

DERMATOLOJİDE GELİŞMELER - 8

Y. TÜZÜN
S. SERDAROĞLU



İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı ve
Dermatoloji Akademisi Derneği, İstanbul, 2009.



**DERMATOLOJİDE
GELİŞMELER - 8**

Edit6rler:

Prof. Dr. Yalçın TÜZÜN

 Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Server SERDAROĞLU

 Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

DERMATOLOJİDE GELİŞMELER - 8

**Y. TÜZÜN
S. SERDAROĞLU**

**İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Dermatoloji Anabilim Dalı ve
Dermatoloji Akademisi Demeği, İstanbul, 2009.**

ISBN 978-975-95676-6-8

Matbaa:

Umur Basım ve Kırtasiye Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Esensehir Mah. Dudullu Organize Sanayi
Bölgesi 2.Cadde No:5 34776 Ümraniye / İSTANBUL
Tel : (+90) 216 - 645 62 00
Faks : (+90) 216 - 420 04 35



Kısıklı Mah. Bulgurlu Cad. No: 18 K.Çamlıca - Üsküdar
Tel: 0216 339 40 50 | Faks: 0216 339 38 39
info@halat.com.tr | www.halat.com.tr

Önsöz

Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumlarının ana amacı mezuniyet sonrası eğitim olup, ilk kez 1991 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı tarafından gerçekleştirilmiştir. Sekizinci Prof. Dr. Faruk Nemlioğlu Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumu, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ve Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalları ile birlikte Dermatoloji Akademisi Derneği'nin katkılarıyla ilk kez İstanbul dışında, Diyarbakır'da gerçekleştirilmiştir.

Simpozyumumuzun baştan beri prensibi, konuların önceden seçilmesi ve donanımlı konuşmacılara dağıtılmasıdır. Yalnızca profesör ve doçent olan konuşmacıların seçildiği simpozyumda, serbest bildiriler yer almamaktadır.

Elinizde bulunan bu kitap, ülkemizdeki 37 seçkin akademisyenin katkılarıyla hazırlanmıştır. Tüm simpozyumlarımızda olduğu gibi 8. Prof. Dr. Faruk Nemlioğlu Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumu'nun kitabını da sunmaktan gurur duyuyoruz.

Bu kitabın hazırlanmasında emeği geçen başta Sayın Levent Çubukçu, Sayın Zeynep Özfirıncı ile birlikte İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'ndan Sayın Dr. Bilgen Çakıl Erdoğan'a teşekkür eder, kitabın Türk Tıbbına hayırlı olmasını dileriz.

Prof. Dr. Yalçın Tüzün
Prof. Dr. Server Serdaroğlu
Ağustos 2009

AÇILIŞ KONUŞMALARI

İÜ CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI ADINA

Değerli Konuklar,

Mezuniyet sonrası eğitim amaçlı Prof. Dr. Faruk Nemlioğlu Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumlarından 8.sine hoş geldiniz.

Önce kısaca ülkemizdeki bilimsel toplantı tarihçesinden söz etmek istiyorum. 1990 yılında biri 1968 yılından beri yapılan Ulusal Dermatoloji Kongresi ile diğeri 1973 yılından beri yapılan Dermatolojide Yenilikler Simpozyumu (Sonradan Lütfü Tat Hocamızın adı da eklenmiştir) olmak üzere iki bilimsel toplantı vardı. Ulusal Dermatoloji Kongresini bilindiği gibi merkezi Ankara'da bulunan Türk Dermatoloji Derneği düzenler. Lütfü Tat Simpozyumu ise temel olarak Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nın bir aktivitesidir ve son zamanlarda Ankara içindeki diğer üniversitelerin dermatoloji anabilim dallarının katkılarıyla yine Ankara'da yapılmaktadır. Lütfü Tat Simpozyumu'nun başlangıçta da herhangi bir dernek ile ilişkisi bulunmamaktaydı.

1968-2009 yılları arası incelenirse İstanbul'da yalnızca iki kongre yapıldığı görülür. Bu nedenlerle Türkiye'deki dermatologların üçte birinin yaşadığı İstanbul'da üçüncü bir mezuniyet sonrası eğitim toplantısının çok gerekli olduğunu gördük ve 1991 yılında ilk "Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumu"nu büyük zorluklarla gerçekleştirdik. 2005 yılında da, simpozyumun gerçekleşmesinden kısa bir önce vefat eden hocamız merhum Prof. Dr. Faruk Nemlioğlu'nun adını simpozyumumuza vermeyi kararlaştırdık. Bu arada Türk dermatolojisine Diyarbakır'dan büyük katkıda bulunan Dr. Cihat Çam'dan da bahsetmek istiyorum. 1955-1959 yılları arasında Güneydoğu Anadolu'da başlayarak tüm yurttaki epidemiy yapan, deri bulguları yanında, sindirim ve solunum sistemini de tutan hastalık, halk arasında "pembe yara" ve "kara yara" olarak isimlendirilmişti. Cihat Çam hastalığı henüz kesin olarak sınıflayamadığı dönemlerdeki yazılarında "zehirli meme hastalığı", heksaklorobenzen alımına bağlı "toksik-akrodermatitis infantum" olarak söz etmişti. Bu yıllar arasında önce Dr. Cihat Çam; başta Diyarbakır olmak üzere, Urfa, Mardin, Siirt, Muş, Elazığ'dan 600 olgu bildirmiş, bunu diğer olgular izlemiştir. Toplam hasta sayısının hemen 2500-3000 arasında olduğu tahmin edilmiştir.

Bu yıllarda Dr. Cihat am bir anket hazırlamış, bu anket sonucuna göre halkın 1950'den beri Ziraat Bakanlığı tarafından dağıtılan ilaçlı tohumluk buğdayları yedikleri anlaşılmıştır. Sonuç olarak da etyolojik faktör olarak heksaklorobenzen suçlanmıştır. Daha sonra bu toksik porfiri tipi Doğramacı tarafından porfirya tursika olarak isimlendirilmif ve bu isimle Dünya literatürüne geçmiştir.

Değerli arkadaşlarım, sevgili dostlarım. Sizler, bilimsel program olarak da, sosyal program olarak da en iyisine layıksınız. Sizlerden aldığımız gle bundan sonra da, Dermatoloji Akademisi Derneğinin de katkılarıyla, elimizden geleni yapmaya devam edeceğiz. Birkaç ay içerisinde, her simpozyumumuzda olduğu gibi, bu simpozyuma ait kitabın da elinize geçmiş olacağını müjdelemek istiyorum. İyi bir simpozyum geçirmeniz dileği ile saygılar sunarım.

Prof. Dr. Yalçın Tüzün

**8. Prof. Dr. Faruk Nemlioğlu Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumu Başkanı,
İ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı ve
Dermatoloji Akademisi Derneği Başkanı**

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI ADINA**

Sayın Hocalarım, Değerli Meslektaşlarım;

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı ve Dermatoloji Akademisi Derneği tarafından ortaklaşa düzenlenen Prof. Dr. Faruk Nemlioğlu 8. Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumuna ve Diyarbakır'a hoş geldiniz.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı 4 öğretim üyesi, 8 araştırma görevlisi, 3 polikliniği ve 23 yataklı kliniği ile hizmet vermektedir. Kuruluşundan günümüze kadar 40 uzman yetiştirmiştir. Bu uzmanlarımızdan Prof. Dr. Hüseyin Endoğru, Prof. Dr. İnci Mevlitoğlu, Prof. Dr. Neslihan Şendur, Prof. Dr. Mustafa Arıca, Prof. Dr. Mehmet Harman, Prof. Dr. Sema Aytekin ve Prof. Dr. Sedat Akdeniz çeşitli üniversitelerde öğretim üyesi olarak görev yapmaktadır.

Anabilim dalımızın kuruluşunda ve gelişmesinde büyük katkıları olan Prof. Dr. Atıf Taşpınar ve Prof. Dr. Mehmet Derici hocalarımızı saygı ve rahmetle anıyoruz.

Ülkemizin dört bir yanından gelerek bizi onurlandırdınız. Katılımınız ve bilimsel katkınız için şimdiden teşekkür ederiz.

Bilimsel ve sosyal açıdan başarılı bir simpozyum olması dileğiyle hepimizi saygıyla selamlıyorum.

Prof. Dr. Mehmet Harman
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı

DERMATOLOJİ AKADEMİSİ DERNEĞİ ADINA

Dermatoloji Akademisi Derneği 21.07.06 tarihinde akademik düzeyde eğitim, öğretim ve araştırmaları sağlamak ve bu konuda çalışmalar yapan kişi ve dernekleri desteklemek amacıyla kurulmuştur. Prof. Dr. Yalçın Tüzün başkanlığında faaliyetlerini halen sürdürmektedir. Dernek aktiviteleri arasında;

- “Prof. Dr. Faruk Nemlioğlu Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumu”
- “Dermatose” dergisi
- “Journal of the Turkish Academy of Dermatology” dergisi yer almaktadır.

Prof. Dr. Faruk Nemlioğlu Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumu” 2007 yılından itibaren Dermatoloji Akademisi Derneği desteği ile düzenlenmektedir. Prof. Dr. Faruk Nemlioğlu Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumu” 2009 yılında ise Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nın da katkılarıyla Diyarbakır'da düzenlenmektedir.

