generic/chloramphenicolopung_wcp.htm - 46k - 30.5.2007
30. Aman U, Egen-Lappe V, Stunz-Lehner C, Hasford J. Antibiotics in pregnancy: analysis of potential risks and determinants in a large German statutory sickness fund population. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2006; 15: 327-337.
31. http://www.rxlist.com/cgi/generic/silversulf_wcp.htm 30.5.2007
32. www.fda.gov/cder/foi/label/1998/19832lbl.pdf 30.5.2007
33. www.drugs.com/MMX/Nitrofurazone.html - 39k - 30.5.2007
34. <http://health.yahoo.com/drug/d03208t1> 30.5.2007
35. <http://health.yahoo.com/drug/d03848a1> 30.5.2007
36. Hirschman JV. Overview of antibiotics. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*'de. Eds. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB. 6. Baski. New York, McGraw-Hill, 2003; 2426-2434.
37. Tanaka-Bandoh K, Watanabe K, Kato N, Ueno K. Susceptibilities of *Actinomyces* species and *Propionibacterium propionicus* to antimicrobial agents. *Clin Infect Dis* 1997; 25 (Suppl. 2): 262-263
38. James DC. Terrorism and pregnant women. *J Perinat Neonat Nurs* 2005; 19: 226-237.
39. Kadanali A, Tasyaran MA, Kadanali S. Anthrax during pregnancy: case reports and review. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1343-1346.
40. <http://www.emedicine.com/PED/topic333.htm>
41. Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA ve ark. Working Group on Civilian. Tularemia as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA*. 2001; 285: 2763-2773.

GEBELERDE KORTİKOSTEROİD KULLANIMI

Ayşin Köktürk

Gebelikte meydana gelen fizyolojik değişiklikler, kullanılan ilaçların farmakokinetiğini etkilediğinden ve bazı ilaçlar fetusa ulaşarak zararlı etkilere neden olabildiklerinden gebelik sırasında ilaç kullanımı önemli bir ilgi odağı olmuştur. Antiinflatuar ve antiproliferatif etkileri nedeniyle dermatolojide sıklıkla kullanılan ilaçlardan biri olan kortikosteroidler de, diğer birçok ilaç gibi, gebelikte kullanımı sorun teşkil eden ilaçlardandır.

Gebelikte ortaya çıkan fizyolojik değişikliklerin ve plasental fonksiyonun rolünü bilmek, kortikosteroidlerin fetusa etkilerinin anlaşılması ve gebelik sırasında kullanım endikasyonunu değerlendirme açısından önemlidir.

Antenatal Sistemik Kortikosteroidlerin Farmakokinetiği

Gebelikte, renal, gastrointestinal ve kardiyovasküler sistemde ortaya çıkan değişikliklere bağlı olarak önemli farmakolojik değişiklikler olur.⁹ Bu nedenle gebelikte, steroidlerin farmakokinetiği değişir.

Gebelikte ekzojen olarak uygulanan bütün kortikosteroidler plasentayı geçerler. Uygulanan antenatal sistemik kortikosteroidlerin fetusa geçen miktarı kortikosteroidin tipi, dozu, verilme şekli, taşıyıcı proteinlere bağlanma affinitesi ve plasental metabolizma gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Plasenta, maternal kaynaklı ekzojen veya endojen kortikosteroidlerin fetusa ulaşımını sınırlar. Plasentada bulunan 11-β hidroksisteroid hidroksilaz enzimi, aktif hidroksilize kortikosteroidleri inaktif 11 keton bileşiklerine dönüştürür. Fakat bu enzim, betametazon, dekzametazon ve hidrokortizon gibi bazı ekzojen maternal steroidlere karşı fizyolojik bariyer işlevini çok iyi yerine getiremez ve bunlar plasentayı kolaylıkla geçebilirler. Prednizon, prednizolon ve metilprednizolonun ise transplasental geçişi sınırlıdır.^{2,3}

Antenatal Sistemik Kortikosteroidlerin Risk Sınıflaması

Kortikosteroidler gerek topikal gerekse sistemik olarak FDA'nın risk sınıflamasına göre genel olarak C kategorisinde değerlendirilmişlerdir. Tek tek ele alındığında ise prednizon: B; prednizolone: B; dekzametazon: C; betametazon: C; hidrokortizon: C olarak sınıflanmıştır. Ancak, prednizon ve prednizolon 1. trimesterde kullanılmaları durumunda "D sınıfı" olarak değerlendirilirler.^{4,5}

Hayvanlarda sistemik steroidler yarık damak, plasental yetmezlik, spontan abortus ve gelişme geriliğine neden olabilmektedirler.⁶⁻¹⁰ Hayvan deneyleri, steroidlerin immatür beyin gelişimi üzerinde de önemli yan etkileri olduğunu göstermiştir.⁷

İnsanlarda yapılan çalışmalar düşük doz steroid kullanımında teratojenik etki olmadığı veya ciddi bir etkinin görülmediğini ortaya koymuştur.^{8,9,11} Yüksek dozda ise plasental yetmezlik, düşük doğum ağırlığı, erken membran rüptürü ve ölü doğuma neden olabilmektedir.¹²

Oral yarıkdamak konusunda bugüne dek yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya koymaktadır. Annesi gebeliği

boyunca sistemik steroid tedavisi alan birçok bebeğin normal olarak doğduğu ve yapılan klinik çalışmalarda, gebelik boyunca mutad dozda prednizon veya metilprednizolonla tedavi edilen annelerin bebeklerinde herhangi bir anomali ortaya çıkmadığı bildirilmiştir.^{8,13} Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar farklı sonuçlar ortaya koymaktadır. Bazı çalışmalarda oral yarıklanma insidansında hafif düzeyde artma olduğu gözlenmiştir.¹¹ Yapılan prospektif bir çalışmada da oral yarıklanmanın kontrol grubuna göre 3 kat artmış oranda görüldüğü, bunun da özellikle 1. trimesterde steroide maruz kalınması sonucunda ortaya çıktığı ileri sürülmüştür.^{14,15} Bunun yanı sıra steroidler maternal ve neonatal infeksiyon oranında artış, maternal ve fetal adrenal supresyon, psikomotor gelişimde gecikme ve davranışsal problemlere neden olabilmektedirler.¹⁶ Steroidlerin özellikle çoklu uygulamalar şeklinde kullanımında doğum sonrası uzun dönem etkileri tam bilinmemektedir. Erişkin döneme ulaşıldığında hipertansiyon, Tip II diabetes mellitus, koroner arter hastalığı ve serebrovasküler olaylara neden olabileceği öne sürülmektedir.^{17,18} Yapılan bir çalışmada antenatal dönemde steroid tedavisi alan çocuklarda yüksek kan basıncı değerleri kaydedildiği bildirilmiştir.¹⁹ Doğum ağırlığı ve fetal büyüme paterni ile erişkin kardiyovasküler sağlığı arasında bir bağlantı olabileceği de öne sürülmektedir.^{8,20} Düşük doğum ağırlığı ve orantısız fetal gelişimin, hipertansiyon, inme, ve kardiyovasküler hastalıklarla birlikte olduğuna dikkat çekilmiş; fetal kortikosteroid maruziyetinin erişkinliğe kadar gözlemlenebilecek uzun dönem etkileri olabileceği öne sürülmüştür. Diğer yandan, Doyle ve arkadaşlarının bir kür steroid tedavisi alan, 1500 gramın altında doğum ağırlığına sahip olan çocukları 14 yaşına kadar izlediği çalışmasında, bu çocukların daha uzun boylu oldukları, kognitif fonksiyonlarının daha iyi olduğu ve kortikosteroidlere ait hiçbir belirgin yan etkinin saptanmadığı kaydedilmiştir.²¹

Maternal Etkiler

İnfeksiyon

Gebelerde çoklu steroid uygulamalarından sonra maternal infeksiyon riskinin arttığı bildirilmektedir.¹⁶ Çoklu uygulamalar, üriner infeksiyon riskini ve piyelonefrit, pnömoni gibi bakteriyel infeksiyonların riskini artırır. Ayrıca, prematür membran rüptürü riski olan ve çoklu steroid uygulamaları ile tedavi edilen hastalarda koryoamniyonit ve endometrit gibi infeksiyonlarda da tedavi edilmeyenlere oranla belirgin olarak artmış risk söz konusudur.

Biyokimyasal Etkiler

Steroid uygulaması, maternal ve fetal aminoasit konsantrasyonlarında belirgin artışa neden olur. Tek doz betametazon uygulanmasından sonra esansiyel ve nonesansiyel aminoasitlerin maternal konsantrasyonu artar ve bu, maternal total aminonitrojen konsantrasyonunda %27'lik bir artışa neden olur.²²

Kortikosteroidler glukoz metabolizmasını da etkilerler. Maternal plazmada açlık glukoz düzeylerini artırırlar. Yapılan bir çalışmada, betametazon ile ilk uygulamadan sonra 4 gün; 2. uygulamadan sonra 5 ve 3. uygulamadan sonra da 7 gün boyunca plazma açlık glukoz değerinin yüksek kaldığı gözlenmiştir.²²

Betametazonun maternal kortizol düzeyinde %90; maternal plazma ACTH düzeyinde de %50 azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu adrenal supresyonun, kortikosteroid uygulamasından sonra maternal plazmada, umbilikal kanda ve amniyotik sıvıda artan plasental CRH stimülasyonu etkisiyle olduğu düşünülmektedir.²²

Tüm bu biyokimyasal etkiler geçicidir ve kortikosteroid konsantrasyonu düştükçe geriler.

Hematolojik Etkiler

Antenatal betametazon uygulamasından sonraki 24 saat içinde alınan maternal kan örneklerinde beyaz küre sayısının arttığı gösterilmiş, bu etki nötrofil sayısındaki %35 oranındaki artış ve lenfosit sayısındaki %25 oranındaki azalmaya bağlanmıştır. Etki geçici olup, ilacın verilmesini takiben 3 gün içinde bütün inflamatuvar hücreler normal düzeyine dönmektedir.²²

Steroidin yüksek doz (günde 20 mg'dan fazla) kullanımına bağlı ortaya çıkabilecek diğer yan etkiler: sıvı retansiyonu, elektrolit imbalansı, peptik ülser, osteoporoz, psikoz, miyopati, stria, ekimoz, akne, katarakt ve yağ depolanması olarak sıralanabilir. Ayrıca, nadir de olsa avasküler kemik nekrozu, preeklampsi ve idrar kaçırmaları gibi komplikasyonlar da görülebilmektedir.⁶ Uzun süreli tedavide sekonder bir osteoporozu engellemek için kalsiyum (1000–1500 mg/gün) ve D-vitamini replasmanı (maksimum 500 IU/gün) gerekmektedir.

Fetal Etkiler

Preterm riski olan gebe kadınlara uygulanan antenatal betametazon geçici ancak ciddi olabilecek düzeyde fetal hareketlerde azalmaya yol açabilmektedir. Bir çalışmada ilk dozdan 2 gün sonra genel hareketlerde %50 oranında azalma, solunum hareketlerinde ise %90'a varabilen azalma kaydedildiği bildirilmektedir. Değerlerin 4 gün sonra normale döndüğü, bu etkinin gestasyonel yaştan bağımsız olarak ortaya çıktığı belirtilmektedir. Aynı çalışmada, fetal kalp hızının betametazon uygulamasından 2–3 gün sonra geçici olarak %20–30'a kadar düştüğü, fakat çok ciddi bir değişikliğe neden olmadığı belirtilmiştir. Betametazon uygulamasını takiben ortaya çıkan tüm bu bulguların fetal hipoksemiye bağlı olabileceği düşünülmüş, ancak uterin, umbilikal arter veya diğer fetal kan damarlarında ultrasonografik bir değişiklik ya da hipoksemi göstergesi olabilecek fetal göz hareketlerinde bir değişiklik saptanmamıştır.²²

Doğum sırasında ortaya çıkabilecek ve birkaç gün sürebilecek bu biyofiziksel değişikliklerin göz önünde bulundurulması gerekir.

Neonatal Etkiler

Prematüre membran rüptürü olan gebelerde çoklu kortikosteroid uygulamaları neonatal sepsis riskini artırır.²²

Neonatal adrenal yetmezlik ise antenatal betametazona maruz kalan bebeklerde nadir olarak ortaya çıkmaktadır.¹⁶ Eğer steroidlerin gebelik sırasında uzun süre kullanılmaları gerekiyorsa çocuğun hipoadrenalizm yönünden izlenmesi gerekir. Yenidoğanda kusma, dehidratasyon ve hipoglisemi gelişimi halinde bu olasılık mutlaka akılda tutulmalıdır.^{23,24}

Gebeliği boyunca prednizon tedavisi alan bir annenin bebeğinde konjenital subkapsüler katarakt saptanmıştır.²⁵ Azatiopurinle birlikte kortikosteroid alan annelerin bebeklerinde lenfopeni ve immünglobülin düzeylerinde azalma kaydedilmiş, inutero yüksek doz prednizon ve azatiopurine maruz kalan bir bebekte 15 haftadan uzun süren immünsupresyon gözlenmiştir.²⁶

Hangi Steroid Daha Güvenli?

Genel olarak ilk trimester içinde ve yüksek dozda olmadığı takdirde sistemik steroidler gebelerde güvenle kullanılabilirler.

Hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde teratojen etkinin en kuvvetli şekilde triamsinolonda, daha sonra sırasıyla

dekzametazon, kortizon ve betametazonla gözlendiği; en düşük riskin prednizon ve prednizolonda olduğu kaydedilmiştir.⁵ Ancak, FDA tarafından "B sınıfı" olarak değerlendirilen prednizon ve prednizolon 1. trimesterde kullanılmaları durumunda "D sınıfı" olarak değerlendirilirler.^{2,5}

Hidrokortizon, betametazon ve dekzametazon gibi plasentayı geçme yeteneği yüksek olan steroidler özellikle obstetrisyenler tarafından fetal endikasyonlarda tercih edilirken; plasentayı daha az oranda geçebilen prednizon ve prednizolon ise dermatologların öncelikli olarak tercih etmesi gereken steroid gruplarıdır.^{1,17} Özellikle 1. trimesterde zorunlu kullanım endikasyonlarında, prednizonla kıyaslandığında daha düşük oranda plasentadan geçebilmesi nedeniyle metilprednizolon tercih edilmelidir.⁵ Klinik çalışmalar, gebelik boyunca mutad dozda prednizon veya prednizolonla tedavi edilen annelerin bebeklerinde majör bir anomali ortaya çıkmadığını göstermiştir.²³ Antenatal oral prednizon ve prednizolon, oral yarıklanma açısından düşük risk taşımaktadır.^{11,26} Gebe kadın oral kortikosteroidi tolere edemiyorsa (örneğin; hiperemezis gravidarum nedeniyle) plasentayı geçme yeteneği düşük olan parenteral kortikosteroidler tercih edilmelidir. Bolus dozda uygulanan prednizolonun ise etkileri bilinmemektedir.

Plasentayı geçme yeteneği yüksek olan ve fetal endikasyonlarda kullanılan dekzametazonun, betametazonla karşılaştırıldığında, erişkin solunum sendromu, intraventriküler hemoraji, fetal-neonatal infeksiyon ve fetal-neonatal ölüm oranını arttırdığı, bu nedenle de betametazonun tercih edilmesi gerektiği kaydedilmiştir.¹⁴

Hangi Form En Güvenilir?

Intralezyonel veya topikal olarak kullanılan kortikosteroidlerin plasentadan geçişiyle ilgili bilgiler sınırlıdır. Topikal steroidlerin, sistemik etkiye yol açabilecek kadar yüksek oranda absorbe olabileceği bilinmekle birlikte ortaya çıkabilecek sistemik yan etkilerin bildirildiği olgu sayısı çok azdır ve bunlar ilacın çok miktarda geniş yüzeylere uygulanmaları sonucunda ortaya çıkan kötü kullanımıyla ilişkilidir.^{27,28} Normal deriye uygulandıktan 8 saat sonra ancak %3'ünün sistemik dolaşıma geçebileceği bilinen topikal steroidlerin gebelikte kullanımlarının genellikle güvenli olduğu kabul edilir.²⁹ Kısa süreli kullanımda konjenital anomaliye yol açmaz. Ancak, fazla miktarda yüksek etki gücü olan steroidlerin uzun süre kullanımı sistemik steroidler gibi etki edebilir ve düşük doğum ağırlığına yol açabilir.^{11,26} Annesi 12. haftadan itibaren 40 mg/gün topikal triamsinolon kullanan bir bebekte intrauterin gelişme geriliği bildirilmiştir.³⁰

Sistemik steroidler majör konjenital anomali oranını artırıyor gibi görünmemekle birlikte gebelik sırasında kronik olarak uygulanan enjektabl ve oral steroid, oral yarıklanmanın yanı sıra doğum ağırlığında 300-400 gr kayıpla sonlanan fetal gelişme geriliğine neden olabilir.³¹

Inhalan steroidlerin sistemik absorpsiyonları olası olmakla birlikte, plazma düzeylerinin ancak çok düşük konsantrasyonlara ulaşabilmesi nedeniyle fetal risk olasılığı oldukça düşüktür. Diğer yandan inhalan steroidlerin adrenal supresyona yol açabildikleri de bildirilmiştir.¹⁶ Bunun yanı sıra gebelikte astımlı hastalarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki astım etkin şekilde kontrol edilemediğinde de bebeklerde düşük doğum ağırlığı ve fetal gelişim problemleri gözlenmektedir. Bu yüzden bu durumun da göz önüne alınarak astım tedavisinde inhalan steroidlerin kullanım gerekliliği ile ilgili görüşler ön plandadır.³¹ Çok sayıda mevcut olan inhalan steroidlerin gebelik sırasındaki etkilerinin saptanabilmesi için çok geniş çalışma gruplarına ihtiyaç vardır. Bugün halen hangisinin en güvenilir inhalan steroid olduğu net değildir. FDA risk sınıflamasına göre budesonid B sınıfında yer almıştır.

Kortikosteroidlerin Gebelerde Kullanım Şekli

Gebelikte uygulanan 10 mg/gün dozundaki prednizon eşdeğeri dozun "düşük doz"; günde 10 mg'dan fazla olması durumunda "orta doz" ve günde 20 mg'ı aşması durumunda da "yüksek doz" olarak değerlendirildiği belirtilmektedir.^{26,32} Steroid tedavisi en az 4 hafta süreyle uygulandığında "uzun süreli tedavi" olarak değerlendirilmektedir.²

Orta doz steroid kullanımının rölatif olarak güvenilir olduğu kabul edilirken yüksek doz steroid kullanımının, riskli olabileceği vurgulanmaktadır.^{12,26}

Steroidin uygulanma süresi önemlidir. Düşük doz da olsa gebelik boyunca steroid kullanan annelerin bebeklerinde düşük doğum ağırlığı görülebildiği, sonrasında, aynı dozun hipertansiyon ve kardiyovasküler mortaliteye yol açabileceği söylenmektedir.²³ Diğer yandan, kısa süre ile uygulanan 40–80 mg/gün dozunda prednizon tedavisinin ise konjenital anomali riskini arttırmadığı belirtilmiştir.²³ SLE gibi şiddetli seyrebilecek hastalıkların aktivasyonunun baskılanmasında kullanılan, 2–5 gün süreyle 100–200 mg veya 3 gün süreyle 1000 mg metilprednizolon uygulamasının güvenilir olduğu söylenmektedir.³³

Gebelerde aktif hastalığı kontrol altına almak için uygulanan steroid tedavisinde, günlük dozun tek doz olarak uygulanması durumunda, bölünmüş doz uygulamasına göre daha az yan etki olduğu, ancak aynı zamanda, etkinliğinin de bölünmüş doza göre daha az olduğu bildirilmektedir.¹⁶

Steroidin uygulama şekli ile oluşturdukları etki arasında bir ilişki var mı?

Çoklu Uygulamalar–Tek Kür Uygulamalar

Steroidler, obstetrik alanda, preterm doğumun önlenmesinde çoklu uygulamalar şeklinde kullanılmaktadır. Son yıllarda steroid tedavisinin tek kür veya çoklu uygulamalarının fetus için potansiyel yan etkileriyle ilgili sonuçlar tanımlanmaya çalışılmaktadır.^{14,34}

Tekrarlayan kortikosteroid uygulamalarının prematüre doğanlarda düşük doğum ağırlığı ve kısa boy oranını arttırdığı, gelişimsel, entelektüel ve davranışsal gelişim geriliğine işaret eden neonatal kafa çapını küçülttüğü gösterilmiştir.³⁵ Ancak bu etkilerin 3–6 yaştan sonra anlamlı bir fark ifade etmediğinin gösterilmesi etkinin geçici olduğunu ortaya koymaktadır.¹⁴

Ayrıca çoklu betametazon uygulamalarının tek kür uygulamalarına göre maternal ve fetal adrenal supresyonu arttırdığı gösterilmiş ve 3 kez veya daha fazla tekrarlanan sayıda uygulamanın hiperaktivite nedeni olabileceği belirtilmiştir.¹⁴

Çoklu steroid uygulamasının tek dozdan daha etkili olduğuna dair kesin veriler yoktur. Bunun yanı sıra çoklu uygulamaların uzun dönem etkileriyle ilgili ciddi endişeler söz konusu olduğuna göre antenatal steroid tedavisi, sadece ilk uygulamadan sonra eğer preterm doğum tehdidi devam ediyorsa tekrarlanmalıdır. Bu risk için uygulananı söz konusu olduğunda da 2. kürün 2 haftadan önce uygulanmaması ve 2 kürden fazlasından da kaçınılması gerektiği vurgulanmaktadır.³⁶

Steroidin dermatoloji alanında uygulananı obstetrik amaçlı uygulamalardan farklıdır.Çoklu kürler uygulamaktan çok, ya uzun süreli tek kür (pemfigoid gestasyonesde olduğu gibi) ya da kısa süreli tek kür (atopik dermatit alevlenmesinde olduğu gibi) şeklindeki uygulamalar yapılır.

Dermatolojide Steroid Endikasyonları

Gebelerde pemfigoid gestasyones ve impetigo herpetiformis gibi gebelik dermatozları ile SLE, skleroderma, generalize dermatit, pemfigus vulgaris, atopik dermatit gibi dermatozlarda steroid kullanım endikasyonu gündeme gelebilir.

Gebelik dermatozlarının tedavisi genellikle topikal steroid ve antipruritik ajanlarla sağlanabilirken, artmış fetal risk nedeni olarak suçlanan impetigo herpetiformis ve pemfigoid gestasyonesin tedavisinde ise sistemik steroid endikasyonu olabilir. İmpetigo herpetiformis tedavisinde 15–30 mg/gün prednizon genellikle yeterli olmakla birlikte zaman zaman hastalığı kontrol altına almak için dozun 60 mg/gün'a kadar yükseltmesi gerekebilir.³⁷ Herpes gestasyonesde genellikle 40–60 mg/gün dozunda prednizon kullanılır. Hızla idame dozuna geçilmeye çalışılır. Postpartum periyotta dozu hemen yükseltmek gerekir.³⁸

SLE hastalarında gebelik boyunca düşük dozda prednizolon kullanımıyla ilgili gözlemler olumludur. Uzun süreli tedavilerde, fetal gelişme geriliği olasılığı nedeniyle prednizolon eşdeğeri ilaç dozu günlük 10 mg'ı geçmemelidir. Romatizmal hastalıklarda günlük 20 mg'a kadar prednizolon eşdeğeri ilaç tedavisinin nonsteroid antiinflatuar ilaçlara göre daha az yan etkisi olduğu ve bu hastalıkta tercih edilmesi gereken en güvenli tedavi yöntemi olduğu belirtilmektedir. Tedavi gerektiren şiddetli SLE'li gebe hastalarda steroid kullanımı genellikle gebe olmayan kadınlarda olduğu şekilde önerilmektedir. Ancak hasta, maternal komplikasyonlar açısından dikkatlice takip edilmelidir.^{26,39}

Gebe kaldığında prednizon tedavisi almakta olan SLE'li hastaların, eğer semptom ve laboratuvar bulgularında bir değişiklik yoksa, kullanmakta olduğu doz uygulamasına aynı şekilde devam edilir. Eğer gebelik sırasında düzleme gözlenirse doz yavaş yavaş azaltılabilir. Ortaya çıkabilecek alevlenmeler düşük–orta doz kortikosteroidlerle tedavi edilebilir. Döküntü, artrit ve serözitin gözlemlendiği bir aktivasyon olursa 20–40 mg/gün prednizon uygulanabilir. Daha yüksek dozlar (40–80 mg/gün) kan damarları, böbrek ve merkezi sinir sistemi gibi majör organ tutulumu söz konusu olduğunda kullanılmalıdır. Tedavi 4–6 hafta sürdürülür ve sonrasında aktif hastalığın bulgu ve semptomlarını kontrol altına alabilecek idame dozuna geçilir.¹⁶ Doğumdan önceki 1 yıl içinde kronik kortikosteroid tedavisi alan hastalarda, doğum sırasında 8 saatte bir 3 doz 100 mg hidrokortizon eşdeğeri olacak şekilde stres dozunda kortikosteroid uygulanması gerektiği belirtilmektedir.³⁹

Gebelikte pemfigus vulgaris oldukça nadir görülür.³⁸ Tedavisi gebe olmayanlardakine benzer. Birkaç hafta süreyle yüksek doz (60–360 mg/gün) prednizon uygulanması ve dozun dereceli olarak azaltılarak idame dozuna geçilmesi uygun ve başarılı tedavi şekli olarak kabul edilmiştir. Hasta, sekonder infeksiyon riski açısından yakın takibe alınmalıdır.⁴⁰

Gebelikte, rozasede topikal olarak kısa süreli kullanımda faydalı olabilen steroidlerin oral kullanımı, genellikle fulminan rozaseyi kontrol altına alabilmek içindir. Bir çalışmada 35 mg/gün sistemik prednizolon ile inflamatuvar rozasede hızlı ve belirgin düzelmeye olduğu, dozun her iki haftada bir 5 mg azaltıldığı, 2 hafta sonra fasyal eritemin belirgin ölçüde azaldığı ve sistemik steroidin 6 hafta içinde azaltılarak kesildiği kaydedilmiştir. Ancak inflamatuvar rozasenin 20 mg'ın altındaki dozlarda tekrarladığı ve bu dozda idamenin gerektiği belirtilmiştir.⁴¹

Sonuç

İnsanlarda, kesinlikle teratojen olduğu gösterilen çok az sayıda ilaç vardır. Bununla birlikte, gebelikte kesinlikle güvenilir olduğu söylenebilecek bir ilaç da yoktur. Gebelikte riskli ilaçların kullanım kararı hastaya ve hastalığa

göre alınması gereken bir karardır. Tedavinin sadece semptomatik iyileşme sağlayabileceği olgularda karar mümkün olduğunca tedavi etmekten kaçınmak yönünde olmalıdır. Ancak, uygulanması planlanan ilacın potansiyel zararlı etkilerinin yanı sıra, aynı zamanda annenin hastalığının tedavisiz kalması nedeniyle görebileceği zarar da göz ardı edilmemelidir.

İnsanlarda gebelikte, hem bu grupta kontrollü çalışma yapma olanağının azlığı nedeniyle hem de genellikle başka ilaçlarla kombinasyon söz konusu olduğundan sistemik kortikosteroidlerin etkilerinin değerlendirilmesi güçtür. Gebelik döneminde, her hasta için, çok yönlü bir yaklaşımla sistemik kortikosteroid tedavisi endikasyonu konmalıdır. Hastalar ilacın kar ve zararlarının anlatıldığı formlarla bilgilendirilmeli ve tedavi için onayları alınmalıdır. Tedavi stratejisinin amacı anne için yeterli miktarda steroid ve bebek için mümkün olan en az steroid dozu ile iyileştirme olmalıdır. En kısa süreli tedavi arzu edilir. Endikasyonu doğru olduğunda, özellikle 1. trimesterden sonra verildiğinde, kısa süreli uygulanan oral steroidlerin anneye sağlayacağı yararın fetal riske üstün olduğu görülmektedir.

Kaynaklar

1. Pacheco LD, Ghulmiyyah LM, Snodgrass WR, Hankins GD. Pharmacokinetics of corticosteroids during pregnancy. *Am J Perinatol* 2007; 24: 79-82.
2. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SL. Prednisone. *Drugs in Pregnancy and Lactation*'da. 7. Baskı. Baltimore, Lippincott Williams and Wilkins, 2005; 1335-1339.
3. Mc Carter-Spaulding DE. Medications in pregnancy and lactation. *Am J Matern Child Nurs* 2005; 30: 10-17.
4. Hale EK, Pomeranz MK. Dermatologic agents during pregnancy and lactation: an update and clinical review. *Int J Dermatol* 2002; 41: 197-203.
5. Pfeiffer C. Dermatologische steroidtherapie in schwangerschaft und stillzeit. *Hautarzt* 2001; 52: 998-1002.
6. Gandelman R, Rosenthal C. Deleterious effects of prenatal prednisolone exposure upon morphological and behavioral development of mice. *Teratology* 1981; 24: 293-301.
7. Jobe AH. Animal models of antenatal corticosteroids: clinical implications. *Clin Obstet Gynecol* 2003; 46: 174-189.
8. Stasco T. Dermatologic treatment: special considerations for pregnant and lactating women-Medscape 2001.
9. Lockshin MD, Sammaritano LR. Corticosteroids during pregnancy. *Scand J Rheumatol* 1998; 107: 136-138.
10. Walker BE. Cleft palate produced in mice by human-equivalent dosage with triamcinolone. *Science* 1965; 149: 862-863.
11. Oren D, Nulman I, Makhija M ve ark. Using corticosteroids in pregnancy. Are topical inhaled or systemic agents associated with risk? *Can Fam Physician* 2004; 50: 1083-1085.
12. Reed BR. Dermatologic drugs, pregnancy and lactation. A conservative guide. *Arch Dermatol* 1997; 133: 894-898.
13. Fine LG, Barnett EV, Danovitch GM ve ark. Systemic lupus erythematosus in pregnancy. *Ann Intern Med* 1981; 94: 667-677.
14. Briggs GG, Wan SR. Drug therapy during labor and delivery, Part 1. *Am J Health-Syst Pharm* 2006; 63: 1038-47.
15. Park-Wyllie L, Mazotta P, Pastuszek A ve ark. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000; 62: 385-392.
16. McGee, Cooper D. Steroid use during pregnancy. *J Perinatol Neo Nurs* 2002; 16: 26-29.
17. Rennick GJ. Use of systemic glucocorticosteroids in pregnancy: Be alert but not alarmed. *Australas J Dermatol* 2006; 47: 34.
18. Newnham JP. Is prenatal glucocorticoid administration another origin of adult disease? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001; 28: 957-961.
19. Doyle LW, Ford GW, Davis NM, Callanan C. Antenatal corticosteroid therapy and blood pressure at 14 years of age in preterm children. *Clin Sci* 2000; 98: 137-142.
20. Green LR. Programming of endocrine mechanisms of cardiovascular control and growth. *J Soc Gynecol Investig* 2001; 8: 57-58.
21. Doyle LW, Ford GW, Rickards AL ve ark. Antenatal corticosteroids and outcome at 14 years of age in children with birth weight less than 1501 grams. *Pediatrics* 2000; 106: E2.
22. Mariotti V, Marconi AM, Pardi G. Undesired effects of steroids during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 16 (Suppl. 2): 5-7.

23. Leachman SA, Reed BR. The use of dermatologic drugs in pregnancy and lactation. *Dermatol Clin* 2006; 24: 167-197.
24. Tüzün Y, Küçüktaş M, Keskin S. Gebelerde dermatolojik tedavi. *Dermatose* 2006; 5: 124-130.
25. Kraus AM. Congenital cataract and maternal steroid injection. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1975; 12: 107-108.
26. Ramsey-Goldman S, Schilling E. Immunosuppressive drug use during pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23: 149-167.
27. Turpeinen M. Absorption of hydrocortisone from the skin reservoir in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1991; 124: 358-360.
28. Warner M, Camisa C. Topical corticosteroids. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy'de*. Eds. Wolverson SE. Philadelphia, WB Saunders, 2001; 548-77.
29. Tauscher AE, Fleischer AB, Phelps KC, Feldman SR. Psoriasis and pregnancy. *J Cutan Med Surg* 2002; 6: 561-570.
30. Zip C. A practical guide to dermatological drug use in pregnancy. *Skin Therapy Lett* 2006; 11: 1-4.
31. Mann PS. Safety of corticosteroids in pregnant asthmatics. *Expert Viewpoint, Medscape Pulmonary Medicine*, 2004.
32. Reed BR. Dermatologic drug use during pregnancy and lactation. *Dermatol Clin* 1997; 15: 197-206.
33. Paulus HE, Bulpitt KJ. Nonsteroidal antiinflammatory agents and corticosteroids. *Primer on the Rheumatic Diseases'de*. Eds. Schumacher HR, Klippel JH, Kopman WJ. Atlanta, Arthritis Foundation, 1993; 298-303.
34. Kay HH, Bird IM, Coe CL, Dudley DJ. Antenatal steroid treatment and adverse fetal effects: what is the evidence? *J Soc Gynecol Investig* 2000; 7: 269-278.
35. French NP, Hagan R, Evans SF, Godfrey M, Newham NP. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 114-121.
36. Baud O. Antenatal corticosteroid therapy: benefits and risks. *Acta Paediatr Suppl* 2004; 444: 6-10.
37. Oumeish OY, Parish JL. Impetigo herpetiformis. *Clin Dermatol* 2006; 24: 101-104.
38. Hayashi RH. Bullous Dermatoses and prurigo of pregnancy. *Clin Obs Gyn* 1990; 33: 746-753.
39. Esplin MS, Branch DW. Immunosuppressive drugs and pregnancy. *Obs Gyn Clin North Am* 1997; 24: 601-616.
40. Fainaru O, Mashlach R, Kupferminc M ve ark Pemphigus vulgaris in pregnancy: a case report and review of literature *Hum Reprod* 2000; 15: 1195-1197.
41. Lewis VJ, Holme SA, Wright A, Anstey AV. Rosacea fulminans in pregnancy. *Br J Dermatol* 2004; 151: 917-919.

GEBELERDE ANTİVİRAL İLAÇLARIN KULLANIMI

Emine Derviş

Gebelerde ilaç kullanımına ilişkin insan çalışmaları etik nedenlerle yetersiz kaldığı ve çelişkili sonuçlar içerdiği için, hekimlerin çoğu gebelerde ilaç kullanımına karar verirken zorluk yaşamaktadır. Bu yazıda gebelerde görülen viral hastalıklar için antiviral tedavi kullanımına ilişkin güncel bilgiler gözden geçirilecektir. Sıklıkla dermatologlara başvuru nedeni olabilen herpes simpleks virus, varisella zoster virus ve human papilloma virus enfeksiyonlarının tedavilerinin yanı sıra HIV nedeniyle antiretroviral tedavi kullanımına da değinilecektir.

Gebelerde Herpes Simpleks Virus (HSV) Enfeksiyonlarının Tedavisi

Genel olarak kadınların %2'si gebelikte primer herpes enfeksiyonu geçirir. Primer herpes enfeksiyonları nadir de olsa annede şiddetli hastalığa yol açabilir. Ayrıca transplasental virus geçişi ile abortus, konjenital malformasyonlar ve ölü doğumla sonlanabilen fetal enfeksiyonlara neden olabilir. Gebelikte herpes simpleks ile ilgili en korkulan komplikasyon neonatal herpes olup bu olguların %90'ından fazlası vajinal doğum sırasında genital herpesli annelerinin enfekte genital sekresyonlarıyla temas sonrasında enfekte olmaktadır. Bu yüzden gebelerde herpes tedavisi söz konusu olduğunda akla genital herpes tedavisi gelmektedir. Gebelikte herpes simpleks virüs enfeksiyonunun tedavisi Tablo 1'de gösterilmiştir.¹

Tablo 1. Gebelerde Herpes Simpleks Virus Enfeksiyonunun Tedavisi

Endikasyon	Asiklovir	Valasiklovir
Primer inf. veya ilk atak	400 mg PO x 3 7-14 gün	1 gr PO x 2 7-14 gün
Rekürren atak	400 mg PO x 3 5 gün	500 mg PO x 2 5 gün
Baskılama tedavisi	400 mg PO x 2 veya 3 36. haftadan doğuma kadar	500 mg PO x 2 36. haftadan doğuma kadar
Yaygın HSV	5-10mg /kg IV x 3	

Primer veya Nonprimer İlk Ataklı Gebelerde Tedavi

Semptomatik primer veya nonprimer ilk atakta gebelik hangi dönemde olursa olsun antiviral tedavi verilmesi önerilmektedir. Yedi gün oral antiviral tedavi lezyonların iyileşme zamanını kısaltır ve viral saçılmayı azaltır. Neonatal HSV'nin %60-80'i genital HSV ile ilk kez 3. trimesterde karşılaşmış gebelerin bebeklerinde ortaya çıkmaktadır. Son trimesterde alınmış genital HSV'de subklinik virüs saçılımında bile neonatal herpes riski %30-50'dir. Yenidoğanı transplasental koruma için gerekli olan tip spesifik homolog HSV antikorları 6-12 haftada ortaya çıktığı ve enfeksiyon sonrası ilk aylarda genital sekresyonda daha yüksek titrede virüs bulunduğu için son dönem alınan enfeksiyonlarda geçiş riskinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Bu durumda bazı

araştışıcılar, 3. trimesterde yeni genital herpes tanısı konan tüm gebelerde doğumda semptom veya bulgu olmasına bakmadan sezaryen yapılmasını önermektedir. Bazı araştışıcılar, doğuma kadar baskılama tedavisi yapıp doğum zamanında tip spesifik antikorlar mevcut ve kadın lezyonsuzsa normal doğum yaptırmaktadır. Ancak baskılama tedavisi tümüyle viral saçılmayı elimine etmeyebilir ve saptanan spesifik antikorlar düşük kantitelerde olabilir. Bu durumda yeterli pasif immünite sağlanamayacaktır. İlavde olarak hem baskılama tedavisi uygulayıp hem de sezaryen yapılmasını önerenler de bulunmaktadır.

Pnömoni, hepatit, santral sinir sistemi komplikasyonu olan yaygın herpes simpleksli gebelerde %50'ye varan mortalite nedeniyle mutlaka intravenöz asiklovirle 8 saatte bir 5–10 mg/kg tedavi başlanmalı, klinik iyileşme gözlenene kadar tedaviye devam edilip, takiben oral antiviral tedaviye geçilerek toplam tedavi süresi en az 10 güne tamamlanmalıdır. Yaygın HSV şüphesinde elde yeterli veri olmasa bile hastanın infeksiyon hastalıkları uzmanı ile konsülte edilerek tedaviye başlanması önerilmektedir.^{2,3}

Rekürren Herpes Simpleks Tedavisi

Eski genital herpesli hastalarda rekürrenslerin gebelik üzerine ters etkileri gösterilmemiştir. Rekürrensli hastalarda bulaşma oranı % 0–3 arasındadır. Bu nedenle daha çok annenin semptomları için tedavi önerilmektedir. Annenin semptomları için 2–5 günlük oral antiviral kullanımı ile semptomatik tedavi yapılabilir. Tedavi risk ve faydalar göz önüne alınarak hasta ile tartışılmalıdır.^{2,3}

Sık veya şiddetli atakları olan gebelerde özellikle son trimesterde günlük baskılama tedavisi gerekli olabilir. Baskılama tedavisinin neonatal herpesi önlediğine dair çalışmalar olmasa da semptomatik rekürren genital HSV'li kadınlarda lezyonların ortaya çıkmasını önlediği, dolayısıyla sezaryen ihtiyacını azalttığını ve viral saçılmayı azaltarak vajinal doğumda viral teması azalttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmaların sonuçları Tablo 2 ve 3'te gösterilmiştir.^{4,5}

Tablo 2. Genital Herpesli Gebelerde Baskılama Tedavisi Sonuçları⁴

Doğumda genital herpes atağı oranları Asiklovir % 3,5 (15/424) Plasebo % 15,5 (58/375)
Herpes atağı veya prodromu nedeniyle sezaryen oranları Asiklovir % 4 (17/424) Plasebo % 14,7 (55/375)
Doğumda viral kültürle saptanan viral saçılma oranları Asiklovir % 0 (0/339) Plasebo % 5,1 (15/293)

Tablo 3. Doğumda Herpes Atağını Önlemede Valasiklovir Profilaksisi Sonuçları⁵

Doğumda genital herpes atağı ve sezaryen oranları Valasiklovir % 4 Plasebo % 13
Doğumda viral kültürle saptanan viral saçılma oranları Valasiklovir % 2 Plasebo % 9

Prensip olarak doğum zamanında genital herpes lezyonları olan veya herpes aile prodromal semptomları olan kadınlara sezaryen yapılması önerilmektedir. Bu şekilde HSV riski önemli derecede azaltılır ancak tümüyle ortadan kalkmaz. Sezaryenin membran rüptüründen önce yapılması etkinliğini artırmaktadır.

Asemptomatik, serolojisinde HSV-2 antikorları pozitif bulunan gebelere antiviral baskılama tedavisi öneren veriler bulunmamaktadır.^{2,3}

Antiviral İlaç Seçimi ve İlaçların Güvenlik Profili

Klinik deneyler olmadığı için, ilaçlara ait bilgiler bu ilaçları kullanan hastalardan elde edilen sonuçlara dayalıdır. Asiklovir, HSV ile infekte hücrelere oldukça etkili olan, spesifik nükleozid analogudur. İnfekte hücre içine girdiğinde selektif olarak viral timidin kinaz tarafından aktive edilir ve spesifik olarak viral replikasyonu inhibe eder. Asiklovir plasentaya geçer, konsantre olur ve fetal böbrek tarafından atılır, amniotik sıvı ve fetal dokuda bulunur. Amniotik sıvıda konsantre olmasına rağmen fetusta birikim görülmez. Oral asiklovirin biyoyararlanımı yalnızca %20 civarındadır. Terapötik seviyelere ulaşmak için sık dozlarla verilmelidir. Kısıtlı verilere göre, maternal asiklovir farmakokinetikleri gebe olmayanlara benzemekte, geç gebeliğin fizyolojik değişimleriyle değişmemektedir.

Valasiklovir, asiklovirin L-valin esterinin hidroklorid tuzudur. Aktive olması için hepatik metabolizmaya girmesi gerekir. Etki mekanizması asikloviden farklıdır. Asiklovide oranla daha uzun bir yarı ömre sahiptir. Bu nedenle doz aralığı daha uzun tutulabilir. Bu da hasta uyumunu artırır. Oral valasiklovir verilmesinden sonraki asiklovir biyoyararlanımı, oral asikloviden 3-5 kat fazladır ancak daha pahalıdır ve gebelikteki deneyimleri daha kısıtlıdır.

Famsiklovir hızlı biyotransformasyonla pensiklovir (aktive antiviral bileşik) dönen bir ön ilaçtır. Asiklovide göre biyoyararlanımı daha yüksektir ve doz aralığı asiklovide göre daha uzun tutulabilir. Ancak famsiklovirin gebelikte doğrudan kullanıldığı çalışmalar yoktur. FDA önerdiği sistemik ilaçların fetusa etkilerinin riske dayalı sınıflamasına göre 3 ilaç da gebelik için B kategorisindedir.³

Gebelikte HSV için antiviral tedaviye maruz kalmış yeni doğan kayıtlarında fetusa ilişkin önemli teratojenik etkiler bulunmamıştır. Ancak nadir defektler konusunda kesin bir şey söylemek zordur. Genital herpes için antiviral tedavi alanlarda konjenital malformasyon oranları Tablo 4'te gösterilmiştir.⁶

Tablo 4. Genital Herpese Antiviral Tedavi Alanlarda Konjenital Malformasyon Oranları⁶

Doğum defektleri için gebelik kayıtları	Asiklovir (1984-1999)	Valasiklovir (1995-1999)
1. trimester	19/596 (% 3.2)	1/22 (% 4.5)
Üç trimester birlikte	28/1082 (% 2.6)	4/102 (% 3.9)
Genel popülasyonda konjenital malformasyon oranı > %3-5		

Neonatal herpes tedavisi alan yeni doğanlarda asiklovir toksisite verileri gebelikte asiklovir kullanımında inutero olası komplikasyonların renal yetersizlik ve nötropeni olabileceğine işaret etmektedir. Kısıtlı veriler valasiklovirin gebelerde kullanımının güvenilirliğini ileri sürmektedir. Klinik ve laboratuvar toksisite saptanmamıştır.³

Gebelerde Varisella Zoster Virus İnfeksiyonlarının Tedavisi

Gebelikte varisella zoster virus (VZV) infeksiyonları çok sık olmamasına rağmen önemli bir maternal morbidite nedenidir. Varisellalı gebelerin yaklaşık %20'sinde pnömoni ortaya çıkmaktadır ve tedaviye rağmen özellikle 3. trimesterde en yüksek olmak üzere varisella pnömonili gebelerde ölüm oranı yaklaşık %14'tür. Gebelikte varisella geçirilmesi yenidoğanda konjenital varisella sendromu veya perinatal infeksiyona neden olabilir. Anneye ve bebeğe ait bu ağır komplikasyonlar nedeniyle varisella belirtileri saptanan tüm gebelere tedavi verilmesi önerilmektedir.⁷ Tedavi ayrıntıları Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Gebelerde Varisella Tedavisi

Klinik	Asiklovir	Valasiklovir
Komplike olmayan	800 mg x 5, PO, 7-10 gün	1 gr x 3, PO, 7-10 gün
Varisella Pnömonili	10-15 mg/kg x 3, IV, 7-10 gün	

Varisellalı biriyle önemli teması olan, hikayesinde suçiçeği geçirmemiş veya seronegatif gebelere profilaksi için, 125 U/10kg-İM-maksimum doz: 625U olarak varisella zoster immünglobulini (VZİg) uygulanması önerilmektedir. Uygulama konjenital varisellayı önlememekle beraber maternal su çiçeğinin seyri değiştirilebilir veya önleyebilir. Temastan sonraki ilk 72 saatte maksimal etkiye sahiptir; 96. saatten sonra etkisiz olarak kabul edilir. Varisella teması olan ancak VZİg yapılmamış veya komplikasyonlar için risk grubunda olan gebelere oral asiklovirle profilaksi önerenler olsa da rutinde uygulaması nadirdir.⁷

Gebelikte lokalize herpes zoster geçirenlerde konjenital varisella sendromu bildirilmemiştir. Bugüne kadar sadece gebeliğinin 12. haftasında yaygın zoster geçiren bir olguda intrauterin infeksiyona bağlı konjenital varisella sendromu bildirilmiştir. Perinatal zoster geçiren annelerin bebeklerinde de VZV infeksiyonuna ait klinik ve serolojik kayıtlar bulunmamıştır. Bu yüzden sadece yaygın herpes zoster söz konusu olduğunda tedavi uygulanması düşünülebilir.⁸

Gebelerde Human Papilloma Virus (Verruka Anogenitalis) Tedavisi

Son yıllarda genital kondilom olgularının sıklığında ciddi bir artış olmuştur. Tüm gebelerin %1-3'ünün infekte olduğu bildirilmektedir. Gebede tedavinin esas amacı var olan lezyonların tamamen giderilmesi veya en azından azaltılarak yenidoğanın virüs ile temasının engellenmesidir. Lezyonlar normal doğumu engelleyebilir veya doğum sırasında fetusa bulaşarak laringeal papillomatosis veya yenidoğanın orogenital kondilomuna neden olabilirler.⁹ Kondilom tedavisinde kullanılan podophyllum (antimitotik resin) sonrasında fetal ölüm, ölü doğum, konjenital malformasyonlar bildirilmiştir. Bu nedenle bu ajan gebelikte kullanılmamalıdır. FDA ilaç toksisite sınıflamasına göre C grubundadır.¹⁰

İmikumod imidazokinolin grubu bir immünmodülatör olup antiviral etkileri nedeniyle anogenital verrukaların tedavisinde kullanılmaktadır. Topikal kullanımında minimal sistemik absorpsiyon (% 0.2-2.5) gözlenmiştir.¹⁰ İkisi ilk trimesterde, 5'i 3. trimesterde ortalama 5 hafta süreyle imikumod kullanmış olan ve anne risk programına başvuran 7 gebenin bebeklerinin doğum sonrası takibinde herhangi bir yan etki görülmemiştir.¹¹ FDA ilaç toksisite sınıflamasında B grubunda olan imikumodun şimdilik gebelerde kullanımını önermek için yeterince veri bulunmamaktadır.^{10,11}

Bugün için triklor asetik asit, kriyoterapi, elektrokoter, lazer gibi fiziksel uygulamalar gebelikte daha emin olarak kullanılabilen tedavi yöntemleridir. Sezaryen konusunda farklı görüşler bulunmaktadır.^{9,10}

Gebelerde HIV Tedavisi

HIV ile infekte gebelerde tedaviye anne ve çocuğa ait faydalar ve riskler hasta ile tartışıldıktan sonra karar verilmelidir. Tedavi endikasyonları ve ilaç seçimi gebe olmayanlara benzer.¹²⁻¹⁴ Hamilelikte CD4+T lenfosit sayıları fizyolojik olarak yaklaşık %10-20 oranında azaldığı için hastanın tedavi öncesi eşik değerleri bilinmelidir. Alman/Avusturya kılavuzu ve CDC (Centers for Disease Control) ye göre semptomsuz hastalarda CD4+T lenfosit sayısı 200-350/µl altında ve-veya HIV-RNA>50.000-100.000 kopya/ml ise tedavi başlanmalıdır.¹²

HIV'li ve ilaç almakta olan bir hastanın gebeliği ilk trimesterden sonra anlaşıldı ise ara verilmeden tedaviye devam edilmelidir. Çünkü tedaviye ara verilmesi annenin viral yükünde artışa, teorik olarak erken inutero HIV geçişi için artmış riske ve olasılıkla annede immünolojik fonksiyonlarda bozulma ile hastalık progresyonuna neden olacaktır.

HIV'li ve ilaç almakta olan bir hastanın gebeliği 1. trimesterde anlaşıldı ise potansiyel teratojenite riskinden dolayı antiretroviraller 1. trimester sonuna kadar geçici olarak kesilebilir. Ancak ilaç direncinden kaçınmak için tüm ilaçlar aynı anda kesilmeli ve gereğinde aynı anda başlanmalıdır. Aynı nedenle önceden tedavi almayan ve gebeliği söz konusu olan hastalarda da tedaviye 10-12. haftadan sonra başlanabilir.

İlk trimestere ait ilaç teratojenite verileri yetersiz olmasına rağmen deneyimli klinisyenler klinik vi rolojik veya immünolojik parametreler gerektiriyorsa gestasyonel yaşa bakmadan tedavinin başlatılmasını önermektedirler.¹²⁻¹⁴

Gebelikte Kullanılan Antiretroviral İlaçlar

Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NRTI)

Plasentaı geçer, hem anne hem bebekte toksik hasara neden olabilirler. Anemi ve laktik asidoz ana problemdir. İzlemelerde teratojeniteyi 2 kattan fazla arttırmadıkları gözlenmiştir. Hepatotoksisite ve nörotoksisite bildiren seriler bulunmaktadır.

Non-Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NNRTI)

Perinatal geçişin önlenmesinde nevirapine ve zidovudine kombinasyonları oldukça başarılıdır. CD4+T lenfosit sayısı 250/µL üstünde olan kadınlarda ilk 18 hafta karaciğer toksisite riskinde artış olması nedeniyle yakın takip gereklidir.

Proteaz İnhibitörleri (PI)

Diabetojen etkiler ve hepatik toksisiteye bağlı yan etkiler nedeniyle özellikle geç devrelerde sıkı takip yapılmalıdır.¹²

Gebelerde, tedavi planlanırken göz önüne alınması gerekenleri şöyle sıralayabiliriz.

- İmmünolojik ve virolojik olarak gerekme bile kombinasyon tedavileri viral yükü azaltma ve bebeğe geçişi önlemede daha etkin olduğu için fonksiyonel monoterapiler yerine kombine tedaviler kullanılması tavsiye edilmektedir.
- Zidovudine (AZT) kombinasyonun bir komponenti olmalıdır.

- Efavirenzden özellikle ilk trimesterde olası teratojenik etkileri nedeniyle kaçınılmalıdır.
 - Didanosine ve stavudine kombinasyonundan şiddetli mitokondriopati riski nedeniyle kaçınılmalıdır.
 - Gebede viral aktivitenin maksimum baskılma sağlanması HIV geçişinin önleneceğini garanti etmez. Bu nedenle perinatal HIV geçişini azaltmak için ilave profilaksi önerilir.
- a. Viral yük 10.000 HIV-RNA kopya/ml üstünde ise, gebeliğin 32. haftasından sonra 2x250-300 mg AZT yanına ikinci ilaç olarak bir NRTI üçüncü ilaç olarak da bir NNRTI veya PI eklenerek kombinasyon profilaksi tedavisi uygulanır. Doğumda ise preoperatif (1-3 saat) 2 mg/kg IV AZT sonrası intraoperatif (doğuma kadar) 1 mg/kg IV AZT uygulanır. 32. haftadan önce stavudine kombinasyonu alanlarda perinatal profilaksi tedavisi düzenlerken AZT antagonizmi nedeniyle stavudine başka bir ajanla değiştirilmelidir.
- b. Asemptomatik HIV enfeksiyonlu HIV-RNA seviyeleri 1000 kopya/ml altında olan hastalarda geleneksel olarak 32. haftadan itibaren yalnızca AZT ile monoprofilaksi uygulaması yapılabilir. Ancak perinatal transmisyon profilaksisinde onaylı tek ilaç olmasına rağmen dirençli virusların artışı nedeniyle monoprofilaksi giderek kabul görmemektedir.¹²

Tablo 4. Gebelikte Kullanılan Antiretroviral İlaçlar

Antiretroviral İlaç	FDA Potansiyel İlaç Toksikite Sınıflaması	Teratojenite (Rodent)
Nükleozid ve Nükleotid analogu reverse transkriptaz inhibitörleri (RTI)	C	+
Abacavir	B	-
Didanosine (ddI)	B	-
Emtricitabine (FTC)	C	-
Lamivudine (3TC)	C	+
Stavudine (d4T)	C	+
Tenofovir DF (TDF)		
Zalcitabine (ddC)		
Zidovudine (ZDV, AZT)		
Nonnükleozid analogu RTI'lar	C	+
Delavirdine	C	+
Efavirenz	C	-
Nevirapine		
Proteaz inhibitörleri		
Amprenavir	C	-
Atazanavir	B	-
Fosamprenavir	C	-
Indinavir	C	-
Lopinavir-Ritonavir	C	-
Nelfinavir	B	-
Ritonavir	B	-
Saquinavir	B	-
Füzyon inhibitörleri		
Enfuvirtide	B	-

Kaynaklar

1. Sauerbrei A, Wutzler P. Herpes simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 1: Herpes simplex virus infections. *Med Microbiol Immunol* 2007; 196: 89-94.
2. Gardella C, Brown ZA. Managing genital herpes infections in pregnancy. *Cleve Clin J Med* 2007; 74: 217-224.
3. Brown ZA, Gardella C, Wald A ve ark. Genital herpes complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 845-856.
4. Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB ve ark. Acyclovir prophylaxis to prevent herpes simplex virus recurrence at delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 1396-1403.
5. Sheffield JS, Hill JB, Hollier LM ve ark. Valacyclovir prophylaxis to prevent recurrent herpes at delivery: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 141-147.
6. Stone KM, Reiff Eldridge R, White AD ve ark. Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure: Conclusions from the international acyclovir pregnancy registry, 1984-1999. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004; 70: 201-207.
7. Gardella C, Brown ZA. Managing varicella zoster infection in pregnancy. *Cleve Clin J Med* 2007; 74: 290-296.
8. Tan MP, Koren G. Chickenpox in pregnancy: revisited. *Reprod Toxicol* 2006; 21: 410-420.
9. İşçimen A. Gebelik ve HPV enfeksiyonları. *Dermatolojide Gelişmeler Simpozyum Kitabı'nda*, İstanbul, Mega Basım, 2005; 147-158.
10. Hale EK, Pomeranz MK. Dermatologic agents during pregnancy and lactation: an update and clinical review. *Int J Dermatol* 2002; 41: 197-203.
11. Einarson A, Costei A, Kalra S ve ark. The use of topical 5% Imiquimod during pregnancy: a case series. *Reprod Toxicol* 2006; 21: 1-2.
12. Vocks-Hauck M. Pregnancy and HIV. *HIV Medicine* 2006'da. Eds. Hoffmann C, Rockstroh JK, Kamps BS. Flying Publisher, 2006; 357-373.
13. Centers for Disease Control (CDC). Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1 infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. February 24, 2005.
14. Centers for Disease Control (CDC). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Recommendations of the panel on clinical practices for treatment of HIV. *MMWR* 2002; 51(RR-7): 1-55.

VERRUKA PLANTARİS

Başak Kandi oşkun

Verrukalar kutanöz human papilloma virüs (HPV) tarafından oluşturulan deri ve mukozanın benign epitelial hiperplazisidir. HPV infeksiyonlarında kozmetik problem ve virüsün onkojenik potansiyeli (Buschke-Löwenstein tümörü) tedavi endikasyonlarıdır. Tedavide amaç, klinik olarak görünen lezyonların rezolüsyonu ve subklinik viral infeksiyonun eliminasyonudur.

Seçilen tedavi metodunun etkinliği pek çok faktöre bağlıdır. Bunlardan konakçıya ait faktörler; yaş, immün durum, lokal immünite, deri bütünlüğü, verrünün lokalizasyonu, lezyonun sayısı, büyüklüğü ve yaygınlığıdır. Virusa ait faktörler ise HPV tipi ve subklinik infeksiyon varlığıdır. Klinisyenin tecrübe ve yeteneği de önemlidir.

Verrukaların tedavi seçiminde genel olarak lezyonun iyileşme süresi, tedavinin etkinliği, maliyeti ve yan etkileri, lezyonun rekürrens oranı ve hastanın beklentileri göz önünde tutulmalıdır.¹

Plantar verrüer ağırlı oldukları ve tedaviye direnç gösterdikleri zaman daha agresif tedavilere ihtiyaç duyulur. Diğer yandan verrukalar aylar veya birkaç yıl içinde kendiliğinden gerileyebileceği için ağırlı sikatris bırakan agresif tedavilerden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Sayıları artsa da virus infeksiyonunun doğal seyrini hastaya anlatmak ve rezolüsyonunu beklemek uzun dönem tedavi programı yapmaktan daha iyidir. Ancak HPV infeksiyonunda hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın nüks riskinin yüksek olduğu unutulmamalıdır.^{2,3}

Tablo 1. HPV İnfeksiyonlarında Tedavi Seçenekleri⁴

Kimyasal Ablasyon	İmmünoterapi
<ul style="list-style-type: none">• Salisilik asit• Laktik asit• Kantaridin• Formaldehit• Diklorasetik asit• Gluteraldehit• Monoklorasetik asit• Triklorasetik asit (TCA)	<ul style="list-style-type: none">• İnterferon alfa• Dinitroklorobenzen (DNCB)• Difenilsiklopropenon (DPCP)• Skuarik asit dibütül ester (SADBE)• H2 reseptör blokerleri• İmikimod
Lokal Kemoterapi <ul style="list-style-type: none">• Podofilin• Podofilotoksin• 5-FU• Bleomisin• Retinoik asit	Fiziksel Ablasyon <ul style="list-style-type: none">• Kriyoterapi• Elektrodisekasyon• Lazer• Küretaj
Cerrahi <ul style="list-style-type: none">• Eksizyon• Körleme diseksiyon	Geliştirme Aşamasındaki Yöntemler <ul style="list-style-type: none">• Fotodinamik tedavi• İmmünizasyon

Kimyasal Ablasyona Dayalı Yöntemler

Salisilik asit-Laktik asit

Salisilik asit temel keratolitik maddedir. Fleksible kollodion solüsyonları mevcuttur. %40-60'lık flasterleri ve özel jel yamaları elde edilebilir.

Salisilik asit ve laktik asit ile yapılan keratolitik tedavi başlangıç tedavisi olmalıdır. Küçük lezyonlarda; kollodion içinde %10-%20'lik salisilik asit ve laktik asit kombinasyonu ince bir tabaka halinde lezyona sürülür. Siğil bir jilet, sünger taşı veya zımpara kağıdı ile kazınır. Etkilenen bölge keratin dokunun yumuşaması için sıcak su ile ıslatılır. Bu şekilde ilacın penetrasyonu kolaylaştırılır. Bir damla solüsyon lezyonun tamamını kaplayacak şekilde bir aplikatör yardımı ile lezyona damlatılır. Kurumasına izin verilir.

Penetrasyon artırılmak istenirse yapışkan bir bant ile kapatılır. Oklüzyon sonrasında inflamasyon ve ağrı ortaya çıkarsa tedaviye ara vermek gerekebilir. Hasta uzun süre tedaviye ikna olursa geceleri yatmadan önce uygulaması daha konforlu olur. Birkaç gün içinde beyaz, yumuşak keratin oluşur. Yumuşayan lezyonlu doku bir jilet, tırnak törpüsü, zımpara kağıdı veya sünger taşı ile çıkarılmalıdır. İdeal olan pembe renkli doku görünene kadar beyaz keratinin kazınmasıdır. Bu yöntem sikatris bırakmaz, rölatif olarak etkilidir. Ancak haftalar boyunca günlük uygulama gerektirir.

Avrupa'da kullanılan en popüler keratolitik merhem antralin merhemdir.

Antralin 0.5-1.0

Salisilik asit 12.5

Parafin 2.5

Beyaz vazelin 50.0

Büyük lezyonlarda ise salisilik asit emdirilmiş pedlerden oluşan %40'lık salisilik asit flasteri kullanılabilir. Başlangıç tedavisi olarak özellikle geniş bölgeleri kaplayan mozaik tip verrülerde uygulanabilir. Flaster verrünün boyutuna göre kesilir. Flasterin arkası kaldırılır ve yapışkan yüzey verrünün üzerine uygulanarak bant kapatılır. Flaster 24-48 saat sonra kaldırılır. Yumuşak beyaz keratin daha önce tariflendiği şekilde azaltılır ve yeni bir flaster yapıştırılır. Tedaviye haftalarca devam etmek gerekebilir. Bir haftalık kapama ve sonrasında günlük salisilik asit-laktik asit kombinasyonu ile devam edilebileceği yönünde de görüşler vardır. Ancak flasterle kapama yöntemi etkili ve salisilik asit ve laktik asidin diğer şekilde uygulamasından daha az iritandır. Ağrı büyük miktarda keratin dokunun uzaklaştırılması ile birkaç gün içinde azalır.¹

Hiperkeratotik lezyonların sık aralıklarla debridmanı gerekmektedir. Haftada 2-3 kez (toplam 16 kez) 45°C sıcak suda 30-40 dakika bekletmek de bazı hastalarda etkilidir. Bunlar evde hasta tarafından uygulanabilecek olan, maliyeti düşük ve ağrısız yöntemlerdir .

Salisilik asit içeren polimerik matriks patchleri ile nonmozaik plantar verrukalarda tedavi değer kazanmaktadır.⁶

Kantaridin

Cantharis vesicatoria adlı bir bitkiden elde edilir. %0.7 konsantrasyondaki solüsyonu deriye uygulandıktan sonra intraepidermal bül ve epidermal yıkım gelişir. Hekim tarafından haftada bir kez uygulanır.^{7,8}

Formaldehit

Antivirütik özellikleri olup %0.7 jel ve %3 solüsyonları mevcuttur. Formalin dirençli olgularda tavsiye edilebilir. Mozaik verrüer ve diğer geniş bölgeyi tutan olgularda %40'lık formalin solüsyonu ile günde 30 dakika nemlendirme tedavide etkili olabilir. Bu yöntemde solüsyon uygulanmadan önce fikse doku soyulmalıdır. %10'luk formaldehit içeren lazerformaldehit solüsyonu verrünün üzerine direkt uygulanabilir. Formaldehite karşı duyarlılık gelişme riski vardır.³

Verruka plantarisi olan 200 çocuk hastada %3'lük formaldehit ile yapılan bir çalışmada verrukaların %80'inde iyileşme tespit edilmiştir.⁹

Dikloroasetikasit

Dikloroasetikasit plantar verrülerin tedavisinde yıllardır başarı ile uygulanmaktadır. Diğer tekniklerle tedavi sonrasında nüks gelişen verrülerin tedavisinde kullanmak gerekebilir. Bazen de başlangıç tedavisi olarak kullanılır. Keratolitik tedaviler gibi tekrarlayan uygulamaları vardır. Evde uygulamak tehlikeli olduğu için haftada bir yada 2 haftada bir, klinikte uygulanmalı ve tedavi izlenmelidir. Aşırı dokular soyulmalı, etraf sağlam doku vazelinle çevrelenerek korunmalı, lezyonun tamamı asitle kaplanmalı ve asit keskin bir kürdanla verrünün içine uygulanmalıdır. Bu prosedür her 7–10 günde bir tekrarlanmalıdır.³

Gluteraldehit

%10'luk jel ve solüsyon formları mevcuttur. Deriyi sertleştirerek kolay soyulmasını sağlar.⁹

Fiziksel Ablasyon Yöntemleri

Kriyoterapi

Sıvı nitrojenin (– 196 derecede) metal ya da pamuk uçlu bir aplikatör veya kriyosprey ile verrünün etrafındaki 1–2 mm sağlam doku ile birlikte ~30 sn dondurulması işlemidir. Kriyosprey hızlı ve derin dondurma sağlar. Bu yöntem infekte dokuyu öldürür fakat papilloma virusu soğukta hasar görmez. Bül oluşuncaya kadar ya da en azından epidermis kayboluncaya kadar dondurmak gerekir. Derin ağırlı bül formasyonu mobilite güçlüğü doğurabilir. Verrü kaybolana kadar 2 haftada bir (1–3 hafta) tekrarlanır. Nüks riski ve sikatris bırakma ihtimali yüksektir.^{2,310}

Gürsoy ve arkadaşları verrukalarda kriyoterapiyi etkileyebilecek faktörleri ortaya koymaya yönelik yaptıkları bir çalışmada; çift donma–erime siklusu kullanarak tedavi uygulanan lezyonlar içinde başarısı en düşük olanın (%65) plantar verrüler olduğunu bildirmişlerdir. Diğer tedavi yöntemlerine göre uygulanması basit, ucuz, tedavi sonrası bakımı kolay, komplikasyonu nadir ve genellikle günlük aktiviteyi kısıtlamayan, iyi sikatrisi olan bir tedavi yöntemi olduğunu, bu nedenle kriyoterapinin plantar verrukalarda güvenilir ve etkin bir alternatif tedavi yöntemi olabileceğini ancak diğer tedavi yöntemleriyle kombine kullanılmalı gerektiğini belirtmişlerdir.¹

İşçimen ve arkadaşları da kriyoterapi uyguladıkları plantar verrukalı hastaların %58'inde tam iyileşme, %16'sında kısmi iyileşme tespit etmişlerdir.¹¹

Elektrocerrahi (Elektrodesikasyon)

Yüksek tek kutuplu voltajın kullanıldığı bir yöntemdir. 2000 volt ve 200–1000 miliamper akım kullanılarak termal hasar oluşturulur. Kriyoterapiden daha etkilidir. Ancak sikatris bırakma ve nüks riskinden dolayı dirençli

ve sayıca az olan lezyonlarda tercih edilmelidir. Plantar verrülerin tedavisinde lidokain gibi bir anesteziik maddenin enjeksiyon anestezisi altında yapılmalıdır.

Lazer Tedavisi

CO2 Lazer

Verrüler CO2-lazer tedavisi ile kesilip çıkarılabilir veya buharlaştırılabilir. Periungual ve perianal verrülerde daha etkilidir. Dirençli plantar verrülerde de kullanılabilmele birlikte kriyoterapi yada elektrocerrahiden daha etkili değildir.^{2,10}

Plantar verrukaların tedavisinde, CO2 lazerin "cross-hatch" ve "blister" destrüksiyon teknikleri karşılaştırılmış; blister destrüksiyon tekniğinin daha iyi rehabilitasyon sağladığı, diğer destrüksiyon yöntemlerinden daha hızlı, kolay ve ağrısız olduğu bildirilmiştir.¹² Ayrıca diğer tahrip edici yöntemlere üstünlüğü, doku yıkımının derinliğinin ve genişliğinin derecesi belirlenebilir.^{7,9}

Pulse-dye Lazer

Verruka lezyonlarındaki kapilleri hedef alır. Pulsed-dye lazerin (PDL) kriyoterapi veya kantharidine kıyasla etkinliği araştırılmış ve verruka vulgariste istenen etkinlik sağlanmıştır. Ancak plantar verrukaların tedaviye cevabının daha zayıf olduğu bildirilmiştir.¹³

Küretaj

Künt diseksiyon verruka lezyonlarının tedavisinde uygulanan basit ve etkili bir küretaj yöntemidir. Önce lezyon üzerindeki deri katmanları bir törpü veya zımpara ile soyulur. Sonra lidokain ile lokal anestezi altında lezyon küret ile disseke edilir.⁷

Lokal Kemoterapi Yöntemleri

Podofilin-Podofilotoksin

Podofilin podophyllum peltatum bitkisinden elde edilen bir ekstredir. Podofilotoksin de podofilin karışımı içindeki aktif maddedir. Mitoz sırasında mikrotübüllere bağlanarak antimitotik özellik gösterir. Stratum korneum kalınlığı arttığı zaman etkinliği azalacağından keratolitiklerle birlikte kullanılmalıdır.

Lokal iritasyon, steril püstül oluşumu ve bakteriyel infeksiyon gibi lokal yan etkileridir. Yaygın lezyonlarda kullanıldığında sistemik dolaşıma geçip mide bulantısı, kusma, böbrek yetmezliği, parestezi, lökopeni ve komaya neden olabilir. Teratojen ve mutajen olduğu için gebelerde kullanılmaz.⁷

5-Florourasil (5-FU)

Dirençli verrukaların tedavisinde 5-FU lezyon üzerine topikal veya intralezyonel uygulanabilen teratojen bir moleküldür.⁷

5-FU ile salisilik asit kombinasyonları mümkündür. Young ve arkadaşları plantar verrukası olan hastalarda yaptıkları çalışmada; günde 2 kez salisilik asit (%17-%40) ve topikal 5-FU (%0.5-%5.0) kombine uygulaması ile başarılı sonuçlar almışlar ve bu yöntemin etkili ve güvenilir olduğunu bildirmişlerdir.¹⁴

Aydemir ve ark tarafından yapılan plasebo kontrollü tek kör bir çalışmada, intralezyonel 5-FU tedavisi ile lokal

olarak kullanılan 5-FU etkinliğinin artırılması amaçlanmış, iki grup hastanın ilkinde 5-FU ve plasebo, ikincisine ise lidokain+adrenalin/5-FU karışımı (1/5 oranında) ve plasebo uygulanmış, her iki grubun plaseboya karşın üstünlüğü anlamlı olmakla beraber kendi aralarında anlamlı bir fark görülmemiş. Özellikle mozaik verrukalarda tam düzelme sağlamıştır. Bu çalışma sonucunda intralezyonel 5-FU'in hastanın yaşam kalitesini bozmadan uygulanabilecek bir tedavi yöntemi olduğu bildirilmiştir.¹⁵

Intralezyonel Bleomisin Sülfat

Bleomisin sitotoksik kimyasal bir moleküldür. Bleomisin enjeksiyonları diğer bütün tedavi yöntemleri başarısız olduğunda önerilebilir. 5 ml bakteriyostatik su eklenmiş 15 U bleomisin sülfat (3 U/ml) solüsyonundan 2 ml'si steril şartlarda steril bir şişeye konur. Üzerine 10 ml %1'lik saf lidokain HCL eklenir. Sonuçta 0.5 U/ml'lik solüsyon ve 12 ml'lik total volüm oluşur. 3.0 U/ml konsantrasyonda %0.9 sodyum klorid ile birleştirildiğinde polylefin taşıyıcıları içinde 4°C'de saklanırsa 140 gün kullanılabilir.

Enjeksiyon için 30 G'lık iğneye gerek duyulur. 0.5 U/ml bleomisin lezyon beyazlaşana kadar verrünün içine doğru direkt olarak enjekte edilir. Lidokain kullanımı enjeksiyon ağrısını azaltır. Birden fazla enjeksiyon gerektiren daha geniş lezyonlarda iğne anestezi altındaki bölgeye tekrar uygulanabilir.

Yapılan bir çalışmada 5 mm'den küçük çaptaki verrülerde ~0.2 ml, 5-10 mm çaptaki verrülerde 0.2-0.5 ml, 10 mm üzeri çaptaki verrülerde 1.0 ml'ye kadar çıkılabileceği gösterilmiştir. Maksimum doz her kontrolde 3 ml (1.5 U)'dir. Aşılama iğnesi kullanılarak çoklu delik tekniği ile steril salin solüsyonu içinde 1 U/ml bleomisin sülfat enjeksiyonu yapılabilir. Bu yöntemle verrülerde %92'ye kadar eliminasyon gözlenir. Bazı ekzofitik lezyonların uzantılarından solüsyon sızıntısı kaçınılmaz olur. 2-4 haftalık intervallerle hasta kontrol edilir.

Verrülerin tedaviye cevabı sikatris olmaksızın eskar dokunun gelişmesi iledir.³ Pigmentasyon değişiklikleri ve tırnak distrofisi (periungual tiplerde) komplikasyon olarak görülebilir. Yapılan çalışmalarda tedavi etkinliği %63- %100 aralığında değişmektedir.

Bleomisin verrü tedavisinde kullanımı sırasında sistemik ilaç etkileri ortaya çıkabilir. Doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik ekarte edilmelidir.⁹

Salk ve arkadaşları tarafından 6 ay boyunca 1.5 U/ml intralezyonel bleomisin sülfat enjeksiyonu yapılan 62 hastanın %87'sinde bir veya 2 enjeksiyon sonunda kür sağlanmıştır.¹⁶

Abess ve arkadaşları ise intralezyonel bleomisin enjeksiyonu sonrası hiperpigmentasyon bildirmişlerdir.¹⁷

Retinoik Asit

Tretinoin %0.01 ve %0.025'lik krem formları ile özellikle verruka plananın tedavisinde etkilidir. Yaygın verruka lezyonlarının tedavisinde oral retinoik asitler kullanılabilir.⁷

Harman ve ark asitretin tedavisi alan, eritrodermik psoriasisli 2 olguda mevcut dirençli verruka lezyonlarının 3 aylık tedavi sonunda gerilediğini ancak tedavinin bitiminden sonraki 12 hafta içinde lezyonların tekrarladığını bildirmişlerdir.¹⁸

İmmünoterapi Yöntemleri

Verrukaların tedavisinde dinitroklorobenzen, otolog verrü ekstresi, intralezyonel interferon, simetidın ve imikimod gibi çeşitli immünmodülatör ajanlar kullanılmıştır.¹⁹

İnterferon-alfa

Antiviral, antiproliferatif ve immünmodülatör etkileri bulunan bir moleküldür. Diğer benzer tedavi yöntemlerine göre üstünlük gözlenmemekle beraber pahalı olması da kullanımını sadece diğer yöntemlere dirençli olgulara sınırlamaktadır.⁷

Büyük ve dirençli nongenital kutanöz verrülerde intralezyonel immünoterapi başarılı bir tedavi yöntemi olarak rapor edilmiştir.²⁰

Johnson ve arkadaşları rekombinant interferon-alfa ile verruka plantaris tedavisinin aktivasyon mekanizmasını, kimyasal yapısını, farmakokinetiğini, yan etkilerini ve klinik çalışmaları içeren bir derleme yayınlamışlardır.²¹

Vance ve arkadaşlarının genital ve plantar verrülü bir grup hastada yapmış oldukları plasebo kontrollü çalışmada; her bir verrü için haftada 3 kez 0.1 MIU veya 1 MIU interferon toplam 3 hafta intralezyonel uygulanmış ve en iyi sonuç 1 MIU interferon uygulamada elde edilmiştir.²²

Pueyo ve arkadaşları dirençli verruka vulgaris tanısı konmuş 9 hastada tek doz intralezyonel interferon tedavisi uygulamışlar ve 7 hastada tam tedavi sağlamışlardır.²³

Brodell ve arkadaşları ise palmar ve plantar verrukalı hastalarda jet enjektör kullanarak haftada 2 kez interferon tedavisi uygulamışlar ve 21 hastanın 17'sinde 11 hafta sonra tam düzelme tespit etmişlerdir.²⁴

Altınyazar ve arkadaşları yoğun hiperkeratozik plantar verrukalı bir olguda epidural anestezi altında gün aşırı 5 kez intralezyonel interferon enjeksiyonu yapmışlar ve 1 ay sonra lezyonların tamamen düzeldiğini ve 3 ay sonra kontrolde nüks olmadığını tespit etmişlerdir.²⁵

Dinitroklorobenzen

Topikal sensitizan olarak kullanılmaktadır. Amaç tedaviye dirençli verrukaların bulunduğu lokalizasyonlarda geç tip hipersensitivite reaksiyonu oluşturmaktır. Bunun için önce verrü lezyonu bulunmayan bir alanda maddeye duyarlandırma yapılmalıdır.⁷

Dinitroklorobenzen teorik olarak karsinojenik bir kimyasaldır. Deneysel modellerde mutajen olduğu gösterilmiştir. Fakat DNCB ile tedavi edilen verrukalı hastalarda karsinom gelişimi bildirilmemiştir. 1981-1991 yılları arasında yapılan verruka vulgaris ve verruka plantaris tedavisindeki etkinliği araştıran çalışmalarda %0.01-%10 arasındaki çözeltiler 1-12 ay hastalara uygulanmış ve %45-%100 aralığında cevaplar alınmıştır.²⁶

Allerjik kontakt dermatit ve ürtiker komplikasyon olarak ortaya çıkabilir.^{9,27}

DNCB sensitizasyonu erken dönemde tartışmalı olmakla beraber dirençli olgularda denenebilir. Ancak bu prosedürün güvenilirliğinin ispatlanması için daha ileri çalışmalar gerekmektedir.³

Difenilsiklopropenon

Difenilsiklopropenon diğer daha güvenilir alternatif sensitizördür.³ Skuarik asit dibütül esterden daha ucuz olması nedeniyle tercih edilebilir. UV ve ısı ile karbonmonoksit ve difeniletilene dönüşür. Kahverengi UV korumalı özel şişelerde ve oda ısısında saklanmalıdır. Güçlü sensitize edici özelliği vardır. Yapılan çalışmalarda

%0.004-%6 arasında değişen konsantrasyonlarda 3 hafta-14 ay sürelerde tedavi ile %7-%70 oranlarında iyileşme sağlanmış.²⁶ Bazı çalışmalarda ise %60-%88 iyileşme bildirilmiştir.⁹

Skuarik Asit Dibütil Ester

Skuarik asit dibütil ester dermatolojide çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan, topikal olarak uygulandığında allerjik kontakt dermatit oluşturabilen kimyasal bir moleküldür. SADBE'nin üstünlüğü, diğer sensitizan moleküllerde izlenen mutajen etkilerin görülmemesi, bu nedenle pediatrik yaş grubunda güvenle kullanılabilmesi ve evde hastanın kendisi tarafından rahatlıkla uygulanabilmesidir.⁴

SADBE uygulaması sonrasında uygulama bölgesinde sitokin artışı sonucunda CD8 lenfosit ve mononükleer hücre sayısında ve aktivasyonunda artış gözlenmiştir. Bu durum immün sistem tarafından fark edilemeyen HPV'un tanınması ve temizlenmesinde yardımcıdır.²

Sertaç Sever dirençli verrukaları olan hastalarda yaptığı kontrollü ve prospektif bir çalışmada; plasebo ve hasta olmak üzere 2 grup oluşturmuş, hasta grubuna sensitizasyon için %2 veya %3'lük SADBE aseton çözeltisi içinde kullanmış, sensitizasyondan 7-10 gün sonra %0.3'lük SADBE lezyonun üzerine direkt veya pamuk aplikatörle uygulamış ve 48 saat ıslatılmamasını sağlamış, plasebo grubunu TCA asit ile duyarlandırmış ve 1 hafta sonra sıvı vazelin vermiş ve 1 hafta aralarla 7 seans tedavi uygulamış ve çalışmanın sonucunda SADBE'nin plantar verrukalarda tedavi etkinliği açısından plasebodan üstün olmadığını bildirmiştir.⁴

H2 Reseptör Blokerleri

Verruka plantaris tedavisinde H2 reseptör blokerlerinin kullanımı denenmiştir. Simetidin yüksek dozda kullanıldığında immünmodülatör etki gösterir. Lenfosit proliferasyonunu artırırken, süpresor T hücre fonksiyonunu inhibe ederek hücrel immün yanıtı güçlendirir.¹⁹

8 yıllık retrospektif 216 hastada yapılan bir çalışmada, simetidin plantar verruka tedavisinde; tüm yaş gruplarında, güvenilir ve etkili bir uzun dönem tedavi modeli olduğu belirtilmiştir.²⁸ Benzer bir çalışma da famotidin ile yapılmıştır. Klasik tedavilere cevap vermeyen 16 hastaya 8 hafta süre ile oral 40 mg/gün famotidin verilmiş ve hastaların sadece 1'inde iyileşme gözlenmiştir. Verrukaların spontan iyileşebildiği göz önüne alındığında famotidin etkinliği gözlenmemiştir.¹⁹

Cerrahi Yöntemler

Cerrahi Eksizyon

Nongenital verrukaların eksizyonu yerel bir immün yanıt oluştursa da kötü sikatrise yol açar ve nüks sıktır.⁷

Körleme Diseksiyon

Cerrahi olarak lezyonu inceltme tedavisi hızlı ve etkili (kür %90) bir alternatif yöntemdir. Genellikle sikatris bırakmaz. Elektrokoter-küretaj ve eksizyonun her ikisinden de daha üstün bir yöntemdir. Çünkü normal doku bozulmaz. Diğer sikatrisiz tedavi yöntemleri etkisiz olduğunda tercih edilmelidir.^{3,5}

Geliştirme Aşamasındaki Yöntemler

İmmünizasyon yöntemleri deneme aşamasında olup virüs benzeri partiküllerin üretilmesi, serolojik değerlendirme, spesifik immünizasyon ve immünoterapi çalışmalarında önemli bir gelişmedir. Çalışmalar faz 3 aşamasındadır. HPV'ye ait proteinlerin de eklenmesi ile tedavi edici özellik gösterebilirler.²⁹

Literatürdeki diğer bazı çalışmaları;

Asiklovir krem, plasebo krem (– kontrol) ve sıvı nitrojen (+ kontrol) karşılaştırmalı çalışmasında, 8 haftalık tedavi periyodu sonunda Gibson asiklovir krem kullanan 18 hastanın 7'sinde, sıvı nitrojen alan 11 hastanın 1'inde, plasebo krem kullanan 18 hastanın 5'inde verrukaların tamamen temizlendiğini görmüştür. Sonuçta sıvı nitrojenin rutin tedavi yöntemi olarak kullanılamayacağını ve asiklovir kremin de plasebodan daha iyi olmadığını bildirmiştir.³⁰

Lai tarafından plantar verrukalarda etken HPV'nin multipleks PCR ile genotiplemesi yapılmış, yaygın kullanılan tedavi protokollerine etkileri analiz edilmiştir.³¹

Kaynaklar

1. Gürsoy Doğan, Sezai Şaşmaz. Verrukalarda kryoterapi tedavisini etkileyebilecek faktörlerin belirlenmesi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2006; 13: 163-166.
2. Lowy DR, Androphy EJ. Warts. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine'de. Eds. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB. 5. Baskı. New York, Mc Graw Hill, 1999; 2484-2497.
3. Habif TP. Warts, herpes simplex and other viral infections. Clinical Dermatology'de. 3. Baskı. St. Louis, Mosby- Year Book, 1996; 325-362.
4. Sertaç Sever. Tedaviye dirençli verruka vulgaris ve verruka plantaris olgularında skuarik asit dibütül ester tedavisinin etkinliği. 2005; 3-51.
5. Odom RB, James WD, Berger TG. Andrews' Diseases of the Skin. 9. Baskı. WB Saunders, Philadelphia, 2000; 473-525.
6. Bender ME, Schultz PP, Neveaux JL, Bush L. Nonmosaic verruca plantaris: treatment with a salicylic acid polymeric matrix delivery system. Cutis 1991; 47: 199-200.
7. Berman B, Weinstein A. Treatment of warts. Dermatol Ther 2000; 13: 290-304.
8. Tong A, Vickers C. Topical noncorticosteroid therapy. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine'de. Eds. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K. New York, Mc Graw-Hill, 1993; 2851-2857.
9. Sterling JC, Handfield-Jones S, Hudson PM. Guidelines for the management of cutaneous warts. Br J Dermatol 2001; 144: 4-11.
10. Braun-Falco O, Plewing C, Wolff HH, Burgdorf WHC. Viral Disease. Dermatology'de. 2. Baskı. Berlin, Springer-Verlag, 2000; 53-120.
11. İşçimen A, Aydemir EH, Göksüğü N, Engin B. Intralesional 5-fluorouracil, lidocaine and epinephrine mixture for the treatment of verrucae: a prospective placebo-controlled, single-blind randomized study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2004; 18: 455-458.
12. Markus T, Krell B, Reinherz R. CO2 laser techniques in destruction of verrucae plantaris: discussion of the blister technique, a more complete method of wart ablation. J Foot Surg 1988; 27: 217-221.
13. Robson KJ, Cunningham NM, Kruzan KL ve ark. Pulsed-dye laser versus conventional therapy in the treatment of warts: a prospective randomized trial. J Am Acad Dermatol 2000; 43: 275-280.
14. Young S, Cohen GE. Treatment of verruca plantaris with a combination of topical fluorouracil and salicylic acid. J Am Pediatr Med Assoc 2005; 95: 366-369.
15. İşçimen A, Göksüğü N, Ünal G, Aydemir EH. Verruka tedavisinde 5-fluorourasil' in intralezyonel kullanımı: Plasebo kontrollü tek kör çalışma. TURKDERM 2001; 35: 199-205.
16. Salk R, Douglas TS. Intralesional bleomycin sulfate injection for the treatment of verruca plantaris. J Am Podiatr Med Assoc 2006; 96: 220-225.
17. Abess A, Keel DM, Graham BS. Flagellate hyperpigmentation following intralesional bleomycin treatment of verruca plantaris. Arch Dermatol 2003; 139: 337-339.
18. Harman M, Aytekin S, Akdeniz S, İnalöz H.S, Civaş E. Effect of acitretin on recalcitrant warts. T Klin J Dermatol 1998; 8: 113-115.
19. Akdeniz S, Harman M, Şimşek M, Alp S. Verrukaların tedavisinde famotidin. Dicle Tıp Dergisi 2001; 28; 1.
20. Bacelleri R, Johnson SM. Cutaneous warts: an evidence-based approach to therapy. Am Fam Physician 2000; 72: 647-652.
21. Johnson RE, Johnson JC, Kloberdanz SJ, Morrill MJ. Recombinant alpha-interferon and verruca plantaris. A review of the literature. J Am Podiatr Med Assoc 1991; 81: 253-257.