2002 yılından beri yayınlanmakta olan “Dermatose” dergisi 2007 yılından itibaren Dermatoloji Akademisi Derneğinin bünyesinde yayınlanmaktadır. Üç aylık periyotlar halinde yayınlanan dergide özgün araştırmalar, olgu sunumları ve derlemeler yer almaktadır.

“Journal of the Turkish Academy of Dermatology” dergisi Dermatoloji Akademisi Derneği'nin üç aylık periyotlar halinde yayınlanan online dergisidir. Dili İngilizcedir. Farklı ülkelerden birçok dermatoloğun makale gönderiminde bulunduğu dergi 2007 yılından beri faaliyet göstermektedir.

1-4 Ekim 2009 tarihleri arasında Kıbrıs'ta düzenlenecek olan “Cinsel İlişki ile Bulaşan Hastalıklar Simpozyumu” derneğimiz tarafından desteklenmektedir. Bu simpozyum Kadın Hastalıkları ve Doğum, Üroloji ve Mikrobiyoloji Anabilim dalları ile ortaklaşa yapılmaktadır. Bu simpozyumla amacımız günümüzün önemli sağlık sorunlarından olan cinsel yolla bulaşan hastalıklar konusuna hekimlerimizin dikkatini çekmek ve farklı disiplinler arası uyumun sanıldığı kadar zor olmadığını göstermektir.

Sonuç olarak;
Dermatoloji Akademisi Derneği her geçen gün aralarına yenileri eklenen bilimsel faaliyetleri ile Dermatolojinin gelişimine hizmet etmeyi daima sürdürecektir.

Saygılarımla
Prof. Dr. Server SERDAROĞLU
Dermatoloji Akademisi Derneği
Yönetim Kurulu Üyesi

İÇİNDEKİLER

<i>Laysmanyazis Kutisin Epidemiyolojisi.</i> Mehmet Salih GÜREL	17
<i>Laysmanyazis Kutiste Tanı Yöntemleri ve Pratiği.</i> Sedat AKDENİZ	27
<i>Laysmanyazis Kutis Olguları ve Tedavi.</i> Mehmet HARMAN	32
<i>Tırnağın Mantar Hastalıkları.</i> Başak KANDI	36
<i>Tırnak Psoriasis.</i> Neslihan ŞENDUR	41
<i>Liken Planus Tırnağı.</i> Ayşe BOYVAT	57
<i>Ekzema Tırnağı.</i> Rebiay KIRAN	63
<i>Ürtiker Tedavisi.</i> Oktay TAŞKAPAN	68
<i>Atopik Dermatit.</i> Ali Haydar PARLAK	76
<i>Meslek Ekzemaları.</i> M. Turhan ŞAHİN	86
<i>Ekzematöz İlaç Reaksiyonları.</i> Murat BORLU	97
<i>Çocuk İstismarı Düşündüren Dermatolojik Bulgular.</i> Sema AYTEKİN	101
<i>Çocuk İstismarı Olgularına Hastane Temelli Multidisipliner Ekip Yaklaşımı.</i> Figen ŞAHİN	113
<i>Çocuk İstismarı Adli Tıp Açısından Yaklaşım.</i> Ali Rıza TÜMER	116
<i>İstismara Uğrayan Çocuğun Korunması ve Sosyal Hizmet Yaklaşımı.</i> Veli DUYAN	119
<i>Malign Melanomda Tedavi.</i> Güliz İKİZOĞLU	122
<i>Melanositik Lezyonlara Cerrahi Yaklaşım.</i> Metin ÖZPOYRAZ	136
<i>Eritema Diskromikum Perstans.</i> Mehmet Ali GÜRER	142
<i>Psoriasis ve Psikiyatri.</i> Nilsel İLTER	147
<i>Ürtiker ve Psikiyatri.</i> Ahmet METİN	152
<i>Alopesi Areata ve Psikiyatri.</i> Ülker GÜL	181
<i>Rekürren Aftöz Stomatit.</i> Necmettin AKDENİZ	190
<i>Yaşlılarda Ayak Mantarı.</i> İdil ÜNAL	202
<i>Vitiligo.</i> Serhat İNALÖZ	210
<i>Deri Lenfomaları.</i> Oya OĞUZ	214
<i>Akne.</i> Yelda KARINCAOĞLU	219
<i>Çocuklarda Viral Hastalıklar.</i> Özer ARICAN	225
<i>Hormonal Tedavi.</i> Emel ERKEK ÖZTÜRK	240
<i>Palmo- planter Dermatozlar.</i> Emel GÜNGÖR	245

İÇİNDEKİLER

<i>Siklosporin. Kıymet BAZ</i>	251
<i>Adalimumab. Serap ÖZTÜRKCAN</i>	258
<i>Etanersept. Nilgün ŞENTÜRK</i>	267
<i>İnfliksımab. Nilgün SOLAK TEKİN</i>	273
<i>Deri Tüberkülozları. Cengizhan ERDEM</i>	285
<i>Sifiliz. Yalçın TÜZÜN</i>	291
<i>Lepra. Nihal KUNDAKÇI</i>	304
<i>Yumuşak Şankr. Server SERDAROĞLU</i>	313

YAZARLAR

Doç. Dr. Mehmet Salih GÜREL

İstanbul Eğitim Hastanesi Dermatoloji ABD – İstanbul

Prof. Dr. Sedat AKDENİZ

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD – Diyarbakır

Prof. Dr. Mehmet HARMAN

Dicle Üniversitesi Dermatoloji ABD – Diyarbakır

Doç. Dr. Başak KANDİ

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD – Elazığ

Prof. Dr. Neslihan ŞENDUR

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD – Aydın

Prof. Dr. Ayşe BOYVAT

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD – Ankara

Prof. Dr. Rebiay KIRAN

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD - Kocaeli

Prof. Dr. Oktay TAŞKAPAN

Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Dermatoloji ABD – İstanbul

Doç. Dr. Ali Haydar PARLAK

İzzet Baysal Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD - Bolu

Doç. Dr. M. Turhan ŞAHİN

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD – Manisa

Doç. Dr. Murat BORLU

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD – Kayseri

Prof. Dr. Sema AYTEKİN

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD – Diyarbakır

Doç. Dr. Figen ŞAHİN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD – Ankara

YAZARLAR (Devamı)

Doç. Dr Ali Rıza TÜMER

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp ABD - Ankara

Prof. Dr. Veli DUYAN

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sosyal Hizmet ABD - Ankara

Prof. Dr. Güliz İKİZOĞLU

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD - Mersin

Prof. Dr. Metin ÖZPOYRAZ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD - Adana

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜRER

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD - Ankara

Prof. Dr. Nilşel İLTER

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD - Ankara

Prof. Dr. Ahmet METİN

Atatürk Araştırma ve Eğitim Hastanesi Ankara

Doç. Dr. Ülker GÜL

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği - Ankara

Doç. Dr. Necmettin AKDENİZ

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD - Van

Prof. Dr. İdil ÜNAL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD - İzmir

Doç. Dr. Serhat İNALÖZ

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD - Gaziantep

Prof. Dr. Oya OĞUZ

Serbest Dermatolog - İstanbul

Doç. Dr Yelda KARINCAOĞLU

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD - Malatya

YAZARLAR (Devamı)

Doç. Dr. Özer ARICAN

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD - Edirne

Doç. Dr. Emel ERKEK ÖZTÜRK

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD - İstanbul

Doç. Dr. Emel GÜNGÖR

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği - Ankara

Doç. Dr. Kıymet BAZ

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD - Mersin

Prof. Dr. Serap ÖZTÜRKCAN

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD - Manisa

Doç. Dr. Nilgün ŞENTÜRK

Öndokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD - İzmir

Doç. Dr. Nilgün SOLAK TEKİN

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD - Zonguldak

LEISHMANİASIS KUTİS EPİDEMİYOLOJİSİ

Mehmet Salih Gürel

Kutanöz leishmaniasis (KL), deride uzun süre iyileşmeyen nodülo-ülseratif yaralarla seyreden, en sonunda atrofik sikatris ve şekil bozuklukları bırakarak iyileşen leishmania türü parazitlerin oluşturduğu bir hastalık tablosudur. Hastalık yüzyıllardır ülkemizde tanınmakta olup Urfa Çıbanı, Antep Çıbanı, yıl çıbanı, Halep Çıbanı, Şark Çıbanı, güzellik yarası gibi değişik adlarla adlandırılmaktadır.¹⁻³

Ülkemizde vektör ve parazit özellikleri

KL, dişi flebotomların infekte insan veya hayvandan aldıkları paraziti barsaklarında çoğaltıp tekrar kan emme sırasında diğer insanlara bulaştırmasıyla meydana gelir. Ülkemizde bulaş androponotik olarak da adlandırılan infekte insan-vektör-insan döngüsü şeklinde olmaktadır. Vektör erişkin dişi flebotomlar ilkbaharın son dönemleri ve yaz başlangıcında gelişir. Eğer iklim ve hava sıcaklığı uygun olursa yaşam siklusu bir sezonda 2-3 defa gerçekleşebilir. Endemik bölgelerde flebotomların aktif olduğu Nisan-Eylül ayları arasında bulaşın olduğu, çoğunlukla da sıcak geçen Haziran-Ağustos arasında gerçekleştiği bildirilmektedir. İnkübasyon dönemine bağlı olarak da lezyonlar daha çok Ekim'den Şubat ayına kadar olan dönemde ortaya çıkmaktadır. Çukurova bölgesinde ise daha erken dönemde KL lezyonları ortaya çıkmakta, bu da bulaşın daha erken dönemde olması veya daha kısa inkübasyon süresini düşündürmektedir.^{1,4-6} Küresel ısınmanın vektörün yaşama alanlarını genişleteceği ve dolayısıyla hastalığın daha kuzey bölgelere doğru yayılabileceği tahmin edilmektedir.⁷ Şanlıurfa'da 16 flebotom türü saptanmış, en sık *Phlebotomus papatasi*, *Phlebotomus sergenti* ve *Phlebotomus perfiliewi*'ye rastlanmış ve mayıs-ekim ayları arasındaki sıcak dönemde en fazla sayıya ulaşıldığı ve soğuk kış aylarında aktif olmadıkları gözlenmiştir.^{4,8-10} Hatay bölgesinde de benzer şekilde *P. sergenti* ve *P. papatasi* ana vektör olarak bildirilmektedir.¹¹

Ülkemizde KL etkeni leishmania türlerini ortaya koyacak geniş çaplı çalışmalar yapılamamış olmasına rağmen Çukurova ve Şanlıurfa'da etkenin izoenzim veya PCR yöntemleriyle *L.tropica* olduğu gösterilmiştir. Ancak *L.major* ve *L.infantum*'un da KL etkeni olabileceği gösterilmiştir. Çukurova bölgesinde sığır ve insanlardan kan emerek beslenen ¹³ *Phlebotomus tobbi*'nin *L.infantum* ile enfekte oldukları saptanmış ve bölgede yaşayan bir kişinin KL lezyonundan da *L.infantum* elde edilmiştir. Flebotomlardan ve KL lezyonundan elde edilen türlerin benzer oldukları ancak visseral leishmaniasise neden olan türden oldukça farklı olduğu bildirilmiştir.^{1,12-16}

Kutanöz Leishmaniasis Kliniği

KL oluşumunu ve iyileşme sürecini konak, parazit ve vektörün özellikleri belirler. Hem konağın yaşam ve davranış biçimleri, hem de vektörün üreme ve yaşam özellikleri KL epidemiyolojisinde önemlidir.⁷

KL yüz ve ekstremiteler gibi giysiyle örtülmeyen alanlarda, başlangıç lezyonu eritemli bir papül olarak başlar ve yavaşça ağrısız ve yumuşak bir nodüle dönüşür. Nodüller genellikle volkan tarzında ülserleşirler. Papül veya nodüller bazen ülserleşmeden de iyileşebilirler. KL tedavi edilmese bile 1-1,5 yıl içinde sosyal, estetik ve psişik problemlere neden olan bölgesel bir stigma, sikatris dokusu ile iyileşir. Dokudaki inflamasyona ve ülserin derinliğine bağlı olarak sikatris dokusu çok ufak ve belirsiz olabileceği gibi; oldukça geniş ve belirgin de olabilir.

KL lezyonları 2 yıl içinde tedavi ile ya da spontan olarak iyileşmemesi durumunda kronik KL (KKL) olarak adlandırılır. KKL lezyonları daha çok ağrısız, iyileşmeyen ülseratif bir nodül veya infiltrate, diffüz geniş bir plak şeklinde yüzde ve el sırtlarında görülür.

Rezidiv KL (RKL) tamamen yada kısmen iyileşmiş bir KL sikatris dokusunun periferinde yeni eritemli kırmızı-sarımsı papüllerin ortaya çıkması ve bunların bir araya gelip birleşmesi ile kendini gösterir. KL lezyonu tamamen iyileştikten 1-2 yıl sonra bile papüller ortaya çıkabilir.

Leishmania parazitinin farklı türlerinin neden olduğu KL lezyonlarının klinik görünümüne bakılarak etken tahmin edilmeye çalışılmış, *L.major*'un "ıslak", *L.tropica*'nın "kuru" tip KL lezyonlarına neden olduğu varsayılmıştır. Günümüzde etken artık klinik görünümünden çok biokimyasal izoenzim veya moleküler PCR yöntemleriyle ortaya konmaktadır.⁷

Tedavisiz spontan olarak da iyileşebilen hastalık atrofik sikatris, şekil bozukluğu ömür boyu stigma bırakarak iyileşir. KL mortalite ve fiziksel morbiditeye yol açmadığından endeminin yaşandığı ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak görülmemiştir. Ancak aktif KL lezyonu olanlar kadar KL sikatrisi olanlarda da depresyon, anksiyete ve yaşam kalitesinde azalma saptanmıştır. Bu nedenle KL iyileşse bile sürekli bir sosyal ve ruhsal morbidite nedeni olmaktadır.¹⁷

Kutanöz Leishmaniasis Epidemiyolojisi

Kutanöz leishmaniasis (KL) 2008 yılı WHO verilerine göre 82 ülkede görülmekte ve yılda 1500000 yeni olgu ortaya çıkmaktadır. Dünyadaki olguların %90'ından fazlası Afganistan, Sudan, İran, Irak, Suriye, Suudi Arabistan, Cezayir, Peru, Kolombiya, Bolivya ve Brezilya'da görülmektedir. Komşumuz Suriye'de 2003 ve 2004 yıllarında toplam 25.000/yıl, sadece Halep şehrinde 10.000 üzerinde yeni olgu bildirimini yapmıştır.¹⁸

Ülkemizde 1950 öncesi Güneydoğu Anadolu bölgesi başta olmak üzere yaygın şekilde görülmekteyken, 1950 sonrası sıtma savaşında yoğun DDT kullanılmasıyla infekte rezervuarların azalmış olması, vektör yoğunluğunun eski düzeyine ulaşamaması gibi nedenlerle hastalık Güneydoğu Anadolu'ya sınırlı kalmış ve diğer bölgelerde de sporadik bir görünüm almıştır. Ancak 1980 sonrası Şanlıurfa ve ardından 1985 sonrası Çukurova bölgesinden yeni KL olgu sayılarında büyük artışlar görülmüştür.^{2,19}

1989-2008 yılları arasında ülkemizde toplam 44883 yeni olgu saptanmış, bu olguların %96'sı Şanlıurfa, Adana, Osmaniye, Hatay, Diyarbakır, Mersin illerinden bildirilmiştir. Son 20 yıldaki toplam olguların %50'si Şanlıurfa'dan bildirilmekle birlikte; son yıllarda bu oranın giderek azaldığı ve diğer bölgelerin oranlarının arttığı görülmektedir. Son yıllarda Şanlıurfa, Osmaniye, Adana, Diyarbakır, Mersin, Kahramanmaraş'ta olgu sayısı önceki yıllara göre azalma eğilimi göstermekteyken; Aydın, Antalya, Hatay illerinde olgu sayısında artış eğilimi gözlenmektedir.²⁰ [Tablo II]

1989 ve 2008 yılları arasındaki KL istatistikleri incelendiğinde ülkemizde yeni olgu sayılarının 1994 ve 2004 yılı olmak üzere iki dönemde zirve yaptığı görülmektedir. 1983 yılında Şanlıurfa'da 1700 yeni olgu sayısı ile dikkatleri üzerine çeken KL, 1994 yılına kadar oldukça yavaş ama düzenli şekilde artışını sürdürmüştü ve 1994 yılında 5700 yeni olgu sayısı ile zirve yapmıştır. 1996 yılından itibaren vektör mücadelesi, Sağlık Bakanlığı'nın 25.06.1996/6078 sayılı Şark Çıbanı Mücadele programının yürürlüğe girmesi ve merkezi tanı-tedavi yapılmasıyla olgu sayısı azalmaya başlamış ve 1999-2000 yıllarında yaklaşık 1000 yeni olgu düzeyine inmiştir.^{1,19-21} Ancak 2001 yılında KL'nin son yirmi yılın en düşük düzeyine inmesi yanında ekonomik krizle birlikte sağlık politikalarındaki önceliğini kaybetmesi sağlık gündeminden düşmesine yol açmıştır. Ayrıca ilacın sağlanmadığı güçlükler, hastaların tedavisiz kalması gibi nedenlerle de 2002 yılında tekrar KL olgu sayıları artmaya başlamış ve 2004 yılında 4187 olgu sayısı ile ikinci zirve yaşanmıştır. Artışın yaşandığı bu dönemde ilacın temin edilmesi ve ücretsiz tedavinin sağlanması, Sağlık Bakanlığı'nın 2003/126 sayılı genelgesiyle şark çıbanı tanı ve tedavi kılavuzunu yayınlaması ve sektörler arası işbirliğinin sağlanmasıyla tekrar azalma eğilimine girilmiştir. Alınan önlemlerle olgu sayısı 2007 yılında toplam 1500'e, 2008 yılındaysa 1130 sayısına kadar gerilemiştir.^{20,22} [Tablo II]