22. Vance JC, Bart BJ, Hansen RC ve ark. Intralesional recombinant alpha-2 interferon for the treatment of patients with condyloma acuminatum or verruca plantaris. *Arch Dermatol* 1986; 122: 272-277.
23. Pueyo S, Criscuolo M, Davidovich C ve ark. Treatment of recurrent common warts with one low dose of intralesional natural human leukocyte interferon alpha. *J Biol Regul Homeost Agents* 1990; 4: 47-50.
24. Brodell RT, Bredle DL. The treatment of palmar and plantar warts using natural alpha interferon and a needleless injector. *Dermatol Surg* 1995; 21: 213-218.
25. Altınayaz HC, Demirel CB, Koca R, Tekin NS. Verruca plantaris olgularının intralezyonel interferon ile tedavisinde anestezinin önemi. *TURKDERM* 2004; 38: 297-299.
26. Buckley DA, Du Vivier AW. The therapeutic use of topical contact sensitizers in benign dermatoses. *Br J Dermatol* 2001; 145: 385-405.
27. Tosti A, Guerra L, Bardazzi F. Contact urticaria during topical immunotherapy. *Contact Dermatitis* 1989; 21: 196-197.
28. Mullen BR, Gulliana JV, Neshelwat F. Cimetidine as a first-line therapy for pedal verruca: eight-year retrospective analysis. *J Am Pediatr Med Assoc* 2005; 95: 229-234.
29. Stanley MA. Progress in prophylactic and therapeutic vaccines for human papillomavirus infection. *Expert Rev Vaccines* 2003; 2: 381-389.
30. Gibson JR, Harvey SC, Barth J ve ark. A comparison of acyclovir cream versus placebo cream versus liquid nitrogen in the treatment of viral plantar warts. *Dermatologica* 1984; 168: 178-181.
31. Lai JY, Doyle RJ, Bluhm JM, Johnson JC. Multiplexed PCR genotyping of HPVs from plantaris verrucae. *J Clin Virol* 2006; 35: 435-441.

PEMFIGUS TEDAVİSİNDE BAŞARISIZLIKLAR VE ÇÖZÜMLERİ

Rıfkiye Küçüköğlü

Pemfigus grubu hastalıklar ülkemizde otoimmün büllü hastalıklar içinde en sık görülen gruptur. Sistemik steroidlerin kullanımından önce, hastaların büyük çoğunluğu araya giren sepsis nedeniyle kaybedilmekte iken bugün, hastaların yaşam süresi belirgin bir şekilde uzamıştır. Sistemik steroidlerin yan etkilerini en aza indirmek amacıyla alternatif tedaviler uygulamaya geçirilmiş olup bunların en önemlileri, immüsupresifler (azatioprin, siklofosfamid, metotreksat, mikofenolat mofetil), altın, tetrasiklinler, dapson, intravenöz immünglobulin ve plazmaferezdir.¹⁻³

Pemfiguslu hastaların tedavisinde genellikle önerilen sistemik steroid dozu 1–2mg/kg/gün metil prednizolondur. Başlangıç dozunun yüksek olması nedeniyle ve steroidlerin yan etkilerini sıkı takip etmek amacıyla, hastalar genellikle hastaneye yatırılarak tedaviye alınırlar. Tedavi süresince kan şekeri, kan basıncı, elektrolit değerleri kontrol edilir ve yeni lezyon çıkışı olmayana dek sistemik steroid dozu aynı düzeyde tutulur.

Başlangıç tedavisi sistemik steroid ile sürdürülen bir hastada, tedavi 15 günü geçtiği halde eski lezyonlarda krutlanma olmamış ve yeni lezyon çıkışı durmamış ise tedavide bazı eksiklikler olduğundan kuşulanılmalıdır. Bu arada eski lezyonların iyileşmesi hususunda, özellikle deri lezyonlarının değerlendirilmesi önerilir. Çünkü oral veya diğer mukoza lezyonlarının tedaviye cevabı deri lezyonlarına göre daha geç gerçekleşir.

Yüksek doz steroidli başlangıç tedavisinde olan hastalarda, yeni lezyon çıkışının durdurulamaması tedavide başarısızlığın göstergesidir. Bu durumda;

1. Hastanın başlangıç dozu yetersiz olabilir. Başlangıç dozu, lezyon yaygınlığına göre düşükse doz artırımına geçilir. Doz artışı, eski dozun en az 1/3'ü kadar olmalı veya 2 mg/kg/gün metil prednizolon dozu kullanılmalıdır. Eğer doz, zaten 2 mg/kg/gün verilmişse, hastada kontrendike bir durum yoksa, tedaviye immüsupresif eklenir. Başka bir görüş ise hastaya başlangıçta steroid ile birlikte immüsupresif ilaç başlamaktır. Çocuk ve adolesan yaşta veya yaşlı hastalarda, hastalık sistemik steroidlerle kontrol altına alınamıyorsa genellikle antiinflamatuar etkilerinden yararlanmak amacıyla tedaviye dapson eklenebilir.⁴ 1973–2004 yılları arasında tedavi edilen 792 hastanın verileri toplanmış, sonuçlara göre dapsonun ölümcül yan etkilerinin olmaması nedeniyle ilk basamak tedavide yer alması gerekliliği önerilmiştir.⁴ Çocuk sahibi olmak isteyen kadın hastalarda immüsupresif ilaçların kullanımı kontrendike olduğundan bu hastalarda tedavide mümkün olduğunca immüsupresif kullanımından kaçınılmalıdır.

İmmüsupresif olarak seçilecek ilaç, azatioprin, siklofosfamid, mikofenolat mofetil veya metotreksat olabilir.^{1,2} İmmüsupresif ilaçların etkisi yavaş görülür, bu süre 4–6 haftayı bulacağı için başlangıç kontrolünde dozun iyi belirlenmesi gerekir.⁶ Kliniğimizde pemfigus hastalarında genellikle azatioprin veya mikofenolat mofetil tercih edilmekte olup siklofosfamid ve metotreksat kullanımına ait ancak literatür bilgisi verilebilir. İmmüsupresif

ilaçların etkisi gözlemlendikten yani yeni lezyon çıkışı durduktan sonra, steroid dozu azaltılabilir.

2. Hastada enfeksiyon gelişmiş olabilir. Enfeksiyon kaynağını saptamak için idrar tetkiki, hastanın yakınmasına göre PA akciğer grafisi, boğaz kültürü istenir. Enfeksiyon tedavisi için gerekli antibiyotik başlanır.

3. Hastanın diyabeti olabilir. Daha önce mevcut olan diyabet, verilen yüksek doz steroid ile artış gösterir. Mevcut diyabet ile vücudun kortizol gereksinimi artar, bu nedenle paradoksal görünse de dozun etkin olabilmesi için yükseltilmesi gerekir. Diğer yandan diyabet için uygun tedavinin başlanması ve sürdürülmesi çok önemlidir. Diyabet aynı zamanda enfeksiyon tetikleyicisi bir hastalık olup hastalarda enfeksiyon tedavisinin daha uzun ve yüksek dozlarda planlanması gerekir.

Pemfiguslu hastaların, ilk tedavileri yapıldıktan ve steroid oral alıma geçirdikten sonra ayakta tedavi takibine geçilir. Burada önemli olan, hastaya hastalığının ve tedavisinin uzun süreceğinin, kendisini enfeksiyonlardan koruması ve tedaviye hekim tarafından verilen şekilde bağlı kalması, ilacı hekimden habersiz kesmemesi gerektiğinin iyice anlatılmasıdır. Aksi takdirde hastalıkta alevlenme ortaya çıkacağı için doz yükseltilmesi gerekir. Bu da tedavide başarısızlığı getirecektir.

Ayaktan tedaviye alınan hastalarda, yeni lezyon çıkmaması remisyon kabul edilir. Yeni lezyon çıkması halinde hastanın hastalığı klinik olarak aktivasyona girdiği gibi, aynı zamanda serumunda da dolaşan antikorlar artma gösterir. Aktivasyon dönemlerinde doz artırılmasına gereksinim duyulur. Steroid dozunun artırılması, fizyolojik dozlarda alınıyorsa 2-3 kat, orta dozlarda steroid (15-30 mg) alınıyorsa 1-2 kat şeklinde planlanır. Bir önceki doza dönme, genellikle alevlenme sürecini baskılamaz. Bunun yanı sıra almış olduğu immünsupresif ilaç dozu da artırılabilir.

Ayaktan tedavilerde alevlenme ile yaşanan tedavi başarısızlıklarında nedenler şunlar olabilir:

1. Steroid dozunun hızlı azaltılması veya kesilmesi: Uzun süreli hastalıklarda hastalar genellikle hekimle birlikte karar verme yetisini de kazandıklarını sanırlar. Bu nedenle hastalar kendileri dozlarını azaltabilir hatta kesebilirler. Diğer taraftan hekim de klinik düzelmeye gördüğü hastada steroid dozunu hızla azaltıp kesebilir. Hastanın dolaşan antikorları negatifleşmeden steroid kesilmesi halinde hastalık tekrar ortaya çıkar. Dolaşan antikorlar yüksek titrelerde pozitif seyretmekte iken steroid azaltılırsa sonuç yine aynı olacaktır. Bu durumda steroid dozu artırılır. Hastaların ilacı kesmesiyle birlikte adrenal yetmezlik belirtileri ortaya çıkmışsa ilk aşamada yüksek doz steroid uygulanır ve tedaviye kalındığı yerden devam edilir. Eğer tedavisi kesilen hastada lezyon çıkışı varsa klinik ve immünolojik verilere göre tedaviye tekrar başlanır.

2. Steroidin zamanında alınmaması: Vücudun kortizol gereksiniminin en fazla olduğu saatler, sabah saatleridir.⁷ Eğer steroid herhangi bir nedenle (oruç, diğer ilaçlarla etkileşim gibi) başka saatlerde alınıyorsa, sabah saatlerinde olan gereksinim temin edilmediği için hastalıkta alevlenme yaşanır.

3. Enfeksiyon gelişimi: Pemfiguslu hastalar immünsuprese hastalardır, bu nedenle enfeksiyonlar kolay ve hızlı alınır ve yayılır. Enfeksiyon ortaya çıktığında vücutta kortizol gereksinimi de artar, bu artış eğer stres dozu ile yerine konulmazsa hastalıkta alevlenme yaşanabilir. Özellikle sistemik enfeksiyon seyrinde, yani ateş, lenfadenopati ile birlikte gelişen enfeksiyonlarda doz kesinlikle artırılmalıdır.

4. Diyabet: Hastanın glikoz düzeyinin regüle olmaması, vücudun kortizol ihtiyacını dalgalı hale getirir. Tedavi

başarısızlıklarının en sık görülen nedeni diyabet ve tetiklediği infeksiyonlardır. Kan şekerinin acilen düzenlenmesi, hastalığın seyrini de hafifletir.

5. İlaçlar: Rifampisin, barbitüratlar, steroid metabolizması için gerekli hepatik enzimleri uyararak yıkımı hızlandırır ve steroid etkisinin azalmasına neden olurlar. Salisilatlar ise, renal ekskresyonu yükselterek steroid etkisini azaltırlar. Bu etkileşimler steroid etkinliğini %50 ye kadar indirmelerine rağmen pratikte rifampisin dışında nadiren rol oynarlar. Rifampisin etkisi ile prednisolonun biyoyararlılığının yaklaşık %50 azaldığı gösterilmiştir.^{8,9} Bu nedenler rifampisin ve steroidlerin birlikte uygulanmasında steroid dozunun iki kat artırılması gerekir.⁵ Azatioprin, tiopürin metil transferaz enziminin yüksek olduğu kişilerde etkisini gösteremez, bu durumda bir başka immünsupresif ilaç kullanmak gerekir.

6. Cerrahi girişimler: Majör stres olarak tanımlanan büyük operasyonlar veya diş çekimi, abse drenajı, tırnak çekimi gibi minör girişimlerde de hastanın kortizol ihtiyacı artar.^{7,10} Steroid dozu, bu gibi durumlarda hastalığı baskılamaya yetmeyeceği için hastaya stres dozu verilmediği takdirde hastalıkta alevlenme görülür.² Stres dozu için önerilen, operasyon günü 60 mg metil prednizolon, sonraki 2., 3., 4. günlerde dozu sırasıyla 30, 15, 10 mg/gün olarak azaltmak ve 5. gün eski tedavi dozuna dönmektir.

Yukarıda sayılan durumlar kontrol edildiği halde standart tedavilere cevapsız kalan dirençli pemfigus vulgaris olgularında değişik ilaç kombinasyonları ve yeni tedaviler denenmiştir. Bu ajanlardan bazıları aşağıda özetlenmiştir.

Pulse Steroid ve Siklofosfamid

Hindistan'da yapılan bu çalışmada 100 mg deksametazon IV+500 mg siklofosfamid 3 gün süreyle verildikten sonra ayda bir tekrar edilmiştir. Remisyon gözlenene kadar günde 50 mg siklofosfamid ile devam edilmiş, remisyon sonrası aylık tedaviler kesilmiştir. Elli hastada yapılan bu klinik çalışmada 41 hastada remisyon, 2 hastada alevlenme, 1 hastada ise hiperglisemi nedeniyle ölüm gözlenmiştir.¹¹ Pulse siklofosfamid ve deksametazon tedavisinin, oral metilprednizolon ve azatioprin kullanımı ile kıyaslandığı prospektif bir çalışmada ise iki grup arasında belirgin bir fark saptanmamıştır.¹²

Biyolojik Ajanlar

Biyolojik ajanlardan anti CD20 antikoru olan rituksimab, pemfigusta özellikle dirençli olgularda etkili görünmektedir.^{13,14} Boston'da yapılan bir çalışmada tedaviye dirençli 11 pemfigus hastasında 3 hafta süreyle haftada 1 kez rituksimab, 4. hafta IVlg uygulanmış, bu tedavi ayda bir rituksimab ve 4 ay süreyle ayda bir IVlg tedavisi ile sürdürülmüştür. İki hastada relaps, 9 hastada ise yaklaşık 2,5 yılda remisyon elde edilmiştir.¹⁵ Dirençli olgularda etkili olduğu bildirilen rituksimab tedavisinin infeksiyon riskini arttırdığı, özellikle ölümcül seyirli infeksiyonlara yol açtığı akılda tutulmalıdır.^{14,16,17} Rituksimab ile yapılacak kontrollü çalışmalar, pemfigustaki etkinliğini belirleyecektir. Bu durumda, rituksimab ancak en az iki standard tedaviye 3 aydan fazla süre cevapsız kalan dirençli olgular için önerilmektedir.¹⁴

Biyolojik ajanlardan TNF α inhibitörü olan infliximab, etanersept ve adalimumab da dirençli pemfigus vulgaris olgularında kullanılmışlar ve etkili olarak değerlendirilmişlerdir.¹⁸⁻²²

Plazmaferez

Plazmaferez, ancak dirençli olgularda seçilecek bir tedavi şekli olup randomize kontrollü yapılan bir çalışmada, plazmaferez sonrası alevlenmenin sık görülmesi ve yan etkileri nedeniyle yeni başlayan pemfigus olgularında kullanımı önerilmemiştir.²³

Protein A

Protein A immünadsorbsiyonu ile 9 tedaviye dirençli pemfigus vulgaris hastasında hızlı klinik iyileşme ve 26 aya kadar lezyonsuz seyir gözlemlendiği bildirilmiştir.²⁴

IVIg

IVIg tedavisi, konvansiyonel tedaviye cevapsız aktif hastalıkta kontrolü sağlayan bir tedavi olarak bilinmektedir. Standart tedavilerde ortaya çıkan komplikasyonlarda ve steroid dozunun düşürülemediği durumlarda kısa sürede etkili bir çözüm sağlamaktadır. Bu nedenle, diğer ilaçlara dirençli pemfigus olgularında, IVIg tedavisi, yan etkisinin olmaması bakımından diğer tedavilere kıyasla üstün sayılmaktadır.^{5,25,26}

Pemfigus hastalığında tedavi sürecinde yaşanan başarısızlıklar, şüphesiz hastanın yaşı, genel durumu ve birlikte bulunan hastalıklar da ilgilidir. Bu durumda hekimin, yukarıdaki seçenekleri dikkatli bir şekilde gözden geçirmesi ve hastanın kliniğine ve kendi deneyimlerine göre en uygun kararı vermesi gerekir.

Kaynaklar

1. Bystryn JC, Steinman NM. The adjuvant therapy of pemphigus. An update. *Arch Dermatol* 1996; 132: 203-212.
2. Bystryn JC. How should pemphigus be treated? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 562-563.
3. Pandya AG, Dyke C. Treatment of pemphigus with gold. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1104-1107.
4. Loo WJ, Burrows NP. Management of autoimmune skin disorders in the elderly. *Drugs Aging* 2004; 21: 767-777.
5. Yeh SW, Sami N, Ahmed RA. Treatment of pemphigus vulgaris: current and emerging options. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6: 327-342.
6. Dick SE, Werth VP. Pemphigus: a treatment update. *Autoimmunity* 2006; 39: 591.
7. Jabbour SA. Steroids and the surgical patient. *Med Clin North Am* 2001; 85: 1311-1317.
8. McAllister WA, Thompson PJ, Al-Habet SM, Rogers HJ. Rifampicin reduces effectiveness and bioavailability of prednisolone. *Br Med J* 1983; 286: 923.
9. Bitadeau P, Clement S, Chartier JP ve ark. Interaction of rifampicin and prednisolone. Apropos of 2 cases occurring in Horton's disease. *Rev Rhum* 1989; 56: 87.
10. Orth DN, Kovacs WJ, Wilson JD ve ark. *Williams Textbook of Endocrinology'de*. 9. Baskı. Philadelphia, WB Saunders Co, 1998; 517-665.
11. Sacchidanand S, Hiremath NC, Natraj HV ve ark. Dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy for autoimmune-vesiculobullous disorders at Victoria hospital, Bangalore. *Dermatol Online J* 2003; 9: 2.
12. Rose E, Wever S, Zilliken D ve ark. Intravenous dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy in comparison with oral methylprednisolone-azathioprine therapy in patients with pemphigus: results of a multicenter prospectively randomized study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3: 200-206.
13. Arin MJ, Engert A, Krieg T, Hunzelmann N. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in the treatment of pemphigus. *Br J Dermatol* 2005; 153: 620-625.
14. Schmidt E, Hunzelmann N, Zillikens D, Brocker EB, Goebeler M. Rituximab in refractory autoimmune bullous diseases. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 503-508.
15. Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, Posner MR. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2006; 355: 1772-1779.
16. Morrison LH. Therapy of refractory pemphigus vulgaris with monoclonal anti-CD20 antibody (rituximab). *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 817-819.
17. Dupuy A, Viguier M, Bedane C ve ark. Treatment of refractory pemphigus vulgaris with rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody). *Arch Dermatol* 2004; 140: 91-96.
18. Jacobi A, Shuler G, Hertl M. Rapid control of therapy-refractory pemphigus vulgaris by treatment with the tumour necrosis factor-alpha inhibitor infliximab. *Br J Dermatol* 2005; 153: 448-449.
19. Pardo J, Mercader P, Mahiques L ve ark. Infliximab in the management of severe pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2005; 153: 222-223.
20. Lin MH, Hsu CK, Lee JY. Successful treatment of recalcitrant pemphigus vulgaris and pemphigus vegetans with etanercept and carbon dioxide laser. *Arch Dermatol* 2005; 141: 680-682.
21. Berookhim B, Fischer HD, Weinberg JM. Treatment of recalcitrant pemphigus vulgaris with the tumor necrosis factor alpha antagonist etanercept. *Cutis* 2004; 74: 245-247.
22. Howell SM, Bessinger GT, Altman CE, Belnap CM. Rapid response of IgA pemphigus of the subcorneal pustular dermatosis subtype to treatment with adalimumab and mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 541-543.
23. Guillaume JC, Roujeau JC, Morel P ve ark. Controlled study of plasma exchange in pemphigus. *Arch Dermatol* 1988; 124: 1659-1663.
24. Shimanovich I, Herzog S, Schmidt E ve ark. Improved protocol for treatment of pemphigus vulgaris with protein A immunoadsorption. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 768-774.
25. Bystryn JC, Rudolph JL. IVIg Treatment of pemphigus: how it works and how to use it. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 1093-1098.
26. Ahmed AR. Treatment of autoimmune mucocutaneous blistering diseases with intravenous immunoglobulin therapy. *Expert Opin Investig Drugs* 2004; 13: 1019-1032.

ÇOCUKLUK ÇAĞI ŞİDDETLİ VE /VEYA DİRENÇLİ DERMATİTLERİNDE TEDAVİ

Hayriye Sarıcaoğlu

Çocukluk çağı dermatitleri içinde en sık görüleni atopik dermatit olup kontakt dermatit, seboreik dermatit ve diğer dermatitler daha nadir olarak görülürler. Bu yazıda çocukluk çağında görülen atopik dermatit ve çocukluk çağına özgü bir hastalık olan kundak bezî dermatitinin şiddetli seyir göstermesi veya tedaviye dirençli olması halinde uygulanacak tedaviler, tedavide karşılaşılan problemler ve bunların çözümlenmesi üzerinde durulacaktır.

ATOPIK DERMATİT

Atopik dermatit veya atopik ekzema, deri bariyer ve immün sistem fonksiyonunda bozukluk ve IgE aracılı allerjiye yatkınlık şeklinde oldukça karışık bir fenotipik özelliği olan genetik zeminli bir hastalıktır. Klinik olarak kronik, tekrarlayıcı, kaşıntılı, kuru deri ve inflamatuvar deri belirtileriyle karakterizedir. Çocuklardaki prevalansı %10– 20 olarak bildirilmektedir.^{1,2} Atopik dermatitli hastaların yarısına yakını 1 yaş civarında, %90'ına 5 yaş civarında tanı konur.³

SCORAD indeksi atopik dermatiti klinik olarak değerlendirmek için kullanılan en iyi objektif yöntemdir. Buna göre; tutulan altı alanda vücut yüzeyi (% oranı), altı tip ekzema elemanter lezyonunun (eritem, ödem, sulantı, ekskoriyasyon, likenifikasyon, kuruluk) şiddeti ve subjektif semptomlar (kaşıntı–irritabilite, uyku bozukluğu) değerlendirilir ve matematiksel olarak şiddet skoru hesaplanır. Hasta değerlendirilirken sekonder infeksiyonlar da dikkate alınmalıdır. Olguların çoğu klinik olarak hafif seyrederek, ancak orta ya da şiddetli ve tedaviye dirençli olgular da azımsanmayacak kadar fazladır. Bir çalışmada 1385 olgu içinde %33 oranında orta, %13 oranında şiddetli klinik seyir olduğu saptanmıştır. Şiddetli olguların çoğu uzun sürer, az bir kısmı erişkin yaşlarda da devam eder.^{2,4,5}

Atopik dermatitin tedavisi küratif olmayıp atopik deride ekzema gelişiminin önlenmesi ve semptomların giderilmesine yöneliktir. Çocuk ve erişkinlerde tedavi prensipleri aynı olmakla birlikte çocuklarda metabolizma ve deri fizyolojisi ile bariyer fonksiyonları da göz önünde bulundurulmalıdır.^{1,6}

Eğitim

Atopik dermatitli çocukların yanı sıra ailelerinin de yaşam kalitesi önemli ölçüde etkilenmektedir. Tedavide ailenin eğitimi, beklentilerinin gerçekçi olması ve çocuklarının hastalığı konusunda bilgilendirilmeleri esası oluşturur. Atopik dermatit tedavisinin bir maraton olduğu, ama yarış olmadığını bilmeleri; tamamen sağlıklı bir deri beklemek yerine, kaşıntı ve döküntüleri gidermeyi amaçlamanın daha doğru bir yaklaşım olacağını anlamaları sağlanmalıdır.^{2,3}

Eğitimdeki amaç; hastalık hakkında bilgiyi artırmak, hastalık açısından psikolojik rahatlama, kaşıntıyı azaltmak için davranış biçimleri geliştirme, düzenli günlük tedavi yanında iyi bir deri bakımı alışkanlığı kazandırmaktır. Hastalığın kontrolündeki bu iyileşme aile dinamiklerini düzenleyecek, hasta ve ailesi hastalıkla başa çıkabilecek, ortalama yaşam kalitesi iyileşecektir. İlave olarak aile ile doktor arasındaki iletişim daha iyi olacak, uzun süreli tedavi maliyetini de azaltacaktır.⁷

Temel tedavi prensipleri bütün tablolarda aynıdır:

- İrritan ve allerjenlerden kaçınmak
- İmmun sisteme yönelik tedaviler
- Deri bariyer fonksiyonunu düzeltmek
- Deri infeksiyonunu azaltmak
- Kaşıntıyı azaltmak
- Diğer tedaviler şeklinde özetlenebilir.¹

Atopik dermatiti tetikleyen faktörlerden de sakınmak gereklidir:⁷

- Stres
- Allerjenler
- Mikroorganizmalar
- Otoantijenler
- İrritan faktörler

Farmakolojik Tedaviler

Topikal Tedaviler

İlk seçenek topikal steroidlerdir. Seçilecek steroidin gücü, uygulama yerine, hastalığın şiddetine ve çocuğun yaşına göre değişiklikler gösterir (Tablo 1).³

Tablo 1. Uygulama Yerine Göre Uygun Güçteki Steroidin Seçimi

Bölge	Bebek	Çocuk ve Adölesan
Yüz	VI-VII (zayıf etkili)	VI (zayıf etkili)
Cövde/ekstremiteler	V-VI (zayıf-orta etkili)	II-V (orta etkili)
Eliçi/ayak tabanı	Sık değil	II-III (orta-güçlü etkili)

Orta etkili: mometazon furoat, fluticasone propionate %0.05 krem

Düşük etkili: desonide % 0.05 merhem, hidrokortizon %2.5 merhem, hidrokortizon valerat %0.2 krem

Topikal Kalsinörin İnhibitörleri

Pimekrolimus ve Takrolimus ilk buldukları 2001 yılından beri steroidlere alternatif olarak çocukluk çağı atopik dermatit tedavisinde önemli yer almışlardır. FDA tarafından sadece 2 yaşın üzerindeki çocuklarda kullanılmaları onaylanmıştır. Günde 2 kere 3-6 hafta süre ile aralıklı tedavi şeklinde uygulanmaları önerilmektedir.^{1,3,8}

Sistemik Tedaviler

- Antimikrobiyaller
- Antihistaminikler
- Sistemik immünsupresifler
- Denenmekte olan tedaviler

Diğer Tedaviler

- Fototerapi
- Islak sargı bandaj tedavisi
- İmmünoterapi
- Diyet

Atopik dermatitin klinik bulgularına göre yukarıdaki tedavi seçenekleri farklılık göstermektedir (Tablo2).⁷

Tablo 2. Klinik Bulgulara Göre Atopik Dermatit Tedavisi

Şiddetli ve/veya dirençli	Sistemik tedavi, Foto(kemo)terapi
Orta- şiddetli	Orta - yüksek potens topikal steroidler ve /veya topikal kalsinörin inhibitörleri
Hafif- orta	Düşük- orta potens topikal steroid ve/veya topikal kalsinörin inhibitörleri
Sadece kuru deri	Genel tedbirler; deriyi nemlendirme, emolyentler, iritanlardan sakınma, spesifik tetikleyici faktörlerin belirlenmesi

Şiddetli Atopik Dermatitte Sistemik Tedavi

Şiddetli ve/veya dirençli atopik dermatit tedavisinde sistemik kortikosteroidler, siklosporin, azatioprin ve foto(kemo)terapi kullanılmaktadır. Bu tedavilerin yan etkileri çoktur ve özellikle çocuklarda göreceli kontrendikasyonları söz konusudur. Ancak şiddetli ve topikal ve diğer sistemik tedavilere yanıtız olgularda kullanılmaları önerilmektedir.^{4,7,9} Son 20 yılda şiddetli atopik dermatitli çocuklarda ıslak sargı tedavisi (wet-wrap dressing) de tavsiye edilmektedir. Kısmen güvenli ve etkili tedavi seçeneğidir. Bu konuda çeşitli yayınlar olmakla birlikte halen çözüm bekleyen sorunlar bulunmaktadır.¹⁰

Hospitalizasyon

Akut alevlenme gösteren yaygın deri lezyonları olan şiddetli ve tedaviye dirençli olgular hastaneye yatırılarak tedavi başlanmalıdır. Böylece hasta olası allerjenlerden uzaklaştırılmış ve sedasyon sağlanmış olur. Ayrıca uygulanacak tedavinin programlanması ve tedaviye uyumun sağlanması için de doğru bir yaklaşım olacaktır.

İmmünsupresif Tedaviler

Sistemik Kortikosteroidler

Atopik dermatitte sistemik steroid kullanımına ilişkin çok az sayıda randomize çalışma bulunmaktadır. Çocukluk

çağı atopik dermatitinde ancak şiddetli akut alevlenmelerde, ağırlı ekskoriasyonlar sebebiyle banyo yapamayan çocuklarda ve diğer tedavilere yanıtız olgularda verilmektedir.³ İlacın kesilmesiyle relapslar sıkça gözlenmektedir. Diğer yandan uzun süre kortikosteroid kullanılması çeşitli yan etkileri söz konusudur.⁷

Sistemik steroidin günde 1 mg/kg dozunda başlanıp, 2–3 haftada azaltılarak kesilmesi, relapsları önlemek için dozu azaltırken topikal steroidlerin eklenmesi önerilmektedir.³ Oral steroid ile nazal sprey kombinasyonu da 4 hafta sonunda etkili bulunmuştur.

Siklosporin A

Siklosporin A kalsinorin inhibitörüdür. IL- α ve IFN- α gibi proinflatuar sitokinlerin salınımını inhibe eder. Siklosporin A ilk olarak 1967 yılında şiddetli bir atopik dermatit olgusunda kullanılmıştır. Bugüne kadar, çocuk ve yetişkin atopik dermatiti tedavisinde etkinliğini gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Haftalar içerisinde hastalık aktivitesini azaltmaktadır.^{4,11-14}

Çocuklarda yapılan bir çalışmada şiddetli atopik dermatitli 10 çocuğa 8 hafta süreyle siklosporin verildiğinde 2 hafta sonra hastalığın şiddetinde ve kaşıntıda belirgin azalma, 8 hafta sonra uyku bozukluğunda düzelme olduğu gözlenmiştir.¹¹ Ailelerinin de yaşam kalitesinde iyileşme olmuştur. Bir başka çalışmada ise uzun süre kullanım değerlendirilmiş olup 40 hastaya randomize olarak 5mg/kg /gün dozunda kısa süreli çoklu uygulamalar şeklinde veya sürekli olacak şekilde 1 yıl süreyle verilmiş, önemli ölçüde iyileşme olduğu ve iki grup arasında istatistiksel bir fark olmadığı gözlenmiştir. Sürekli tedavi uygulanan grupta iyileşme daha sabit olmuştur. Her iki grupta da kreatinin düzeylerinde ve tansiyonda değişiklik olmadığı bildirilmiştir. Sonuç olarak siklosporinin 2 hafta 5 mg/kg dozunda uygulanması, düzelme olunca 2–3 ayda yavaşça dozun azaltılarak (3 mg/kg) ortalama 6 ay boyunca tedaviye devam edilmesi ve doz azaltıldığında topikal kalsinörin inhibitörü eklenmesi önerilmektedir.¹⁵ Erişkin atopik dermatit olgularında uzun süre düşük dozla idame tedavisi bildirildiği halde, çocuklarda böyle bir öneri bildirilmemiştir. Düşük doz (3mg/kg) başlayıp, artırarak veya yüksek doz (5mg/kg) başlayıp azaltarak uygulamanın karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki uygulama arasında belirgin bir fark olmadığı bildirilmiştir.¹⁶

Siklosporinin atopik dermatit tedavisindeki etkinliğine rağmen özellikle renal yan etkileri nedeniyle ancak çok şiddetli vakalarda kullanılması önerilmektedir. Çocuklarda atopik dermatit dışı endikasyon için düşük doz uzun süre (ortalama 20 ay) kullanımda ciddi bir yan etki gözlenmediği bildirilmektedir.¹⁷ Yakın tansiyon ve renal fonksiyon takibiyle hastanın durumuna göre kısa veya uzun süreli, yüksek (3–5mg/kg) veya düşük (2.5 mg/kg) dozlar uygulanabilir. Yine de tedavide en düşük etkili doz ve en kısa süre prensip olmalıdır. Bu esnada aşılmanın da etkisiz kalacağı akılda bulundurulmalıdır. Siklosporinin kesilmesiyle veya dozu azaltınca relapslar olabilir ancak başlangıç durumuna dönmez.^{7,13}

Azatioprin

Azatioprin bir çok dermatolojik hastalıkta kullanılmaktadır. Şiddetli, dirençli atopik dermatitte kullanımı lisans almamış olmakla birlikte oldukça sıktır. Ancak bu konudaki raporlar kontrolsüz, açık ve retrospektif çalışmalar şeklindedir. Çocuk hastalarda kullanımı oldukça sınırlıdır. Miyelosupresyon, hepatotoksisite, gastrointestinal rahatsızlık, enfeksiyona yatkınlık ve deri kanseri gelişme ihtimali gibi yan etkileri vardır. Metabolize edilirken "thiopurin metiltransferaz" enzimi kullanıldığı için bu enzim eksikliklerinde miyelosupresyon riski nedeniyle verilmemelidir. Dermatolojik endikasyonlarda önerilen doz 1–3 mg/kg'dır. Ama enzim seviyesine göre doz ayarısı gerekir. Kısmi enzim eksikliği olan iki atopik dermatitli çocuk hastada yarı dozda kullanılarak etkili bulunmuştur. Etkisinin başlaması için 2–3 ay gereklidir takipte kan kontrolleri yapılmalıdır.^{7,18,19}

Şiddetli atopik dermatit tedavisine özgü olmamakla birlikte, sistemik tedavi içinde yer alan antimikrobiyaller ve antihistaminiklerin atopik dermatit tedavisinde kullanımından da kısaca bahsetmek istiyorum.

Sistemik Antibiyotikler

Atopik dermatit etyopatogenezinde rol oynadığı bilinen başta *S. aureus* olmak üzere bakteriyel süperinfeksiyon durumunda antibiyotik tedavisi uygulanması gereklidir. Öncelikle birinci ve ikinci jenerasyon sefalosporinler ile semisentetik penisilinler tercih edilmektedir. Bu ajanları 7–10 gün süreyle kullanmak genellikle yeterlidir. Eritromisine dirençli mikroorganizmalar oldukça sıktır, bu nedenle makrolid antibiyotikler verilmez. Penisilin allerjisi varsa klindamisin veya oral fusidik asit kullanılabilir.⁷ Ancak antistafilokoksik tedaviden sonra rekolonizasyon oldukça sıktır; yine de idame antibiyotik tedavisi olası metisiline dirençli bakteri kolonizasyonu riski sebebiyle önerilmemektedir. Bakteriyel süperinfeksiyon da oldukça sık görülür; eğer lokalize ise mupirocin gibi bir topikal tedavi yeterli olacaktır. Yaygın püstüller veya bal rengi kurutulma varsa sistemik antibiyotik (sefalosporin) 5–10 gün verilmelidir.^{7,20}

Sistemik Antiviraller

Herpes simpleks infeksiyonunun atopik çocuklarda ekzema herpetikum (kaposinin variselliform erüpsiyonu) yol açması bir diğer sorundur. Bunun için de sistemik antiviral tedavi kullanılması önerilmektedir.⁷ Ekzema herpetikum bakteriyel süperinfeksiyonla karıştırılabilir, bu yönde aileler bilgilendirilmelidir. Aile bireylerindeki herpetik lezyonlar da gecikmeden tedavi edilmelidir.

Sistemik Antifungaller

Son zamanlarda fungal infeksiyonların da tetikleyici faktör olabileceği üzerinde durulmaktadır.²¹ *Pityrosporum ovale* kandida spesifik IgE antikorlarının saptanması oral ketokonazol kullanımını gündeme getirmiştir. Topikal tedavinin etkisi kabul edilmemektedir. Sistemik kullanımla ilgili veriler de çelişkilidir. Bazı hastalar topikal veya sistemik antifungallerden yarar görmektedir ancak bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.^{2,7}

Sistemik Antihistaminikler

Sedatif etkileri nedeniyle ve şiddetli kaşıntılı relapslar sırasında topikal tedaviye yardımcı olarak çocuklarda da sıklıkla kullanılmaktadırlar. Kaşıntı üzerine etkileri pek yoktur, ancak çocuklarda şiddetli kaşıntı sebebiyle uyku problemi yaşanmaktadır. Bu nedenle sedatif etkili klasik antihistaminikler (hidroksizin 1 mg/kg) yararlıdır. Hidroksizin etkisiz olursa siproheptadin veya doksepin verilebilir. Nonsedatif antihistaminiklerle ilgili kontrollü çalışmalar olmadığı için atopik dermatitte değeri yok veya azdır.^{7,22} Eğer allerjik rinit veya konjunktivit eşlik ediyorsa loratadin veya setirizin verilebilir.³ Antihistaminiklerde bazan taşiflaksi nedeniyle etkinin durması söz konusudur, bunun için farklı grup antihistaminikler verilmelidir.

Fototerapi

Erişkin atopik dermatitinde ikinci seçenek olarak yer almaktadır. Akut alevlenmelerde topikal steroidlerle kombine edilmesi önerilmektedir. Çocuklarda 12 yaşından sonra kullanılabilir. Geniş bant UVB, dar bant UVB (DB–UVB), PUVA, banyo PUVA, UVA1 gibi seçenekler bulunmaktadır.^{7,3–25} Çocuklar için güvenli olması sebebiyle DB–UVB, PUVA'dan daha çok tercih edilmektedir. Yapılan çalışmalarda DB–UVB atopik dermatit tedavisinde etkili bulunmuştur. Topikal steroid ilavesi fototerapi kümülatif dozunu azaltmaktadır.^{26,27} Yapılan başka bir çalışmada ise 5–17 yaş arası çocuklarda, 6 hafta süreyle topikal pimekrolimusla DB–UVB tedavisi kombine olarak (fototerapi uygulanan günlerde pimekrolimus ışından sonra sürülmüş) uygulanmış ve monoterapi ile kombine tedavi arasında fark gösterilmediği için kombine tedavi uygulanması önerilmemiştir.²⁸ Silva ve

arkadaşlarının yaptıkları, DB-UVB'nin derideki S. aureus kolonizasyonu üzerine etkisini araştıran kontrollü çalışmada, UVB'nin bakteri florasını azaltmakla kalmayıp, süperantijenik S. aureus enterotoksinlerini de suprese ettiği gösterilmiştir.²⁹ Bütün bu çalışma verilerine karşın ultraviyole tedavisinin uzun dönem yan etkilerinin henüz netlik kazanmadığı söylenebilir.^{7,27} UVA1 çocuklarda yeterince araştırılmamıştır, tedavi süresinin uzun olması (30–60 dak) çocuklar için dezavantaj oluşturmaktadır.³⁰

Islak Sargı Tedavisi (WWT)

Sistemik tedaviler ve foto(kemo)terapinin çocuk hastalarda potansiyel riskleri ve kısmi kontrendikasyonları öz konusudur. Islak sargılı bandaj şiddetli atopik dermatit tedavisinde son 20 yılda popüler olmuş bir uygulamadır. Çift katlı sargı ya da gazlı bezin, ilk katının nemli, ikinci katının kuru olduğu bir tedavi yöntemi olarak tanımlanır. Nemli katın altında topikal steroid veya nemlendiriciler de uygulanmaktadır. Kremler doğrudan deriye uygulanabilir veya iltı olarak beze sürülebilir. Topikal ürün günde 1–3 kere uygulanabilir. Islak sargı günde 1–3 kere veya 2–3 saatte bir tekrar ıslatılabilir. ıslatmak için su veya klorheksidin kullanılabilir. Bandajın yerinde kalma süresi 3 saat, 6–8 saat, 12 veya 24 saattir, tedavi süresi 2–14 gün arasında olabilir. Sadece ekstremitelere veya tüm vücuda hatta yüze uygulanabiliyor. Elastik sargı bezi olarak "tubifast", "tubigrip", "tubegause" gibi ürünler mevcuttur. İkinci kat olarak fanila da kullanılabilir.^{10,31} Bu yöntemle ilgili halen çözümlenmemiş konular bulunmaktadır. Hollanda'dan sunulan bir derlemede ıslak sargılı bandaj uygulamasıyla ilgili farklılıklar ortaya konulmuştur.¹⁰ İncelenen 24 yayının 11 tanesi orijinal klinik çalışma olup, 4 tanesi kanıta dayalı çalışmadır. Çalışmaların 10 tanesinden 4'ünde yüze de ıslak sargı uygulanmıştır. Sonuçlar şöyle özetlenmektedir:

- Krem veya merhem emdirilmiş bir kat sargının üzerine ikinci bir kuru kat bandaj şiddetli tedaviye dirençli atopik dermatit tedavisinde etkili bir yöntemdir
- Dilue topikal steroidle uygulanan ıslak sargılar sadece emolyentlerin kullanıldığı sargılardan daha etkilidir
- Dilue kortikosteroidli ıslak sargıların 14 gün kullanımı kortikosteroidlerin geçici sistemik yan etkileri dışında güvenilir bir yöntemdir
- Günde 1 kere uygulama ve dilue edilmiş olduğu için uygulanan kortikosteroid miktarı azalır böylece sistemik biyoaktivite riski azalabilir.¹⁰

Islak Sargı Bandajının Avantajları:

- Tedaviye hızlı yanıt alınır
- Kaşınıtı ve uyku bozukluğunu azaltır
- Topikal kortikosteroid ihtiyacını azaltır

Islak Sargı Bandajının Dezavantajları:

- Pahalıdır
- Uygulanması özel eğitim gerektirir
- Topikal kortikosteroid absorpsiyon riski artar
- Deri infeksiyonu ve folikülit riski artar
- Toleransı iyi değildir
- Adolesanda strialara yol açabilir.

İmmünoterapi

Şimdiye kadar atopik dermatit tedavisinde hiposensitizasyonun faydalı olduğu gösterilmemiştir. Allerjen spesifik desensitizasyonun klinik yararını gösteren birkaç vaka raporu mevcuttur. Bu konuda kontrollü çalışmalar yetersizdir. Çok merkezli, randomize kontrollü bir çalışmada ev tozu akarlarına karşı 1 yıl süreyle spesifik

immünoterapi yapılmış, semptomlar üzerinde doza bağlı etkileri gösterilmiştir. Daha sonrasında ise bu sonuçları destekleyen veriler yoktur. İleri kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Dikkatli bir öykü ve deri testleri ile olası çevresel allerjenler belirlenerek, korunma / sakinme önlemlerinin alınması yararlı olabilir.^{7,32}

Diyet Tedavisi

Gıda allerjisi 1 yaş civarında pik yapar. Gıda spesifik IgE antikorlarının atopik dermatitle ilişkisi, hastalar ve ailelerinde diyetle iyileşme beklentisine yol açmaktadır. Yumurta, inek sütü, domates sıkça ilişkilendirilen gıdalardandır. Ancak gıdalar atopik dermatitin tüm klinik spektrumu ve seyrinden sorumlu tutulamaz. Şimdiye kadar allerjen–diyet kısıtlaması ile ilgili bir konsensus oluşturulmamıştır.^{33–35} Fiocchi ve arkadaşları atopik dermatitte diyet kısıtlaması konusunu içeren derlemelerinde, bu konudaki çalışmaların sınırlamalarına dikkat çekmişlerdir.³³ Diyet kısıtlanmasının atopik dermatitteki etkinliği ile ilgili literatürde sadece bir kontrollü çalışma bulunmuştur. En önemlisi diyetteki kısıtlamaların kör yapılamamasıdır sadece 1 çalışma plasebo ile çift kör yapılmıştır. Bu konudaki çalışmalarda dikkati çeken başka bir nokta ekzema değerlendirmesi için bir konsensusun olmayışdır; aynı zamanda gıda allerjisi tanısı da farklı yöntemlerle konulmuştur. Son olarak çocukların diyetle uyuma konusu da bu tür çalışmalara sınırlama getirmektedir.³³ Diyet tedavisinin faydalı olduğunu iddia eden çalışmalarda oranlar %25–100 arasında bildirilmiş ve atopik dermatitli çocukların bir kısmında allerjen kısıtlanmasının etkili olduğu vurgulanmıştır. Etkinlik 2 yaş altındaki çocuklarda ve şiddetli hastalığı olanlarda daha yüksek bulunmuştur.^{33,36}

Özetle; şüpheli besinler dikkatli bir şekilde seçilerek deri testi, çift kör plasebo kontrollü provakasyon testi ve spesifik IgE ile kesinleştirilerek eliminasyon diyeti uygulanabilir. Özellikle bebeklerdeki ekzema diyet gerektirecek şiddette olmaktadır. Ancak önerilen bebeğin gelişmesini engelleyecek bir diyet kısıtlamasına gidilmemesidir.^{3,33,37}

Diğer Tedavi Seçenekleri ve Gelecek

Mikofonelat Mofetil

Mikofonelat mofetille az sayıda hasta grubunda yapılmış çalışmalarda farklı sonuçlar alındığı için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Çocuklarda yapılmış çalışma henüz bulunmamaktadır. Atopik dermatit dışındaki deneyimler de çok azdır.³⁸

Tymopentin

Timopoetin hormonunun sentetik pentapeptitidir. IL-2 ve IFN- α üretimini artırarak IgE yapımını azaltarak etki eder. Yüksek intravenöz dozları immün sistemi baskımlarken, düşük subkutan dozları uyarıcıdır. Plaseboya göre etkili olduğu çocuklarda yapılan bir çalışmada bildirilmiştir, kortikosteroidlerden ve siklosporinden daha fazla etkili değildir. Yan etkileri olmadığı için kullanılabilir, ancak pahalı bir tedavidir.²

İnterferon- α Tedavisi

IFN- α eliminasyon diyetiyle birlikte uygulandığında etkili bulunmuştur.³⁶ Atopik dermatitli 58 hastada yapılan kontrollü bir çalışmada IFN- α 'nın ev tozu akarlarına karşı hiposensitizasyonda yardımcı olabileceği ileri sürülmüştür.³⁹

Hidroksiklorokin ve intravenöz immunoglobulin ile yapılan çalışmalar yeterli değildir.⁴⁰

Atopik dermatitin sellüler ve moleküler düzeyde araştırılması yeni hedefe yönelik tedavi seçenekleri kazandırabilir. Allerjik inflamatuvar cevabın komponentlerinin baskılanmasına yönelik yeni yaklaşımlarını çoğu bu yöndedir:

Sitokin modülasyonu (TNF inhibitörleri gibi) veya inflamatuvar hücre recruitment blokajı (kemokin reseptör agonistleri ve kutanöz lenfosit antijen inhibitörleri gibi) ve T hücre aktivasyonunun inhibisyonu (alefacept ve efalizumab gibi), anti IgE tedavisi (omalizumab) sayılabilir.^{7,41}

KONTAKT DERMATİT

Çocukluk çağında allerjik kontakt dermatit pek görülmez. İrritan kontakt dermatit hem sağlam deride hem de atopik bebeklerde ortaya çıkabilir. En sık görüleni diaper dermatit tablosudur. Atopik bebeklerde dış çıkarırken oral sekresyonların ağız çevresinde yaptığı iritasyon sorun oluşturabilir. Diaper dermatitin tedavisinde öncelikli kunda bezinin oklüziv etkisiyle ortaya çıkan aşırı nemlenmenin önlenmesi gerekir, böylece friksiyonun yapacağı hasar azaltılabilir. Bariyer fonksiyonu bozuk olan deride idrar ve dışkı PH'sının artması iritasyona yol açar. Kandidaların da kolonizasyonu kolaylaşır.^{41,42}

- Derinin kuruması için bölgenin olabildiğince açık kalması sağlanmalıdır.
- Bariyer merhemler kullanılmalıdır. Deri yüzeyinde oluşan lipid film tabaka stratum korneum hücreleri arasına penetre olarak normal intersellüler lipid etkisi gösterir. Böylece friksiyon, nemlenme, idrar ve dışkı teması azaltılabilir. Bariyer olarak çinko oksit patları, vazelin, dekspanenol kullanılabilir; en etkili olanı Bepanthen merhemdir. Sukralfatin sadece bariyer oluşturmakla kalmayıp, yara iyileşmesini de hızlandırdığı bildirilmektedir.⁴²⁻⁴⁴
- Deri sadece suyla temizlenmelidir; sabun, deterjanlı ıslak mendiller, kokulu ve alkol içeren ürünlerden sakınmak gerekir. Suda çözünen krem temizleyiciler de kullanılabilir. Ovmak ya da sürtmek sakıncalıdır. Sekonder kandida infeksiyonu varsa tedavi edilmelidir.
- Sık bez değiştirilmeli ve her bez değişiminde bariyer kremler kullanılmalıdır. Süper absorban jel içeren tek kullanımlık bezlerin yararını gösteren çift kör çalışma yapılmıştır.
- Anne - baba ve bakıcılar eğitilmelidir.

İngilizce kelimelerin baş harfleriyle "ABCDE (Air, Barrier, Cleansing, Diaper, Education)" kuralı olarak özetlenen bu prensipler bütün diaper dermatit olguları için geçerlidir.^{42,45}

Şiddetli iritan diaper dermatit "Jacquet" dermatiti olarak da adlandırılmakta olup papuloeroziv lezyonlar krater gibi görünmektedir (amonyak ülserleri).⁴³

Şiddetli ve tedavilere dirençli diaper dermatit olguları psoriasis, seboreik dermatit, Langerhans hücreli histiyositozis, akrodermatitis enteropatika, biotin eksikliği, Netherton sendromu, perianal streptokokal hastalık, Kawasaki hastalığı, pediatrik HIV infeksiyonu konjenital sifiliz ve çocuk istismarı ile karıştırılabileceği için biyopsi ve diğer tetkiklerle araştırılmalıdır.⁴²

Bunun için;

- Bakteriyel ve fungal kültür için deri sürüntüsü almak
- Deri biyopsisi almak
- Yama testi yapmak
- Çinko ve biotin seviyeleri ile HIV ve sifiliz serolojisi bakmak gerekir.

ABCDE prensibiyle iyileşmeyen, şiddetli eroziv diaper dermatitte diğer önlemlere ek olarak zayıf etkili topikal kortikosteroidler en fazla 2 hafta süre ile kullanılabilir. Diaper kandidiazis de gelişen olgularda antifungal ajanlar uygulanmalıdır. Nistatin veya imidazol türevleri kullanılabilir. Nistatin bezleri boyadığı için mikonazol tercih edilmektedir. Sikloproksolamin geniş spektrumludur, dermatofit ve stafilokoklara da etki eder.^{42,46}

Steroid-antifungal kombine preparatlarında flor bulunduğu için diaper dermatit olgularında önerilmemektedir.⁴⁷ Topikal antibakteriyel olarak özellikle mupirosinin Gram (+) ve Gram (-) bakteriler yanında *C. albicans* üzerine etkisi gösterilmiştir. Ancak flora üzerine olumsuz etkili olabileceği için topikal antibakteriyellerin diaper dermatitinde kullanımı tartışmalı bir konudur.⁴⁸ Çok şiddetli olgularda oral nistatin preparatları verilmelidir.⁴³ Asit borik toksik etkileri nedeniyle kullanılmamalıdır.

Kaynaklar

1. Granlund H. Treatment of childhood eczema. *Pediatr Drugs* 2002; 4: 729-735.
2. Bingham EA. Guidelines to management of atopic dermatitis. *Textbook of Pediatric Dermatology*'de. Eds. Harper J, Orange A, Prose N. 1. Baskı. Oxford, Blackwell Science Ltd, 2002; 215-230.
3. Sidbury R, Poorsattar S. Pediatric atopic dermatitis: should we treat it differently? *Dermatol Ther* 2006; 19: 83-90.
4. Griffiths CEM, Katsambas A, Dijkmans BAC ve ark. Update on the use of ciclosporin in immune-mediated dermatoses. *Br J Dermatol* 2006; 155 (Suppl.2): 1-16.
5. Olesen AB, Bang K, Juul S, Thstrup-Pedersen K. Stable incidence of atopic dermatitis among children in Denmark during the 1990s. *Acta Dermatol Venereol* 2005; 85: 244-247.
6. Baron ED, Barzilai D, Johnston Gkawashima M ve ark. Atopic dermatitis management: comparing the treatment patterns of dermatologists in Japan, USA and UK. *Br J Dermatol* 2002; 147: 710-715.
7. Akdiş CA, Akdiş M, Bieber C ve ark. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European academy of allergology and clinical immunology/American academy of allergy, asthma and immunology/PRACTALL consensus rept. *Allergy* 2006; 61: 969-987.
8. Eichenfield L, Lucky A, Boguniewicz M. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM981) cream 1% in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 495-504.
9. Sidbury R, Hanifin JM. Systemic therapy of atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2000; 25: 559-566.
10. Devillers ACA, Oranje AP. Efficacy and safety of "wet-wrap" dressings as an intervention treatment in children with severe and/or refractory atopic dermatitis: a critical review of the literature. *Br J Dermatol* 2006; 154: 579-585.
11. Von Rügen U, Bunikowski R, Brautigam M, Staab D. Cyclosporin A treatment of children with severe atopic dermatitis improves quality of life of their mothers. *Dermatol Psychosom* 2002; 3:14-18.
12. Gonzalez-Otero F. Cyclosporin in children with severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 1029-1030.
13. Zaki I, Emerson R, Allen BR. Treatment of severe atopic dermatitis in childhood with cyclosporin. *Br J Dermatol* 1996; 135 (Suppl.48): 21-24.
14. Berth - Jones J, Finlay AY, Zaki I, Tan B, Goodyear H ve ark. Cyclosporin in severe childhood atopic dermatitis: A multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 1016-1021.
15. Harper JI, Ahmed IA, Barclay G ve ark. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol* 2000; 142: 52-58.
16. Zonneveld IM, De Rie MA, Beljaards RC ve ark. The long-term safety and efficacy of cyclosporin in severe refractory atopic dermatitis: a comparison of two dosage regimens. *Br J Dermatol* 1996; 135 (Suppl. 48): 15-20.
17. Tanaka H, Tsugawa K, Suzuki K, Ito E. Renal biopsy findings in children receiving long-term treatment with cyclosporine a given as a single daily dose. *Tohoku J Exp Med* 2006; 209: 191-196.
18. Murphy LA, Atherton D. A retrospective evaluation of azathioprine in severe childhood atopic eczema, using thiopurine methyltransferase levels to exclude patients at high risk of myelosuppression. *Br J Dermatol* 2002; 147: 308-315.
19. Murphy LA, Atherton DJ, Chir B. Azathioprine as a treatment for severe atopic eczema in children with a partial thiopurine methyl transferase (TPMT) deficiency. *Pediatr Dermatol* 2003; 20: 531-534.
20. Boguniewicz M, Sampson H, Leung SB, Harbeck R, Leung DY. Effects of cefuroxime axetil on *Staphylococcus aureus* colonization and superantigen production in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 651-652.
21. Scheynius A, Johansson C, Buentke E, Zagari A, Linder MT. Atopic eczema/dermatitis syndrome and Malassezia. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 127: 161-169.

22. Klein PA, Clark RAF. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1999; 35: 1522- 1525.
23. Valkova S, Velkova A. UVA/UVB phototherapy for atopic dermatitis revisited. *J Dermatol Treat* 2004;15: 239-244.
24. Clayton TH, Clark SM, Turner D, Gouiden V. The treatment of severe atopic dermatitis in childhood with narrowband ultraviolet B phototherapy. *Clin Exp Dermatol* 2006; 32: 28-33.
25. Pasic A, Ceovic R, Lipozenic J ve ark. Phototherapy in pediatric patients. *Pediatr Dermatol* 2003; 20: 71-77.
26. Bodemer C, Prost Y. Special aspects in pediatric patients. *Atopic Dermatitis'de*. Eds. Bieber T. New York, Merceel Dekker Inc 2002: 479-490. <http://site.ebrary.com>.
27. Ury CS, McHenry P, Burden AD, Lever R, Bilsland D. Narrowband ultraviolet B (UVB) phototherapy in children. *Clin Dermatol* 2006; 31: 196-199.
28. Tzung T, Lin C, Chen H, Yang C. Pimecrolimus and narrowband UVB as monotherapy or combination therapy in children and adolescent with atopic dermatitis. *Acta Dermatol Venereol* 2006; 86: 34-38.
29. Silva SH, Guedes ACM, Gontijo B ve ark. Influence of narrow-band UVB phototherapy on cutaneous microbiota of children with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 1114-1120.
30. Krutmann J. Phototherapy for atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 552-558.
31. Oranje AP, Devillers ACA, Kunz B ve ark. Treatment of patients with atopic dermatitis using wet wrap dressing with diluted steroids and/or emollients. An expert panel's opinion and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 1277-1286.
32. Tan BB, Weald D, Strickland I. Double-blind controlled trial of effect of house-dust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet* 1996; 347: 15-18.
33. Fiocchi A, Bouygue GR, Martelli A, Terracciano L, Sarratud T. Dietary treatment of childhood atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS). *Allergy* 2004; 99 (Suppl. 78): 78-85.
34. Mabin DC, Sykes AE, David TJ. Controlled trial of a few foods diet in severe atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 1995; 73: 202-207.
35. Lever R, MacDonald C, Waugh P, Aitchison T. Randomized controlled trial of advice on an exclusion diet in young children with atopic eczema and sensitivity to eggs. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9: 13-19.
36. Lee SS, Lee KY, Noh G. The necessity of diet therapy for successful interferon- γ therapy in atopic dermatitis. *Yonsei Med J* 2001; 42: 161-171.
37. Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 114-122.
38. Bodemer C. How should severe and chronic atopic dermatitis in children be managed? *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132: 121-130.
39. Noh G, Lee KY. Pilot study of IFN- γ -induced specific hyposensitization for house dust mites in atopic dermatitis: IFN- γ -induced immune deviation as a new therapeutic concept for atopic dermatitis. *Cytokine* 2000; 12: 472-476.
40. Rudikoff D, Bos JD. Atopic dermatitis. *Treatment Skin Disease'de*. Eds. Lebwohl MG, Heymann WR, Berth-Jones J, Coulson I. 2. Baskı. China, Mosby Elsevier, 2006; 62-68.
41. Vigo PC, Girgis KR, Pfuetze BL ve ark. Efficacy of anti-IgE therapy in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 168-170.
42. Yates VM. Diaper dermatitis. *Treatment Skin Disease'de*. Eds. Lebwohl MG, Heymann WR, Berth-Jones J, Coulson I. 2. Baskı. China, Mosby Elsevier, 2006; 166-170.
43. Oranje AP. Napkin dermatitis. *Textbook of Pediatric Dermatology'de*. Eds. Harper J, Orange A, Prose N. 1. Baskı. Oxford, Blackwell Science Ltd, 2002; 139-160.
44. Markham T, Kennedy F, Collins P. Topical sucalfate for erosive irritant diaper dermatitis. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1199-2000.
45. Chang MV, Orlow SJ. Neonatal, pediatric and adolescent dermatology. Eds. Freedberg IM, Eisen Az, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine'de*. 6. Baskı. New York, Mc Graw-Hill, 2003; 1366-1386.
46. Gupta AK, Skinner AR. Management of diaper dermatitis. *Int J Dermatol* 2004; 43: 830-834.
47. Shin HT. Diaper dermatitis that does not quit. *Dermatol Ther* 2005; 18: 124-135.
48. Atherton DJ. A review of the pathophysiology, prevention and treatment of irritant diaper dermatitis. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 645-649.

KRONİK BACAK ÜLSERLERİ

Şevki Özdemir

Kronik bacak ülserleri 6 haftalık sürede iyileşmeyen, sıklıkla diz altında görülen açık yaralardır. Çok sayıda sebebi olmasına rağmen bacak ülserlerinin %72'sinden venöz hastalıklar, %22'sinden mikst venöz ve arteriyel hastalıklar, %6'sından ise arteriyel hastalıklar sorumlu tutulmaktadır.¹ Bacak ülserlerine yol açan nedenler Tablo 1'de gösterilmiştir.²

Tablo 1. Bacak Ülseri Nedenleri

<p>I. Vasküler</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Arteriyel <ol style="list-style-type: none"> a. Arteriyoskleroz b. Tromboangiitis obliterans c. Arteriyovenöz malformasyonlar d. Kolesterol embolisi 2. Lenfatik <ol style="list-style-type: none"> a. Lenfödem 3. Vaskülitler <ol style="list-style-type: none"> a. Küçük damar <ol style="list-style-type: none"> 1. Hipersensitivite vaskülit 2. Romatoid artrit 3. SLE 4. Skleroderma 5. Sjögren sendromu 6. Behçet hastalığı 7. Atrofi blanş b. Orta ve büyük damar <ol style="list-style-type: none"> 1. PAN 2. Nodüler vaskülit 3. Wegener granülomatozu 4. Venöz <p>II. Nöropatik</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diyabet 2. Tabes dorsalis 3. Siringomiyeli <p>III. Metabolik</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diyabet 2. Gut 3. Prolidaz eksikliği 4. Gaucher hastalığı 	<p>IV. Hematolojik hastalıklar</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Disproteinemiler 2. Kriyoglobulinemi, soğuk aglütinin hastalığı, makroglobulinemi, 3. Eritrosit hastalıkları 4. Orak hücreli anemi, herediter sferositoz, talassemi, polisitemia vera 5. Lökosit hastalıkları 6. Lösemi <p>V. Travma</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Basınç 2. Soğuk hasarı 3. Yanık 4. Artefakt 5. Radyasyon <p>VI. Neoplastik</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Skuamöz hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom 2. Lenfoprolifatif lenfoma 3. Kutanöz T hücreli lenfoma 4. Metastatik tümörler 5. Sarkom <p>VII. Pannikülitler</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Weber-Christian hastalığı 2. Pankreatik yağ nekrozu 3. Nekrobiyozis lipodika <p>VIII. Piyoderma gangrenozum</p> <p>IX. Sarkoidoz</p> <p>X. İnfeksiyonlar ve enfestasyonlar</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bakteriyele: Furonkül, ektima, septik emboli, Gram negatif infeksiyonlar, mikobakteriyel, spiroketal 2. Fungal: Derin mantar infeksiyonları, Majochi granülomu 3. Böcek sokmaları 4. Protozoal: Leishmania
--	---

Venöz Ülserler

ABD'de 600000–2.5 milyon arasında venöz ülser olgusu olduğu tahmin edilmektedir. Prevalans oranı hasta yaşı ile yükselmektedir. Bir çalışmada 64 yaşının üzerindeki hastaların etkilendiği ve bu oranın %85'in üzerinde olduğu gösterilmiştir.¹

Venöz ülserler bacak alt 1/3'üne yerleşen, yüzeysel, düzensiz kenarlı ve nemli ülserlerdir. Bacakta ödem, ekzema, ülser çevresinde kızarıklık, lipodermoskleroz, hipo–hiperpigmentasyon ve atrofi blanş eşlik edebilir. Aynı bacakta variköz venler bulunabilir.^{2–4}

Obez hastalar, önemli bacak yaralanması hikayesi olanlar, derin ven trombozu ve flebiti olan hastalar artmış riske sahiptirler. Rekürrens oranı, venöz ülseri 1 yıldan daha fazla süren hastalarda %70'in üzerindedir. Yara bölgesinin geniş olması, yara yüzeyinin %50'sinden fazlasında fibrin mevcudiyeti, anke–brachial basınç indeksinin (ABPI) 0.8'den az olması kötü prognoza eşlik eden diğer faktörlerdir.¹

Arteriyel Ülserler

Yaşa bağlı periferik arter hastalık prevalansı %12'dir. Majör risk faktörleri sigara içimi, diabetes mellitus ve 40 yaşın üzerinde olmaktır. Hiperlipidemi, hipertansiyon, hiperhomosistinemisi, erkek olmak ve oturarak hayatını sürdürmek diğer önemli risk faktörleridir.

Periferik arter hastalıkları, iskemik strok veya miyokard infarktüsü hikayesi yokluğunda bile kardiyovasküler ölüm riskini artırır.¹

Arteriyel ülserler genellikle ayak distali, parmaklar ve topuk gibi vasküler perfüzyonun azaldığı yerlerde görülür. Ülser zımba ile delinmiş görünümde, taban kanlanması az, soluk ve kurudur. Ülser çevresindeki deri parlak ve gergindir. O bölgedeki kıllar dökülmüştür. Aralıklı topallama ve sırtüstü yatarken noktürnal ağrı eşlik eder. Ayak ve bacaklar soğuktur. Gangren eklenebilir. Küçük ülserlerde bile şiddetli ağrı olabilir.^{2,4}

Nöropatik ve Diyabetik Ülserler

Nöropatik ayak ülserlerinin en yaygın sebebi diyabettir. ABD'de diyabetli olduğu bilinen 16 milyon kişinin yaklaşık %20'sinde hayatlarının bir döneminde ayak ülseri gelişmektedir. Bunların %14–24'ünde amputasyon gerekli olmaktadır. Alt ekstremitelerin amputasyonunun nontravmatik ana sebebi ve amputasyonların %85'inden sorumlu olan faktör iyileşmeyen ayak ülserleridir.¹

Erkek olmak, 10 yılın üzerinde diyabetin olması, şeker kontrolünü düzenli yaptırılmaması ve kardiyovasküler, retinal veya renal komplikasyonların olması risk faktörlerini oluşturmaktadır.

Periferik nöropatinin diğer sebepleri, spinal kord lezyonları, spina bifida, alkol, ilaçlar ve lepradır.¹

Diyabetik ülserler genellikle ayaktaki kemik çıkıntılar gibi basınç bölgelerine yerleşir. Duyu azalmıştır, ancak deri rengi ve nabızlar iyidir. Nöropatik ayak ılıktır, kallus, kötü koku ve sulantı görülebilir. Ayak şekli genellikle bozuktur. Kemikte demineralizasyon ve rezorbsiyon görülebilir.

TEDAVİ

Venöz Ülserler

Tedavide amaç venöz hipertansiyonun etkilerini tersine çevirmektir. Özellikle yaşlı hastalarda protein malnütrasyonu varsa replasman tedavisi uygulanmalıdır.^{2,3}

Venöz ülser tedavisinde nemli yara bakımı ve kompresyon tedavisi önemlidir. Bu şekilde venöz ülserlerin yarısı iyileşmektedir.² Yara bakımında yara yüzeyinin temizlenmesi ve debridman gerekebilir. Ülser temizliğinde ısıtılmış musluk suyu veya steril tuzlu su ile irrigasyon genellikle yeterlidir.⁵ Pansuman yaparken kabuklu ve nekrotik dokuyu ülser yatağından kaldırmak gerekmektedir. Bu yara iyileşmesini hızlandırır.⁶

Yara bakımı yaparken granülasyonu stimüle eden gümüş nitrat merhemi (AgNO₃ 1.0; beyaz vazelin 100.00) eski ve gözde bir uygulamadır. Polisakkarid granüller kullanılabilir. Debrisan veya Duoderm kullanımı ile memnuniyet verici sonuçlar alınabilir. Çok çeşitli yara örtüleri kullanılmaktadır. En fazla fayda görüleni hidrokolloid örtülerdir. Hidrojeller daha kısa uygulama periyotlarında faydalıdır. Çok inatçı ülserlerde, çok daha yeni ve daha kompleks son derece pahalı yapay deriler alternatif olarak düşünülebilir.⁷

Pansuman basit, ucuz ve güvenli olmalıdır. Venöz bacak ülserlerinin iyileşmesinde hangi pansuman tipinin daha etkili olduğuna dair bir kanıt yoktur. "Önemli olan ülser ile ne yaptığın değil, bacak ile ne yaptığını" cümlesi tedavideki en önemli noktanın yarayı saran sargı seçimi değil, venöz hipertansiyonu geri çevirmek olduğunu yansıtan genel bir deyimdir.⁵ İdeal olarak bir pansuman mümkün olduğunca uzun kalmalıdır ki ülser iyileşebilsin. Pansumanların değişimi yeni fragil epitelin parçalanmasına neden olur.

Bir ürün belli bir zaman kullanıldığında hastalarda alerji gelişebilir. Dermatit geliştiğinde yama testi dikkate alınmalıdır.

Kompresyon, venöz ülser tedavisinin temelini oluşturur. Kompresyondaki amaç yüzeysel venlerdeki basıncı azaltıp, derin venlerdeki akım hızını artırmak ve kalbe venöz dönüşü artırmaktır. Böylece kapillerler ve doku arasındaki basınç farkı azaltılınca ödemde azaltılmış olur.² Kompresyon amacıyla elastik ve elastik olmayan bandajlar, ortotik kompresyon aygıtları, dereceli kompresyon çorapları ve kompresyon pompaları kullanılabilir. ABPI'nin 0,8-1,2 arasında olması uygundur. ABPI 0.7-0.8 arasındaysa orta derecede kompresyon bandajı uygulanabilir. 0.5 ve altında ise kesinlikle kompresyon uygulanmaz, cerrahi müdahale gerekir.^{1,2,5,7}

Venöz ülserli birçok hasta ağrıdan muzdarip olmaktadır.⁸ Ağrı ağır arteriyel yetmezlik, malignite veya infeksiyon gibi diğer patolojilere de işaret edebilir. Kompresyon venöz ülserden kaynaklanan ağrıyı azaltmazsa analjezi endikedir. Opioidler bazı vakalarda gerekli olabilir. Bazı derin ağrılar otonom sistem aracılığıyla olmaktadır ve amitriptilin veya bir guanethidin blokeriyle tedavi edilebilir. Kinin gece kramplarında faydalı olabilir.⁵

Venöz ülser tedavisinde farmakolojik ajanlarda yer almaktadır. Pentoksifilin 3x800 mg/gün, Aspirin 300 mg/gün, stenazolol 2-8 mg/gün ve Daflon 500-1000 mg/gün kullanılabilir.^{1,2,5}

Ülser kenarı dışına taşan infeksiyon varsa, ülser tabanı kemiğe kadar uzanıyorsa ve hastada sepsis bulguları varsa mutlaka sistemik antibiyotik kullanılmalıdır.

Cerrahi tedaviler, büyüme faktörü ve gen tedavisi de tercih edilebilecek tedavi yöntemlerindedir. Yaygın olarak kullanılsa da ultrason, elektiriksel uyarı, hiperbarik oksijen tedavisi, kızıl ötesi ışık, lazer, ultraviyole ve radyasyonun yara iyileşmesinde tedavi edici etkilerinden bahsedilmektedir.^{1,2,5,9}

Bunların haricinde venöz ülserli hastalara her gün en az 30 dakikalık yürüyüş yapmaları, otururken ayak ve bacak egzersizleri yapmaları, otururken bacağı bel seviyesinden yukarı kaldırmaları, uzun süre ayakta kalmaktan kaçınmaları gerektiği anlatılmalıdır.^{2,4,10}

Arteriyel Ülserler

Tedavinin asıl amacı yeterli arteriyel yapıyı yeniden kurmaktır. Hastalar, bypas veya anjiyoplastiyle revaskülarizasyon değerlendirilmeleri için bir vasküler cerraha yönlendirilmelidir. Hastalar düşük kolesterolü diyete, sigarayı azaltmaya veya bırakmaya ve kilo vermeye teşvik edilmelidir. Diyabet ve hipertansiyon kontrol altına alınmalıdır. Kolletral dolaşımın gelişimini sağlamak amacıyla orta derecede egzersiz önerilmelidir. Ekstremiteler ilik tutulmalıdır. Yatağın başının 10–15 cm yükseltilmesi arteriyel akımı düzeltir.^{1-3,11}

Antiplatelet ilaçlar, lipid düşürücülerin kullanımı ve agresif risk faktörlerinin değiştirilmesi sekonder önleme stratejilerindedir.

Kompresyon tedavisi arteriyel ülserlerde kontrendikedir. Veriler sonuçlanmamasına rağmen aspirin, periferik hastalığı olan hastalarda iskemik atakları önlemek için antiagregan olarak önerilmektedir. Clopidogrel (Plavix) trombosit agregasyonunu engelleyen bir ADP inhibitörüdür. Bu amaç için FDA onayı almış olup, bu hastalar da aspirinden daha etkili olabilir.¹ Hastada aralıklı topallama şikayeti varsa pentoksifilin 3x400 mg/gün ve TipIII fosfodiesteraz inhibitörü olan cilastazol (Pletal) tedavisi eklenebilir.

Çeşitli propionil-L karnitinler, arteriyel bacak iskemisinde ve kladikasyonun tedavisinde araştırılmaktadır.^{1,2}

Arteriyel ülser ateromatöz plağa bağlı gelişmişse, ateromatöz plağı ortadan kaldırmak için endarterektomi ve tıkanmış alana baypas yapılarak arteriyel kan akımı düzeltilmedikçe iyileşmezler.³ Arteriyel rekonstrüksiyona rağmen iyileşmeyen periferik uçlarda bulunan arteriyel ülserler ile arteriyel rekonstrüksiyon yapılamayan yerlerde olanlara amputasyon gerekli olabilir.

Nöropatik ve Diyabetik Ülserler

Çoğu diyabetik ayak ülserlerinin nedeni tekrarlayan travmalardır. Bu hastalar için yara bölgesindeki basıncı azaltan, dolaşıma izin veren ortotik cihazlar kullanılır. Küçük ve yüzeysel ülserler üzerine köpük uygulaması ile başarılı bir şekilde tedavi edilirler. Ayağında deformite bulunan diyabetik hastalar bütün ayak deformitelerine uygun, travmaya karşı dokuyu koruyucu ayakkabı giyimine ihtiyaç duyarlar.¹

Yara tüm infekte ve nekrotik dokulardan arındırılmalıdır. İyi bir granülasyon dokusu ortaya çıkana kadar cerrahi debridman yapılmalıdır.

Amerikan Diyabet Derneği günde 3 defa değiştirilen tuzlu–nemli gazlı bez ile yapılan bakımı önermektedir. Hidrojen peroksit, klorheksidin ve astrinjenlerden sakınılmalıdır. Kuru nekrotik ülserler için hidrokolloid örtüler ve hidrojeller otolitik debridman sağlarken, bir yandan da nemli bir yara çevresi oluşturmaktadır. Enzimatik debridman ajanları ve mekanik debridman nekrotik dokular için yararlıdır. Nemli granülasyonlu ülserler için absortif örtüler ve aljinatlar drenajı iyi absorbe eder ve yara civarının nemli kalmasını sağlar. Rekombinant trombosit derivelerinin topikal uygulaması olan Becaplermin jel (büyüme faktörü), diyabetik nöropatili ayak ülserli hastalar için FDA tarafından onaylanmıştır.¹

Nöropatik ve diyabetik ülserli hastalar;

- Sigarayı bırakmalı, kan şekeri düzeyini kontrolü tutmalı, aşırı kilolu ise kilo vermelidir.
- Büller, hafif yaralar ve kızarıklık alanlar için günlük ayak bakımı yapılmalıdır.
- Ilık su ile ayaklarını her gün yıkamalı, ayak parmak aralarını dikkatli bir şekilde kurulamalıdır.
- Parmak aralarına sürmemek kaydıyla derinin kuru alanlarına vazelin uygulamalıdır.
- Her zaman banyodan önce su sıcaklığını test etmelidir.
- Ayakkabılarını giymeden önce içerisine bakmalıdır.

- Nasırları çıkarmamalı veya ayaklar için güçlü kimyasallar uygulamamalıdır.
- Tırnaklarını düz kesmelidir.
- Tam uygun ayakkabı giymelidirler. Yeni ayakkabılar günlük 1–2 saat kullanılmalı, ayağa bası yapan kırmızı noktalar kontrol edilmelidir.
- Açık parmaklı sandaletlerden ve sivri uçlu ayakkabılardan sakınmalıdır.
- Yalın ayak asla yürünmemelidir.
- Deride çatlak veya bül oluşmuşsa doktora bildirilmelidir.
- Düzenli bir şekilde doktora görünmelidir.

Bası Ülserleri

Dekübit ülseri olarak da bilinmektedir. Bası ülselerinin çoğunluğu hastane ortamında gelişmekle birlikte %18'i de evde gelişir. 70 yaş üzeri hastaların %70'inde geliştiği tahmin edilmektedir. Bası ülselerinin %65'i pelvik bölgede, %30'u alt ekstremitede olmak üzere %95'i vücudun alt kısımlarında gelişir.