Sağlık Bakanlığı verilerine göre son 20 yılda ülkemizde görülen KL olgularının %50'si Şanlıurfa kaynaklı olup daha çok alt yapının yetersiz olduğu, hayvan barınaklarının bulunduğu il merkezinin güney ve batı kesimlerinde görülmektedir. Ayrıca Bozova, Suruç ve Harran ovasının doğu kesimlerinden de KL bildirilmektedir. KL olgularının da yaklaşık %65'i ilk ve orta öğretim dönemindeki çocuklarda ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle Şanlıurfa merkezinde hastalığın endemik olarak görüldüğü bölgelerdeki ilköğretim okullarında 2006 ve 2008 yıllarında olmak üzere geniş çaplı iki aktif tarama gerçekleştirildi. 2006 yılında toplam 472 sınıfta 25971 öğrenci tarandı. Öğrencilerin %4.7'sinde sikatris ve 62 [%0.23] yeni olgu saptandı. 2008 yılında ise toplam 672 sınıfta 29007 öğrenci tarandı. Öğrencilerin %2.7'sinde sikatris ve 45'inde (%0.15) yeni lezyon belirlendi. Bu bulgular Şanlıurfa'dan bildirilen yeni olgu sayısının azalma eğilimi ile uyumluydu.^{1,23} (Tablo III)

Çukurova Üniversitesi Tropikal Hastalıklar Merkezi ve Tıp Fakültesi Dermatoloji AD. tarafından Adana ve Çukurova bölgesinden 1987 ve 1997 yılları arasında 3074, 1998 ve 2002 yılları arasında ise 1030 olmak üzere toplam 4104 olgu bildirilmiş ve en yüksek sayıya 1991 ve 1992 yılları arasında ulaşılmıştır. Her iki dönemde de olguların yaklaşık %25'i 0-9 yaşlarındayken, 10-19 yaşları arasındaki olgular 1987 ve 1997 yıllarında tüm olguların %41'i iken, 1998 ve 2002 yılları arasındaysa %33 olarak saptanmıştır. Sağlık Bakanlığı istatistiklerine göre Adana'dan 1988-2008 yılları arasında yaklaşık 6000 olgu bildirim olmuştur. Ancak mevsimlik tarım işçileri ve sürekli göç nedeniyle gerçek olgu sayısının bildirilenden daha fazla olması mümkündür. Çukurova bölgesinde ekim ve aralık ayları arasındaki dönemde KL sıklığı artmaktadır. Hastaların büyük çoğunluğu (%67) Yüreğir, Seyhan ve Karaisalı bölgesindedir. Hastaların %65'i Osmaniye, Kozan, Kadirli, İmamoğlu gibi iyi bilinen KL endemik bölgelerine gittiklerini ifade etmişlerdir. Son dönemde Adana'nın kuzey bölgelerinden daha önce endemik alanlara seyahat etmeyen KL olgu bildirimleri olmuştur. Bu durum bölgede yeni endemik sahaların oluştuğunu düşündürmektedir. Karaisalı bölgesinde 1997 yılında Çatalan Barajı yapımı bittikten sonra KL olguları görülmeye başlamış ve sayı üç misline çıkmıştır. Adana sınırları içindeyken 1996 yılında il olan Osmaniye'den, 1997-2008 yılları arasında toplam 5384 KL olgu bildirim yapılmıştır. En sık görülen bölgeler Düziçi ve Kadirli ilçeleridir.^{5,6,20}

Hatay ilinde olgular daha çok kırsal bölgede yaşayan kişilerde görülmektedir. Hastaların %70'den fazlası 20 yaş altında olup genellikle de soliter lezyonlar şeklinde gözlenmektedir.²⁴ Hatay ilinden 1983 yılında 14 olgu bildirilmiş ve 25 yıldır sürekli yeni olgu bildirim devam etmektedir. 2006 yılından itibaren yeni olgu sayısında azalma eğilimi gözlenmektedir.^{19,20,24,25}

Diyarbakır ilinde 2002'ye kadar KL olgu bildirim bulunmamaktadır. 2002-2008 yılları arasında ise 2235 olgu bildirilmiştir. Bu durum ülkemizde de bildirim zorunlu olmasına ve tedavinin ücretsiz yapılmasına karşın KL sürveyansında önemli eksiklikler

bulduğunu göstermektedir.^{20,25-29} Diyarbakır'dan bildirilen KL olgularının %50'den fazlası 15 yaş altında ve olguların %90,6'sı Dicle ve Hani ilçelerinden ve bu ilçelerin kırsal alanından saptanmıştır. Bu ilçeler, aralarındaki sınırda Dicle baraj gölünün olduğu komşu ilçelerdir. Her iki ilçe de, sıtma olgularının sık görülmemesi nedeniyle son üç yıla kadar sıtma vektörüne yönelik ilaçlama çalışması yapılmayan yerlerdir. Son iki yılda olgu tespit edilen Kulp ilçesi de sıtmanın endemik olmadığı bir bölgedir.²⁹ Diyarbakır'ın kuzeydoğusundaki köylerden bildirilen olguların incelenmesiyle bu olguların endemik bölgelere gitmedikleri, tüm olguların 3 yıllık dönem içinde ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu köylerde hastalığın ortaya çıkışı ile köylerde sulu tarıma geçilmesinin aynı döneme gelmesine dikkat çekilmiştir.²⁶ Son beş yılda sürekli olarak şark çibani olgularının saptanmış olması ve olgu sıklığının Türkiye ortalamasından yüksek olması, şark çibanının Diyarbakır için önemli bir halk sağlığı problemi olduğunu ortaya koymaktadır.²⁹

Son 20 yılda yaklaşık 1366 olgunun bildirildiği İçel'de olgu sayısı özellikle 2005 yılından sonra artış eğilimine girmiştir. Anamur ve Mut en fazla olgunun görüldüğü ilçelerdir.^{30,31}

Aydın ilinde 1996 yılından başlayarak yaklaşık 300 olgu bildirilmiştir. Son yıllarda olgu sayılarında tedricen bir artış gözlenmektedir. Bir çalışmada Aydın ilinden bildirilen 23 olgunun ayrıntılı muayenesinde sürekli yaşadıkları bölgeden ayrılmadıkları, endemik herhangi bir bölgeye seyahat etmedikleri bildirilmiştir. Aydın'daki KL olgularının yakından izlenmesiyle ülkemizdeki KL bulaşı ve yayılması hakkında güncel ve önemli bilgiler sağlanabilir.^{32,33}

Antalya ilinden 20 yıldır sürekli az sayılarda olgu bildirim yapılmaktayken son 3 yılda sayıca bir artış gözlenmektedir. Özellikle Gazipaşa ve Alanya ilçelerinden bildirilen KL olgularının %70'inin 20 yaş altında olduğu saptanmıştır. Antalya bölgesinde kışın kuvvetli yağışlarla geçmesi, yaz mevsiminin ise uzun sürmesi flebotomların yaşayabilmesi ve leishmania vektörü olabilmesi için ortam hazırlamaktadır.³⁴

Tokat ilinde 1997-2001 yılları arasında Sağlık Bakanlığı'na toplam 14 olgu bildirilmesine rağmen Tokat ili Reşadiye ilçesinin bir köyünde 20 kişinin lezyonlarından alınan örneklerin Giemsa ile boyanmasıyla yarısında amastigotlar görülmüştür.³⁵

Endemik bölgeden nonendemik bölgeye göçlerle gelen infekte kişiler uygun vektör ve çevre-iklim şartları varsa hastalığı o bölgeye taşıyabilirler. Aynı zamanda da infekte olmayan kişiler endemik bölgeye geldiklerinde bölgenin yerleşik insanlarından daha fazla enfeksiyon riskine sahip olurlar.⁷ Aydın ve Alanya gibi daha önce KL görülmemeyen bölgelerde enfeksiyon odakları oluşmuştur. Bu bölgelerin daha yakından izlenmesi gerekmektedir.

Kutanöz leishmaniasis bildirim sistemi

KL, belirli bölgelerde yoğunlaşmakla birlikte hastalığın kuluçka süresinin uzun

olması ve lezyonların yavaş bir seyir göstermesi hastalığın endemik olduğu bölgeler dışında da görülmesine ve tanı konulmasına neden olmaktadır. Ülkemizde 81 ilin 54'ünde KL bildirim yapılırken 27'sinde hiç bildirim yapılmamıştır. 2003 yılına kadar hiç bildirim yapılmayan İstanbul'dan sadece 24 olgu bildirilmiş olması ülkemizin en büyük ve en fazla göç alan ili için gerçekçi olmaktan uzaktır. Sağlık Bakanlığı istatistiklerine göre son 15 yılda Ankara'dan toplam 21, İzmir'den toplam 11 olgu bildirilmiş olması da tedavi amaçlı ziyaret alan yoğun nüfuslu Ankara ve İzmir için de gerçekçi değildir.^{20,36} Diyarbakır ilinde 2002'ye kadar Sağlık Bakanlığı'na KL bildiriminin bulunmaması ilginçtir.²⁶

Çok sayıda KL olgusunun görüldüğü endemik bölgelerde tanı merkezlerinin iyi çalışmaması, hastaların tanı ve tedavisinde süreklilik sağlanamaması veya bazı dönemlerde yaşandığı gibi tedavide kullanılan ilacın temininde aksaklık olması da hastaların kayıt dışında kalmasına neden olmaktadır.³⁷