Bası ülselerinin gelişimine zemin hazırlayan risk faktörleri yetersiz beslenme, duyu kaybı, dolaşım bozukluğu ve uzun süre immobility içerir.^{1,3}

Tedavi

- Her iki saatte bir hastanın pozisyonu değiştirilmelidir. Pozisyon değiştirilirken basınç ülserine yatkın bölgelere masaj yapılmalıdır.³
- Basıyı azaltmak için hava yastığı kullanılmalıdır.
- Yumuşak temizlik ajanlarıyla deriyi idrar ve feçesten koruyacak şekilde temizlik yapılmalıdır.
- Yatağın başının yükseklik açısı nispeten düşük bir açıda (<30) tutulmalıdır.
- Beslenme durumu değerlendirilip ve düzeltilmelidir. C vitamini ve çinko desteği yapılmalıdır.
- Hastalar mümkün olduğunca erken mobilize edilmelidir.
- Evre I ve II Ülseler: Erken dönemde antibiyotikli merhemler yeterlidir. Serum fizyolojikli ıslak-kuru pansumanlar debridman için gerekebilir. Hidrojeller ve hidrokolloid pansumanlar yapılır.
- Evre III ve IV Ülseler: Cerrahi olarak nekrotik dokunun debridmanı, kemik çıkıntılarının alınması, flepler ve deri greftleri uygulanmaktadır. İnfeksiyon durumunda uzun süre antibiyotik kullanılır. Osteomyelitte nekrotik kemiğin cerrahi debridmanının yapılması gerekir.³
- Ultraviyole, hiperbarik oksijen, ultrason, lazer gibi adjuvan tedaviler araştırılmakta ve henüz standart tedavide tavsiye edilmemektedir.¹

Kaynaklar

1. Lin P, Phillips T. Ulcers. *Dermatology*'de. Eds. Bologna JL, Jorio JL, Rapini RP. Edinburgh, Mosby, 2006; 1631–1643.
2. Utaş S. Bacak ülseri tedavisine algoritmik yaklaşım. *T Klin Dermatol* 2004; 14: 81–85.
3. Wolff K, Johnson RA, Suurmond. Fitzpatrick'in Renkli Atlası ve Klinik Dermatolojinin Özeti. 5. Baskı. GATA Dermatoloji öğretim üyeleri tarafından çeviri. 2006; 468–487.
4. Bullock I, Collins C, Cullum N ve ark. The nursing management of patients with venous leg ulcers; Clinical practice guideline, Royal College of Nursing, 20 Cavendish Square, London W1G 0RN 2006.
5. Mortimer PS, Burand KG. Diseases of the veins and arteries: leg ulcers. *Rook's Textbook of Dermatology*'de. Eds. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. 7. Baskı. Oxford, Blackwell Publishing, 2004; 50: 28–43.
6. Bradley M, Cullum N, Sheldon T. The debridement of chronic wounds: a systematic review. *Health Technol Assess* 1999; 3: 1–78.
7. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*'de. 2. Baskı. New York, Springer-Verlag 2000: 936–946.
8. Hoffman D, Ryon TJ, Arnold F ve ark. Pain in venous leg ulcers. *J Wound Care* 1997; 6: 222–224.
9. Londahl M, Katzman P, Nilsson A ve ark. A prospective study: hyperbaric oxygen therapy in diabetes with chronic foot ulcers. *J Wound Care* 2006; 15: 457–459.
10. Grace P. Guidelines for The Management of Leg Ulcers in Ireland. Dublin, Simith 8 Nephew Ltd, 2002; 44.
11. Tania J. Phillips, MD. Successful methods of treating leg ulcers. The tried and true, plus the novel and new. *Postgrad Med* 1999; 105: 159–174.

İNFANTİL AKNE

Ülker Gül

Doğumdan sonraki ortalama 3 ay ila 9 ay arasında başlayan akne infantil akne olarak adlandırılır.¹⁻⁷ Literatürde 16 ay gibi daha geç başlangıçlı olgular da bildirilmiştir.¹ Erkek bebeklerde kız bebeklere göre daha çok gözlenir. İnsidansı neonatal akneden daha azdır, ancak neonatal akneye göre daha ciddi ve kalıcıdır. Lezyonlar en sık olmak üzere yüzde, genellikle de yanaklarda gözlenir. Hastalarda kapalı ve açık komedonlar, inflamatuvar papül ve püstüller bulunur. Daha az sıklıkta nodüller, kistler gözlenir. Bazı olgularda sikatris gelişir.¹⁻⁷ En büyük hasta grubunu içeren çalışma olan Cunliffe ve arkadaşlarının çalışmalarında, 29 olgunun %24'ü hafif, %62'si orta ve %14'ü ciddi akneli olarak tespit edilmiştir. Lezyonlar olguların %59'unda inflamatuvar, %17'sinde komedonal, %17'sinde miks ve %17'sinde nodüler karakterde olup, %18 olguda sikatris gelişimi bildirilmiştir.¹

Patogenez

Hastalığın patogenezini halen belirsizliğini korumaktadır. Birçok teori üzerinde durulmaktadır.¹⁻⁹

Genetik Faktörler

İnfantil akneli olguların özellikle de konglobat türü lezyonları olan bebeklerin ailelerinde ciddi akne öyküsü olabilir.^{2,3,8,9} Literatürde ayrıca ailesinin 6 bireyinde yaygın steatokistoma multipleks, tipik adolesan ve postadolesan akne hikayesi bulunan 18 aylık nodülokistik bir olgu da bildirilmiştir.¹⁰ Sitokrom P450 1A1, vitamin A gibi bileşiklerin geniş bir kısmının metabolizmasında rol alır. İnsan sitokrom P-450 1A1 (CYP1A1) polimorfizmi ile akne arasında ilişki bildirilmiştir. Akneli olgularda sebase bezler gibi çeşitli epitelyal bezlerden salgılanan bir glikoprotein olan MUC 1 polimorfizmi gösterilmiştir.³ Sitokrom P-450 1A1 polimorfizmi ve MUC 1 polimorfizmi infantil akneli olgularda çalışılmamış olsa da infantil akne ile juvenil akne arasındaki benzerlikler nedeniyle genetik faktörlerin rolü kaçınılmaz görülmektedir.

Hormonal Faktörler

Ciddi infantil aknede, infantil hiperandrojenemi ekarte edilmelidir. Puberte prekoks için fizik muayene, kemik yaşı ölçümleri, FSH, LH, testesteron, DHEA ve DHEA-S seviye ölçümleri yapılmalıdır. Hasta endokrinolog tarafından konsülte edilmelidir.³ Ancak literatürde bildirilen olguların büyük çoğunluğunda hiperandrojenemi bulgusuna rastlanılmamıştır.¹⁻⁷

Hem erkek, hem kız bebeklerde hayatın ilk yılında adrenal bezler, androjen üreten alan olan, geniş bir zona retikularise sahiptir. Bu alan 1 yaşından itibaren küçülmeye başlar.¹ Buna bağlı olarak hem erkek, hem kız bebeklerde hayatın ilk yılında adrenal bezlerde yüksek seviyede DHEA, DHEAS-S üretilir. Böylece sebase bezler etkilenir.^{2,5} Ancak bu hormon düzeyleri serolojik olarak patolojik düzeyde tespit edilemeyebilir.²

Erkek bebeklerde doğumda ve hayatın ilk 6. ve 12. ayı içinde testosteron, erken prepubertal seviyelerinde üretilir.²⁻⁵ Sonuçta kız bebeklerde adrenal bezlerden, erkek bebeklerde ise hem adrenal ve hem de testislerden salgılanan neonatal androjenlerin stimülasyonu ile neonatal sebum üretimi de yüksek bulunmuştur. Bu durum

da 6–12. aylarda giderek azalır ve tespit edilemez düzeye gelir.²

Erkek bebeklerde, kız bebeklere göre daha fazla neonatal androjenlerin bulunması, infantil aknenin erkek bebeklerde kız bebeklere göre daha çok görülmesini açıklar.

Pilosebaze Foliküllerin Anormal Duyarlılığı

Dolaşımdaki normal hormon düzeylerine rağmen, pilosebaze foliküllerin anormal duyarlılığının olabileceği de teorilerden birisidir.⁵

Ayırıcı Tanı

Nadir görülmesi nedeniyle infantil akne tanısı bazen çok geç konulabilmektedir. Ayırıcı tanıda aşağıdaki hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır.¹⁻⁷

- Neonatal akne: Yenidoğanların %20'sinde gözlenir. Doğumda veya hayatın ilk ayında ortaya çıkar. Infantil akne gibi erkek bebeklerde daha siktir. Yanak, çene, göz kapakları, daha nadir olarak da saçlı deri, boyun ve gövde üst kısmında eritematöz papül ve püstüller (bazı yazarlara göre az oranda komedonlar) şeklinde gözlenir. Seyri genellikle hafif ve geçicidir. Genellikle 4 hafta–3 ay içinde sikatrissiz olarak spontan düzelir. Nadiren 6–12 ay devam eder. Patogenezi bilinmemektedir. Deride Malassezia kolonizasyonunun tespiti ile "neonatal sefalik püstüloz" olarak adlandırılması gündeme gelmiştir. Ancak normal deri florasında da Malassezia bulunması nedeniyle patogenezdaki rolleri de tartışılmaktadır.
- Maternal ilaçlara (lityum, fenitoin, steroid gibi) bağlı olarak bebeklerde akneiform lezyonlar gözlenebilir.
- Kandidiyazis
- Nevus komedonikus
- Püstüler miliyarya
- Neonatal sebaze bez hiperplazisi
- Konjenital adrenal hiperplazisi
- Bebek yağları gibi topikal ürünlere bağlı gelişen akneiform lezyonlar

Seyir ve Prognoz

İnfantil aknenin seyri değişkendir. Ebeveynler bu hastalığın kronik olabileceği ve uzun süreli tedavilerin gerekebileceği konusunda bilgilendirilmelidir.⁵ Lezyonlar 1–2 yılda gerileyebileceği gibi, 4–5 yaşa hatta puberteye dek sürebilir.² Chew ve arkadaşlarının çalışmalarında, infantil akne öyküsü olanlarda olmayanlara göre akne vulgaris görülme insidansının ve şiddetinin daha fazla olduğu bildirilmiştir.⁷

Tedavi

İnfantil akne tedavisi akne vulgarise benzerdir. Az sayıda inflamatuvar lezyonu olanlarda topikal benzoil peroksit veya topikal eritromisin kullanılır. Komedonlar varsa düşük doz (%0.025 gibi) topikal tretinoin kullanılır. Orta ve ciddi akneli olgularda topikal tedaviye ek olarak oral eritromisin kullanılır. Eritromisine dirençli olgularda trimetoprim verilir. Oral tetrasiklin, çocukların dişlerinde renk değişikliği yaptığı için kullanılmamalıdır. Kistik lezyonlara intralezyoner steroid yapılması çok tercih edilmese de bir tedavi seçeneğidir.¹⁻⁷

Tedaviye dirençli ciddi kistik akneli az sayıdaki olguya oral izotretinoin tedavisi de uygulanabilir. Oral izotretinoinin 12 yaş ve üzerindeki olgular için FDA onayı vardır. Literatürde 0.2–2 mg/kg/gün veya gün aşırı gibi çeşitli dozlarda ve 4–6 ay gibi çeşitli sürelerde farklı, tedavi modelleri uygulanmıştır. Ancak infantil akne için ideal

kümülatif doz bilinmemektedir. Oral izotretinoin bir çok yan etkiye sebep olabilir. Bu nedenle bebekler çok yakından takip edilmelidirler.^{1-7,10,11} Literatürde saç büyümesinde gecikme, ruh durumunda bozulma, LDH gibi yan etkiler bildirilmiştir.¹⁰ Ligamentlerin ve tendonların kalsifikasyonu, kortikal hiperostozis, periostal kalınlaşma, prematür epifiz kapanması, osteoproz gibi iskelet anomalileri bebekler için önemli yan etkilere sahiptir. Akne tedavisinde kullanılan dozlar ile bu yan etkinin nadiren ortaya çıkacağı bildirilmektedir.⁴ İzotretinoinin şurup veya oral süspanسیون formu yoktur. Ayrıca ışığa ve oksijene duyarlıdır. Bu nedenle kapsüller karanlık bir odada iğne ile delinmeli ve içeriği dondurma, puding, yulaf ezmesi, yağ ya da peynir ile karıştırılarak bebeğe verilmelidir. Böylece ilacın ışık ve oksijen teması önlenmiş ve stabilitesi sağlanmış olur.⁴

Kaynaklar

1. Cunliffe WJ, Baran SE, Coulsan LH. A clinical and therapeutic study of 29 patients with infantile acne. *Br J Dermatol* 2001; 145: 463-466.
2. Cantatose-Francis JL, Glick SA. Childhood acne: evaluation and management. *Dermatol Ther* 2006; 14: 202-209.
3. Herane MI, Ando I. Acne in infancy and acne genetics. *Dermatology* 2003; 206: 24-28.
4. Barnes CJ, Eichenfield LF, Lee J, Cunningham BB. A practical approach for the use of oral isotretinoin for infantile acne. *Pediatr Dermatol* 2005; 22: 166-169.
5. Krowchuk DP, Geimetti CC, Lucky AW. Acne. *Pediatric Dermatology'de*. Eds. Schahner LA, Happle R, Krafchik BR, Lucky AW. 3. Baskı. London, Mosby, 2003; 589-608.
6. Lucky AW. A review of infantile and pediatric acne. *Dermatology* 1998; 196: 95-97.
7. Chew EW, Bingham A, Burrows D. Incidence of acne vulgaris in patients with infantile acne. *Clin Exp Dermatol* 1990; 15: 376-377.
8. Van Prag MCG, Van Rooij RWG, Folkers E ve ark. Diagnosis and treatment of pustular disorders in the neonate. *Pediatr Dermatol* 1997; 14: 131-134.
9. Burket JM, Storrs FJ. Nodulocystic infantile acne occurring in a kindred of steocystoma. *Arch Dermatol* 1987; 123: 432-433.
10. Arbegasç KD, Braddock SW, Lamberty LF, Sawks AR. Treatment of infantile cystic acne with oral isotretinoin: A case report. *Pediatr Dermatol* 1991; 8: 166-168.
11. Torrelo A, Pastor A, Zambrano A. Severe acne infantum successfully treated with isotretinoin. *Pediatr Dermatol* 2005; 22: 357-359.

AKNE KONGLOBATA

Metin Özpoyraz, Suhan Günaştı, Alpaslan Acar

Tanım

Akne konglobata nadir görülen tedaviye dirençli nodülökistik bir hastalıktır. Genellikle erişkin yaşlarda başlar. Lezyonlar sıklıkla Gram pozitif bakterilerle sekonder olarak infekte olur ve sikatrisle, en sık da keloid ile iyileşir.¹⁻³

Epidemiyoloji

Kadınlarda da görülmekle beraber erkeklerde daha sıktır.⁴

Etyoloji ve Patogenez

Akne konglobata geç başlangıçlı olması ve kronik dirençli seyri nedeniyle genellikle akne vulgaristen ayrı olarak değerlendirilir. Patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber sıklıkla koagülaz negatif stafilocokların ve bazen β -hemolitik streptokokların lezyonlarda saptanmasıyla gerçek bir piyodermi olarak da değerlendirilmektedir.² Hastalığın spesifik HLA fenotipi ile ilişkisi kanıtlanamamıştır. Akne konglobatalı 65 hastanın HLA-A ve HLA-B fenotiplerini değerlendirilmiş ancak antijen sıklıkları normal bulunmuştur.⁴

Predispoze olan kişilerde akne konglobata, halojenli aromatik hidrokarbonlara maruziyet veya bazı ajanların (örn: tiroid tedavisi, hipnotik ajanlar) sindirim yoluyla alımı sonrası artabilir. Cushing hastalığı, polikistik over sendromu, konjenital adrenal hiperplazi akneyi artırabilir veya mevcut tabloyu ağırlaştırabilir. Hiperadrenalizm tablosunda ise ciddi akne tablosuna, virilizasyon bulguları ve dismenore eşlik edebilir.⁵ Bunların dışında, akne konglobata androjenlerin artımı (androjen salgılayan tümör) ve testosteron tedavisinin kesilmesi sonrası da ortaya çıkabilir.^{4,6} Uzun süreli lityum tedavisi sırasında da akne konglobata oluşabilmektedir. Bu tabloda lityumun nötrofil kemotaksisini uyarıcı özelliği bu etkiden sorumlu tutulmaktadır. Serum lityum düzeyinin yüksekliği ile akne konglobata ve akne inversa tablolarının oluşma olasılığı arasında doğrudan bir ilişki olduğu tesbit edilmiştir (Tablo 1).⁷

Tablo 1. Akneyi Tetikleyen veya Arttıran İlaçlar⁵

Sık Görülenler	Nadir Görülenler
Anabolik steroidler (danazol, testosteron vb)	Azatioprin
Bromidler	Siklosporin
Kortikosteroidler	Disülfiram
Sentetik ACTH	Fenobarbital
İzoniazid	Kinin, kinidin
Lityum	Tetrasiklin
Fenitoin	Vitamin B ₁ , B ₂ , D ₂

Klinik Bulgular

Hastalık tipik olarak erişkin yaşlarda başlar. Çok sayıda grube komedonlar, papüller, püstüller, nodüller, abseler, drene olan ve birleşen sinüslerle seyreder. Nodüller hassastır, içlerinden püy gelir ve birleşebilirler. Aktif nodüller yıllarca kalabilir. En sık tutulan bölgeler ise gövde, sırt, üst kollar, uyluk ve glutealardır. Akne vulgarisin tersine yüz tutulumu daha seyrektrir.³ Sikatrisle iyileşir ve nadir olarak malign değişiklikler bu kronik sikatriler üzerinde gelişebilir.¹ Sık olmamakla birlikte hidradenitis süpürativa, piyoderma gangrenozum, artrit ve folikülitis dekalvans ile birlikte görülebilir.^{1,4} Piyoderma gangrenozum, akne konglobata ve aseptik artrit ayrı hastalıklardır ancak üçünün birlikte görüldüğü 3 nesil akraba bildirilmiştir ve ailesel piyoderma gangrenozum, akne konglobata ve aseptik artrit (PAPA) sendromu olarak adlandırılmıştır.⁴

Histopatoloji

Foliküller etrafında sıklıkla normal dermal yapıyı bozan inflamatuvar infiltrasyon vardır.

Ayırıcı Tanı

Halojenederma, bromoderma, iyododerma ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Akne konglobata akne fulminansa benzeyebilir çünkü ikisi de gövdede çok sayıda inflamatuvar nodüllerle seyreder. Fakat akne konglobatada çok gözenekli komedonlar ve inflamatuvar olmayan kistler varken akne fulminansta yoktur. Akne fulminansta ateş, eklem ağrıları gibi sistemik semptomlar ve lökositoz da ortaya çıkar.^{7,8} Akneiform döküntüler ve sporotrikozis de göz önünde bulundurulmalıdır.

Tedavi

Akne konglobatanın tedavisinde pek çok alternatif ajan kullanılmasına rağmen tedavisi güç bir hastalıktır.

Sistemik antibiyotikler klasik antibakteriyel yeteneklerinin yanı sıra aknede önemli bir oynayan *P.acnes* kolonizasyonunu da azaltırlar. İlk sırada kullanılabilecek antibiyotikler tetrasiklin ve eritromisindir. Tetrasiklin (2 gr/gün) ve eritromisin (2 gr/gün) dozda kullanılabilir. Tetrasiklin grubundan doksisisiklin ve minosiklin lipid içinde daha fazla eriyebilirlik özellikleri nedeniyle pilosebase üniteye daha kolay penetre olurlar. Eritromisin giderek tetrasiklin ve diğer makrolid antibiyotiklerin etkili olmadığı veya tolere edilemediği olgularda ikincil bir seçenek olarak gündeme gelmektedir (Tablo 2-3).^{5,9,10,11} Tetrasiklin kullanımı dişlerde diskolorasyon ve iskelet sisteminde gelişmeyi inhibe edici potansiyel etkiye sahiptir. Hamilelerde ve 9 yaşından küçüklerde kullanımı önerilmemektedir. Genel olarak oral antibiyotikler başlanıldığında tedavi edici etkiler görülmeden (en az 6-8 hafta) kesilmemelidir. Toplam tedavi süresi 4-6 ay olarak önerilmektedir. Özellikle *P.acnes*'in birçok antibiyotiğe karşı direnç kazandığı gözlenmektedir. Uzun dönem oral antibiyotik tedavisi gerektiren akne konglobatada, direnç gelişimini önlemek için bazı önemli noktalara dikkat edilmelidir. Direnç gelişimini önlemek için oral ve topikal antibiyotik içeren ajanlar birlikte kullanılmalıdır. Yine uzun dönemli antibiyotik kullanımlarında karaciğer fonksiyon testleri belli aralıklarla kontrol edilmelidir. Oral antibiyotiklerle topikal retinoid ve benzoil peroksit seçenekleri bu açıdan daha güvenli görülmektedir. Süreç içerisinde tekrar antibiyotik kullanımı gerekirse aynı preparat önerilmelidir, uzun dönemli antibiyotik kullanımında ilaç etkileşimleri olasılığı da yükselmektedir.¹¹

Tablo 2. Akne de İlk Sırada Tercih Edilebilecek Oral Antibiyotikler^{9,11}

İlaç İsmi	Doz	Dikkat Edilmesi Gerekenler
Eritromisin	250-500 mg, 2x1	Gastrointestinal yan etkiler oluşabilir. Teofilin, digoksin, antikoagülan, lipid düşürücü ilaçlar, karbamazepin ile etkileşim oluşabilir. FDA tarafından akne için kullanımı onaylanmamaktadır.
Tetrasiklin	1 gr/gün, bölünmüş dozlarda	Hamilelerde, emzirenlerde ve 8 yaşından küçüklerde kullanımı önerilmez. Gastrointestinal yan etkiler, psödötümör serebri, özellikle doksisisiklin ile fotosensitivite oluşabilir. Tetrasiklinler aç karna alınmalıdır. Antiasidler, antikoagülanlar ve oral kontraseptiflerle etkileşim oluşabilir.
Doksisisiklin	50-100 mg/gün	
Minosiklin	50-200 mg/gün	
Limesiklin	Doz 100 mg'ın üzerindeyse bölünmüş olarak uygulanmalıdır.	
	300 mg/gün	

Tablo 3. Akne de İkinci Sırada Tercih Edilebilecek Oral Antibiyotikler^{9,11}

İlaç İsmi	Doz	Dikkat Edilmesi Gerekenler
Klindamisin	150 mg/günde 2 kez	Fetal olarak sonuçlanabilecek psödömembranöz enterokolit oluşturabilir. İshal oluşturduğunda hemen kesilmesi için hasta uyarılmalıdır. FDA tarafından kullanımı onaylanmamaktadır.
Sülfametoksazol/ Trimetoprim	400/80 mg/günde 1-2 kez	Sülfonamidlere karşı alerjisi olanlarda kullanılamaz. Alerjik deri reaksiyonları ve gastrointestinal yan etkiler oluşturabilir. Antikoagülanlar, siklosporin ve sülfonilüre grubuyla etkileşim olabilir. FDA tarafından kullanımı onaylanmamaktadır.
Azitromisin	250 mg/haftada 3 kez	Gastrointestinal yan etkiler oluşabilir. FDA onayı yok.

Oral antibiyotik tedavisinde birkaç ay devam edildiği halde inflamatuvar lezyonlarda kötüleşme tespit edilirse Gram negatif folikülit düşünülmelidir.^{5,10} Klebsiella, proteus, enterobakter gibi etkenlerle oluşan bu tabloyu kontrol altına alabilmek için uygun antibiyotikler ve/veya izotretinoin tedavisi kullanılabilir.¹¹ Ani başlangıçlı sistemik semptomlar, aşırı inflamatuvar lezyonlarla ortaya çıkarsa akne fulminans tablosu düşünülmelidir. Bu şekilde sistemik semptomlar belirgin olduğunda eşzamanlı 1 mg/kg/gün 2-4 hafta sistemik steroid kullanımı gereklidir.⁷

Akne de genel olarak ciddi nodüloistik ve sikatris bırakarak iyileşen lezyonları olan hastalarda, yeterli süre uygulandığı halde oral antibiyotik (en az 3 ay) tedavisine yanıt vermeyen olgularda önerilen oral izotretinoin

akne konglobata için (1 mg/kg/gün) ön planda tercih edilen tedavi seçeneğidir. Başlangıç dozu olarak 0.5 mg/kg/gün başlanılmalı, doz daha sonra yükseltilmelidir. Ortalama doz 1 mg/kg/gün olmasına rağmen, akne konglobatada bu ortalama dozun 2 mg/kg/gün şeklinde yükseltilmesini öneren kaynaklar da vardır.² Tedavi süresi olarak 16–30 hafta arasında değişen öneriler bulunmaktadır. Bu sürede kümülatif doz olarak 120 mg/kg yeterli olabilmekteyse de bazı olgularda total olarak 150 mg/kg doza çıkılabilir.^{9,10} Bu tedavi süresinde lezyonların tamamen geçmesi mümkün olmayabilir ama tedavi edici etkiler ilacın kesilmesinden sonraki 1–2 ay içinde de gözlenebilmektedir. Özellikle yaşlı hastalarda dirençli akne ve sebum üretimini kontrol altında tutabilmek için düşük dozlu rejimler önerilmektedir. Bu rejimlerde her ayda bir hafta (20 mg/gün) veya haftada üç gün (10 mg/gün) şeklinde kullanımlar önerilmektedir. Bu yöntem teratojen etkileri dışında diğer yan etkiler açısından avantajlı görünmektedir.¹¹

Teratojenik olması önemli bir handikap oluşturmaktadır. Metaanaliz çalışmalarında bir ilişki olmadığı tespit edilmişse de bazı olgu sunumları depresyona eğilim oluşturduğu iddialarını desteklemektedir.^{5,9} İzotretinoin ile uzun dönemli tedavide hepatit, hipertrigliseridemi, intrakranial hipertansiyon, artralji, miyalji, gece körlüğü, hiperosteozyan etkiler olarak ortaya çıkabilir.⁵ Still hastalığı gibi romatolojik tabloları da indüklediği de bildirilmektedir.¹² İzotretinoin tedavisi sırasında lipid profili ve enzimler aylık periyotlarla kontrol edilmelidir.^{5,10}

İzotretinoin ile tedavide %6 kadar hastada mevcut lezyonlarda alevlenme olabilmektedir. Bu semptomlar aşırı olursa, yani akne fulminans benzeri bir tablo ortaya çıkarsa eş zamanlı olarak birkaç hafta için, günde 1 mg/kg sistemik kortizon tercihen prednizon verilmesi önerilmektedir.¹¹

İzotretinoin ile tedavide, ilaç etkileşimleri açısından özellikle tetrasiklinler kesinlikle kontrendikedir.¹¹

Kadın olgularda, oral kontraseptifler (östrojen ve progesteron içeren) klasik tedavilere cevap vermeyen hastalarda veya akne konglobatanın uzun dönem tedavisinde de kullanılabilir. İçerdikleri östrojen nedeniyle androjen ve serbest testosteron etkilerini azaltırlar. Ama sadece progesteron içeren hormonal ilaçlar akneyi daha da kötüleştirici etki gösterebilirler.⁹ İlaç etkileşimleri göz önüne alındığında; bu tip ilaçlarla antibiyotiklerin birlikte kullanımları etkilerinde azalmaya neden olabilmektedir. Özellikle rifampisin için kesin olan farmokinetik bilgiler mevcuttur. Kontraseptif ilaçlar özellikle antibiyotik tedavisi sırasında oral kontrasepsiyon amacıyla kullanılıyorsa alternatif bir yöntem önerilmelidir.^{5,10}

Spirolakton, primer olarak hipertansiyon tedavisinde kullanılan bir ilaç olmasına karşın, antiandrojenik etkileri nedeniyle akne ve dolayısıyla akne konglobata tedavisinde zaman zaman yer bulabilmektedir. Etki mekanizması kıl folikülü ve yağ bezinde testosteron etkilerini bloke etmektir. 50–200 mg. arasında değişen dozlarda önerilmektedir. Tedaviye yanıt 2–3 ayda gerçekleşmektedir. Menstrüel düzensizlik, gastrointestinal yan etkiler, baş ağrısı yan etki olarak ortaya çıkabilir. Antihipertansif etkileri nedeniyle serum sodyum düzeyinde azalma, potasyum düzeyinde yükselme oluşabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.⁹

Tedaviye dirençli olgularda 50–150 mg/gün dozunda dapson tavsiye edilmektedir. Dapson tüm inflamatuvar dermatozlarda nötrofil göçünü engelleyerek etki göstermektedir. Aynı antiinflamatuvar mekanizma akne için de geçerlidir. Teratojenik ve hematolojik yan etkileri kullanımını oldukça kısıtlamakta ve kullanımında çok yakın takip gerekmektedir.⁸

Akne konglobatalı bir olguda infliksimab romatoid artrit için standard doz olan 300 mg/tek doz uygulanmış bu uygulamanın 2. ve 6. haftalarda tekrarlanmasıyla toplam 3 dozda lezyonlarda belirgin iyileşme tespit edilmiştir. İlacın kesilmesiyle nüks gözlemlendiği bildirilmektedir. Infliksimabın hidradenitis süpürativada başarılı sonuçlar verdiğiğine ilişkin olgu bildirimleri de mevcuttur.¹³

Oral çinko sülfat çok az sayıdaki olguda kullanılmış ve iyi sonuçlar alındığı bildirmiştir. Topikal ve oral antibiyotiklere sınırlı yanıt veren bir olguda günde üç kez 135 mg dozda verilen çinko sülfat 4 haftada belirgin yanıt sağlamıştır. Doz azaltılarak 7 hafta daha uygulanan çinko sülfat tedavisinin kesilmesinden sonra nüks olduğu bildirilmektedir. Çinko kullanımı genelde emniyetlidir. Çinko sülfatın uzun süreli, hatta 1 yıl kullanımından sonra bile plazma bakır ve çinko düzeylerinin normal olduğu rapor edilmektedir. Çinko genel olarak immünstimülan rol oynamaktadır. Ama akne konglobatadaki inflamasyonu hangi mekanizma ile baskıladığı açık değildir. Seçilmiş olgularda önerilebilecek bir alternatif seçenek olduğu ileri sürülebilir.¹⁴

Özellikle foliküler oklüzyon triadi taşıyan hastalarda kullanılan siklosporin ve kolşisin geniş serilerde denenememiş ve sistematik bir tedavi şeması oluşmamıştır.¹⁵

Akne için çeşitli ışık kaynakları topikal duyarlandırıcılar sürülerek veya yalnız başlarına kullanılmaktadır. Henüz etkili ve güvenilir bir tedavi protokolü oluşturulamamıştır.⁹

Likit nitrojenle ve büyük problemlerle "door knob prob" uygulanan kriyoterapi başlangıçta iyi sonuçlar vermesine rağmen uzun dönemli tedavide etkili olamamaktadır. Başka tedavi yöntemlerine yardımcı bir alternatif olarak kullanılabilir.¹⁶

Tüm bu tedavilerin yanı sıra hastaya psikolojik, emosyonel destek de sağlanmalıdır.⁴

Büyük nodül ve kistlerle seyreden akne konglobatada zaman zaman cerrahi tedavi yöntemlerine de başvurmamak gerekebilir. Cerrahi debridman, Z-plasti, eksizyon, eksizyon sonrası greftleme veya sekonder iyileşmeye bırakmak, eksteriorizasyon bu işlemler arasındadır. Cerrahi tedavide büyük hemorajik nodüller aspire edilebilir. İntralezyonel triamsinolon ve kriyoterapi tedavide etkili olabilir. Bazı olgularda eksteriorizasyon işlemi de uygulanabilir.^{4,17,18}

İntralezyonel enjeksiyonla, büyük kistlerde kısa dönemli kozmetik iyileşmeler sağlanabilmektedir. Atrofi oluşma riski en önemli potansiyel yan etkidir. Triamsinolon 2-10 mg/cc konsantrasyonda intralezyonel uygulanabilir. 40 mg/ml dozundaki stok süspansiyon lidokain ve serum fizyolojik ile seyreltilerek 1 ml'lik şırıngalarla 27-30 gauge iğneler kullanılarak enjekte edilir. Enjeksiyon kist içine yapılmalı ve her kist için 0.025-0.1 ml. arasında miktar uygulanmalıdır.

İnsizyon ve drenaj uzun sürede yüksek oranda rekürrensler gösterdiğinden fazla etkili bir yöntem değildir.¹⁸ Özellikle uzun süre devam eden olgularda lezyon alanlarında skuamöz hücreli karsinom gelişme olasılığı cerrahi eksizyon seçeneğini de gündeme getirmektedir. Cerrahi eksizyonlarda lezyon alanının genişliği, lezyonların yerleşim yerleri, defektin kapatılması açısından zorluklar çıkartmaktadır. Akne konglobata lezyonlarının cerrahi eksizyonu sonrası lezyon alanını kapatmak için bazı özel flep yöntemleri dahi geliştirilmiştir.¹⁸ Özellikle perianal bölgedeki eksizyonlar gerek anal stenoz, gerekse uygulama açısından sakıncalar taşımaktadır. Bu nedenlerle eksteriorizasyon olarak isimlendirilen yöntemle başvurmamak sıklıkla gerekebilir.

Bu işlem uygulanmadan önce drenajı sağlamak için anaerob ve aerob bakterilere karşı etkin antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. Cerrahi tedavi öncesi rutin alan temizliği ve jetokain anestezisi yapılmalıdır. Bir prob yardımıyla sinus traktı boyunca ilerletilerek, makas yardımıyla tavan alınabilir. Bu işlem eksteriorizasyon olarak adlandırılmaktadır. Daha sonra abse ve sinüs alanlarının tabanlarına küretaj veya koterizasyon uygulanmalıdır.

Aşırı fibröz doku oluşumu veya çok geniş alanların tutulumu söz konusu ise eksteriorizasyon endike değildir. Bu tip olgularda cerrahi rezeksiyon sonrası sekonder iyileşme veya greft önerilmektedir.^{17,19}

Prognoz

Kronik ve relapslarla seyreden bir hastalıktır. 40–50 yaşlarına kadar devam edebilir. Sikatrisle iyileşir ve kronik sikatrislerin üzerinde malignite gelişme riski vardır.

Postakne sikatrislerin tedavisinde sikatrislerin ağırlığına göre değişen tedavi protokolleri önerilmektedir. Ablatif veya nonablative lazerler, dermabrazyon, kimyasal peeling ile değişik sonuçlar bildirilmektedir. Sikatrislere uygulanan derin insizyon, punch biyopsi eksizyonu, dolgu maddesi veya otolog lipid transferi tam olarak tatmin edici sonuçlar vermektir uzaktır.⁵

Kaynaklar

1. Simpson NB, Cunliffe WJ. Disorders of the Sebaceous Glands. Rook's Textbook of Dermatology'de. Eds. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. 7. Baskı. Oxford, Blackwell Publishing, 2004; 43.49–43.70.
2. Thiobutot DM, Strauss JS. Diseases of the sebaceous glands. 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; 60: 672–687.
3. Zaenglein AL, Thiboutot D. Acne vulgaris. Dermatology'de. Eds. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. London, Mosby, 2003; 38: 531–543.
4. Schwartz RA, Zaba R. Acne Conglobata. <http://www.emedicine.com/derm/topic756.htm>. 2007, April 9.
5. Feldman S, Careccia RE, Barham KL, Hancoy J. Diagnosis and treatment of acne. Am Fam Physician 2004; 69: 2123–2130.
6. Weimann E, Bohles HJ. Acute acne fulminans et conglobata after the end high-dose testosterone therapy for hereditary tall stature. Klin Padiatr 1999; 211: 410–412.
7. Vijay A, Prakash A. Lithium induced hidradenitis suppurativa and acne conglobata. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2004; 70: 307–309.
8. Tan BB, Lear JT, Smith AG. Acne fulminans and erythema nodosum during isotretinoin therapy responding to dapsone. Clin Exp Dermatol 1997; 22: 26–27.
9. ICSI (Institute for Clinical Systems Improvement). Health Care Guideline: Acne Management. Third Edition May 2006. www.icsi.org
10. Sinclair W, Jordaan HF. Acne Guideline 2005 Update. S Afr Med J 2005; 95: 883–892.
11. Katsambas A, Papakonstantinou A. Acne: systemic treatment. Clin Dermatol 2004; 22: 412–418.
12. Leibovitch I, Amital H, Levy Y ve ark. Isotretinoin-induced adult onset Still's disease. Clin Exp Rheumatol 2000; 18: 616–618.
13. Shirakawa M, Uramoto K, Harada FA. Treatment of acne conglobata with infliximab. J Am Acad Dermatol 2006; 55: 344–346.
14. Kobayashi H, Alba S, Tagami H. Successful treatment of dissecting cellulitis and acne conglobata with oral zinc. Br J Dermatol 1999; 141: 1137–1138.
15. Jeong SJ, Lee CW. Acne conglobata: treatment with isotretinoin, colchicine, and cyclosporin as compared with surgical intervention (letter). Clin Exp Dermatol 1996; 21: 462–423.
16. Leyden JJ, Mills OH, Kligman AM. Cryoprobe treatment of acne conglobata. Br J Dermatol 1974; 90: 335.
17. Özpoyraz M. Eksteriorizasyon. Dermatolojik Cerrahi'de. Eds. Bostancı S, Özpoyraz M, Oram Y. Adana, Çukurova Üniversitesi Basımevi, 1998; 136–137.
18. Sarıfakioğlu N, Aslan G, Terzioğlu A, Atas L. A new surgical treatment of acne conglobata (bucket-handle flap). Eur J Plast Surg 2003; 26: 38–41.
19. Jansen T, Romiti R, Plewig R, Altmeyer P. Disfiguring draining sinus tracts in a female acne patient. Pediatr Dermatol 2000; 17: 123–125.

ROZASE VE RİNOFİMA

Özlem Dicle

Rozase yüz bölgesini tutan, klinik spektrumda persistan eritem ve telenjiektaziden fimalara kadar uzanan kronik, tekrarlayıcı inflamatuvar bir dermatozdur. Tam olarak anlaşılammakla beraber etyoloji olasılıkla genetik predispozisyon ve çevresel faktörleri içerecek şekilde multifaktöryeldir. Tedavide kullanılan çok sayıda lokal ve sistemik ajan bulgu ve belirtileri azaltmaya yönelik olup kür sağlamamaktadır.¹⁻⁴

Hastalığı tetikleyen faktörlerden korunma önlemlerinden başlayan tedavi yöntemleri çok sayıda lokal ve sistemik ajanı ve rinofimadaki hipertrofik yumuşak dokunun cerrahi tedavisini içermektedir. Tedavi seçimi hastalığın alt tiplerine ve şiddetine göre düzenlenmelidir.

Epizodik Eritem

Ani kızarma, pembeleşme veya epizodik eritem rozasenin en erken bulguları arasında yer alır. Kızarma ve pembeleşmeyi kontrol altına almak için en iyi yaklaşım atakları tetikleyen nonspesifik fizyolojik ve çevresel uyarıların hastaya öğretilmesi ve bunlardan kaçınılmanın sağlanmasıdır. En sık karşılaşılan tetikleyici faktörler; alkol kullanımı, baharatlı gıdalar, güneş ışınları, sıcak ve soğuk hava, rüzgar, sıcak içecekler, emosyonel stres, bazı ilaçların kullanımı, menapoz ve iritasyon yapıcı lokal uygulamalardır. Ancak nedenler hastalar arasında farklılık gösterebilir, gün içerisinde nelerin kızarıklığı tetiklediği hastalar tarafından gözlenmelidir.^{1,2} Güneş ışınlarından korunma ve güneş koruyucu kullanımı her hastaya önerilmelidir. Fiziksel güneş koruyucular (titanyum dioksit, çinko oksit) daha iyi tolere edilmektedir. Gerek kozmetikler gerek güneş koruyucular mümkün olduğunca koruyucu silikon içermelidir.²

Epizodik eritemi azaltmaya yönelik ilaç tedavileri ise her zaman başarılı olmamaktadır. Bu amaçla clonidine ve nadolol denenmiştir. Rozase ile birlikte görülen kızarma ataklarını kontrol altında tutan uzun süreli etkin bir ilaç tedavisi bulunmamaktadır.¹⁻⁴

Eritematotelenjiektatik ve Papülopüstüler Rozase

Rozase progresif bir hastalık olmakla beraber tüm hastalar ileri evrelere geçmemektedir. Tedavide alınan erken önlemler ileri evrelere geçişi azaltmaktadır. Rozase hastaları için çok sayıda sistemik ve lokal tedavi ajanı bulunmaktadır.

Sistemik Tedaviler

Oral antibiotikler rozasede güvenli ve etkin tedavi ajanları olarak kabul edilmektedirler. Etkilerini antimikrobialden çok antiinflamatuvar özellikleriyle göstermektedirler. Rozasede en çok kullanılan antibiotik tetrasiklinlerdir. Hızla papül ve püstül sayısını azaltmaktadır. Hastalığı kontrol altına alıncaya kadar yüksek dozlarda, daha sonra düşük dozlarda uzun süreyle kullanılmaktadırlar. Tedavi başarısızlığı genellikle ilacın gastrointestinal yan etkileri ve bunların hasta tarafından tolere edilememesine bağlıdır. Tetrasiklin dışında doksisisiklin, minosiklin

ve klaritromisin de kullanılabilir.¹⁻⁴ Çalışmalara bakıldığında ise çok sık kullanılmasına rağmen tetrasiklini plasebo ile karşılaştıran sadece 3 güvenilir çalışma bulunmuş ve bu çalışmalarda hekim değerlendirmesine göre ilaç etkili bulunmuştur.⁵ Son yıllarda bakteri direnci gelişmeden antiinflamatuvar etki sağlamak için düşük doz (40 mg/gün) doksisiklin FDA onayı almış ve kullanıma sunulmuştur.⁶

Oral metronidazol tetrasikline cevap vermeyen hastalarda alternatif bir tedavidir. 400 mg/gün dozunda 20 güne kadar kullanılabilir. Bu doz ve sürede yan etkiler oldukça az görülür.^{1,3} H.pylori pozitif hastalarda üçlü tedavi ile H. pylori eradikasyonu hem eritrozisi azaltmakta hem de papülopüstüler lezyonlara da etkili olmaktadır.³ İzotretinoin ise şiddetli seyreden ve dirençli olgularda iyi bir seçenektir. Genellikle 0,5-1,0 mg/kg dozları arasında önerilir. Papül ve püstüllerde belirgin düzelme sağlar. Eritemi de azalttığı bildirilmektedir. Yan etkilerinin sıklığı nedeniyle kullanımı sınırlanabilmektedir.¹⁻⁴

Topikal Tedaviler

Metronidazol % 1 krem ve % 0.75 jel formu ile rozase tedavisinde en çok kullanılan topikal üründür. 8-12 haftalık kullanımda inflamatuvar lezyonları ve eritemi azaltmaktadır. Klindamisin fosfat, tretinoin, permetrin, sodyum sulfasetamid ve azeleik asit topikal alternatif ajanlardır. Azeleik asit % 20 krem ve % 15 jel formlarıyla kullanılmaktadır.¹⁻⁴ Akne tedavisinde onaylı % 5 dapson jel rozase hastalarında da denenmektedir.⁶ Topikal terapilerde yine çalışmalara bakıldığında tıpkı sistemik tedavilerde olduğu gibi ilaçların etkinlik ve güvenilirliklerini değerlendiren çalışmaların çoğunun yetersiz olduğu ve sadece metronidazol ve azeleik asit kremlerinin etkin olduğuna dair kanıtlar olduğu görülmüştür.⁵

Eritrozis tedavisi için ayrıca Hamamelis, ginkgo biloba ve aesculus, chrysanthellum indicum, camellia sinensis gibi bitkisel kremler de yüzdeki genişlemiş kapillerlerin mekanik direncini arttırdıkları için kullanılmaktadırlar.^{7,8}

Telenjektazi

İlaç tedavileri ve tetikleyici faktörlerden korunma gelişmiş telenjektazilerin tedavisinde etkin değildir. Üstelik tedavi alan hastalarda eritem azalacağından telenjektaziler daha belirgin hale gelebilir. Genişlemiş damar yapıları ince ve az sayıda ise elektrokoter uygulanabilir. Bu konuda en etkin tedavi yöntemi ise lazer uygulamalarıdır.^{1,9}

Rinofima

Rinofima medikal ve cerrahi yöntemlerle tedavi edilebilir. Tedavi seçimine minimal kalınlaşmadan masif tümoral oluşuma kadar hastalığın progresyonuna bakılarak karar verilir. Minimal deri kalınlaşması olup nazal deformite oluşmamış hastalar yani erken evre rinofimalar medikal tedaviden fayda görebilir. Hasta öncelikle bu bölgenin temiz tutulması, enfeksiyondan korunması yönünde bilgilendirilir. Sekonder enfeksiyonlar için antibiyotik, sikatris oluşumlarını engellemek için topikal steroid kullanılabilir ancak lokal steroidler uzun süreli kullanılmamalıdır. Ek olarak izotretinoin tedavisi sebace bez aktivitesini baskılayarak belirgin ölçüde sebum miktarını azaltır. Medikal tedavi olsun ya da olmasın yerleşmiş olgularda tam bir başarı beklenmemelidir. Bu evredeki rozase hastalarında medikal tedavi sınırlı yarar sağladığından cerrahi yöntemler daha ön plana çıkmaktadır. Cerrahi tedavilerde amaç burunu sikatris dokusunu azaltarak normal konturlara getirebilmektir. Cerrahi yöntemler kabaca iki ana gruptur. İlki küçük lezyonlarda primer kapanma büyük lezyonlarda graftle kapama uygulayarak komplet eksizyondur. İkinci grup ise, geri kalan glandüler epitelin reepitelizasyonunun beklendiği inkomplet eksizyon yöntemidir. Inkomplet eksizyonla daha iyi kozmetik sonuçlar alındığından bugün rinofima hastalarında bu yöntem daha çok tercih edilmektedir. Inkomplet eksizyon yöntemleri içerisinde; kriyocerrahi, dermabrazyon

elektrocerrahi, eksizyon ve lazer cerrahisi yer almaktadır. Bu yöntemler arasında dermabrazyon sıklıkla cerrahi bir başka prosedüre adjuvan olarak kullanılmaktadır. Elektrokoter uygulamalarında sığağa bağlı kıkırdak doku hasarı eksizyonda ise hemostazın sağlanması en belirgin sorunlardır.¹

Rinofima tedavisinde argon ve CO2 lazerleri başarıyla kullanılmaktadır. Nd:YAG ve Er:YAG lazer sistemleriyle de CO2 lazerle elde edilene benzer iyi kozmetik sonuçlara ulaşılabilmektedir.^{1,9}

Oküler Rozase

Oküler rozasede geleneksel tedavi ılık kompreslerin oral tetrasiklin veya doksisisiklinle kombinasyonudur. Göz kapağı kenarına günde iki kez uygulanan % 0,75 metronidazol jel yapılan çalışmalarda etkili bulunmuştur. Uzun süreli tedavi gereksinimi olan oküler rozase hastalarında lokal bir tedavi olarak metronidazol jel önerilebilir.¹⁻⁴

Kaynaklar

1. Gupta AK, Chaudhry MM. Rosacea and its management: an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 273-285.
2. Pelle MT, Grawford GH, James WD. Rosacea: II. Therapy. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 499-512.
3. Rebora A. The management of rosacea. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 489-496.
4. Buechner SA. Rosacea: an update. *Dermatology* 2005; 210: 100-108.
5. van Zuuren EJ, Gupta AK, Gover MD, Graber M, Hollis S. Systematic review of rosacea treatments. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 107-115.
6. Melville N. Rosacea: new treatment options. *Dermatology Times* 2006; 27: 1-2.
7. Wu J. Herbal therapy for rosacea. *Dermatology/Times* 2006; November: 50.
8. Rigopoulos D, Kalogeromitros D, Gregoriou S ve ark. Randomized placebo-controlled trial of a flavonoid-rich plant extract-based cream in the treatment of rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 564-568.
9. Laube S, Lanigan W. Laser treatment of rosacea. *J Cosmet Dermatol* 2002; 1: 188-195.

AKNE TEDAVİSİNDE KARŞILAŞILAN ZORLUKLAR VE KOMPLİKASYONLAR

Pelin Koçyiğit Müştak

Akne tedavisinde bir çok başarılı tedavi alternatifi mevcut olmakla birlikte tedavi süresinin uzun olması, tedavi sırasında karşılaşılan bir takım yan etkilerin tolere edilememesi ve farklı nedenlerle tedavi ajanlarına yanıtızlık olması nedeniyle tedavi zorlaşmaktadır. Akne tedavisinde başarıyı belirleyen en önemli faktörler doğru tedavi ajanının seçilmesi, tedavi sırasında karşılaşılabilecek sorunların bilinmesi ve hastanın tedaviye uyumudur (Tablo 1). Bu faktörler göz önüne alındığında, hastalığın evresine uygun tedavi planı yapıldıktan sonra hastanın tedaviye uyumunu maksimum düzeye çıkaracak yaklaşımlarla hastanın takibi ve karşılaşılabilecek sorunların doğru yaklaşımlarla çözülmesi başarı oranının maksimum düzeye çıkmasını sağlayacaktır.

Tablo 1. Akne Tedavisinde Başarıyı Etkileyen Faktörler

Hekimle ilişkili faktörler	<ul style="list-style-type: none"> • Evreleme ve tedavi seçiminin yanlış yapılması • Yeterli ve düzenli takip yapılmaması
Hastayla ilişkili faktörler	<ul style="list-style-type: none"> • Tedaviye istekli olmama • Tedavi uyumsuzluğu • Gerçekçi olmayan beklentiler
Tedaviyle ilişkili faktörler	<ul style="list-style-type: none"> • Tedavi süresinin uzun olması • İlaçlara ait yan etkiler • Tedavi maliyeti

Evreleme ve Tedavi Seçiminin Yapılması

Akne tedavi ajanlarının her biri farklı mekanizmalarla etkinlik gösterdiğinden ve her hastada aknenin evresi ve şiddeti farklı olduğundan öncelikle hastalığın evresine uygun tedavi ajanları belirlenmelidir (Tablo 2).¹

Tablo 2. Klasik Tedavilerin Akne Patogenezi Üzerine Etkileri

	Sebum	Komedon	P. acnes	İnflamasyon
Topikal tretinoin	+	+++	++	++
Topikal antibiyotik	-	-	++	++
Benzoil peroksit	-	+	++	++
İzotretinoin	++	+++	+++	+++
Sistemik antibiyotik	-	-	+++	+++
Antiandrojenler	++	-	+	++

Günümüzde akne tedavisinde kabul gören yaklaşım, hastanın ve hastalığın özellikleri göz önüne alınarak mümkün olduğu kadar agresif tedavilerin düzenlenmesidir. Bu sayede toplam tedavi süresi kısalmış, tedavinin erken döneminde de belli oranda yanıt alınır ve bu da hastanın tedaviye uyumunu artırır. Bu amaçla hastalığın evresine ve hastanın özelliklerine uygun kombine tedaviler düzenlenmelidir.^{2,3}

Hafif şiddetli akne tedavisinin temeli topikal tretinoindir. Ancak mutlaka topikal antibiyotik veya benzoil peroksitle kombine edilmelidir. Yapılan çalışmalarda topikal tedavilerin kombinasyonunun tek başlarına kullanımına göre çok daha iyi sonuçlar sağladığı kanıtlanmıştır. Topikal tretinoin, diğer topikal tedavilerin penetrasyonunu artırıcı etkisi nedeniyle kombinasyonlarda ek avantaj sağlamaktadır. Topikal tedavilerin kombine kullanımının irritasyon yarattığı kişilerde monoterapiye geçmek yerine ilaçların konsantrasyonlarının ve kullanım sıklıklarının azaltılması yönüne gidilmelidir.^{1,4} Topikal tedavilerle yanıt alınamayan olgularda ve orta şiddetli akne önerilen yöntem topikal kombinasyonlara sistemik antibiyotik eklenmesidir. Sistemik antibiyotiklerle kombinasyonu en çok tercih edilen ajan antiinflamatuvar ve antibakteriyel özellikleri olan ve antibiyotik rezistans riskini azaltan benzoil peroksittir.⁵ Yanıt alınamayan olgularda sistemik retinoid tedavisine geçilmelidir. Şiddetli akne tedavisinde ise eğer kontraendikasyon yoksa birinci basamak tedavi izotretinoindir. Hormonal patolojinin eşlik ettiği olgularda klasik tedavilere yanıtızlık olacağından antiandrojen tedaviler eklenmelidir.^{6,7} Hangi evre olursa olsun akne tedavisi tamamlandıktan sonra rekürrensi önlemek için mutlaka topikal tretinoin ve/veya benzoil peroksitle idame tedavisi yapılmalıdır.

Topikal Tedavilerin Yan Etkileri ve Öneriler

Akne tedavisinde kullanılan topikal tedaviler sürekli geliştirilmekte ve yan etki profilleri en aza indirilmeye çalışılmaktadır. Ancak buna rağmen kullanılan hemen her ajanla ilgili az ya da çok bir takım istenilmeyen etkiler görülmektedir (Tablo 3). Topikal uygulanan benzoil peroksit, retinoid, azeleik asit gibi ajanların en önemli yan etkileri özellikle tedavinin başlangıç döneminde oluşturdukları irritasyondur. Topikal retinoidler stratum korneumu incelterek ultraviyole duyarlılığını da artırır. Benzoil peroksit ve klindamisin ayrıca saç ve giysilerde boyanmaya neden olur. Her ne kadar bu yan etkiler doğru uygulama ve düzenli takiple minimum düzeyde tutulabilse de hastaların bu yan etkileri anlayabilme ve bunlarla başa çıkabilme düzeyleri umulduğu gibi olmamaktadır. Bu nedenle olası yan etkilerin ve bunların çözümlerinin tedavi öncesi hastaya anlatılması, hastanın bu yan etkilerle karşılaştığında ümitsizliğe kapılması, tedaviye güvenini yitirmesi ve hatta tedaviyi bırakması gibi riskleri minimuma indirir.^{3,8,9}

Tablo 3. Topikal Akne Tedavilerinin Yan Etkileri

İlaç	Kullanım sıklığı	Yan etki
Benzoil peroksit	1-2/gün	Eritem, deskuamasyon, iritan dermatit, kuruluk Saç ve giysilerde boyanma
Azeleik asit	2/gün	Eritem, deskuamasyon, yanma hissi, nadiren hipopigmentasyon
Adapalen	1/gün veya gūnaşırı	Tretinoine benzer ancak daha hafif
Tretinoin	1/gün veya gūnaşırı	Kuruluk, deskuamasyon, eritem, yanma, irritasyon, kaşıntı, Aknede alevlenme, fotosensitivite
Tazaroten	1/gün veya gūnaşırı	Tretinoine benzer ancak daha şiddetli
Tretinoin mikrosfer	1/gün veya gūnaşırı	Tretinoine benzer ancak çok daha az yan etki
Klindamisin	2/gün	Lokal irritasyon Kıyafetlerde boyanma
Eritromisin	2/gün	Lokal irritasyon Kıyafetlerde boyanma

Topikal Tedavilerde Oluşacak İrritasyonun En Az Düzeyde Yaşanması İçin Önerilenler

Hastanın deri özellikleri göz önüne alınarak uygun formülasyon seçilmeli. Kuru veya hassas ciltler için krem ve losyonlar, yağlı ciltler için jeller tercih edilmelidir. Retinoidlerin krem, jel ve losyon formları vardır. Son çıkan 'tretinoin mikrosfer' aktif retinoid polimer mikrosferler içinde taşınmakta ve yavaş bir şekilde salınmaktadır. Bu nedenle diğer topikal tretinoin preparatlarına göre çok daha az irritasyon oluşturmaktadır.

Tedavinin başında irritasyon riski en az olan ajanlar kullanılmalı, derinin zamanla daha iyi tolere eder hale gelmesiyle birlikte diğer topikal tedavilere geçilmelidir. Örneğin topikal retinoid kullanılacak hastalarda irritasyon riski çok daha az olan ve çok daha rahat tolere edilebilen adapalen birinci basamakta seçilebilir. %0.1 adapalen jelin etkinliği %0.025 tretinoine göre daha fazla, %0.1 tretinoin mikrosfere ise eşittir. Yine başlangıçta tretinoinin krem bazlı formülasyonları tercih edilebilir.

Uygulanan topikal tedavilerde irritasyon genellikle doza bağlıdır. Bu nedenle başlangıçta mutlaka çok az miktarda ilaçla uygulamaya başlanmalıdır. Hatta bazı otörler önce belli alanda az miktarda ilaçla test uygulaması yapılmasını önermektedirler.

Topikal tedavilerin sıklıkla uygulananın aksine yeni temizlenmiş deriye uygulanmaları gerekli değildir. Aksine bir çok topikal tedavinin, özellikle retinoidlerin, irritasyon etkisi yeni yıkanmış deride daha fazla olmaktadır. Bu nedenle bu tedavilerin akşam iş veya okul dönüşü yıkama yapmadan deri yüzeyi yeterli miktarda sebümle kaplıyken uygulanmaları tercih edilmelidir.

Topikal tedavi planı içerisinde irritasyonu azaltacak yumuşak temizleyiciler ve nemlendiriciler gibi tamamlayıcı tedaviler dahil edilmelidir. Kullanılacak temizleyiciler yağsız olmalı, içeriğinde nemlendirici bulunanlar ve pH 4.5–6.5 arası olanlar tercih edilmelidir. Nemlendiriciler humektan ve emolyentler içermeli, tercihen jel veya solüsyon bazında olmalıdır. Akneli ciltlerde kullanılacak tüm ürünlerde koku maddesi veya duyarlandırıcı özellikte paraben gibi katkı maddelerinin bulunmamasına dikkat edilmelidir.

Tedaviye Dirençli Aknede Yaklaşım

Uygun tedavi seçimi yapılması ve tüm tedavi seçenekleri denenmesine rağmen olguların yaklaşık %10–15'inde istenen yanıt alınamaz. Bu tür olgularda öncelikle hastanın tedaviye uyumunda sorun olup olmadığı araştırılmalıdır. Eğer doğru ve yeterli şekilde tedavi uygulanmış ancak yeterli yanıt elde edilememişse hastada endokrinolojik bir hastalık varlığı, ilaç kullanımı, ilaç absorpsiyonunu engelleyecek bir patoloji varlığı gibi durumlar akla gelmelidir. Genetik faktörlerin de tedavi rezistansında rolü olduğu unutulmamalıdır.⁸

Antibiyotik Tedavisine Yanıtsızlık

Antibiyotik Direnci

Antibiyotik tedavisine yanıtsızlığın en önemli nedeni antibiyotik direncidir. Antibiyotik direnci gösteren *Propionibacterium acnes* suşları ilk olarak 1970'li yıllarda tanımlanmış ve antibiyotik direnç prevelansı yaklaşık 20 yıl içinde önemli artış göstermiştir. Direncin en fazla olduğu antibiyotik eritromisin olup bunu klindamisin takip etmektedir. Antibiyotiklerin uzun süreli, düzensiz ve tek başlarına kullanılmaları direnç gelişiminin en önemli sebepleridir. Özellikle topikal antibiyotiklerin sistemik antibiyotik kullanımına eklenmesiyle antibiyotik direnç oranlarında belirgin artış olmuştur. Antibiyotikler uzun yıllar boyunca akne tedavisinin birinci basamağında yer almış olmalarına rağmen direnç nedeniyle artık ilk basamakta değildirler. Son yıllarda yapılan çalışmalarda tespit edilen antibiyotik direnç oranları Tablo 4'te verilmiştir.^{10–12}

Tablo 4. Antibiyotik Direnç Oranları

	2000	2004	2006
Eritromisin	%58.8	%50.5	%49.8
Klindamisin	%44.1	%37.6	%40.1
Tetrasiklin	%3.9	%2.2	%1.8

Antibiyotik direncinin önlenmesi için dikkat edilecek kurallar

- Antibiyotikler sadece gerekli durumlarda kullanılmalı ve tedavi süresi mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır.
- Altı-sekiz haftalık tedaviden sonra yanıt yoksa tedavi kesilmelidir.
- Yanıt alınan olgularda inflamasyon kontrol altına alındıktan sonra sistemik antibiyotik tedavisi kesilip, topikal antibiyotikle kombine edilen tretinoin veya benzoil peroksitle tedaviye devam edilmelidir.
- Topikal veya sistemik antibiyotikler mutlaka benzoil peroksitle kombine edilmelidir.
- Gereksiz antibiyotik değişikliklerinden kaçınılmalıdır.
- Herhangi bir antibiyotikle yanıt alınan olgularda nüks durumunda tekrar aynı antibiyotik kullanılmalıdır.
- Hem topikal, hem sistemik antibiyotik bir arada kullanılacaksa aynı tür antibiyotikler seçilmelidir.
- Hastanın tedaviye uyumunun üst düzeyde olması sağlanmalıdır.

Her ne kadar uygulanan bu yöntemlerle antibiyotik direnç oranları düşüş gösterse de, bu düşüş henüz akne tedavi başarısında klinik olarak somut artış sağlayacak düzeyde değildir.

Antibiyotik Seçimi

Etkinlik oranları göz önüne alındığında sistemik antibiyotik kullanımı için ilk seçilecek tedavi tetrasiklin veya doksisisiklidir. Minosiklin diğer tetrasiklin grubu antibiyotiklere göre çok daha hızlı yanıt oluşturmakla birlikte, kullanımı ciddi yan etki riski nedeniyle tercih edilmemektedir. Eritromisin, tetrasiklinlerle eşit düzeyde yanıt oluşturmaktadır ancak bakteriyel direnç oranı oldukça yüksek olduğundan kullanımı sadece gebeler ve 12 yaş altı çocuklarla sınırlı tutulmalıdır. Klindamisin etkin bir tedavi olmakla birlikte psododembranöz enterokolit gelişim riski ve bakteriyel rezistans nedeniyle birinci basamak tedavi seçeneği değildir. Kotrimaksazol de birinci basamak tedavi seçeneği değildir ancak diğer antibiyotiklere yanıt alınamayan ve Gram (-) folikülit gelişen olgularda tercih edilebilir.¹³⁻¹⁵ Makrolid grubunda yer alan azitromisinle yapılan çalışmalarda az yan etki ve yüksek hasta uyumu ile etkin ve güvenilir bir seçenek olduğu vurgulanmıştır. Diğer antibiyotiklerle yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda da benzer etkinlik düzeyi saptanmıştır. Ancak henüz yeterli sayıda uzun dönem klinik çalışma bulunmamaktadır. Makrolid grubundaki bir diğer yeni antibiyotik olan roksitromisin de akne tedavisinde başarılı bulunmuştur. Roksitromisinin antibakteriyel ve antiinflamatuvar etkisinin yanı sıra androjen duyarlılığının olduğu durumlarda antiandrojenik etki göstermesi bu antibiyotik için ek avantaj oluşturmaktadır. Ancak bu antibiyotikle ilgili yeterli uzun dönem klinik çalışma yoktur.^{6,16,17}

Gram Negatif Folikülit

Uzun süreli topikal veya sistemik antibiyotik tedavisinin bir komplikasyonudur. Tedaviye yanıt vermeyen veya ani alevlenme gösteren olgularda mutlaka akla gelmelidir. Özellikle perioral ve perinazal bölgelerde yoğun püstüllerin gelişmesi tipiktir. Antibiyotik tedavisi sırasında Gram pozitif floranın değişikliğe uğrayarak, Gram negatif bakterilerin baskın hale geçmesi temel mekanizmadır. Başlıca etkenler E. coli, Proteus, Klebsiella ve Pseudomonastır. Gram negatif folikülit gelişen olgularda en iyi yaklaşım mevcut antibiyotik tedavisinin kesilip sistemik izotretinoine geçilmesidir. Trimetoprim ve ampisilin de etkili olabilir.^{5,6,18}

Retinoid Tedavisine Yanıtsızlık

Sistemik izotretinoin akne tedavisinde en etkili tedavi olmakla birlikte bazı olgularda yeterli yanıt alınamayabilir. Bu olgularda öncelikle izotretinoinin yeterli doz ve sürede verilip verilmediği kontrol edilmelidir. Yeterli dozda sistemik retinoidleri kullanmış ancak yanıt alınamamış olgularda çok sayıda makrokomedon varlığı, hormonal anormallikler veya nadir de olsa retinoid absorpsiyon ve metabolizmasında farklılıklar etken olabilir. Makrokomedonlar olan olgularda eksizyon veya koterizasyon uygulamaları tedaviye büyük katkı sağlar. Hiperandrojenizm tespit edilen olgularda retinoid tedavisiyle kombine veya retinoid tedavisi sonrası mutlaka antiandrojenik tedavi verilmelidir.^{6,19,20} Bu faktörlerin dışlandığı olgularda tam bir kür retinoid tedavisi (120–150 mg/kg toplam doza ulaşan) ile yanıt alınamamışsa veya nüks gelişmişse ilk kürden sonra en az 2 ay ara verilerek yeni bir kür uygulanabilir. Tekrarlanan kür uygulamaları başarılı sonuçlar vermekle birlikte yan etki insidansını da artırmaktadır. Tekrarlanan kürler uygulanan hastalarda uzun dönemde güvenlik profili de bilinmemektedir. Bu sorunlar göz önüne alınarak önerilen bir diğer yöntem de uzun süre devamlı mikrodoz retinoid kullanımınıdır. Yapılan çalışmalarda haftada 1–2 kez, 10–20 mg/gün izotretinoin kullanımının lezyon sayısında ve nüks oranında önemli azalma sağladığı görülmüştür.²¹

Hastanın Tedaviye Uyumunun Artırılması

Akne tedavisinin düzenlenip, takip edilmesinin yanı sıra başarıda belki de en önemli rol hastanın tedaviye uyumudur. Bu nedenle tüm tedavi süresince hastanın tedaviye uyumunu artırıcı yöntemler göz önünde tutulmalıdır.^{3,6,8,22}

Hastaya Yaklaşım

Akneli hastaların büyük çoğunluğunu adölesan dönemdeki hastalar oluşturduğundan bu dönemin özellikleri göz önüne alınarak yaklaşımda bulunulmalıdır. Hem ilk muayene hem de kontrollerde hastaya yeterli zaman ayrılmalı, hastanın anlatacakları dikkatle dinlenmeli, hastalığı ve tedavisi hakkında gerekli bilgiler verilmeli ve soruları net bir şekilde cevaplanmalıdır. Konuşma sırasında yargılamalardan kaçınılmalıdır.

Bazı hastalarla görüşme sırasında akne tedavisine aslında çok da hazır olmadıkları düşünülebilir. Bunu anlamak için hastalara 'akne lezyonları sizi ne kadar rahatsız ediyor' diye sorup 1 ile 10 arası skorlamaları istenebilir. Skor 5 ve altında olan hastaların genellikle tedaviye uyumları çok düşük olacağından sikatris gelişebilecek lezyonları yoksa tedavi ertelenebilir.

Tedavi Ajanının Belirlenmesinde Hastaya Seçme Hakkı Tanınmalı

Hastanın lezyonlarının özellikleri, sosyal durumu, günlük aktiviteleri ve istekleri göz önüne alınarak tedavi ajanı seçilmelidir. Tedavi ajanlarının seçiminde hastaya da seçme hakkı tanınmalıdır. Hastanın tedavi planının içine dahil edilmesi hastanın tedaviye uyumunu büyük oranda artırır.

Hızlı Yanıt Elde Edilecek Şekilde Tedavi Planı Yapılması

Aknenin tam olarak tedavisi uzun zaman almakla birlikte bu sürenin mümkün olduğu kadar kısaltılması ve hastanın uyumunun artırılabilmesi açısından hızlı yanıt elde edilecek şekilde kombine tedaviler planlanmalıdır. Özellikle tedavi başlangıcında komedon ekstraksiyonu, intralezyonel steroid uygulaması gibi yöntemlerle erken dönem yanıtının artması sağlanmalıdır.

Yanıt Alınmayan Tedavilerin Hızla Değiştirilmesi

Belli bir süre kullanıldığında gözle görülür yanıt elde edilemeyen tedaviler bir an önce değiştirilmelidir. Teorik olarak doğru ajan olduğu bilirse bile klinik yanıt yeterli bulunmuyorsa veya en azından hastada yeterli memnuniyet oluşturulamadıysa tedavide ısrar edilmemelidir. Yeterli sonuç alınmadığı düşünülen ajanların değiştiriliyor olması hastada optimizm sağlar.

Hastanın Eğitimi

Hastanın hastalığını bilmesi, hastalığı konusunda eğitilmesi ve tedaviyi anlaması hastanın tedavi uyumunu artırır. Konuşarak bilgilendirmenin hasta tarafından anlaşılabilmesi sınırlıdır. Yapılan bir çalışmada doktorun hastaya sözel olarak anlattıklarının ancak %50'sinin hasta tarafından hatırlanabildiği tespit edilmiştir. Bu nedenle hastalara sözel anlatım yanında yazılı materyaller de sunulmasında fayda vardır. Bu yazılı materyallerde aknenin basit patogenezi ve evreye uygun akne tedavi alternatifleri yer almalıdır. Hastaya uygun alternatif seçildikten sonra kullanılacak ajanın özellikleri, uygulama şekli ve olası yan etkilerinin özetlendiği ayrı bir formun verilmesi de uygun olur. Ayrıca akne alevlenmelerine neden olabilecek durumlar (hormonal değişiklikler, ovalama, sürtünme, aşırı temizleme gibi mekanik tahrişler, kortikosteroid, androjenik ajanlar gibi ilaçların kullanımı) hastaya anlatılmalıdır.

Hastaya Psikolojik Destek Sağlanması

Yapılan bir çok çalışmada akneli hastalarda anksiyete, depresyon, sinirlilik, hayal kırıklığı ve vücut algısında bozulma sıklığının oldukça yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgular aknenin şiddetiyle de paralel olarak artış göstermektedir. Gupta ve arkadaşları geniş bir seride yaptıkları çalışmada akneli hastalarda depresyon ve intihar eğilimini %7.2 olarak saptamışlardır. Bilindiği gibi stres ve anksiyete glukokortikoid ve androjen düzeylerini arttırmaktadır. Bu artış akne alevlenmeye ve tedavi yanıtınlığına neden olur. Bu nedenle özellikle akneye bağlı negatif psikolojik etkiler tespit edilen olgularda mutlaka psikolojik değerlendirme yapılmalı ve destek tedavisi verilmelidir. Biofeedback eğitimi, gevşeme teknikleri ve stres azaltma teknikleri gibi yöntemler bu tür negatif etkilerin azaltılmasında fayda sağlamaktadır. Yapılan çalışmalarda psikolojik destek verilip, negatif etkilerin azaltılabildiği hastalarda akne tedavisinin başarısının da belirgin düzeyde arttığı görülmüştür.

Kaynaklar

1. Layton AM. A review on the treatment of acne vulgaris. *Int J Clin Pract* 2006; 60:64-72.
2. Zaenglein LA, Thiboutot DM. Expert committee recommendations for acne management. *Pediatrics* 2006; 118: 1188-1199.
3. Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ ve ark. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 651-663.
4. Russell JJ. Topical therapy for acne. *Am Fam Physician* 2000; 61: 357-365.
5. Dreno B, Bettoli V, Ochsendorf F ve ark. European recommendations on the use of oral antibiotics for acne. *Eur J Dermatol* 2004; 14: 391-399.
6. Zoubulis CC, Piquero-Martín J. Update and future of systemic acne treatment. *Dermatology* 2003; 206: 37-53.
7. Kunyetz RA. A review of systemic retinoid therapy for acne and related conditions. *Skin Therapy Lett* 2004; 9: 1-4
8. Baldwin HE. Tricks for improving compliance with acne therapy. *Dermatol Therapy* 2006; 19: 224-236.
9. Toombs EL. Cosmetics in the treatment of acne vulgaris. *Dermatol Clin* 2005; 23: 575-581.
10. Coates P, Vyakman S, Eady EA ve ark. Prevalence of antibiotic-resistant propionibacteria on the skin of acne patients: 10 year surveillance data and snapshot distribution study. *Br J Dermatol* 2002; 146: 840-848.
11. Tan AW, Tan H. Acne vulgaris: A review of antibiotic therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 409-18.
12. Bettoli V, Borghi A, Rossi R ve ark. Antibiotic resistance of propionibacteria. *Dermatology* 2006; 212: 206-207.
13. Feldman S, Careccia RE, Barham KL, Hancox J. Diagnosis and treatment of acne. *Am Fam Physician* 2004; 69: 2123-2130.
14. Shapiro LE, Knowles SR, Shear NH. Comparative safety of tetracycline, minocycline and doxycycline. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1224-30
15. Tan HH. Antibacterial therapy for acne: a guide to selection and use of systemic agents. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 307-314.
16. Fernandez AC. Azithromycin for the treatment of acne. *Int J Dermatol* 2000; 39: 45-50.
17. Ferahbaş A, Utaş S, Akyol A ve ark. Clinical evaluation of roxithromycin: a double blind, placebo-controlled and crossover trial in patients with acne vulgaris. *J Dermatol* 2004; 31: 6-9.
18. Coates P, Adams CA, Cunliffe WJ. Does oral isotretinoin prevent propionibacterium acne resistance? *Dermatology* 1997; 195: 4-9.
19. Stefanaki I, Katsambas AD. Approach to difficult to treat acne. *T Klin J Int Med Sci* 2006; 2: 44-47.
20. Goldsmith LA, Bologna JL, Callen JP ve ark. American Academy of Dermatology Consensus Conference on the safe and optimal use of isotretinoin: summary and recommendations. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 900-906.
21. Palmer RA, Sidhu S, Goodwin PG. Microdose isotretinoin. *Br J Dermatol* 2000; 143: 205-206.
22. Katsambas AD. Why and when the treatment of acne fails? What to do? *Dermatology* 1998; 196: 158-161.

FASYAL ÖDEMDE ALGORİTMİK TANI

Mehmet Salih GÜREL

Yüz bölgesindeki ödem ve şişlikler değişik nedenlere bağlı olarak gelişebilir. Fasyal ödem subkutan dokuda ekstrasellüler sıvının artışı sonucu oluşmaktadır. Ancak inflamasyon, infiltrasyon veya bazı maddelerin birikimi ile de klinik olarak fasyal ödeme benzer fasyal şişlikler oluşmaktadır. Bu nedenle burada fasyal şişlik ve fasyal ödem eş anlamlı olarak ele alınacaktır.

Fasyal ödeme yol açan nedenlerin çoğu bir dermatologun analitik yaklaşımı ve deneyimi ile kolaylıkla ortaya konabilir. Bunun için öncelikle ayrıntılı bir dermatolojik anamnez ile ön tanılar belirlenmeli, ardından klinik değerlendirme ve tetkikler ile tanı ve tedavi olanakları ortaya konulmalıdır. Fasyal ödemin şiddeti lokalize veya tek taraflı hafif bir ödem tablosundan tüm yüzü kaplayan şiddetli angioödeme kadar değişebilir. Öncelikle doğru tanı için iyi bir anamnez alınmalıdır. Fasyal ödemin ve şişliğin nasıl geliştiği, ne kadar süredir devam ettiği, varsa kullanılan tedavilerle ilgili bilgiler toplanmaya çalışılmalıdır. Ardından ağrı, kaşıntı, ateş, yanma gibi semptomların varlığı sorulmalıdır. Klinik olarak ödemin lokalizasyonu, unilateral, diffüz, inflamatuvar olup olmadığı, kıvamı, deri renginde değişiklik yapıp yapmadığı gözlenilmelidir.

Fasyal ödeme yol açan hastalıklar nedenlerine göre sınıflandırıldığında infeksiyon hastalıklarından, allerjik hastalıklara, malignitelere kadar uzanan uzun liste ortaya çıkmaktadır (Tablo I).^{1,2} Algoritmalar yardımıyla bir bulgu veya semptom üzerinden bir hastalığın tanısını hızlı şekilde koymak mümkün olabilir. Fasyal ödemlerin klinik tanısında yardımcı olabilecek bir algoritma ile bazı hastalıkları ve nedenleri kolayca dışlamak ve tanıya kolaylıkla ulaşmak mümkün olabilir.³ Ancak algoritmaların her zaman ve her durumda sonuç vermesini de beklememek gerekir. Zira "hastalık yok hasta var" ilkesinin de geçerli olduğu bilinmelidir.

Fasyal Ödem Nedenleri

Erizipel ve Sellülit

Derinin yüzeyel katmanlarının infeksiyonu olan erizipel ve derin katmanlarının infeksiyonu olan sellülit kendini yüksek ateş, titreme, halsizlik, artralji, baş ve vücut ağrıları gibi sistemik semptomlarla gösterir. Erizipel küçük, parlak bir eritemli plakla başlar ve hızla yayılır. Eritemli plak parlak, sert, ödemli, sıcak ve ağrılıdır. Kenarları sağlam deriden hafifçe kalkıktır ve çevresinden keskin bir sınırla ayrılmıştır. Fasyal erizipel, tek taraflı başlar, burun üzeri ve yüzün iki yanına kelebek tarzında yayılır. Burundan kıl koparma, herpes fasyalis, çocuklarda kulak infeksiyonları en sık nedenidir.

Klinik olarak daha şiddetli bir tablo olan sellülit ile erizipel arasında birbirine geçiş olabilir. Hem derin hem de yüzeyel tutulma bir arada görülebilir. Sellülitte çok ağrılı olan lezyon kısa sürede yayılır. Sonunda ileri derecede eritemli, sıcak, infiltrate ve ödemli bir plak oluşur. Lezyonun sınırları belirsizdir ve deriden kabarıklık değildir. Erizipel ve sellülit tablolarında ateş, lezyonda ısı artışı, lökositoz, sedimantasyon artışı ve klinik seyir tanıyı koydurur. Gram boyama, kültür ve antibiyogram sonucuna göre uygun antibiyotik tedavisi verilmelidir.⁴

Tablo 1. Faysal Ödem Nedenleri^{1,2}

İnfeksiyonlar <ul style="list-style-type: none"> • Erizipel-sellülit • Oftalmik zona • Kabakulak • Trişineloz • Dental abse • Lepramatoz lepra Metabolik Nedenler <ul style="list-style-type: none"> • Hipotiroidi-miksödem • Liken skleromiksödem • Nefrotik sendrom • Amiloidoz • Cushing sendromu • Ekzojen steroid alımı Konjenital Nedenler <ul style="list-style-type: none"> • Hemanglom • Sturge-Weber Sendromu • Fasyal hemiatrofi • McCune-Albright sendromu • Apert sendromu • Hurler sendromu • Kistik higroma 	Allerjik Nedenler <ul style="list-style-type: none"> • Angioödem-ürtiker • Allerjik kontakt dermatit • Fotoalerjik kontakt dermatit • Arı ve diğer böcek sokmaları • Güneş yanıkları • İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları Travmatik ve Obstruktif Nedenler <ul style="list-style-type: none"> • Vena kava superior sendromu • Mukosel • Tükürük bezi taşları • Travmatik • Yüzün cerrahi operasyonları Neoplastik Nedenler <ul style="list-style-type: none"> • Parotis tümörü • Angiosarkoma • Kaposi sarkomu • Lenfoma • Ewing sarkomu, rabdomiyosarkom • Miyelom • Kanser metastazları • Submukozal neoplazmalar
Kollajenozlar ve İnflamatuvar Reaktif Hastalıklar	
<ul style="list-style-type: none"> • Dermatomyozit • SLE • Crohn hastalığı • Sarkoidoz (Heerfordt hastalığı) • Melkerson Rosenthal sendromu 	<ul style="list-style-type: none"> • Akne vulgaris • Rozase • Sweet sendromu • Wegener granülomatozu • Nekrobiyotik ksantogranülom

Oftalmik Zona

Trigeminal sinirin (5.sinir) oftalmik dalının innerve ettiği alın, üst göz kapağı, lakrimal bölge ve burun kanadı unilateral olarak tutulur. Göz kapağında gelişen ileri derecede ödem, gözün tamamen kapanmasına yol açabilir. Lezyonların unilateral dağılımı, veziküler özelliği ve şiddetli ağrı tanı koydurur. Tedavide asiklovir 5x800 mg/gün veya valasiklovir 3x1000 mg/gün ve analjezikler kullanılır. Sık aralarla yapılan oftalmolojik muayene ile kornea tutulumu izlenmelidir.⁵

Kabakulak (Viral Parotit)

Baş ağrısı, ateş, halsizlikle karakterize 1-2 günlük bir prodromal dönemden sonra yanakta parotis bezi lojuna uyan bölgede şişlik, ağrı, hassasiyet ortaya çıkar. Şişlik giderek belirginleşir. Kulak kepçesi yukarı-dışa itilir, angulus mandibula silikleşir. Olguların %25'inde tek taraflı kalan şişlik 2-3 gün içinde diğer tarafta da ortaya çıkar. Deride eritem, ısı artışı gibi inflamasyonun kardinal belirtileri yoktur. Ağrı, şişlik nedeniyle çiğneme ve konuşma güçlüğü olur. Bir hafta içerisinde tablo geriler. Tanı çocuklarda kolaylıkla klinik özelliklerle konulabilir ve komplikasyonsuz olgularda semptomatik tedavi yeterli olur.

Trişineloz

İyi pişmemiş domuz etinden insana geçen bir parazitozdur. Çiğ köfte yenmesine bağlı olarak 2004 baharında İzmir'de bir salgın yaşanmıştır. Miyalji, halsizlik, artralji, eklem ağrıları, ateş, gövde ve ekstremitelerde ödem, karın ağrısı, kusma bulantı, subkonjunktival kanama, eritemli veya purpurik maküllerle seyreder. Olguların % 63'ünde periorbital ve/veya fasyal ödem izlenir. Eozinofili % 88 oranında saptanır, CK, LDH, karaciğer transaminazları yükselir. Mebendazol ile tedavi edilir.⁶

Diş Absesi

Diş pulpasının infekte olması sonucu zonklayıcı ağrı, yemek yeme ve çiğneme sırasında ağrının artışı ve diş etlerinde lokal şişlik ortaya çıkar. Ayrıca LAP, ateş ve abse ilerledikçe yüzde asimetrik şişlik görülür. Tedavide uygun antibiyotik seçimi ve endodontik tedavi gerekir.

Lepra

Lepromatöz lepra veya borderlayn lepromatöz leprada duyu kaybı, lepromlar ve maküller yanında ortaya çıkarken zamanla yüzde infiltrasyon sonucu deri sulkusları derinleşir, kulak memeleri irileşir, burun kökü çöker, aslan yüzü oluşur (Aslan yüzü). Yüzde ve kaşlarda kıl kayıpları olur. Tanı, klinik bulgular yanında smear ve histopatolojik incelemede etkenin gösterilmesi ile konulur. Dapson, rifampisin ve klofazinamid kombinasyonu ile tedavi edilir.⁷

Angioödem ve Ürtiker

Akut ürtiker, angioödem, geç basınç ürtikeri, herediter angioödem, arı ve böcek sokmalarında ve ürtikeryal vaskülitte allerjik veya nonallerjik mekanizmalara bağlı olarak yüzün tamamında veya bir kısmında ödem ortaya çıkabilir. Angioödemde eritem olmaksızın gözkapakları ve dudaklarda sert şiddetli şişlikler oluşabilir. Akut ürtikerde kızaran, kabaran, kaşınan ve kaybolan (4K belirtisi) lezyonlar tanıyı kolaylıkla koydururken diğer tablolar için biyopsi yapılması ve serumda Cl esteraz inhibitör aktivitesinin araştırılması, arı ve böcek sokması açısından inceleme ve klinik gözlem gerekebilir.