Bildirimi zorlu hastalıklardan olan KL, yeni bildirim sisteminde grup A hastalıklar içerisinde yer almaktadır. Buna göre KL, birinci basamaktan itibaren sağlık sisteminde yer alan tüm kurumlarca bir yandan tanı konulup tedaviye başlanması, diğer yandan hastaya ait bilgilerin ve hastanın yaşadığı yerin sağlık sorumlularına (İl Sağlık Müdürlüğü ve İlçe Grup Başkanlıkları) en kısa sürede iletilmesi gereken hastalıklar arasında yer almaktadır.³⁴

Kutanöz leishmaniasis risk faktörleri ve mücadele

KL epidemiyolojisinde sosyoekonomik, politik ve çevresel faktörler belirleyici rol oynar. Ülkemizdeki ulaşımın kolaylaşmasıyla gerek çalışmak gerekse de gezi amaçlı yolculukların artması, çeşitli nedenlerle kırsaldan kentlere göçlerin artışı ile buna paralel olarak yetersiz altyapı ve sağlıksız koşullarda barınma zorunluluğu, kentlerin köyleşmesi gibi faktörler yıllardır Güneydoğu Anadolu'da sınırlı yerleşim gösteren hastalığın yayılımındaki en önemli belirleyicilerdir. Göç edenler kırsaldaki yaşam tarzlarını, üretim biçimlerini ve alışkanlıklarını aynen göç ettikleri kentlerde de sürdürmeye çalışmaktadır.

Altyapısız çarpık kentleşme leishmaniasis için major global risk faktörü olup, hastalığın özellikle antroponotik odaklardaki sürekliliğine katkıda bulunur.²⁷ Kentlerin periferinde hızlı ve plansız oluşan bu yerleşim yerlerinde su, kanalizasyon gibi alt yapı eksiklikleri sağlıksız bir yaşam ortamı oluşturmaktadır. Özellikle Şanlıurfa gibi KL sürekliliği görülen bölgelerde kentsel altyapı eksikliklerinin yanında evlerle iç içe ahırların varlığı, ahırlarda biriktirilen organik maddeler ve yakıt olarak kullanılan tezek yığınları görülmektedir. Şanlıurfa'da şehrin altyapısı daha iyi ve apartmanlardan oluşan bölgelerinde KL hemen hiç görülmezken, yakın bölgedeki alt yapı yetersizlikleri olan gecekonduların ve hayvan barınaklarının bulunduğu kesimlerinde yoğun olarak KL görülmektedir.¹

Antroponotik KL'de özellikle ana kaynak hastaların tedavi edilmemesinin yanı sıra, vektörün yani hastalığı taşıyan tatarcıkların kullanılan insektisidlere direnç kazanması veya kalıcı insektisid uygulamasının etkin ve yeterli yapılamaması da hastalığın yaygınlaşmasında önemli rol oynamaktadır. Endemik alanlarda insektisid kullanılarak vektör mücadelesi ile flebotom yoğunluğu azaltıldığında ardından KL olgu sayısında da azalma görülmektedir. Ancak sadece insektisid vektör mücadelesinde yeterli olmamaktadır. Flebotomların yuvalandığı ahırların, mağaraların, bakımsız evlerin ve tezek-organik artık yığınlarının ortadan kaldırılmasıyla tam bir vektör mücadelesi sağlanabilir.³⁸ Ancak bu duruma da bazen ekonomik nedenlerle bazen de yerel yönetimlerin çözüme isteksiz olması nedeniyle göz yumulmaktadır. Sonuçta infekte insanlar, flebotomlar ve hastalığa karşı korunmasız insanlar ile enfeksiyon siklusu sürmektedir.

KL mücadelesi kapsamında insektisid uygulanması, hayvan barınaklarının yerleşim alanlarından tamamen kaldırılması, ev ve yaşam koşullarının düzeltilmesi, cibinlik kullanımı ve sektörler arası işbirliği yapılmalıdır.

Aktif süreyans, saha taraması ile aktif lezyonu olan hastaların saptanması hem erken tanı hem de tedaviyi mümkün kılar. KL olgularının tedavisiyle androponotik geçiş kırılabilir ve enfeksiyon hızı azaltılabilir. Ayrıca saha çalışmaları topluma hastalığın nedenleri ve tedavi yolları ile ilgili bilgi vermenin yanında hastalığın, hekimler ve sağlık kurumları tarafından ihmal edilmediğini gösterir.

Sonuçta KL, sağlıklı bir çevrede barınamayan ve enfeksiyon döngüsünü sürdüremeyen bir hastalıktır. KL mücadelesi demek aynı zamanda sağlıklı çevre, sağlıklı nesiller, gülen yüzler demektir.

KAYNAKLAR:

1. Gurel MS, Ulukanligil M , Ozbilge H. Cutaneous leishmaniasis in Sanliurfa: epidemiologic and clinical features of the last four years (1997-2000). *Int J Dermatol* 2002;41:32-37.
2. Uzun S, Durdu M , Memisoglu HR. Türkiye'de kutanöz leishmaniasisin dünü, bugünü. *Turkiye Klinikleri Tıp Etiği-Hukuku-Tarihi Dergisi* 2002;10:133-138.
3. Oumeish OY. Cutaneous leishmaniasis: a historical perspective. *Clin Dermatol* 1999;17:249-254.
4. Alptekin D, Kasap M, Luleyap U, Kasap H, Aksoy S , Wilson ML. Sandflies (Diptera: Psychodidae) associated with epidemic cutaneous leishmaniasis in Sanliurfa, Turkey. *J Med Entomol* 1999;36:277-281.
5. Uzun S, Ustular C, Yucel A, Acar MA, Ozpoyraz M , Memisoglu HR. Cutaneous Leishmaniasis: evaluation of 3,074 cases in the Cukurova region of Turkey. *Br J Dermatol* 1999;140:347-350.
6. Uzun S, Durdu M, Culha G, Allahverdiyev AM , Memisoglu HR. Clinical features, epidemiology, and efficacy and safety of intralesional antimony treatment of cutaneous leishmaniasis: recent experience in Turkey. *J Parasitol* 2004;90:853-859.
7. Klaus SN, Frankenburg S , Ingber A. Epidemiology of cutaneous leishmaniasis. *Clin Dermatol* 1999;17:257-260.

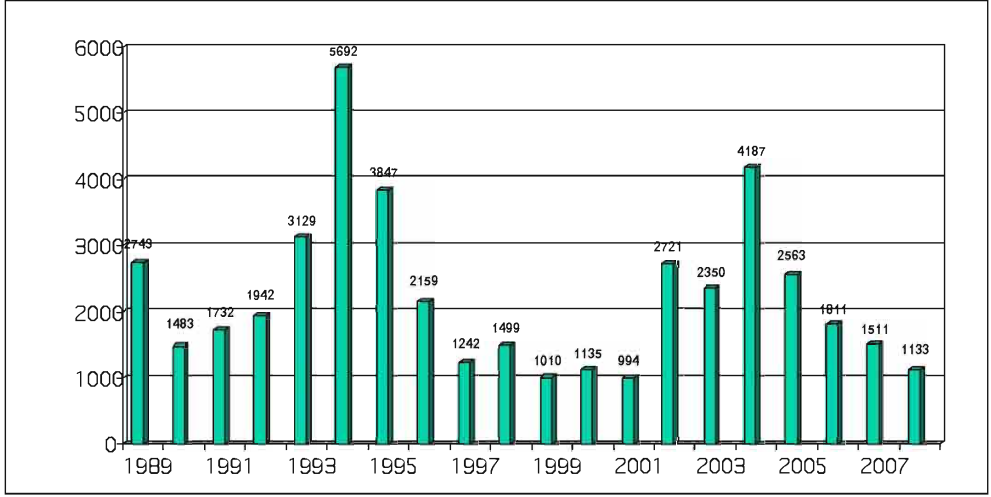
8. Toprak S , Ozer N. Sand fly species of Sanliurfa province in Turkey. *Med Vet Entomol* 2005;19:107-110.
9. Simsek FM, Alten B, Caglar SS, Ozbek Y, Aytekin AM, Kaynas S et al. Distribution and altitudinal structuring of phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) in southern Anatolia, Turkey: their relation to human cutaneous leishmaniasis. *J Vector Ecol* 2007;32:269-279.
10. Volf P, Ozbek Y, Akkafa F, Svobodova M, Votycka J , Chang KP. Sand flies (Diptera: Phlebotominae) in Sanliurfa, Turkey: relationship of *Phlebotomus sergenti* with the epidemic of anthroponotic cutaneous leishmaniasis. *J Med Entomol* 2002;39:12-15.
11. Yaman M , Ozbek Y. The sandflies (Diptera: Psychodidae) in the Turkish province of Hatay: some possible vectors of the parasites causing human cutaneous leishmaniasis. *Ann Trop Med Parasitol* 2004;98:741-750.
12. Svobodova M, Alten B, Zidkova L, Dvorak V, Hlavackova J, Myskova J et al. Cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania infantum* transmitted by *Phlebotomus tobbi*. *Int J Parasitol* 2009;39:251-256.
13. Gramiccia M, Bettini S , Yasarol S. Isoenzyme characterization of *Leishmania* isolates from human cases of cutaneous leishmaniasis in Urfa, south-east Turkey. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1984;78:568.
14. Akman L, Aksu HS, Wang RQ, Ozensoy S, Ozbek Y, Alkan Z et al. Multi-site DNA polymorphism analyses of *Leishmania* isolates define their genotypes predicting clinical epidemiology of leishmaniasis in a specific region. *J Eukaryotic Microbiol* 2000;47:545-554.
15. Le Pont PF, Bayazit Y, Konyar M , Demirhindi H. Cutaneous leishmaniasis in the urban focus of Sanliurfa (Turkey). *Bulletin de la Societe de pathologie exotique* [1990] 1996;89:274-275.
16. Girginkardesler N, Balcioglu IC, Yereli K, Ozbilgin A , Ozbek Y. Cutaneous leishmaniasis infection in Balb/c mice using a *Leishmania tropica* strain isolated from Turkey. *J Parasitol* 2001;87:1177-1178.
17. Yanik M, Gurel MS, Simsek Z , Kati M. The psychological impact of cutaneous leishmaniasis. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:464-467.
18. WHO. Report of the consultative meeting on cutaneous leishmaniasis Geneva, WHO Headquarters, 30 April to 2 May 2007 2007;WHO/HTM/NTD/IDM/2008.7 http://www.who.int/leishmaniasis/resources/Cutaneous_leish_cm_2008.pdf.
19. Saylan T, Akbaş A, Aydın R, Vardar B, Özarmağan G , Onsun N. Şark çıbanında son yılların gözlemleri. *Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi* 1986;20:47-50.
20. T.C. Sağlık Bakanlığı istatistikleri <http://www.saglik.gov.tr>. 2009.
21. Ozcel M, Ozbek Y, Ozensoy S, Turgay N, Daldal N , Alkan M. The current status of leishmaniasis in Turkey. In: Y. Matsumoto editor. *Epidemiology and control of leishmaniasis in Central Eurasia Research report series No:1* (1996-1998). Tokyo: International Press Editing Centre Incorporation; 1999. p. 27-30.
22. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Şark çıbanı 2003/126 sayılı daimi genelge 2003 http://www.saglik.gov.tr/TR/Genel/DosyaGoster.aspx?BELGEANAH=15467&DIL=1&DOSYASIM=gen_KL_genelge.pdf.
23. Gurel MS, Kartal Ş, Mülayim M , Ersoy E. Şanlıurfa kutanöz leishmaniasis 2006-2008 yılları tarama sonuçlarımız. 22Ulusal Dermatoloji Kongresi. Konya 2008. p. 137.
24. Akçalı C, Çulha G, Inalöz H, Savaş N, Önlen Y, Savaş L et al. Cutaneous Leishmaniasis in Hatay. *J Turk Acad Dermatol* 2007;1:1; <http://www.jtad.org/2007/1/1/01.pdf>.
25. Culha G , Akcali C. Hatay ve çevresinde saptanan kutanoz leishmaniasis olguları. *Türkiye Parazitoloj Derg* 2006;30:268-271.
26. Ertem M, Aytekin S, Acemoğlu H, Akpolat N , Aytekin N. Diyarbakır Dicle ilçesi Dedeköy ve Durabeyli'de kutanöz leishmaniasis olgularının incelenmesi. *Türkiye Parazitoloj Derg* 2004;28:65-68.
27. WHO. Urbanization: an increasing risk factor for leishmaniasis. *Releve epidemiologique hebdomadaire / Section d'hygiene du Secretariat de la Societe des Nations = Weekly epidemiological record / Health Section of the Secretariat of the League of Nations* 2002;77:365-70.
28. Aytekin S, Ertem M, Yagdiran O , Aytekin N. Clinico-epidemiologic study of cutaneous leishmaniasis in Diyarbakir Turkey. *Dermatol Online J* 2006;12:14.

29. Sucaklı MB , Saka G. Diyarbakır'da sark cibani epidemiyolojisi. *Türkiye Parazitolojisi Derg* 2007;31:165-169.
30. Köktürk A, Baz K, Aslan G, Kaya T, Yazıcı A, İkizoğlu G et al. İçel'de kutanöz leishmaniasisin durumu *Türkiye Parazitolojisi Derg* 2002;26:367-369.
31. Baz K, Köktürk A, Türsen Ü, Kaya T, İkizoğlu G , Kanık A. Anamur'da kutanöz leishmaniasis. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2002;12:5-10.
32. Savk E, Sendur N , Karaman G. Cutaneous leishmaniasis in Aydın, Turkey. *Int J Dermatol* 1999;38:949-950.
33. Ertuğ S, Aydın N, Gültekin B , Doyuran S. Aydın ilindeki deri leishmaniasisi olgularının retrospektif incelenmesi. *Türkiye Parazitolojisi Derg* 2002;26:140-142.
34. Akman A, Durusoy Ç, Seckin D , Alpsoy E. Antalya'da görülen kutanöz leishmaniasis olgularının epidemiyolojik özellikleri. *Turkderm* 2007;41:93-96.
35. Yeğenoğlu Y, Süttaş M , Yüksel A. Tokat-Resadiye ilçesi ve köylerinde sark cibani taraması. *İnfeksiyon Dergisi* 1998;12:229-232.
36. Baykal C , Ekinci A. Türkiye'de kutane leishmaniasisin son durumu. *Turkderm* 2004;38:78-80.
37. Desjeux P. Leishmaniasis. Public health aspects and control. *Clin Dermatol* 1996;14:417-423.
38. Tayeh A, Jalouk L , Cairncross S. Twenty years of cutaneous leishmaniasis in Aleppo, Syria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997;91:657-659.

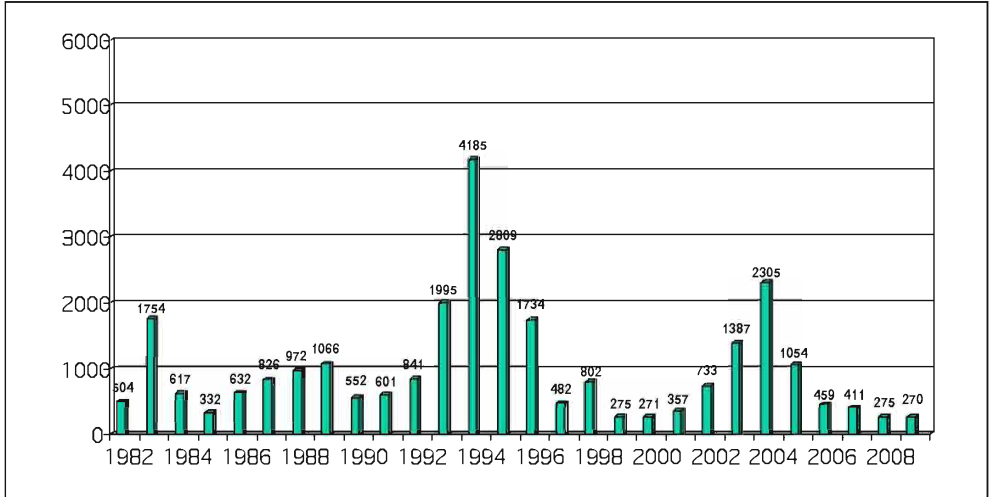
Tablo I: Ülkemizde son yirmi yılda görülen KL olgularının illere göre dağılımı (Türkiye, 1989-2008)

İller	KL Sayıları	%
Şanlıurfa	22594	50
Adana	6141	14
Osmaniye	5384	12
Hatay	4720	11
Diyarbakır	2235	5
Mersin	1366	3
Kahramanmaraş	820	2
Antalya	469	1
Aydın	380	1
Kayseri	289	1
Diğer	485	1

Tablo II: Yıllara göre kutanöz leishmaniasis sayıları (Türkiye, 1989-2008)



Tablo III: Yıllara kutanöz leishmaniasis sayıları (Şanlıurfa, 1982-2008)



LAYŞMANYAZIS KUTİSTE KLİNİK TANI YÖNTEMLERİ VE PRATİĞİ

Sedat AKDENİZ

Layşmanyazis kutis bazı Layşmanya türlerinin neden olduğu bir infeksiyon hastalığıdır. Klinik olarak kutanöz layşmanyazis (KL), diffüz kutanöz layşmanyazis (DKL) ve mukokutanöz layşmanyazis (MKL) şeklinde olabilir.¹

Dünyada her yıl tahminen 1- 1.5 milyon kişide KL gelişmektedir. KL olgularının %90'ından fazlası Afganistan, Pakistan, Suriye, Suudi Arabistan, Cezayir, İran, Irak, Brezilya, Peru ve Türkiye'de görülmektedir.²

Hastalık genellikle lokalite gösterir. Bir bölgede kesin LK tanısı almış yeni olgunun görülmesi iki farklı şekilde yorumlanmalıdır. Birincisi hastalığın endemik olarak görüldüğü yere seyahat etme öyküsü olabilir. İkincisi paraziti taşıyan tatarcığın uygun yaşam koşullarına ulaşmış olmasıdır. Eğer yeni bir endemi oluşacak ise aynı bölgeden yeni hastalar gelmeye devam edecektir. Bu durum hastalığın tanısında önemli bir ipucu verebilir.