Kontakt Dermatitler

Daha önceden duyarlanma meydana gelmiş antijenlerle karşılaşma sonucunda oluşan allerjik kontakt dermatitler yüzde sıklıkla ortaya çıkarlar. Yüz bölgesinin dışarıya açık olması ve ellerle allerjenlerin kolaylıkla yüze taşınabilmesi kolaylaştırıcı etkenlerdir. Akut dönemde eritem ödem, vezikül, sızıntı ve krut tabloya hakimken subakut ve kronik fazda daha çok deskuamasyon ve likenifikasyon görülür. Yüzde özellikle göz kapaklarında sınırları belirsiz eritem, ödem ve sızıntıya yol açan veziküllerle karakterizedir. Kaşıntı ile birlikte yanma ve ağrı-gerginlik hissedilebilir.

Fotoallerjik dermatit tablosunda allerjene duyarlanma yanında UV ışınları ile fotoaktivasyon gerekir. Pek çok ilaç, kozmetik ürünler, sabunlar ve temizleyiciler fotoduyarlandırıcı olabilir. Bu reaksiyonlar, güneş yanığı olduğu kadar, allerjik kontakt dermatiti de taklit eder. Sadece güneş gören alanlarda, keskin sınırlı eritemli papül ve veziküller mevcuttur. Çenenin altındaki kısımda ve kulak arkasında bulunmaması karakteristiktir. Gerek allerjik gerekse fotoallerjik kontakt dermatitlerde dikkatli anamnez ve yama veya ışık yama testleri ile sorumlu etken ortaya konulmalıdır. Tedavi sorumlu etkenden kaçınmak ve ayrıca güneş koruyucu kullanımını gerektirir.⁸

Güneş Yanığı ve Fotokontakt Dermatit

Güneş gören alanlarda UVB ışınlarıyla oluşan güneş yanığı klinik olarak termal yanık tablosuyla benzerlik gösterir. Güneşe maruz kaldıktan sonraki 4–6 saat içinde başlayan reaksiyon, 12–24 saatte maksimuma varır ve 72 saatte sonlanır. Tetrasiklin veya psoralen gibi bir ilacın alınmasından sonra ortaya çıkan fototoksik reaksiyon ise yalnızca ışık gören yerlerde meydana gelir. Yüzde yoğun eritem, ödemli şişlik ve sıcaklık duygusu oluşur. Kaşıntı azdır, şiddetli yanma–ağrı gelişir. Reaksiyon çok şiddetliyse büller ortaya çıkar. Kontakt dermatit gibi tedavi edilir. Başlangıçta ıslak uygulamalar ve topikal steroidlerden yararlanılır. Şiddetli formlarda sistemik kortikosteroid ve nonsteroid antiinflatuar (indometazin, aspirin) ilaçlardan yararlanılır.

İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

İlaçlara bağlı kutanöz reaksiyonlar makülopapüler ekzantemden, eritrodermi, Stevens–Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolize kadar değişebilen tablolara neden olabilir. Yüz ve diğer akrak bölgelerde belirgin ödem DRESS sendromu için patognomoniktir. Ateş ve eozinofilinin görüldüğü bu tabloda erüpsiyon yüz, göğüs ön yüzü ve üst ekstremiteden başlar ve sefalokaudal doğrultuda yaygınlaşır. Antiepileptikler, allopurinol, sülfonamidler, dapson, azatioprin alımından 2–6 hafta sonra ortaya çıkar.⁹

Hipotiroidi–Miksödem

Hipotiroidizmde deri sertleşmiş, soğuk, kuru ve soluk olarak hissedilir. Sebum sekresyonu azalmıştır. Yüz uzaktan bakıldığında şiş ve ödemli gibi görülür. Yüzde diffüz şişlik durumunda TSH ve tiroid hormon düzeyleri araştırılmalıdır.

Liken Skleromiksödem

Liken skleromiksödem, likenoid papüller ve derinin diffüz infiltrasyonu ile karakterize, çok seyrek görülen bir deri müsinoz formudur. Gövdede ve ekstremitelerde deri renginde, düzgün yüzeyli, kubbe şeklinde likenoid papüller simetrik olarak yerleşir. Dermal kollajen yapımının artışına bağlı olarak deride diffüz kalınlaşma ve endürasyon (odunumsu skleroz) ve buna bağlı hareket kısıtlılığı oluşabilir. Alın infiltrasyonun en yoğun olduğu bölgelerin başında yer alır. Burun kökünde dikey şişlikler ortaya çıkabilir. Yüzde diffüz infiltrasyon sonucu sertleşme, deri çizgilerinde belirginleşme ve perioral oluklanmalar nedeniyle aslan yüzü görünümü ortaya çıkabilir. Histopatolojik inceleme ile dermal müsün birikiminin gösterilmesi ile tanı konulur. Olgularda (%83.2) serumda hafif zincir IgG α saptanır.¹⁰

Nefrotik Sendrom

Böbreklerden protein kaybına bağlı olarak hipoalbuminemi, ödem, hiperlipidemi, lipidüri ve hiperkoagulabilite ile karakterize bu tabloda ödem tüm vücutta, özellikle alt ekstremitede oldukça belirgindir. Yüzde periorbital bifussur tarzında ödem gelişmesi tipiktir.

Cushing Sendromu

Endojen ya da ekzojen kaynaklı kortikosteroid fazlalığında yüzde, yanaklarda telenjektazi ve kırmızılık ile birlikte ay dede yüzü oluşur. Böyle durumlarda hastada adrenal hormon düzeyleri araştırılmalı ve steroid kullanıp kullanmadığı belirlenmelidir.

Sistemik Lupus Eritematozus

Sistemik lupus eritematozus olgularının %70'inde deri bulguları görülür. Yüzde kelebek tarzındaki eritem burun

üstü ve yanaklarda ortaya çıkar. Buna ödem ve şişlik eşlik edebilir. Hastalık kronikleştikçe eritem ve ödem yerini atrofi ve telenjiyektaziye bırakır. Fotosensitivite geliştiğinde yüzde akut ödem ve şişlik ortaya çıkabilir. Klinik muayene, biyopsi ve serolojik testlerle tanı konulur.

Dermatomiyozit

Kaslarda inflamasyon ve dejenerasyon, deride eritem, ödem, telenjiyektaziler ve pigmentasyonla karakterize deri, kas ve kan damarlarını tutan bir hastalıktır. Yüzde, özellikle göz kapakları yanak, alın ve şakaklarda mor-kırmızı eritem, periorbital bölge ve alında ödem sık olarak görülür. Göz kapakları ilk önce etkilenen bölge olup şiş, ödemlidir. Periorbital bölge eritemli koyu menekşe mor görünümündedir (heliotrop). Klinik tipik bulgular, EMG, CPK gibi kas enzimlerinde yükselme olup, antinükleer antikorlar araştırılmalıdır.

Melkerson Rosenthal Sendromu

Keilitis granülomatoza (makrokeilit), fasyal paralizi, skrotal dilden oluşan bir triaddir. Başlangıçta sendromdaki tüm bulgular bulunmayabilir. Dudakların persistan inflamatuvar şişliğinin yanı sıra yanaklarda, göz kapaklarında, alında ve damakta inflamatuvar, ödematöz şişlikler gelişebilmektedir. Zaman zaman alevlenmelerle kronik bir seyir gösterir. Tedavide steroidler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, klofazimin, dapson kullanılabilir.^{1,11}

Sarkoidoz (Heerfordt Hastalığı–Uveoparotid Ateş)

Sarkoidoz bazen sublingual, submandibular ve lakrimal bezlerin de katılmasıyla, parotiste akut, ağrısız, sert şişlik şeklinde kendini gösterir. İridosiklit, tek ya da çift taraflı fasyal paralizi ve hafif bir ateş de olabilir. Histopatolojik inceleme, serum ACE düzeyi, hiperkalsemi, anjerji gelişimi yardımıyla konulur.

Yüzün Persistan Eritem ve Ödemi (Morbihan Hastalığı), Rozase ve Akne

Rozasede şiddeti değişen nonpittig solid ödem gelişebilir. Özellikle alın, glabella ve çenede görülür. Akne vulgariste de inflamatuvar nodülökistik lezyonlar nedeniyle yüzde asimetrik ödem ve şişlikler görülebilir. Bazen izotretinoin kullanımına bağlı olarak yüzde ödem gelişebilir.¹²⁻¹⁴

Sweet Sendromu

Üst ekstremitelerde, eller, boyun yanlarında ve yüzde ağrılı, koyu kırmızı plak ve nodüllerle karakterize lezyonlar ortaya çıkabilir. Sendromun sadece yüzde ve sıklıkla da çenede yerleştiği lokalize formu tanımlanmıştır. Laboratuvar, histopatolojik ve klinik bulgulara dayanılarak hazırlanan tanı kriterlerine göre tanı konulur. Steroide çok iyi yanıt alınır.¹⁵

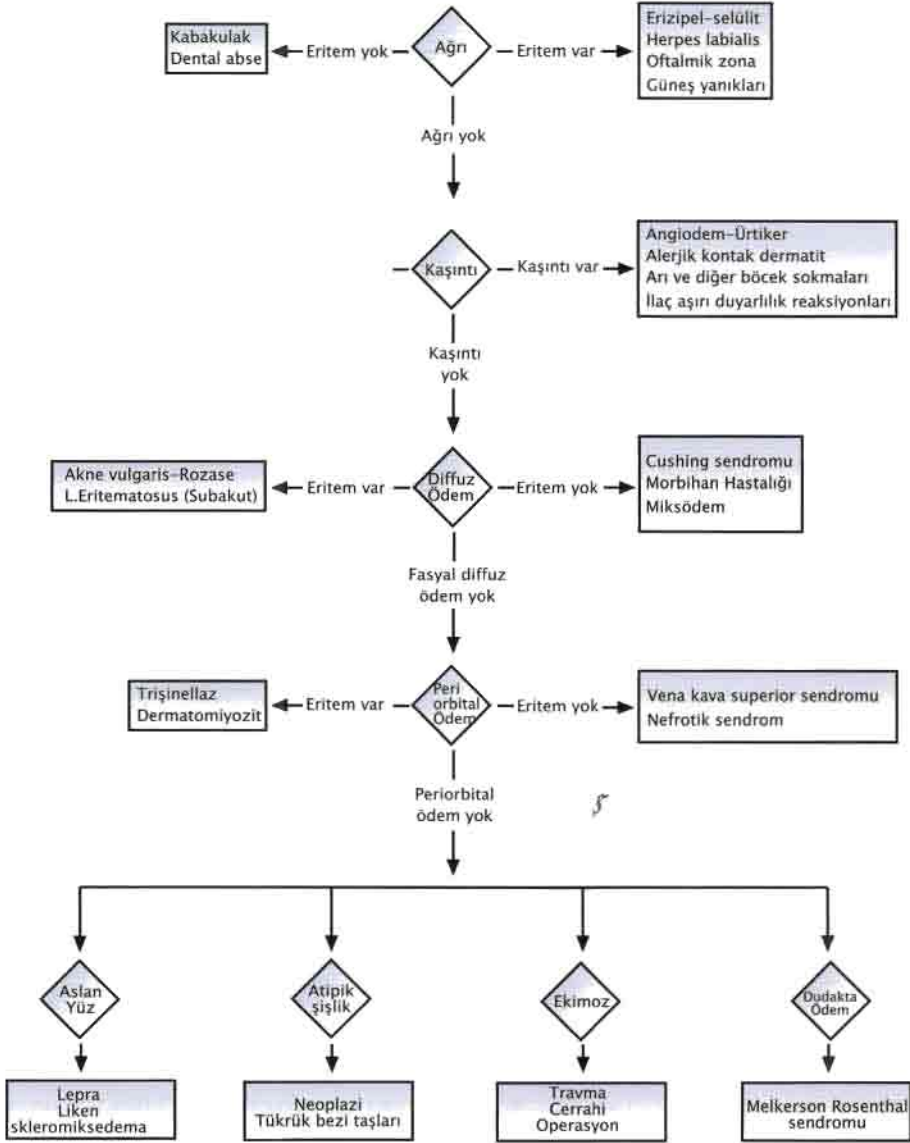
Neoplastik Tümörler

Skuamöz hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom, angiosarkom, kaposi sarkomu, lenfoma, multiple miyelom, kanser metastazları, submukozal neoplazmalar herhangi bir dönemde yüzde asimetrik şişlik ve ödem yapabilir. Yüzde hızlı veya yavaş ilerleyen unilateral yerleşimli kitle oluşumlarında neoplazik lezyonlar ve tablolar düşünülmelidir. Şüpheli lezyonlardan biyopsi alınmalıdır.

Vaskülitler

Vaskülitik sendromlarda nadiren görülmekle birlikte yumuşak doku ve kaslarda infiltrasyona bağlı olarak fasyal şişlik gelişebilir. Primer belirtisi yüzde ödem olan Churg–Straus ve miks kriyoglobulinemi olguları tanımlanmıştır.¹⁶

Tablo 2. Fasyal Ödemde Algoritma



Vena Cava Superior Sendromu

Vena cava superiorun oklüzyon veya dışarıdan baskı ile akımının engellenmesi sonucu ortaya çıkan bir klinik tablodur. Venöz dönüşün engellendiği bu tabloda yüzde, boyunda, omuzlarda ve üst ekstremitelerde proksimalinde şişlik, venöz distansiyon, siyanoz, konjunktival ödem, görmede bulanıklaşma, dispne, öksürük görülür. Akciğer tümörleri, sarkoidoz, lenfoma, tüberküloz, sifiliz ve Behçet hastalığı seyirinde ortaya çıkabilir. Pacemaker yerleştirilmesi ve kateterizasyon işlemleri sırasında tromboz gelişmesi nedeni ile de oluşabilir. Her iki juguler venede dilatasyon ve hasta horizontal durumdayken semptomların belirginleşmesi dikkat çekicidir. Tabloya neden olan ven üzerindeki baskı ve trombozun ortadan kaldırılması esastır.^{17,18}

Siyalolityazis

Tükürük kanallarında oluşan taşlar stenoza, stenozun ardında genişlemeye ve inflamasyona yol açar. Değişik büyüklük ve sayılarda görülen tükürük taşları sıklıkla submandibular bezde ve az olarak da parotiste görülür. Yemek veya mental stimülasyonla salgılanan tükürük salgısı lokal şişlik ve kolik tarzında ağrıya neden olur. İlk dönemlerde oluşan lokalize şişlik gerilerken giderek kalıcı olmaya başlar. Taşın palpasyonu ve radyolojik olarak görüntülenmesi ile tanı konulur.

Travma ve Fasyal Cerrahi

Yüze gerçekleşen travma sonrası travma alanı ve komşu alanlarda şişlik, hemoraji ve ödemler gelişir. Zigomatik kemik kırıklarında daha belirgindir. Benzer şekilde burun, çene ve yüz ameliyatlarından sonra ödemler gelişebilir.

Tablo 3. Fasyal Ödemde Ayırıcı Tanı

	Angioödem- ürtiker	Kontakt dermatit	Erizipel	Herpes zoster	Diş absesi	Kabakulak	Travma Cerrahi	İlaç erüpsiyonları
Bilateral	+	+/-	+/-	-	-	-/+	+	+
Eritem	-	+	+	+	+-	-	+-	+
Ağrı	-	-	+	+	+	+	+	-
Kaşıntı	+/-	+	-	+	-	-	-	+
Ateş	-	-	+	+	+-	+	-/+	+

Kronik Seyirli Fasyal Ödemde Ayırıcı Tanı

	Siyalolityazis	Tümör	Vena kava süperior sendromu	Liken skleromiksödem	Nefrotik sendrom	Akne Rozase	Lepra	Granulomatöz keilit
Ağrı	-	-/+	-	-	-	-	-	-
Kaşıntı	-	-/+	-	-/+	-	-/+	-	-
Eritem	-	-	-	-	-	+	+	-
Endürasyon	-	+	-	+	-	-	+	+
Siyanoz	-	-	+	-	-	-	-	-
Yemek yerken şişliğin artması	+	-	-	-	-	-	-	-

Kaynaklar

- Cropley T, Ferry J. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 22-1993. A 22-year-old man with 20 months of progressive swelling of the face. N Engl J Med 1993; 328: 1625-1631.
- Ghatan H. Dermatological differential diagnosis and pearls. New York, Parthenon Publishing Group, 2002.
- Khanna G, Sato Y, Smith RJ ve ark. Causes of facial swelling in pediatric patients: correlation of clinical and radiologic findings. Radiographics 2006; 26: 157-157.
- Aydemir EH. Bakteriyel deri hastalıkları. Dermatoloji'de. Eds: Tüzün Y, Kotoğan A, Aydemir EH, Baransü O. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1994: 97-120.
- Volpi A, Gross G, Hercogova J ve ark. Current management of herpes zoster: the European view. Am J Clin Dermatol 2005; 6: 317-325.
- Türk M, Kaptan F, Türker N ve ark. Clinical and laboratory aspects of a trichinellosis outbreak in Izmir, Turkey. Parasite 2006; 13: 65-70.
- Ramos-e-Silva M, Rebello PF, Leprosy. Recognition and treatment. Am J Clin Dermatol 2001; 2: 203-211.
- Belitto D. Allergic contact dermatitis. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Eds: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. 6. Baskı. New York, McGraw-Hill, 2003, 1164-1176.
- Tas S, Simonart T. Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome): an update. Dermatology 2003; 206: 353-356.
- Rongioletti F, Rebora A. Updated classification of papular mucinosis, lichen myxedematosus, and scleromyxedema. J Am Acad Dermatol 2001; 44: 273-281.
- Rogers RS 3rd. Melkersson-Rosenthal syndrome and orofacial granulomatosis. Dermatol Clin 1996; 14: 371-379.
- Buechner SA. Rosacea: an update. Dermatology 2005; 210: 100-108.
- Wohlrab J, Luefti M, Marsch WC. Persistent erythema and edema of the midthird and upper aspect of the face (morbus morbihan): evidence of hidden immunologic contact urticaria and impaired lymphatic drainage. J Am Acad Dermatol 2005; 52: 595-602.
- Mazzatenta C, Giorghino G, Rubegni P ve ark. Solid persistent facial oedema (Morbihan's disease) following rosacea, successfully treated with isotretinoin and ketotifen. Br J Dermatol 1997; 137: 1020-1021.
- Odom RB, James WD, Berger TG. Erythema and urticaria. Andrews' Diseases of the Skin'de. Philadelphia, WB Saunders Co, 2000.
- Nadruz Wjr, Carvalho JB, Brenelli SL. A man with chronic facial swelling. Lancet 2000; 355: 1516.
- Jansen T, Romiti R, Messer G ve ark. Superior vena cava syndrome presenting as persistent erythematous oedema of the face. Clin Exp Dermatol 2000; 25: 198-200.
- Burgdorff T, Douwes KE, Bogenrieder T ve ark. Superior vena cava syndrome: an important differential diagnosis in patients with facial edema. Acta Dermatol Venereol 2001; 81: 205-206.

TIRNAK KALINLAŞMALARINDA ALGORİTMİK TANI VE TEDAVİ

Vahide Baysal Akkaya

İnsan tırnağı, parmakların distalinde, dorsal yüzeye yerleşmiş bir organ olup oluşturduğu kompleks yapılarla birlikte tırnak ünitesi adını alır. Bir tırnak ünitesi; tırnak matriksi, tırnak plağı, tırnak yatağı ve tırnak kıvrımları olmak üzere 4 özelleşmiş epitelden oluşmuştur. Tırnaklar parmakların rahat hareket etmesini, falanksın yumuşak kısmının travmalardan korunmasını, küçük objelerin hissedilip tutulmasını sağlar ve kaşınmak için kullanılır.^{1,2}

Tırnak matriks yoluyla sürekli yenilenir ve büyür. Matriks kazayla ya da cerrahi olarak oluşan travmalara hassastır ve 3 mm'den geniş herhangi bir defekt tedavisi zor kalıcı tırnak distrofilerine neden olabilir.² Tırnak plağının kalınlığı yaşa, cinse ve kişinin mesleğine göre değişir. Tırnak plağının kalınlığı erkeklerde daha fazladır. Tırnakların ortalama kalınlığı, el parmaklarında erkeklerde 0.6 mm, kadınlarda 0.5 mm iken ayak parmaklarında daha kalın olup, erkeklerde 1.65 ± 0.43 mm, kadınlarda 1.38 ± 0.2 mm kadardır. Tırnak plağının kalınlığı el ve ayak başparmaklarında en kalın iken küçük parmak tırnaklarında en incedir. Tırnakların serbest kenarı ile proksimal kısmının kalınlığı da farklılık gösterir. Yaşla birlikte tırnaklarda kalınlaşma gözlenebilir.³

Tırnak kalınlaşması ile subungual hiperkeratoz, tırnak plağının kalınlaşması ve onikogrifoz ifade edilebilir.

Subungual Hiperkeratoz

Tırnak yatağı ve hiponışyumun hiperkeratozu sonucu oluşur. Bu durum konjenital olabileceği gibi çeşitli deri hastalıklarının sonucu, subungual dokuların epitelyal hiperplazisi ile ya da bu bölgeyi tutan kronik inflamasyon durumlarında ortaya çıkabilir. Tırnak yatağı epiteli yavaş proliferatif turnover sahiptir. Çeşitli hastalıklar esnasında bu bölgenin etkilenmesi ve hiperplazisi sonucu aşırı kepek burada birikir, tırnak plağı bu kepeğin dökülmesini engeller ve subungual hiperkeratoz oluşur.⁴ Subungual hiperkeratoz en sık olarak psoriasis, pitriasis rubra pilaris, kronik ekzemalar, onikomikoz, liken planus, Reiter hastalığı, Sezary sendromu gibi hastalıklarda ortaya çıkar. Darier hastalığında fokal subungual hiperkeratoz görülürken kurutlu skabiesde keratotik döküntülerde sarkopt ve yumurtaları görülebilir. Subungual hiperkeratoz verruka gibi hiperkeratotik lezyonların bu bölgeye yerleşmesi sonucunda da ortaya çıkabilir. Subungual hiperkeratozda tırnak plağında da değişiklikler olur, tırnak plağı genellikle kalınlaşmış olarak görülür. Subungual hiperkeratoz kuru, sarı ya da beyaz renkli olabilir ve ufalanarak dökülebilir.⁴⁻⁶

Tırnak Plağı Kalınlaşması

Matriksin hipertrofisi sonucunda ortaya çıkar. Hastalık herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Genç yaşlarda en sık nedeni travmadır.⁷ Yaşlılarda tırnağın longitudinal büyümesindeki gerilik, tırnak kalınlığındaki artma ile kompanse edilir. Tırnak kalınlaşması genellikle subungual hiperkeratoza eşlik eder ve psoriasis, Darier hastalığı ve onikomikoz gibi hastalıklarda sık görülür. Bazen tırnak kalınlaşması için spesifik bir neden ortaya konamaz. Tırnak yatağında açıklanamayan bir kalınlaşma, değişim olduğunda özellikle tek tırnak tutulduğunda olası bir neoplazi akla gelmelidir. Eğer tırnak palpasyonla hassas ise glomus tümörü düşünülmelidir. Ayrıca tırnak yatağında ya da matrikste skuamöz hücreli karsinom ve melanom gelişebileceği unutulmamalıdır.^{5,7}

Tırnak kalınlaşmaları psoriasis, liken planus, onikomikoz, Norveç uyuzunda olduğu gibi edinsel; pakionişi konjenita, ektodermal displaziler, Thost–Unna, Mal de Meleda, Papillon–Lefevre Sendromları gibi palmoplantar keratodermalar, fokal dermal hipoplazi, diskeratozis konjenitada olduğu gibi kalıtsal olarak iki grupta incelenebilir.⁸ Ancak bu makalede hastalık gruplarına göre sınıflandırma kullanılacaktır. Tablo 1’de tırnak kalınlaşmalarının nedenleri gösterilmiştir.

Tablo 1. Tırnak Kalınlaşmalarının Nedenler

İnfeksiyonlar	Onikomikoz, skabies, lepra, sifiliz
Dermatozlar	Psoriasis, liken planus, pitiriyazis rubra pilaris, ekzema, Darier hastalığı, Sezary sendromu, iktiyo, pemfigus, pemigoid, epidermolizis bülloza
Sistemik hastalıklar	Diabetes mellitus, Reiter sendromu, Langerhans hücreli histiositoz, sarı tırnak sendromu, Iso-Kikuchi sendromu–konjenital onikodisplazi
Travma	Onikogrikoz, kerpeten tırnak, onikofozis
Genodermatozlar	Pakionişi konjenita, ektodermal displaziler, fokal dermal hipoplazi, diskeratozis konjenita, palmoplantar keratodermalar (Thost–Unna, Mal de Meleda, Papillon–Lefevre Sendromları)
Tırnak tümörleri	Verruka vulgaris, piyojenik granülom, miksoid kist, glomus tümörü, subungual ekzositoz, Bowen hastalığı, keratoakantom, skuamöz hücreli karsinom

TIRNAKTA KALINLAŞMA YAPAN İNFEKSİYÖZ HASTALIKLAR

Onikomikoz

El ve ayak tırnaklarının mantar infeksiyonu olan onikomikoz tüm tırnak hastalıklarının %50’sini, kutanöz fungal infeksiyonların ise 1/3’ünü oluşturmaktadır. Yaygınlığı tüm dünyada artan onikomikoz yetişkinlerin %10–20’sini etkilemektedir. Özellikle ileri yaşlarda alta yatan sağlık problemleri diyabet, periferik arter hastalığı, psoriasis, tinea pedis, sigara içme, diğer aile bireylerinde eş zamanlı onikomikoz olması, immün yetmezlik durumları, tekrarlayan tırnak travmaları, sık yüzme, çıplak ayakla yürüme gibi fiziksel aktiviteler ve genetik faktörler onikomikoz oluşumunu kolaylaştırır.^{9–11} Tutulan tırnak bölgesine göre beş farklı klinik tipi tanımlanmıştır. Bunlar distal–lateral subungual onikomikoz, yüzeysel beyaz onikomikoz, proksimal subungual onikomikoz, total distrofik onikomikoz ve endoniks onikomikozdur.¹⁰ En sık karşılaşılan klinik formu distal subungual onikomikozdur. Proksimal subungual onikomikoz genel popülasyonda çok nadir olarak görülmesine rağmen immüsuprese kişilerde en sık görülen formdur. Yüzeysel beyaz onikomikoz adından da anlaşılacağı gibi yüzeeldir ve tedavisi en kolay olan formdur.¹²

Onikomikozda başlıca klinik bulgular subungual hiperkeratoz, renk bozukluğu ve onikolizdir. Bu bulgular ile onikomikoz başta psoriasis olmak üzere birçok hastalık ile karışabilir.

Onikomikozların tanısında, en ucuz ve kolay yöntem direkt incelemedir (nativ preparat). Nativ preparatın duyarlılığını artırmak için KOH içerisine %40 dimetilsülfoksit, mavi-siyah mürekkep ilave edilebilir.¹¹⁻¹⁴ Mantar kültürü olarak sikloheksimid içeren veya içermeyen sabouraud besi yeri kullanılır. Sikloheksimid eklenmemiş besi yerlerinde tüm mantarlar ürerken, sikloheksimid eklenmiş besi yerlerinde sadece dermatofitler ve *Candida albicans* ürer. Mantar kültürü yapmak yaklaşık bir ay kadar uzun bir süre alması ve %30 gibi oldukça yüksek yanlış negatif sonuç vermesi nedeniyle pratik bir tanı yöntemi değildir. Onikomikozlarda etkenin belirlenmesinin gerekli olduğu, tedavi direncinin olduğu ve sık rekürrenslerin görüldüğü durumlarda tercih edilebilir.^{11,13,14} Pratikte fazla kullanılmamasına rağmen histopatolojik inceleme-PAS boyası, çalışmalarda tanıda en duyarlı tanı yöntemi olarak belirtilmiştir.¹¹ İmmünohistokimyasal inceleme, flow sitometri, in vivo konfokal mikroskobu, skanning elektron mikroskobu ve PCR teknikleri onikomikoz tanısında kullanılabilir.¹¹

Son yıllarda onikomikoz tedavisinde etkili oral antifungal tedaviler kullanılmasına rağmen olguların %20-50'sinde tedavide başarısızlık ortaya çıkabilmektedir. Tedavide başarı oranını artırmak, rekürrensi azaltmak için dikkat edilmesi gerekenler aşağıda belirtilmiştir.¹⁵

Tanı doğru konmalı, kesinleştirilmeli, ayırıcı tanı yapılmalı, etken izole edilmelidir. Onikomikozların %90'nı dermatofitlerce oluşturulmakla beraber mayalar ve küflerle de oluşabilmektedir. Dermatofit dışındaki etkenler standart tedavilere iyi cevap vermezler. Onikomikozda görülen tırnak değişiklikleri psoriasis, liken planus, ekzemalar gibi birçok hastalık ile karışabilir, ayrıca bu hastalıklar onikomikoz için predispozisyon oluştururlar. Böyle durumlarda onikomikoz tedavi edilse bile alta yatan hastalık tedavi edilmediği için tırnak normale dönmez.

Bazı onikomikozlarda doğru tedavi yapılsa bile tırnak normale dönmez. Böyle durumlarda kombine tedaviler uygulanmalıdır. Tırnaktaki şiddetli onikoliz olması, tırnağın aşırı kalın olması veya dermatofitom olması antifungalın tırnak plağında yeterli konsantrasyona ulaşmasını engeller. Bu durumlarda mekanik veya kimyasal debridman ek tedavi uygulanması fayda sağlar. Hastalarda dolaşımda bozukluk olması tırnağın büyüme hızını azaltır ve tırnağın temizlenmesini geciktirerek reinfeksiyonlara neden olabilir.

Onikomikozun başarıyla tedavi edilebilmesi için hasta uyumu şarttır. Hastalara uygulayabilecekleri tedaviler verilmelidir. Bazı hastalar tırnak cilası türü tedavileri kullanamazlar. Hastaların yaşam özelliklerinin bilinmesi de tedaviye yardımcı olabilir. Sık olarak ortak yüzme havuzlarının kullanılması, spor salonlarında çıplak ayak ile yürümek ve tırnaklarda mikro travmalar infeksiyon sıklığını artırır.

Hastalar ilaç kullanımı açısından eğitilmelidir. İlaçların düzgün kullanılması biyoyararlanımı artıracaktır. İtrakonazol tok, griseofulvin yağlı gıdalarla alındığında emilimi artar. Özellikle itrakonazol ve flukonazol çeşitli ilaçlarla etkileşime girebilir.

Onikomikoz tedavisinde amaç mikolojik (nativ preparat incelemesi ve kültür negatif) ve klinik küredür (tırnağın normale dönmesi). Tedaviye başlarken onikomikozun klinik tipi, matriks tutulumunun olup olmadığı, tutulan tırnak sayısı, tırnak plağının kalınlığı, eşlik eden başka tırnak hastalığı, diğer bölgelerde mantar infeksiyonu varlığı, başka hastalık varlığı ve kullandığı diğer ilaçlar sorgulanmalıdır. Onikomikoz tedavisinde topikal ve sistemik antifungal ajanlar, total veya kısmi tırnak çekimi, tırnağın kimyasal olarak eritilmesi ve kombine tedaviler kullanılabilir. Total veya kısmi tırnak çekimi tek başına kullanılmamalı, diğer tedavilerle kombine edilmelidir. Topikal tedavi olarak en sık 1999 yılında FDA onayı alan ciclopirox %8 tırnak cilası kullanılmaktadır.

Topikal tedavi hafif şiddetteki olgularda etkili olabilir. Onikomikozların asıl tedavisi sistemik antifungal ajanlardır. Yapılan çalışmalarda en etkili tedavi terbinafin 250 mg/gün, 3 ay olarak saptanmıştır. Terbinafin dışında, itrakonazol devamlı tedavi (200 mg/gün, 3 ay), aralıklı tedavi (400 mg/gün, 1 hafta/ay, 3 ay), flukonazol (150 mg/hafta, 3 ay), griseofulvin (500–1000 mg/gün, 12–18 ay) kullanılabilir. Kombinasyon tedavileri (topikal + oral tedaviler) tek başına oral tedavilerden daha etkili bulunmuştur. Kandidaların etken olduğu onikomikozlarda itrakonazol daha etkilidir.^{10,13–16}

Bazı hastalarda standart tedavi uygulandığı halde başarılı sonuç alınmaz. Böyle durumlarda standart tedavi tamamlandıktan 3–6 ay sonra bir aylık ek tedavi uygulanması uygun olur. Ek tedavi, tırnak büyümesi yavaşlamış, tırnak plağı aşırı derecede kalınlaşmış, tedavinin 6. ayında mantar kültürü pozitif, tırnağın %75'inden fazlası tutulmuş ise ve dermatofitom, lateral onikomikoz, ciddi onikoliz, immünsupresyon veya nüks öyküsü varsa uygulanabilir.¹⁵

Skabies

Skabies tırnakları tutabilir, özellikle Norveç uyuzu geçirmekte olanlarda tırnak değişiklikleri belirgindir. Bu hastalar genellikle düşük ve çeşitli şekillerde immünsupresiftirler. Tırnak plağı distrofik ve gevrek olup subungual hiperkeratoz görülebilir. Tedavide skabisidlerin tırnak yatağına ulaşabilmesi için tırnağın kimyasal ya da cerrahi olarak çekilmesi gerekebilir.¹⁷

Lepra

Neredeyse tüm organların tutulduğu ve kronik, infeksiyöz bir hastalık olan leprada tırnak değişiklikleri nöropati, tekrarlayan travma, vasküler bozukluklar veya infeksiyonlara bağlı olarak ortaya çıkar. Leprada kuru, mat, daralmış tırnaklar yanında longitudinal melanonişi, subungual hiperkeratoz, rudimenter tırnak/tırnaklar görülür.^{3,18}

Sifiliz

Sifilizin tırnak değişiklikleri iki grupta incelenebilir. Birinci grupta, tırnak matriks tutulumuna bağlı olarak değişiklikler tırnağa sınırlı olarak kalmaktadır. İkinci grup değişikliklerde spesifik özellikler olmaksızın bazı inflamatuvar durumlara bağlı peri/subungual doku tutulumu vardır. Donukluk, kırılabilirlik, onikoliz, distorsiyon, sekonder sifilizde Beau çizgileri, bazen latent onikomadezis ortaya çıkabilir ve nadiren total tırnak yokluğu görülebilir. Tırnak plağı mat, kuru ve kalınlaşmış olabilir, ayak tırnaklarında onikogrikoz görülebilir.^{3,19}

TIRNAK KALINLAŞMASI YAPAN DERMATOZLAR

Psoriasis

Psoriasisde tırnak tutulumu sık görülen bir bulgudur. Sıklığı %20–50 arasında değişir, psoriatik artritte ise %75–86 oranında görülür. Psoriasisli hastalarda yaş ilerledikçe tırnak tutulumu artar. Psoriasisde tırnak bulguları genellikle deri bulgularına eşlik eder, sadece tırnak bulgularının olması son derece nadirdir. Tırnak psoriasisli genellikle birkaç tırnağı etkilerken tek ya da tüm tırnakların tutulumu da görülebilir. Tırnak tutulumunun şiddeti ile deri bulguları arasında bir ilişki yoktur. Ayrıca deri lezyonlarının dağılımı ile tırnağın tutulum şekli arasında da bir ilişki yoktur.^{6,20}

Psoriatik tırnak tutulumu en sık olarak onikomikoz ile karışır. Ayrıca psoriatik tırnak tutulumunun olması onikomikoz için predispozisyon oluşturur. Saloman ve arkadaşları psoriatik tırnak tutulumu olan hastaların

%18'inde onikomikoz saptamışlardır. Psoriatik tırnak veya onikomikoz ayırıcı tanısında, nativ preparat, mantar kültürü ve histopatolojik inceleme-PAS boyası yapılabilir. Histopatolojik inceleme onikomikoz tanısında en hassas tanı yöntemi olduğu gibi psoriasis bulguları açısından da yardımcı olabilir. Klinik olarak, çok sayıda el tırnağının tutulması psoriatik tırnak lehinedir. Psoriatik tırnak tutulumu olan hastalarda gelişen onikomikozlarda etken genellikle dermatofitler değildir. Saloman ve arkadaşları psoriatik tırnaklarda saptanan onikomikozda olguların sadece %31.5'inde etken olarak dermatofit saptamışlardır, normalde onikomikozların %90'ında etken dermatofitlerdir.^{20,21}

Psoriasiste tırnak kalınlaşmasının nedeni genellikle subungual hiperkeratoz ve tırnak yatağı ile bazen tırnak plağının değişiklikleridir. Subungual hiperkeratoz, tırnak plağının distal bölümünün altında parakeratotik hücrelerin birikimi ile ortaya çıkar. Hiponişyumun tutulumuna bağlı olarak tırnak genellikle parlaklığını, rengini, şeklini kaybederek donuklaşır ve kalınlaşır. Tırnak plağının yukarıya doğru kalkması hiponişyumu tutan psoriatik sürecin yaygınlık ve aktivitesine bağlıdır. Tırnaklar aynı şiddette tutulmayabilir ve kimi iyileşirken kiminde lezyon yeni başlamış olabilir. Tırnak plağında kalınlaşma el tırnaklarından çok ayak tırnaklarında görülür.⁶

Tırnak tutulumunun seyri önceden kestirilemez. Tırnakta birçok değişikliğe neden olsa da genellikle geri dönüşlüdür, sikatris oluşumu ve kalıcı tırnak kaybına yol açmaz. Bununla birlikte psoriasiste tırnak bulguları, tedaviye yavaş cevap vermeleri ve tedavilerinin zor olması nedeniyle hekim ve hasta için oldukça can sıkıcıdır. Psoriatik tırnak tutulumunun tedavisinde, tırnakların minör travmalardan korunması, manikür yapılmaması, tırnakların kısa tutulması, yağlı maddeler ile çalışılacak ise eldiven kullanılması gibi genel el bakım önlemlerinin uygulanması Koebner fenomeninden kaçınmak için önemlidir.²²

Tırnak psoriasisinin tedavisinde lokal, sistemik ve fiziksel tedavi ajanları kullanılabilir. Tablo 2'de tedavi seçenekleri özetlenmiştir.²²

Tablo 2. Tırnak Psoriasisinde Tedavi Seçenekleri

Topikal	Kortikosteroidler (tek ya da salisilik asit ile birlikte) Kalsipotriol Üre/propilen glikol 5-fluorourasil Antralin
Intralezyonel	Kortikosteroidler
Sistemik	Fotokemoterapi Retinoidler Siklosporin Nimesulid
Sistemik biyolojik ajanlar	İnfliksımab Alefacept

Liken Planus

Liken planuslu hastaların yaklaşık %10'unda tırnak tutulumu görülmektedir. Çok sayıda tırnak değişikliği görülmesine rağmen hiçbirisi özgün değildir. Liken planus tırnak ünitesini matriks ve tırnak yatağı olmak üzere başlıca iki bölgede tutmaktadır. Matriks tutulumuna bağlı olarak tırnak incilmesi, sırtlanma, oluklanma ve dorsal piterijyum gibi bulgular görülür ve bunların sikatris oluşumunu önlemek için en kısa sürede tedavi

edilmesi gerekmektedir. Tırnak yatağının tutulumu ise onikoliz, tırnak kalınlaşması, sarı renk değişikliği gibi nonspesifik tırnak değişikliklerine yol açar.^{23,24}

Liken planusta izole tırnak tutulumu varsa tanı koymak zor olabilir. Kesin tanı için biyopsi almak gerekir. Tedavisi hastalığın şiddetine göre planlanmalıdır. Steroidler oklüzyon ya da intralezyonel olarak uygulanabileceği gibi yaygın tutulum olduğunda sistemik olarak da verilebilir. Oral retinoid, azatioprin ve siklosporinin yararlı olduğu bildirilmiştir.²⁵

Pitiriyazis Rubra Pilaris

Palmopantar tutulumun olduğu akut başlangıçlı erişkin Tip I pitiriyazis rubra pilarisli olguların çoğunda tırnak tutulumu vardır. Tırnak tutulumu olarak sarı-kahve diskolorasyon, tırnak kalınlaşması, subungual hiperkeratoz, splinter hemorajiler, onikoliz görülebilmektedir. Pitiriyazis rubra pilarisin diğer tiplerinde tırnak tutulumu daha nadirdir. Tedavisinde etretinat ve Re-PUVA oldukça etkili bulunmuştur.²⁵

Ekzema

El dermatiti sıklıkla tırnak değişiklikleri ile ilişkilidir. Şiddetli olgularda tırnak matriksi hasar gördüğünde pitting, Beau çizgileri, onikomadezis, kalınlaşma ile psoriatik tırnağa benzer görünüm saptanabilir. Kronik ekzema sıklıkla hiponışyuma lokalize olur ve subungual hiperkeratoz, onikoliz ve hiponışyumda çatlamaya yol açar.²⁴ Tedavisi, esas olarak ekzemanın tedavisi ile mümkündür, tırnakları allerjik ve iritan maddelerden uzak tutmak, eldiven ve bariyer kremler kullanmak lezyonların önlenmesinde yardımcı olabilir. El ve ayak PUVA'sının kullanılması faydalı olabilir.²⁵

Darier Hastalığı

Darier hastalığının tırnak bulguları karakteristiktir. Anomali olarak incelme, gevreklik, tırnak kenarlarının yarılmaması, longitudinal fissürlenme, longitudinal diskolorasyon gösteren çizgiler ve subungual hiperkeratoz, hatta pakionişi sayılabilir. Erken olgularda bu bulgular tanı koydurucu olabilir, bu bulgular ayak tırnaklarında daha az görülür.²⁵

Pemfigus ve Pemfigoid

Pemfigus vulgaris genellikle deriyi tutan bir hastalık olmasına rağmen tırnak ünitesi de zaman zaman tutulmaktadır. Tırnak tutulması başlangıç tanısı için iyi bir bulgu olabilir. Genellikle periungual alanı tutar ve komşuluk etkileri ile tırnak plağında transvers ve longitudinal sırt oluşumlarına, renk değişikliğine, subungual kanamalara, yüksük tırnağa, kronik perioniks ve Beau çizgilerine yol açabilir. Onikomadezis matrikste ortaya çıkan mikrovezikülasyona sekonder olarak gelişir. Subungual tutulum nadirdir ve tırnağın lameller distrofi göstermesine neden olur. Tırnak plağında longitudinal sırtlanma, şekil bozukluğu ve onikoliz görülebilir. Pemfigus vulgaristeki tırnak belirtileri kortikosteroid tedavisi ile düzelebilir.

Pemfigus foliaceusda sarımsı ve koyu renkli diskolorasyon, onikoreksis, onikoliz, subungual hiperkeratoz ve piterijyum oluşumu görülebilir.

Büllöz pemfigoidde horizontal sırtlanma, hemorajiler, hiperkeratoz ve dökülme ile sonlanan tırnak distrofileri görülebilmektedir. Bu tabloda tutulmuş olan komşu derideki bulgular tanı koydurucu olabilmektedir. Tırnak yatağının direk immünfloresan incelemesinde lineer C3 ve IgM birikimi gözlenir.²⁵

Epidermolizis Bülloza

Epidermolizis büllozada tırnak değişiklikleri sık olmakla birlikte subtiplerine spesifik değildir. Şiddetli ve tekrarlayan bül oluşumu kalıcı tırnak kaybına neden olabilir. Tekrarlayan periungual ve subungual hemorajik büller oluşabilir. Tırnaklar kalın ve kısa görünümündedir.²⁶ Epidermolizis bülloza simpleksde (Dowling-Meara tipi) el ve ayak tırnaklarında kerpeten tırnak deformitesi görülebilir.²⁷

Sezary Sendromu

Eritrodermi, lenfadenopati ve periferik kanda atipik hücrelerin varlığı ile karakterize kötü prognozlu bir T hücreli deri lenfoması olan Sezary sendromunda tırnak tutulumu olarak subungual hiperkeratoz ve tırnak distrofisi gibi psoriasise benzer değişiklikler görülebilir.²⁸

TIRNAK KALINLAŞMASI YAPAN SİSTEMİK HASTALIKLAR

Diabetes Mellitus

Diabet mellituslu hastaların çoğunda tırnaklarda sarılık, kalınlaşma gibi renk ve şekil bozuklukları gelişebilir. Ayak tırnaklarındaki kalınlaşma ve onikogrifoz alt ekstremitelerin mikroanjiyopatik değişiklikleri ile ilişkili olabilir.²⁹

Reiter Sendromu

Reiter sendromu artrit, üretrit ve konjunktivit ile karakterizedir. Reiter sendromunda tırnak tutulumu çok sık olmasa da psoriasise benzer değişiklikler gözlenir. En sık görülen bulgular onikoliz, sararma, kolay kırılma, kalınlaşma ve subungual hiperkeratozdur. Tırnak plağının altında, çoğu kez lunulanın yakınında küçük, sarı püstüller gelişebilir.

Mukokutanöz lezyonlar genellikle kendini sınırlar ve topikal steroidlere iyi cevap verir. İnatçı deri lezyonları inatçı psoriasis gibi tedavi edilmelidir. Bunun için asitretin ya da siklosporin kullanılabilir.³⁰⁻³²

Langerhans Hücreli Histiositozis

Langerhans hücreli histiositoziste tırnak tutulumu son derece nadirdir. Ancak tutulum olduğunda longitudinal oluklanma, purpurik stria, hiperkeratoz, subungual püstüller, deformite, tırnak plağı kaybı, paronişi, onikoliz ve pitting ile karakterizedir. Bu nedenle ciddi tırnak lezyonları olan çocuklarda Langerhans hücreli histiositozis ayırıcı tanıda düşünülmelidir.³³

Sarı Tırnak Sendromu

Genellikle yetişkinlerde görülen, tırnak büyümesinin yavaşlaması, sarı renk değişikliği, onikoliz, longitudinal ve transfer kurvaturda artma, kutikula kaybı ve kalınlaşma ile seyreden bir sendromdur. Genellikle yirmi tırnağın da tutulduğu sendromda değişik bölgelerin lenfodemi, çeşitli maligniteler, kronik bronşit, sinüzit, plevral efüzyon, nefrotik sendrom görülebilir. Sarı tırnak sendromu D-penisilamin tedavisi esnasında da ortaya çıkabilir. Tırnak değişiklikleri genellikle kalıcı olmakla beraber zaman içerisinde normale dönebilir. Tedavisinde topikal vitamin E ve oral çinko kullanılabilir. İtrakonazol tırnağın longitudinal uzamasını artırdığı için tedavide kullanılmış, ancak etkisiz bulunmuştur. Vitamin E ile itrakonazol veya flukonazol kullanımının faydalı olduğu bildirilmiştir.⁴

İso-Kikuchi Sendromu (Konjenital Onikodisplazi)

İlk kez 1974 yılında Kikuchi tarafından tanımlanmıştır. Bir ya da iki işaret parmağında konjenital onikodistrofi

olarak, tırnaklarda yumuşama, lunula deformasyonu, tırnak kalınlaşması vardır. Etkilenen ya da normal tırnak altındaki kemik yapıda deformiteler radyografi ile gösterilebilir. Ayrıca el parmak arterlerinde akım yavaşlaması arteriyografi ile saptanabilmektedir. Onikodistrofinin arteriyel akım yavaşlamasına bağlı olduğu düşünülmektedir.³

TIRNAK KALINLAŞMASI YAPAN TRAVMATİK TIRNAK HASTALIKLARI

Onikogrifoz

Tırnak hipertrofisi terimi kalınlaşma ve uzunluğun artması anlamına gelirken onikogrifoz terimi ayrıca eğimi de içermektedir. Onikogrifoz gelişimsel anomali olarak nadiren gelişebilirken genellikle edinseldir. Ayak tırnaklarında siktir ve hiperplastik tırnak yatağında şekilsiz, kalın, opak tırnak plağı şeklinde görülür. Tırnak sıklıkla koçboynuzu şeklinde ve kahverengimsi renktedir. Düzensiz yüzeyi özellikle transvers çizgilenmeler nedeniyle belirgindir. Matriks düzensiz oranlarda tırnak plağı üretir, hızlı büyüme bölgesi deformitenin yönünü belirler. Değişiklikler belirginleşince onikogrifoz tanısı açıktır. Ancak erken evrede tırnak plağında sadece hafif bir hipertrofi olduğunda tırnak kalınlaşması yapan diğer hastalıklar ile karışabilir.

Onikogrifoz matrikste bir yaralanma, tırnak yatağında sikatris ve santral veya periferik sinir sistemindeki bir patoloji sonucu oluşabilir. Travmatik tip genellikle gençlerde görülür. Yaşlılarda distrofi genellikle ayakkabı sıkmalarına bağlı oluşur ve halluks valgus gibi sekonder ayak anomalileri de gelişimine katkıda bulunur. Periferik dolaşımın zayıflamasına bağlı veya hiperüriseminin bir belirtisi olarak da ortaya çıkabilir. Bazen yaşlılarda onikogrifozik tırnakların basısına bağlı olarak subungual gangren gelişebilir. Onikogrifoz kişisel bakımını ihmal edenlerde, uzun yürüyüşler yapanlarda ve senil demanslılarda sık görülür. Yaşlılarda mantar infeksiyonlarının eşlik etmesi nadir değildir. Tek tırnağa sınırlı olabilir. Onikogrifoz tedavisi zordur, radikal ve palyatif tedaviler uygulanabilir. Tedavide tırnaklar zaman zaman soyulabilir veya çekilebilir. Tırnak matriksi harap edilerek ortadan kaldırılabılır.

Hereditör tipinde el ve ayak tırnaklarının tümü tutulabilir. Deformite konjenitaldir ve yaşamın ilk yılında belirgindir. Otozomal dominant geçişli hereditör bir hastalıktır. Hemionikogrifoz ayak başparmak tırnağının konjenital hatalı yerde olmasından dolayı olabilir ve deformitenin cerrahi olarak düzeltilmesi ile korunabilir. İşaret parmağının hemionikogrifozu Iso-Kikuchi sendromunun bir işaretidir.^{2,26}

Tablo 3. Onikogrifoz Nedenleri

Dermatolojik nedenler	İktiyoz, pemfigus, psoriasis
İnfeksiyonlar	Onikomikoz, sifiliz, variola
Lokal nedenler	Tırnak yaralanmaları, ayakkabıya bağlı tekrarlayan minör travmalar, halluks valgus
Bölgesel nedenler	Variköz venler, tromboflebit, anevrizmalar, elefantiazis, periferik sinir patolojileri
Genel nedenler	İleri yaş, üremi, uzun yürüyüşler, senil demans, SSS hastalıkları
İdyopatik formlar	Hereditör, kazanılmış

Onikofozis

Onikofozis, lateral ya da proksimal tırnak kıvrımında, tırnak kıvrımları ile tırnak yatağı arasındaki yüzeyde ve subungual bölgelerdeki lokalize ya da diffüz hiperkeratozu tanımlamak için kullanılır. Tekrarlayan minör

travmalar ve tırnak kıvrımı ile buna komşu yumuşak doku deformiteleri (tırnak kıvrımı hipertrofisi, onikomikoz, onikokriptoz, kseroz gibi) oluşmasında rol oynar. Onikofozis uygun ayakkabı giyilerek basınç etkisinin en aza indirilmesiyle engellenebilir. Tedavisi hiperkeratotik dokuların keratolitiklerle (% 20 üre, % 12 laktik asit ya da % 6-20 salisilik asit) debridmanı, tırnak plağının inceltilmesi, tırnağın kapatılması ya da gerekirse cerrahi uygulamadır.³

TIRNAK KALINLAŞMASI GÖRÜLEN GENODERMATOZLAR

Pakionişi Konjenita (Jadassohn-Lewandowsky Sendromu)

Pakionişi tırnak kalınlaşması ile karakterizedir. Kalınlaşma düzenli ve tırnak plağına sınırlı olduğunda matriks tutulumuna bağlı gelişmiştir ve bazen onychauxis olarak adlandırılır. Hiperplastik subungual dokular özellikle de hiponişyum tırnak plağını değiştirebilir ve yoğunluğu pakionişi konjenitada olduğu gibi sert ya da psoriasis ve onikomikozda olduğu gibi yumuşak olabilir.

Pakionişi konjenitada tırnaklar sarı-kahverengindedir ve son derece serttir. Subungul hiperkeratoza bağlı olarak kama şeklinde genişleme sonucu tırnak plağı yükselir. Tırnak plağı distalde proksimalden daha fazla etkilenir. Tüm tırnaklar tutulmasına rağmen ayak tırnakları daha az etkilenir.²⁶

Tedavide, hiperkeratotik değişiklikler için keratolitikler ve yumuşatıcılar kullanılabilir. Oral retinoidlerin palmoplantar keratoderma, subungual hiperkeratoz dizlerdeki ve ağız içindeki keratotik yamaları azalttığı bildirilmiştir. Cerrahi tedavi olarak tırnak çekimi ve değişik tırnak matriks çıkarma teknikleri kullanılabilir.^{34,35}

Palmoplantar Keratodermalar

Keratoderma sıklıkla "keratozis palmaris et plantaris" ve "tylosis" ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Bu grup hastalıklar el ve ayak tabanlarında anormal kalınlaşma ile karakterizedir ve herediter ya da edinsel olabileceği gibi başka bir genodermatozun belirtisi olarak da karşımıza çıkabilir. Herediter keratodermalar, kalıtım biçimleri ve klinik seyirleri ile farklı tablolar şeklinde ortaya çıkarlar. Tırnak kalınlaşması yapan palmoplantar keratodermalara örnek olarak Thost-Unna keratoderması, Mal de Meleda, Papillon-Lefevre ve KID sendromları verilebilir.⁸

Ektodermal Displaziler

Ektodermal displaziler saç, diş ve/veya ekrin bez anormallikleri ile ilişkili çok sayıdaki sendrom grubu olup ilk kez Weech tarafından 1929'da tanımlanmıştır ve 1977'de Freire-Maia tarafından sınıflandırılmıştır. Bu sendromlar için tırnak tutulumu önemli bir belirtidir. Sıklıkla tırnaklar küçük ve kalınlaşmıştır. Genellikle tüm el ve ayak tırnakları tutulmuştur. Anonişi, hiponişi, poliyonişi, tırnak plağının kalınlaşması, koilonişi, onikoliz, yarılma, sırtlanma, renk değişiklikleri ve diğer atrofik ya da distrofik değişiklikler ektodermal displazilerde görülen başlıca tırnak değişiklikleridir.^{23,26}

TIRNAK TÜMÖRLERİ

Tırnak tümörleri, tırnak ünitesinin tırnak plağı dışındaki herhangi bir kesiminden kaynaklanmakla birlikte tümörün gelişimine bağlı olarak tırnak plağı da sıklıkla hasar görür ve deforme olur. Tırnak yatağındaki tümörleri gizlediği için tırnak tümörlerinin özellikle de malign olanların tanısında sıklıkla geç kalınır. Tırnak bölgesi tümörleri benign, malign ve subungual metastatik tümörler olmak üzere üç grupta incelenebilir.

Benign Tırnak Tümörleri

Verruka Vulgaris

Verrukalar insan papilloma virusun (HPV) değişik tipleri ile oluşan tırnak kıvrımının en sık görülen tümörlerdir. Periungual ve subungual verrukalar benign, kubbe şeklinde, düzensiz keratotik yüzeyle tümörlerdir. Genellikle immünsupresif tedavi alan hastalarda gözlenir. Subungual verrukalar ilk olarak hiponisiyumu etkiler. Tırnak plağı genellikle etkilenmemesine rağmen lezyonlar tırnak yatağına doğru yavaşça büyüyerek sonunda tırnak plağını yukarıya doğru iterler. Hemen her zaman ağrılıdır. Tırnak kaybı nadirdir. Periungual verrukalar el sırtında yerleşen diğer verrukalara benzer özelliklere sahiptir ve ağrısızdır.

Proksimal ve lateral tırnak kıvrımlarını tutan yüzeysel verrukaların tedavisi kolayken subungual yerleşimli olanlar tedaviye dirençlidir. Tırnakları ısırarak, koparmak ya da kemirmek gibi travmalar verrukaların yayılmasında ve tedaviye dirençli olmasındaki en önemli etkidir. Tedavi seçenekleri arasında yüzeysel ve küçük verrukalarda elektrokoter ve kriyoterapi yeterli olurken dirençli olgularda gümüş nitrat ile koterizasyon, kantaridin, oklüzyon şeklinde 5-fluorourasil, intralezyonel bleomisin enjeksiyonu, imikimod krem gibi tedaviler kullanılabilir.^{3,36}

Müköz Kist

Miksoid, mukoid, miksomatöz kist, fokal müsinöz, sinoviyal kist, fokal miksomatöz dejenerasyon gibi isimlerle de bilinen müköz kistler verrukalardan sonra en çok görülen tırnak tümörlerindedir. Aslında gerçek bir tümör olmayıp ekstansör tendonun tümör şeklinde kollagenöz dejenerasyonudur. Klinik olarak çoğu kez asemptomatik, hemisferik deri renginde veya kırmızı ve ışığı geçiren kistik nodüller şeklindedir. Genellikle tırnağın dorsal yüzünde ve distal interfalangeal eklem ile proksimal tırnak kıvrımı arasında yerleşir. Lezyon tırnak matrisine bası yaparak tırnakta çentiklenmelere ve dikey bir oluklaşmaya yol açar. Bası sonucu tırnak büyümesi durabileceği gibi nadiren tırnak plağında incelme ve düşmelere neden olabilir. Subungual yerleşim periungual deride anormallik olmaksızın tırnak distrofisine neden olabilir. Bazen kist spontan boşalıp rahatlama sağlasa da bu geçicidir. Tedavisinde steril bir iğne ile belirli aralıklarla kist içeriğini boşaltmak kolay olması nedeniyle tercih edilebilir. Ayrıca steroid enjeksiyonu, kriyoterapi, elektrokoter gibi değişik tedavi seçenekleri de uygulanabilir.^{36,37}

Glomus Tümörü

Glomus cisimciğinin arteriyel segmentli olan Sucquet-Hoyer kanalından köken alan benign bir tümördür. Özellikle el parmak uçlarında, subungual bölgede ortaya çıkar. Kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Isı değişiklikleri ile ya da üzerine basmakla artan ve kola doğru yayılan pulsatil, delici tarzda bir ağrı ile karakterizedir. Tırnak değişiklikleri tutulan tırnak bölgesine göre değişir. Matris tutulumunda tırnak plağının kalkması, dikey yarıklanmalar sık görülürken onikoliz ile subungual hiperkeratoz nadir olarak görülür. Tek ve etkili tedavisi kitlenin eksizyonudur.^{36,38}

Piyojenik Granülom

Piyojenik granülom, tipik olarak travma sonrasında gelişen benign erüptif hemanjiyomdur. Genellikle proksimal tırnak yatağına lokalizedir. Ancak distal olarak hiponisiyumdan da gelişebilir. Şeytan tırnağının kopartılması gibi minör travmalar gelişimine katkıda bulunur. Tırnak yatağına baskı yapabilen koyu kırmızı renkli çevreden kabarık papülönodüler lezyonlar ile seyreder. Sekonder tırnak deformitelerine neden olabilir. Kendiliğinden iyileşebileceği için ve tırnak çevresinde sikatris riski yüksek olduğundan cerrahi tedavilerden kaçınmalıdır. Dirençli olgularda elektrokoter, kriyoterapi, cerrahi eksizyon gibi tedavilere başvurulabilir. Gümüş nitrat ile tedavi çok etkili değildir.³⁸

Subungual Ekzositoz

Subungual ekzositoz gerçek bir tümör olmayıp normal kemik ya da kalsifiye kartilajinöz artıkların büyümesi ile oluşmaktadır. Genellikle ayak parmaklarında ve en sık olarak da birinci parmak distal falanksta, hiperkeratotik soliter nodül şeklinde tırnak plağının altına yerleşir. Travma sorumlu tutulmaktadır. Başlangıçta asemptomatik olsa da ilerledikçe ağrılı hal alır. Tırnağın serbest kenarına yakın yerleşimli olanlar tırnak plağını yukarı doğru kaldıracaktır. Tanısı radyolojik olarak kolayca konabilir ve ortopedik olarak ekzositozun çıkartılması ile tedavi edilir.³⁸

Malign Tırnak Tümörleri

Bowen Hastalığı

Tırnak ünitesindeki gerçek sıklığı bilinmemektedir. Tek ya da birçok tırnakta olabilir. Lateral tırnak kıvrımında fissür, kronik iritasyon ya da verruköz lezyonlar şeklinde başlar. Daha sonra eritemli, skuamli ve fissürlü bir lezyon gelişir. Tırnak yatağında ve çevresinde kitle ve ülserasyon görülebilir. Tırnak bulgusu olarak, sıklıkla onikoliz, tırnaklarda yarıma ve tam tırnak kaybı olabilir. Çok lezyonlu olgularda HPV, radyoterapi ve travmanın etyolojide rol oynadığı düşünülmektedir. Kesin tanısı histopatolojik olarak konabilir. Tedavisinde en iyi yöntem Mohs cerrahisidir. Ancak elektrokoter, kriyoterapi ve kemik tutulumunda amputasyon diğer tedavi seçenekleridir.^{36,37}

Skvamöz Hücreli Karsinom

Tırnağın skuamöz hücreli kanseri nadir olup kolayca atlanıp tanısı gecikebilir. Klinik görünümü atipiktir ve çoğu kez verruka vulgaris, onikomikoz, travmaya bağlı tırnak distrofi, ekzositoz gibi diğer hastalıkları taklit edebilir. Etiyolojide HPV enfeksiyonları, X ışınlarına maruziyet ve travma düşünülmektedir. Ayağa göre el tırnaklarında daha sık gözlenir. Kesin tanısı tırnak biyopsisi ile konur. Klinik olarak perioniksis, tırnak batması, onikoliz, tırnak deformitesi, subungual hiperkeratoz ve tırnak plağında renk değişikliği gözlenebilir. Tedavide uygun olgularda Mohs mikrocerrahi yöntemi kullanılırken kemik tutulumu saptanan olgularda amputasyon uygulanmalıdır.^{37,39}

Keratoakantom

Oldukça nadir görülen keratoakantom genellikle başparmak, işaret parmağı ya da orta parmağı tutar. Benign yapıda olmasına rağmen hızlı büyür ve agresif seyirlidir. Ağrılı subungual keratotik nodül olarak ortaya çıkar ve haftalar içerisinde hızla büyür. Kemiğe derin invazyon oldukça sıktır. Sıklıkla bir travma öyküsü bildirilmiştir. Kutanoz keratoakantomların aksine tırnak keratoakantomlarında spontan gerileme görülmez. Tedavisi rezeksiyon sınırlarını histolojik olarak kontrol ederek tüm lezyonun çıkarılması şeklinde yapılabilir. Subungual lezyonlarda 22 ay gibi bir sürede rekürrens olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle, hastaların belirli aralarla kontrollerinin yapılması uygun olacaktır. Ayrıca tedavide retinoidler tek ya da cerrahi ile kombine edilerek kullanılabilir. İntralezyonal bleomisin ve metotreksat distal tırnak bölgesine kullanılabilir. 5-fluorourasil hem merhem hem de intralezyonal olarak kullanılabilir.^{23,38}

Subungual Metastatik Tümörler

Subungual veya periungual tümörlerin ayırıcı tanısında metastatik kanser olasılığı da göz ardı edilmemelidir. Sıklık sırasına göre tırnak ünitesine metastaz yapan tümörler akciğer, meme, kolon ve böbrek tümörleri olarak sayılabilir. Bu tümörlerde radyolojik inceleme ile kemik tutulumu gösterilebilir. Bu bölgede bir tümör saptandığında diğer bölgelere olan metastazlar ve primer tümörün saptanması ve tedavide olabildiğince palyatif davranılması uygun olacaktır.³⁷

Kaynaklar

1. Tüzün Y, Serdaroğlu S, Kotoğyan A. Tırnağın yapısı. Tırnak Hastalıkları'nda. Eds. Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, Onsun N. İstanbul, Teknografik Matbaacılık, 1993; 9-22.
2. Haneke E. Surgical anatomy of the nail apparatus. *Dermatol Clin* 2006; 24: 291-296.
3. Singh G, Haneef NS, Uday A. Nail changes and disorders among the elderly. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005; 71: 386-392.
4. Berker DAR, Baran R, Dawber RPR. Disorders of nails. *Rook's Textbook of Dermatology*'de. Eds. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. 7. Baskı. Oxford, Blackwell Publishing, 2004; 62.1-62.62.
5. Baran R, Dawber RPR. Physical signs. *Diseases of the Nails and Their Management*'de. Eds. Baran R, Dawber RPR, Berker DAR, Haneke E, Tosti A. 3. Baskı. Oxford, Blackwell Science, 2001; 48-103.
6. Tüzün Y, Kotoğyan A. Psoriasis. Tırnak Hastalıkları'nda. Eds. Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, Onsun N. İstanbul, Teknografik Matbaacılık, 1993; 65-73.
7. Baran R, Kechjian P. Understanding nail disorders. *Eur J Dermatol* 2001; 2:159-162.
8. Onsun N, Kotoğyan A. Pediatrik hastalarda tırnak bozuklukları. Tırnak Hastalıkları'nda. Eds. Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, Onsun N. İstanbul, Teknografik Matbaacılık, 1993; 156-164.
9. Faergemann J, Baran R. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of onychomycosis. *Br J Dermatol* 2003; 149 (Suppl. 65): 1-4.
10. Finch JJ, Warshaw EM. Toenail onychomycosis: current and future treatment options. *Dermatol Ther* 2007; 20: 31-46.
11. Gupta AK, Ricci MJ. Diagnosing onychomycosis. *Dermatol Clin* 2006; 24: 365-369.
12. Botek G. Fungal nail infection: assessing the new treatment options. *Cleve Clin J Med* 2003; 70: 110-114, 117-118.
13. Tüzün Y, Kotoğyan A. Tırnağın mantar enfeksiyonları. Tırnak Hastalıkları'nda. Eds. Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, Onsun N. İstanbul, Teknografik Matbaacılık, 1993; 33-55.
14. Roberts DT, Taylor WD, Boyle J. Guideline for treatment of onychomycosis. *Br J Dermatol* 2003; 148: 402-410.
15. Gupta AK, Tu LQ. Onychomycosis therapies: strategies to improve efficacy. *Dermatol Clin* 2006; 24: 381-386.
16. Gupta AK, LQ Tu. Therapies for onychomycosis: a review. *Dermatol Clin* 2006; 24: 375-379.
17. Tüzün Y, Kotoğyan A. Tırnak kıvrımı enfeksiyonları ve infestasyonları. Tırnak Hastalıkları'nda. Eds. Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, Onsun N. İstanbul, Teknografik Matbaacılık, 1993; 56-64.
18. Kaur I, Chakrabarti A, Dogra S, Rai R, Kumar B. Nail involvement in leprosy: a study of 300 patients. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 2003; 71: 320-327.
19. Hay RJ, Baran R, Haneke E. Fungal and other infections involving the nail apparatus. *Diseases of the Nails and Their Management*'de. Eds. Baran R, Dawber RPR, Berker DAR, Haneke E, Tosti A. 3. Baskı. Oxford, Blackwell Science, 2001;129-171.
20. Berker DAR, Baran R, Dawber RPR. The nail in dermatological diseases. *Diseases of the Nails and Their Management*'de. Eds. Baran R, Dawber RPR, Berker DAR, Haneke E, Tosti A. 3. Baskı. Oxford, Blackwell Science, 2001;172-222.
21. Saloman J, Szepletowski JC, Proniewicz A. Psoriatic nails: a prospective clinical study. *J Cutan Med Surg* 2003; 317-321.
22. Şanlı H. Tırnak psoriasis ve tedavisi. *T Klin J Int Med Sci* 2005; 1: 39-45.
23. Tosti A, Piraccini BM. Nail disorders. *Dermatology*'de. Eds. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. 1. Baskı. Edinburgh, Mosby Company, 2003; 1061-1078.
24. Holzberg M. Common nail disorders. *Dermatol Clin* 2006; 24: 349-354.
25. Tüzün Y, Tüzün B, Serdaroğlu S. Dermatolojik hastalıklarda tırnak. Tırnak Hastalıkları'nda. Eds. Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, Onsun N. İstanbul, Teknografik Matbaacılık, 1993; 81-91.
26. Şentürk N. Çocuklarda görülen tırnak hastalıkları. *T Klin J Pediatr Sci* 2005; 1: 168-176.
27. Baran R, Haneke E, Richert B. Pincer nails: definition and surgical treatment. *Dermatol Surg* 2001; 27: 261-266.
28. Baykal C. *Dermatoloji Atlası*. 2. Baskı. İstanbul, Argos AŞ, 2004; 459.
29. Rich P. Nail changes due to diabetes and other endocrinopathies. *Dermatologic Therapy* 2002; 15: 107-110.
30. James WD, Berger TG, Elston DM. *Andrews' Diseases of the Skin - Clinical Dermatology*. 10. Baskı. Canada, Saunders Elsevier, 2006; 202-203.
31. Bölükbaşı N. Reaktif artritler "Reiter sendromu" klinik, radyolojik ve laboratuvar özellikleri. *Romatizma*, 2000;15: 23-29.
32. Tüzün Y, Tüzün B, Kotoğyan A. Spesifik organ tutulumuyla asosiy tırnak değişiklikleri. Tırnak Hastalıkları'nda. Eds. Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, Onsun N. İstanbul, Teknografik Matbaacılık, 1993; 140-155.
33. Ashena Z, Afavi S, Arzaniyan MT, Eshghi P. Nail involvement in langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Hematol Oncol* 2007; 24: 45-51.
34. Juhlin L, Baran R. Hereditary and congenital nail disorders *Diseases of the Nails and Their Management*'de. Eds. Baran R, Dawber RPR, Berker DAR, Haneke E, Tosti A. 3. Baskı. Oxford, Blackwell Science, 2001; 370-424.
35. Hannaford RS, Stapleton K. Pachonychia congenita tarda. *Australas J Dermatol* 2000; 41: 175-177.
36. Baran R, Haneke E, Drape L, Zook EG. Tumours of the nail apparatus and adjacent tissues. *Diseases of the Nails and Their Management*'de. Eds. Baran R, Dawber RPR, Berker DAR, Haneke E, Tosti A. 3. Baskı. Oxford, Blackwell Science, 2001; 515-630.
37. Serdaroğlu S, Tüzün Y, Kotoğyan A. Tırnak tümörleri. Tırnak Hastalıkları'nda. Eds. Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, Onsun N. İstanbul, Teknografik Matbaacılık, 1993; 172-189.
38. Baran R, Richert B. Common Nail Tumors. *Dermatol Clin* 2006; 24: 297-311.
39. Dalle S, Depape L, Phan A, Balme B, Ronger-Savle S, Thomas L. Squamous cell carcinoma of the nail apparatus: clinicopathological study of 35 cases. *Br J Dermatol*, 2007; 156: 871-874.

BACAKLARIN AĞRILI NODÜLLERİNDE ALGORİTMİK TANI VE TEDAVİ

Neslihan Şendur

Bacaklarda yerleşen nodüler lezyonları çoğu kez klinik özelliklerine göre birbirinden ayırt etmek güçtür. Bir hastalığın parçası olabildikleri gibi, tek başlarına da bir klinik antite olabilirler. Ağrılı nodüller ile seyreden hastalıklar aşağıda listelenmiştir.¹ Burada, kısaca bu grupta yer alan hastalıklar hatırlatılacak ve tanısız algoritma ve tedavilerinden söz edilecektir.

Bacakta Nodüller İle Seyreden Hastalıklar^{1,5}

- Eritema nodozum
- Eritema induratum/ nodüler vaskülit
- Weber-Christian pannikülit
- Pankreatik nodüler yağ nekrozu
- Lupus pannikülit
- Travmatik pannikülit (soğuk pannikülit, basınç pannikülit, artefakt)
- Steroid enjeksiyonu sonrası gelişen pannikülit
- Eritema nodozum leprozum
- Poliarteritis nodoza
- Yüzeysel tromboflebit
- Furonkül
- Böcek ısırması
- Kutanöz leishmaniasis
- Sweet sendromu

Bacaklarda yerleşen ve nodüllerle seyreden hastalıkların başında pannikülitler yer almaktadır. Bu tabloların çoğunluğu subkutan dokunun inflamasyonu ile seyretmektedir. Lokal ısı artışı, ağrı ve eritemli nodüller önemli bir bölümünde ortak özelliktir.¹ Bu grupta pannikülitlerin ağırlıklı olarak görülmesi nedeni ile önce pannikülitler daha sonra da ayırıcı tanıda yer alan diğer durumlar anlatılacaktır.

Pannikülit terimi subkutan yağlı dokudaki bir grup hastalığı tanımlar. Etyolojisinde travma, infeksiyon, bağ dokusu hastalıkları, vaskülitler, metabolik hastalıklar, proliferatif hastalıklar, ilaçlar ve benzeri durumlar rol oynar.¹⁻⁴ Subkutan dokunun inflamatuvar hastalıklarının sınıflandırılması her zaman sorun olmuştur. Spesifik tedavilerinin olmaması, çakışan klinik ve histolojik özellikler de bu karışıklığa neden olmaktadır. Farklı kaynaklarda pannikülitlerin histolojik yapılarına göre sınıflandırıldıkları görülmektedir. Buna göre pannikülitler dört farklı grupta incelenirler.

1. Vaskülitli septal pannikülit
2. Vaskülitli septal pannikülit
3. Vaskülitli lobüler pannikülit
4. Vaskülitli lobüler pannikülit

Klinik olarak pannikülitlerin çoğu aynı görünümündedir. Subkutan dokudaki çoğu farklı süreç, alt ekstremitelere lokalize eritemli nodüller şeklinde görülür. Bu nodüllerin bazıları hiperpigmentasyonla iyileşir, bazıları ülser olur ve sikatris bırakır. Bazı nadir vakalarda ise nodüllerin içinden yağlı bir sıvı drene olabilir. Genelde sadece klinik belirtiler tanı koymak için yeterli değildir. Pannikülitlerin spesifik tanısı için histopatolojik değerlendirme şarttır. Patolog için pannikülit olup olmadığını belirlemek, klinisyenden daha kolaydır. Çünkü çoğu biyopsi örneğinde subkutan dokunun inflamatuvar infiltratı içerip içermediği kolayca anlaşılır. Ancak pannikülitin spesifik tanısını koymak aşağıda sıralanan nedenlerden dolayı güçtür.

1. Subkutan dokunun inflamasyonu dinamik bir süreçtir. Gelişiminin farklı dönemlerinde farklı histopatolojik bulgular gösterir.
2. Subkutan doku, içinde inflamasyonun tipi ve lokalizasyonu aynı olan hastalığın gelişiminin farklı dönemlerine bağlı olarak değişiklikler gösterir.
3. Sıklıkla biyopsi örnekleri yetersizdir. Inflamatuvar hücre infiltratının paternini anlamak, damar tutulumunu değerlendirmek için geniş ve derin biyopsi alınması zorunludur.
4. Klinik gözlem histopatolojik veriler ile çoğu kez korrelasyon göstermez.
5. Pannikülitlerin birçoğu internal hastalıkların bir sonucu olarak ortaya çıkar. Mutlaka hastalardan iyi öykü alınması gerekir.
6. Pannikülitlerin sınıflandırılması sıklıkla çelişkilidir ve anlaşılabilirliği de bu nedenle zor olur.

VASKÜLİTSİZ SEPTAL PANNİKÜLİTLER

Tablo 1. Vaskülitiz Septal Pannikülitler

Tip	Özellikler	Klinik	Patoloji	Ülser	Tedavi	Diğer
Eritema nodozum	Kadın>erkek, 20-30 yaş etyoloji; sarkoidoz enfeksiyonlar, gebelik, Behçet hastalığı, lenfoma, lösemi	Klinik Kırmızı, ağrılı nodüller	Patoloji Meische'in radial granülomları	Yok	Spontan iyileşme NSAI	Artropati, EN migrans: unilateral kr.tip, E.contusiformis: direnci form, İnfeksiyon: streptokok, yersinia, tüberküloz, lepra, Lyme
Skleroderma panniküliti	Lokalize morfea, progressif SS	İndüre plaklar	Yağ nekrozuna giden yeni kollajen birikimleri	Yok		
Lipodermato- sklerozis	Kr. venöz staz	LE ödem, indüre nodüller, ters dönmüş şampanya bardağı	Sklerozis, dermal fibrozis	Yok	Varis çorabı, Stanozolol	
Eozinofilik fasitit		İndürasyon, ekstremitte, fikse deri	Dermal kalınlaşma, derin fasyada eozinofilik, hiyalinize kollajen	Yok	Travma, Borrelia Burg.?	

Eritema Nodozum

En sık görülen pannikülit formudur. Vaskülitiz septal pannikülitler arasında yer alır. Sıklıkla çeşitli başlatıcı nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan bir reaktif süreç olduğu düşünülür. Subkutan dokunun inflamatuvar bir reaksiyonudur. 20–30 yaşlarında en sık görülür. En sık üst solunum yollarının beta hemolitik streptokokal infeksiyonları, daha sonra diğer infeksiyonlar, ilaçlar, inflamatuvar barsak hastalıkları, hamilelik, otoimmün hastalıklar ve malign hastalıklar nedenleri olarak sıralanabilir. Bu nedenler ile oluşan nodüllere sarkoidozda da rastlanmaktadır.

Çok ağrılı, derin yerleşimli eritematöz nodüller primer olarak alt ekstremitelerin distalinde, ekstansör yüzlerde yer alır. Nadiren, uyluklar, önkollar ve yüzün de tutulduğu belirtilmektedir. Yaklaşık 4–6 hafta süren erüpsiyonda spontan gerileme kuraldır. Bundan daha uzun süren rekürrensler de nadir olmayarak görülür. Rekürrenslerin şiddetli geçmesi, başlatıcı nedenlerin kalıcı ve önemli olduğunu düşündürmelidir. Tek tek olan lezyonlar gerilerken yerlerinde ekimoza benzer postinflamatuvar hiperpigmentasyon (eritema kontuziformis) bırakırlar. Yağ dokusunda yıkım olmadığı için lezyonların yerlerinde sikatris oluşmaz.

Bazen deri döküntülerine sistemik semptomlar da eşlik edebilir. Özellikle ateş, titreme, halsizlik, artralji, miyalji en sık eşlik eden semptomlardır. Genellikle boğaz ağrısı, nezle–grip semptomları üst solunum yolu infeksiyonunu gösteren bulgulardır.

Histopatolojik olarak hastalık primer septal bir pannikülitir. Nötrofiller ve nadiren eozinofillerden oluşan erken inflamatuvar hücreler yerlerini daha sonra lenfositler, histiyositler ve dev hücrelerin belirgin olduğu kronik infiltrata bırakırlar ve sonuçta ödemli fibröz septa içinde yer alan granüloematöz bir yapı oluşur. Histopatolojik olarak da vaskülit ve ülserasyon bulgusuna rastlanmaz.

Eritema nodozumlu hastaların laboratuvar araştırmasında, hastalığa eşlik eden semptom ve bulgular yol gösterici olmalıdır. Üst solunum yolu infeksiyonu semptomları olmasa bile boğaz kültürü, şiddetli erken semptomlarda serolojik araştırma, kalıcı vakalarda sarkoidozun erken tanısı için akciğer grafisi çekilmelidir.

Hastalık birkaç hafta kalıcı olabilir. Eskiler gerilerken yenileri ortaya çıkabilir. Yatak istirahati ve destek tedavileri yararlı olabilir. Tedavi altta yatan nedene yönelik olmalıdır. Bazı olgular potasyum iyodür veya nonsteroid antiinflamatuvar ajanlara oldukça iyi yanıt verir. Altta yatan hastalık kontrendikasyon yaratmıyorsa sistemik steroidler kullanılabilir. Hastalıkta tam iyileşme kuraldır. Rekürrensler sıklıkla altta yatan önemli bir hastalık varlığında görülür.^{2,3,7–11}

Eritema nodozumda etyolojiye göre tedavi seçenekleri Tablo 2’de gösterilmiştir.¹²

Lipodermatoskleroz

Genellikle venöz stazı olan kadınlarda görülür. Son etyolojik teoriler seröz sıvının mikrovasküler sızması ve bunun lokalize ödeme neden olmasına odaklanmıştır. Sonuçta oluşan damar fibrozu üstteki derinin oksijenizasyonunu ve besin desteğini azaltır. Buna bağlı olarak anormal kollajen çapraz bağlanması ve kontrolsüz plazminojen ve serbest radikal salınımı gerçekleşir. Zamanla kontrolsüz proteolitik enzim aktivasyonu ülserasyona neden olabilir. Klinik olarak, bacağıın alt kısmında endüre alanların birleşerek ters dönmüş şampanya şişesi görünümüne neden olduğu görülür.

Histolojik olarak dermal fibrozis ve septal sklerozis görünümü oldukça etkileyicidir. Prognoz kötüdür. Yine de agresif kompresyon tedavisi (30–40 mmHg) aktif hastalığı kontrol altına almada oldukça etkilidir. Sistemik

olarak anabolik steroidler (örn; stanozolol ve oxandrolone) bazı hastalarda yararlı olabilir. Muhtemelen kapiller fibroz derecesini azaltarak etki etmektedirler. Son evre olan ülserasyon evresi eksizyon ve kısmi kalınlıkta deri greftlenmesine yanıt verebilir.^{1,6,7}

Tablo 2. Etiyolojiye Göre Eritema Nodosum Tedavisi

Etiyoloji		Doz
Primer tüberküloz	Tüberküloz tedavisi Semptomatik*	Izoniazid, rifampisin, streptomisin Prednol 40 mg/gün başlanıp hızla düşülür
Sarkoidoz	Sistemik steroid	Prednol 40 mg/gün başlanıp hızla düşülür
Poststreptokoksik	Semptomatik Kolşisin Semptomatik	3-4x1.5-2 mg/gün
Behçet hastalığı	İlacın kesilmesi Semptomatik	
İlaç	Potasyum iyodür Hidroksiklorokin Adalimumab ¹³ Semptomatik	Satüre potasyum iyodür; su veya portakal suyu içinde 3x2-10 damla veya 400-900 mg/gün 2x400 mg/gün 40 mg-14 gün
İdyopatik		

*Semptomatik tedavi; ayak elevasyonu, istirahat, serum fizyolojik ile günde birkaç kez 15-20 dakika ıslak pansuman uygulamaları yapılabilir. Aspirin veya nonsteroid antiinflatuar ilaçlar verilebilir. NSAID'dan oksifenbutazon 400mg/gün, indometazin 100-150 mg/gün, naproksen 500 mg/gün dozlarında genellikle yeterli olmaktadır.

Eozinofilik fasiit (Shulman'ın Sendromu)

Lokalize skleroderma varyantı olarak sınıflandırılır. Genelde sağlıklı gençlerde görülür. Nadiren, %5 olguda malign lenfomalı hastalarda da görüldüğü bildirilmiştir. Diğer öne sürülen nadir birliktelikler içinde diyalize başlanması, kronik astım varlığı, karpal tünel sendromu ve çeşitli tedaviler yer alır. Klinik olarak lezyonlar yoğun fiziksel egzersiz sonrası, simetrik, sabit, ekstremitelerin elbise kolu benzeri endürasyonu ya da pitting ödemi olarak görülebilir. Periferik eozinofili ve sedimentasyon hızında artış bulunabilir. Histolojik olarak sklerodermaya benzer değişiklikler; septal kalınlaşma, dermal kollajen birikimi ve fasya tutulumu vardır. Bu histolojik bulgulara ödem ve eozinofilik infiltrasyon da eşlik eder.

Lezyonlar genellikle yavaş ve spontan olarak geriler. Daha dirençli vakaların siklosporin, metotreksat, banyo-PUVA, sistemik steroidler ve kemik iliği transplantasyona yanıt verdiği bildirilmiştir.^{1,6,7}

VASKÜLİTLİ SEPTAL PANNİKÜLİTLER

Yüzeyel Migratuar Tromboflebit

Sıklıkla venöz yetmezliği olan hastalarda görülür. Behçet sendromunda yüzeyel tromboflebit ve organ tromboz

ile birlikte görülebilir. Hastalık çok sayıda hassas eritematöz nodüllerin lineer şekilde dizilimi ile karakterizedir. Sıklıkla alt ekstremitelerde nadiren de üst ekstremitelerde görülür. Lokalizasyon zaman içinde tutulan ven segmentine göre değişebilir. Ülserasyon görülmez. Histolojik olarak, damar duvarı içinde yoğun inflamatuvar infiltrat ile birlikte yüzeysel ven trombozu, lobüller içinde inflamasyon ve nekroz olmaması dikkat çekicidir.

Tedavi konservatiftir. Elevasyon ve kompresyona özen gösterilmelidir. Venöz yetmezliği olan hastalarda cerrahi girişim denenebilir. Antikoagülanlarla kronik ya da periyodik tedavi yararlı olabilir.^{1,7}

Poliarteritis Nodosa

Sistemik poliarteritis nodozasi hastaların %10–15'inde deri tutulumu bildirilmektedir. Lökositoklastik vaskülit nedeni ile sıklıkla alt ekstremitelere yerleşen purpurik papül ve nodüller görülebilir. Hastalığa livedo retikularis eşlik edebilir. Histolojide nekrotizan vaskülit bulguları olup, mortalitesi oldukça yüksektir.^{1,6,7}

Kutanöz Poliarteritis Nodosa

Sistemik tutulum olmadan fibröz septaların arter ve arteriollerinin vaskülitidir. Lezyonlar sıklıkla alt ekstremitede, ülserleşebilen, hassas, bilateral eritematöz nodüller olarak görülür. Livedo retikularis tabloya eşlik edebilir. Hastalığın seyri kronik olmasına rağmen prognozu iyidir.

Histopatolojide subkutan dokunun üst kısmında orta büyüklükte arter ve arteriollerin vaskülitisi görülür. Başlangıçta inflamatuvar infiltrat genellikle nötrofiliktir. Lezyonların geç evresinde hücrelerin çoğu mononükleer hücre tipinde olabilir.

Etyolojisi bilinmemesine rağmen, birkaç vakanın bakteriyel ya da hepatit B, C olmak üzere viral enfeksiyona eşlik ettiği bildirilmiştir. Steroid ve nonsteroid antiinflamatuvar tedavileri genellikle etkisizdir. Kanıtlanan bakteriyel hastalığı olanlarda antibiyotikler kullanılabilir.^{1,6}

VASKÜLİTSİZ LOBÜLER PANNİKÜLİTLER

İdyopatik Lobüler Pannikülit (Weber–Christian Hastalığı)

Akut, febril, nonsüpüratif nodüler pannikülit olarak da isimlendirilir. Tek bir hastalık antitesi değildir. Lobüler pannikülit olarak değerlendirilen, ancak daha spesifik olarak sınıflandırılmayan çeşitli durumları temsil etmektedir.

Etyolojide fiziksel ve kimyasal ajanlar, enfeksiyöz nedenler ve immünolojik faktörlerden oluşan 3 grup sorumlu tutulmaktadır.

Klinik olarak değişen sayılarda, simetrik yerleşimli subkutan nodüller tabloya hakimdir. Sıklıkla bacaklar ve uyluklara yerleşir. Ancak gövde ve alt ekstremiteler de etkilenir. Her bir lezyon 1–2 cm ya da daha büyüktür. Mat kırmızı renkli, ödemli, sıklıkla hassas ve ağrılıdır. Nodüller genellikle açılır ve yağlı bir materyal çıkışı olur. Altta yatan yağ nekrozu nedeni ile sıklıkla atrofik sikatris kalır. Enfeksiyona ateş, halsizlik, bulantı–kusma, iştahsızlık, artralji ve miyalji eşlik edebilir. Hastalık kronik olup, rekürrenslerle seyredir.

Histolojik olarak üç farklı evresi olan bir lobüler pannikülit tablosu saptanır. İlk evre olan akut inflamatuvar evrede, yağ hücrelerinin dejenerasyonuna yoğun bir nötrofil, lenfosit ve histiyosit infiltrat eşlik eder. İkinci evre olan makrofajik evrede makrofajlar dokuya invaze olarak dejenere yağlı sindirir ve köpük hücrelerinin oluşumuna neden olurlar. Köpük hücreleri büyük, çok çekirdekli olabilir ve yağ lobüllerini doldurabilir. Üçüncü evre olan

fibrolik evrede köpük hücrelerinin yerini fibroblastlar ve birkaç mononükleer hücre alır ve sonuçta kollajen oluşur ve fibrozis gelişir. Tedavide steroidler oldukça etkilidir. Ancak doz azaltıldıkça rekürrens riski artar. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, immünsupresif ajanlar, talidomid ve iyot tedavisinin etkinliği değişkendir. Antilipoz aktivitesi nedeni ile tetrasiklin, lipoprotein lipazı açığa çıkarabilmesi nedeni ile de heparin yararlı olabilir.^{1,6,9}

Sitofajik Histiyositik Pannikülit

Lobüler, vaskülsiz pannikülitir. Etyolojisi bilinmeyen çocuklar ve erişkinleri etkileyen bir hastalıktır. Primer pannikülit ve infiltratif neoplazi olmak üzere iki farklı belirgin şekli vardır. Primer pannikülit şekli, benign bir histiyositik yanıtın lobüler pannikülit ile sonuçlanmasıdır. Diğer şekli ise pannikülit kliniği gösteren malign bir T hücreli infiltrasyondur.

Klinikte primer olarak üst ve alt ekstremitelerde nadiren gövde ve yüzde yerleşen üzerinde ekimoz ve ülserasyon gözlenen büyük inflamatuvar subkutan nodüller ve plaklar gözlenir. Zamanla ateş, kilo kaybı, hepatosplenomegali, lenfadenopati ve pansitopeni gelişebilir. Agresif kemik iliği tutulumu sonucuna ölümcül kanama olabilir. Bu tablo terminal hemofagositik sendrom ile karakterizedir.

Histolojik olarak lenfositler ve eritrositleri saran ve yutan büyük, benign histiyositlerin lobüler infiltrasyonu ile seyredir. Genellikle lobüler tutulumla beraber yağ nekrozu ve kanama olabilir.

Fagositik aktivitenin in vitro ölçümünün tanısal değeri vardır ve tedaviye yanıtın izlenmesine yardımcı olur. Plevral efüzyon sitolojisi ile eksüdata hemofagositik histiyositlerin saptanması tanıya yardımcı olur.

Kesin tedavisi yoktur. Fakat hem spontan hem de tedavi ile sağlanan remisyonlar vardır. Kemik iliği/ karaciğer tutulumu olduğunda ölümcül kanama riskinin yüksek olması nedeniyle agresif tedaviler endikedir. Prednizon, siklosporin, bleomisin, klorambusil, vinkristin veya doksarubisinin farklı kombinasyonları kullanılabilir. Kemik iliği nakli araştırılmaktadır.^{1,6}

Fiziksel Pannikülitler

Fiziksel ajanlarla indüklenen 4 tip pannikülit vardır; soğuk, travmatik, kimyasal ve faktisyal. Bu antiteler spontan iyileştikten destek tedavileri yeterlidir. Soğukla indüklenen pannikülitler en çok çocuklarda ve infantlarda görülür. Etyolojik faktörler içinde buz torbaları, soğuğa maruziyet (bebeklerde skrotal pannikülit ya da kışın sıkı giysiler giyen, ata binen kadınlar) yer almaktadır. Maruziyetten birkaç gün sonra hafif mor-mavi, sert, hassas olmayan subkutan nodüller ortaya çıkar. Histolojik olarak nonspesifik lobüler adiposit nekrozu, dermal epidermal bileşke çevresinde karışık inflamatuvar infiltrat görülür. Plaklar yavaşça yumuşar ve sikatris bırakmadan iyileşir.

Deriye akut, künt travma pannikülitte neden olabilir. Travmatik pannikülitler genellikle kadınların göğüslerinde olur. Genellikle hastalar başlatıcı olayı hatırlamazlar. Sert, mobil, hassas subkutan nodüller normal deri ile örtülüdür. Bazen portakal kabuğu görünümü olabilir. Önemli ayırıcı tanı içinde altta yatan bir karsinomu yer alır. Histolojik bulgular arasında köpüksü histiyositler, nekroz ve birleşen nekroz alanları ile oluşan mikrositler ile birlikte granülomatöz lobuler pannikülitini içermektedir. Lezyonlar septaların fibrozu ile iyileşir. Sıklıkla klinik lipoatrofi ile sonuçlanır.

Kimyasal yağ nekrozu subkutise terapötik ya da kozmetik amaçla enjekte edilen materyallerle olur. Bildirilen maddeler içinde povidon, pentazocine, vitamin K, parafin, silikon ya da sentetik mikrosforlar vardır. Klinik

olarak bu maddelerin enjeksiyonu subkutan nodülleri oluşturur, sıklıkla üstteki eritem ve endürasyon ile bazen sellüiti taklit eder. Histolojik olarak İsveç peynirine benzeyen lobüler pannikülit parafin enjeksiyonunda görülür. Silikon enjeksiyonunda translüsen kirlilik alanlarını çevreleyen köpüksü histiositler ve multinükleer dev hücreler vardır.^{1,6,9}

SİSTEMİK HASTALIĞA EŞLİK EDEN PANNİKÜLİTLER

Pankreatik Pannikülit

Pankreasda neoplastik ya da inflamatuvar hastalığı olanlarda görülür. Hastalığın pankreatik enzimlerin dolaşıma salınması ile subkutan yağ dokusunun yıkılması sonrasında oluşması muhtemeldir. Değişik düzeyde inflamatuvar nodüller en yoğun yağ alanlarında, bir çeşit Weber–Christian hastalığına benzer paternde gelişir. Histolojisinde lipositlerin lokal koagülasyon alanları içeren lobüler pannikülit izlenir. Dağınık inflamatuvar hücre infiltratı olabilir. Tedavi altta yatan pankreatik hastalığa yönelik olmalıdır.^{6,7}

Subkutan Sarkoidoz (Darier–Roussy Sarkoid)

Gerçek bir pannikülit değildir. Ancak subkutan dokunun sarkoidal granülomlarla tutulumudur. Nodüller temelde ekstremitelerde dir. Subkutan dokuya lokalize sarkoidozun histopatolojik görünümüne benzer. Tedavi altta yatan hastalığa yöneliktir.^{6,7}

İnfeksiyöz Pannikülit

Çeşitli bakteriyel ve fungal enfeksiyonların önemli bir klinik bulgusu olabilir. Bu türlü derin enfeksiyonlar genelde immünsuprese hastalarda görülür. Nodüllerde belirgin nötrofilik infiltrat olduğunda tanıdan şüphelenirse de, atipik mikobakterilerin neden olduğu enfeksiyöz pannikülitler süpüratif granülomlar ile seyrederek. Bu enfeksiyonlar ya direk deriye fiziksel inokülasyonla ya da başka bir enfeksiyon odağından direkt ve hematojen yayılımla olabilir. Uygun histokimyasal boyama ve kültürler ile tanı kolaylaşır. Tedavi etkene yöneliktir.^{1,6}

α -antitripsin Eksikliği Pannikülit

Hastalık, defektif allel için homozigot olan hastalarda görülür. α -antitripsin eksikliğine amfizem, hepatit, siroz, vaskülit ve anjiödem gibi çok sayıda klinik bulgu eşlik etse de pannikülit erken bir bulgu olabilir. Çok sayıda subkutan nodüller görülür. Genellikle alt ekstremitelerde yerleşir. Ancak her lokalizasyonda görülebilir. Biyopside şiddetli lobüler pannikülit görülür. Tedavide dapson etkili olsa da şiddetli tutulumda ekzojen α -antitripsin konsantresi infüzyonu verilebilir.^{1,6}

VASKÜLİTLİ PANNİKÜLİTLER

Nodüler Vaskülit

Nodüler vaskülitin neden olduğu pannikülitin altta yatan bir antijenik uyarıya karşı gelişen hipersensitivite reaksiyonu olduğu düşünülmektedir. Streptokokal enfeksiyonların da dahil olduğu bakteriyel enfeksiyonlar, ilaçlar ve nadiren mikobakteriyel enfeksiyonlar suçlanır. Mikobakteriyel enfeksiyonlarda histoloji karakteristik olarak tüberküloid granülomları içerir ve bu durum Bazin'in eritema induratumu olarak adlandırılır. Herhangi bir yaşta görülmekle beraber sıklıkla orta yaşlı kadınlar etkilenir. Dolaşım bozukluğu zemin hazırlayabilir. Hassas ve ağrılı nodüller bacakların alt kısımlarının posterolateralini tutar ve asimetric ya da unilaterale dağılımlı olabilir. Nodüller sıcak ve eritemlidir. Yavaş iyileşir. Nadiren atrofi ve sikatrile iyileşir. Ülserasyon oluşabilir. Eritema induratum Bazin'de mat, hassas, ağrılı nodüller ayak bileği ve bacakların arka yüzünde yerleşir. Ülserasyon insidansı oldukça yüksektir. Hastalarda geçirilmiş bir tüberküloz öyküsü veya akciğer grafilerinde geçirilmiş tüberküloza ait sekeller olabilir. Tüberkülin testi pozitifdir. Fakat deride mikobakteri saptanmaz.

Nodüler vaskülitin histopatolojisi vaskülitin eşlik ettiği bir lobüler pannikülitir. Fibröz septanın müküller arterleri ve lobüller içindeki daha küçük damarları tutabilir. Lobül içindeki tüberküloid granülomlar eritema induratum Bazin karakterindedir. Fakat mikobakteriler için histokimyasal boyalar ve kültürler negatiftir.

Hastalık remisyon ve alevlenmelerle kronik bir seyir izler. Sistemik steroidler ya da NSAİ ilaçlar nontüberküloz nodüler vaskülitte etkilidir. Ancak tüberküloz etyolojili nodüler vaskülitte antitüberküloz tedavi verilmelidir.^{1,6,7}

Kutanöz Leishmaniasis

Özellikle endemik bölgelerde bacadaki ağrısız ve lokal ısı artımının olmadığı eritematöz nodüllerde akla gelmelidir. Kutanöz leishmaniasis nodülleri zamanla açılıp ülserleşirler ve yerlerinde depresif sikatris bırakarak iyileşirler. Lezyonlardan hazırlanan smearlarda *L. tropica*'nın görülmesi ile tanı konulur.¹⁴ Tedavide lezyonun sayısı, şiddeti, risk faktörleri göz önüne alınarak uygun tedavi seçilir. Kriyoterapi, intralezyonel veya sistemik sodyum stiboglukonat (Pentostam) veya meglumin antimonat (Glukantim) verilebilir.⁹

Furonkül

Alt ekstremitelerde eritema nodozum nodülleri ile sıkça karışan, genellikle tek sayıda ve unilateral yerleşimli, ağrılı, sıcak lezyonlara neden olabilirler. Özellikle furonkül bir süre sonra abse özellikleri gösterir. Fluktuasyon sonrasında da süpürasyon görülür.¹⁴ Tedavide kültür antibiyogram sonucuna göre antibiyoterapi, lezyonun şiddetine göre, ıslak pansuman, topikal antibiyotikli kremler ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar verilebilir.

Sweet Sendromu

Sıklıkla kadınlarda ve tipik olarak üst solunum yolu infeksiyonundan 2-3 hafta sonra gelişen ağrılı-sıcak plak veya nodül şeklinde lezyonlar görülür. Behçet hastalarında eritema nodozum, tromboflebit ve Sweet sendromu lezyonlarını bazen birbirinden ayırt etmek güç olabilir. Sweet sendromunda lökositoz (nötrofil) varlığı önemli bir bulgudur.¹⁴ Histolojik olarak lobüler nötrofilik infiltrasyon gösteren bu klinik tablonun nötrofilik bir pannikülit olduğu ve burada subkutan nodüler erüpsiyonun varlığı nedeniyle nötrofilik pannikülit teriminin daha uygun olacağı belirtilmektedir. Nötrofilik pannikülitin bazı olgularda subkutan septal tutulumun olduğu Sweet sendromu, eritema nodozum ve diğer pannikülit tiplerinden mutlaka ayırt edilmesi gerektiği belirtilmektedir. Nötrofilik infiltratın predominant lokalizasyona göre nötrofilik dermatozlar Tablo 3'de gösterilmiştir.¹⁵

Tedavide; sistemik kortikosteroidlerden prednizolon 60 mg/gün dozunda verilebilir. Kolşisin, dapson ve potasyum iyodürden de hastalar yarar görürler. Topikal kortikosteroidler erken lezyonlarda etkilidir.

Ağrılı Nodüllere Algoritmik Yaklaşım

Bacakta yerleşen nodüllerde iyi bir öyküden sonra takip edilmesi gereken basamaklar şu şekilde olmalıdır;

- Hastalığın seyri (akut veya kronik olması), ağrının varlığı, şiddeti, niteliği göz önüne alınmalı
- Nodüllerin ülserleşip ülserleşmemesi, bir plak üzerinde olup olmadığı tespit edilmeli
- Smear, kültür veya serolojik değerlendirme için gerekli tetkikler istenmeli
- Biyopsi mutlaka yapılmalıdır. Derin biyopsiler tercih edilmeli, eski ve olgun lezyonlardan alınmasına dikkat edilmelidir.

Bacağın ağrılı ve inflamatuvar nodüllerinde histopatoloji oldukça önemlidir. Bacaktaki inflamatuvar nodüller bazen çok ciddi sistemik bir hastalığın belirtisi olabildiği için kesin tanı çok önemlidir. Bu da çoğu kez histopatolojik tanı ile mümkündür. Özellikle pannikülitlerde histopatoloji oldukça önemlidir. Pannikülitlerin histolojik tanısında

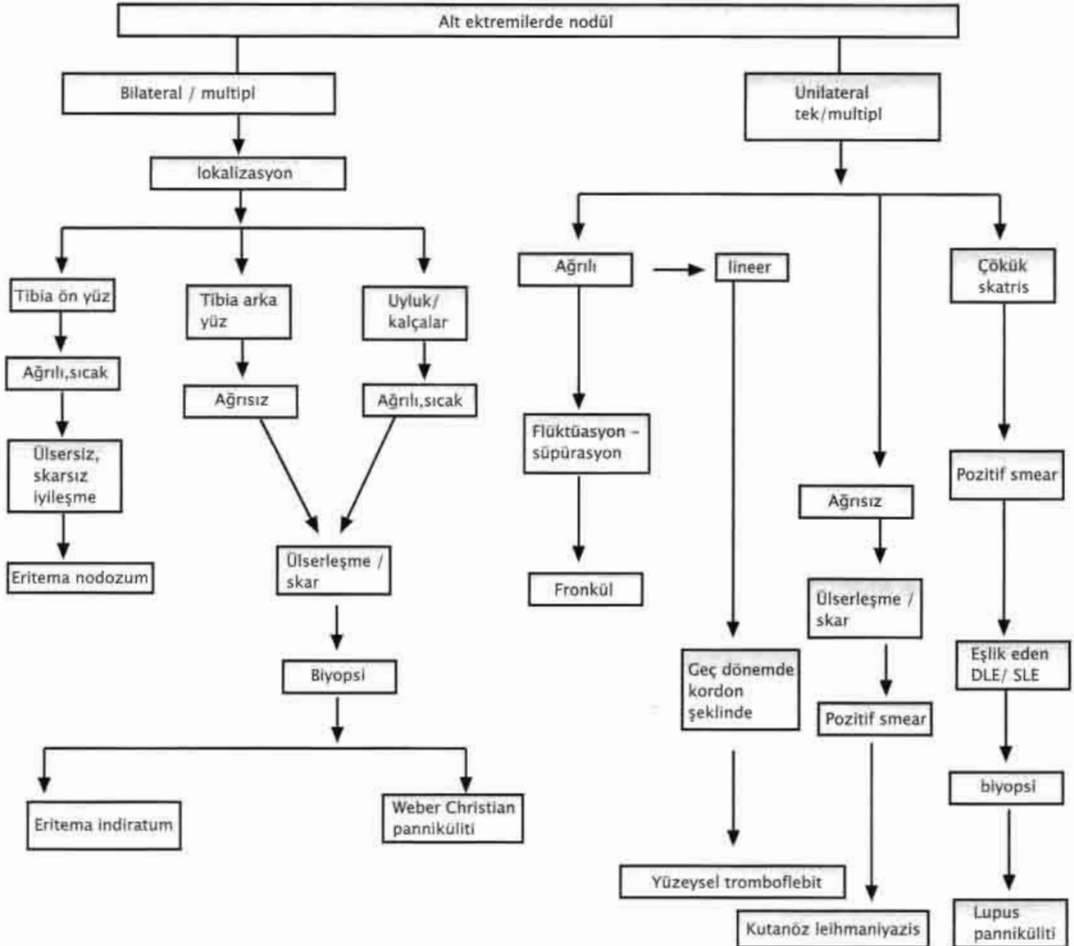
Tablo 2. Etyolojiye Göre Eritema Nodozum Tedavisi

Lokalizasyon	Klinik Durum
Epidermis; Str. malpighi ve Str. korneum arası	Subkorneal püstüler dermatoz (Sneddon-Wilkinson Hast.)
Dermis	Akut febril nötrofilik dermatoz (Sweet sendromu)
Dermis, damarlar	Eritema elevatum diutinum
Dermis, ektrin bezler	Nötrofilik ektrin hidradenit
Dermis ve hipodermis	Piyoderma gangrenozum
Hipodermis, septa	Subkutan tutulumlu Sweet sendromu; Eritema nodozum
Hipodermis ve altındaki doku	Aseptik abse

temel hedef subkutan yağ dokusunun muayenesi olduğuna göre histolojik kesitler mutlaka bu bölgeyi içermelidir. Bu nedenle biyopsiler taze lezyonlardan ve yeterince derin olarak alınmalıdır. Bu nedenle bistüri ile kama şeklinde insizyonel olarak yapılacak biyopsiler, punch biyopsilere tercih edilmelidir.¹⁴

Alt ekstremitelerde yerleşen nodüllere algoritmik yaklaşım Şekil 1'de gösterilmiştir.

Şekil 1. Alt Ekstremitedeki Nodüllerle Algoritmik Yaklaşım



Kaynaklar

1. Ter Poorten MC, Thiers BH. Panniculitis. *Dermatol Clin* 2002; 20: 421-433.
2. Requena L, Sanchez E. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 325-361.
3. Requena L, Sanchez E. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 163-183.
4. Black MM, Cunliffe WJ. Subcutaneous fat. *Textbook of Dermatology*'de. Eds. Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM. 6. Baskı. Oxford, Blackwell Scientific Ltd, 1998; 2403-2435.
5. Eliot H, Grahan Y. Painful nodule of leg. *Dermatological Differential Diagnosis and Pearls*. 2. Baskı. New York, The Parthenon Publishing Group, 2002; 73-74.
6. Patterson JW. Panniculitis. *Dermatology*'de. Eds. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Elsevier, 2003; 1551-1573.
7. Bondi EE, Morgolis DJ, Lazarus GS. Panniculitis. *Dermatology in General Medicine*'de. Eds. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB. 5. Baskı. New York, Mc Graw-Hill, 1999; 1275-1289.
8. Tekin NS. Pannikülitlere tanısal yaklaşım. *T Klin J Dermatol* 2004; 14: 41-43.
9. Braun-Falco O, Plewing G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*, 2. Baskı. Berlin, Springer Verlag, 2000; 862-864.
10. Nishie W, Kimura T, Kanagawa M. Sweet's syndrome evolved from recurrent erythema nodosum in a patient with myelodysplastic syndrome. *J Dermatol* 2002; 29: 91-95.
11. Requana L, Requana C. Erythema nodosum. *Dermatol Online J*. 2002; 8: 4-44.
12. Serdaroğlu S, Taşlı L. Eritema nodozum algoritmik yaklaşım. *Dermatose* 2003; 2: 171-177.
13. Ortego-Centeno N, Callejas-Rubio JL, Sanchez-Cano D, Cabellero-Morales T. Refractory chronic erythema nodosum successfully treated with adalimumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 392-435.
14. Uzun S. Alt ekstremitelerde inflamatuvar nodül. *Deri Sorunlarında Adım Adım Tanısal Yaklaşımlar*'da. Eds. Acar A, Yücel A, Uzun S, Aksungur VL, Özpoyraz M. Mart Matbaacılık, 2006; 84-87.
15. Loubet-Sutra C, Carlotti A, Guillemette J, Wallach D. Neutrophilic panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 280-285.

GLOSSİTLERDE ALGORİTMİK TANI VE TEDAVİ

Ahmet Metin

Dil ağız içinde yer alan bir konuşma ve tat alma organımız olup ayrıca gıdaların çevirimi ve çiğnenmesi ile sindirim işleminde de fonksiyon görür. Yapısı anatomik olarak birçok normal veya patolojik varyasyon gösterebilir. Hastalık kapsamında değerlendirilen durumların bazıları dile özgüdür. Birçoğu da ağız mukozası, deri ve diğer sistem hastalıklarından etkilenecek, bunların izini taşıyacak şekilde patolojik belirti ve bulgular sergiler. Bu nedenle dil muayenesi genel tıbbi muayenenin önemli bir kısmı olup özellikle dermatoloji, çocuk ve iç hastalıkları ile diş hekimliği başta olmak üzere hemen tüm hekimlik alanları içerisinde yer alır.

Dermatoloji deri yanında muköz membran hastalıklarıyla da çok yakın ilgili bir bilim dalı olup dil şikayeti bulunan hastaların çoğu genellikle deri ve zührevi hastalıkları uzmanına yönelir. Ayrıca diğer hekimler tarafından saptanan bir patoloji varlığında sıklıkla deri hastalıklarının uzmanlarının da görüşü istenir. Bu nedenle her dermatoloğun dile ait hastalıkları tanınması, tedavi seçeneklerini ve çeşitli hastalıklarda nasıl etkilediğini iyi bilmesi çok önemlidir.

Bu yazıda hem glossit hem de stomatit terminolojileri kapsamında dilde görülen ve yangısal reaksiyon içeren her türlü hastalık incelenecek ancak mimarideki normal varyasyon ve gelişim bozuklukları ile neoplastik hastalıklar hariç tutulacaktır.

Dilin Anatomisi

Dil sırtında embriyonik kökenini tiroid bezinden alan ve apeksten başlayıp foramen çekumda sonlanan medyan sulkusla ikiye bölünür. Foramen çekum V şekilli bir oluk olan sulkus terminaliste dil apeksini yapar. Bu sulkus dilin 2/3 ön kısmını 1/3 arka kısmından ayırır. Ön kısım embriyonik olarak ilk brankial kemerden köken alıp 7. kafa sinirinin bir dalı olan korda timpani ile innerve olur. Arka kısım ise 2 ve 3. brankial kemerden köken alır ve 9. sinir (glossofaringeal) ile innerve olur. Dil sırtında filiform ve fungiform; arkada sulkus terminaliste vallate, arka yanlarda foliat papillalar vardır. Tat duyularından acı arka, tatlı uç, ekşi yan, tuzlu ise arka ve ön yan kısımlarında yerleşen reseptörlerle alınır.^{1,2}

Anatomik olarak büyük oranda çizgili kaslardan yapılmış olan dil, kendisini oluşturan ve farklı yönlerde dizilim gösteren genioglossus, geniohiyoid, platoglossus, hipoglossus, stiloglossus, faringoglossus ve derin stilohiyoid adlı kaslarla karmaşık hareketler yapabilir. Kas hareketlerin 12. kafa çifti olan nervus hiyoglossus sağlar.³

Glossit

Kelime anlamı olarak bakıldığında glossit terimi dilde yangıyla seyreden hastalık ve durumları tanımlamaktadır. Glossitin anlam olarak kapsadığı yangısal reaksiyonla seyreden ve dili de içeren tüm ağız mukozası patolojilerinde (aftöz ülserler gibi) ise genellikle "stomatit" terimi tercih edilmektedir. Glossit terimi gerçekte çok daha geniş bir anlamda kullanılmakta; gastrointestinal hastalık ya da nutrisyonel eksiklikler gibi bazı durumlarda inflamasyon içermeyen dil değişiklikleri de glossit olarak isimlendirilmektedir. Diğer yandan bazı hastaların gözle görülür bir patoloji olmaksızın tanımladığı dile sınırlı yanma veya ağrı gibi subjektif şikayetler de "glossodini" yerine glossit olarak adlandırılmakta ve bu durum terminolojide karmaşa yaratmaktadır. Tüm bu nedenlerden dolayı günümüzde dil hastalıklarını ele alan çoğu yazıda glossitler başlığı altında incelenen patolojik durumların tam olarak sınıflaması yapılamamış ve konu genellikle oral mukoza hastalıkları veya stomatit başlığı altında ele alınmıştır. Sonuçta dili de içeren ağız hastalıklarına ilişkin yazılarda histolojik bulgular yerine semptomlar ile lezyonların türü, yerleşimi, rengi gibi belirti ve bulguların ön planda tutulduğu yaklaşımlar tercih edilmiştir.^{4,13}

Ulaşılabilen literatürde glossitlere ilişkin en sistematik ve kapsamlı olan bir yazıda Serdaroğlu ve arkadaşları dilde görülen yangısal durumları mantıklı bir yaklaşımla dile sınırlı olanlar ve olmayanlar şeklinde iki ayrı başlık altında gruplandırmıştır.¹³ Bu yazıyla oluşturulan sınıflandırma da temel olarak bu iki grup kullanılmış, dile sınırlı olmayan hastalıklara daha kapsamlı yaklaşım getirilerek yeni bir sınıflama oluşturulmuştur. Bu sınıflamada kliniği ve histolojisiyle glossit terimi altında incelenen birçok durum tek başına veya çeşitli hastalık başlıkları altında ele alınmıştır (Tablo 1). Yine bu yazıda glossitlerin daha çok klinik yaklaşımda tanınmasına yönelik bir algoritma geliştirilmeye çalışılmıştır.

Sadece Dilde Görülen Yangısal Durumlar

Paslı Dil

Filiform papillaların hiperplazisi ve keratin enkazı debirisinden kaynaklanan iyi huylu, sık rastlanan bir antitedir. Kliniğinde ön ve orta kısımda dilin tamamını ya da bir kısmını örten ve duruma adını veren ince, gri-beyaz renkli paslı bir görünüm vardır. Oral mukozanın diğer kısımları normal görünümde olup renk bazen kirlili beyazdan kahveye kadar değişir. Özellikle sigara içenlerde bronz renktedir. Bu duruma sıklıkla sigara içen, ağızdan nefes alıp veren ve oral hijyeni bozuk bireylerde rastlanır. Selüloz içeriği az yumuşak gıdalarla beslenenlerde, kızıl gibi çocukluk çağının ateşli hastalıklarında ateşe ve su kaybına bağlı da gelişebilir. Genellikle asemptomatik bir durum olsa da pas plağında bulunan gıda parçaları ve debirise bağlı halitosis denen ağız kötü kokusu yapabilir.^{2,5,14-17}

Tablo 1. Glossit Sınıflaması

Dile Sınırlı Hastalıklar	Dile Sınırlı Olmayan Hastalıklar		
Paslı dil	Harita (coğrafik) dil	Bakteriyel infeksiyonlar	Genodermatozlar
Siyah kıllı dil	İdyopatik "gerçek" lökoplaki	Akut glossit	Pakinoşi konjenita
Yarık dil	Ağzın kıllı lökoplakisi	Çilek dil	Diskeratozis konjenita
Medyan romboïd glossit	Düz dil (atrofik glossit)	Sifiliz	Epidermolizis büllöza
Herpetik geometrik glossit	Nutrisyonel eksiklikler	Primer	Otoimmün-Romatolojik
	Riboflavin (B2)	Sekonder	Hastalıklar
	Niyasin (B3)	Tersiyer	Sjögren sendromu
	Piridoksin (B6)	Gonore	Sistemik lupus eritematozus
	Biyotin	Tüberküloz	Diskoid lupus eritematozus
	Folat	Lepra	Pemfigus vulgaris
	Siyanokobalamin (B12)	Kawasaki hastalığı	Sikatriyel pemfigoid
	Demir	Klamidya infeksiyonu	Travmatik glossitler
	İlaç reaksiyonları	LGV	Travmatik keratoz
	Allerjik temas stomatiti ve glossiti	Viral infeksiyonlar	Morsikasyo linguarum
	Granülomatöz glossitler	HSV	Kimyasal hasarlar
	Melkersson-Rosenthal Sendr.	HPV	Riga-Fede hastalığı
	Crohn hastalığı ve ülseratif kolit	Varisella-zoster virüsü	Piyojenik granülom
	Sarkoidoz	EBV	Radyasyon mukoziti
	Leishmaniasis	Sitomegalovirüs	Liken planus ve likenoid
	İnfeksiyonlar	Herpanjina	hastalıklar
	Aktinomikoz	El-ayak-ağız hastalığı	Oral liken planus
	Kandidiyazis	Paraneoplastik hastalıklar	Likenoid reaksiyonlar
	Aspergilloz	Akiz hipertrikozis lanuginoza	Graft-versus-host hastalığı
	Kriptokokoz	Glukagonoma sendromu	Behçet hastalığı
	Histoplazmoz	Karsinoid sendromu	Rekürren aftöz stomatit
	Parakoksidiyomikoz	Malign akantozis nigrikans	

Paslı dilde tanı daima klinik görünümle konur ve biyopsiye ihtiyaç duyulmaz. Sigaranın kesilmesi, sıvı alımının artırılması, ateşli hastalıkların tedavisi ve ağız solunumunun düzeltilmesi çoğu hasta için genellikle yeterlidir. Ayrıca ananas gibi lif içeren meyve ve sebzelerden oluşan katı gıdalı diyet deskuamasyonu artırıp düzelmeye yardımcı olur. Dili yumuşak bir diş fırçası ve hijyenik ürünlerle arkadan öne doğru 5-15 kez hafifçe fırçalama oldukça yarar sağlar. Bu amaçla bikarbonatlı gargaralar da önerilebilir.^{5,9,14,16}

Siyah Kıllı Dil (Lingua Villosa Nigra)

Filiform papillaların deskuamasyon bozukluğuna bağlı gelişen ve dil sırtını kaplayan ipeksi hiperkeratotik uzantılar mevcuttur.^{12,18} Normalde 1 mm olan papillaların uzunluğu 5-20 mm arasında değişecek şekilde hipertrofiye olur ve dil üzerinde genelde öne doğru "taranmış" gibi yatay pozisyonda dururlar.¹⁹ Ayrıca bölgede yerleşen bakterilerin neden olduğu, sarıdan siyaha kadar değişen tonlarda bir renk değişikliği görülür.^{12,18} Birçok hastada hekime başvuru nedeni bu alandaki renk değişikliğidir. Yerleşimi genellikle sirkumvallat papillaların önü ve dilin 2/3 ön kısmı olup paslı dil ile aynıdır. Bazen benzer şekilde tüm dorsal dil yüzeyini de kaplayabilir. Bazı hastalar tarafından tanımlanan nahoş bir metalik ağız tadı ve halitosis dışında başka bir semptom oluşturmaz. Kimi hastalar uzamış papillalar nedeniyle gıcıklenme, gıdıklanma, öğürme ve bulantı gibi şikâyetler iletebilir.^{18,19} Klinik bulguları çok tipik olduğu için genellikle biyopsiye ihtiyaç duyulmaz.

Deskuamasyonun bozulmasına bağlı olarak dilde kalın ve yapışık bir yüzey oluşur ve debris ile birlikte bakteri, mantar ve diğer yabancı maddelerin birikimi gerçekleşir.

Toplum taramasında sıklığı %0.15–12.8 olarak saptanmıştır.^{12,18} Gelişiminden genellikle penisilin ve doksisisilin gibi geniş spektrumlu antibiyotikler ile sistemik kortikosteroidler suçlu tutulmaktadır.¹⁹ Etkileri dil florasının değişmesi, kromojenik mantar ve bakterilerin çoğalarak filiform papillaların hipertrofinine ve normal deskuamasyon işleminin gecikmesine yol açmasıyla açıklanır.¹² Diğer önemli faktörler arasında aşırı sigara, çay ve kahve gibi psikotrop madde kullanımı, kötü ağız hijyeni, oksitleyici gargaralar, debilite, baş ve boyuna yapılan radyoterapiler ile antiasit kullanımı da sayılabilir.^{12,18,19} Lansoprazola bağlı bir olgu bildirilmiştir.²⁰

Tedavide öncelikle varsa sebep olan faktörlerin uzaklaştırılması gerekir. Paslı dilde yapılan öneriler siyah kıllı dil için de geçerlidir. Bu amaca yönelik ağız bakım ürünleri ya da klorheksidin gibi bir antimikrobiyalın fırçayla veya gargara şeklinde kullanımı da sağlanabilir.^{7,21} Dildeki hiperkeratozu azaltmanın bir diğer yolu güneşli yerel tretinoin kullanımıdır.^{12,22} Bu amaca yönelik sodyum bikarbonat, %1 podofilin reçinesi, %1–2 hidrojen peroksit ve %40 üre solüsyonu da güvenle kullanılmıştır.¹² Ayrıca hem anti bakteriyel hem de anti kandidiyal özellikleri dolayısıyla imidazol kremler önerilebilir. Lezyonlara mekanik küretaj da yapılabilir.¹²

Yarıklı Dil, Skrotal Dil (Lingua Plikata)

Dilin en fazla rastlanan ve genelde normal bir dil varyasyonu olduğu düşünülen glossit tipidir. Çocuklarda görülse de genelde orta yaşta başlar ve sıklığı yaşla birlikte artar.^{2,14} Dil sırtında ve genellikle ortasında, uzun eksen boyunca yerleşen derin yarıklı ile hemen yanlarında bulunan düzensiz daha küçük yarıklardan oluşur. Yarıklarda belli bir derinliğe kadar papillalar mevcut iken daha derinlerde yoktur.^{2,14} Bu da mikroorganizmaların yerleşip aşırı çoğalmasına yardımcı olur. Birçok hastalık ve duruma eşlik etmesi ve şikayet oluşturması nedeniyle yangısal olaylar başlığı altına alınmasını gerektirmiştir.¹³

Yarıklar hastalar tarafından büyük sorun edilse de klinik bakımdan büyük bir problem teşkil etmezler ve tipik olarak gıda debirisi, fungal ve bakteriyel çoğalma ile düşük dereceli infeksiyon gelişmedikçe halitosis dışında yanma ve ağrı gibi belirtiler oluşturmazlar.^{2,14}

Kalıtısal geçiş de gösterebilen yarıklı dilin toplumdaki prevalansı diş hekimliği çalışmalarında %0.6 ila %29.2 arasında değişen sıklıkta bildirilmiştir.^{2,14,23,24} Türkiye'den bildirilen bir diş hekimliği çalışmasında sıklığın %20 oranında olduğu ve daha çok erkeklerde görüldüğü belirtilmiştir.²⁵ Hastaların %20'sinde aynı zamanda harita dil de mevcuttur.^{5,26–29} Ayrıca Down sendromuna, Sjögren sendromuna ve Melkersson–Rosenthal sendromuna, akromegaliye, gebeliğe, vulgar ve püstüler tip psoriasisle eşlik edebilmektedir.^{2,14,24,30,31}

Melkersson–Rosenthal sendromu genellikle tekrarlayıcı alt dudak ödemi ile belirti veren orofasyal eritem, fasyal sinir felci ve dil yarılaşmasının birlikte olduğu nadir bir antitedir.² Psoriasisin dil lezyonları en fazla genital tutulum ile ilişkiliyken saçlı deri tutulumuyla ilişkisi yoktur. Sebebi bilinmeyen bir şekilde yarıklı dil ve psoriyatik dil lezyonu prevelansı sigara içenlerde oldukça düşüktür.

Hastaların tanısı genellikle klinik görünüm ile konur. Öykülerinde diğer hastalıklar bakımından bir özellik bulunmuyorsa ek araştırma yapmaya gerek yoktur. Durumun benign karakterde olduğu anlatılarak hastaların rahatlatılmaları gerekir. Tedavide yarıklarda kalarak halitosis yapan gıda artığı, debris ve bakterilerin yemekten sonra ve yatarken yumuşak bir diş fırçası ve macunla temizlenmesi yeterlidir. Eğer ağrı ve yanma varsa sıvı lidokain gibi anestetikler uygulanabilir.^{2,14}

Medyan Romboid Glossit (Dilin Santral Papiller Atrofisi)

İlk kez 1914 yılında Brocq tarafından tanımlanan ve toplumun %1'inden daha azında ortaya çıkan bir dil hastalığıdır.^{1,2,14,32} Dilin sırt ve orta 2/3 ön kısmında eritemli, papillalardan yoksun atrofik yama ya da hipertrofik nodüler lezyonlar olarak iki farklı tipte ortaya çıkar.^{1,14,32-34} Önceleri dilin bir gelişim bozukluğu sanılan ve tüberkulum imparın konjenital kalıntısına bağlanan bu durumun aslında kronik bir kandida infeksiyonu olduğu anlaşılmıştır.^{8,13,33} Bu nedenle atrofik olanı kronik atrofik kandidiyazise, nodüler olanı da kronik hiperplastik kandidiyazise örnekler.¹² İleri yaşta sık görülür ve erkekler kadınlardan üç kat fazla etkilenir.^{3,17} Türk hastalarda kadın/erkek oranı 12/1 olarak saptanmıştır.²⁵ Bazı hastalar özellikle baharatlı gıda aldığımda hafif yanma hissi tanımlarsa da genellikle asemptomatik seyrederek.^{2,34} Lezyon hemen foramen çekumun, sirkumvallat papillaların önünde, kolayca tanınmasını sağlayan oval ya da baklava (romboid) dilimi şeklindedir.^{2,12,13,17,33} Bazen paramedyal yerleşir ve atipik medyan romboid glossit adını alır.^{32,33} Dil dokunmakla normal kıvamda veya hafif sert hissedilir.² Atrofik tipte hasta dil alanında kızarıklık ve düzleşme göze çarpar. Histolojik incelemelerde bu bölgede filiform papillaların yokluğu ve yoğun bir inflamasyon yanında olguların %90 kadarında rastlanan kandidalar dikkat çeker.^{17,34,35} Tipik olarak oral mukozanın diğer alanlarında kandidiyal infeksiyona rastlanmaz.²

Hastalığın nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Lezyonlardaki kandida varlığı etyolojik bir faktör olarak rol aldıklarının delili olmakla birlikte hastalığın oluşma mekanizması tam olarak izah edilememektedir.^{2,34} Eşlik eden faktörler arasında sigara, diş protezleri ve küçük travmalar yer alır. Pakionişi konjenital bir hastada bildirilmiş olsa da genelde başka bir hastalıkla ilişkisi yoktur.^{1,33,36} Maligniteye dönüşüm bildirilmişse de Delamarre ve Van der Wall bildirisinde kanserle arasında bir ilişkiye rastlanmamıştır.^{2,37}

Dil lezyonuna karşılık gelecek şekilde ve genellikle sert damakta yerleşen benzer bir başka lezyonun varlığı hastalarda immün yetmezlik olduğunu akla getirmelidir.³³ Bu durum CIT-NIP sendromu (candidal infection of the tongue and nonspecific inflammation of the palate) olarak adlandırılmakta ve AIDS'in ilk döneminin "parmak izi" olarak bilinmektedir.^{2,13,14} Dolayısıyla hastada bir HIV infeksiyonunun olup olmadığı ortaya konmalıdır.

Tanı genelde klinik muayene ile konur. Tanıda direk mikroskopik inceleme ve mantar kültürleri gereksiz olup sadece kandida varlığını gösterir. Lezyonların varlığı bazen hasta ve hekimde kanser endişesine yol açabilir. Kanserler her ne kadar dilin arka ve kısımlarında görülüyor olsa da bu endişenin güçlü olduğu durumlarda biyopsi alınarak şüphe giderilmelidir.^{1,2} Biyopsinin histopatolojik incelemesinde epitelin hiperplastik olduğu ve üst lamina propriada bulunan fibröz bir bant ile alttaki dokulardan ayrıldığı görülür. Üst tabakada parakeratoz ve sıklıkla *C. albicans* izlenir.^{13,34,35}

Klinik görünümüyle karıştığı hemanjiyom, piyojenik granülom, amiloidoz, granüler ve skuamöz hücreli kanserlerden ayırt edilmelidir.³² Doğumsal hemanjiyomlar genellikle ağız tabanında ve dilin ventralinde yerleşen mavi, mor, pembe renkli bazen dil büyümesi yapan kitleler olup dokunmakla yumuşak hissedilir ve bazen pulsasyon gösterip vitropresyonla solarlar.³² Piyojenik granülomlar saplı veya sapsız düz ya da lobüllü lezyonlardır. Yüzeyleri genellikle ülserli, rengi pembe, kırmızı ya da mordur. Bazen üzerinde yalancı zar gelişir ve beyaz izlenebilir. Ağrısız olsa da yapısındaki aşırı damar oluşumuna bağlı kolaylıkla kanayabilirler. Daha çok kızlarda ve çocuk, genç erişkinde görülür.³² Amiloidozun dil lezyonu ile bazen klinik ayırım yapılamayıp histolojik inceleme gerekebilir. Abrikossoff'un granüler hücreli tümöründe lezyonun üzerindeki mukoza normal olup papillalar değişmemiştir.³² Ağrının olmadığı durumda kesin tanı histopatolojik incelemeye konur. Çoğu

skumöz hücreli kanser çoğunlukla dilin 2/3 ön kısmında ve kenarlarında yerleşir. Genellikle sert, hareket etmeyen kitlelerdir.^{13,32}

Medyan romboid glossitte genellikle tedaviye ihtiyaç duyulmaz. Öncelikle varsa durumu artıran faktörlerin uzaklaştırılması sağlanır. Gerek duyulursa nistatin veya imidazol solüsyonlarla günde 2 kez yapılacak atuşman en basit tedavi yaklaşımı olup kısa süreli rahatlama sağlayabilir.^{13,33} Kısa süreli sistemik imidazoller de verilebilir.^{12,34} Hafif anestetik gargalar faydalı olabilir.¹³

Herpetik Geometrik Glossit

Herpes simpleks virüs Tip-1 (HSV-1)'in son yıllarda tanımlanan farklı bir dil infeksiyonudur.^{13,38} Hemen daima HIV infeksiyonu bulunan, kanser kemoterapisi alan, tedaviyle sekonder immün yetmezlik gelişen ya da konjenital immün yetmezliği bulunan kişilerde görülmektedir.^{14,38,39} HIV seronegatif akut miyeloid lösemili bir çocuk olguda da tanımlanmıştır.⁴⁰

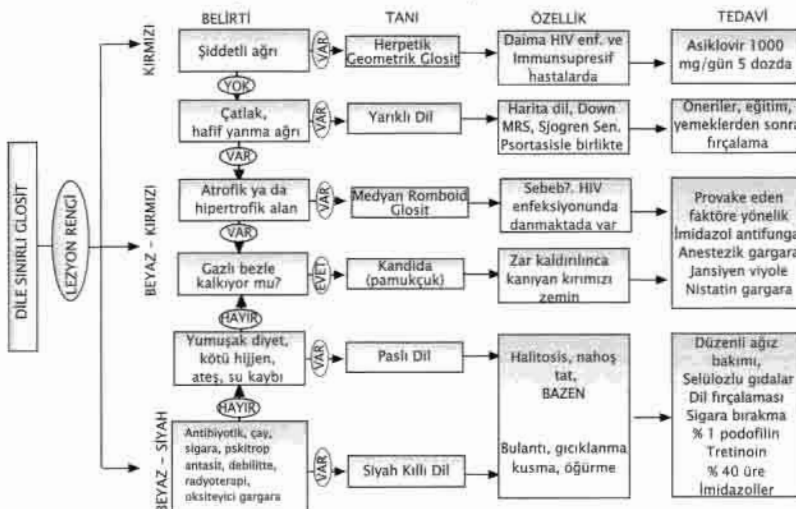
Klasik herpetik gingivostomatitinden farklı olarak dilin dorsal yüzünde çok ağrılı, lineer dallanma veya yoğun çapraz geçişler gösteren, yavaş iyileşen yarılaşmalar mevcuttur. Bir veya daha fazla alanda mukozal yüzeyi kayıpla ortaya çıkan erozyonlar, nadiren de hassas ülser veya mor nodüller gelişir.^{38,2,39} Aynı zamanda bakteri, mantar ya da diğer virüslerle bağlı başka infeksiyonlar da bulunabilir.

Herpetik geometrik glossitin aksine, benzer klinik tablo çizen durumlar asemptomatiktir. Herpetik epitelyal keratitteki korneal dendritlere benzer morfolojik yapı sergilemesi dolayısıyla mukozaları ilgilendiren bu iki herpetik lezyonun ortak patogeneze sahip olduğu düşünülmektedir.³⁸ Tedavi edilmediği takdirde, süper infeksiyon ve beslenme bozuklukları ortaya çıkar. Sağaltım amacıyla 5 doza bölünmüş günlük 1000 mg sistemik asiklovir tedavisi genellikle hızlı ve başarılı sonuç verir.^{13,14,38,39}

Sadece Dile Sınırlı Glossitlerde Algoritmik Yaklaşım

Glossitler genelde ağız mukozası hastalıkları içerisinde ele alınan ve çoğu stomatitler başlığı altında incelenen hastalıklardır. Genelde klinik muayene ile kolaylıkla tanıya ulaşıldığı ve koruyucu ya da destekleyici yöntemlerle tedavi edildikleri için tıp uygulamalarında sorun oluşturmazlar (Tablo 2). Tanı ve tedaviye ilişkin lezyon rengi, subjektif şikayetler ve diğer bulgular göre yapılabilecek bir algoritmik yaklaşım Şekil 1'de gösterilmiştir.

Şekil 1. Dile Sınırlı Glossitlerde Algoritmik Tanı ve Tedavi Şeması



Tablo 2. Glossit ve Stomatitlerde Uygulanan Tedavi Yaklaşımları ve İlaçlar⁶³

Tedavi Tipi	Öneri ve İlaçlar
Önleyici	<p>Sigaranın bırakılması</p> <p>Diyetin ayarlanması</p> <p>Ağız içinde travmanın azaltılması</p> <p>Beslenme yetersizliklerinin düzeltilmesi</p> <p>Kötü ağız hijyeni ve diş çürüklerinin tedavisi</p>
Destekleyici	<p>Sıvılar</p> <p>Antipiretik</p> <p> Asetaminofen</p> <p>Analjezik</p> <p> Asetaminofen</p> <p> Narkotikler (eğer gerekirse)</p> <p>Ağız hijyen bakımı</p> <p> Hidrojen peroksit %1 ağız gargarası</p>
Yerel tedaviler	<p>Yerel analjezikler</p> <p> Doğrudan lezyonlara %2'lik sıvı lidokain</p> <p> 2.5 ml lidokainin 10 ml suda seyreltilmesiyle gargara</p> <p> Benzokainli ürünler</p> <p> Difenhidramin (Benadryl) 12.5 ml/5 ml'lik iksiri ile gargara</p> <p>Kaplayıcı/kapatıcı ajanlar</p> <p> Antiasitler</p> <p> Diş macunları: Orabase, zilactin (pamuk uçlu çubukla)</p> <p>Antiseptikler</p> <p> Klorheksidin (ağır infeksiyonlarda)</p> <p> Setilpiridiyum klorid solusyonu (Cepacol)</p> <p> Tetrasiklin ağız suspansiyonu concentration</p> <p>Anti-inflamatuarlar</p> <p> Amleksanoks (Aphthasol)</p>
Sistemik tedaviler	<p>Antiviral</p> <p> Asiklovir, famsiklovir, valasiklovir, brivudin, pensiklovir, gansiklovir, sidofovir, foskarnet</p> <p>Antibakteriyal</p> <p> Penisilin, sefalosporin, kinolonlar, linkomisin, kanamisin, tetrasiklin, metronidazol, azitromisin</p> <p>Antifungal</p> <p> Ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, amfotersin B, vorikonazol</p> <p>Antinötrofilik</p> <p> Kolşisin, dapson (RAS, Behçet hastalığı)</p> <p>İmmünsupresif</p> <p> Azatioprin, siklosporin, talidomid</p> <p>Diğer</p> <p> Pentoksifilin</p>

Dile Sınırlı Olmayan Yangısal Durumlar

Dile sınırlı olmayan glossitler çok daha fazla sayıda hastalık ve hastalık grubunu içerip klinik olarak karmaşık görünüşler sergilerler (Tablo 1). Dil mukozası ve lezyonların korunması ile yerel tedavisine yönelik prensipler hepsi için geçerlidir. Özellikle atrofi, erozyon, ülser ve nekroz gelişen hastalıkların her biri ayrıca bir veya birden fazla bakteri, mantar ve viral ajandan etkilenmiş olabilir. Bu hastalıklardan tedavi edilebilenlerin çoğu dermatologlarca iyi bilinen ancak her biri ayrı bir algoritmik yaklaşım olarak ele alınabilecek konulardır. Bu nedenle yazının bundan sonraki kısmında tedavilere genel hatlarıyla değinilecek detaya girilmeyecektir.

Harita Dil (Coğrafik Dil, Benign Migratuar Glossit)

İlk kez Rayer tarafından 1831 yılında "dilin başıboş gezinen kızartısı" (wandering rash) olarak tanımlanan nedeni bilinmeyen bir glossit tipidir.^{26,29} Genellikle dil sırtı ve yan kenarlarında rastlanan, sirsine şekilli, eritematöz, dil mukozası epitelinde filiform papillaların kaybıyla seyreden, görünümü ülsere benzeyen asemptomatik bir dil hastalığı olup gezici bir inflamasyonla karakterizedir. Kırmızı yamalar papilladan yoksun ve atrofik görünümlü iken beyaz alanlarda papillalar normal veya hipertrofikdir.^{2,12,14} Dil ventrali veya yanlarında ortaya çıkan bu lezyonlar düzensiz ve keskin sınırlara sahip olup dilde ilginç şekiller yapar ve haritaya benzerler. Görünümü ve karakteri nedeniyle "gezinen raş", lingua geografa, eritema migrans, eksfoliyasyo areata lingua, yüzeyel gezici glossit, lingual distrofi, pityriasiz lingua, dilin geçici benign plakları, marjinal eksfoliyatif glossit, ektopik coğrafik dil ve glossitis areata migrans gibi isimler de verilmiştir.^{14,26,29}

Prevalansı %0.28 ila %14.4 arasında değişir, daha çok çocuklarda ve her iki cinstе eşit sıklıkta görülür.^{12,26,27,29} Türkiye'den bildirilen çalışmalarda prevalansı her iki cinstе de eşit olacak şekilde %1.2 ve %1.8 bulunmuştur.^{23,25} Yaşla görölme sıklığı azalır.²⁷ Normal toplumun %1-3'ünde görülmesi bu durumun normal varyasyonlar içinde ele alınmasını düşündürülebilir. Ancak çeşitli hastalık ve bozukluklara eşlik etmesi, bu durumu dile sınırlı olmayan glossitler başlığı altında değerlendirmeyi gerektirmektedir.^{13,29} Genellikle sebepsiz ortaya çıkar. Nadiren ailevi bir patern veya (HLA)-Cw6, HLA 18, HLA-B15, HLA-DRW6, DR7 ilişkisi görülebilir.^{2,12,17,26,27,41}

Lezyonlar üç farklı klinik görünümde: İki dilin genellikle dorsal yüzünde filiform papillaların deskuamasyonu sonucu oluşan erode yamalar, ikincisi bu yamaları çevreleyen hipertrofik beyaz bir hat ve üçüncüsü de bu hattın daha dışında ince, eritemli bir alanın varlığıdır. Bazen dil lezyonlarına ağız tabanı, damak, yanak, dudak, diş eti ve diğer yüzey mukozasında benzer görünümlü ektopik lezyonlar eşlik ederek "eritema sirsinata migrans", "ektopik harita dil" ya da "coğrafik stomatit" gibi isim alırlar.^{13,12,17,26,27} Lezyonlar bazen saatler hatta dakikalar içinde değişen migrasyonlar gösterir.^{2,14,27}

Lezyonlar genellikle asemptomattır. Bazı hastalar ağrı, yanma ve baharatlı, sıcak gıdalara hassasiyet gibi şikayetlerde bulunurlar.^{14,26,27,42} Ağızda yanma hissi tanımlayan hastaların %24'ünde harita dil saptanmıştır.¹² Özellikle alevlenmelerde ortaya çıkan dilde yanma ile yabancı cisim hissi, kulaklarda aralıklı gelip geçen ağrı ve aynı taraflı submandibuler lenf bezlerinin büyümesi bazı hastalarda kanser endişesine yol açabilir.²⁹ Bu semptomlar genelde erişkinlerde görülüp çocuklarda oldukça nadirdir.^{13,43}

Aktif dönemdeki psoriasis hastalarında gezici stomatit ile birlikte harita dil görülebilir.²⁸ Bir araştırmada psoriasis hastalarının %10'unda psoriasis benzeri lezyonların bulunduğu ancak bunların %1'inin gerçekte klasik harita dil lezyonları olduğu gösterilmiştir. Hastalığın sebebi bilinmemekle beraber özellikle püstüler tip başta olmak üzere psoriasis, seboreik dermatit, allerji, atopi gibi dermatolojik hastalıklar, stres, hormonal bozukluklar,

jüvenil diyabet, Reiter sendromu, Down sendromu, nutrisyonel eksiklikler, pernisiyöz anemi, folik asit eksikliği, lityum karbonat, psikolojik bozukluklar, mantar ve bakteri infeksiyonları, hamilelik, yarıklı dil ve liken planusa eşlik ettiği görülmüştür.^{12,14,29,44} Diğer yandan sağlıklı bir kişide rastlanan harita dil varlığı generalize püstüler psoriasis gelişme eğilimini gösterebilir.^{12,49} Histolojik bulguların benzerliği, bu hastalarda sistemik retinoidler ile birlikte hem dil hem de psoriasis lezyonlarının düzelmesi, bozukluğun psoriasis hastalığının bir biçimi olduğu hipotezini desteklemektedir.¹² Harita dil hastalarının %40'ına yarıklı dil, yarıklı dil hastalarının ise %50'sine harita dil kliniğinin eşlik ettiği görülmüştür. Sigara yarıklı dil gibi harita dil lezyonlarının da gelişmesini azaltmaktadır.^{26,28}

Harita dilin histopatolojik bulguları psoriasis'e çok benzeyip aynı zamanda psoriasis benzeri mukozit olarak da tanımlanmıştır.^{2,17,29,27} Histolojik incelemelerde hem dil hem de oral ödemle birlikte mukozada görülen gezici akut ya da kronik idyopatik inflamatuvar değişiklikler mevcuttur. Spongiyoz, nötrofillerin epitele göçü ve bazen de minik spongioform püstüller görülür.²⁹ Lezyon çevresinde rete keselerinin uzaması yanında hiperkeratoz ve akantoz dikkati çeker. Merkeze doğru, klinik olarak eritematöz alanlara uyan filiform papillalarda kayıp, epitelde nötrofil birikimi ve yığılması (Munro mikro apseleri) gözlenir.¹² Zamanla lezyon aktivitesi azalır veya çoğalır. Lezyonlar tekrarladığında gezici özelliği vurgular biçimde farklı bir bölgede ortaya çıkarlar. Nadiren de aylar ya da yıllar içinde iyileşerek sikatris bırakmadan tamamen kaybolurlar.^{2,27,29}

Harita dil, benzeri diğer klinik durumlardan ayırt edilmelidir. Tanı öncelikle öyküye ve gezici kronik lezyonların varlığını ortaya koyan muayene bulgularına dayanır. Ayırıcı tanıda atrofik glossit, kandidiyazis, yerel travmalar, psoriasis, şiddetli nötrofeniler, Reiter sendromu, yanıklar, kimyasal tahrişler, liken planus, oral mukoza kanserleri, lökoplaki, temas stomatiti, sistemik lupus eritematozus (SLE), herpes simpleks virüs infeksiyonları, yarıklı dil ve ilaç reaksiyonları akla gelmelidir.^{27,29}

Genellikle harita dil için bir tedavi gerekmez. Çok gerekiyorsa koruyucu önlemler, sıvı içerikli yumuşak gıdalar, asetaminofen, antifungaller, yerel anestetik ve antihistaminik ajanlarla yapılacak gargaralar, sistemik olarak da antihistaminikler, anksiyolitikler, kortikosteroidler ve siklosporin önerilebilir.^{2,14,16,42,43} Yerel tretinoin, psoriasis'te kullanılan sistemik tedaviler (etratineat ve asitretin gibi), vitamin A ve çinko desteği ile bazı hastalarda kısmi düzelmeler sağlanabilir.^{19,45} Hastalar ayrıca belirtileri artıran çok sıcak ve baharatlı, asitli, kuru ve kabuklu, tuzlu gıda ve içeceklerden uzak durmalıdır.^{2,14,29,42}

Ağzın Kılı Lökoplakisi

İlk kez Greenspan ve arkadaşları tarafından 1984 yılında HIV'la infekte bir grup homoseksüel erkekte tanımlanmıştır.^{42,46,47} Genellikle dilin yan veya ventral yüzeylerinde oturan bu glossit tablosu ağır immün yetmezliği olan hastalarda ortaya çıkar. Daha çok erişkinlerde görülür ve olguların yaklaşık %25'inde HIV infeksiyonuna rastlanır. HIV hastalarının %40-60'ında 2-3 yıl içerisinde gelişir.^{12,46,47} Prevalansı AIDS hastalarında %80'e kadar çıkabilir. HIV infeksiyonu bulunsa bile çocuklarda görülmesi olağan değildir. Bazen immün sistemi çeşitli ilaçlarla baskılanan organ nakil hastalarında, kanser tedavisi alanlarda, uzun süreli kortikosteroid kullananlarda, hatta nadiren immünsupresyon bulguları taşımayan normal kişilerde de görülebilir.^{12,46}

Erken lezyonlar genelde dilin kenarlarında üzeri beyaz küçük maküller olarak başlar. Lezyonlar çoğunlukla iki taraflıdır ancak tek tarafı da olabilir ve retromolar bölge, yanak mukozası ve yumuşak damakta da bulunabilir. Diş vurmalarıyla oluşan lökoplakiye benzer görünümündedir. Zamanla üzerleri dalgalı beyaz çıkıntılar ile bunların

alttaki kasa tutunma bölgelerine denk gelecek şekilde eritematöz görünümlü tipik mukoza alanları dikkat çeker.^{2,12} Daha sonra lezyonların birleşmesiyle tüm alan beyaz renkli görünür.^{12,42} Beyaz hiperkeratotik yamalar alttaki dokuya sıkıca yapışık olup üzeri kazındığında ya da gazlı bezle silinmeye çalışıldığında kalkmazlar. Bu hiperkeratotik alanlar ayrıca kandida ile infekte olabilir ve bu durumda bile alttaki dokuya sıkıca tutunmaya devam ederler.² Lezyonlar asemptomatik olup kesin tanı ancak biyopsi ile ve dokuda PCR, elektron mikroskop ya da insitu hibridizasyon yöntemleriyle yapılacak incelemelerde Epstein-Barr virüs (EBV) varlığının ortaya konmasıyla konabilir.^{42,47}

Kıllı lökoplakinin etyolojisinden mukoza epitelini infekte eden EBV sorumludur.^{12,48} Biyopsi örneklerinin histolojik incelemesinde yüzeyinde kıl gibi düzensiz uzamalar gösteren, düzensiz ve şiddetli hiperkeratoz, parakeratoz, yüzeysel ödemin eşlik ettiği akantoz, hiperplazi ve sitoplazmasında balonlaşma, çekirdek içinde inklüzyonlar gösteren çok sayıda koilosit keratinositlere rastlanır.^{2,12,46,47} Bağı dokusunda ise inflamasyon yokluğu dikkat çeker.

Ayırıcı tanıda hiperplastik kandidiyazis, lökoödem, idyopatik lökoplaki, travmatik lökoplaki, sigarayla ilişkili lökoplaki, liken planus, lupus eritematozus, beyaz süngerimsi nevus ile verrüköz lökoplaki yer alır.^{12,49} Hastalık büyük oranda AIDS gelişimiyle ilgili olduğu için diğer hastalıklardan ayırımı oldukça büyük bir öneme sahiptir.

Bu durumun genelde HIV enfeksiyonunun komplikasyonu olması ve HIV tedavisinde kullanılan zidovudin, asiklovir veya gansiklovir gibi antiviral tedavilerle düzelmesi nedeniyle lezyonlara özgü bir başka tedaviye gerek duyulmaz. Yerel podofilin reçinesi ya da tretinoin kısa süreli düzelme sağlasa da lezyonlar sıklıkla tekrarlar.^{12,46}

Klasik lökoplakinin aksine malign dönüşüm eğilimi yoktur.⁵⁰ Lezyonların çirkin görünümü nedeniyle tedavi edilmek isteyen hastalarda bölünmüş dozda, günlük 3200 mg asiklovir ile düzelme sağlanabilirse de hastalık AIDS'de daima tekrarlar. Tekrarların önlenmesi için idame tedavi gerekse de genellikle ihtiyaç duyulmaz.^{4,46}

Atrofik Glossit (Düz Dil)

Dildeki filiform papillaların atrofisi sonucu ortaya çıkan ve dazlak ya da düz dil adıyla bilinen durumdur. Dil yüzey papillaların sağladığı pürüzlü görünümü kaybedip düz ve parlak bir görünüm alır.

Hastalar genellikle dilde hassasiyet, yanma ya da yara şikayetiyle başvururlar. Dil muayenesinde zemin rengi kırmızı, pembe ya da mordur. Perfüzyonun azalmasına bağlı birtakım küçük beyaz alanlar dikkat çeker ve buna Arndt belirtisi denir.¹³ Hastalar ayrıca tat bozukluğu, parestezi ve ağız kuruluğundan yakınır. Aynı zamanda sert, baharatlı ve asitli yiyecekler ile ortaya çıkan acı tarif ederler. Bu durum genellikle malabsorbsiyon yapan kronik inflamatuvar bağırsak hastalıkları ya da gıdalarla demir, vitamin B12, riboflavin, folik asit ve niyasinin yetersiz alımına bağlı olarak ortaya çıkar.^{13,30,44} Gelişmemiş ülkelerde en sık rastlanan neden beslenme yetersizlikleri iken gelişmiş ülkelerde daha çok malabsorbsiyon bozukluklarına bağlı olmaktadır. Çoğu hastada birçok eksiklik bir arada bulunmasına karşın pernisiyöz anemi dışında etyolojik bağlantıyı tam olarak açıklamak güçtür.¹³

Diğer yandan son yıllarda eksiklikler dışında birçok hastalıkta görülen bazı değişiklikler de atrofik glossit adıyla ele alınmaktadır. Örneğin atrofik dil sifilizin, amiloidozun, gluten duyarlı enteropatinin, kardiyak yetmezliğin bulgusu olabildiği gibi Sjögren sendromu, Plummer-Vinson sendromu ve fungiform papillaların kaybıyla karakterize Riley-Day disotoni sendromunun belirtisi olarak da ortaya çıkabilir.¹⁴

Candida albicans bazen beyaz hipertrofik plaklar yerine atrofik glossit yapabilir.⁴⁴ Plummer–Vinson sendromunda atrofik glossite, özofagiyal atrofi ve demir eksikliği eşlik eder.¹³

Tedavide eğer varsa altta yatan sebebin ya da eksikliğin giderilmesi yeterlidir. Hassas ve ağırlı dilin semptomatik tedavisi amacıyla yumuşak diyet önerilebilir. Tüm vitamin eksiklikleri gözden geçirilmelidir. Pernisiyöz anemide aylık kas içi vitamin B12 enjeksiyonları uygulanır. Eksikliğin giderilmesiyle papillalar hızla yeniden oluşur ve tablo düzelir.²

Nutrisyonel Eksiklikler

Ağız ve dil lezyonları birçok nutrisyonel eksikliğin karakteristik özelliği olup çok azı özgün bir eksiklik için patognomoniktir. Çeşitli nutrisyonel eksiklik tablosunda glossit, angüler keilit, stomatit, yanma hissi, diş eti kanamaları, diş kaybı, dilde atrofi gibi birçok değişik oral bulguya rastlanabilmektedir.¹³ Diğer yandan bu bulgulardan birçoğu herhangi bir eksiklik görülmezsizin de ortaya çıkabilmektedir.

Tek başına riboflavin eksikliğine nadir rastlanır. Eksiklik durumunda glossitin yanı sıra, angüler stomatit, ağızda yanma hissi, diş eti kanamaları, dilde atrofi ve yarılaşmalar gelişir. Genellikle düşük kalori alımına bağlı veya intestinal ve safra sistemi bozukluklarına bağlı yetersiz emilime sonucu oluşan malnütrisyonla birliktedir.¹³ Pellagra ise (niyasin eksikliği), oral mukoza lezyonları erken gelişir ve glossit dışında stomatit ve dil yüzeyinde atrofi görülür. Pellagranın dermatit, ishal ve demanstan oluşan klasik üçlüsü ise daha sonra ortaya çıkar.¹³

Piridoksin, siyanokobalamin (vitamin B12) ve folat eksikliğinde glossit ve stomatit ortaya çıkar. Piridoksin eksikliği Crohn ve çölyak hastalığı gibi emilim bozukluğu yapan durumlarda ve izoniyazid, penisilamin ve hidralazin başta olmak üzere ilaç kullanımına bağlı da olabilir.¹³ Piridoksin ayrıca triptofanın niyasine dönüşmesinde rol aldığı için yetersizliğinde niyasin eksikliği bulgularını da sergileyebilir. Sonuçta dilde kızarıklık, şişme ve ülser gibi lezyonlar meydana gelir. Vitamin B12 tüm hayvansal ürünlerde bulunur, ancak bitkilerde bulunmadığından özellikle katı vejetaryen diyet uygulayanlar ve bunların emzirdiği bebeklerde vitamin B12 eksikliği riski vardır.¹³ Ayrıca pernisiyöz anemi, gastrektomi sonrası gelişen intrinsik faktör eksikliği, çölyak ve Crohn hastalığı ile bağırsak çıkarımı sonucu gelişen fonksiyon kayıpları da vitamin B12 eksikliği yapabilmektedir.⁵ Siyanokobalamin eksikliği, folat eksikliğine benzer bulgularla seyreder. Bu durumda gelişen eritemli, şiş, ağırlı dil tablosuna da Hunter glossiti adı verilir.⁵ Doğada çok bol bulunan folat hemen tüm gıdalarda bulunur. Kronik diyare hastalıklarında ya da bazı ilaçların (fenobarbital, fenitoin, metotreksat, primetamin) kullanımında eksikliği gelişebilir.¹³

Demir eksikliği genellikle gıdalarla alımında yetersizlik veya kronik kan kaybı sonucunda gelişir. Eksikliğinde glossit, lingual papilla atrofi ve angüler stomatit ortaya çıkar. Anemi yanında özofagiyal perde oluşumu, disfaji, keilit ve glossitin birlikte görüldüğü tablo Plummer–Vinson sendromu adını alır.^{13,51}

İlaç Reaksiyonları

Diğer tüm hızlı çoğalan dokular gibi ağız mukozası da ilaçlardan etkilenmektedir. Bunlar sık görülmesi de bazen önemli bir reaksiyonun ilk bulgusu olması, bazen de hastanın genel durumu ve beslenmesini bozması nedeniyle önem taşıyan reaksiyonlardır. Bu nedenle dilde beklenmeyen ve açıklanamayan ani, ağırlı inflamatuvar olaylarda öncelikle düşünülmesi gereken durumlar arasında ilaç reaksiyonları da yer almalıdır. Reaksiyon yapan ilaçlar ya tüm vücutta yaygın ya da bir bölgeye sınırlı reaksiyon yaparlar. Ağız boşluğunu etkilediğinde ise genellikle sadece dilde yerleşmeyip tüm oral mukozayı etkiler ve stomatit başlığı altında ele alınırlar.¹⁰ İnternette yer alan Litt's Drug Eruption Global Database adresinde (<http://www.drugeruptiondata.com/>) glossit yaptığı saptanan 110 adet ilaç bulunmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3. Litt'in İlaç Reaksiyonu Database Aramasında Glossit Yaptığı Saptanan Ajanlar

ALDESLÖKİN	KARBENİSİLİN	SEFAKLOR
ALTIN	KLORAMFENİKOL: KLORHEKSİDİN	SEFADROKSİL
AMİTRİPTİLİN	KLARİTROMİSİN	SEFAMANDOL
AMOKSAPİN	KLOMİPRAMİN	SEFPDOKSİM
AMOKSİSİLİN	KLOKSASİLİN	SEFPROZİL
AMPİSİLİN	KOTRİMAKSOZOL	SEFTAZİDİM
ARİPİRAZOL	LANSOPRAZOL	SEFTRİAKSON
ATORVASTATİN	LINKOMİSİN	SİKLOSPORİN
AZELASTİN	MEKAMİLAMİN	SİLDENAFİL
BAKAMPİSİLİN	MEFENAMİK ASİT	SİLASTATİN
BETAKSOLOL	MERKAPTOPÜRİN MEROPENEM	STREPTOMİSİN
BLEOMİSİN	METİSİLİN	SÜLFADOKSİN
BUPROPİON	METOTREKSAT	SÜLFAMETOKSAZOL
DEMEKLOSİKLİN	METRONİDAZOL	SÜLFASALAZİN SÜLFİSOXAZOL
DİCLOKSASİLİN	MEZLOSİLİN	SULİNDAK
DOKSEPİN	MİNOSİKLİN	TAKRİN
DOKSİSİKLİN	MİRTAZAPİN	TELİTROMİSİN
ENALAPRİL	MOKSİFLOKSASİN	TESTOLAKTON
ESTAZOLAM	NABUMETON	TETRASİKLİN
ETİDRONAT	NAFSİLİN	TIAGABİN
ETODOLAK	NEFAZODON	TİCARCELLİN
FELBAMAT	NİSOLDİPİN OLANZAPİN	TOLMETİN
FENELZİN	OKSASİLİN	TRİAMTEREN
FLOKSÜRİDİN	PANTOPRAZOL	TRİAZOLAM
FLUOKSETİN	PAROKSETİN	TRİHEKSİFENİDİL
FLUVOKSAMİN	PENİSİLAMİN	TRİMETOPRİM
GABAPENTİN	PEPPERMİNT	TRİMİPRAMİN
GATİFLOKSASİN	PİRBUTEROL	VALPROİK ASİT
GREPAFLOKSASİN	PROTRİPTİLİN	VENLAFAKSİN
GUANADREL	PİRİMETAMİN	VORİKONAZOL
GUANETİDİN	QUETİAPİNE	ZALSİATBİN
HİDROKSİÜRE	RABEPRAZOL	ZONİSAMİD
İMİPENEM	RİLÜZOL	
İMİPRAMİN	RİSEDRONAT	
İNTERFERON B-1B	RİVASTİGMİN	
KAPTOPRİL	ROPİNİROL	
KARBAMAZEPİN	SAQUİNAVİR	
	SERTRALİN	

Ağızda oldukça geniş spektrumla ilaçlar farklı mekanizmalarla mukozit yapabilirler.^{17,52} Dil etkilendiğinde yaygın eritem, bazen de ödem, vezikül, erozyon ve ülser gelişebilir.⁴ Genellikle ağrı, yanma, uyuşma hissi ve tat duyusunun kaybı şeklinde tanımlanan subjektif şikayetler ise bazen gözle görülen bulgulardan daha abartılıdır. Metotreksat gibi sitotoksik ajanlar ülser eşliğinde oldukça ağrılı ve nonspesifik görünümlü glossit ve stomatit oluşumuna yol açabilir. NSAİ ilaçlar, bazı antihipertansifler, antidiyabetikler, altın tuzları, antimalaryaller ve diğer bazı ilaçlar klinik ve histopatolojik görünümüyle liken planusa benzeyen reaksiyonlar yapabilirler. Özellikle sülfonamid ve barbitüratlar ise dudak, oral mukoza ve dili tutan eritema multiforme nedeni olabilirler.¹⁰

İlaç reaksiyonlarına bağlı glossitlerin tanısına genellikle iyi bir öykü ve klinik muayene ile ulaşılır. Tanı bazen şüphelenilen ajandan uzaklaştırma ile konur. Deri yama testlerinin pratik kullanım değerleri bulunmadığından kullanılamaz. İlaç reaksiyonlarının birçoğu da diş ağrısında ağrılı bölgenin üzerine doğrudan uygulama sonucu gelişen keratoliz ve aspirin yanığı gibi kullanım hatasına bağlı direkt temas sonucu ortaya çıkar.¹⁰

Tedavinin ilk ve en önemli basamağında sorumlu ilaç veya ajanın kesilmesi yer alır. Eğer varsa ülser ve erozyonlar için yerel tedavi ajanları verilebilir. Kimi zaman reaksiyonların gelişimini engellemek mümkün olmasa da benzamidin, klorheksidin ve semptomatik tedaviler gibi yaklaşımlarla rahatlama sağlanabilir.

Allerjik Temas Mukozit ve Glossiti

Düşük molekül ağırlıklı antijenlerin hassas bireylerde ağız mukozalarından penetre olarak yaptığı bir gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Sorumlu allerjenler genellikle epitelyal proteinlerle birleşerek hapten yapar ve antijen sunan hücrelerce tanınarak klinikten sorumlu reaksiyonu başlatırlar. Mukozalarda primer allerjen maddelere duyarlılık normal deriye göre daha azdır. Bunun sebebi ağız mukozasındaki tükürük salgısının potansiyel antijenleri hem yıkaması hem de seyreltmesi yanında bu bölgelerin normal deriye göre damarlanma bakımından zenginliği sayesinde penetre olan antijenlerin reaksiyon gelişmeden elimine edilmesidir.⁴ Ayrıca mukozaların daha az keratin proteini içermesi nedeniyle hapten oluşum ihtimali de azalmıştır. Bu nedenle ağız ve dilde temas mukozitine sık rastlanmaz.

Diş macunu ve tartar engelleyici maddeler, akrilik, metaller, tarçın ve nane içeren ferahlandırıcılar, klorheksidin içeren gargaralar, kloroform, fenol, prokain, iyotlar, aspirin, tarçınlı sakızlar ve öksürük şurupları gibi birçok diş hekimliği ürünü ile bazı ilaç ve gıdalar ağız mukozasında allerjik reaksiyonlara yol açabilir.^{4,17} Bu reaksiyonlar genellikle yaygın kırmızı ve ağrılı erode alanlar şeklinde ortaya çıkar.

Ağızdaki temas dermatitinin klinik bulguları ve semptomları özgün olmayıp genelde fiziksel irritasyonla gelişenlere benzer. Reaksiyon bölgesinde yanma ve yara hissi, eritem, bazen de vezikül ve ülser görülür. Bazen likenoid lezyonlar da görülebilir ve daha çok dolgu maddesi amalgamındaki cıvaya bağlı yanak mukozasında ya da dil kenarında izlenir. Bir diğer özel glossit bulgusu da plazma hücreli gingivitis olup keilit ve glossit de yapar ve plazmasitom gibi neoplastik hastalıklardan ayırımı gerekir. Oral lezyonlar gibi allerjik kontakt glossit tanısında yama testi çok faydalı değildir.

Allerjik temas glossitinde tedavi lezyonların şiddetine bağlıdır. Hafif olgularda etkenin uzaklaştırılması yeterli olurken şiddetli olgularda ağrılı lezyonların iyileşme hızını artırmak amacıyla yerel ve sistemik steroidler eklenebilir.

Granümatöz Glossit

Ağız ve yüz bölgesinin nekrozla seyretmeyen granümatöz inflamasyonu tanımlamak amacıyla aralarında Melkersson-Rosenthal sendromu (MRS), keilitis granümatöz, sarkoidoz, Crohn hastalığı, lepra, 3. dönem sifiliz, derin mantar hastalıkları ve tüberküloz gibi infeksiyon hastalıklarının bulunduğu geniş bir spektrumdaki hastalıkları tanımlamak amacıyla "orofasyal granümatözis" terimi kullanılmaktadır.^{50,53-58} Bu başlık altında ele alınan hastalıkların genelde klinik ve patolojik görünümleri benzer ancak etyolojileri farklıdır.