1980 yılına kadar layşmanyazis türleri oluşturduğu hastalığın klinik özelliklerine göre tanımlanırdı. Eski Dünya layşmanyazisi *L.tropica* ile, Yeni Dünya layşmanyazisinin *L.mexicana* ve Viseral layşmanyazisinin *L.donovani* tarafından oluşturulduğu düşünülürdü. Son zamanlarda Layşmanya türlerini tanımlamaya yönelik yapılan monoklonal antikolar, izoenzim yöntemleri, DNA hibridizasyonu, PCR gibi çok daha özel tekniklerin kullanılması ile klinik sınıflamalar etken türlerine göre daha alt gruplara ayrılmıştır. Layşmanya parazitinin yaşam siklusu süresinde iki morfolojik formu vardır. İnsan ve diğer memelilerde makrofajlar içerisinde 2-5 µ büyüklüğünde yuvarlak-oval kamçısız amastigotlar şeklindedirler. Parazit hastalığın vektörü artropodlarda (*Phlebotomus* veya *Lutzomyia*) ise 15-20 µ uzunluğunda, 2-3 µ genişliğinde kamçılı promastigot formundadır. Her iki parazit formu da nükleus ve küçük DNA içeren kinetoplast içerir.¹

Hastalık infekte tatarcıkların insanlardan kan emerken paraziti bulaştırması ile

oluşur. Tatarcıklar genellikle insanların açık olan vücut bölgelerinde kan emme işlemini gerçekleştirirler. Bu nedenle KL lezyonlarını daha çok vücudun açık olan bölgelerinde görülür.

Hastalığın kliniğini parazitin türü ve konağa ait faktörler belirler. Parazit sayısı, lezyonun yeri, kişinin immünolojik yanıtı ve beslenme durumu hastalığın kliniğini etkileyebilen diğer faktörlerdir. Tatarcık kan emme işlemi sırasında daha iyi kan emebilmek için birden fazla yeri ısırabilir. Bu hastalarda derideki lezyonlar grup oluşturma eğilimindedir. Aynı tür parazit farklı hastalarda değişik deri lezyonları oluşumuna neden olabilir. *L.aethiopicana*'nın neden olduğu KL olgularının %80'i spontan iyileşme ile sonuçlanırken, %20 olguda diffüz deri lezyonları gelişmektedir. Enfeksiyon sonrası parazitin türüne göre yaşam boyu devam eden bir bağışıklık oluşmaktadır.^{1,3}

KL'in şankr benzeri, ekzematöz, sporotrikoid, paronişial, residivans, psoriasiform, erizipeloid gibi olağan olmayan formları görülebilir.^{4,5}

Klinik

Layşmanyanın birden fazla türü çocuk ve erişkinlerde KL nedeni olabilir. *L.major*, *L.tropica* ve *L.aethiopica* eski dünya KL'ine neden olurken, *L.infantum* (Akdeniz ve çevresinde) ve *L.mexicana*, *L.amazonenesi*, *L.braziliensis*, *L.panamensis*, *L.peruviana* ve *L.guyanensis* yeni dünya layşmanyazisine neden olmaktadır. Tipik olarak tatarcığın ısırdığı bölgede gelişen papül 1-3 ay içerisinde büyüyerek nodül ve ülserayona neden olur.^{6,7}

L.major'ün neden olduğu KL: Hastalık küçük eritemli papüler bir lezyon şeklinde başlar. Papül genellikle tatarcığın ısırmasından 2-4 hafta sonra ortaya çıkar. (Resim 1) Bu papüler lezyon birkaç hafta içerisinde büyüyerek nodüle dönüşür. (Resim 2) Zamanla nodülün merkezinde krut gelişir. Krut kaldırıldığında yüzeysel bir ülserasyon gözlenir. Ülserin kenarları yüksek veya endüre olabilir. Bazı olgularda nodülün merkezinde gelişen hiperkeratoz lezyon üzerinde boynuzumsu bir görünüm oluşturabilir. Lezyonun periferinde küçük satelit lezyonlar gelişebilir. Subkutan nodüler lezyonlar görülebilir. Nadiren lezyonlar lokal invazyon gösterebilir, subkutan dokular invaze olabilir ve kas dokusu bile tutulabilir. Ülsere nodül devam eden 3-6 aylık sürede sabit büyüklükte kalır. Bu aşamadan sonra genellikle lezyon deprese bir skatris bırakarak iyileşir. Bazı olgularda ise iyileşme gelişmez ve lezyon 2 yıl veya daha uzun süreli aktivitesini devam ettirir, smearde parazit genellikle görülemez. Bu olgular iyileşmeyen kronik KL olgularını oluşturur.^{1,3} (Resim 3)

L.tropikaya bağlı KL: Bu hastalık daha çok Güney Avrupa, İran, Irak ve Orta Doğu'da görülmektedir. Daha çok kentsel yerleşim yerlerinde görülür. Klinik özellikleri *L.major* ile benzerlik gösterir. Ancak lezyonlar daha soliter olma eğilimindedir. Daha uzun sürer ve tedavisi daha zordur. *L.tropika* enfeksiyonu iyileşmiş lezyonlar çevresinde yeni papüler lezyonların oluşumuna neden olabilir. Buna residivan layşmanyazis

denmektedir.^{1,8}

L.infantuma bağı KL: Akdeniz'e komşuluğu olan ülkelerde görülür. Deri lezyonları *L.major*'e benzer ancak daha kısa sürelidirler. Köpek, kurt, çakal rezervuardırlar. İspanya'da köpeklerin %20'de parazit tespit edilmiştir.^{1,3,8}

L.aethiopica'ya bağı KL: Kenya, Sudan ve Etiyopya'da bulunur. Klinik olarak *L.major*'e benzerlik gösterir. Hastaların bazılarında lepramatöz lepraya benzer, diffüz kutanöz layşmanyazis oluşumuna neden olabilir.¹

L.braziliensis, *L.panamensis*, *L.guyanensis* gibi yeni türlerin oluşturduğu deri lezyonları iyileştikten 1-5 yıl sonra, %1-10 olguda mukozal yayılım gelişir. Nadiren mukozal tutulum ile deri tutulumu birlikte olabilir. Mukozal tutulumu olan olguların %90'ında kutanöz tutulumu gösteren skatris vardır. Mukozal layşmanyazis burun deliklerinde eritem ve ülserasyonla başlar, ilerleyerek nazal septum perforasyonuna neden olur.^{9,10}

Tanı

Hastalığın tanısı endemik olduğu bölgelerde büyük oranda klinik olarak konabilir. Hastalığın endemik olarak görüldüğü bölge dışında tanı zordur. Özellikle atipik deri lezyonları ile seyreden olgularda tanı koymak güçleşir.

Günümüzde hastalığın tanısı klinik, epidemiyolojik ve parazitin görülmesine dayanır. Parazit doku smearlerinde, kültürlerde ve histopatolojik boyamalarda gösterilebilir.^{11,12}

En etkili yöntem deri lezyonundan hazırlanan smearlerde parazitin görülmesidir. Giemsa ile boyanan smearlerde amastigotlar soluk mavi boyanan sitoplazması, koyu mavi nükleusu ve küçük nokta şeklinde kinetoplastı olan, yuvarlak veya oval cisimcikler şeklinde görülürler. (Resim 4) Makrofaj içinde veya çevresinde genellikle kümeler halinde görülürler. Ekstraselüler amastigotlar daha büyük ve uzundurlar.¹

Bu geleneksel tanı yöntemlerinin bazı sınırlılıkları vardır ve zaman alıcı yöntemlerdir. Örneğin kronik olguların çoğunda paraziti görmek çok zor olabilir. Bu engelleri aşmak için DNA temeline dayanan moleküler tanı yöntemleri geliştirilmiştir.¹³ Ancak bu tanı yöntemleri pahalı olup, rutin uygulamaları yoktur. ELISA ile dolaşımdaki antikorlar saptanabilir. Hastalığın erken döneminde antikor düzeyleri yüksektir, ancak tanısız anlamı yoktur. İn vitro lenfosit proliferasyon assay testi ile promastigotlara yanıt olarak oluşan lenfosit cevabı 6. günde ölçülür. Bu test özellikle çocuk yaş grubu hastalarda bir damla kan alınarak deri biopsisine göre çok daha kolay bir şekilde uygulanabilmektedir.¹

KAYNAKLAR

1. Klaus SN, Frankenburg S, Dhar AD. Leishmaniasis and Other protozoan Infections. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. Fitzpatrick's Dermatology in general medicine. 6th ed. New York: Mc Graw-Hill: 2003;2215-2224.
2. Desjeux P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2004; 27: 305-318.
3. Uzun S. Leishmaniasis. Ed. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. *Dermatoloji*, 3. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008;659-677.
4. Simeen Ber Rahman, Arfan Ul Bari. Morphological patterns of Cutaneous Leishmaniasis seen in Pakistan. *J Pakistan Assoc Derma* 2002;12:122-129.
5. Al-Shammari SA, Khoja TA, Fehr A. Cutaneous leishmaniasis in Riyadh region: four-year study of the epidemiologic and clinical features. *Int J Dermatol*.1992;31:565-567.
6. Dowlati Y. Cutaneous leishmaniasis: clinical aspects. *Clin Dermatol* 1996; 14: 425-431.
7. Machado P, Araujo C, Da Silva AT, et al. Failure of early treatment of cutaneous leishmaniasis in preventing the development of an ulcer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: e69-73.
8. Advances in leishmaniasis. Henry W Murray, Jonathan D Berman, Clive R Davies, Nancy G Saravia *Lancet* 2005; 366: 1561-1577.
9. Amato VS, Tuon FF, Bacha HA, Neto VA, Nicodemo AC. Mucosal leishmaniasis Current scenario and prospects for treatment. *Acta Trop* 2008; 105 : 1-9.
10. Machado-Coelho GLL, Caiaffa WT, Genaro O, Magalhaes PA, Mayrink W. Risk factors for mucosal manifestations of American cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005; 99: 55-61.
11. Singh S, Sivakumar R. Recent advances in the diagnosis of leishmaniasis. *J Postgrad Med* 2003;49: 55-60.
12. Bari AU, Rahman SB. Correlation of clinical, histopathological, and microbiological findings in 60 cases of cutaneous leishmaniasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006;72: 28-32.
13. Rodrigues EH, Brito MEF, Mendonça MG, et al. Evaluation of PCR for diagnosis of American cutaneous leishmaniasis in an area of endemicity in northeastern Brazil. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 3572-3576.