Granümatöz glossit ilk kez 1952 yılında Schuermann tarafından MRS'una özgü bir bulgu olarak tanımlanmıştır.^{55,58} Klinik olarak dil kaldırım taşı görünümünde, endüre olup dokunmakla sert hissedilen

yapıdadır. Nadir görülen MRS sendromunun tipik üçlü bulgusundan biri olup tek bulgusu olarak ortaya çıkması daha da azdır ve bu durumda dilde büyüme yapan diğer sebeplerden ayırımının yapılması önemli ve zorunludur. İnfeksiyöz hastalıklardan ayırımı amacıyla bakteriyolojik inceleme, doku kültürleri, serolojik testler, intestinal ve solunum yolu sistemi muayeneleri gerekir. Ayrıca MRS'una da sıklıkla eşlik eden yarıklı dilden de ayırt edilmelidir. Histopatolojik inceleme ayırma yardımcı olur. Tedavisinde 30–40 mg/gün sistemik kortikosteroidler, klofazimin 100 mg/gün, nonsteroid antiinflatuarlar ve cerrahi düzeltmeler uygulanabilir.^{55,58}

Leishmaniasis

Ağız lezyonu yapabilen tropikal bir parazit hastalığıdır. Visseral, kutanöz ve mukozal tiplerinde farklı çeşitli klinik bulguları içerir. Batı yarımkürede ciddi klinik bulgular yapan 21 leishmania türü mevcuttur. Mukozal leishmaniasis kutanöz hastalığı olanların %5'inden daha azında ortaya çıkar.⁵⁹ Hastalarda leishmania antijenlerine karşı immün yanıtın aşırı ya da zayıf düzenlendiği ortaya konmuştur. Makrofaj fonksiyonu ya da sitokin üretim bozukluğu olanlarda daha sıktır. Latin Amerika'da başlıca *L. brasiliensis* kompleksi tarafından meydana gelen infeksiyonlarda görülür. Kuzey Afrika'da *L. donovani* veya *L. major* en sık görülen etkindir.⁸

Ağız tutulumu doğrudan kutanöz hastalığın mukozalara yayılımıyla da gerçekleşebilir. Mukoza bulguları deri bulgularıyla birlikte görülebileceği gibi yıllar sonra da gelişebilir. Sert damak tipik olarak tutulur ve "espundia" adını alır.^{8,59} Buradan yumuşak damağa, uvulaya, yutağa, daha az sıklıkta dişetlerine, dil ve dudağa yayılabilir. Yüzün orta kısmında granülatöz bir hasar yapar. Genellikle granülatöz keilit ya da glossit şeklinde görülür. Bir olguda deri tutulumu olmaksızın granülatöz glossit ve keilit ile belirti verdiği ve ardından kolona yayıldığı görülmüştür.⁵⁹

Hastalığın tanısı klinik muayene ve serolojik incelemelerden ELISA veya direkt FTA incelemelerle yapılsa da biyopsi veya doku yaymalarında parazitlerin görülmesi tanı için kesin ve yeterlidir.^{8,59}

Dili de içeren mukokutanöz leishmaniasis kendiliğinden iyileşebilmekle beraber oldukça yaygın yıkım yapabilmesi ihtimali nedeniyle genellikle ilaç tedavisine ihtiyaç duyulur. Bu amaçla 5 değerlikli antimon bileşikleri (pentostam ve glukantim), ketokonazol, amfoterisin B veya pentamidin izotiyonat tedavileri verilebilir.^{8,59}

Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolit

Crohn hastalığı bağırsakları tutan idiyopatik ve kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Bağırsak duvarında fokal transmural inflamasyonla karakterize olup intestinal kanalın herhangi bir yerini tutabilir. Karında kramplar, kansız ishal, ateş, kilo kaybı görülür.^{60,61} Olaya sıklıkla oral patolojiler de eşlik eder. Orofasyal granülatözis ve Crohn hastalığında biri mukoza geçişlerinde görülen kronik derin lineer, diğeri ise muhtemelen kandaki yetmezliklere bağlı yüzeysel (aftöz) olmak üzere 2 tip ağız ülseri ortaya çıkar.^{45,50,54,61–63} Ayrıca nutrisyonel eksiklikler sonucunda yaygın dudak, diş eti veya mukoza şişliği, dilde çatlaklık, yanakta kaldırım taşı görünümü, mukoza saçakları ve angüler keilit görülebilir.^{13,50}

Ağız ve dil lezyonlarının şiddeti sistemik hastalığın şiddeti ile uyum gösterir ve bağırsak tutulumun derecesi hakkında fikir verebilir.⁵⁰ Kazeasyon içermeyen granülomlar histolojik karakteristiğidir.

Ülseratif kolit kolona sınırlı olmakla birlikte bazen ince bağırsağın distal kısımlarını etkileyen yüzeysel inflamasyon yapar. Klinikte karın krampları, kanlı ishal, ateş ve kilo kaybı görülür.^{50,60} Hastaların %5–10'unda dili de etkileyen aftöz, yüzeysel hemorajik ülserler ve bazen de Crohn hastalığında görülen, çok sayıda püstül oluşumuyla seyreden piyostomatit vejetans tablosu yapılabilir.^{50,54,63}

Sarkoidoz

Sarkoidoz etyolojisi bilinmeyen kronik ve sistemik bir granülatöz hastalıktır. En sık tutulan organlar akciğer, lenf düğümleri, gözler ve deridir. Baş ve boyun bölgesinde en sık parotis bezleri ve boyun lenf düğümleri tutulur.⁵³ Dil tutulumuna oldukça nadir rastlanıp literatürde sadece 8 olgu bulunmaktadır.⁵⁶ Bu tutulumlara bağlı dilde sert şişlik, büyüme, eroziv papüler, nodül ve ülser oluşumu görülebilir. Dil tutulumu daima hastalığın sistemik belirtilerinden sonra gelişir. Tanının klinik bulgulara ek olarak tipik granülomların izlendiği histopatolojik bulgularla desteklenmesi gerekir. Serum anjiyotensin konverting enzimi ve lizozim ölçümü hastalığın aktivasyonu hakkında bilgi veren diğer laboratuvar yöntemleridir.^{53,56}

Ayrırcı tanısında yabancı cisim reaksiyonları, Crohn hastalığı, granülatöz keilit, MRS gibi orofasyal granülatöz hastalıklar ile sifiliz, tüberküloz, aktinomikoz benzeri granülatöz reaksiyon görülen hastalıklar ve dil kanserleri yer alır.⁵⁶

Sarkoidoz tedavisinde her olguda ihtiyaç duyulmasa da genellikle sistemik steroidler kullanılır. Klorokin ve hidrosiklorokin gibi antimalaryalar, azatioprin, metotreksat, siklofosamid gibi immüsupresanlar ve TNF- α 'yı baskılayan talidomid, pentoksifilin, infliksimab, etanersept gibi biyolojik ajanlar da etkilidir.⁵³ Dilde fibröz bant gelişen olgularda steroid tedavisi ardından cerrahi düzeltme önerilir.⁵⁶ Dil lezyonları kendiliğinden düzelebildiği gibi tedaviye direnç de gözlelenebilir.⁵⁰

İnfeksiyonlar

Aktinomikoz

Bir grup Gram (+) anaerob Actinomyces bakterinin mukoza bariyerinin bozulmasıyla ağızda yaptığı servikofasyal enfeksiyondur. İnsandaki enfeksiyon etkenlerinin çoğundan Actinomyces israelii sorumludur.^{48,64} Ara sıra Actinomyces viscosus, Actinomyces odontolyticus ve Actinomyces naeslundii'ye de rastlanabilir. HIV enfeksiyonu ve diğer immüsupresif durumlarda görülme sıklığı artar.⁴⁸ Servikofasyal, abdominal ve pulmoner enfeksiyon yapar. En fazla servikofasyal enfeksiyona rastlanır ve nadiren ağız boşluğu, dil, mandibula, maksilla, paranazal sinüs, göz, kulak, boyun ya da tükürük bezleri de tutulur.^{48,64} Mukozalarda enfeksiyon gelişimi için bariyerin bozulmuş olması gerekir.⁶⁵ Karakteristik olarak biri yavaş seyirli ve ilerleyici fibroza bağlı endürasyonun eşlik ettiği süpürasyonu az, diğeri ön planda süpürasyon bulunan, başlangıcı akut, hızlı seyirli, içinde Gram (+) miçel ve hifalar içeren kükürt renkli pü akıntısı bulunan çoklu sinüs traktları oluşturmuş iki farklı hastalık yapar.⁶⁴ Ağız mukozası tutulumlarının çoğu diş eti, dil ve damakta yerleşmektedir.^{48,64} Dil tutulumuna oldukça az rastlanıp genelde ön kısımda yerleşir ve tüm aktinomikozların %3'ünü oluşturur.^{64,65} Hastalar yutma güçlüğü, dilde ağrı, sert hissedilen şişlik şikayeti ile başvururlar. İnfeksiyon dokulara yayıldıkça nispeten ağrısız, yavaş büyüyen sert bir şişkinlik oluşturur ve muayenede üzeri düzleşmiş gri-sarı renkli nodül olarak görülür. Yumuşak doku ve tutulmuşsa kemik dokunun enfeksiyonları yüzeye sinüs kanalları ile açılan çok sayıda abseler, bazen de ülserler yapabilir.

Dil hareketlerinde kısıtlanma gelişebilir.⁶⁵ Bu kanalların akıntısı tipik olarak sarımtırak renkte olup sülfür granülleri adı verilen mikroorganizma kolonileri içerir. Eski lezyonlar iyileşirken yenileri çıkan kronik bir enfeksiyon olup kemikleri tuttuğunda yıkım ve anatomik hasar oluşturabilir.

Tanı ince iğne aspirasyon biyopsi ile ya da doğrudan alınan örneklerin kültürlerinde Actinomyces türlerinin izolasyonu yapılır.^{48,64} İndirekt immüfloresan teknikle kullanılabilir. Yaymaların Gram boyamasında granüller içinde pozitif boyanan karmaşık yapıları organizma filamentleri bulunur. Çoğu örnekler az sayıda granül

içerdiğinden histopatolojik incelemelerde tanı daha zordur. Ayırıcı tanıda karıştığı hastalıklar arasında tüberküloz, gom, infekte kist, piyojenik abseler gibi granülomatöz durumlar ile benign ya da malign neoplazmalar bulunur.

Tedavide tercih edilen ajan halen penisilin olup alternatif olarak sefalosporin, linkomisin ve klindamisin de verilebilir.^{8,64,65} İhtiyaç duyulursa antibiyotik tedavisine lezyon çıkarımı da eklenebilir.⁶⁵

Kandidiyazis

Kandidiyazis tüm yaş gruplarında ortaya çıkabilen ve ağız mukozasının en sık görülen mantar infeksiyonudur. Maya mantarlarından kandidaların yaptığı çeşitli hastalıkları içerir. Başlangıcına göre akut ya da kronik, klinik özelliklerinden rengine göre eritematöz veya lökoplazik, görünümüne göre atrofik ya da hiperplastik, hipertrofik, yerleşimine göre muköz, kutanöz ya da mukokutanöz, yaptığı hastalıklara göre MRG, glossit, stomatit veya angüler keilit, eşlik ettiği durumlara göre de HIV ya da kortikosteroid kullanımında olduğu gibi normal veya immünsupresif kişilerde çıkan tablolar yaparlar (Tablo 4).^{9,12,19,44,46,66}

Tablo 4. Kandidiyazis Sınıflaması¹²

Akut	Psödömembranöz Atrofik (eritematöz) Antibiyotik stomatiti		
Kronik	Atrofik Angüler keilit Medyan romboid glossiti Multifokal	Hipertrofik / hiperplastik Kandidiyal lökoplaki Damağın papiller hiperplazisi (takma diş vurmaları) Medyan romboid glossit (nodüler)	Takma diş vurma yarası
Mukokutanöz	Mukokutanöz Sendrom ilişkili Familiyal +/- endokrin kandidiyazis sendromu Miyozit (timoma eşlik eden)		Lokalize
İmmün baskılanım	(HIV) ilişkili		

Bazı türlerin endojen nitrozamin üretimi nedeniyle masum bir infeksiyöz etken olmaktan öte karsinojen ya da mevcut kanseri ilerleten bir ajan olabileceği ileri sürülmektedir.¹²

Trush olarak da bilinen akut psödömembranöz kandidiyazisde etken epitelin üst tabakasında yerleşerek beyaz-gri renkli plak veya lekeli alanlar yapar. Bazı hastalar prodromal bir tat bozukluğu tanımlar.^{5,12,17,60,62,67} Lezyonları genellikle ağrısızdır. Gazlı bez sürüldüğünde lezyon üzerindeki yalancı zarlar kolayca kalkar ve zeminde eritemli hatta ödemli ülsere alanlar görülerek kolayca tanınır. Örneğin direk mikroskopik incelemesinde yalancı hifa içeren mantar elamanları ve maya formları görülebilir. Kültürlerinde jelimsi koloniler yapar. *Candida albicans* ve *Candida tropicalis* olguların %80'inden fazlasını oluşturur. Geriye kalanlarda ise *Candida parapsilopsis*, *Candida guilliermondii*, *Candida krusei* ve *Candida pseudotropicalis* patojendir.^{12,36} Hastalığın gelişmesine katkıda bulunan faktörler arasında ağız bakteri florasının bozulması, kuruluk, kronik yerel irritasyonlar, kortikosteroid kullanımı, hijyen bozukluğu, hamilelik, diyabet, immün bozukluklar ve beslenme bozuklukları yer alır.

Akut atrofik kandidiyazisde ağrı belirtisi yanında dilde kırmızılık, atrofi, çiğ et görünümü ve biraz da beyaz psödömembranöz görünüm vardır. Antibiyotik kullanımına bağlı gelişenler genelde atrofik glossitin sık görülen bir tipidir. Kronik demir eksikliği anemisinde de gelişebilir.^{4,12,44}

Kronik atrofik kandidiyazis protez stomatiti, angüler keilit ve dilde MRG olarak belirti verir.^{9,19,42}

Kronik hiperplastik kandidiyazisde miçeller deri ve mukozaların daha derin kısımlarına kadar erişebildiği için hasta dokularda proliferasyon içeren klinik tablolar yapar. Yanak, dudak, damak ve dilde yerleşen kandidiyal lökoplaki bunlardan birisidir. Dildeki diğer lökoplaki formlarından ancak biyopsi ve örneğin PAS boyaması ile ayırt edilebilir. Dilde MRG ile benzer görünüm kazanabilir. Dili de içeren ağız yerleşimli lökoplakilerin yaklaşık %10'unda klinik ve histolojik bakımdan yeterli oranda kronik hiperplastik kandidiyazisi gösteren bulgu mevcuttur.^{12,42,68}

Benekli lökoplakide diğerlerinden 4-5 kat daha fazla dikkat çeken epitelyal displazi bulunur.^{7,12,68}

Kandidiyazisin tedavisi antifungal ajanlarla yapılır. İmidazol türevleri hem yerel hem de sistemik verilen formlara sahiptir. Dirençli olgularda intravenöz amfotersin B ve yeni kuşak imidazoller yeterince etkinlik sağlar. Akut enfeksiyon olgularının çoğu ilaç kesilince yeniden tekrarlar. Bu nedenle hazırlayan ya da kolaylaştıran faktör ve hastalıkların da kaldırılması gereklidir.

Aspergilloz

Kandidiyazisten sonra ikinci sıklıkta görülen mantar hastalığıdır. Aspergilloz türleri toprakta ve çürüyen bitkilerde saprofit olarak çoğalan ve çevrede en fazla rastlanan mantarlardandır. Ağızda sarı ya da siyah renkli nekrotik ülser yapar ve tipik olarak damağın antral yüzüne, bazen de dilin arka kısımlarında yerleşir.⁶⁹ Tanı dokuda hematoksin eozin, PAS, Gomori metanamin gümüş ya da immün boyamalarla yapılan mikroskopik incelemeler ile doğrulanabilir.⁴⁷ Dokuların veya sıvıların kültüründe üreme olması, mantar her yerde bulunduğu için tanıyı kanıtlamaz. İnvaziv hastalıkta amfoterisin B veya imidazol grubu sistemik antifungallerin verilmesi ve bazen bunlara cerrahi uygulamanın da eklenmesi gerekir.⁶⁹

Kriptokokoz

Tüm dünyada yaygın bulunan kapsüllü maya mantar *Cryptococcus neoformans*'ın yaptığı enfeksiyondur. Özellikle toprakta, domuz, kanarya, papağan, muhabbet kuşu dışkısında ve çürüyen sebze ve meyvelerde bulunur. İnfeksiyon etken sporlarının solunmasıyla gelişir. Özellikle bağışıklık sistemi bozuk olanlarda ve HIV enfeksiyonu bulunanlarda yaygın dağılımı söz konusudur. Yaygın hastalığa sahip kişilerin çoğunda tedavisiz kalması durumunda %70 ölümcül seyreden kriptokokal meningoensefalit vardır.^{8,36} Ağız mukozasının enfeksiyonu başlıca damak, diş eti ve dilde nonsüpüratif granümatöz reaksiyondan iyileşmeyen ülserlere kadar değişen belirtiler verir.^{4,8,36,62}

Tanı örneklerin, Hint mürekkebi, PAS, metanamin gümüş ve musikarimin boyanarak incelenmesiyle ya da kan ve doku sıvılarında polisakarid antijenlerinin saptanması ve kültürde izolasyonu ile konabilir. Tedavide amfoterisin B, ketokonazol, flukonazol, itraconazol ve vorikonazol kullanılabilir.⁴⁶

Histoplazmoz

Etken mantar *Histoplasma capsulatum* toprakta saprofit olarak bulunan bir mantar türü olup kuş ve yarasaların dışkılarında çok bulunur. Klinikte genellikle solunum sisteminin akut ya da kronik enfeksiyonları şeklinde görülürler. Hastalığın ölümcül yaygın formuna genellikle bağışıklık sistemi baskılanan kişilerde rastlanır. Ağız tuttuğunda dil, damak, yanak ve diş etinde bazen de mandibula ve maksillada yerleşen lezyonları papül, nodül, ülser ya da vejetan biçimde görülebilir. Tanı mikroskopik incelemeyle konur. DNA propları, kompleman fiksasyon

testleri ya da Sabourraud agar kültürleri ile izole edilir. Amfoterisin B tedavide ilk seçenek ajan olup sonra sistemik imidazol türevleri kullanılır.^{4,8,36}

Parakoksidomikoz

Güney Amerika blastomikozudur. Endemik olarak başlıca Brezilya, Kolombiya, Uruguay, Venezüella ve Arjantin'de görülür. Etkeni olan dimorfik mantarlardan *Paracoccidioides brasiliensis* olup muhtemelen solunum yoluyla bulaşır. Kliniği öksürük, dispne ateş, kilo kaybı ve hemoptizi bulgularıyla karakterize pulmoner bir hastalık tablosudur. Ağız lezyonları diş etlerinde rastlanan eritematöz yama, düzensiz granüler hiperplazik yüzey, malignite benzeri ekzofitik ve ülsere lezyonlar olup bazen dille de yayılır.⁴² Lezyondan alınan yaymanın KOH incelemesinde çok sayıda tomurcuklanma gösteren yuvarlak ve retraktıl *P. brasiliensis* hücreleri gözlenir. Ayırıcı tanı için biyopsi yapılabilir. Kültürü de yapılabilmekle beraber *P. brasiliensis* oldukça yavaş ürer. Tanı için serolojik testler de yapılabilir. Tedavide tek başına imidazoller, sistemik amfoterisin B verilebilir ancak sülfametoksipridazon daha etkilidir. Sülfadiazinle birlikte trimetopirim de yararlı olabilir.³⁶

Akut Glossit

Ender rastlanan bir glossit tipi olan ve sıklıkla *Haemophilus influenzae* tarafından oluşturulan akut glossitte olguların çoğu çocuktur. Günümüzdeki aşı çalışmaları sonucunda olgular azalmıştır. Kliniğinde tipik olarak dil kırmızı, ödemli, şiş görünümde olup ağız dışına doğru çıkmış durumdadır. Kimi olgular dilin sellüiti olarak adlandırılmışken kimi de abseye kadar ilerleme gösterebilir. Bazen solunum yollarını tıkayarak tehlike oluşturabilir.¹⁷

Çilek Dili

Kızıl hastalığı, A grubu beta hemolitik streptokok infeksiyonunun bir bulgusu olup boğaz ağrısı, ateş ve boyun ve göğüs derisinde dokunmakla zımpara hissi veren kızamık konfluent papüllerle karakterizedir. Ağız çevresinde solukluk, damakta noktamsı kızarıklar ve çilek dil görünümü bulunur.⁶² Çilek dil, dil yüzeyi fungiform papillalarında şişlik ve tüm ağız mukozasında şiddeti eritemin eşlik ettiği klinik görünümün adıdır. Dudaklar çatlak, kiraz kırmızısı renkte ve muhtemelen uzun süren yüksek ateşe bağlı olarak hemorajiktir.^{50,62} Çilek dil aynı zamanda burunda uzun süreli nazal tampon bulunanlarda ya da hijyenik olmayan bez kullanan kadınlarda *Staphylococcus aureus*'un neden olduğu toksik şok sendromunda ve Kawasaki hastalığında da görülebilir.⁵ Çilek dilde bazen yüzey epiteli soyularak altından düz, papillaların belirginleşmesiyle benekli kırmızı bir görünüm ortaya çıkar ve bu görünüme ahududu dili adı verilir.⁶² Tanı klinik bulgularla konur. Gerekirse boğaz kültürü alınır ve hızlı tanı amacıyla ASO bakılabilir. Tedavi için 10 gün süre ile uygun dozda verilecek penisilin veya eritromisin (30–50 mg/gün) yeterlidir.

Sifiliz

Sifilizin ağız mukozası tutulumu hastalığın her döneminde ve deri lezyonlarıyla eş zamanlı, deri lezyonlarından önce ya da sonra görülebilir. Bazen hastalığın tek bulgusu ağız lezyonlarıdır.^{8,17,48,62,63}

Primer dönemde şankr olarak gelişen lezyon, ikinci dönemde primer şankrdan 2–9 hafta sonra görülecek şekilde çıkan plak müköz adı verilen, tipik oval kırmızı papüller ve beyaz müköz yamalardır. Plak ve yamalar hafif mavi ya da gri-beyaz renkte yalancı zarla ile kaplı sığ erozyonlar şeklinde olup papül ve nodüller serttir. Yerleşim yeri genellikle yumuşak damak, dil, yanak nadiren de diş etleridir. Sifilize özgü ikinci dönem bulgularından bir diğeri de kronik interstisyel glossit ya da luetik glossit adıyla bilinir. Dilin sırtı yüzeyinde belirgin papiller atrofi ve düzensiz, derin yarıklasmalar mevcuttur.^{17,63}

Üçüncü dönemin karakteristik lezyonu olan gomlar sınırlanmış granülom biçiminde hem deri hem de mukozalarda yerleşir. Ağızdaki yerleşimi genellikle sert damakta olmasına karşın bazen dudak ve dile de oturabilir. Dilde lobüllü ve düzensiz yapıda izlenen ve yer yer lökoplaki alanları içeren bu lezyonlar premalign kabul edilir. Çoğunlukla tedavilere de yanıt vermezler. Bu hastalar düzenli takibe alınmalı ve şüpheli alanlardan biyopsi alınmalıdır.^{17,62,70}

Gonore

Gonore hastalarının %20'sinde ağızda faringeal ve tonsil tutulumu gelişir.⁴⁸ Hastalığın başlangıcında tonsiller şişip kızarılarak üzeri grimsi bir eksuda ile kaplanır. Ardından servikal lenfadenopati oluşur. Ağız mukozası lezyonları kızıl kırmızı, ödemli ve bazen de ağrılı ülserler şeklinde görülür. Hastalar dil, diş eti, yanak mukozası, sert ve yumuşak damak üzerinde yerleşen tek ya da çok sayıda ülser tanımlar.^{8,48}

Tanı kültür ve *N. gonorrhoeae* izolasyonu ile yapılır. İnflamasyonlu mukoza kaldırılmaya çalışıldığında kanamalı yüzey gösteren sarımtırak ya da grimsi bir eksudayla kaplı olabilir. Dil sırtının yüzeyi oral mukozanın en sık tutulan bölgesi olup bunu damak, diş eti, yanak mukozası ve dudak tutulumları takip eder. Lezyondan yapılan sürüntünün Gram boyamasında PNL lökositler içerisinde Gram negatif diplokoklar görülür. Tanının doğrulanması amacıyla kültür ve tür ayrımı için şeker fermentasyonu uygulanabilir. Floresan antikor tekniği gonokokların hızlı teşhisi sağlanabilir.^{8,48} Tedavide ilk seçeneği genellikle penisilin olan sistemik antibiyotikler oluşturur. Beta laktamaz üreten ve penisilin ile tetrasikline dirençli olan türler için seftriakson ya da siproflaksasin verilebilir.⁴⁸

Tüberküloz

Genellikle *M. tuberculosis* 'in bazen de *M. bovis*in yaptığı kronik ve granümatöz bir enfeksiyondur. Ağızda görülen lezyonlarının çoğu kronik, ağrılı, düzensiz ülserler olup üzeri gri ya da sarı renkli eksuda ile kaplı vejetasyonlar şeklinde izlenir. Lezyonların çevresinde genellikle ödemli ve hiperemik mukoza bulunur. Nodüler, granüler veya lökoplaki görünümlü lezyonlar da bildirilmiştir.

Tüberküloz glossitinin tanısı hastanın öyküsü, klinik örneklerde aside dayanıklı basillerin gösterilmesi, PPD testinin pozitifliği ve göğüs radyogramları ile konur. Balgam kültürü en güvenilir tanı yöntemi olmakla birlikte organizmanın kültür izolasyonu 6-12 hafta gibi uzun bir süre gerektirir. PCR gibi yeni laboratuvar metotları ile süre artık oldukça kısalmış ve daha güvenilir sonuçlar elde edilmiştir.^{4,8,47,48}

M. bovis enfeksiyonu genellikle pastörize edilmemiş sütlerin içilmesiyle bulaştığı için basilin ilk yerleşim yeri ağız mukozası veya dil olabilir.⁴⁸ Bu durumda primer lezyon vücudun başka bir yerinde lezyon olmaksızın dil lezyonuyla başlayabilir. Tüberküloz sistemik hastalık tedavi prensipleriyle tedavi edilir.

Lepra

M. lepra'nın yaptığı lepra hastalığının tüberküloid, borderline ve lepromatöz tiplerinde ağız tutulumu görülebilir.⁸ Lezyonlar damak, dil sırtı, diş eti, uvula ve dudaklarda yerleşir. İnsidansı tüberküloid tipte %20'den az, lepromatöz tipte %60'dan fazladır.⁴⁸ Başlangıçta dudaklarda şişlikler gelişir, daha sonra bunlar yassı nodüllere dönüşür. Daha ileri aşamalarda ise uvula ve damakta da lezyonlar belirir. Bunlar dilde hafif glossitten nodüler ve nekrotik ülserlere kadar değişebilen lezyonlardır.^{8,13,48} Ülserler sikatrisle iyileşir veya ilerleyerek daha da fazla doku yıkımlarına yol açabilir.

Tanı muayenede saptanan anestetik deri lezyonlarına, kalınlaşmış periferik sinirlere, yaymalarda aside dayanıklı basillerin görülmesine dayalıdır. Bazen histolojik incelemeye gerek duyulur ve mikroskopik bakılarda lepromların *M. leprae* ile dolu olduğu görülür.

Kawasaki Hastalığı (KWH)

Mukokutanöz lenf bezi hastalığı adıyla da bilinen Kawasaki hastalığı orta ve büyük boy arterleri tutan bir vaskülitir. Çocukluk çağı kalp hastalıklarının primer nedeni olarak romatizmal ateşin yerini almıştır. Hastalıktan en fazla 5 yaşın altındaki çocuklar etkilenir. Ateş, el ve ayaklarda eritem ve ödem, ağız bölgesinde eritem ve döküntüyle ortaya çıkan ani gelişen bulgular vardır.⁵⁰ Tanısal bir ölçüt olarak ateşin 5 gün boyunca 38,5 C°'nin üzerinde seyretmesi, ayrıca takip eden 5 kriterden 4'ünün de bulunması gerekir.^{17,50,57}

1. El ve ayaklarda periferik ödem, eritem ve deskuamasyon
2. Polimorf ekzantem
3. İki taraflı konjunktival batışma
4. Ağız boşluğunda kızarıklık ve çilek dil
5. Akut servikal lenfadenopati

Kalp damarlarının tutulumuna bağlı anevrizma ya da miyokard infarktüsü gelişebilir.⁶² El ve ayaklardaki ödem sonucu 2-3 hafta içinde pullanma ve soyulma gerçekleşir. Çilek dili görünümü mukoza yüzeylerindeki yoğun eriteme ve fungiform papillaların ödemine bağlıdır.^{5,50} Ayrıca muhtemelen uzun süren ateşe bağlı olarak dudaklarda çatlama, kiraz kırmızısı renkte morarma, şişlik ve kanamalar gelişebilir.^{50,62} Hastalık için özgün bir laboratuvar ve test yöntemi bulunmadığından olguların çoğu atlanır. Tedavi edilmeyen hastalarda hastalık normal seyrini tamamlayıp %75 olguda sekel bırakmadan düzelir. Kalan %25 olgunun %1-2'sinde ölümcül seyreden koroner arter iskemisi gelişir.⁵⁰ Erken dönemde IVIG ilk seçenektir. Diğer yandan kortikosteroid tedavisi de yararlı olabilmektedir. Aspirin antitrombotik ve antiinflamatuvar özellikleriyle etkin bir tedavi ajanıdır. Koroner arter iskemisiyle komplike olan olgularda IV streptokinaz, balon anjiyoplasti ve koroner arter bypassı gerekebilir.

Lenfogranüloma Venerum (LGV)

Lenfogranüloma inguinale olarak da bilinen infeksiyon *Chlamydia trachomatis*'in sebep olduğu ve cinsel ilişkiyle bulaşan hastalıklardan biridir. Başlıca dış genitali tutar ve inguinal lenf düğümlerinde şişme, hassasiyet ve çok sayıda sinüs oluşumuyla akıntı yapar. İyileşme sırasında oluşan sikatris lenfatik kanallarda blokaja sebep olduğu için ödem gelişir. Primer LGV ağızda yerleştiğinde en sık dili tutar. Genellikle ağrısız veziküler lezyonlar dudak, yanak, dil, ağız tabanı, uvula ve yutakta oturur. Diş etlerinde tutulum bildirilmemiştir.

Hastalık ilerledikçe dil sırtında yüzey epitelinin kaybına bağlı olarak yoğun bir kızarıklıkla beraber dilde büyüme, derin oluklaşmalar ve sikatris oluşumu gözlenir. Servikal lenfadenopati sık olup bazen herhangi bir oral lezyon bulunamaz. Tanının laboratuvar yöntemler ile doğrulanması amacıyla tavuk embriyosunun yolk sac'ında yapılan kültürlerden etken izolasyonu yapılabilir veya *C. trachomatis* için geliştirilmiş serolojik testler uygulanabilir. LGV tedavisinde sülfonamidler, tetrasiklin, eritromisin ve rifampisin verilebilir.⁸

Viral İnfeksiyonlar

Dilin virüslerle oluşan infeksiyonları genelde altta inflamasyona eşlik eden, başlangıçta makül, papül ve vezikülken sonradan açılarak çok sayıda, küçük ülser alanları oluşturan, ağrılı ve gruplaşma eğilimli akut lezyonlar yaparlar.

Herpes Simpleks Virüs İnfeksiyonları

Herpes simpleks virüsü HSV-1 ve HSV-2 olmak üzere iki ayrı serotipi bulunan, çift sarmal DNA virüsüdür. HSV ya primer bir enfeksiyondur ya da yakın bir ganglionda uyku halinde bulunan virüsün mensturasyon, travma, stres, ateş, güneş, immüno-supresyon gibi faktörle yeniden aktifleşmesiyle ağız içinde bir bölgeye sınırlı tekrarlayan hastalık yapar. Primer bir oral enfeksiyonun tekrar enfeksiyonlara dönüşme riski %20-40 civarındadır. Şiddeti ve sıklığı değişken oral ağız mukozası enfeksiyonları sızlama ve yanmayla başlayıp sıklıkla dudaklarda, dil, diş etleri, damak ve diğer başka yerlerde ödem ardından veziküler lezyonlar yerleşir. Sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonlarıyla bir arada bulunabilir. Özellikle immüno-supresiflerde progresif lezyonlar gelişip özefagus kadar yayılan ülserler yapabilir. HIV pozitif kişilerdeki HSV enfeksiyonları daha agresif, daha uzun süreli ve yaygındır. Dudaklarda özellikle vermilyonlarda sulantı ve krut içeren lezyonlar görülebilir. Aksi ispatlanana kadar tüm orofarenks ve perine HSV enfeksiyonunda ayrıca HIV enfeksiyonunun da bulunabileceği akla getirilmelidir. Tanı genellikle öykü ve fizik muayenede tipik veziküllerin görülmesiyle konur. Veziküllerden yapılan Tzanck yaymalarında çok çekirdekli dev hücreler görülür. Kültür ve floresan antikor işaretlemeleri tanısal değer taşır. Tedavide etkili ve güvenilir ajan oral asiklovir olup valasiklovir, famsiklovir, pensiklovir gibi diğer antiviral ajanlar da verilebilir.^{4,6,8,48,54,63,66,71}

Papilloma Virüs İnfeksiyonları

Verruca vulgaris oral mukozada dar ekzofitik büyümeler, bazen de geniş zemine geniş tutunan düz ve sert papüler lezyonlar yapar. Lezyonları genellikle diş etleri, damak, dudak mukozası, dudak bileşkeleri, sert damak ve dilde yerleşir. HPV ile ilişkili başka çok sayıda oral mukozal lezyon gelişebilir. Bunlar kondiloma aküminata, fokal epitelyal hiperplazi, eritroplaki, proliferatif verrüköz lökoplaki, kandidiyal lökoplaki, SCC ve liken planus lezyonlarıdır.^{4,12,48}

Varisella-Zoster Virüsü

Herpes virüs 3 olarak da bilinir. Solunum yoluyla bulaşır ve sıklıkla çocuklarda rastlanan suçiçeği ile daha çok erişkinlerde görülen gece yanığı olarak bilinen zonayı yapar. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde immün sistemi baskılanan erişkinlerde de tekrarlayıcı ve zor kontrol altına alınan klinik durumlara yol açarlar.⁸ Her ikisi de halsizlik, anoreksi, huzursuzluk şikayetlerinin ardından diş eti, damak ve dilde gelişen vezikül ve ülserlerle karakterize lezyonlar oluşturabilir.^{4,5,8,48}

Suçiçeğinin tanısı daima klinik muayene ile konur. Hastalarda saçlı deriden başlayıp yüze, oradan da gövdeye yayılan kaşıntılı makül ve papüler, değişik aşamalarda izlenen vezikül, püstül ve bazıları kabuklu erode alanlar bulunur. Şüpheli durumlarda Tzanck yayması, kültür ya da elektron mikroskopu kullanılsa da PCR ile virüsü DNA'sı araması en üstün yöntemdir. Tedavisinde immün sistemi baskılayan bir durum yoksa sadece destek tedavisi yeterlidir. Aksi durumda asiklovir verilebilir ya da varisella zoster immünglobulini ile pasif immünizasyon yapılabilir. Güvenli bir profilaksi için üretilen aşısı da mevcuttur. Reye sendromu gelişme riski bulunduğu için hastalık süresince salisilatlar kullanılmamalıdır.^{4,8,17,46,48,63}

Zona hastalığı dorsal ganglionda sessiz duran varisella zoster virüsünün yeniden aktifleşip duyuşal sinir aksonlarıyla deri ve mukozaya ulaşmasıyla ortaya çıkar. Genellikle yaşlılarda ve immün sistemi baskılanmışlarda, daha çok torasik (%56) ya da servikal (%13) bölgelerde ortaya çıkar ve genelde bir dermatoma sınırlı kalır. Lezyonlar tek taraflı ağnılı bir makül veya papül olarak başlayıp küçük vezikül veya püstüllere dönüşür. Trigeminal sinirin maksileer veya mandibuler dalının tutulmasıyla ağız ve diş etleri, hipoglossal sinirin tutulmasıyla da dilde lezyonları gelişir. Tek başına dilde görülmesi oldukça nadir bir durumdur.^{4,8,17,46,48,63}

Neoplazi, HIV enfeksiyonu, kemoterapi ya da immünsupresif tedaviler sırasında gelişenler inatçı yaygın ve dirençli tablolar yapıp postherpetik nevraljiye yol açabilir. Orofasyal zoster hastalığının da tanısı genellikle klinik bulgularla konur. Ağız ya da dilde tek taraflı ağrı, kızarıklık ya da ülserler dikkat çeker. Bazen Tzanck incelemesi, kültür, serolojik ya da nadiren elektron mikroskopik incelemeye ihtiyaç duyulur. Tedavide genellikle destekleyici tedaviler önerilir. Bazen asiklovir ya da brivudin gerekir. İmmün sistemi baskılanmış olanlarda zoster immünglobulini verilebilir. Şiddetli ağrılar için analjezikler verilir.

Epstein Barr Virüs İnfeksiyonu

EBV, ağız ve yutak epiteli ile B lenfositlerinde çoğalıp enfeksiyon yapan bir herpes virüstür. EBV-1 ve EBV-2 olmak üzere en az 2 tipi tanımlanan virüsün her iki tipi de dünyada yaygın olarak görülür.^{8,48} Gelişmekte olan ülkelerde EBV ile enfekte olan çocukların çoğu 18 ay civarında olup ve çoğu asemptomatik seyrederken, gelişmiş ülkelerde genç ve erişkin dönemde de artış vardır. Virüs en fazla boğaz ağrısı, ateş, lenf bezi büyümesi ve ağır halsizlik tablosuyla belirti veren enfeksiyöz mononükleoz kliniği yapar. Virüs T lenfositlerini aktive ederek Downey hücresi olarak bilinen atipik mononükleer hücre oluşumuna yol açarken B hücrelerini aktive ederek bir kısmı heterofil olan ve Paul-Bunnell testini sağlayan antikor üretimine yol açar. Ağızda farenjit, kremi tonsiller eksuda, damakta peteşi, yüzde ödem, perikoronit ve bazen ağız ülseri ya da ülseratif gingivitis yapar.^{4,8,48,54,63}

Ayrıca genelde immün sistemi baskılanmış kişilerin dilinde görülen kıllı lökoplakinin etkeni olup dil lezyonu ilgili kısımda anlatılmıştır. Kan yaymasında atipik lenfositlerin görülmesi ve heterofil antikorların gösterilmesiyle tanı doğrulanır. Tedavide istirahat ve destekleyici tedaviler önerilir. Asiklovir az da olsa faydalıdır.

Sitomegalovirus enfeksiyonu

CMV çift sarmal bir DNA virüsü olup %60'lara kadar ulaşan asemptomatik seropozitiflik oranlarıyla toplumda oldukça yaygındır. Hastalık genellikle organ transplantasyonu ve HIV enfeksiyonu gibi bir immünsupresyon durumu gelişmedikçe ortaya çıkmaz. AIDS hastalarında CMV pnömonisi ve adrenalit önemli bir ölüm nedenidir. CMV'ye bağlı ağız enfeksiyonları nadiren ve genellikle immün sistemi baskılanan hastalarda ortaya çıkar. Dudak, dil, yutak ve diğer mukozal alanlarda ülserler gelişir. Afta benzeyen bu ülserlerin etrafı kırmızı olup tanı histolojik incelemelerde saptanan karakteristik puhu gözü görünümümlü inklüzyonların varlığıyla ortaya konur. Tedavisinde gansiklovir ve sidofovir gibi antiviral ajanlar kullanılır.^{4,46,47,49,50,54}

Herpanjina

Olguların çoğundan koksakivirüs 64 sebep olmakla birlikte 6'dan 60'a, 66'dan 772'ye kadar olan serotipleri de sorumlu olabilir. Birçok antijenik varyantı bulunması nedeniyle herpanjina aynı hastayı birden fazla etkileyebilir. İnfeksiyon 2-10 günlük inkubasyon döneminden sonra ateş, titreme ve anoreksi gibi yaygın semptomların ardından başlar. Lezyonlar noktasal maküller olarak başlayıp hızla papül ve veziküllere dönüşür. Veziküller 24-48 saat içerisinde açılarak 1-2 mm çaplı ülserler meydana getirirler. Arka yutak, tonsiller, fosyal yastıklar ve yumuşak damak sık tutulurken sert damak, yanak ve dil daha az etkilenir. HSV enfeksiyonları toplumda sabit bir oranda görülürken herpanjina daha çok hazirandan ekim ayına kadar uzayan dönem içerisinde epidemiler şeklinde, ağızda daha çok arka kısımları etkileyen, diş etlerini tutmayan nispeten hafif seyreden ve lezyonları daha küçük enfeksiyon yapar. Hastaların çoğu 3 ila 10 yaş arasında çocuk olgulardır. Erişkinler nadiren etkilenir.^{4,42,48,49,63}

Laboratuvar incelemede taze bir vezikülün tabanından yapılan yaymanın Giemza ile boyamasında balonlaşma hasarı ya da multinükleer dev hücreler görülmez. Bu ayırıcı tanıda en çok karıştığı HSV infeksiyonuyla ayırımı sağlar.⁴

Herpanjina kendini sınırlayan bir hastalıktır. Bir hafta içerisinde iyileşir. Yeme içme fonksiyonlarının rahatlatılması amacıyla uygun sıvı alımı ve yerel anestezikler uygulanabilir.

El–Ayak–Ağız Hastalığı

Olguların çoğunluğu koksaki virüs serotip 66'nın yaptığı hastalık oluşturur. Lezyonlarda diğer koksaki tiplerinden A5, 63, 13, 60, 44, 18 ile enterovirus 71'de izole edilmiştir.⁴⁹ Hastalık düşük dereceli ateş, oral vezikül ve ülserler, bilhassa el ve ayakların sırtında yerleşen kaşıntısız makül, papül ve veziküller ile karakterizedir. Ağızdaki lezyonlar herpanjinadan daha yoğun olup sert damak, dil ve yanak mukozalarına oturmuştur.^{4,42,49} Enterovirus 71'in epidemilerinde ağır seyreden olgularda miyokardit ve pulmoner ödemi de içeren sistemik tutulumlara rastlanır.⁴⁹ Klinik bulguları 3–7 günde gerileyip kendiliğinden kaybolur. Şikayetlerin büyük kısmını ağız tutulumu oluşturur. Hastalarda gerekiyorsa destekleyici tedaviler önerilir.

Paraneoplastik Durumlar

Akiz Hipertrikozis Lanuginoza (AHL)

Ani ortaya çıkan lanugo kıllar ile karakterize çok ender rastlanan bir paraneoplastik sendromdur. Genellikle intestinal, genitoüriner, akciğer ya da meme kanserine bağlıdır. Bazen malignite saptanmadan yıllar öncesinde lanugolar görülür. Muhtemelen tümörden salınan ve lanugo yapımını indükleyen bir madde ile oluşur. Viriligo bulunmayan bu hipertrikoz kliniğinde normal kıl alanlarında da bir değişiklik olmaksızın beliren lanugolar yüz, yanak, göz kapağı, boyun, gövde, kol ve bacaklarda yerleşir. Glossit, glosodini, ishal, lenfadenopati ve akantozis nigrikans eşlik eden diğer bulgulardır. Dil yarıklı ve üzerleri kıllı görünümde olabilir.^{13,72}

Glukagonoma Sendromu

Ender rastlanan ve pankreasta glukagon yapan bir tümör varlığında oluşan paraneoplastik durumdur. Devamlı hiperglukagonemi, kilo kaybı, deride yetmezlik bulguları, çinko eksikliği sonucu olduğu ortaya konan nekrolitik gezici eritem, nekrolitik akral eritem, pellagra ile karakterize bir tablodur. Aşırı glukagon üretiminin aminoasit metabolizmasında yarattığı dengesizlik sonucu gerçekleştiği düşünülmektedir. Riboflavin, niyasin ve piridoksin yetmezliği bulgularını taşıdığından tabloya ayrıca orifis etrafında eritemli eroziv lezyonlar, vajinit, blefarit, stomatit, angüler keilit, yanak mukozası inflamasyonu ve ağrılı glossit de eşlik edebilir. Tedavi tümörün çıkarılması ile yapılır. Eksik aminoasitlerin verilmesi ve somatostatın kullanımı ile klinik bulgularda düzeme gözlenir.^{13,72–76}

Karsinoid Sendrom

Karsinoid sendromda, intestinal veya solunum sisteminde APUD hücre tümörlerinin salgılarına ikincil çeşitli bulgular mevcuttur. Triptofan aminoasidi metabolizması tümörlerden salgılanan seratonin yapımına kaydığı ve normalde %1'den az olan bu yapım %50–60'lara çıktığı için bazı proteinlerin ve niyasinin eksikliğine yol açar. Demans, ishal gibi sistemik belirtilerin dışında glossit ve pellagra benzeri bir dermatite hatta tedavi edilmediğinde ölüme yol açabilir. İdrarda 5–hidroksi indol asetik asit atımı artmıştır. Tedavi mevcut tümörün çıkarılmasına yönelik olmalıdır.^{13,72,74,76,77,60}

Malign Akantozis Nigrikans

Özellikle koltuk altı ve kasık gibi kıvrım bölgelerinde pigment artışı, kadifemsi deri kalınlaşması, verrüköz çıkıntılarda hiperkeratotik mukokutanöz erüpsiyonlar ile belirti veren durumdur. Büyük oranda mide adenokarsinomu ile birlikte olup diğer iç organ kanserlerinde de gelişebilir. Deri dışında ağız, konjunktiva, anüs, yemek borusu, yutak ve bağırsakları da etkileyebilir. Ağız etkileşimi hastaların %50'sinde ve sıklıkla dil ve yanak mukozasında görülen başlıca papillomatöz lezyonlardan oluşur. Dilde ayrıca villöz ve yarıklı görünüm gelişir.^{17,50,72}

Genodermatozlar

Pakinoşi Konjenita

Pakinoşi konjenita yanak, dil, dudak ve diş etlerinde hiperkeratotik beyaz çizgilenme ya da çok sayıda beyaz plaklarla karakterize otozomal dominant geçiş gösteren bir genodermatozdur. Diğer özellikleri arasında tırnak yataklarının şiddetli hiperkeratozu ile el ve ayakların hiperkeratotik plakları bulunur.³³ Bir olguda MRG ile birliktelik görülmüştür.³³ Beyaz lezyonların histopatolojik incelemesinde beyaz süngerimsi nevüs benzeri değişiklikler dikkat çeker. Bunlarda malignite gelişim riski yoktur.⁵

Diskeratozis Konjenita

X'e bağlı resesif geçiş gösteren, nadir rastlanan bir genodermatozdur. Genellikle 5-10 yaşlarında başlayan, daha çok dil ve yanakta yerleşen, atrofinin eşlik ettiği grup yapan vezikül, ağırlı ülser ve kandidia ile infekte nekrotik mukoza alanlarının eşlik ettiği bir dizi ağız mukozası değişikliği yapar.¹² Bunlar bazen hastalığın ilk bulguları olup tekrarları sonucu daha çok erişkin dönemde ortaya çıkan lökoplaki, eritroplaki, ağız içi atrofi ve diğer değişiklikler gelişir.¹² Beyaz lezyonlar premalign özellik taşıyıp skuamöz hücreli kanser gelişebilir. Diğer sık görülen karakteristik bulguları arasında tırnak distrofileri, yüz, boyun ve göğüste ve kıvrım yerlerinde oluşan gri kahve renkli retiküler pigment artışıdır.⁵ Birçok olguda pansitopeni, dalak büyümesi, Fankoni anemisi gibi sonuçta lösemi ve lenfomaya ilerleyerek ölüme yol açan kemik iliği yetmezlikleri, pulmoner hastalık ve malignite yatkınlığı vardır.^{5,12}

Epidermolizis Bülloza

Bazen mukozal belirtilerin görüldüğü ağırlıklı olarak deri bulgularıyla ortaya çıkan bir mekanobülloz hastalık grubudur. Kalıtsal olarak otozomal dominant veya otozomal resesif tipte geçiş gösterir. Bir de lamina propria Tip 7 kollajene karşı IgG tipi antikor yapımıyla gelişen kazanılmış otoimmün tipte görülen formu vardır. Klinik bulguları değişken olup birçok alt tipin özgün formları bulunur. Mukozal lezyonlar hafiften ağıra kadar değişkenlik gösterir. Daha çok da otozomal resesif geçen ağır tiplerde ortaya çıkan bu değişiklikler erozyon, bül, vezikül, ülser, anatomik yapıların kaybı, sikatris oluşumu ile malign potansiyel taşıyan atrofi ve lökoplaki gelişimini içerir. Tanısı öykü, klinik bulgular ve histolojik incelemelerle konan hastalığın seyri alt tiplere göre değişkendir. Tedavisinde başlıca yaklaşım travmadan korunma olup bu amaca yönelik ılık ve sulu diyet yapılmalı ve oral hijyen için çok yumuşak fırçalarla yapılan ağız bakım ürünleri kullanılmalıdır. Edinsel tipinde dapson, kolşisin, siklosporin, azatioprin ve metotreksat gibi immünsupresif tedaviler ve yerel kortikosteroidler kullanılabilir.^{4,5,17,21,45,54,78,79}

Otoimmün Hastalıklar

Sjögren Sendromu

Sikka sendromu, keratokonjunktivitis sicca ve kserostomi ile karakterize olup 50 yaş üzeri kadınların %3'ünü

etkileyen ve ikinci sıklıkta görülen otoimmün hastalıktır. Hastaların %90'ı kadındır. İkincil formu romatoid artrit ile birlikte görülür. Ağız değişiklikleri yeme ve yutma güçlüğü, tat alma ve konuşma bozukluğu, diş çürüklerinde artma, infeksiyonlara eğilim olup hepsi tükürük salgısındaki azalmaya bağlıdır. Tükürük kalın ve müsimsi yapı kazanmış ya da tamamen kesilmiştir. Bunlar Sjögren sendromuna özgü olmayıp tükürük salgısını azaltan her durumda görülebilen bulgulardır.

Kserostominin mukozal değişiklikleri kuru, kırmızı ve kıvrımlı görünümü içerir. Dil ise papillaların atrofisine bağlı olarak kaldırım taşı görünümündedir. Histolojik görünümünde tükürük ve gözyaşı azalmasını açıklayan bulgular vardır. Tükürük ve lakrimal bezlerin etrafında lenfositten yoğun bir infiltrasyon vardır. İnflamasyon ve buna bağlı gelişen epitel hiperplazisine bağlı kanallar tıkanır ve fonksiyonu bozulur. Bunlar bezlerde gri ve geri dönüşümsüz asini atrofisine, fibrozis ve hiyalinizasyona yol açar. Tedavide öncelikle ağız hijyeninin düzeltilmesi gerekir. Kuru ağız için deterjan içermeyen özel köpüklü diş macunları kullanılır. Ayrıca yutma, konuşma fonksiyonu ve geceleri kalkıp su içme ihtiyacından kaynaklanan noktüri için yapay tükürük kullanılabilir. Geceleri yapılan yerel florid uygulamaları ilerleyici diş çürümelerini geciktirmeye yardım edebilir. Pilocarpin ve sevimele gibi muskarinik agonistler kuru ağız bulgularının düzeltilmesinde yarar sağlayabilir. Diğer belirtilerinin tedavisi tipik SLE tedavisine benzer.^{50,78}

Sistemik Lupus Eritematozus

Dolaşımdaki immün kompleksler aracılığıyla birden fazla sistemi etkileyen bir hastalıktır. Böbrek ve beyin tutulumu en ağır tutulumu oluşturur. Deri lezyonları da sık olup tanı kriterleri arasında yer alır. Genellikle 30 ve 40'lı yaşlarda, daha çok kadınlarda görülür. Bazı hastalarda ortaya çıkan ve diskoid lupus eritematozus (DLE) ile aynı olan ağız lezyonları kimi zaman hastalığın ilk bulgusu olan, genellikle yanak, damak az olmakla birlikte dilde de görülen eritematöz ve hiperemik lezyonlardır. Histolojik bulguları tipik olmakla beraber tanı koydurucu değildir. Genellikle sistemik hastalığın tedavisi verilmese de kendiliğinden düzelirler.^{42,52,78}

Diskoid Lupus Eritematozus

Kronik DLE hastalarının yaklaşık %25'inde ağız mukozası lezyonları bulunur. Deri lezyonları bulunmaksızın ağızda ortaya çıkması oldukça nadir rastlanan bir durumdur. Tipik olarak genelde yanak mukozasında bulunan ortaları atrofik keratinize ve beyaz, kenarları telenjiyektatik eritemli ve hafif yüksek plaklardır. Bazen diğer ağız mukoza bölgelerini nadiren de dili tutabilir. Etyolojisi ve SLE ile ilişkisi halen aydınlatılamamıştır. Keratotik stria ve papüller ile eroziv lezyonların klinik ve histolojik görünümü liken planusa benzer. Liken planustan ayırım için DİF incelemesi yapılmalıdır. Deri lezyonlarının varlığı tanıya yardımcı olur. Histolojik incelemede derin mukozal dokuda perivasküler lenfosit infiltrasyonu bulunur.^{42,52,80}

Rekürren Aftöz Stomatit (RAS)

Başka bir hastalık olmaksızın ağız mukozasında ortaya çıkan tekrarlayıcı ülserlerle karakterize bir tablodur. Toplumun %20'sini etkilemesine karşın çeşitli etnik ya da sosyoekonomik gruplardaki sıklığı %5-50 arasında değişir. Çoğu yazara göre RAS tek bir hastalık olmayıp çeşitli patolojik durumların benzer klinik görünümüdür. İmmünolojik hastalıklardan hematolojik yetersizliklere ya da allerjik yapıdan psikolojik durumlara kadar çeşitli faktörler aftöz ülserlerin oluşumunda yer almaktadır.^{4,10,54,63}

RAS ülserleri klinik görünümüne göre büyük, küçük ya da herpetiform tipte olabilir. Küçük ülserler (Mikulicz's aphthae) tüm hastalıkta ortaya çıkanların %80'ini meydana getirir. Lezyonlar 1 cm' den daha küçük çapa sahiptir ve sikatrissiz iyileşir. Büyük olanlarının (Sutton's ulcer) çapı 1 cm veya daha fazladır ve iyileşirken sikatrissiz bırakırlar. Herpetiform olanları bir düzine ya da daha fazla sayıda grup yapan minik lezyonlardan oluşur.^{5,10,63}

Etyolojisinde virüslerin rolünün olmadığı ortaya konan hastalık günümüzde sebepleri olan bir klinik sendrom olarak kabul edilmektedir. Ortaya çıkışında sorumlu tutulan önemli faktörler arasında heredite, hematolojik eksiklikler ve immünolojik anomaliler yer alır. En önemli olanı heredite olup RAS' olan ailelerin çocuklarında %90'a varan oranlarda lezyon gelişimi söz konusu iken bu oran normal ailelerde %20'dir. Bazı etnik gruplarda HLA ile ilişki de ortaya konmuştur. Kanda özellikle demir, folat ya da vitamin B12 yetmezlikleri %5-15 oranında sorumlu bulunmuştur. Bazı olgulardaki nutrisyonel eksiklikler çölyak hastalığı gibi malabsorbsiyon durumlarıyla ilişkilidir. İmmün bozukluklardan lenfositotoksosite, antikor bağımlı sitotoksosite ve lenfosit hücre alt gruplarındaki bozukluklara ilişkili olabilir. Etyolojideki diğer faktörler travma, anksiyete, gıda allerjileri, sigaranın bırakılması, diş macunlarındaki deterjan ve sodyum lauril sülfat sorumlu olabilir.^{4,5,10,45,63}

RAS çoğu olguda ilk kez 20 yaş civarında başlar. Hastalarda genellikle ilk epizot minör travma, menstrasyon, üst solunum yolu infeksiyonları ya da bazı gıdaların temasıyla tetiklenir. Hastalar lezyonlar gelişmeden 2- 48 saat öncesinden yanma hissi tanımlarlar. Önce eritemli bir alan olarak belirir, saatler içinde papüle dönüşüp sonraki 48-72 saat içinde ülserleşirler. Çok sayıda lezyon gelişebilir. Sayı ve sıklığı değişkendir. Lezyonların üzerinde viral infeksiyon, eritema multiforme ve otoimmün hastalıklarda olduğu gibi mukoza kalıntıları görülmez. Ayrıca şekli de düzensiz değil yuvarlak veya ovaldır.

En fazla yanak ve dudak mukozası etkilenir. Diş etleri, damak ve dil de tutabilir. Çapları genellikle 0.3-1 cm arasında olup 10-14 gün içerisinde seyrini tamamlayıp düzelirler. Hastaların çoğunda problem oluşturmayan hastalıkta yılda birkaç atak gelişir ve her atakta 2-6 arasında lezyon oluşumu gözlenir. Atakları sık tekrarlayan, özellikle ağrılı, büyük ve derin ülser gelişen kişilerde hastalık konuşmayı ve beslenmeyi engelleyen oldukça rahatsız edici bir durumdur. Çoğu hasta tedavi amacıyla bir hekimden diğerine giderek çözüm aramaya çalışır. Lezyonlar bazen skuamöz hücreli kanser, kronik granülomatöz hastalık, pemfigus ve pemfigoidle karıştırılır.^{4,5,19,45,63}

Ağızda tekrarlayan ülserlerin büyük çoğunluğu RAS'a bağlı gelişir ve diğer hastalıkların bulunmayışıyla klinik tanı doğrulanır. Kapsamlı öykü viral infeksiyonlardan, otoimmün hastalıklardan, ilaç reaksiyonu ve diğer dermatolojik hastalıklardan ayırımını sağlar. Öyküde özellikle sistemik hastalıklar, kan diskrazileri, göz, genital veya rektal belirtiler de araştırılmalıdır. Eğer ülserler 25 yaşından önce başlamış ve giderek kötüleşiyorsa bu makalede ele alınan çeşitli sistemik hastalık ya da klinik durumların araştırılması için laboratuvar incelemeleri gerekir. Crohn hastalığı, sarkoidoz gibi granülomatöz ya da otoimmün bir hastalık şüphesi durumunda ayrıca biyopsi ve histopatolojik incelemeye ihtiyaç duyulur.^{4,19}

RAS tedavisinde tercih edilecek ilaç hastalığın şiddetiyle doğrudan ilişkilidir. Az sayıda ve küçük lezyonlarla seyreden hafif olgularda koruyucu orobaz gibi emolyentler kullanılır. Yerel anestezikler ya da yerel diklofenak ve NSAID'ler ağrıyı rahatlatıp beslenmeyi kolaylaştırır. Daha şiddetli olgularda güçlü yerel steroidler (flusinonid, betametazon, klobetazol) direkt lezyon üzerine uygulanarak iyileşme zamanı kısaltılır. Büyük lezyonlarda ilaç emdirilmiş gazlı bez 15-30 dk uygulanır. Kullanılan diğer ilaçlar arasında benzamidin gargara, klorheksidin, amleksanoks merhem, tetrasiklin (gargara veya gazlı bezle) veya intralezyoner steroid sayılabilir. Bununla birlikte hiçbir ilaç yeni lezyon oluşumunu engelleyemez. Yerel tedaviler yanıt vermeyen şiddetli minör veya herpetiform aftlarda ya da büyük aftlarda sistemik tedavi seçenekleri uygulanmalıdır. Bu amaçla kolşisin, pentoksifilin, dapson, kısa süreli sistemik steroid ve talidomid verilebilir.^{4,5,10,19,63}

Behçet Hastalığı

Behçet hastalığı 1937 yılında Türk dermatolog Hulusi Behçet tarafından, tekrarlayan oral aft ve genital ülser ile göz lezyonlarını içeren üçlü semptom kompleksi olarak tanımlanmıştır. Zaman içerisinde multisistem hastalığı

olduğu görüş birliğine varılmış ve sendrom olduğu kabul edilmiştir. Dünyada yaygın rastlanmasına karşın Doğu Asya, ipek yolu ülkelerinde ve Akdeniz bölgesinde sık görülen hastalıktır. İnsidans genç erişkinlerde sık olmasına karşın çocuklarda da giderek artan sıklıkta rastlanmaktadır. Hastalığın patogenezinde küçük ve orta çap damarların vaskülitini yatmakta olup epitelde de T lenfosit ve plazma hücrelerinden yoğun inflamasyona rastlanır. Nötrofil aktivitesi de artmıştır. HLA-1 ab aracılığıyla güçlü bir genetik ilişki de söz konusudur. Behçet hastalığıyla ilişkili immün anomaliler RAS hastalarında görülenle aynıdır. Bu durum bazı yazarları iki hastalığın benzer immün yanıt görülen hastalıklar olduğunu savunmalarını yol açmıştır.^{4,10}

En sık görülen bulgu hastaların %90'ından fazlasında bulunan ve RAS'da görülen ülserlerle ayırt edilemeyen ağız mukozası lezyonlarıdır. Cinsel bölge ikinci en sık tutulum yeri olup erkeklerde skrotum ve peniste, kadında labiumlarda ortaya çıkar. Göz lezyonları üveit, retina infiltratı, vasküler oklüzyon, optik atrofi, konjunktivit ve keratiti içerir. Hastaların yarısından fazlasında yaygın tutulum görülür.^{4,10} Deri lezyonları da sık olup genellikle püstülerdir. Bunlar travma ile tetiklenir ve kutanöz hiperreaktivite (paterji) testi olarak tanısal işlem amacıyla da kullanılır.

Artrit hastaların %50'sinden fazlasında, daha çok da diz ve dirseklerde kızarıklık ya da şişlikle ortaya çıkar. El ve ayakların küçük eklemleri tutulmaz ve artrit kalıcı sekel oluşmaz.^{4,10} Bazı hastalarda görülen santral sinir sistemi tutulumu beyin sapı sendromu, kafa sinirleri tutulumu ya da multiple skleroz sendromu benzeri nörolojik dejenerasyonu kapsayıp bunlar en ağır tutulumu oluşturur. Diğer tutulumlar arasında tromboflebit, intestinal ülserler, venöz tromboz, böbrek hastalıkları ve pulmoner hastalıklar yer alır. Behçet hastalığının bir değişimi olan MAGIC sendromu da tanımlanmış olup ağız ve genital ülserlere ek olarak kartilaj inflamasyonu vardır.^{4,10,54}

Tanı uluslararası Behçet hastalığı çalışma grubunun geliştirdiği kriterlere göre konur. Buna göre yılda en az 3 kez tekrarlayan aftöz ülserlerin varlığına ek olarak tekrarlayan genital ülser, göz tutulumu, deri lezyonları (eritema nodosum, psödofolikülit, papülopüstüler lezyonlar, akne benzeri nodüller, gezici tromboflebit vb.) ile paterji testi pozitifliğinden oluşan 4 bulgudan ikisinin bulunması gerekir.^{4,10,17}

Hastalığın tedavisi tutulum yeri ve şiddetine göre değişkendir. Görmeyi tehdit eden göz tutulumu ile merkezi sinir sistemi tutulumları agresif tedavi gerektirir. Sistemik steroid, siklosporin, azatioprin, kolşisin, pentoksifilin, talidomid ve interferon tek başına ya da birlikte kullanılabilir. Sistemik tedaviye yanıt vermeyen ağız mukozası lezyonlarında yerel veya lezyon içi steroid uygulamaları denenebilir.^{4,10}

İdyopatik "Gerçek" Lököplaki

Lököplakiler klinik ve patolojik olarak başka bir hastalığın karakteristiklerini taşımayan, %6 civarında malign dönüşüm potansiyeli de bulunan kanser öncüsü beyaz plak lezyonlarıdır. Hastaların alışkanlıklarına ve coğrafik bölgele göre değişen sıklıkta rastlanır. Ağız mukozasının herhangi bir yerinde çıkan lezyonlara, prevalansı yaşla birlikte giderek artar şekilde ve daha çok 50 yaşın üstü erkeklerde rastlanır. Etyolojide tütün, alkol, elektro galvanik reaksiyonlar ve HSV infeksiyonları yer almaktadır.^{12,81}

Hastaların yaklaşık %80'inde tütün sorumlu olup dumansız tütün kullanımında risk daha azdır. Alkolün kendisi gerçekte risk oluşturmazken genelde birlikte kullanılan sigaranın lököplaki yapmasını ve bunların ve kansere dönüşmesini artırır. Olguların %60'ının histolojik kesitlerinde bulunan *Candida albicans* da lököplaki gelişiminde yardımcı bir faktör olup sitokeratin üretimini artırır. Bunlar için hiperplastik kandidiyazis ya da kandidiyal lököplaki terimleri kullanılır. Bazı lezyonlarda özellikle Tip-16 ve Tip-18 HPV'nin varlığı gösterilmiştir ve muhtemelen malign dönüşümde rolleri bulunmaktadır.^{12,81} Diğer sebepler maloklüzyon, sifilitik glossit ve vitamin A eksikliğidir.⁸¹

Klinikte rahatsızlık hissi ve ağrı yapabilirler. Hastaların %70'inde lezyonlar yanak, vermiyon ve alt dudakta yerleşirken damak, diş eti, ağız tabanı ve dil yerleşimi daha azdır. Dil ve ağız tabanındaki lezyonların %90'ında displazi veya kanser bulguları vardır.

İdyopatik lökoplakinin farklı alt tipleri bulunur. Bunlar kalın (homojen), nodüler (nonhomojen, benekli, kırmızı-beyaz), verrüköz, proliferatif verrüköz tiplerdir.^{12,80} Malign potansiyel en fazla benekli sonra da sırasıyla verrüköz ve homojen tiplerde görülür. Tanı en uygun klinik muayene ve histolojik incelemeyle konur. Olguların yaklaşık %80'ini oluşturan benign lezyonların mikroskopik incelemelerinde çeşitli paternde hiperkeratoz, akantoz ve altta kronik inflamasyon bulunur. Hastaların yaklaşık %17'sinde yoğunluklu olarak bazal ve parabazal alanlarda epitelyal displazi veya karsinoma insitu gözlenir.^{68,81} Lökoplazik lezyonların sadece %3'ünde (dilde daha da çok) invaziv skuamöz hücreli karsinom gelişimi görülmektedir.¹²

Ayırıcı tanıda en çok liken planus, dil çiğneme, friksiyon keratozu, tütün keratozu, beyaz süngerimsi nevus ve lökoödem yer alır.⁸¹ Bir lökoplaki lezyonu kendiliğinden ya da hastalığı provoke eden faktörün uzaklaştırılmasıyla kayboluyorsa ileri inceleme ve araştırmaya gerek yoktur. İnatçı lezyonların varlığında toluidin mavisiyle vital boyama, fırçalama ve biyopsi tekniğiyle alınan örneğin mikroskopik incelenmesi önerilir.¹²

Tedavide cerrahi eksizyon, kriyocerrahi, lazer ablasyon gibi yöntemler hızlı düzelmeye sağladığı için tercih edilir. Vitamin A, C, E, β-karoten, antioksidan diyetler ve hücre büyümesini baskılayıcı proteinler içeren sebze, meyve ağırlıklı diyetler ek yarar sağlayabilir. Hastalar tedaviden sonra uzun dönem takip edilmelidir. Yaklaşık 4 yıllık ortalama takipte olguların %20'sinde nüks görülür.¹²

Reaktif İnflamatuvar Beyaz Lezyonlar

Sürtünme (Travmatik) Keratoz

Üzeri kaba ve yıpranmış beyaz bir plak olup belirgin bir mekanik irritasyon sonucu ortaya çıkar. Sebep kaldırıldığında düzelir. Bazen displastik lökoplakilere benzer atipik değişimin bulunup bulunmadığının anlaşılması amacıyla dikkatli bir muayene ve biyopsiye ihtiyaç duyulabilir. Mikroskopik incelemede değişik derecede hiperkeratoz ve akantoz rastlanır. Derideki kallusların eşdeğeri olan bu lezyonların prevalansı %5.5'e kadar ulaşabilir. Malign dönüşüm göstermeyen bu lezyonların yerleştiği bölgeler linea alba, yanak, dudak ve dildir. Sıklıkla diş uyumsuzluklarıyla biraradadır. Sebebin kaldırılmasıyla lezyonlar 2-3 hafta içerisinde kendiliğinden düzelir. Düzelmeyen lezyonların biyopsisi alınarak araştırılması gerekir.¹²

Dil Çiğneme (Morsicatio Linguarum)

Dilde tekrarlayıcı emme, dişleme ve çiğneme gibi kronik irritasyon ile ortaya çıkan çevre dokuya göre yaralı ve soluk görünümde beyaz lezyonlardır. İskandinav halkında prevalansı %0.12-0.5 arasında değişirken Güney Afrika'da %4.6'dır. Sıklıkla stres altında bulunan, anksiyete yaşayan veya bunu habitüel bir alışkanlık haline getirenlerde görülür. Hastalık 35 yaşından sonra ve kadınlarda daha sıktır. Aynı durumun dudak ve yanak çiğneme sonucunda gelişimi söz konusudur. Sıklıkla iki taraflıdır ve her üçünün kombinasyonu bir arada görülür.

Hastalar lezyonlu bölgede pürüz, küçük doku katlantıları ve yüzeysel yarıklar tanımlar. Lezyon kenarları belirsiz, yüzeyi tüylü ve lime lime görünümündedir. Histopatolojik incelemelerde özgün bir hiperkeratoz ve akantoz vardır. Keratin çıkıntılar arasında bakteri kolonileri dikkat çeker. Dil kenarındaki lezyonlar beyaz kıllı lökoplakiye benzer. Lezyonlar bilinçsizce ve habitüel yapıldığı için tedavisi bunların kesilmesine yönelik önerilerle yapılır.¹²

Kimyasal Hasarlar

Bir dizi kimyasal maddenin uzun süreli mukoza yüzeyi temasıyla yaptığı hasarlardır. Genellikle keratöz içermeyen geçici beyaz lezyonlar şeklinde görülürler. Sıklıkla aspirin, gümüş nitrat, formokresol, sodyum hipoklorit, paraformaldehid, diş cilaları, asitli maddeler ve hidrojen peroksit bağılı gelişirler. Kliniğinde yüzeyde yalancı membran ve altında inflamatuvar eksuda ile kaplı nekrotik bir doku bulunur.

Aspirin genellikle diş ağrısı için yerel uygulandığında etkindir. Gümüş nitrat aftöz ülser gibi lezyonların kimyasal hasarı amacıyla kullandığında benzer hasara yol açar. Hidrojen peroksit ile sodyum hipoklorit ise çeşitli diş hastalıklarının tedavisi amacıyla kullanılmış ve epitelyal nekroz geliştirmiş olabilir. Bazı diş macunları ve gargaraların da benzer lezyon oluşturdukları bilinmektedir. En iyi tedavi bu tür ürünlerin bırakılması, çocuklardan uzak tutulup korunmasıyla yapılır. Çoğu lezyonlar 1–2 hafta içerisinde kendiliğinden düzelir. Lezyonlu alanlarda rahatlama sağlayacağından metilselüloz gibi koruyucu film tabakası oluşturan ürünler tercih edilebilir. Derin hasarlarda ve nekroz durumunda dikkatli bir yüzey debridmanını takiben antibiyotikli kapamalar gerekir.^{12,42}

Riga–Fede Hastalığı

Dudak ve dilin yüzey mukozalarında tekrarlayıcı diş travmalarına sekonder erken çocukluk döneminde ortaya çıkan benign inflamatuvar ve granüloamatöz lezyonlardır. Sert, verrüköz plaklarla karakterize bu durum natal diş gibi altta yatan bir gelişim anomalisi ya da Riley–Day familial disotonomi sendromu gibi kalıtımla geçen duyuşal nöropatilerin belirtisi olabilir. Lesch–Nyhan ve Gaucher hastalığı gibi self mutilasyon durumlarında da ortaya çıkabilir.^{5,82,83}

Piyojenik Granülom

Lokal irritasyonlar, travmalar veya hamilelikte artmış hormon seviyelerine ikincil, ani gelişen, granülasyon dokusundan oluşan mezansimal lezyonlardır. Dokunmayla kanayan eritematöz, ağrısız, düz, nodül ya da lobüllü kitlelerdir. Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmesine karşın 20–40 yaş arasında ve kadınlarda biraz daha sıktır. Ağız lezyonları sıklıkla diş etlerinde daha az olarak da dudak, dil ve yanak mukozalarında gelişir. Dilde genellikle dorsal 2/3 ön kısımda görülür. Birkaç milimetreden santimetrelere kadar ulaşan çapta bulunabilirler.

Hızlı büyümeleri nedeniyle maligniteleri özellikle de fibrom, papillom, skuamöz hücreli karsinom ve kaposi sarkomunu taklit edebilirler. Piyojenik granülomların histolojik incelemesinde çok sayıda, duvarları endotel ile çevrili, genişlemiş ve içerisi kanla dolu damarsal yapılar ile fibroblastlarda belirgin bir proliferasyon ve endotelial tomurcuklanmalara rastlanır. Aynı zamanda akut ve kronik yangısal inflamasyon hücreleri de görülür. Sebep kolay kaldırılamayacağı için genellikle cerrahi olarak çıkarılmaları gerekir. Doğumdan sonra düzeleceği için hamile kadınlardaki lezyonların sadece takibi yeterlidir. Aşırı kanama durumunda hemen çıkarılmaları gerekse de hamilelik süresinde tekrarlaması sıktır. Dil lezyonlarının tekrarlaması daha azdır.^{1,7,32,42}

Radyasyon Mukoziti

Baş ve boyun alanlarına yapılan radyoterapilerden ağız mukozası ve tükürük bezlerinin etkilenmesi sonucu gelişir. Sonuçta diffüz eritem ve ülserasyonun eşlik ettiği mukozit tablosu ortaya çıkar. Ayrıca disfaji, tat bozukluğu, radyasyon çürükleri ve kandidiyazis ile bakteriyel siyaloadenite yol açan kserostomi yapabilir.^{10,63}

Liken Planus ve Likenoid Reaksiyonlar

Liken Planus

Sık görülen, kronik bir immünolojik inflamatuvar mukokutanöz hastalıktır. Hastalığın toplumdaki prevalansı %1–

2'dir.12,54,78 Kutanöz liken planusta oral tutulum %0.1 ila %2.2 arasında değişir. Liken planuslu hastaların %60–70'inde ağız mukozası tutulumu gelişir.^{12,78} Patogenezinden hücrel immün sistemin bir şekilde uyarılıp epitelin bazal tabaka alanlarında hasar oluşturması sorumludur.¹⁷ Ortalama başlangıç yaşı yaşamın beşinci dekadı olup kadınlarda biraz daha fazla rastlanır. Suçlanan yardımcı faktörler arasında stres, diyabet, hepatit C enfeksiyonu, ilaç aşırı duyarlılıkları ve bazı gıdalar ile metaller bulunmaktadır.^{9,12,54} Klinik görünümü ağısı ya da plağimsi keratozdan eritemli ülserlere kadar değişen farklı görünüm sergileyebilir. Ağızda her hangi bir bölgede görülebilse de yanak mukozası ve dil en sık yerleştiği alanlardır.⁷⁸ Daha sonra sırasıyla diş etleri, ağız tabanı ve damaklar gelir.^{12,78} Dilde sıklıkla papillalardan yoksun plak benzeri beyaz ve dar bir bant oluşturur.⁶⁸ Hastalarda ağrı ve rahatsızlık hissi oluşturan bu lezyonlar fonksiyonu da bozarak yaşam kalitesini olumsuz etkilerler. Hastaların yaklaşık %30'unda aynı zamanda deri lezyonları da bulunur. Mukozalarda çıkan lezyonlar deridekinin aksine genellikle kendiliğinden sınırlanmazlar.¹² Diş tamirinde kullanılan ürünler, antibiyotikler, artrit tedavisinde kullanılan altın enjeksiyonları gibi suçlanan ajan ya da antijenlerin uzaklaştırılmasıyla belirti ve bulgular kendiliğinden kaybolur.

Oral liken planusun çeşitli klinik tipler vardır. Bunlar retiküler (dantel benzeri keratotik), atrofik (eritem ve keratozlu), eroziv (yalancı zarla kaplı ülser) veya büllü varyantlardır. En sık rastlanan retiküler tip ağrısız ve semptomsuzken, eroziv ve büllü varyantlar ağrılıdır. Lezyonların klinik özellikleri, yaygınlığı ve belirtileri zaman içerisinde değişebilir.

Klinik varyantlara göre değişmekle birlikte karıştığı hastalıklar arasında likenoid reaksiyonlar (ilaç), cıva duyarlılığı, eritema multiforme, lupus eritematoz, GVHH, kandidiyazis, lökoplaki, pemfigus, pemfigoid, lineer IgA hastalığı ve skuamöz hücreli karsinom bulunmaktadır.^{12,42,78}

Tanıda iyi bir öykü ve ayrıntılı muayene oldukça önemlidir. Alta yatması mümkün bir displazi ve karsinoma da uzaklaşılması amacıyla biyopsi ve histopatolojik inceleme gerekebilir. Histopatolojik incelemede hiperparakeratoz, ortokeratoz, granüler tabakada kalınlaşma, retelerde testere dişi görünümü, likefaksiyon dejenerasyonu, eozinofilik bant, subepitelyal T lenfositlerinden yoğun infiltrasyon, Civatte cisimleri gibi bulgularla karakteristik görünümü vardır. Immunfloresan çalışmalardan DİF incelemede bazal membranda %90–100 oranında görülen kaba bir fibrinojen bandı gözlenir ve bu bulgu lezyonunun birçok hastalıktan ayırımını sağlar. Aynı zamanda dermal papillalarda ya da bazal alanların çevresinde IgM ile boyanan sitoid cisimlere de rastlanabilir.^{12,52,78}

Liken planusun ağız lezyonları önceden tahmin edilemez bir seyir gösterir. Lezyonlar çıkar, kaybolur ve tekrarlayabilirler. Retiküler lezyonların %41'i, atrofik olanların %12'si, plakların %7'si kendiliğinden düzelebilirken eroziv olanlar genellikle düzelmezler. İyileşmeyen oral lezyon alanlarından %0.4–2.0 oranında skuamöz hücreli karsinom geliştiği için malignite öncüsü lezyonlar olarak kabul edilebilir. Malign dönüşüme daha çok dil ve yanak lezyonlarında rastlanılmaktadır.^{9,12,54,68,78}

Oral liken planusta özgün bir tedavi seçeneği bulunmayıp tedavi semptomatiktir. Yerel, sistemik ya da lezyon içi steroid uygulamaları halen en çok tercih edilen ve başarılı bulunan yöntemlerdir. Doğrudan mukoza üzerine yapışan formülasyonla ya da beze emdirilerek uygulanabilir. Kandida enfeksiyonu varsa ayrıca sistemik ya da yerel antifungaller ve klorheksidin önerilebilir. Steroid tedavisiyle beraber asitretin, vitamin A, sistemik ve yerel izotretinoin ve yerel all-trans retinoik asit birçok hastada ek yarar sağlayabilir. Bununla birlikte bırakıldıklarında lezyonların çoğu tekrarlar. Yeni ajanlardan sistemik tazarotenin keilit, karaciğer üzerine toksik ve teratojen yan etkisi daha azdır. Dapson, doksisisilin, antimalaryaller gibi faydalı olduğu bildirilen diğer ajanlar için ek

araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Yerel siklosporin de etkili olmasına karşın yapısı, fiyatı ve malignite gibi potansiyel yan etkileri nedeniyle sadece inatçı ağır olgularda önerilmelidir. Takrolimusun yerel uygulaması da eroziv oral liken planusta etkili bulunmuştur. Etretinat dirençli olgularda denenebilir.^{4,9,12,19,54,78} Displazi bulunmayan olgularda cerrahi eksizyon tavsiye edilmez.

Likenoid Reaksiyonlar

Liken planus ile aynı klinik ve histopatolojik bulgular sergileyen reaksiyonlardır. Liken planustan farkı ilaç, metal, tatlandırıcılar ya da bir hastalıkla ilişkili şekilde ortaya çıkmaları ve bu faktörlerin uzaklaştırılması ya da hastalıkların tedavisiyle düzelmeleridir (Tablo 5).

Tablo 5. Likenoid Reaksiyon Yapan Madde ve Ajanlar¹²

Kategori	İlaç ya da Madde
Antimikrobiyaller	Dapson Ketokonazol Para-aminosalisilik asit Sodyum aminosalisilat
Antiparazitikler	Streptomisin Sülfametoksazol Tetrasiklin Antimon içerili ürünler (stibofen, stibokaptat) Organik arsenikler Klorokin Primetamin Kinakrin
Antihipertansifler	ACE inhibitörleri Klorotiyazid Hidroklortiyazid Labetalol Civalı diüretikler Metildopa Praktolol
Antiromatizmalar	Aurotiyoglukoz Kolloidal altın Altın sodyum tiyomalat, tiyosulfat
Anksiyolitikler	Lorazepam
Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar	Fenklofenak İbuprofen Naproksen Fenilbutazon
Oral hipoglisemikler	Klorpropamid Tolazamid Tolbutamid
Diüretikler	Allopurinol
Diğer ilaçlar	Iodidler Penisillamin Kinidin sulfat
Kimyasallar; dış dolgu ürünleri	Yapay dövmelelerde kullanılan parafenilenediaminler; dış metal alaşımları

İlaç reaksiyonlarının histopatolojisinde bant şeklinde infiltrasyon yerine eozinofil, plazma hücreleri ve nötrofilleri de içeren derin ve yüzeysel perivasküler lenfosit infiltrasyon gözlenir. İlaç uzaklaştırılınca düzelmeye başlar bazen birkaç ay sürebilir. En fazla NSAID, antihipertansifler ve altın tuzları sorumludur.^{12,17,52}

Graft-Versus-Host Hastalığı

Vericinin immün yetenekli hücrelerinin alıcının sistemleriyle etkileşimi sonucu ortaya çıkan karışık bir sistem fenomeni olup %70 oranında allojenik kemik iliği transplantasyonu sonrasında görülür. Transplantasyondan sonraki ilk 3 ay içinde olanlar akut, 3 aydan sonra görülenler kroniktir. Muhtemelen vericinin T hücreleri antijene bağlı konağın sisteminde proliferasyon olarak konağın hücrelerine karşı reaksiyon gösterir. Ağız mukoza lezyonları hastaların 1/3'ünde çıkar ve daha az sorunlu problemleri oluşturur. Kronik GVHH'de gelişen likenoid lezyonlar hastaların %80'inde vardır ve genellikle tükürük bezi epitelleri de etkilenir. Bazı hastaların yanak, dil, dudak ve diş etleri de tutulur. Ağız mukozasında kuruluk, liken planus gibi beyaz çizgiler, yanma hissi ve dilde piyojenik granülom gelişimi görülebilir. Histopatolojik görünümü mukozal liken planusa benzer. Tedavide temel yaklaşım öncelikle dikkatli bir karşılaştırma ile iyi bir doku uyumu sağlayan verici seçimidir. Ortaya çıktığında yapılacak tek tedavi makul bir immünyüpresyondur. Yerel steroidler, UVA, PUVA uygulanabilir. Azatioprin süspansiyonun gargara yapılarak içilmesi yarar sağlayabilir.^{12,78}

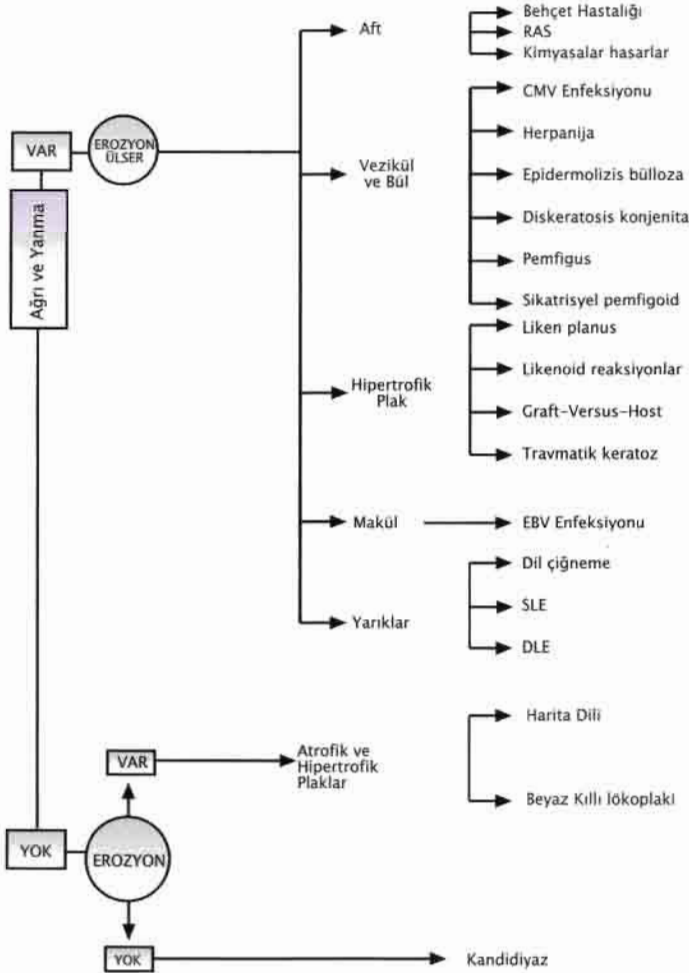
Dile Sınırlı Olmayan Glossitlerde Algoritmik Yaklaşım

Dile sınırlı olmayan glossitlere önce lezyon rengi, sonra ağrı ve yanma şikayetleri, ardından atrofi, ülser, erozyon gibi bulgulara dayalı bir algoritmik yaklaşımda bulunabiliriz. Lezyon renginin kırmızı, kırmızı-beyaz, beyaz ve diğer renkler ile normal görünümde olduğu durumlara göre geliştirilen algoritmalar Şekil 2, 3, 4 ve 5'de gösterilmiştir.

Şekil 2. Dile Sınırlı Olmayan Kırmızı Renkli Lezyonların Varlığında Glossit Tanısına Algoritmik Yaklaşım Şeması



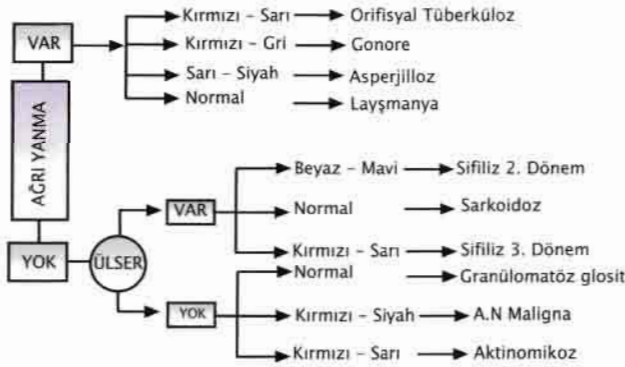
Şekil 3. Dile Sınırlı Olmayan Kırmızı-Beyaz Renkli Lezyonların Varlığında Glossit Tanısına Algoritmik Yaklaşım Şeması



Şekil 4. Dile Sınırlı Olmayan Beyaz Renkli Lezyonların Varlığında Glossit Tanısına Algoritmik Yaklaşım Şeması



Şekil 5. Dile Sınırlı Olmayan Normal Görünümlü ya da Diğer Renkli Lezyonların Varlığında Glossit Tanısına Algoritmik Yaklaşım Şeması



Kaynaklar

- Correa ME, Soares AB, de Souza CA ve ark. Primary aspergillosis affecting the tongue of a leukemic patient. *Oral Dis* 2003; 9: 49-53.
- Byrd JA, Bruce AJ, Rogers RS. Glossitis and other tongue disorders. *Dermatol Clin* 2003; 21: 123-134.
- Ellis H. *Clinical anatomy : a revision and applied anatomy for clinical students*. 10. Baskı. Oxford, Blackwell Science, 2002.
- Greenberg MS. Ulcerative, vesicular, and bullous lesions. *Burket's Oral Medicine Diagnosis and Treatment'de*. Eds. Greenberg MS, Glick M. BC Decker 10. Baskı. Ontario, Hamilton, 2003; 85-125.
- Witman PM, Rogers RS. Pediatric oral medicine. *Dermatol Clin* 2003; 21: 157-170.
- Hirota TK, Young RJ, III, Warschaw KE. A 64-year-old man with glossitis. *Arch Dermatol* 2001; 137: 85-90.
- Gonsalves WC, Chi AC, Neville BW. Common oral lesions: part II. masses and neoplasia. *Am Fam Physician* 2007; 75: 509-512.
- Scully C, Montell R, Sposto MR. Infectious and tropical diseases affecting the human mouth. *Periodontol* 2000 1998; 18: 47-70.
- Farthing PM, Speight PM. Problems and pitfalls in oral mucosal pathology. *Curr Diagn Pathol* 2006; 12: 66-74.
- Common non-systemic causes of oral ulcers. *Oral Facial Disease - A Guide for the Dental Clinical Team'de*. Churchill Livingstone 2003; 11-21.
- Gandolfo S, Scully C, Carrozzo M. Diagnostic flowcharts. *Oral Medicine'de*. Churchill Livingstone 2006:12-21.
- Bhattacharyya I, Cohen DM, Silverman S. Red and white lesions of the oral mucosa. *Burket's Oral Medicine Diagnosis and Treatment'de*. 10. Baskı. Eds. Greenberg MS, Glick M. BC Decker Inc. Hamilton, Ontario 2003; 85-125.
- Serdaroğlu S, Kalaycıyan A. Glossit. *Dermatose* 2002; 4: 50-55.
- Drage LA, Rogers RS, III. Burning mouth syndrome. *Dermatol Clin* 2003; 21: 135-145.
- Abe M, Sogabe Y, Syuto T, Ishibuchi H, Yokoyama Y, Ishikawa O. Successful treatment with cyclosporin administration for persistent benign migratory glossitis. *J Dermatol* 2007; 34: 340-343.
- Cawson RA, Langdon JD, Eveson JW. *Diseases of the oral mucous membranes. Surgical Pathology of the Mouth and Jaws'de*. 1. Baskı. London, Wright Publishing Company, 1996.
- Cawson RA, Langdon JD, Eveson JW. *Surgical pathology of the mouth and jaws*. 2'nd Rev Ed. Butterworth-Heinemann 2000.
- Tamam L, Annagur BB. Black hairy tongue associated with olanzapine treatment: a case report. *Mt Sinai J Med* 2006;73: 891-894.
- Gonsalves WC, Chi AC, Neville BW. Common oral lesions: part I. Superficial mucosal lesions. *Am Fam Physician* 2007; 75: 501-507.
- Scully C. Discoloured tongue: a new cause? *Br J Dermatol* 2001; 144: 1293-1294.
- Sciubba JJ, Regezi JA, Rogers RS. *PDQ: Oral Disease*. Hamilton & London, BC Decker Publishers, 2002.
- Langtry JA, Carr MM, Steele MC, Ivey FA. Topical tretinoin: a new treatment for black hairy tongue (lingua villosa nigra). *Clin Exp Dermatol* 1992; 17: 163-164.
- Ugar-Cankal D, Denizci S, Hocaoglu T. Prevalence of tongue lesions among Turkish schoolchildren. *Saudi Med J* 2005; 26: 1962-1967.

24. Yarom N, Cantony U, Gorsky M. Prevalence of fissured tongue, geographic tongue and median rhomboid glossitis among Israeli adults of different ethnic origins. *Dermatology* 2004; 209: 88–94.
25. Heidrich H. Stomatitis, glossitis, and esophagitis in a patient treated with minocycline. *Med Klin* 2004; 99: 396–397.
26. Shulman JD, Carpenter WM. Prevalence and risk factors associated with geographic tongue among US adults. *Oral Dis* 2006; 12: 381–386.
27. Kelsch C, Kibbi AG. Geographic Tongue. Last Updated: January 24, 2007. <http://www.emedicine.com/derm/topic664.htm>
28. Zargari O. The prevalence and significance of fissured tongue and geographical tongue in psoriatic patients. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 192–195.
29. Assimakopoulos D, Patrikakos G, Fotika C, Ellsaf M. Benign migratory glossitis or geographic tongue: an enigmatic oral lesion. *Am J Med* 2002; 113: 751–755.
30. Yun SJ, Lee JB, Kim SJ, Won Y, Lee SC. Recurrent geographical tongue and fissured tongue in association with pregnancy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 287–289.
31. Rogers RS, III, Bruce AJ. The tongue in clinical diagnosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 254–259.
32. Lago-Mendez L, Blanco-Carrion A, niz-Freitas M ve ark. Rhomboid glossitis in atypical location: case report and differential diagnosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005; 10: 123–127.
33. Karen JK, Schaffer JV. Pachyonychia congenita associated with median rhomboid glossitis. *Dermatol Online J* 2007; 13: 21.
34. Terai H, Shimahara M. Partial atrophic tongue other than median rhomboid glossitis. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 381–384.
35. Farah CS, Ashman RB, Challacombe SJ. Oral candidosis. *Clin Dermatol* 2000; 18: 553–562.
36. Almeida OP, Scully C. Fungal infections of the mouth. *Braz J Oral Sci* 200; 1: 19–26.
37. Sharp GS, Bullock WK. Carcinoma arising in glossitis rhombica mediana. *Cancer* 1958; 11: 148–150.
38. Cohen PR, Kazi S, Grossman ME. Herpetic geometric glossitis: a distinctive pattern of lingual herpes simplex virus infection. *South Med J* 1995; 88: 1231–1235.
39. Grossman ME, Stevens AW, Cohen PR. Brief report: herpetic geometric glossitis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1859–1860.
40. Theriault A, Cohen PR. Herpetic geometric glossitis in a pediatric patient with acute myelogenous leukemia. *Am J Clin Oncol* 1997; 20: 567–568.
41. Gonzaga HF, Torres EA, Alchorne MM, Gerbase-Delima M. Both psoriasis and benign migratory glossitis are associated with HLA-Cw6. *Br J Dermatol* 1996; 135: 368–370.
42. Allen CM, Blozis GG. Oral mucosal lesions. *Textbook of Oral and Maxillofacial Surgery*'de. Eds. Kruger GO. 5: Baski. Edinburgh, Mosby, 1979;1–24.
43. Menni S, Boccardi D, Crosti C. Painful geographic tongue (benign migratory glossitis) in a child. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 737–738.
44. Terai H, Shimahara M. Atrophic tongue associated with Candida. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 397–400.
45. Scully C, Shotts R. ABC of oral health. Mouth ulcers and other causes of orofacial soreness and pain. *Br Med J* 2000; 321: 162–165.
46. Greenberg MS. HIV-associated lesions. *Dermatol Clin* 1996; 14: 319–326.
47. de Faria PR, Vargas PA, Saldiva PH, Bohm GM, Mauad T, de Almeida OP. Tongue disease in advanced AIDS. *Oral Dis* 2005; 11: 72–80.
48. Rivera-Hidalgo F, Stanford TW. Oral mucosal lesions caused by infective microorganisms. I. Viruses and bacteria. *Periodontol* 2000 1999; 21: 106–124.
49. Gordon SC, Ganatra S. Viral Infections of the Mouth. Last Updated: January 4, 2007. <http://www.emedicine.com/derm/topic765.htm>
50. Casiglia JM, Mirowsi GW. Oral Manifestations of Systemic Diseases. Last Updated: October 5, 2006. <http://www.emedicine.com/derm/topic887.htm>
51. Atmatzidis K, Papaziogas B, Pavlidis T, Mirelis C, Papaziogas T. Plummer-Vinson syndrome. *Dis Esophagus* 2003; 16: 154–157.
52. Farthing PM, Speight PM. Problems and pitfalls in oral mucosal pathology. *Curr Diagn Pathol* 2006; 12: 66–74.
53. Suresh L, Radfar L. Oral sarcoidosis: a review of literature. *Oral Dis* 2005; 11: 138–145.
54. Porter SR, Leao JC. Review article: oral ulcers and its relevance to systemic disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 295–306.
55. Senturk N, Aydin F, Yildiz L, Aladag N, Canturk MT, Turanlı AY. Granulomatous glossitis: a case report. *J Oral Sci* 2004; 46: 199–202.
56. Koike K, Ide K, Shiratsuchi H, Nakashima T, Umezaki T, Komune S. Sarcoidosis of the tongue: a case report. *Auris, nasus, larynx*. Mar 2007; 34: 131–133.

57. Scully C. Soreness and ulcers. *Oral and Maxillofacial Medicine : The Basis of Diagnosis and Treatment*'de. John Wright Published, 2004;170-181.
58. Hornstein OP. Glossitis granulomatosa—an unusual subtype of Melkersson-Rosenthal syndrome. *Mund Kiefer Gesichtschir* 1998; 2: 14-19.
59. Diamantopoulos EJ, Andreadis EA, Tsourous GI, Petraki CD, Rontogianni DP. Persisting afebrile swelling of the lips and tongue: an unusual case of granulomatous glossitis. *Am J Med* 2006; 119: 182-183.
60. The oral cavity and the gastrointestinal tract. *Robbins Basic Pathology*'de. Eds. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell R. 8. Baskı. Elsevier, 2007; 579-630.
61. Clark MP, Benjamin E, Alusi G. A rare case of Crohn's disease in head and neck surgery. *J Laryngol Otol* 2003; 117: 146-147.
62. Mulliken RA, Casner MJ. Oral manifestations of systemic disease. *Emerg Med Clin North Am* 2000; 18: 565-575.
63. Bruce AJ, Rogers RS, III. Acute oral ulcers. *Dermatol Clin* 2003; 21: 1-15.
64. Atespare A, Keskin G, Erçin C, Keskin S, Camcıoğlu A. Actinomycosis of the tongue: a diagnostic dilemma. *J Laryngol Otol* 2006; 120: 681-683.
65. Lahoz Zamarro MT, Lagua PM, Muniesa Soriano JA, Martínez SG. Base tongue actinomycosis. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2005; 56: 222-225.
66. Nikkels AF, Pierard GE. Chronic herpes simplex virus type I glossitis in an immunocompromised man. *Br J Dermatol* 1999; 140: 343-346.
67. Kettaneh A, Paries J, Stirnemann J ve ark. Clinical and biological features associated with taste loss in internal medicine patients. A cross-sectional study of 100 cases. *Appetite* 2005; 44: 163-169.
68. Lu SY, Wu HC. Initial diagnosis of anemia from sore mouth and improved classification of anemias by mcv and rdw in 30 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 98: 679-685.
69. Correa ME, Soares AB, de Souza CA ve ark. Primary aspergillosis affecting the tongue of a leukemic patient. *Oral Dis* 2003; 9: 49-53.
70. Aarestup FM, Vieira BJ. Oral Manifestation of Tertiary Syphilis. *Braz Dent J* 1999; 10: 117-121.
71. Kolokotronis A, Doumas S. Herpes simplex virus infection, with particular reference to the progression and complications of primary herpetic gingivostomatitis. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:202-11.
72. Baroni, M. Agozzino, L. Rossiello. Cutaneous paraneoplastic syndromes. *G Ital Dermatol Venereol* 2004; 139: 273-90.
73. van Beek AP, de Haas ER, van Vloten WA, Lips CJ, Roijers JF, Canninga-van Dijk MR. The glucagonoma syndrome and necrolytic migratory erythema: a clinical review. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 531-537.
74. Krause W. Skin diseases in consequence of endocrine alterations. *Aging Male* 2006; 9: 81-95.
75. Topham EJ, Child FJ. Exfoliative erythema of malnutrition with zinc and essential amino acid deficiency. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 235-237.
76. Migliori P M, Lalli S, Campana D, Tomassetti V, Corinaldesi R. Epidemiology, clinical features and diagnosis of gastroenteropancreatic endocrine tumours. *Ann Oncol* 2001;12 (Suppl. 2): 95-99.
77. Saint-Marc O, Cogliandolo A, Pozzo A, Pidoto RR. A primary pancreatic carcinoid tumour with unusual clinical complaints: a case report. *World J Surg Oncol* 2004; 2: 3.
78. *Autoimmune Diseases of the Skin. Pathogenesis, Diagnosis, Management.* Eds. Hertl M. 2. Baskı. 2005.
79. Chaudhry SI, Buchanan JA, Boulter A, Hodgson TA, Porter SR. Fungiform papillary glossitis: a 'new' diagnosis or a 'misdiagnosis'? *Br J Dermatol* 2006; 155: 642-643.
80. Donnelly AM, Halbert AR, Rohr JB. Discoid lupus erythematosus. *Australas J Dermatol* 1995; 36: 3-10.
81. Soukos N, White WM, Fabian RL. Oral leukoplakia, idiopathic. Last Updated, 2005. <http://www.emedicine.com/ent/topic731.htm>
82. Hegde RJ. Sublingual traumatic ulceration due to neonatal teeth (Riga-Fede disease). *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2005; 23: 51-52.
83. Bitiren M, Gürel MŞ, Özardalı Hİ. Riga-Fede Hastalığı. *Türk Patoloji Dergisi* 2001; 17: 85-86.

PUVA VE UVA1 TEDAVİSİ

Emel Erdal

Tarihçe

Doğal güneş ışığı tedavilerinin Hint ve Mısır uygarlığı zamanından beri kullanıldığı bilinmektedir. Bilinen ilk yapay ışık tedavisi 1903 yılında Niels Finsen tarafında lupus vulgaris tedavisinde denenmiştir.^{1,2} El Mofty 1940 yılında vitiligo tedavisinde oral ve topikal psoralenleri kullanmıştır.² Başlangıçta psoriasis tedavisinde sadece geniş band ultraviyole B (UVB) tedavileri denenmiştir. 1925 yılında Goeckerman katran ile beraber UVB tedavisini uygulamıştır.¹ Son yıllarda darband UVB (311 nm), UVA1 ve banyo-PUVA tedavileri tüm dünyada popüler hale gelmiştir.

PUVA (Fotokemoterapi)

PUVA psoralenler ve uzun dalga boylu (320–400nm) ultraviyole A (UVA) ışınının birlikte kullanıldığı bir tedavidir. UVA derinin dermis tabakasına kadar ulaşır ve UVB'ye göre daha derin etkilidir.^{1,2} Psoralenler bazı bitkilerde doğal olarak bulunan ve sentetik olarak da üretilen trisiklik furokumarinlerdir. Psoralenler oral, topikal ya da banyo tedavisi şeklinde uygulanabilir. Günümüzde 8-MOP (metoksalen) en sık kullanılan psoralen olmakla birlikte 5-MOP (bergapten) ve daha çok İskandinav ülkelerinde banyo tedavisinde kullanılan bir sentetik furokumarin olan TMP (4,5,8-trimetilpsoralen) kullanılan diğer psoralenlerdir. Psoralen molekülleri çift sarmallı DNA molekülleri ile etkileşir ve UVA uygulandığında hücresel proliferasyona yol açan bazı ürünler oluştururlar. Psoralenlerin oluşturduğu etkinin tip1 (oksijen bağımsız, DNA sentezini inhibe eder) ve tip2 (oksijen bağımlı, hücre oksidasyonu oluşturur) olmak üzere iki mekanizma ile oluştuğu bilinmektedir. Öte yandan UVA ile birlikte psoralenlerin uygulanmasının inflamatuvar hücreleri öldürerek anormal immün cevabı baskıladıkları gösterilmiştir.² Coven ve arkadaşları³ PUVA tedavisi sonrasında lezyonlu deride epidermal Cd1a+ Langerhans hücrelerinin azaldığını bildirmişlerdir.

Vitiligo tedavisinde psoralenler melanosit DNA'sını etkileyerek melanogenezi sitümüle ederler ve bu hücrelerin sayısını ve dağılımını artırır. Psoralenler karaciğerde metabolize olurlar ve metabolitleri alımında 12–24 saat sonra idrarla atılırlar.²

Pratikte bütün psoriasis formları PUVA tedavisine cevap verirler. Ancak eritrodermik ve jeneralize püstüler psoriasisın tedavisi oldukça güçtür. PUVA tedavisi uzun hastalık öyküsü olanlarda, vücudun %30'undan fazlasını tutan plakların varlığında, el-ayak tırnakları tutulduğunda, el içi ve ayak tabanının tutan kalın plaklarla seyreden ve daha önce verilen UVB tedavisine cevap alınmadığında, tipIII ve tipIV deri tipi olan hastalarda ve agresif hastalığın varlığında UVB tedavisine tercih edilebilir. PUVA tedavisi alacak tüm hastaların tedaviye uygun olup olmadığı mutlaka değerlendirilmelidir¹ (tablo 1).

Tablo 1. PUVA Kontrendikasyonları

Kesin Kseroderma pigmentosum Gorlin sendromu Hereditör displastik nevüs sendromu Sistemik lupus eritematozus Dermatomyozit Trikodistrofi Bloom sendromu Cockayne sendromu Önceden melanom varlığı
Relatif Major 10 yaş altı Önceden ve o anda melanom dışı deri kanseri varlığı Önceden arsenik ya da radyoterapiye maruziyet Mevcut prekanseröz deri lezyonları İmmünsüpresif tedavi Gebelik Porfiri Minör 16 yaş altı Katarakt Büllöz pemfigoid Metotreksat kullanımı Belirgin hepatik disfonksiyon İnternal malignite

I. PUVA tedavisinin formları

1. Sistemik Fototerapi (Oral PUVA)

Oral psoralen tedavisi alacak tüm hastaların mutlaka göz muayenesinden geçirilmesi gereklidir çünkü psoralenler lens proteinleri ile etkileşerek birikimi katarakta yol açan fotoürünler oluşturabilirler. PUVA tedavisi öncesi karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi de özellikle karaciğer hastalığı olanlarda çok önemlidir. Psoralenlerin dozu 8-MOP için 0.6-0.8 mg/kg ve 5-MOP için ise 1.2-1.4 mg/kg'dır ve UVA uygulanmasından 2 saat önce hastaya oral olarak verilirler. Yeni kapsüller bir saat önce de uygulanabilmektedir.

PUVA uygulanmasında iki protokol uygulanmaktadır. Avrupa PUVA çalışmasında başlangıç dozu minimal fototoksik doza göre ayarlanır, haftada dört kez uygulanır ve haftalık olarak UVA dozu 0.5-2 J/cm² artırılır. Amerika protokolünde ise başlangıç dozu deri tipine göre belirlenir, haftada 2-3 kez uygulanır ve haftalık olarak UVA dozu 0.5-1.5 J/cm² artırılır.¹

2. Banyo-PUVA

İskandinav ülkelerinde oldukça popüler olan banyo tedavisi tüm dünyanın ilgisini çekmiştir. Hastalar 20dk 37c'de 150lt su içerisine konulan 0.5-4.5ml/L 8-MOP konulan bir banyo sonrası (150 lt su içerisine 3 kutu

%1 Vitpsojel, 20 dakika)UVA alırlar. Bu tedavinin avantajları bulantı, kusma gibi gastrointestinal yan etkiler ve oküler yan etkiler oluşturmaması ile karaciğer fonksiyonlarını etkilememesidir. Son yıllarda yapılan Avrupa çalışmalarında banyo-PUVA oral PUVA'ya göre daha etkili bulunmuştur. Banyo PUVA duş şeklinde de uygulanabilir.^{1,4}

3. Topikal Psorolen ile PUVA uygulanması

8-MOP'un krem şeklinde uygulanması sonrası UVA verilen bir tedavi şeklidir. Bu uygulama 1 mg/mL 8-MOP ile ıslatma şeklinde de uygulanabilir (3 lt suya ½ kapak %0.1 Vitpsojel, 20 dk) ve ardında UVA verilir . Fototoksik eritem ve yeterli koruma sağlanmadığında düzenli olmayan yama şeklinde hiperpigmentasyona yol açması tedavinin dezavantajlarıdır.^{1,4}

4. Kombinasyon tedavileri

PUVA'nın etkinliği topikal antralin, kalsipotriol ve tazoraten ile artırılabilir. Özellikle banyo tedavilerinin kalsipotriol ve tazoraten ile birlikte uygulanması önerilmektedir. PUVA tedaviden üç hafta öncesinde 30-50mg/gün asitretin verilerek uygulanan sistemik retinoid tedavisi ile birlikte verilebilir (RE-PUVA). Re-PUVA PUVA'a zor cevap veren genelize püstüler psoriasis ve psoriatik eritrodermi tedavisinde başarıyla uygulanmaktadır.⁵

II. Yan Etkiler

PUVA tedavisinin en sık yan etkisi eritemdir. UVB'de eritem 12 saatte gelişirken eritemin oluşumu UVA'da 48-72 saat sonra oluşmaktadır. Orta derecede kaşıntı hastalarda sıklıkla görülebilir ve nemlendirici uygulanması ile önenebilir. Yaygın eritem ve kaşıntı oluştuğunda topikal kortikosteroidlerden faydalanılabilir. Oral psorolen bulantı ve kusmaya yol açabilir. Bu yan etkiler 5-MOP ile daha az oluşmaktadır. Tedavi öncesinde ve sonrasında mutlaka katarakt açısından bir göz muayenesi yapılması gereklidir. Tedavi sonrası güneşten korunulması da mutlaka önerilmelidir. OralPUVA tedavisi sonrası özellikle erkek genital organlarda skuamöz hücreli karsinom oranının arttığı gösterilmiştir. Bu etki kalıcı ve doz bağımlıdır. Bu nedenle PUVA tedavisinde erkek genital organlarının korunması çok önemlidir.^{1,2,4}

PUVA'ya maruziyet bazal hücreli karsinom gelişimini etkilememektedir. Bazı araştırmalarda banyo-PUVA'nın deri kanserini artırmadığı bildirilip bu tedavinin kullanımı teşvik edilirken bazı araştırmalarda da PUVA tedavisinin uygulama şekline bağımsız olarak deri kanseri oluşumunu kalıcı ve doz bağımlı olarak artırdığına işaret edilmiştir. PUVA alan hastalarda yapılan geniş serili çalışmalarda melanom insidansında herhangi bir artış tespit edilmemiştir.⁵⁻⁹

Yüksek Doz UVA1

Fototerapi uygulamasındaki son gelişmelerden biri yüksek doz UVA1 (340-400nm) tedavisidir. En sık atopik dermatit tedavisinde tercih edilen bir yöntem olan UVA1 bir çok inflamatuvar hastalığın tedavisinde de denenmiştir. Günlük doz 130J/cm² dir ve 18 yaş altında uygulanmamaktadır. Hastanın takibi klinik cevap ve eozinofilik katyonik protein takibi ile yapılmaktadır. Urtikarya pigmentoza ve lokalize skleroderma UVA1'in tercih edildiği diğer önemli hastalıklardır. Bu tedavi özel lambalar gerektirir.²

Son gelişmeler

Turbo-PUVA, psoriasis tedavisinde tutulmamış deri bölgelerinin bronzlaştırıcıların içerisinde bulunan dihidroksiaseton ile kaplanarak daha yüksek UVA dozuna daha hızlı ulaşılmasını sağlayan bir tedavi yöntemidir.¹⁰

Tip 1 ve 2 deri tipinde kullanılabilen sublingual psoralenlerin kullanılması ile ilgili çalışmalar sürmektedir. Bu psoralenler ile bulantı, kusma ile hepatik ve renal yan etkiler daha az olmaktadır.²

Yeşil çay gibi polifenollerin PUVA'nın oluşturduğu DNA hasarını azalttığı gösterilmiştir.¹¹ Oral khellin ve UVA uygulanması vitiligo tedavisinde denenmektedir. Amni visnaga bitkisinde elde edilen bir furanokrom olan khellin 1950'li yıllarda koroner vazodilatör olarak kullanılmıştır. UVA'dan 2.5 saat önce 50–100mg dozda oral olarak verilir.²

Kaynaklar

1. Kostovic K, Situm M, Nola I. Phototherapy (UVB) and photochemotherapy (PUVA) for psoriasis. *Acta Clin Croat* 2002; 41:103–112
2. Kumar P. Advances in phototherapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2001; 67: 172–176
3. Coven TR, Murphy FP, Gilleaudeau P, Cardinale I, Krueger JG. Trimethylpsoralen bath PUVA is a remittive treatment for psoriasis vulgaris. Evidence that epidermal immunocytes are direct therapeutic targets. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1263–8
4. Halpern SM, Anstey AV, Dawe RS ve ark. Guidelines for topical PUVA: a report of workshop of the British Photodermatology Group. *British J Dermatol* 2000; 142: 22–31
5. Zanolli M. Phototherapy treatment of psoriasis today. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 578–86
6. Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Laara E, Poikolainen K, Karvonen J. Psoriasis, its treatment, and cancer in a cohort of finnish patients. *J Invest Dermatol* 2000; 114:587–90
7. Shephard SE, Panizzon RG. Carcinogenic risk of bath PUVA in comparison to oral PUVA therapy. *Dermatology* 1999; 199:106–12
8. Hannuksela-Svahn A, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Lindelof B, Berne B, Hannuksela M, Poikolainen K, Karvonen J. Trioxsalen bath PUVA did not increase the risk of squamous cell carcinoma and cutaneous malignant melanoma in a joint analysis of 944 Swedish and Finnish patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1999; 141: 497–501
9. Stern RS, Liebman EJ, Vakeva L. Oral psoralen and ultraviolet-A light (PUVA) treatment of psoriasis and persistent risk of nonmelanoma skin cancer. PUVA Follow-up Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1278–84
10. Taylor CR, Kwangstokstith C, Wimberly J, Kollias N, Anderson RR. Turbo-PUVA: dihydroxyacetone-enhanced photochemotherapy for psoriasis: a pilot study. *Arch Dermatol* 1999; 135:540–4
11. Zhao JF, Zhang YJ, Jin XH, Athar M, Santella RM, Bickers DR, Wang ZY. Green tea protects against psoralen plus ultraviolet A-induced photochemical damage to skin. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 1070–5

Kapanış Konuşması

Değerli Konuklar,

7. Prof. Dr. Faruk Nemlioğlu Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumu'nun bilimsel kısmını tamamlamış bulunuyoruz. Buradan saat 19:00'da Kumkapı'ya geçeceğiz, günün yorgunluğunu orada attıktan sonra yarın sabah da yat gezisi ile simpozyumumuz tamamlanmış olacak.

Simpozyumumuza yaklaşık 450 kayıt yapılmıştır. Son oturuma kadar ilginin yoğun bir şekilde devam etmesi bize kıvanç vermektedir.

Yoğun bir iş temposunun hemen ardından, gerek anlatarak, gerek yöneterek, gerekse katılarak simpozyumumuzu değerli kılan tüm dostlarımıza Anabilim Dalımız ve derneğimiz adına teşekkür etmeyi bir borç biliriz.

Ayrıca başta UCB Pharma, Novartis İmmünoloji, İbrahim Ethem Ulagay ve Galderma olmak üzere tüm ilaç şirketlerine desteklerinden dolayı teşekkür ederiz. Bu arada çok sayıda posterle simpozyumumuza katılan sayın Doç. Dr. Ülker Gül'e ve asistanlarına teşekkür etmek istiyorum.

Simpozyumumuzun gerçekleşmesinde büyük yardımları olan Sayın Ersel Anmaç ve Sayın Selin Kıvanç ve tüm ACAMEDİA görevlilerine; başta Sayın Prof. Dr. Server Serdaroğlu olmak üzere tüm simpozyum düzenleme kurulu üyelerine teşekkürü bir borç bilirim.

7. Prof. Dr. Faruk Nemlioğlu Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumu temel amacı, mezuniyet sonrası eğitimidir. Bu Simpozyumu hiçbir zaman fakültemiz ya da kliniğimizin tekelinde olarak düşünmedik. Bu yüzden de öncelikle bu Simpozyumu Dermatoloji Akademisi Derneği ile ortaklaşa yaptık. Şimdi bir yenilik daha müjdeliyoruz: 2009 yılından itibaren Simpozyumumuz, bundan sonra İstanbul dışında gerçekleşecektir. İlk olarak, 8. Prof. Dr. Faruk Nemlioğlu Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumu Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Dermatoloji Akademisi Derneği ve Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nın ortaklaşa katılımlarıyla 2009 Mayıs'ında Diyarbakır'da gerçekleşecektir.

Katılımlarınız için tekrar teşekkür eder, saygılarımı sunar, her şeyin gönlünüzce olmasını dilerim. 2009 Mayıs'ında Diyarbakır'da buluşmak dileğiyle...

Hoşçakalın

Prof. Dr. Yalçın Tüzün

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı

İNDEKS

A

a-Amino-p-toluenesulfonamid monofosfat 175
a-Antitripsin eksikliği pannikülli 264
a-tokoferol 120, 121, 122
— asetat 122
a-tokoferol linoleat 122
A grubu beta hemolitik streptokoklar 285
A vitamini 295, 297
— — eksikliği 294
Abdominal enfeksiyon 282
Ablatif lazer 142, 143, 144, 145, 229
Abortus 161, 165, 166, 186
Abrikosoffun granüler hücreli tümörü 272
Abse 152, 225, 229, 265
— drenajı 204
Absorbsiyon spektrumu 139, 140
Absortif örtü 219
ACE inhibitörü 94, 95, 298
Actinomyces israelii 175, 282
— naeslundii 282
— odontolyticus 282
— viscosus 282
Açık komedon 221
Açlık glukoz düzeyi 179
Adalimumab 70, 94, 204, 261
Adapalen 234, 235
Adenilat sıklaz 77
Adenokarsinom 65
Adenovirüs 35
Adezyon molekülleri 12, 70, 73
Adjuvan tedavi 220
ADP inhibitörü 219
Adrenal bez 221
— hormon düzeyi 242
— supresyon 181
— yetmezlik 203
Aerob bakteriler 229
Aesculus 231
Aftöz ülser 269, 292, 294, 296
Ağır metaller 120
Ağız enfeksiyonu 289
— kötü kokusu 269
— kuruluşu 277
— mukozası 268
— mukozası hastalıkları 273
Ağrı 37, 110, 244, 245
Ağrılı nodül 259
Ağzın kılı lökoplakisi 270, 276
Ahududu dili 285, 299
AIDS 66, 272, 276
Ailesel soğuk ürtiker 29
Akantoz 276, 277, 295
Akantozis nigrikans 290
— — maligna 301
Akardiyak fetus 163, 165
Akciğer grafisi 66, 96, 260, 264
— kanseri 290
— lenf düğümleri 282
— toksisitesi 59
— tümörü 244, 256
Akiz hipertrikozis lanuginoza 270, 290
Akkor lambalar 129
Akne 130

— benzeri lezyonlar 294
— fulminans 225, 226
— inversa 224
— konglobata 224, 225, 227, 228
— rozase 245
— sikatrisi 144, 145, 229
— tedavisi 173, 174, 180, 223
— tedavisinde karşılaşılan zorluklar ve komplikasyonlar 233
— vulgaris 92, 105, 222, 224, 240, 243, 244
Aknede genetik faktörler 221
— hormonal faktörler 221
— topikal tedaviler 231
Akneiform döküntü 225
— ilaç erüpsiyonu 92
— lezyon 222
Akneyi tetikleyen veya artıran ilaçlar 224
Akral eritem(Eritrodizestezi) 92
Akrivastin 158, 159, 169
Akrodermatitis enteropatika 213
Akromegali 271
Aktif enfeksiyon 66, 71
— tüberküloz 67
Aktinik keilit 113, 140
— keratoz 112, 113, 134
— prurigo 130
Aktinomiçes 173
Aktinomikoz 175, 270, 282, 301
Akuajenik ürtiker 27, 32
Akut faz reaktanlar 29, 70
— febril nötrofilik dermatoz (Sweet sendromu) 266
— generalize ekzantematöz püstülozis (AGEP) 92
— glossit 285
— karaciğer yetmezliği 173
— miyeloid lösemi 273
— pulmoner tüberküloz 50
— rtiker 26, 241
ALA esterleri 134, 136, 137
Aldeslokin 279
Alefasept 70, 213, 250
Alexadrite Q-anahtarlı lazer 140, 141, 142, 145, 146
Alimemazin tartarat 158, 159
Aljinatlar 219
Alkilaminler 158
Alkol 91, 120, 217, 230
Alkolik siroz 47
Alkolizm 59
Allerjen dışı antijenler 13
— provakasyonu 9, 16
Allerji 275
Allerjide kullanılan probiyotikler 23
Allerjik deri lezyonu 226
— geç faz inflamasyon 15
— hastalıklar 239
— hastalıklarda anti-bazofilik tedaviler 16
— hastalıkların tedavisi 10
— inflamasyon 9, 10, 12
— inflamatuvar cevap 212
— kontakt dermatit 15, 122, 198, 199, 213, 240, 241, 244
— madde 251
— reaksiyon 13, 117, 280

— rinit 16, 22, 23, 210
— spesifik desensitizasyon 211
— stomatit 299
— temas mukoziti ve glossiti 280
Allograft transplantasyonu 15, 98
Allopurinol 92, 93, 94, 96, 242, 298
All-trans retinoik asit 297
Alopesi areata 73, 104, 105, 130
ALT 67
Altın 202, 279, 297, 298
— tuzları 94, 95, 299
Amerikan Diyabet Derneği 219
Amfiptatik düzenleme 148
Amfizem 264
Amfoterisin B 274, 281, 284, 285
Amikasin 174
Amiloidoz 240, 272, 277
Amino asitler 124, 172, 173, 174
5-aminolevülinik asit 134
Aminonitrojen 179
Aminosalisilik asit 298
Amiodaron 95
Amiodaron fototoksitesisi 130
Amitriptilin 96, 218, 279
Amleksanoks 274, 293
Amlodipin 94
Amni visnaga bitkisi 307
Amniyotik sıvı 172, 179
Amoksapin 92, 279
Amoksisilin 94, 174, 175, 279
Amonyak 21
— ülseri 213
Ampisilin 84, 94, 236, 279
Amprenavir 191, 217, 219, 256
ANA 66, 71
Anabolik steroidler 224, 261
Anaerob bakteriler 229
Anafilaksi 16, 27, 32, 33, 91
Anafilaktik şok 28, 71
Anafilaktoid ilaç reaksiyonu 14
Anafilotoksin C3a 13
— C5a 13
Anagen kıl 145
Anal stenoz 229
Analjezi 218
Analjezikler 240, 274
Androjen düzeyi 238
— salgılayan tümör 224, 227
Anemi 94, 190
Anerji 243
Anerobik bakteriler 36
Anestezik gargara 273
— madde 196
Anevrizma 287, 253
Angioödem 239, 240, 244, 244
Angiosarkoma 240, 243
Angüler keilit 278, 281, 283, 284, 290
Anjiogenez 111, 112, 148, 149
— inhibitörleri 112
Anjiödem 27, 30, 31, 32, 91, 92, 245, 264
Anjiotensin konvertir enzim 282
Ankilozan spondilit 61
Ankle-brachial basınç indeksi 217
Anksiyete 100, 238, 293

- Anksiyolitikler 276
 Anjiyoplasti 219
 Anogenital liken skleroz 83, 84, 105
 — verruka 112, 113, 189
 Anomali riski 170
 Anonisi 254
 Anterior üretrit 37
 Anti CD20 antikoru 204
 Anti IgE tedavisi 213
 Anti timosit globulin 95
 Anti TNF ilaçlar 66
 Antiagregan tedavi 219
 Antiandrojenik tedavi 237
 — etki 118, 227
 Antiandrojenler 233
 Antianjiyogenik etki 113
 Antilapoptik protein 112
 Antiasitler 226, 271, 274
 Antibakteriyel etki 77, 78, 173, 175
 — spektrum 148
 Antibakteriyel tedavi 271, 274
 Antibitib ilaç 88
 Antibiyogram 239, 265
 Antibiyoterapi 265
 Antibiyotik 38, 92, 95, 231
 — direnci 235
 — ilişkili diyare 22
 — stomatiti 283
 — tedavisi 172, 203, 229
 Antibiyotikli merhem 220
 Antidiyabetikler 279
 Anti-dsDNA 66, 71
 Antiemetik etki 164, 165
 Antiepileptikler 242
 Antifosfolipid sendromu 51
 Antifungal etki 77, 78, 149, 175
 — tedavi 213, 274, 276, 297
 Antihelmintik etki 90
 Antihipertansifler 74, 279, 298
 Antihistaminik ve trisiklik antidepresanlar 85
 Antihistaminikler 25, 29, 30, 32, 71, 84, 96, 160, 166, 208, 210, 276
 Antiinflamatuvar etki 78, 97, 98, 100, 105, 122, 123, 124, 125, 178, 230, 260
 — ilaçlar 91
 Antijen sunan hücre 280, 111
 Antijen-antikor kompleksi 47
 Antikanserijen etki 22, 77
 Antikoagülan 91, 114, 226, 262
 Antikolinerjik yan etki 158
 Antikonvülsanlar 93, 94, 96
 Antikor bağımlı sitotoksiste 293
 Antilipoz aktivitesi 263
 Anti-lökotrien ajanlar 29
 Antimalaryal ilaçlar 31, 94, 279, 282, 297.
 Antimikrobiyal aktivite 149
 — direnç 150
 — duyarlılık 41
 — etki 148
 — peptidler 148, 149, 150
 — peptidlere direnç 149
 — peptidlerin deri hastalıklarındaki rolü 249
 — peptidlerin etki mekanizmaları 149
 Antimikrobiyaller 208, 210, 298
 antimon bileşiği 5 değerlikli 281
 Antimotik özellik 196
- Antimonlar 298
 Antinükleer antikor 95, 243
 Antioksidan 120, 122, 124, 125, 295
 — etki 78, 80, 81
 Antiparazitik ilaç 90, 298
 Antipiretik 58, 274
 Antiplatelet ilaçlar 219
 Antiproliferatif etki 81, 112, 178, 198
 Antipruritik ajan 183
 — etki 77, 78
 Antiretroviral tedavi 186, 190
 Antiromatizmal ilaçlar 65, 298
 Antistafilokoksik tedavi 210
 Antitreponemal antikor 55
 Antitrombotik etki 287
 Antitüberküloz tedavi 173, 174, 265
 Antitümöral etki 110, 111
 Antiviral etki 110, 111, 189, 198
 — tedavi 186, 188, 274, 277, 288, 289
 Antivirütik etki 195
 Antralin 128, 194, 250, 306
 Anyonik polisakkarid 9
 Aortit 53
 Apert sendromu 240
 APGAR skoru 163, 165, 166
 Apoptotik sinyal 60
 Apoptoz 104, 112, 113, 128, 134
 APUD hücre tümörü 290
 Argiri 91
 Argon 232
 — gazı 138
 — kaynaklı ayarlanabilir boya lazeri 141
 — lazer 140, 141
 Anı sokması 29, 240
 — venomu 16
 Arıprazol 279
 Arndt belirtisi 277
 Arsenik 298, 305
 Artefakt 216
 — pannikülit 258
 Arteriografi 253
 Arterioskleroz 216
 Arteriovenöz malformasyonlar 216
 Arteriyel ülserler 217, 219
 — bacak iskemisi 219
 Arteriyel hastalıklar 216
 — rekonstrüksiyon 219
 — yetmezlik 218
 Artralji 29, 95, 110, 227, 239, 260
 Artrit 39, 70, 94, 95, 183, 252, 294
 Artropati 259
 Artropatik psoriasis 80
 Ascaris 14
 Ascomycetus 97
 Aseptik abse 266
 — artrit 225
 Asetaminofen 92, 94, 274, 276
 Asetat 21, 121
 Asetik asit 21, 37
 Asetilkolin 33
 Aside dayanıklı basiller 286, 287
 Asiklovir 186, 188, 189, 200, 274, 277, 288, 289
 — toksisitesi 188
 Asit borik 214
 — schiff boyası 155
 Asitli yiyecekler 277
- Asitretin 65, 85, 197, 252, 276, 297, 306
 Askomisin 97
 Askorbik asit 120, 123
 Askorbil palmitat 122
 Aslan yüzü 241, 242, 244
 ASO 285
 Aspergilloz 270, 284, 301
 Aspirin 77, 94, 218, 219, 242, 261, 287, 296
 Aspirin yanığı 280
 AST 67
 Astemizol 158, 159
 Astım 22, 100, 181
 Astrinjen 219
 Aşırı terleme 156
 At serumu 95
 Atazanavir 191
 Ateratamatöz plak 219
 Ateş 29, 37, 58, 92, 94, 95, 96, 102, 110, 203, 225, 241, 242, 260, 285, 288, 289,
 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 991, 992, 993, 994, 995, 996, 997, 998, 999, 1000
- Atopik dermatit 15, 22, 23, 60, 73, 76, 77, 78, 80, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 129, 148, 149, 182, 183, 206, 207, 209, 212, 213, 306
 — dermatitte pimekrolimus 100
 Atorvastatin 279
 Atrofi 228, 243
 — blans 216, 217
 Atrofik glossit 270, 276, 277, 278, 283,
 — kandidiyazisi 284
 — liken planus 297
 — sikatris 262
 Atropin 91
 Avasküler yağ nekrozu 180
 Ay dede yüzü 242
 Ayak elevasyonu 261
 — ülseri 78
 Azatadin 158, 166
 Azatioprin 104, 180, 202, 204, 208, 209, 224, 242, 251, 274, 282, 291, 294, 299,
 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 991, 992, 993, 994, 995, 996, 997, 998, 999, 1000
- B
 B11-hidroksisteroid hidroksilaz 178
 B2 agonistleri 17
 B-glukoronik asit 116
 B-hemolitik streptokoklar 224
 B-karoten 295
 B hücre proliferasyonu 12
 — lenfositler 111, 289
 — vitamini 295
 B1 vitamini 21
 B12 vitamin eksikliği 293, 299
 — vitamini 21, 277, 278
 B2 vitamini 21
 B6 vitamini 21

Bacak ülseri 118
 — ülseri nedenleri 216
 Bacakların ağrılı nodüllerinde algoritmik tanı ve tedavi 258
 Bacakta nodüller ile seyreden hastalıklar 258
 Bacillus anthracis 175, 176
 Bağ dokusu hastalığı 47, 51, 258
 Bağırsak florası 20, 21
 Bağırsaklık sistemi güçlendirici 125
 Baharatlı yiyecekler 230, 277
 Bakampisilin 279
 Bakır 78
 — buharlı lazer 140, 141, 142
 Bakteriler 148, 149, 173
 Bakterisidal etki 78
 Bakteriyel
 — antijenler 102
 — enfeksiyonlar 24, 92, 96, 150, 174, 179, 196, 264, 276
 — kültür 213
 — lipopolisakkaridler 11
 — peptidler 13
 — peptidoglikanlar 11
 — rezistans 236
 — siyaloadenit 296
 — süperenfeksiyon 210
 —ve viral peptidler 13
 Bal rengi krut 210
 BAL sıvısı 16
 Balgam kültürü 286
 Balgamda basil 67
 Balneoterapi 77, 78, 79, 82
 —hasta seçimi 79
 Balon anjioplasti 287
 Banyo PUVA 305, 306
 Barbituratlar 93, 204, 279
 Bariyer kremler 251
 Bartonella henselae 175
 Bası ülseri 220
 Basıncı
 — panniküliti 258
 — ürtikeri 27, 29, 30, 32
 Basit difüzyon 172
 Basitrasin 173, 175
 Baş
 —ağrısı 28, 30, 31, 61, 64, 110, 173, 227, 239
 — biti 88
 —dönmesi 30, 32
 Bayılma 30
 Bazal hücreli karsinom 62, 65, 74, 103, 112, 113, 216, 243, 306
 —imikimod tedavisi 110
 Bazofil 10, 17, 25
 —aktivasyonu 10, 11
 —mediyator salınımı 13
 —aktivasyonuna yönelik invitro testler 14
 —apoptozisini indükleyen tedaviler 17
 —degranülasyon testi 14
 —degranülasyonu 11, 78
 —farklılaşması 10
 —fonksiyonu 9
 —gelişimi ve differansiyasyonu için gerekli faktörler 10
 —granülleri 9, 12
 —immünolojisi 9

—infiltrasyonu 16
 — inhibitasyonu 11
 — kemotaksisi 13
 —knockout 9, 10
 —mediyatorları 11
 —migrasyonu 10
 —nükleusu 9
 —ontogenezi 10
 —purifikasyonu 9
 —reseptörleri 10
 —sitokinleri 12
 —trafiği 12
 —ve eozinofil 10
 —ve mast hücresi 10
 —özgü antikor 9
 Bazofili 14
 Bazofiller 14
 —ve allerjik hastalıklar 15
 —ve humoral immünite 14
 —ve hücrel immünite 14
 —allerjik hastalıklardaki yeri 9
 Bazopeni 15, 16
 BCG aşısı 95
 bcl-2 112
 Beau çizgisi 249, 251
 Becaplerin jel 219
 Becker nevus 143
 Behçet hastalığı 72, 73, 216, 244, 259, 261, 265, 270, 274, 293, 294, 300
 Behçet sendromu 261
 Bejel 47
 Belladonna alkaloidi 161
 Benign epitelyal hiperplazi 193
 Benzamidin gargara 280, 293
 Benzatin penisilin G 29, 56, 57
 Benzoiil peroksit 173, 175, 225, 233, 234, 236
 Benzoporfirin derivisi 134
 Bepanthen 213
 Beslenme bozukluğu 273, 277
 Beta blokerler 94
 —endorfin 78
 —galaktozidaz 22
 —hekzoaminidaz 98
 —hemolitik streptokok 260
 —karoten 31
 —laktam antibiyotikler 92, 96
 —laktamaz 286
 Betaksolol 279
 Betametazon 104, 178, 179, 180, 181, 293
 Beyaz küre sayısı 180
 —süngerimsi nevus 277, 291, 295
 —vazelin 194
 Beyin kanaması 65
 —sapi sendromu 294
 —toksikitesi 166
 Bifido bakteriler 20, 21, 22
 Bifidobacter lactis 23
 Bilinç kaybı 28
 Billurubin düzeyleri 67
 Biofeedback 238
 Biotin 21, 270
 —eksikliği 213
 —sevyesi 213
 Birinci kuşak antihistaminikler 158, 159, 161, 166, 170

—sefalosporinler 175, 210
 Bitkinlik 30, 58
 Bitkisel ürünler 89
 Biyolojik ajanlar 66, 204, 250
 —ilaçlar 59, 70
 —yalancı reaktif reaksiyonlar 50, 51
 Biyoterörizm 171, 175, 176
 Blefarit 290
 Bleomisin 193, 255, 256, 263, 279
 Blistere destrüksiyon tekniği 196
 Bloom sendromu 305
 Boğaz ağrısı 58, 96, 289,
 —kültürü 260, 285
 Borderline lepramatöz lepra 241
 —lepra 286
 Boreliyo 51
 Borrelia burgdorferia 175, 259
 Borreliyozis 29
 BOS incelemesi 53, 57
 Bowen hastalığı 113, 134, 247, 256
 Boyun lenf düğümleri 282
 Böbrek fonksiyon testleri 66
 —hastalığı 294
 —toksikitesi 59
 —tümörü 256
 —yetmezliği 196
 Böcek sokması 216, 240, 244, 258
 Brankial kemer 268
 Brivudin 274, 289
 Brom feniramin maleat 159
 Bromfeniramin klorfeniramin 158, 160, 170
 Bromidler 79, 224
 Bromoderma 225
 Bronşit 103
 Bronşiyal astım 15
 BSA skoru 61, 66
 Budesonid 181
 Bulantı 32, 110, 165, 173, 270, 306, 307
 BUN 75
 Bupropion 279
 Buschke-Löwenstein tümörü 193
 Buz testi 29
 Büllöz hastalıklar 96
 —pemfigoid 95, 251, 305
 Büyüme faktörü 218, 219
 —reseptörleri 11
 —hormonu 80
 —eksikliği 166

C
 C vitamini 220, 295
 C1 esteraz inhibitör aktivatörü 241
 C3 birikimi 251
 C3a reseptörü 11
 C5a 15
 —reseptörü 11
 Cafe-au-lait lekesi 143
 Calymmatobacterium granulomatis 40, 175
 Camellia sinensis 231
 C-AMP 16, 77
 Candida
 — albicans 214, 248, 278, 283, 294

— guilliermondii 283
 — krusei 283
 — parapsilopsis 283
 — pseudotropicalis 283
 — tropicalis 283
 CC-dışı kemokinler 13
 CCL11 11
 —L24 11
 —L26 11
 —L3 11
 —L4 11
 —L5 11
 CCR1 11
 —R2 11
 —R3 11,12
 — — antagonistleri 17
 —R4 11
 —R5 11
 CD107a 11
 CD11a 11
 CD11b 11,13
 CD11c 11
 CD123 11
 CD13 11
 CD164 11
 CD17 11
 CD18 11,13
 CD20 B lenfosit 112
 CD203c 11, 14, 15
 CD25 60
 CD26 11
 CD29 11
 CD31 11
 CD32 (FcγR2) 11
 CD33 11
 CD4 14, 29, 60
 —T lenfosit 112, 190
 CD40L 11, 12, 14
 CD44(hyaluronik asit reseptörleri) 11
 CD45(ortak lökosit antijeni) 11
 CD49d 11
 —e 11
 CD51 11
 CD54 (ICAM-1) 11
 CD58 (LFA-3) 11
 CD61 11
 CD62 11
 CD63 11, 14, 15
 CD68 makrofaj 112
 CD69 11
 CD8 60
 —sitotoksik T hücresi 112,119
 CD9 11
 Cerrahi debridman 152
 —eksizyon 199, 295, 298
 —tedavi 229, 230, 231
 —yaralar 121
 Certaluzimab 70
 C-GMP 77
 Chlamydia trachomatis 35, 36, 37, 287
 — — L1, L2, L3 40
 Chrysanthellum indicum 231
 Churg—strauss vaskülit 243
 CIT-NIP sendromu 272
 Ciclopirox tırnak cilası 248

Cilastazol 219
 Cinsel yolla bulaşan hastalıklar 35, 39, 41
 Civa 92
 Civalı diüretikler 298
 Civatte cisimleri 297
 —polikiloderması 141
 c-kit 11, 13
 Clonidine 230
 Clopidogrel 219
 Clostridium perfringens 175
 CMV adrenalit 289
 —infeksiyonu 300
 —pnömonisi 289
 CO2 lazer 196, 232
 Cockayne sendromu 305
 Coğrafik dil(harita dil) 270, 273, 275, 276, 300
 Concanavalin A 13
 Cooper vapor dye lazer 135
 CPK 243
 Crohn hastalığı 240, 270, 278, 280, 281, 282, 293, 300
 Cross-hatch destrüksiyon tekniği 196
 CRP düzeyi 70
 CRTH2 reseptörü 11, 13
 Cryptococcus neoformans 284
 Cushing hastalığı 224
 —sendromu 98, 240, 242, 244
 Cut-off filtreler 146
 CXCL8 reseptörü 11
 —R1 reseptörü 11
 —R2 reseptörü 11
 —R3 11
 —R4 11
 Cyc-A 17
 Cyprinidae familyası 79
 Cyprinion macrostomus HECKEL 80
 CysLTR1 11

Ç

Çamur banyosu 76, 78
 Çapraz direnç 88
 Çarpıntı 30
 Çevresel allerjenler 212
 —faktör 230
 Çiçek tozu 24
 Çift sarmal DNA virüs 288,289
 Çilek dil 270, 285, 287, 299
 Çinko 78, 80, 220, 252, 276
 —eksikliği 290
 —fitalosiyanın 134
 —oksit patı 213, 230
 —seviyesi 213
 —sülfat 228
 Çocuk isticmarı 213
 —ve geç infant sifiliz 57
 Çocuklarda kalsinörin inhibitörleri 97
 Çocukluk çağı dermatitleri 206
 — —şiddetli ve dirençli dermatitlerde tedavi 206
 Çok çekirdekli dev hücreler 288, 290
 Çoklu delik tekniği 197
 — organ yetmezliği 152
 Çölyak hastalığı 278, 293

D

D vitamini replasmanı 180
 Daflon 218
 Dalak büyümesi 291
 Damakta peteşi 289
 Damar fibrozu 260
 Danazol 33, 224
 Dapson 94, 95, 96, 202, 227, 231, 242, 243, 264, 265, 274, 291, 293, 297, 298
 Dar bant UVB 129, 130, 131, 132, 210, 211
 —tipleri 131
 Darier hastalığı 246, 247, 251
 Davranış problemi 179
 Debridman 218, 219, 220, 228
 Defensin 148, 150
 — L 150
 Dehidratasyon 180
 Deksametazon 178,181,204
 Deksbromfeniramin 160
 Deksklorfeniramin 158, 162
 Dekspantenol 213
 Dekübit ülseri 220
 Delavirdine 191
 Demans 278, 290
 Demeklosiklin 279
 Deminerilizasyon 217
 Demir 120, 270, 277
 — eksikliği 278
 — — anemisi 283, 293, 299
 —şelatörleri 136
 Demiyelizan hastalık 65, 66, 71
 Dendritik hücre 13, 14, 98, 111, 112
 Dental abse 240, 244
 Dentritik antijen sunan hücreler 59, 60, 73
 Depolimerizasyon 117
 Depresyon 59, 227, 238
 Dereceli kompresyon çorapları 218
 Deri
 —atrofisi 98, 104
 —bariyer fonksiyonu 206, 207
 —biopsisi 213
 —elastikiyeti 117
 —fibroblast kültürü 122
 —frajilitesi 95
 —grefti 220
 —greftleme 228
 —infeksiyonları 101, 102, 211
 —kanseri 79, 80, 103, 112, 113, 120, 128, 209
 —kırışıklığı 116, 121, 123, 144, 145
 —kuruğu 118
 —maligniteleri 59
 —müsinozu 242
 —nekrozu 92, 153
 —nemlendiricisi 208, 211
 —papillomu 103
 —sarkması 123
 —testleri 96, 212
 — tipi 304, 307
 —yama testi 280
 —yaşlanması 120, 123, 124
 —yüzey biopsisi 154, 155
 — — — tekniği 154,156,157
 — — paterni 155

Derin insizyon 229
—mantar enfeksiyonu 216
—ven trombozu 217
Derinin bariyer fonksiyonu 77
Dermabrazyon 229, 231, 232
Dermal fibrozis 260
—toksikite 110
Dermatit 218, 278
Dermatitis herpetiformis 95
Dermatofit 155, 213, 248, 250
—enfeksiyonu 91
Dermatofitom 248, 249
Dermatofitoz tanısı 155
Dermatoglikfik çıkıntı 155
Dermatoloğun psoriasis statik global değerlendirilmesi(DSGAP) 63
Dermatoloji yaşam kalite indeksi(DLQI) 63
Dermatolojide lazer ve ışık kaynaklarının kullanımı 140
—sık reçetelenen ilaçların gebelik kategorileri 73
—steroid endikasyonları 183
Dermatolojik aciller 151
—enfeksiyonlarda antibiyotik seçimi 175
—tedavilerde teknoloji ve alet seçimi:Fotodinamik tedavi 134
— — — — — Lazer ve IPL 138
— — — — — Ultraviyole B 128
Dermatomiyoit 72, 240, 243, 244, 305
—benzeri erüpsiyon 95
Dermis 153, 266
Dermografik ürtiker 27, 29, 31, 32
Dermografizm 31
Desensitizasyon 30, 57
Desferrioksamin 136
Deskarboetoksiloratadin 168
Deskuamasyon 154, 241
Desloratadin 159, 169
Desonid 207
Detarjanlı ıslak mendiller 213
Devamlı dalga çıkışlı lazerler 138
DHEA-S 221
DİF inceleme 297
Diabetes mellitus 31, 59, 70, 171, 203, 216, 217, 219, 247, 252, 297
Diabetojen etki 190
Diafragmatik herni 168
Diaper dermatit 213, 214
—kandidiazis 213
Didanosine 191
Dietilkarbamazin 91
DİF inceleme 292
Difenhidramin 158, 159, 162, 163, 165, 170, 274
Difenil piralin hidroklorür 159
Difeniletilen 198
Difenilisklopropenon 193, 198
Digoksin 226
Dihidroksiaseton 306
Dihidroliipoik asit 124
Diklofenak 293
Dikloksasilin 175, 279
Diklorasetik asit 193, 195
Dil
—çiğneme 295, 300
—florası 271
—kanseri 282

Derin
—muayenesi 268
—sellülit 285
Diltiazem 92, 93, 94
Dimenhidrinat 164
Dimetilsülfoksit 136
Dimetinden maleat 159, 160
Dimetsülfoksit 248
Dinitroklorbenzen 193, 197, 198
Diode kaynaklı potasyum titanil fosfat lazer 142
—lazer 135, 140, 141, 144, 145, 146
Direkt FTA testi 281
—immünfloresan inceleme 251
—mikroskopik inceleme 272, 283
Disfaji 278
Disgammaglobulinemi 50
Diskeratozis konjenita 247, 270, 291, 300
Diskoid lupus eritematozus 266, 270, 292, 300
Dislipidemi 70
Dismenore 224
Disparoni 83
Dispne 31, 92, 244, 285
Disproteinemiler 216
Disülfid bağları 95
Disülfiram 224
Diş
—absesi 241, 245
—cilası 296
—çekimi 204
—diskolorasyonu 225
—eti kanaması 278
—protezi 272
—pulpası 241
Dişi genitelyal malformasyonu 161
Diüretikler 298
Diürez 77
Diyabetik ayak ülseri 219
—yara bakımı 118
Diyaliz 261
Diyare 110
Diyet 208
—tedavisi 212
Dizestezi 91
d-izoeferin 160
Dizürü 35, 36, 83
DLQI skoru 61, 66, 67
DNA 120, 284
—hasarı 307
—onarımı 103
—sentezi 77, 128
—testleri 38
Doğal immünite 148
Doğum defekti 167, 168, 170
Doğumsal kalça çıkığı 161
Doksepin 210, 279
Doksisiklin 29, 38, 39, 56, 94, 174, 175, 176, 225, 226, 230, 231, 232, 236, 271, 279, 297
Doksorubisin 92, 263
Doku kültürü 281
—proteinleri 139
—rejenerasyonu 117
Dolaşım bozukluğu 220
Dolgu maddesi 229
Domates 212
Dorsal ganglion 288

Down sendromu 271
Downey hücreli 289
Döküntü 183
Dövme 140, 142, 143
D—penisilamin 252
Drenaj 228
DRESS sendromu 242
Droperidol 163, 165
DSGAP 64
Dudak dolgunlaştırma 117
Duysal nöropati 296
Duyu kaybı 220
Dünya sağlık örgütü 40
Düşük basınçlı civa kaynakları 129
—doğum ağırlığı 178, 181, 182
—molekül ağırlıklı proteinler 148

E

E.coli 236
E.multilocularis 14
Ebastin 158, 159
EBV 270
—enfeksiyonu 300
EBV1 289
EBV2 289
Edinsel soğuk ürtiker 29
Efalizumab 65, 70, 213
Efavirenz 191
Efektör hücreler 9
Efelid 143
Ekimoz 61, 180, 244
Eklem ağrısı 225
—hastalıkları 116
Ektrin bez anomalisi 254
—bezler 155, 266
Eksizyon 193, 199, 228, 232, 237, 255, 261
Ekskoriasyon 110, 206, 209,
Eksterizasyon 228, 229
Ekstragenital liken skleroz 86
Ekstrakorporeal fotoferez 129
Ekstrasellüler sıvı 239
—matriks 116, 117
Ekstremitte defekti 162, 163, 164, 165, 166
Eksülserasyon 80, 81
Ektima 175, 216
Ektodermal displazi 247, 254
Ekto parazit 89, 90
Ektopik böbrek 167
—gebelik 39
Ekzantematöz reaksiyonlar 91
Ekzema 80, 102, 217, 247, 248, 251
—alan şiddet indeksi 99, 102
—herpetikum 103, 210
Ekzematöz hastalıklar 118
Ekzofitik lezyon 197
Elastik bandaj 218
—lif 123
—olmayan bandaj 218
—sargı bezi 211
Elastin sentezi 122
El-ayak PUVA'sı 251
—ağız hastalığı 270, 290

Elefantiyazis 253
 Elektrogalvanik reaksiyon 294
 Elektron mikroskobu 277, 288, 289
 Elektif abortus 168
 Elektro optik sinerji 14
 Elektrocerrahi 195, 196, 232
 — tekniği 144
 Elektrodesifikasyon 193
 Elektroensefalografik değişiklik 164
 Elektrokoter 113, 190, 199, 231, 232, 255, 256
 Elektrolit dengesizliği 173
 — imbalansı 180
 Elektrolitler 202
 Elektromagnetik spektrum 138
 ELISA 281
 Embriyo implantasyonu 118
 EMG 243
 Emosyonel stres 230
 Emtricitabine 191
 Enalapril 94, 95, 279
 Endarterektomi 219
 Endemik Treponematozlar 47, 51
 Endojen kromoforlar 128
 Endokrin kandidiyazis sendromu 283
 Endokrinolojik hastalık 235
 Endometrit 179
 Endorfin 80, 81
 Endotel hücre fonksiyon bozukluğu 70
 Endotelial tomurcuklanma 296
 Endürasyon 245
 Enerji dansitesi 138, 139
 Enfüviride 191
 Ense sertliği 162
 Enterobakter 226
 Enterovirüs 290
 Enzim immün çalışma yöntemi(EIA) 38, 50
 Enzimatik debridman 219
 Eotaksin sentezi 12
 Eozinofili 92, 94, 96, 241, 242, 299
 Eozinofiller 10, 11, 14, 17, 29, 260
 Eozinofilik fasilit(Shulman sendromu) 259, 261
 — infiltrasyon 261
 — kationik protein 306
 Epidermis 139, 154, 266
 — destruksiyonu 144
 Epidermolizis bülloza 247, 252, 270, 291, 300
 — simpleks(Dowling–meara) 252
 Epididimit 36, 39
 Epidural anestezi 198
 Epilasyon 140, 145
 — lazer 145, 146
 Episklerit 94
 Epitelyal displazi 284, 295
 — nekroz 296
 Epizodik eritem 230
 Epstein barr virüs 277
 — infeksiyonu 289
 Er-YAG lazer 232
 Erbium glass lazer 140, 144
 — YAG lazer 140
 Erişkin solunum sendromu 181
 Eritem 62, 92, 100, 110, 121, 144, 206, 244, 245, 306
 Eritema elevatum diutinum 266
 — induratum bazin 258, 264, 265, 266

—kontuziformis 260
 —migrans 275
 —multiforme 93, 95, 96, 122, 151, 279, 293
 — — major 92, 93
 — — minör 93
 —nodozum 93, 96, 153, 258, 259, 260, 265, 294
 — — leprozum 258
 — — migrans 259
 —sirsinata migrans 275
 Eritematotelenjektatik ve papülopüstüler rozase 230
 Eritrazma 155
 Eritrodermi 74, 94, 242, 252
 Eritrodermik psoriasis 197
 —püstüler psoriasis 80
 Eritromisin 39, 93, 173, 174, 175, 210, 225, 226, 234, 235, 236, 285, 287
 —estolat 174
 —etilüksinat 39
 Eritroplaki 288, 291
 Eritropoietik porfiriya 30
 —protoporfiriya 130
 Eritrosit hastalıkları 216
 Erizipel 153, 239, 240, 244, 245
 Erkek üretritinde tanısal yaklaşım 35
 Erken dönem allerjik reaksiyon 10
 —latent infeksiyon 48
 —latent sifiliz 57
 —membran rüptürü 178
 —sifiliz 48, 56, 57
 Eroziif liken skleroz 104, 297, 298
 Erozyon 83, 110, 114
 Esansiyel aminoasitler 179
 —yağ 89
 E-selektin 11, 12
 Eser elementler 79
 Espundia 281
 Estazolam 279
 Etambutol 174
 Etanersept 59, 60, 61, 63, 64, 66, 70, 204, 282
 —nasil etki eder 60
 —nedir 60
 —kronik plak psoriasisde etkinliği 62
 —kronik plak psoriasisde uzun dönem kullanımı 63
 —tarihçesi 61
 Etanolaminler 158
 Etidronat 279
 Etilendiaminetetraasetik asit 136
 Etilendiaminler 158
 Etodolak 279
 Etretinat 95, 251, 276, 298
 Ev tozu 24
 —akarı 13, 211
 Ewing sarkomu 240
 Excimer lazer 140

F

Fagositoz artışı 22
 Famotidin 92, 199
 Famsiklovir 188, 274, 288
 Fankoni anemisi 291

Farenjit 37, 289
 Faringoglossus 269
 Farmakodinami 171
 Farmakokinetik 171
 Fas ekspresyonu 112
 Fasyal eritem 183
 —erizipel 239
 —hemiatrofi 240
 —ödem 239, 241
 — —nedenleri 240
 — — algoritma 244
 — — algoritmik tanı 239
 — — ayırıcı tanı 245
 — paralizisi 243
 — sinir felci 271
 Fc γ R1 10, 12, 13, 16
 —IgE allerjen köprüleşmesi 11
 Feedback mekanizma 125
 Feksofenadin 158, 159, 169, 170
 Felbamat 279
 Fenelzin 279
 Fenilbutazon 95, 298
 Fenilpropanolamin 161
 Feniramin maleat 159, 160
 Fenitoin 92, 93, 94, 96, 222, 224, 278
 Fenobarbital 95, 96, 163, 224, 278
 Fenol 280
 Fenoterol 17
 Fenotiazinler 158, 164
 Fermentasyon 21
 Fermente süt ürünleri 20, 22
 Fertilitite bozukluğu 162
 Ferulik asit 123
 Fetal adrenal supresyon 179, 182
 —alkol sendromu 165
 —anomaliler 160, 165
 —büyüme paterni 179
 —distres 58, 163
 —gelişme geriliği 183
 —hasar 162
 —hipoksemi 180
 —infeksiyon 181, 186
 — kortikosteroid maruziyeti 179
 —mortalite 163, 168, 181, 189
 —risk 160, 161, 162, 164, 165, 166, 167, 168, 169
 —toksikite 166, 169
 —vasküler hasar 165
 Fırsatçı infeksiyonlar 62
 Fiberoptik donanım 135
 Fibrin 217
 Fibroblast kültürü 78
 Fibroblastlar 60, 98, 116, 123, 263, 296
 Fibromiyalji 118
 Fibrozis 263
 Fibroz doku 229
 Fiks ilaç erüpsiyonu 94
 Filagrin 124
 Filariasis 14, 50
 Filiform papilla 270, 271, 272, 275, 277
 —papilla hiperplazisi 269
 Fimozis 85
 Fitalosyaninler 134
 Fiziksel ablasyon 193, 195

—pannikültler 263
 —ürtiker 27, 29, 32, 33
 —ürtikerlerde tanı ve tedavi 26
 —yaşanma 116
 Fizyolojik bariyer 178
 FK506 98
 Flashlamb kaynaklı pulse boya lazer 141
 Flushing 31
 Flebit 62, 217
 Flep 220
 Flk-1 11
 Floksüridin 279
 Flokülasyon testleri 45
 Flor 214
 Floresan antikor tekniği 286
 —lambaları 128, 129, 132
 —işaretleme teknikleri 9
 Floreseinler 134
 Floresin-izotiyosyanat 47
 Florid 292
 Florokinolonlar 39
 Flow sitometri 248
 —testi 14
 Flt-1 11
 Flukonazol 94, 248, 249, 252, 274
 Fluoksetin 93, 279
 Flusinonid 293
 Flutamid 95
 Flutikazon propionat 207
 Fluvoksamin 279
 Fokal dermal hipoplazi 247
 —epitelyal hiperplazi 288
 —müsinöz 255
 Folat 270
 —eksikliği 278, 293, 299
 Foliat papilla 269
 Folik asit 21, 172, 277
 —eksikliği 276
 Folikül proliferasyonu 105
 Foliküler müsinozis 103
 —oklüzyon triadi 228
 Folikülit 104, 211
 Folikülitis dekalvans 225
 Food and drug administration(FDA) 172
 Foramen çekum 268, 272
 Formaldehit 193, 195
 Formalin solüsyonu 195
 Formil peptid reseptörleri(FPR, FPR1, FPR2) 11
 Formokresol 296
 Fosamprenavir 191
 Fosfodiesteraz inhibitörleri 16
 Foskarnet 274
 Fossa navikularis 37
 Fotoaktivasyon 241
 Fotoakustik etki 139, 141, 142, 143
 Fotoallerjenler 31
 Fotoallerji 110
 Fotoallerjik kontakt dermatit 240, 241
 —reaksiyonlar 91, 103
 Fotodesensitizasyon 130
 Fotodinamik tedavi 113, 134, 136, 137, 140, 144, 145, 193
 Fotoferez 31
 Fotografik analiz 124
 Fotokarsinojenite 103

Fotokemoterapi 134, 208, 211, 250
 Fotokimyasal epilasyon 145
 Fotokoruyucu etki 121, 122, 123, 125
 Fotomodülasyon 144, 145
 Fotosensitivite 80, 226, 243
 Fotosensitizan ajanlar 79, 134, 136,241
 Fototerapi 31, 100, 128, 130, 208, 210
 —etkisi 80
 —ünitesi 132
 Fototermal etki 139, 142
 —hasar 143
 Fototoksik dermatit 91
 —reaksiyon 103, 242
 Fototoksisite 110
 Fotoürünler 136, 305
 Fotoyaşlanma 121, 124, 125, 144
 —skoru 123
 Fox-Fordyce hastalığı 105
 Fraksiyonel fototeramoliz 145
 —lazer 140
 Frambezi 47
 Francisella tularensis 175
 Frekanslı katlanmış Nd:YAG lazer 141, 142, 144
 FSH 221
 FTA-ABS testi 47, 48, 50, 51, 52, 53
 —19-S-IgM testi 47, 49
 5-FU 92,95,113,193, 196, 250, 255, 256
 Fulminan rozase 183
 Fungal antijenler 102
 —infeksiyonlar 24, 150, 264
 —kültür 213
 Fungiform papilla 277
 Fungus 173
 Furanokrom 307
 Furokumarinler 134
 Furonkül 103, 216, 258, 265, 266
 Furosemid 92, 93, 94, 95
 Fusidik asit 173, 175, 210
 Füzyon inhibitörleri 191

G

Gabapentin 279
 Gaita analizi 96
 Galaktore 167
 Gangren 217
 Gangrenöz bül 153
 Gansiklovir 274, 277, 289
 Gara rufa obtusa HECKEL 80
 Gastointestinal hastalık 269
 —rahatsızlık 209
 —sistem 178
 —yan etki 129, 277, 230
 Gastrektomi 278
 Gastroenterit 79
 Gatifloksasin 279
 Gaucher hastalığı 216,296
 Gazlı gangren 175
 Gebelerde antibiyotikler 171
 —antihistaminikler 158
 —antiviral ilaçların kullanımı 184
 —herpes simpleks infeksiyonunun tedavisi 186
 —HIV tedavisi 190
 —human papilloma virüs tedavisi 189
 —kortikosteroid kullanımı 178
 —varisella zoster infeksiyonlarında tedavi 189
 Gebelik 47, 50, 59, 259, 271, 305
 —dermatozu 183
 —fizyolojik değişiklikler 178
 —antiretroviral ilaçlar 190
 Gece körlüğü 227
 —yanığı 288
 Gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonu 280
 —tip hipersensitivite reaksiyonu 15, 91, 128, 198
 Geç dönem allerjik reaksiyon 10
 —sifiliz 45,49,57
 —latent sifiliz 46
 Gelişim bozukluğu 269
 —geriliği 178, 182
 Gen ekspresyonu 112
 —tedavisi 218
 —transkripsiyonu 98
 Generalize dermatit 183
 —püstüler psoriasis 71, 276, 304, 306
 Genetik defekt 163, 165
 —faktör 230
 Genioglossus 269
 Geniohyoid 269
 Geniş bant UVB 128, 129, 131, 210, 304
 — — —tipleri 131
 —spektrumlu antibiyotikler 271
 Genital akıntı 35
 —bakteriyel infeksiyon 103
 —yaralar algoritmik tanı 39
 —herpes 41, 47, 186, 187, 188
 —kondilom 189
 —sekresyon 186
 —ülser 40, 41, 42, 43, 293, 294
 —ülserlerle seyreden hastalıklar 40
 Genitoüriner kanser 290
 Genodermatozlar 247, 254, 270, 291
 Genotoksisite 110
 Gentamisin 174, 175, 176
 Geri beslenme 25
 Gestasyonel yaş 190
 Gezici tromboflebit 294
 Gıcıklanma 270
 Gıda alerjisi 23, 212, 193
 Gıdıklanma 270
 Gianotti-Crosti sendromu 96
 Giemsa boyama 43, 290
 Ginkgo biloba 92, 94, 231
 GIS defekti 161
 Glans penis 83
 Glikolik asit 124
 Glikoprotein 221
 Glimepid 94
 Glioblastoma multiforme 65
 Glisein 124
 Glokom 104
 Glomerüler filtrasyon hızı 75
 Glomus cisimciği 255
 —tümörü 246, 247, 255
 Glosodini 290
 Glossit 269, 271, 275, 278, 279, 281, 283, 290, 299
 —sınıflaması 270
 —tanısında algoritmik şema 299, 300
 Glossitis areata migrans 275
 Glossitlerde algoritmik tanı ve tedavi 268

Glossodini 269
 Glossofaringeal sinir 269
 Glukagon 290
 Glukagonoma sendromu 270, 290, 299
 Glukantim 265, 281
 Glukokortikoid 238
 Glukoz metabolizması 179
 Glukozaminoglikan 116
 Glutamik asit 124
 Glutatyon 120, 123, 124
 Gluten enteropatisi 277
 Gluteraldehit 193, 195
 GM-CSF 10, 12
 —reseptörleri 11
 Goeckerman yöntemi 128, 304
 Gold vapor lazer 135
 Gom 53, 283, 286
 Gomori metanamin gümüş 284
 Gonokoksik üretrit 36, 38
 Gonore 35, 36, 270, 286, 301
 —tedavisi 39
 Gorlin sendromu 305
 Göbek kordonu 116, 117
 Göğüs ağrısı 65
 —kanseri 65
 Görme bozuklukları 28
 Görmede bulanıklık 244
 Göz çevresi kırıksıklığı 124
 —defekti 160
 —infeksiyonu 79
 Grafit rejeksiyonu 98
 —versus host hastalığı 96, 99, 130, 270, 299, 300
 Gram boyama 37, 43, 239
 —negatif bakteriler 148, 174, 214, 236
 ——diplokok 35, 38, 286
 ——folikülit 226, 236
 ——infeksiyonlar 216
 —pozitif bakteriler 148
 ——anaeroblar 282
 ——bakteriler 214, 224, 236
 Gramisidin 175
 Granuloma inguinale 175
 Granülasyon dokusu 219
 Granülözün 149
 Granülom 282
 —annulare 72, 130
 —inguinale(Donovanosis) 40, 43
 Granülomatöz glossitler 270, 280, 301
 —keilit 245, 281, 282
 —periorifisyal dermatit 100
 Granülosit koloni stimüle edici faktör 94, 111
 —makrofaj stimulan faktör 150
 Granülositler 9
 Granzyme B 111, 112
 Grepafloksasin 279
 Griseofulvin 29, 91, 93, 94, 95, 248, 249
 Guanedrel 279
 Guanetidin 279
 Guanethidin blokeri 218
 Gut 216
 Gümüş boyası 156
 —nitrat 91, 218, 255, 296
 —sülfadiazin 173, 175
 Güneş ışığının yaşlandırıcı etkisi 117
 Güneş koruyucu 230, 241

—yanığı 79, 81, 110, 121, 122, 123, 124, 240, 241, 244
 Güneş yanığı ve fotokontakt dermatit 242
 Güneşten korunma 95

H

H.pylori 13, 22, 29, 231
 H1 antihistaminikler 100, 158
 H1 reseptör blokerleri 17, 26, 167
 H2 antihistaminikler 158
 H2 reseptör blokerleri 26, 193, 199
 H2 reseptörü 11
 H3 antihistaminikler 158
 Haemophilus ducreyi 40, 44
 —influenzae 285
 Hafıza hücresi 112
 Hafif zincir IgG7 242
 Halitozis 269, 270, 271
 Halluks valgus 253
 Halojen lambalar 129, 135
 —aromatik hidrokarbonlar 224
 —bileşikler 92, 94
 Halojenoderma 225
 Halsızlık 110, 239, 260, 289
 Hamamelis 231
 Hapten 122
 Hassas cilt 235
 Hastanın global değerlendirilmesi(PGA) 63
 HAV 13
 Hava kirliliği 120
 —yastığı 220
 Hayal kırıklığı 238
 Hayvan tüyleri 24
 HBV 13, 66
 HCV 13, 66
 Hedef tarzi lezyonlar 93,151
 Heerfordt hastalığı 240, 243
 Heliotrop döküntü 243
 Hemanjiom 113, 240, 272
 Hematojenik yan etki 228
 Hematolojik hastalıklar 216
 Hematopoietik pluripotent CD34 kök hücreleri 10
 Hematoporfirin derivelere 134
 Hematüri 35
 Hemionikograföz 253
 Hemofagositik sendrom 263
 Hemofilus türleri 36
 Hemogloblin 139, 142
 Hemogram 96
 Hemoliz 91
 Hemoptizi 285
 Hemoraji 80
 Hemorajik bül 153, 252
 Hemostaz 232
 Hemotoksilen eozin boyama 156, 284
 Heparin 9, 263
 Hepatik disfonksiyon 305
 —enzimler 204
 —siroz 51
 —toksikite 67, 190
 —yan etki 307
 Hepatit 50, 96, 187, 227, 264,
 —B 71, 262

—C infeksiyonu 71, 262, 297
 —virüs 32
 —serolojisi 66
 Hepatosplenomegali 94, 263
 Hepatotoksisite 174, 190, 209
 Hereditör displastik nevüs sendromu 305
 —keratodermalar 254
 —sferositoz 216
 Herpanjina 270, 289, 290, 300
 Herpes fasiyalis 239
 —genitalis 40, 42, 43
 —gestasyon 95
 —infeksiyonu 151
 —labialis 244
 —simpleks infeksiyonu 103, 130, 210, 276, 288
 — — virüs 35, 186
 — — — tip1 40
 — — — tip2 40
 —tedavisi 40, 42, 44
 —zoster 245
 Herpetiform aft 293
 Herpetik geometrik glossit 270, 273
 —gingivostomatit 273
 —keratit 273
 —lezyon 210
 Heterofil antikor 289
 Hişirtli solunum 32
 Hişirtli solunum 28
 HIV infeksiyonu 13, 29, 32, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 47, 49, 51, 53, 55, 56, 57, 66, 71, 186, 191, 272, 273, 276, 277, 282, 283, 284, 288, 289
 —serolojisi 66, 213
 —RNA 190, 191
 Hibrid algoritma 43
 Hidantoin 95
 Hidradenitis süpurativa 72, 225, 228
 Hidralazin 91, 95
 Hidrasyon etkisi 80
 Hidroa vaksinoforme 130
 Hidrofilik özellik 149
 Hidrojel örtü 218, 219, 220
 Hidrojen peroksit 134, 219, 271, 296
 Hidroklorotiyazid 95, 298
 Hidrokolloid örtü 218, 219, 220
 Hidrokortizon 178, 181, 183, 207
 —valerat 207
 5-hidroksi indol asetik asit 290
 Hidroksiklorokin 92, 212, 261, 282
 Hidroksil radikalleri 125
 Hidroksiüre 95, 279
 Hidroksizin 33, 94, 158, 165, 166, 170, 210
 —hidroklorür 159
 Hidronefroza 163, 165, 166
 Hidrosefali 161, 165
 Hidroset 166
 Hifa görünümü 283
 Hiyen hipotezi 23
 Himenoptera venomu 14
 Hint mürekkebi 284
 Hiperadrenalizm 224
 Hiperandrojenizm 237
 Hiperbarik oksijen tedavisi 218, 220
 Hiperbillurubinemi 174
 Hiperemzis gravidarum 163, 165, 181
 Hipereozinofilik sendrom 29

Hiperglisemi 204
 Hiperhomosistinemi 217
 Hiperkalsemi 243
 Hiperkeratotik lezyon 194
 —mukokutanöz erüpsiyon 291
 Hiperkeratoz 276, 277
 Hiperkeratozik plantar verruka 198
 Hiperkoagülabilité 242
 Hiperlipidemi 59, 217, 242
 Hiperosteo 227
 Hiperpigmentasyon 94, 142, 197, 217, 306
 Hiperplastik kandidiyasiz 284, 294
 Hipersensitivite reaksiyonu 264
 —sendromu 96
 —vaskülit 216
 Hipertansiyon 59, 70, 74, 75, 171, 179, 182, 217, 219
 tedavisi 227
 Hipertrigliseridemi 227
 Hipertrikoz 95, 146, 290
 Hipertrofik skatris 140
 —yumuşak doku 230
 Hipnotik ajan 224
 Hipoadrenalizm 180
 Hipoalbünemi 242
 Hipodermis 266
 Hipoglisemi 180
 Hipoglisemikler 298
 Hipoglossal sinir 288
 Hipoglossus 269
 Hipokalsemi 59
 Hiponisyum 250, 251, 254, 255
 Hiperkeratozu 246
 Hiperpigmentasyon 142, 217
 Hipopigmente mikozis fungoides 130
 Hiposensitizasyon 211, 212
 Hipospadias 162, 163, 164, 165, 168
 Hipotalamus–hipofiz–adrenal aks 98
 Hipotansiyon 71, 92, 153
 Hipotiroidi 15, 166, 240, 242
 Histamin 12, 15, 17, 25, 30
 —salınım testi 14
 —reseptör etkileşimi 158
 Histatinler 148
 Histidin 149
 Histiyositler 260, 263
 Histokimyasal boyama 264, 265
 Histopatolojik inceleme 96, 154, 272
 Histoplasma capsulatum 284
 Histoplazmoz 270, 284, 299
 Hiyalüronik asit 118
 —yarı ömrü 118
 HLA geni 224, 275, 293, 294
 —A geni 224
 —B geni 224
 Hodgkin lenfoma 15
 Homolog HSV antikor 186
 Hormonal anormallik 237
 Horoz ibiği görünümü 116
 Hipopigmentasyon 100
 HPV infeksiyonu 199, 256, 270, 299
 HPV16 294
 HPV18 294
 HRF(histamin releasing factor) 10
 HSV infeksiyonu 270, 290, 294

HSV1 273, 288
 HSV2 288
 —antikoru 188
 Human papilloma virüs 186, 193
 Humanize monoklonal anti-IgE antikorlar 16
 Humektan 235
 Hunter glossit 278
 Hurler sendromu 240
 Huzursuzluk 100
 Hücre aracılı immünite 149
 —kültürü 111
 —lizisi 149
 Hücreli immün yanıt 199
 Hümektan grubu nemlendiriciler 118
 Hyalüronik asit 116, 117
 —sentetaz enzimi 117
 Hylaform 117

ICAM-1 12
 ICAM-3 11
 IFN- α 193, 209
 — λ 10, 98
 IgA üretimi 22
 IgE 31
 —antikoru 210, 212
 —aracılı alerji 206
 —aracılı reaksiyonlar 91
 —bağımlı uyarı 11
 —reaktivitesi 22
 —reseptörü 10
 —sentezi 12
 IGF-1(insulin like GF-1) 11,13
 IGF-2 11, 13
 —R 11
 IgG antikor 45, 47, 48, 54, 291
 IgG1 15
 IgG3 15
 IgM antikor 45, 47, 48
 —birikimi 251
 —FTA-Abs testi 44
 IL-1 10, 11, 60, 70, 111, 123, 124, 128, 134
 IL-10 11,14,98, 111, 112, 124
 IL-12 111, 112, 124
 IL-13 12, 14, 17
 IL-17 11
 IL-18 11
 IL-18 12
 IL-2 11, 73, 98, 105, 134, 212
 IL-23 60
 IL-3 10, 11
 IL-4 11, 12, 14, 16, 17, 98, 111
 IL-5 10, 11, 12, 14, 98, 111
 IL-6 14, 60, 70, 111, 123, 128
 IL-7 11
 IL-8 11, 12, 60, 70, 111, 124
 IL-9 14
 IL- α 209
 INF- α 111, 198
 —tedavisi 212
 —B 279
 Isı ürtikeri 27, 30
 Islak pansuman 261, 265
 —sargı bandajı tedavisi 208, 211
 —uygulamalar 242

Işık kaynakları 134, 135, 138
 —kaynaklarının dalga boyu penetrasyonları 135
 —mikroskobu 154
 —yama testi 241
 Işın çapı 138
 İşinleme süresi 139
 IV immünglobulin 287
 —tedavisi 204, 212

Ibuprofen 298
 İç organ kanseri 291
 İdebonon 123
 İdrar analizi 96
 —kaçırma 36, 180
 —porfirin düzeyi 95
 —sedimenti 37
 İdyopatik fotodermatozlar 130
 —gerçek lökoplaki 294, 295, 300
 —lobüler pannikülit(Weber-Christian hastalığı) 262
 —lökoplaki 270, 277
 İdyosinkrazik reaksiyonlar 91
 İgne aspirasyon biopsi 282
 İkinci kuşak antihistaminikler 158, 159, 161, 167, 170, 210
 —sefalosporinler 210
 İktet 173
 İktiyoz 247, 253
 İktiyozis vulgaris 80
 İlaç absorpsiyonu 171
 —aşırı duyarlılığı 297
 — — — reaksiyonu 240, 242, 244
 —dağılımı 171
 —erüpsiyonu 92, 129, 245
 —farmokinetiği 178
 —reaksiyonları 31, 91, 92, 276, 278, 280, 293, 299
 — — — algoritmik tanı 91
 —risk kategorileri 172
 İmidazokinolon 110, 189
 İmidazol krem 271
 —solüsyon 273
 İmidazoller 157, 213, 284, 285
 İmikimod 95, 110, 111, 112, 113, 114, 189, 193, 197, 155
 —klinik kullanım endikasyonları 112
 İmpenem 92, 279
 İmpipramin 279
 İmmatür beyin gelişimi 178
 İmmün kompleks birikimi 95
 — — — reaksiyonları 91
 —sistem 150, 199
 — — — bozukluğu 206
 — — — üzerine etkiler 22
 —supresyon 98
 —yetmezlik 247, 272, 276
 — — sendromu 94
 İmmünglobulin düzeyi 180
 İmmühistokimyasal inceleme 248, 250
 İmmünizasyon 193
 —yöntemi 199
 İmmünomodülatör etki 78,97,105, 110, 111, 150, 189, 198, 199
 —ajanlar 197

İmmünojenik reaksiyonlar 91, 117
—testler 96
İmmünoterapi 193, 199, 211, 212
—yöntemleri 197
İmmünsuprese hastalar 92
İmmünsupresif etki 128
—ilaçlar 100, 103, 104, 202, 282
—tedavi 203, 255, 263, 289, 291, 305
İmmünsupresyon 97, 99, 103, 120, 125, 180, 203, 249, 276, 288
İmpetigo 88, 103, 175
—herpetiformis 183
In vitro fertilizasyon 118
In vivo konfokal mikroskop 248
İndinavir 94, 191
İndirekt immünfloresan teknik 282
—testi 47
İndometazin 30, 242
İndürasyon 110
İnek sütü 212
İnfantil akne 221, 222
— — tedavisi 222
—diyare 22
—hiperandrojenimi 221
İnfeksiyon 165
—hastalıkları 31, 239
—odağı 67
—tedavisi 203
İnfeksiyöz mononükleoz 29, 50, 91, 289
—pannikülit 264
İnfertilite 39
İnfiltratif bazalyom 113
İnflamasyon 120, 148, 239, 243
İnflamatuvar akne 105
—barsak hastalığı 15, 22, 260, 277
—deri hastalıkları 98, 105
—hastalıklar 94
—mediyatörler 10
—nodülöistik akne 243
papül 221
—rozase 183
—yanıt 29
İnfliksımab 60, 65, 70, 71, 95, 204, 228, 250, 282
İnfluenza 62
İnfrare ışık 145
—lazer 139, 140
İngram yöntemi 128
İnguinal bubonlar 41
— herni 161, 164, 166
—lenf düğümü 287
—lenfadenopati 36, 37
İnhale steroidler 95, 181
İnkomplet ekzisyon 231
İnme 179
İnmemiş testis 167
İnsan papilloma virüs 255
İnsektisid 88
İnsizyon 228
İnsutu hibridizasyon 277
—mikrobiyoloji 155
İnsülin 91
İnterferon 111, 112, 294
—gama 60
İnterlökin-2 60
İnternal malignite 305
İnterselüler adezyon molekülü 111

İntestinal kanser 290
—ülser 294
İntihar eğilimi 238
İntrakranial hipertansiyon 227
İntralezyonel bleomisin sülfat 197
—immünoterapi 198
—interferon 197, 198
—steroid 222, 237, 293
—triasinolon 228
—5-FU 196
İntreselüler diplokok 37
İntratekal treponema pallidum antikor indeksi 54
İntrauterin gelişme geriliği 181
İntravenöz asiklovir 187
—immünglobulin26, 96, 202
İntraventriküler hemoraji 181
İntrinsik faktör eksikliği 278
—uyarıcı 105
İn utero HIV enfeksiyonu 190
İnvers psoriasis 104
İnvokrin 124
İodidler 298
İridosiklit 243
İrit 53
İrrigasyon 218
İrritabilite 206
İrritabl bağırsak sendromu 22
İrritan kontakt dermatit 213
—madde 251
İrritasyon 110, 196
İshal 163, 278, 290
İskemik atak 219
—stroke 217
İso-Kikuchi sendromu(Konjenital onikodisplazi) 247,252,253
İto nevus 143
İtrakonazol 248, 249, 252, 274
İvermektin 89, 90
İyododerma 225
İyon gradyenti 149
İyontofrez 136
İyot tedavisi 263
İyotlar 280
İzoniazid 67, 92, 93, 174, 224, 261, 278
İzoproterenol 17
İzotretinoin 95, 297
—tedavisi 222, 223, 226, 227, 231, 233, 234, 243

J

Jacquet dermatiti 213
Jakuzi etkisi 81
Jarisch-Herxheimer reaksiyonu 57, 91
Jetokalin anestezi 229
Jones-Mote reaksiyonu 15
Juvederm 117
Juvenil diabet 276
—akne 221
—dermatomyozit 100
—pitiriyazis rubra pilaris 130
—plantar dermatit 100

K

K vitamini 263
4K belirtisi 241

Kabakulak 240, 244, 245
Kabızlığı engelleme 22
Kabuklaşma 142
Kadifemsi deri kalınlaşması 291
7. kafa sınıri 268
Kalça çıkığı 166, 167
Kaldırım taşı görünümü 280, 281, 292
Kalıcı depigmentasyon 114
Kalıcı tırnak kaybı 250, 252
Kalmodulin 98
Kalp hastalığı 59
Kalsinörin fosfataz 73, 98
—inhibisyonu 73, 99, 105
—inhibitörü 103
Kalsipotriol 74, 104, 306
Kalsiyum 180
—bikarbonat 78, 80
—kanal blokerleri 95
—ortofosfonat 173
Kan basıncı 202
—biyokimyası 96
—diskrazileri 293
—şekerli 202
Kanamisin 38, 174
Kan-beyin bariyeri 48, 158
Kandida 155
—enfeksiyonu 103, 272, 277, 297
Kandidiyal lökoplaki 283, 288, 294
Kandidiyazis 222, 270, 276, 283, 296, 300
Kangal balıklı kaplıcası 79
Kanser 24, 59
—metastazi 240, 243
Kanserojen etki 174
Kantaridin 193, 194, 196, 255
Kantitatif serolojik testler 56
Kapalı komedon 221
Kaposi sarkomu 240, 243, 296
Kaplıca 78
Kaposinin variselliform erüpsiyonu 210
Kaptaz 112
Kaptopril 94, 95, 279
Karaciğer fonksiyon testleri 66, 75, 225
—toksisitesi 59, 166, 190
Karanlık saha mikroskopisi 41, 42, 47, 49
Karbamazepin 92, 93, 94, 96, 226, 279
Karbenisilin 279
Karbınoksamin 162
—klemastin 158
—maleat 159
Karboksihemoglobin 139
Karbondioksit 138
—lazer 140, 141, 142, 144
Karbonhidratlar 21
Karbonkül 175
Karbonmonoksit 198
Kardiyak pacemaker 114
—yetmezlik 277
Kardiyollipin 45
Kardiyotoksisite 26
Kardiyovasküler defekt 161, 162, 163, 164, 165, 166
—hastalık 70
—kollaps 60
—komplikasyon 217
—mortalite 182, 217

- sistem 178
Karın ağrısı 30, 32, 94, 173
Karoten 139
Karotenoid 120
Karpal tünel sendromu 261
Karsinogenez 130
Karsinoid sendrom 270, 290
Karsinojen madde 198
—etki 80
Karsinojenler 124
Karsinoma insutu 295
Kartilaj inflamasyonu 294
Kas ağrısı 58, 94
Kaş çatma çizgileri 117
Kaşınıtı 30, 31, 32, 83, 91, 94, 99, 110, 130, 206, 244, 245, 306
Katalaz 120
Katarakt 104, 129, 180, 305, 306
Katelisinidin 148, 150
—LL-37 149
Katepsin L inhibitörü 149
Kateterizasyon 244
Katran 304
Katyonik yüklenme 149
Kavernöz hemanjiom 141
Kawasaki hastalığı 213, 270, 285, 287
Kedi tırnağı hastalığı 175, 176
Kefir 20
Kéilit 297
—granülomatosa 243, 280
Kelebek tarzı eritem 242
Keloid 113, 140, 224
—eksisyonu 110
Kematerapötik ajanlar 91
Kemik doku enfeksiyonu 282
— iliği 10
— —baskılanması 59
— —nakli 263
— —transplantasyonu 261, 299
— —tutulumu 263
— —yetmezliği 291
—yaşı ölçümü 221
Kemirgen mast hücreleri 9
Kemokin reseptör agonisti 213
—reseptörleri 10, 11
Kemokinler 12, 17, 60, 148
Kemotaksis 148
Kemoterapi 273, 289
—ajanları 92
Kemotriptaz 154
Keratinosit 60, 111, 116, 117, 124, 128, 148, 150
—farklılaşması 124
—hiperproliferasyonu 70
—proliferasyonu 149
Keratit 294
Keratoakantom 247, 256
Keratokonjunktivit 291
Keratolitik ajan 194, 196, 254
Keratoplastik etki 78
Kerakterius 174, 175
Kerpeten tırnak 247, 252
11- keton bileşiği 178
Kesintili kısa süreli siklosporin tedavisi 73
Kesintisiz uzun süreli düşük doz siklosporin tedavisi 74
Ketokonazol 91, 274, 281, 298
Ketotifen 26, 29
Khellin 307
KID sendromu 254
Kıkırdak doku 116
Kıl folikülü 139
Kıllı lökoplaki 289, 295, 300
Kısa boy 182
—dalga boyulu lazerler 145
—lingual frenulum 166, 167
Kısmi kalınlıkta deri greftlemesi 261
Kızamik 50
Kızanklık 30, 31, 217
Kızıl hastalığı 269, 285
—ötesi ışık 218
Kilo kaybı 285, 290
Kimyasal ablayson 193, 194
—I debridman 248
Kimyasal peeling 229
Kinakrin 298
Kinetin 123
Kinidin 95, 224
—sülfat 298
Kinin 91, 218, 224
Kinolonlar 94, 95, 173, 174, 274
Kist 221, 222, 283
Kistik higroma 240
—nodül 255
Kladikasyo 219
Klamidy enfeksiyonu 36, 39, 270
Klaritin 168
Klaritromisin 94, 173, 174, 176, 231
Klastojenik etki 110
Klebsiella 226, 236
Klemastin 159, 162
Klindamisin 92, 173, 174, 175, 210, 226, 234, 235, 236, 283
—fosfat 231
Klokuinol 175
Klobetazol 293
—dipropionat 83, 84
—propionat 83, 85
Klofazamin 243, 281
Kloksasilin 279
Kloripramin 279
Klorambusil 263
Kloramfenikol 92, 175, 279
Klorfeniramin maleat 159, 161
Klorfenoksamin hidroklorür 159
Klorheksidin 211, 219, 271, 274, 279, 280, 293, 297
Klorinler 134
Kloroalüminyumtetrasülfonfitalosiyanın 134
Klorofil deriveleri 134
Kloroform 280
Klorokin 94, 282, 298
Kloroteofilin tuzu 164
Klorotiyazid 298
Klorpromazin 91, 94
Klorpropamid 298
Kloralidon 95
KML 15
Koagülaz(-) stafilokoklar 224
Koebner fenomeni 80, 250
Koenzim Q10(ubikinon) 120, 123
KOH incelemesi 285
Kolonisi 254
Kollisit keratinitler 277
Koksakivirüs 289, 290
Kolesterol 45
—embolisi 216
Kolinerjik ürtiker 27, 28, 30, 32
Kollajen 116, 118, 123, 145, 242, 259, 263
—çapraz bağlanması 260
—doku hastalıkları 96
—sentezi 122
Kollajenaz 123, 124
Kollajenozlar 24
Kollateral dolaşım 219
Kolon kanseri 21
—tümörü 256
Kolşisin 30, 228, 261, 265, 274, 291, 293, 294
Koma 196
Kombine dönüşümlü siklosporin tedavisi 74
—tedavi 190
Komedon 92, 222, 225
—ekstraksiyonu 237
Kompartman sendromu 153
Kompleman aktivasyonu 95
—bağlama reaksiyonları 45
—fiksasyon testi 284
—proteinleri 148
Komplet ekzisyon 231
Kompresyon pompası 218
—tedavisi 218, 219, 260
Konak immün cevap 148
Kondiloma aküminata 288
Kondroitin sülfat 12
Konjenital adrenal hiperplazi 222, 224
—anomali 174, 181, 182
—defekt 161, 162, 165, 175
—dev nevus 143
—immün yetmezlik 273
—kalp defekti 165
—malformasyonlar 160, 163, 166, 186, 188, 189
—nötropeni 148, 150
—onikodisplazi 252
—onikodistrofi 252
—sifiliz 48, 49, 54, 57, 213
—subkapsüller katarakt 180
—varisella sendromu 189
Konjestif kalp yetmezliği 65, 66, 71
Konjunktival ödem 244
Konjunktivit 37, 39, 94, 210, 252, 294
Kontakt dermatit 15, 91, 96, 121, 123, 206, 213, 241, 242, 245
—ürtiker 27, 122
Kord kan hücreleri 10
Korda timpani 268
Korneositler 154
Koronar arter bypassı 287
— —hastalığı 179
— —iskemisi 287
—vazodilatör 307
Koterizasyon 255
—hiperostozis 223
—steroidler 184
Kortikosteroidler 16, 92, 98, 103, 157, 178, 212, 224, 250, 251, 276, 291
—gebelerde kullanım şekli 182

Kortizol 80
 Kortizon 77, 181
 Koruyucu silikon 230
 Koryoamniyotit 179
 Koryonik villus 171
 Kostmann sendromu 148, 150
 Koterizasyon 229, 237
 Kotrimaksazol 38, 89, 90, 92, 236, 279
 Kozmetik ürünler 123
 Kozmetoloji 118
 Kömür katranı 128
 Köpük hücresi 268
 —uygulanması 219
 Köpüksü histiyositler 263, 264
 Körleme diseksiyon 193, 199
 Kreatinin 75
 —düzeyi 209
 —klirensi 75
 Krem rins 88
 —temizleyici 213
 Kreptasyon 153
 Kriptokokal meningoensafalit 284
 Kriptokokoz 270, 284, 299
 Kripton 138
 —lazer 141, 142
 Kristalize penisilin G 56, 57
 Kriyocerrahi 231, 295
 Kriyoglobulinemi 29, 216
 Kriyosprey 195
 Kriyoterapi 85, 113, 190, 193, 195, 196, 228, 255, 256, 265
 Kriz durumlarında siklosporin tedavisi 74
 Kromofor 139, 140, 145
 Kromojenik mantar 271
 Kromozom translokasyonu 163, 165
 Kronik allerjik el dermatozları 130
 —astım 261
 —bacak ülserleri 216
 —bronşit 252
 —dermatitler 15
 —ekzema 104, 156, 246
 —granüloamatöz hastalık 293
 —hava yolu hastalığı 15
 —hemolitik anemi 15
 —idyopatik ürtiker 24, 27, 30, 31
 —interstisyel glossit 285
 —lenfositik lösemi 29
 —plak psoriasis tedavisinde etanersept 61
 — — — ve psoriyatik artrit etanersept başlama endikasyonları 65
 —sinüzit 15
 —ürtiker 14, 15, 24, 27
 — — tanısında algoritma ve tedavisi 23
 — — tetikleyen etkenler 24
 —venöz staz 259
 Krutlanma 110
 Kseroderma pigmentozum 103, 305
 Kserostomi 291, 292, 296, 254
 Kuduz aşısı 95
 Kulak defekti 160
 —infeksiyonu 79, 103, 239
 Kundak bezi dermatiti 206
 Kuperozlar 141
 Kurdeşen 24
 Kuru ağız 292

—deri 206, 235
 —göz sendromu 118
 Kuruluk 110, 206
 Kusma 165, 173, 180, 196, 306, 307
 Kutanöz larva migrans 90
 —leishmaniasis 113, 265, 266
 —lenfosit antijen inhibitörü 213
 —pollariteritis nodoza 262
 —T hücreli lenfoma 103, 105, 216
 Kutikula kaybı 252
 Küfler 248
 Kükürt 77
 Kültür 239
 Künt travma 263
 Küretaj 193, 196, 199, 229

L

L.brasiiliensis 281
 —donovani 281
 —major 281
 —tropica 265
 Labetolol 298
 Labial füzyon 85
 Lactobacillus acidophilus 20, 21
 —paracasei 23
 —reuteri 23
 —rhamnosus 22, 23
 Lakrimal bez 243
 Laktasyon 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170
 Laktat 21
 Laktik asidoz 190
 Laktik asit 193, 194, 254
 Lakton 90
 Laktoz intoleransı 22
 Lambaların emisyon spektrumu 131
 Langerhans hücreli histiyositozis 213, 247, 252
 —hücreli 60, 73, 78, 98, 111, 124, 128, 304
 Lansoprazol 93, 271, 279
 Lanugo kıl 290
 Laringeal papillomatozis 189
 L-askorbik asit 122
 Lateks 14
 Latent tüberküloz 66, 67, 71
 Lazer 190, 193, 218, 220, 231
 —ablasyon 295
 —cerrahisi 122, 232
 —prolifometrik analiz 124
 —tedavisi 196
 Lazerformaldehit solüsyonu 195
 Leflunamid 95
 Lefositoloksisite 293
 Leishmania 216
 Leishmaniazis 270, 281, 301
 Lektinler 13, 14
 Lenfadenopati 37, 92, 94, 96, 203, 241, 252, 263, 289, 290
 Lenfatik dolaşım 118
 Lenfogradüloma venereum(Nicholas-Favre hastalığı) 40, 43, 287, 299
 Lenfoma 51, 65, 75, 103, 240, 243, 244, 259, 261, 291
 Lenfomatoid papülozis 103, 130
 Lenfopeni 180
 Lenfoproliferatif lenfoma 216
 Lenfosit proliferasyonu 199
 Lenfositler 260
 Lenfödem 216, 252
 Lentigo 103, 123
 —malign 113, 143
 Lentiljimler 143
 Lepra 50, 149, 217, 241, 244, 245, 247, 249, 259, 270, 280, 286, 299
 Lepromatöz lepra 240, 241, 286
 Leprom 241, 287
 Leptospiroz 50
 Lesch-Nyhan hastalığı 296
 Lesitin 45
 Levamizol 94
 Levodopa 95
 Levofloksasin 39, 94, 95
 Levosetirizin 159, 169
 LH 221
 LIR7 13
 Lidokain 196, 228, 271, 274
 —HCL 197
 Ligaz zincir reaksiyonu 38
 Light emitting diode lazer 140
 Liken aureus 105
 —planus 73, 94, 96, 130, 246, 247, 248, 250, 270, 276, 277, 278, 292, 295, 299, 300
 —ruber planus 80
 —sklerotrofik 83
 — — yenilikler 83
 —skleromiksödem 240, 242, 244, 245
 —skleroz 83, 84, 86, 105
 Likenifikasyon 206, 241
 —degenerasyonu 297
 Likenoid ilaç erüpsiyonu 94
 —lezyon 280
 —papül 242
 —reaksiyonlar 270, 298, 300
 Likit nitrojen 228
 Likopen 120
 Limesiklin 226
 Lindan 89
 Lineer IgA dermatozu 95
 Lingual distrofi 275
 Linkomisin 274, 279, 283
 Lipid düşürücü ilaçlar 219, 226
 —peroksidasyonu 121
 —peroksidaz 78
 —profili 75, 227
 Lipidler 21
 Lipidüri 242
 Lipotrofi 263
 Lipodermatosklerozis 217, 259, 260
 Lipoiik asit 120, 124
 Lipooksijenaz inhibisyonu 124
 Lipoprotein lipaz 263
 Lityum 92, 94, 95, 222
 —karbonat 276
 —tedavisi 224
 Livedo retikularis 262
 Lizozim 282
 Lizozomal membran 134
 Lobüler pannikül 264
 Lokal immünite 193
 —kemoterapi 193

— yöntemleri 196
 —nemlendirici krem 79
 Lokalize herpes zoster 189
 —morfea 259
 —skleroderma 261, 306
 Lomber ponksiyon 53
 Longitudinal melanonişi 249
 Lopinavir 191
 Loratadin 94, 158, 159, 168, 170, 210
 Lorazepam 298
 Lovastatin 95
 Löködem 277, 295
 Lökopeni 196
 Lökoplaki 276, 277, 286, 291
 Lökoplazi 283
 Lökosit esteraz testi 37, 38
 —hastalıkları 216
 —lg benzeri reseptörler(LIR7, LIR3) 11
 —infiltrasyonu 125
 Lökositoklastik vaskülit 29, 262
 Lökositöz 15, 92, 94, 96, 225, 239, 265
 Lökotrienler(LTB4 ve LTC4) 12
 Lösemi 216, 259, 291
 L-selektin 11
 LTC4 15, 17
 L-tiroksin 94
 Luetik glossit 285
 Lunula deformasyonu 253
 Lupus eritematozus 30
 — — benzeri ilaç erüpsiyonu 95
 —pannikülit 258, 266
 —vulgaris 304
 L-valin ester 188
 Lyme borellyozu 47
 —hastalığı 51, 178, 259

M

M.bovis 286
 —lepra 287
 —tuberculosis 286
 Madde bağımlılığı 51
 Mafenid asetat 175
 MAGIC sendromu 294
 Magnezyum 75, 77, 78, 80
 —askorbil fosfat 122, 123
 Majochi granülomu 216
 Major aft 293
 —malformasyon 161, 162, 163, 164, 165, 166, 181
 Makrofaj inflamatuvar protein 111
 —kemotaktik protein 111
 Makrofajlar 60, 111, 148
 Makrofilin-12 98
 Makroglobulinemi 216
 Makrokeilit 243
 Makrokomedon 237
 Makrolaktam 97
 Makrolid antibiyotikler 92, 104, 105, 174, 210, 225
 Makül 151
 Makülopapüler ekzantem 242
 Mal de Meleda keratoderması 247, 254
 Malabsorbsiyon 277

Malation 89
 Malessezia furfur 155,222
 Malign akantozis nigrikans 270, 291
 Malign hastalıklar 260,283
 Malignite 66, 71, 94, 218, 225, 229, 239
 Mantar enfeksiyonu 84, 96, 247, 276, 280, 283
 —kültürü 248, 250, 272
 Mantarlar 148, 149
 Marjinal ekfoliyatif glossit 275
 Mast hücresi 10, 13, 14, 15, 16, 17, 25, 30, 31, 32, 60, 98
 —granülleri 12
 Mastositöz 10
 Maternal adrenal supresyon 179
 —enfeksiyon 179
 —komplasyonlar 183
 —kortizol düzeyi 179
 —morbidite 189
 —plazma ACTH düzeyi 179
 Mavi-siyah mürekkep 248
 Maya mantarı 283
 Mayalar 248
 Mayonez 89
 McCune Albright sendromu 240
 MCP1(CCL2) 11,12
 MCP-2 13
 MCP-3(CCL7) 11, 12
 MCP-4(CCL13) 11, 12
 Mebidrolin napodisikat 159
 Mediyatör salınımı 10
 Medyan romboid glossit 270, 272, 273, 283
 —sulkus 268
 Mefenamik asit 279
 Megakaryosit 10
 Meglumin antimonat 265
 Meische'nin radial granülomları 259
 Mekamilamin 279
 Mekanik debridman 219, 248
 —küretaj 271
 Mekanobüllöz hastalık 291
 Meklosiklin 175
 Melanin 139, 142, 143, 145, 146, 156
 Melanogenez 304
 Melanom 246, 305, 306
 —metastazı 113
 Melanosit 142, 304
 Melanositik lezyon 103
 Melanozom 139, 142
 Melatonin 120, 125
 Melazma 123, 143
 Melkerson rosenthal sendromu 240, 243, 244, 270, 271, 280, 281, 282, 283, 284, 291
 Meme dışı paget hastalığı 113
 —kanser 290
 —tümörü 256
 Membran rüptürü 188
 Menopoz 31, 83, 230
 Menstruasyon 288
 Menstruel düzensizlik 227
 Mental stimülasyon 245
 Mequitazin 159
 Merkaptopürin 279
 Meropenem 279
 Metabolik hastalıklar 92, 258
 Metakolin injeksiyonu 33

Metakromatik granüller 9
 Metakromazi 9
 Metalik ağız tadı 270
 Metalloproteinaz 122
 Metalloproteinaz-1 123
 —doku inhibitörü 111
 Metastatik tümörler 216
 Methilazine prometazin 158
 Metil dopa 298
 —prednizolon 26,178, 179, 181, 182, 202, 204
 —aseponat 99
 Metilen mavisi 9, 37, 43, 134
 Metilselüloz 296
 Metisilin 279
 —dirençli bakteriler 210
 Metoklopramid 165
 Metotreksat 26, 62, 65, 74, 92, 93, 202, 256, 261, 278, 279, 282, 291, 305
 Metronidazol 39,94, 173, 174, 175, 231, 232,274,279
 Mezlosilin 279
 Mezolitik uygulaması 118
 MHC-class2 111
 MIP-1a 13
 Mide adenokarsinomu 291
 —bulantısı 196
 —suyunda basil 67
 Mikobakteriler 148
 —enfeksiyonlar 216, 264
 Mikofenolat mofetil 74, 202, 212
 Mikonazol 213
 Mikoplazma enfeksiyonları 29, 151
 Mikozis fungoides 113, 130
 Mikroanjyopati 252
 Mikrobiyal popülasyon 157
 Mikroflora 20
 Mikroftalmi 168
 Mikrohemaglutinasyon assay 48
 Mikroorganizmalar 148
 Mikroti 168
 Mikrovasiküler sızma 260
 Miksoid kist 247, 225
 Miksomatöz kist 255
 Miksödem 240, 242, 244
 Mikst kriyoglobulinemi 243
 Mineral yağı 89
 Minimal eritem dozu 125
 —fototoksik doz 305
 Minosiklin 94, 96, 225, 226, 231, 236, 279
 Minör aft 293
 —laserasyon 155
 —malformasyon 161, 163, 164
 Mirtazapin 279
 Mitokondriyal membran 123
 Mitokondriopati 191
 Miyalji 110, 227, 260
 Miyelofibrozis 15
 Miyelom 240
 Miyeloproliferatif hastalıklar 10, 15
 Miyelosupresyon 209
 Miyokard infarktüsü 217, 287
 Miyokardit 290
 Miyopati 180
 Miyozit 283
 Mizolastin 158, 159, 169

Mizoprostol 17
Mohs mikrocerrahisi 256
—mikrografik cerrahisi 114
Moksifloksasilin 279
Molluskum kontagiyozum 103, 113
Mometasone furoate 83, 207
Monoklonal antikorlar 16, 60, 70
Monoklorasetik asit 193
Monokromatik lazerler 135
Mononükleer hücre 199, 263
— pleositoz 53
Monoprofilaksi 191
Monositler 60, 111
Monoterapi tedavisi 190
Montelukast 26, 29
5-MOP 304, 305, 306
8-MOP 304, 305, 306
Morbihan hastalığı 243, 244
Morbilliform döküntü 91, 95
—ilaç erüpsiyonu 94, 96
Morfea 86
Morsikasyonum linguarum 270
Mozaik tip verrü 194, 195, 197
mRNA 98, 105, 111, 122
MUC1 polimorfizmi 221
Mükoid kist 255
Mükokutanöz lenf bezi hastalığı 287
Mukosel 240
Mukoza lezyonu 202
Mukozal epitel hücreleri 148
—liken planus 104
—membran hastalıkları 268
Mukozit 59, 276, 279
Mukulicz'nin aftı 292
Multinükleer dev hücreler 264
Multipl myelom 243
—skleroz 60, 73, 294
Multipleks PCR 200
Munro mikroabseleri 276
Mupirosin 173, 175, 214
Musikarimin boyası 284
Muskarinik agonist 292
Mutajenik etki 110, 169, 174, 196
Müköz kist 255
Mycobacterium lepra 149
Mycoplasma genitalium 35, 36
—hominis 35

N

N.brasiliensis 13
Nabumeton 279
Nadolol 230
Nafsilin 279
Nalfinavir 95
Naprosken 261, 298
Narkotikler 274
N-asetil transferaz 91
—D-glukozamin 116
N-aspartil klorin 134
Nativ preparat 248, 250
Natriürez 77
Nazal deformite 231
—lavaj sıvısı 16

—sprey 167, 209
Nazofarenjit 102
Nazolabial kıvrım 117
Nd-YAG dye lazer 135, 140, 141, 145, 146, 232
Nefazodon 279
Nefes darlığı 31, 71
Nefrit 96
Nefrotik sendrom 240, 242, 244, 245, 252
Nefrotoksik etki 174
Nefrotoksisite 74, 75
Negatif geribildirim 11
Neisseria gonorrhoeae 35, 37, 38, 286
Nekrobiyotik ksantogranülom 240
Nekrobiyozis lipoidika 72, 216
Nekrotik akral eritem 290
Nekrotik deri ülseri 153
—doku 219
Nekrotizan fasiit 152, 153
—vaskülit 262
Nelfinavir 191
Nemlendiriciler 96, 100, 102, 235, 306
Nemli granülosyonlu ülser 219
Neomisin 91
Neonatal adrenal yetmezlik 180
—akne 221, 222
—androjen 222
— — stimülasyonu 221
—herpes 186, 187, 188
—infeksiyon 39, 179, 181
—mortalite 169, 181
—sebace bez hiperplazisi 222
—sefalik püstüloz 222
—sepsis 180
—stres 165
Neoplastik tümörler 243
Neoplazi 263, 289
Neovaskülarizasyon 112
Netherton sendromu 105, 213
Nevirapin 190, 191
Nevus komedonikus 222
—spilus 143
Nezle benzeri semptom 110
NF-kappa B 70
NGF(nerve growth factor) 10
Nifedipin 92
Nimesulid 250
Nimfler 88, 89
Nisoldipin 279
Nistatin 92, 213, 273
Nişasta-iyot 156
Nitrofurantoin 94
Nitrofurazon 175
Nitrozamin 283
Niasin 270, 277
—eksikliği 278, 290, 299
NK hücresi 14, 15, 59, 60
—sitolitik faktör 148
Nodül 221, 225, 256
Nodüler bazalyom 113, 114, 136
—vaskülit 216, 258, 264, 265
Nodülo üseratif bazalyom 113
—kistik akne 221, 224, 227
Noktüri 292
Noktürenal ağrı 217
Nonablatif lazer 144, 145, 229
Nonesansiyel aminoasitler 179
Nongenital kutanöz verrü 198
Nongonokoksik üretrit 35, 36, 38

Nonimmünolojik reaksiyonlar 91
Nonkutanöz kanserler 103
Nonlazer ışık kaynakları 135, 136
Nonnükleozid revers transkriptaz inhibitörleri 190, 191
Nonsedatif antihistaminikler 210
Nonsteroid antiinflamatuvarlar 183, 242, 243
Nonsüpüratif nodüler pannikülit 262
Nontreponemal antikor 55
—test 45, 46, 47, 51, 52, 57
Norastemizol 159
Norepinefrin 80
Norklorsiklin 165
Norveç uyuzu 247, 249
Nöroendokrin sistem 78
Nörohormon 125
Nöropati 249
Nöropatik ayak ülseri 217
—ve diyabetik ülserler 217, 219
Nöropeptiderjik sistem 78
Nöropsikolojik etki 78
Nörosifiliz 46, 48, 49, 53, 56, 57
Nörotoksik etki 89, 90
Nörotoksisite 190
Nötrale edici antikor 71
Nötrofil analizi 150
—kemotaksisi 224, 227
Nötrofili 29, 92, 94
Nötrofilik ekrim hidradenit 266
—pannikülit 265
Nötrofiller 11, 14, 59, 73, 148, 260, 276, 299
Nötropeni 188, 276
N-propil porfisin 134
NSAID 91, 93, 94, 95, 96, 157, 259, 260, 261, 262, 263, 265, 279, 281, 293, 298, 299
Nutrisyonel eksiklik 269, 276, 278, 270, 281
Nükleer faktör kappa B 111
Nükleotid 128
Nükleozid analogu 111
—revers transkriptaz inhibitörleri 190, 191

O

Ofloksasin 39
Oftalmik damla 167
—zona 240, 244
Oftalmolojik muayene 240
Öklüziv kapama 137
Oksasilin 279
Oksidatif DNA hasarı 123
—fonksiyon 150
—stres 70
Oksifenbutazon 261
Oksihemoglobin 139, 140
Oksijen radikalleri 78
Oksitleyici gargaralar 271
Oksitoksik etki 163, 164
Oküler Rozase 232
—toksisite 104
Olanzapin 96, 279
Oleorosin 15
Omalizumab 16, 213
Omeprazol 94, 95
Onchocerca 14

Onikodistrofi 253
Onikofozis 247, 253, 254
Onikogrifoz 246, 247, 249, 252, 253
—nedenleri 253
Onikokriptoz 254
Onikoliz 247, 249, 251, 254, 255, 256
Onikomadezis 249, 251
Onikomikoz 246, 247, 249, 250, 253, 254, 256
Onikoreksis 251
Onkogenез 112
Onkoseriazis 191
Onychauxis 254
Opiatlar 91
Opioid 218
—büyüme faktör reseptörü 112
—peptid 78
Optik atrofi 294
Orak hücreli anemi 216
Oral aft 293
—antibiyotik 228, 230
—eritromisin 222
—ketokonazol 210
—kontraseptifler 29, 93, 94, 95, 226, 227
—kortikosteroidler 30
—liken planus 297
—mukoza hastalıkları 269
— — kanserleri 276
—nistatin 214
—retinoid 85
—sterodler 31
—takrolimus 100
—tetrasiklin 232
—yarık 162, 163, 164, 165, 166, 178, 179, 181
Organ reddi 73
—rejeksiyonu 97
—transplantasyonu 289
Organeller 139
Organogenezis 166, 168, 170
Orifisyel tüberküloz 301
Orofasyal granülomatosis 281
—ödem 271
—zoster 289
Ortokeratoz 297
Ortopedik intraartiküler uygulama 118
Ortotik cihazlar 219
—kompresyon aygıtı 218
Osteoartrit tedavisi 118
Osteomiyelit 220
Osteopetrozis 161
Osteoporoz 180, 223
Ota nevus 143
Otit 81
Otoantijenler 207
Otoimmün ürtiker 14
—büllü hastalıklar 202
—hastalıklar 49, 50, 51, 60, 73, 104, 260, 291, 293
—kronik ürtiker 15
—ürtiker 25, 26
Otolog lipid transferi 230
—serum 15
— —deri testi 25
—ter deri testi 33
—verru ekstresi 197
Ototoksik etki 174

Ovulasyon 15
Oxandrolone 261

Ö

Ödem 31, 37, 79, 92, 110, 121, 206, 217
Öğürme 270
Öksürük 244, 285
Ölü doğum 163, 178, 186, 189
Östrojen 15, 83, 227
Özefagus kanseri 134
Özefagiyal atrofi 278

P

P.acne 225
p53 reseptörü 112
PA akciğer grafisi 203
Pacemaker 244
Padophyllum 189
PAF 12
Paklionişi konjenita 247, 251, 254, 270, 272, 291, 300
Palmopantar hiperkeratoz 80
—keratodermalar 247, 254
Palpabl purpura 92, 94
Pamukçuk 273
Pankreatik enzimler 264
—nodüler yağ nekrozu 258
—pannikült 264
—yağ nekrozu 216
Pannikültler 216
Pansitopeni 263, 291
Pantoprazol 279
PAPA sendromu 225
Papilloma virüs 195
—infeksiyonları 288
Papillomatöz lezyon 291
Papillon-Lefevre sendromu 247, 254
Papül 92, 225
Papüloeroziv lezyon 213, 222
—nodüler lezyon 255
—püstüler lezyon 231, 294
Paraben 235
Paracoccidioides brasiliensis 285
Parafin 194, 263
Paraformaldehit 296
Parakeratotik stratum korneum 156
Parakeratoz 78, 272, 277
Parakoksidiomikoz 270, 285
Paranasal sinüs 282
Paraneoplastik sendrom 290
Parasetamol 71
Parastezi 277
Parazit antijenleri 14
— ve allerjenlere kronik immün yanıt 9
Paraziter antijenler 13
—infeksiyonlar 12, 15
Parazitozlar 24, 241
Parenteral kortikosteroid 71
Parestezi 196
Paroksetin 279
Parotis bezi 240, 245, 282
—tümörü 240
PAS boyama 284
—boyası 248, 250
PASI skoru 60, 61, 63, 64, 66, 67, 71, 74, 81, 129
Pasif immünite 187
—immünizasyon 288
Pashi dil 269, 270, 271, 273
Paterji testi 294
Paul bunnel testi 289
PCR 277
—teknigi 35, 38, 43, 248, 286, 288
PECAM 11
Pediatrik HIV enfeksiyonu 213
Pedikülozler 88, 89
Pedikülozis 89, 90
—tedavisinde karşılaşılan güçlükler ve tedavileri 88
Peeling etkisi 78
Pellegra 278, 290
Pelvik inflamatuvar hastalık 39
Pemfigoid 247, 293
—gestasyon 182, 183
Pemfigus 95, 203, 247, 253, 293, 300
—eritematoz 95
—foliaseus 95, 251
—tedavisinde başarısızlıklar ve çözümleri 202
—ve pemfigoid 251
—vejetans 95
—vulgaris 60, 95, 183, 204, 251, 270
Penisilamin 94, 95, 278, 279, 298
Penisilin 29, 49, 53, 56, 91, 93, 94, 95, 172, 173, 174, 271, 274, 283, 285, 286
—alerjisi 56, 57, 210
—anafilaksisi 16
Penisilin G 175
—V 175
Pensiklovir 188, 274, 288
Pentamidin izotiyonat 281
Pentatyonik asid 78
Pentazocine 263
Pentoksifilin 30, 218, 219, 274, 282, 293, 294
Pentostam 265, 281
Peptidler 21
Peptik ülser 180
Perforin 111, 149
Perianal streptokok hastalık 213
—verru 196
Periferik arter hastalığı 217, 247
—eozinofil 261
—nöropati 217
—sinir kalınlaşması 287
— — patolojisi 253
Perikoronit 289
Perilezyonel büllü 130
Perinatal enfeksiyon 39, 189
— profilaksi 191
Perioniksiz 251, 256
Perioral oluklanma 242
Periorbital ödem 241, 242, 244
Periostal kalınlaşma 223
Periostit 54
Periungal verruka 196, 255
Perivasküler lenfosit infiltrasyonu 292
Perkorneal penetrasyon çalışmaları 156

- Perlane 117
 Permetrin 89, 231
 Pernisyoz anemi 276, 277, 278
 Persistan eritem 230
 PGA skoru 67
 PGD2 11, 13
 PGE1 veya PGE2 agonistleri 16
 Pigment bozuklukları 140
 Pigmentasyon 156
 Pigmente lezyonlar 139, 140, 142, 143
 —tedavisi 142
 Pili morf nüveli lökosit 286
 Pilokarpin 292
 Pilosebase bezi 225
 —foliküllerin anormal duyarlılığı 222
 —folikülü 222
 Pimekrolimus 84, 97, 98, 99, 101, 103, 207
 —ve takrolimusun kullanım alanları 104
 —güvenirliliği 102
 Pineal bez 125
 Pinta 47
 Piperazinin 92, 158
 Piperidinler 158
 Pirbuterol 279
 Piretrin 88, 89
 Piridoksin 270, 278
 —eksikliği 290
 Pirimetamin 279
 Piroksikam 94, 95
 Piterjiyum 250
 Pitriyazis rubra pilaris 72, 246, 247, 251
 —alba 100
 —rozea 96
 —likenooides 103, 130
 —lingua 275
 Pityrosporiyum ovale 210
 Piyelonefrit 179
 Piyoderma gangrenozum 72, 216, 225, 266
 Piyodermi 224
 Piyojenik abse 283
 —granülom 255, 270, 272, 296, 299
 Piyostomatit vejetans 281
 Plak müköz 285
 Plantar verrü 193, 194, 196, 200
 Plasenta 167, 171, 178, 188
 Plasental CRH stimülasyonu 179
 —yetmezlik 178
 Platelet agregasyonu 164, 166
 Platoglossus 269
 Plazma bakır düzeyi 228
 —çinko düzeyi 228
 —hücreli gingivitis 280
 —hücreli 294, 299
 —ilaç konsantrasyonu 171
 Plazmaferez 31, 202, 204
 Plazminojen 260
 Plevral efüzyon 252, 263
 Plummer-Vinson sendromu 277, 278
 Pnömonok aşısı 95
 Pnömoni 93, 179, 187, 189
 Podofilin 193, 196
 —reçinesi 271, 277
 Podofilotoksin 193, 196
 Podophyllum peltatum 196
 Poland's sendromu 165
 Poliamin sentezi 77
 Poliarteritis nodosa 50, 216, 258, 262
 Poliartiküler juvenil romatoid artrit 59, 61
 Polidaktili 161, 162, 163, 164, 165, 166
 Polifenolik 124
 Polifenoller 125, 307
 Poliglándüler endokrinopati sendromu 60
 Polikistik over sendromu 224
 Polikromatik ışık 139
 —lazerler 135
 Polimiksin B 173, 175
 Polimorf ışık erüsiyonu 30, 130
 —nüveli lökositler 60
 Polisakkarit 116
 —granül 218
 Polistemia vera 15, 216
 Pollaküri 35
 Porfirin sodyum 134
 Porfiriya kutanea tarda 95, 96
 Porfirinler 134
 Porfisinler 134
 Port wine hemanjiom 141
 Portakal kabuğu görünümü 263
 Postadölesan akne 221
 Posterior üretrit 37
 Postherpetik nevralji 289
 Postinflatuar hiperpigmentasyon 143, 144, 260
 Potasyum 75
 —ferrisiyanat 156
 —hidroksit 155
 —iyodür 260, 261, 265
 Povidon 263
 PPD testi 67, 286
 Praktolol 298
 Prebiyotikler 21, 22
 Prednizolon 58, 178, 181, 183, 265
 Prednizon 96, 178, 179, 180, 181, 227, 263
 Prednol 261
 Preeklampsi 180
 Prekanseroz deri lezyonları 305
 —lezyon 103
 Prematür doğum 182
 —epifiz kapanması 223
 —membran rüptürü 179, 180
 Prenatal vitaminler 172
 Preterm doğum 182
 Pridoksin eksikliği 299
 Primer herpes enfeksiyonu 186
 —sifiliz 45, 52, 56
 —şankr 285
 —tüberküloz 261
 Primetamin 278, 298
 Proanjijogenik faktörler 112
 Proapoptik etki 111, 112
 Probenesid 56
 Probiyotik bakteriler 20, 22
 —mikroorganizmalar 21
 Probiyotikler 23
 —hangi yolla alınır 22
 —allerjik hastalıklardaki yeri 17
 —fonksiyonları 22
 —sağlık üzerine etkileri 20
 Profilaksi 176
 Progesteron 84, 95, 227
 Progresif sistemik skleroz 259
 Proinflatuar lipid mediyatörleri 11
 — sitokin 9, 209
 Prokain penisilin G 56, 57
 Prokainamid 91, 95
 Prokarsinojen 22
 Prolaktin 167
 Prolidaz eksikliği 216
 Proliferatif hastalıklar 258
 Prometazin 159, 164
 Propilen glkol 250
 Propiltiyourasil 94, 95
 Propionibacterium acnes 235
 Propranolol 95, 96
 Propriyonil-L karnitin 219
 Prostanidin 125
 Prostaglandin E2 123, 128
 Prostaglandinler 148
 Prostat kanseri 65
 Prostatit 36, 37
 Proteaz inhibitörleri 33, 190, 191
 Proteazlar 12
 Protein A 15, 204
 Protein malnütrisiyonu 217
 —sentezi 149
 Proteoglikanlar 149
 Proteolitik enzim 154, 260
 Proteus 226, 236
 Protez stomatiti 284
 Proton pompa inhibitörleri 94, 95
 Protoporfirin 9 136
 Protozonlar 149
 Protriptilin 279
 Provakasyon testi 212
 Prozon fenomeni 46, 51, 52, 54, 55
 Prunus 88, 130
 Prusya mavis 156
 P-selektin 11, 12
 Pseudomonas enfeksiyonu 149, 236
 Psikolojik bozukluk 276
 —etki 81
 Psikomotor gelişimde gecikme 179
 Psikonöroimmün sistem 78
 Psikoterapi 81
 Psikotrop ilaçlar 91
 —madde kullanımı 271
 Psikoz 180
 Psoralenler 242, 304, 305
 Psoriasis 60, 62, 64, 67, 76, 77, 78, 79, 97, 104, 128, 129, 140, 156, 213, 246, 247, 248, 249, 252, 253, 254
 —tedavisi 304
 —vulgaris 66, 80, 271, 273, 275
 —balneoterapi Sivas balıklı kaplıcası 75
 Psoriatik artrit 59, 61, 62, 65, 66, 249
 —eritrodermi 306
 —tırnak 250, 251
 Psödoedefrin 92, 161, 169
 Psödofolikülit 294
 Psödomembranoz enterokolit 226, 236
 —kandidiyazis 283
 Psödomişelyal elemanlar 156
 Psödoporfiri 95
 Psödötümör serebri 226
 Puberto prekoks 221
 Puhu gözü görünümü 289

Pulmoner hastalık 291, 294
—infeksiyon 282
—ödem 290
Pulse boya lazerleri 139, 140, 143, 144, 196
—diode lazer 142
—ışık kaynakları 145
—lazer 138
—Nd:YAG lazer 142
—steroid ve siklofosfamid 204
Punch biyopsi eksizyonu 229
Purpura 83, 91, 142
Purpurik nodül 262
—papül 262
—stria 252
Purpurinler 134
PUVA 32, 62, 66, 71, 74, 95, 128, 129, 130, 210, 261, 299, 304
—kontrendikasyonları 305
—ve UVA1 tedavisi 304
Püstül 92, 110, 210, 221, 222, 225, 236, 281
Püstüler miliyarya 222
—psoriasis 92, 96, 271
—paronişi 252

Q

Q-anahtarlı Alexandrite lazer 143
—frekansı katlanmış Nd:YAG lazer 143
—lazer 139
—Nd:YAG lazer 143
—pulse lazer 142
—ruby lazer 143

R

Rabdomyosarkom 240
Rabeprazol 279
Radomin boyası 138
Radyasyon 124, 128, 216, 218
—çürüğü 296
—mukoziti 270, 296
Radyografi 253
Radyoimmün assay 157
Radyokontrast madde 91, 95
Radyoterapi 113, 271, 296, 305
Ramipril 94
Ranitidin 95
RANTES(CCL5) 11, 12
Reaginler 50
Reaktif tarama testleri 49
—tekil oksijen 134
Refleks kaybı 169
Reinfestasyon 88, 89, 90
Reiter hastalığı 246, 247
—sendromu 252, 276
—treponemleri 47
Rekombinant biyoteknolojisi 70
—trombosit derivesi 219
Rekürren aftöz stomatit 270, 292, 300
—genital HSV 187
—herpes simpleks tedavisi 187
—ya da dirençli üretrit 39

Renal fonksiyon 209
—klirens 174
—komplikasyon 217
—yan etki 209, 307
—yetersizlik 188
Repigmentasyon 86, 105
RePUVA 251, 306
Respiratuar depresyon 164
—malformasyon 160
—sistem infeksiyonları 22
Restylane 117
—vital 118
Retiküler liken planus 297
Retinal komplikasyon 217
Retinoid 66, 74, 250, 251, 254, 256, 306
Retinoik asit 94, 193, 197
Retrolental fibroplazi 170
Reviderm forte 117
Reye sendromu 288
Riboflavin 270, 277
—eksikliği 278, 290, 299
Rifampin 91, 92
Rifampisin 93, 95, 174, 176, 204, 227, 261, 287
Riga –Fede hastalığı 270, 296
Riley–Day disotonomi sendromu 277, 296
Riluzol 279
Rinofima 140, 231
Rinokonjunktivit 100
Rinovirüs 13
Risedronat 279
Ritonavir 191
Ritüksimab 204
Rivastigmin 279
Rofilan hyalen jel 117
Roksitromisin 236
Rolipram 16
Romatizmal ateş 287
—hastalıklar 76, 183
Romatoid artrit 15, 50, 59, 60, 61, 62, 216, 228, 292
—faktör 48, 51
Rose bengal 134
Rozase 240, 243, 244
—ve rinofima 230
Röntgen bulgusu 153
RPR testi 42, 45, 49, 50, 52, 54
RST testi 45
Ruby lazer 145, 146
—Q-anahtarlı lazer 140
Rudimenter tırnak 249

S

S.aureus 78, 149, 210, 211, 285
Sabouraud besiyeri 248, 285
Sabun 213
Saç pomadı 89
Safrası sistemi bozukluğu 278
Sağırılık 168
Salisilatlar 91, 288
Salisilik asit 193, 194, 250, 254
Salmeterol 17
Santral sinir sistemi hastalıkları 253
— — — komplikasyonu 187

Saprofit treponem 47
Saquinavir 191, 279
Sarı ışık lazerler 141
—tırnak sendromu 247, 252
Sarkoidal granülom 264
Sarkoidoz 72, 216, 240, 243, 244, 259, 260, 261, 270, 280, 282, 283, 293
Sarkom 216
Sarkopt 246
Savunma sistemi 148
Scanning elektron mikroskobu 155, 248
SCF(stem cell factor) 10, 11
Schistosoma 14
SCORAD indeksi 22, 206
Sebase bezi 221, 231
Seboreik dermatit 130, 206, 213, 275
—keratoz 143
Sebum üretimi 227, 242
Sedasyon 26, 208, 210
Sedatif antihistaminikler 26
—yan etki 158
Sedimentasyon 96
—artışı 29, 94, 239, 261
Sefadroksil 279
Sefaklor 95, 96, 279
Sefalekssin 84
Sefalosporin 39, 91, 95, 173, 174, 274, 283
Sefamandol 279
Sefksim 38
Sefoksitin 94
Sefpodosim 279
Sefprozil 279
Seftazidim 279
Seftriakson 38, 56, 175, 279, 286
Sekonder infeksiyon 88, 183, 206, 231
—kandida infeksiyonu 213
—sifiliz 45, 46, 47, 52, 56
Selektif bazofil yokluğu 9
—fototerapi 139, 142, 145
Selenyum 77, 78, 79, 80
Sellülit 152, 153, 175, 239, 240, 244, 264
Selokoksib 94
Seminal vezikülit 36
Semisentetik penisilin 210
Senil demans 253
Sensitizan molekül 199
Sensitizasyon 110
Sentetik ACTH 224
—antimikrobiyal ajan 175
—mikrofor 263
Sepsis 92, 93, 152, 202, 218
Septal skleroz 260
Septik emboli 216
—şok 60, 152
Serabral hemisfer hipoplazisi 165
Serotonin 98, 290
Serbest radikaller 120, 122, 260
—testosteron 227
Serobrovasküler olaylar 179
Serofast 46, 55
Serolojik araştırma 260
—değerlendirme 199, 265
—tarama için öneriler 49
—testler 41, 243, 281, 285
Serotonin antagonisti 166
Serözit 183

- Sertralin 93, 279
 Serum ACE düzeyi 243
 —hastalığı 29, 91, 95, 96
 —kreatinin artışı 74
 —lipid yüksekliği 74
 —porfirin düzeyi 95
 Servikal lenfadenopati 286, 287
 Servikofasyal enfeksiyon 282
 Servisit 39
 Setilpiridiyum klorid çözümü 274
 Setirizin 26, 94, 95, 158, 159, 165, 167, 168, 170, 210
 SevimeLin 292
 Sezary sendromu 246, 247, 252
 Sezaryen işlemi 187, 187, 190
 Sıcak içecekler 230
 Sık idrara çıkma 36
 Sitma 50, 53
 Sıvı nitrojen 195, 200
 —retansiyonu 180
 Sidofovir 274, 289
 Sifilitik glossit 294
 Sifiliz 29, 40, 41, 43, 47, 48, 53, 55, 58, 91, 96, 175, 244, 247, 249, 253, 270, 277, 280, 282, 285, 301
 —serolojisi 42, 213
 — — yenilikler 44
 —şankırı 299
 —tanısı 51
 —taraması 48, 54
 —tedavisi 41, 42, 44
 — — yenilikler 55
 Sigara 120
 —ilişkili lökoplaki 277
 Siguazodan 16
 Sikatriş 83, 121, 195, 221, 225, 231, 237, 250, 260, 265, 266
 —tedavisi 85
 Sikatrişyel pemfigoid 95, 270
 Sikka senromu 291
 Siklofilin 73, 98
 Siklofosamid 91, 92, 93, 202, 282
 Sikloheksimid 248
 Siklooksijenaz inhibisyonu 124
 Sikloproksalamin 213
 Siklosporin 30, 73, 95, 98, 104, 208, 212, 224, 226, 228, 250, 251, 252, 261, 263, 274, 276, 279, 291, 294, 298
 —tedavisinde ideal hasta seçimi 75
 Siklosporin-A 62, 65, 97, 99, 209
 —ve FK-506 17
 Silastatin 279
 Sildenafil 94, 279
 Silikon 263
 Silisyum 78
 Simetidin 91, 94, 95, 197, 199
 Sinbiyotikler 21
 Sinovyal kist 255
 —sıvı 116
 Sinüs 225, 229
 Sinüzit 62, 252
 Siprofloksasin 38, 39, 93, 94, 95, 174, 175, 176286
 Siproheptadin 29, 158, 166, 210
 —hidroklorür 159
 Siringomiyeli 216
 Sirke 88, 89
 Sirkumvallat papilla 270, 272
 Sirolimus 74
 Siroz 264
 Sisplatin 92
 Sistein 77, 124
 Sisteinil lökotrien sentezi 11
 Sistemik antibiyotikler 210, 218, 225, 233
 —antifungal tedavi 210, 248, 249
 —antihistaminikler 210
 —antiviraller 210
 —asiklovir 273
 —glukokortikoidler 100
 —immünesupresifler 208
 —izotretinoin 236, 237
 —kanama bozuklukları 118
 —kortikosteroidler 96, 208, 209, 242, 271, 281
 —kortizon 26, 227
 —lupus eritematosus 47, 50, 95, 152, 182, 183, 216, 240, 242, 266, 270, 276, 277, 292, 300, 305
 —PUVA 305, 306
 —retinoid tedavisi 234
 —steroid tedavisi 179
 —steroidler 180, 181, 183, 202, 260, 261, 265, 282, 294
 Sistin 78
 Sitarabin 92
 Sitofajik histiositik pannikülit 263
 Sitoid cisimler 297
 Sitokeratin 294
 Sitokinler 12, 60, 91, 128, 148, 199
 Sitokin modülasyonu 213
 —reseptörleri 10, 11
 —salınımı 17
 —sentezi 16, 22
 Sitokrom c 112
 —P450 221
 Sitomegalovirüs 270, 288
 —enfeksiyonu 289
 Sitoplazmada balonlaşma 277
 Sitotoksik ajanlar 279
 —etki 148
 —reaksiyonlar 91
 —T lenfositler 111
 Sitozolik immünofilin 73
 Siyah kılı dil 270, 273
 Siyah ve yeşil çay 124
 Siyalolityazis 245
 Siyanoakrilat yapıştırıcı 154, 155
 Siyanokobalamin 270, 278
 Siyanoz 244, 245
 Sjögren sendromu 216, 270, 271, 273, 277, 291, 292, 299
 Skabies 31, 90, 246, 247, 249
 Skabisid 249
 Skatrişyel pemfigoid 300
 Skleroderma 47, 72, 85, 183, 216
 —pannikülit 259
 Skleroterapi 142
 Skrotal dil 243, 271
 Skuamöz hücreli karsinom 62, 65, 83, 85, 112, 113, 216, 228, 243, 246, 247, 256, 272, 273, 288, 291, 293, 295, 296, 306
 Skuarik asit dibütül ester(SADBE) 193, 198, 199
 Slayt projektör lambası 30
 Slide projektörler 135
 Smear 265, 266
 Sodyum aminosalisilat 298
 —bikarbonat 271
 —hipoklorit 296
 —hiyalüronat 118
 —klorid 197
 —laürit sülfat 293
 —stiboglukonat 265
 —sülfasetamid 231
 Soğuk aglutinin hastalığı 216
 —algınlığı 79
 —hasarı 216
 —pannikülit 258
 —ürtikeri 27, 28, 30
 Solar keratoz 136, 156
 —ürtiker 27, 30, 130
 Solid faz hemadsorpsiyon testi 49
 Solunum sistemi 148
 —yolu enfeksiyonu 50
 Somatostatin hormonu 290
 Spektinomisin 38
 Spektroskop 135
 Spesifik allerjen immünoterapi 14
 —antikorlar 187
 —immünizasyon 199
 —nükleozid analogu 188
 Spider hemanjiom 141
 Spina bifida 162, 163, 164, 165, 166, 217
 Spinal kord lezyonu 217
 Spiroketal enfeksiyonlar 216
 Spironolaktan 96, 227
 Splenektomi 12
 Splinter hemoraji 251
 Spongiform püstül 276
 Spongiyoz 276
 Spontan abortus 167, 178
 —ürtiker 27
 Sporotrikozis 225
 Stafilokok enfeksiyonu 78
 Stafilokokkal süperantijenler 15
 Stafilokoklar 213
 Stanazolol 32, 261
 Staphylococcus aureus 175
 STAT1 111
 Stavudine 191
 Steatistikoma multipleks 221
 Stenazolol 218
 Steril püstül 92, 196
 Steroid enjeksiyonu sonrası pannikülit 258
 —metabolizması 204
 Steroidler 74, 222, 243
 —farmakokinetiği 178
 Stevens-Johnson sendromu 92, 93, 96, 151, 152, 242
 Still hastalığı 227
 Stiloglossus kası 269
 Stiloilyoid kası 269
 Stomatit 269, 273, 278, 279, 283, 290
 Strabismus 166
 Stratum korneum 77, 79, 98, 117, 118, 121, 148, 154, 157, 196, 213, 234, 266
 —komplansı 155
 Stratum malpighi 266
 Streptokoklar 259
 Streptokok enfeksiyonu 264

Streptokoksik üst solunum yolu infeksiyonu 29
 Streptococcus equi 117
 —pyogenes 175
 Streptokinaz 96, 287
 Streptomisin 92, 174, 175, 176, 279, 298
 Streptomyces hygroscopicus 97
 —tsukuba 98
 Stres 24, 59, 207, 288, 297
 Stria 104, 140, 180, 211
 Strongyloides 14
 Sturge Weber sendromu 240
 Subakut bakteriyel endokardit 50
 Subkorneal püstüller dermatoz(Sneddon-Wilkinson hastalığı) 130,266
 Subkutan doku inflamasyonu 258
 —nodül 93, 263, 264, 265
 —sarkoidoz(Darier-Roussy sarkoid) 264
 —yağ dokusu 266
 Sublethal konsantrasyon 88
 Sublingual bez 243
 —uygulanan psoralenler 307
 Submandibular bez 243
 —lenf bezi 275
 Submukozal metastaz 240, 243
 Subungal ekzositoz 247, 256
 —hiperkeratoz 246, 249, 250, 251, 252, 254, 255, 256
 —metastatik tümörler 256
 —verruka 255
 Sucquet-hoyer kanalı 255
 Suççeği 50, 103, 288
 Sukralfat 213
 Sulbaktam 84
 Sulindak 279
 Sulkus terminalis 268
 Süperantijenler 14
 Sutton'nun aftı 292
 Süksinat 121
 Sülfadiazin 285
 Sülfametakazol 175,176, 226, 279, 298
 Sülfametoksipridazon 285
 Sülfasalazin 30, 95, 279
 Sülfodoksin 93
 Sülfonamidler 91, 93, 94, 95, 96, 172, 173, 174, 242, 279, 287
 Sülfonilüre 226
 Sulfur 95
 —granülleri 282
 Sünger taşı 194
 Süper absorban jel 213
 Süperantijenik S.aureus enterotoksini 211
 Süperoksit 134
 —dismutaz 120
 —radikalleri 125
 Süpresör T hücre 199
 Süt ürünleri 20, 21
 Sweet sendromu 96, 240, 243, 258, 265

Ş

Şampuan 88
 Şarbon 175, 176
 —başılı 171, 174, 176
 Şeker fermentasyonu 286
 Şiddetli atopik dermatit 209, 210, 211

— — — sistemik tedavi 208
 — püstüler psoriasis 74
 Şimerik antikör 71
 —proteinler 17

T

T hücre aktivasyonu 97, 105
 — — — inhibisyonu 213
 — — — nükleer faktör 97
 — — — proliferasyonu 98
 — — — deri lenfoması 252
 — — hastalıklar 105
 T hücreci 15, 60, 70, 84, 149
 T lenfositler 29, 59, 73, 78, 128, 149, 289, 294
 —proliferasyonu 73
 Tabes dorsalis 53, 216
 Takrin 279
 Takrolimus 17, 84, 97, 98, 99, 207, 298
 —krem 101
 —merhem 105
 —solüsyonu 104
 Talasemi 216
 Talidomid 93, 94, 263, 274, 282, 293, 294
 Tam idrar tahlili 66, 75
 —kan sayımı 66, 67, 75
 Taşifaksi 104, 210
 Taşikardi 58
 Tat alma organı 268
 —bozukluğu 277
 Tatuaj pigmentleri 139
 Tazaroten 234, 297, 306
 Tegafur 92, 95
 Tek kutuplu voltaj 195
 Telenjektazi 98, 141, 230, 231, 242, 243
 Temazepamın 163
 Tendon kalsifikasyonu 223
 Tenofovir 191
 Teofilin 226
 Teosyal 117, 118
 Teratojen 160, 162, 165, 167, 168, 171, 173, 178, 180, 188, 191, 196, 227, 297
 Teratojenite 59, 75, 161, 169, 190
 Terbinafin 92, 95, 249
 Terfenadin 159
 Termal gevşeme zamanı 139, 145
 Termal yanık 242
 Ters dönmüş şampanya şişesi görünümü 260
 Ters koebner 81
 Testere dişi görünümü 297
 Testis 221
 Testosteron 221
 —tedavisi 224
 Tetrametilrodamin izotiyosiyanat 47
 Tetrasiklin 56, 92, 93, 94, 95, 173, 175, 176, 202, 222, 224, 225, 226, 227, 230, 236, 242,263, 274, 279, 286, 287, 293, 298
 TGF-β 10
 Th-1 lenfosit 22, 60, 98, 111
 Th-2 lenfosit 12, 13, 14, 15, 17, 22, 98, 111, 149
 Thayer martin besiyeri 38
 The America College of Obstetrics and Gynecology 176

The American Academy of Pediatrics 176
 Thiopurin metiltransferaz enzimi 209
 Thost-Unna keratoderması 247, 245
 Tırnak batması 256
 —çekimi 204, 248, 249
 —deformitesi 256
 —diskolorasyonu 251
 —distrofi 197, 246, 251, 252, 255, 291
 —hipertrofisi 253
 —kalınlaşmalarında algoritmik tanı ve tedavi 246
 — — nedenleri 247
 —kalınlaşması 246, 251, 253, 254
 —matrisi 246
 —oluklanması 250
 —plağı 246, 254
 — — kalınlaşması 246
 —psoriasisinde tedavi 250
 —sırtlanması 250
 —tümörleri 247, 254
 —yatağı 250, 255
 Tifüs 50
 Tikarsilin 279
 Timoma 283
 Timopentin 212
 Tin etiopurpurin 134
 Tinea inkognita 100, 103
 —kapitis 78
 —kruris 103
 —pedis 247
 —versikolor 78
 Tiopürin metil transferaz 204
 Tip 1 fotodinamik reaksiyon 134
 —prokollajen 122
 —diabetes mellitus 179
 Tip 2 fotodinamik reaksiyon 134
 —immün cevap 100
 Tip 3 hipersensivite 95
 —prokollajen 122
 —fosfodiesteraz inhibitörü 219
 Tip 7 kollajen 291
 Tip 1 allerjen 14
 Tiroid bezi 268
 —hastalıkları 24, 31
 —hormon düzeyi 242
 Tiroid hormonu 172
 —tedavisi 224
 Tirozinaz 122
 Tirozinemi 163, 165
 Titanyum dioksit 230
 Titreme 58, 163, 239, 260
 Tiyazidler 92, 94, 95
 TLR2(toll like receptor 2) 11, 13
 TLR4 11
 TNF-7 12, 60, 61, 66, 70, 71, 74, 98, 105, 111, 128, 134,282
 —blokerleri 61, 66, 67, 95, 204, 213
 Tobramisin 174
 Toksik epidermal nekroliz 72, 92, 93, 96, 151, 152, 242
 —şok sendromu 285
 Tolazamid 298
 Tolbutamid 298
 Toll like reseptör 111
 Tolmetin 279
 Toluidin mavisi 295
 Tolypocladium inflatum gamis 73

Topikal antibakteriyeller 214
—antibiyotikler 150, 175, 228, 234, 265
—antifungal tedavi 248
—antioksidanlar 121
—benzoi peroksit 222
—eritromisin 222
—fotodinamik tedavi 136
—kalsinörin 100
— — inhibitörleri 84, 97, 102, 104, 207, 208, 209
— kalsipotriol 85
—kortikosteroidler 83, 84, 96, 97, 98, 100, 102, 104, 105, 265, 306
—pimekrolimus 84, 103, 104, 210
—progesteron ve topikal östrojen 85
—PUVA 306
—retinoid 226, 235
—retinoik asit 85
—siklosporin 85
—steroidler 30, 101, 181, 183, 207, 208, 209, 210, 211, 231, 242
—takrolimus 84, 100, 104
—testosteron 84, 85
—tretinoin 233, 234
—triamsinolon 181
Toxocara 14
TPHA testi 44, 48, 49, 50, 52, 53
Transaminaz yüksekliği 67
Transendotelial migrasyon 10, 12
Transepidermal su kaybı 76
Transglutaminaz 124
Transplental virüs geçişi 186
Transvers çizgilenme 253
Travmatik glossit 270
—keratoz 270, 295, 300
—lökoplaki 277
—pannikülit 258, 263
Trazodon 92
Treponema pallidum 40, 45, 46, 53, 56, 148, 175
— — hemaglutinasyon assay 48
— — immobilizasyon testi 47
— — partikül aglutinasyon testi(TPPA) 48, 49, 52
—enzim immünassay testi 48
Treponemal testler 45,46,47 50, 52, 54
Tretinoin 85, 197, 231, 235, 236, 271, 276, 277
—mikrosfer 234, 235
Triamsinolon 180
Triamteren 279
Triazolam 279
Trichomanas vaginalis 35, 36
Trigeminal sinir 240, 288
Triklor asetik asit 190, 193, 199
Trikodistrofi 305
Trikspid displazi 168
Trimetilpsoralen 304
Trimetoprim 175, 176, 222, 226, 236, 279, 285
—sülfametoksazol 93, 94
Tripanosomiazis 50
Tripelenamin 158, 159, 164
Triploridin 158
—hidroklorür 159, 161
Triptofan 278, 290
Trisiklik antidepressanlar 84
—furokumarinler 304
Trişineloz 240, 241, 244
Trombaksan B2 11, 13
Tromboanjitis obliterans 216

Tromboflebit 253, 265, 294
Trombosit agregasyonu 219
Trombositopeni 74
Tromboz 65, 244
TRUST testi 45
TSH 242
Tubegause 211
Tubifast 211
Tubigrip 211
Tubokurarin 91
Tularemii 175, 176
Tunable dye lazer 135
Turbo-PUVA 306
Turist diyaresi 22
Turner sendromu 163, 165
Tüberkulum impar 272
Tüberkülin testi 264
Tüberküloid granülomu 264, 265
—lepra 286
Tüberküloz 62, 65, 244, 259, 270, 280, 282, 283, 286
—glossiti 286
—infeksiyonu 67
—koruyucu tedavi 67
Tükrük bezi taşı 240, 244, 245
Tüm vücut kabini 131
—paneli 131
Tümoral antijenler 111
Tümör hücreleri 112
—nekrozis faktör 59, 148
—supresör gen 128
Tütün keratozu 295
Tylosis 254
Tzanck yayması 288, 289

U

Ubikinin 120
Ulcus mikstum 42
Ulcus molle(şankroid) 40, 41, 42, 43
—tedavisi 42, 44
Ultrason 218, 220
Ultrasonografi 86
Ultraviyole 77, 81, 92, 110, 117, 120, 121, 123, 124, 125, 128, 138, 218, 220, 234,241
—radyasyon kaynakları 129
Ultraviyole A 103,122,299,304,305,307
Ultraviyole B 122, 124
Ureoplasma urealyticum 35, 36
Urokanik asit 79
Urushiol 15
USR testi 45
UVA1 129, 210, 211
—tedavisi 85
UVB 32, 78, 79, 103, 306
—ışını 129, 242
—ünite örnekleri 132
Uveoparotid ateş 243
Uyku bozukluğu 88, 100, 206, 209, 210
Uzun dalga boylu pulse lazer 142

Ü

Üçüncü kuşak antihistaminikler 158, 159, 169, 170

Ülser 114, 217
Ülserasyon 62, 260, 261
Ülseratif gingivit 289
—kolit 270, 281, 300
Üre 250, 271
Üreme sistemi 148
Üremi 253
Üretra kazıntısı 36
Üretral akıntı 36, 37
— — algoritmik tanı ve tedavi 33
—striktür 39
Üretrit 35, 252
—tanı kriterleri 37
Üriner akım obstrüksiyonu 29
—enfeksiyon 22, 179
—sistem 148
Ürokinaz reseptörü 11, 13
Ürtiker 71, 91, 95, 96, 198, 245
—plağı 30
Ürtikerya pigmentoza 306
Ürtikeryal döküntü 95
Üst solunum yolu enfeksiyonları 62, 103, 260, 265, 293
Üşüme 58
Üveit 294
Üzüm çekirdeği ekstraktları 125

V

Vajinal doğum 186
Vajinit 290
Valasiklovir 186, 187, 188, 240, 274, 288
Valproik asit 96, 279
Vankomisin 91, 92, 93, 94
Varikoz venler 217, 253
Variola 253
Varis çorabı 259
Varisella 15
—zoster immünglobulini 189
— — virüsü 186, 270, 288
Vasküler bozukluk 249
—dolaşım 118
—endotelial büyüme faktörü 70
— — hasar 134
—koagülasyon 144
—lezyonlar 140, 141
— —tedavisi 140
—oklüzyon 294
—perfüzyon 217
Vaskülit 72, 91, 96, 216, 243, 258, 260, 287, 294
Vaskülitli lobüler pannikülit 258
—septal pannikülit 258, 261
Vaskülitli lobüler pannikülit 258, 262, 263
—septal pannikülit 258, 259, 260
Vazelin 213
—petroleum jel 89
Vazodilatasyon 77
Vazokonstriksiyon 136
VCAM-1 11, 12
VDRL slayt testi 45
—testi 45, 48, 49, 50, 51, 53
Vejeteryan diyet 278
Vena kava süperior sendromu 240, 244, 245

Venlafaksin 279
 Venöz distansiyon 244
 — hastalıklar 216
 — hipertansiyon 217, 218
 — staz 260
 — tromboz 294
 — ülserler 217, 218
 — yetmezlik 261
 Verruka 246
 — plana 100, 197
 — plantaris 193, 195, 198, 199
 — vulgaris 100, 196, 198, 247, 255, 256, 288
 Verrü 140
 Verrüköz lökoplaki 277, 288
 Versalight 135, 137
 Vezikül 110
 Vezikülasyon 142, 151
 Vezikülobüllöz ilaç erüpsiyonu 95
 Vibratuar anjiödem 31
 — ürtiker 27
 Vinkristin 263
 Viral aktivite 191
 — ekzantemler 92, 96
 — hastalıklar 186
 — infeksiyonlar 24, 29, 92, 96, 111, 150, 262, 287, 293
 — parotit 240
 — superantijenler 13
 Viral timidin kinaz 188
 — ve bakteriyel peptidler 11
 — yük 190
 Viriligo 290
 Virilizasyon 84, 224
 Vitamin A 221, 276
 — B1 224
 — B12 224
 — C 120, 122, 123, 124
 — D 225
 — E 120, 121, 123, 124, 252
 Vitiligo 80, 105, 130
 — tedavisi 304, 307
 Vitpso jel 306
 Vitröz sıvı 116, 118
 VLA-4 11
 VLA-5 11
 Vorikonazol 274
 VSD 165, 166
 Vulvar intraepitelyal neoplazi 113
 — liken skleroz 85
 Vulvektomi ve CO2 lazer vaporizasyonu 85
 Vücut ağrısı 239
 — algısında bozulma 238

W

Weber-Christian hastalığı 216
 — pannikülit 258, 264, 266
 Wegener granülomatozu 216, 240
 Western blot test 48
 Wuchereria 14

X

X ışını 256
 Xenon 135

Y

Yabancı cisim reaksiyonu 282
 Yağ depolanması 180
 — nekrozu 262, 263
 Yağlı cilt 235
 Yakut kristali 138
 Yalancı nonreaktif nontreponemal test 51
 — — sonuçlar 47
 — reaktif test 48
 Yama testi 213, 218
 Yanık 216, 276
 Yanma 30, 110
 Yapay deri 218
 Yara bakımı 218
 — iyileşmesi 124, 148, 213
 — örtüleri 218
 Yarık damak 161, 163, 168, 178
 — dil 270, 271, 273, 276
 — dudak 161
 Yaws 47
 Yaygın eritem 31
 — herpes simpleks infeksiyonu 187
 Yenidoğanda çekilme sendromu 170
 — sifiliz 48
 — orogenital kondilomu 189
 Yerel anestezipler 290, 293
 — antioksidanlar 120
 Yersinia 259
 Yeşil çay 307
 — ekstreferi 120
 — ışık 140, 142
 Yetersiz beslenme 220
 Yoğun pulse ışık lazer 140, 141, 142, 143, 146
 — — — sistemleri 139
 Yumuşak doku infeksiyonu 152
 Yüksek ateş 239
 — doz UVA1 306
 — performanslı sıvı kromatografik yöntem 121
 Yüksük tırnak 251
 Yüzey topografisi 155
 Yüzeysel bazal hücreli karsinom 112, 113, 114, 134, 136
 — gezici glossit 275
 — hemanjiom 141
 — migratuar tromboflebit 261
 — tromboflebit 258, 266
 — ven trombozu 262
 Yüzün cerrahi operasyonu 240
 — persistan eritem ve ödemi 243

Z

Zalcitabine 191
 Zalsiatbin 279
 Zeatavisc L 118
 Zehirli madde 21
 — sarmaşık 15
 Zımpara kağıdı 194
 Zidovudin 95, 96, 190, 191, 277
 Zigomatik kemik kırığı 245
 Zilactin 274
 Zona retikularis 221

— zoster 288
 Zonisamid 279
 Zonklayıcı ağrı 241
 Zor psoriasis 74
 — — — sistemik tedaviler: Etanercept 58
 — — — Siklosporin 72
 — — — tedaviler: İnfliksımab 67
 Zoster immünglobulin 289
 Z-plasti 228