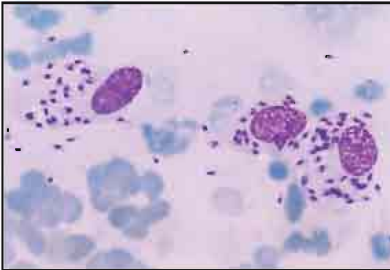
Resim 1.
Yüzde papüler lezyon



Resim 2.
Yüzde nodüler lezyon



Resim 3.
Residivan laşmanyazis.
Sikatriş çevresinde çıkan yeni lezyonlar



Resim 4.
Smearlerde soluk mavi sitoplazma, koyu mavi nükleuslu
oval amastigotlar
[Giemsa]. (Resim 4)

LAYŞMANYASIS KUTİS TEDAVİSİ

Mehmet HARMAN

Deri layşmanyasisi hayatı tehdit eden bir hastalık değildir ve olguların %90'ından fazlasında 3-18 ay içinde yerinde hafif çökük skar bırakarak kendiliğinden iyileşir. Kendiliğinden iyileşen enfeksiyonu tedavi etmenin amacı; iyileşmeyi hızlandırmak, kozmetik bölgelerde çirkin skar oluşumunu önlemek, fonksiyon bozukluğu oluşmasını önlemek ve enfeksiyon kaynağını ortadan kaldırmaktır.

Aşağıdaki durumlarda tedavi yapılmalıdır.

- Kozmetik açıdan kabul edilmeyen lezyonlar
- Kronik lezyonlar
- Büyük lezyonlar
- İmmünsüpresse hastalardaki lezyonlar
- Eklemler üzerindeki lezyonlar
- Mukozal tutulum
- Nodüler lenfanjit
- Kötüye giden lezyonlar

Deri layşmanyasisinde standart, ideal (topikal kullanılan, etkili, ucuz ve güvenli) bir tedavi seçeneği yoktur.

Tedavi seçenekleri başlıca 3 grupta incelenebilir:

- 1. Antilayşmanyal tedavi:** Mikroorganizmaları yok etmeye yönelik tedavi
- 2. Fiziksel tedavi:** Lezyonu tahrip etmeye yönelik tedavi
- 3. İmmünolojik tedavi:** Layşmanyaya karşı konak immünitelerini güçlendiren tedavi

En sık tercih edilen, etkili, nüks oranı daha az ve kozmetik olarak daha iyi sonuç

alınabilen yöntem pentavalent antimon bileşikleri ile yapılan antilayşmanyal tedavidir. Meglumine antimoniate (Glucantime®) ve sodium stibogluconate (Pentostam®) 1940'lı yıllardan beri antilayşmanyal tedavide kullanılan ve terapötik etkinliği benzer olan antimon bileşikleridir. Glucantime ülkemizde özellikle endemik bölgelerdeki il sağlık müdürlüklerinden temin edilebilir. Ülkemizde deri layşmanyasisi olgularının hemen hemen hepsi meglumine antimoniate tedavisine iyi yanıt vermektedir. Günlük 10-30 mg/kg dozunda İM olarak 10-20 gün süreyle verildiklerinde pentavalent antimon tedavisi ile %70-100 arasında değişen oranlarda etkinlik bildirilmiştir. Konakta immün defekt veya parazite bağlı farklılıklar direnç gelişimine neden olabilir. Yaklaşık 20 günlük sistemik tedavi kürü sırasında deri lezyonlarında kısmi klinik iyileşme olur. Tedavinin tamamlanmasından haftalar sonrasına kadar iyileşme devam eder. Bu nedenle tam iyileşme diyebilmek için hastalar tedaviden sonrası birkaç ayda tamamen iyileşmeli ve bir yıl içinde relaps olamamalıdır. Hastalar relaps açısından bir yıl süreyle izlenmelidir. Tedavinin başarısız olmasında en büyük neden ilacın düşük dozda (<10 mg/kg/g) ve/veya önerilenden daha kısa süreli kullanımındadır. Kronik vakalarda 10 günlük aralarla 10 günlük birkaç tedavi kürü uygulanmıştır.

Aşağıdaki durumlarda sistemik antimon tedavi yapılmalıdır:

- Yüz, kulak, burun gibi kozmetik açıdan önemli yerlerdeki lezyonlarda
- İyileşmeyen lezyonlarda
- Eklem üzerindeki lezyonlarda
- El ve ayak üzerindeki lezyonlarda
- Yayılma gösteren lezyonlarda (lenfanjit, mukozal hastalık)
- İmmünyetmezliği olan olgulardaki lezyonlarda
- Çok sayıda lezyon varlığında (>5)
- Büyük lezyonlarda (>4 cm)

Antimon bileşiklerinin çok sayıdaki yan etkileri kısa süreli tedavide genellikle tolere edilirken, uzun süreli tedavi gerektiğinde problemlere neden olabilir. Yan etkiler; lokal ağrı ve trombozlar, bulantı, halsizlik, artraljiler ve baş ağrısıdır. Daha ciddi yan etkiler anaflaktik reaksiyon, kardiyak aritmiler, hemolitik anemi, renal ve hepatik hasardır.

Antimon bileşiklerinin lezyon içine enjekte edilmesi şeklinde uygulanan intralezyonel (İL) tedavi çok sayıda olgu serilerinde başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Bu uygulamanın avantajı toksik etkilerin ve tedavi maliyetinin en aza indirgenmiş olmasıdır. Mukozalar, dudak ve göz kapağı gibi fonksiyonel bozukluğa yol açma riski olan anatomik bölgelere yerleşmemiş, inflamatuvar olmayan erken lezyonlarda sistemik antimon tedavisine tercih edilebilir.

İL antimon tedavisi haftada 1-2 kez 4-8 hafta veya haftada 3 kez 2-4 hafta yapılır.

Her uygulamada lezyon beyazlaşana kadar ilaç lezyon içine verilir. İM Glucantime tedavisi ile KL olgularında İL tedaviye göre daha yüksek iyileşme oranları bildirilmiştir. Likid nitrojen ile kriyoterapi tek başına veya pentavalent antimon tedavisi ile birlikte başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Küçük lezyonlarda yararlıdır. Kriyoterapi ile %80-100 arasında değişen başarı bildirilmiştir. Rekürrens oranı antimon tedavisine göre daha yüksektir. Koyu tenlilerde uygulama sonrası hipopigmentasyon gelişebilir. Rezidivan layşmanyasis olgularında 20 mg/kg/gün dozunda meglumine antimoniate ve likid nitrojen ile kriyocerrahi ile başarılı sonuçlar bildirilmiş, 12 aylık izlem periyodu sırasında rekürrens bildirilmemiştir.

Layşmanya kutis türleri ısıya duyarlı olup; radyo frekans cihazı ile lokal ısı tedavisi etkili bulunmuştur. In vitro çalışmalarda *L.tropica*'nın en iyi 35°C'de çoğaldığı, 37°C'de yok olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle infrared ısı tedavisi (55°C 5 dakika) ile 5-6 hafta içinde iyileşme bildirilmiştir.

Topikal %15 paramomycine merhemini 20 gün süreyle günde 2 kez uygulanması etkili bulunmuştur.

Standart meglumine antimoniate tedavisine dirençli layşmanyasis kutis olgularında topikal imiquimod, topikal granülosit-makrofaj koloni stimülen faktör ve oral allopurinol ile kombinasyonları etkili bulunmuştur.

Fotodinamik tedavi ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir.

Günümüzde yıldızı parlayan oral ilaç miltefosindir (İmpavido®). Oral miltefosine ile %91 kür bildirilmiştir. Leishmania majorun neden olduğu deri layşmanyasisinde 4 hafta süreyle 2.5 mg/kg/gün dozunda kullanılmış ve en az meglumine antimoniate kadar etkili bulunmuştur. Bulantı, kusma ve karın ağrısı sık görülen istenmeyen etkilerdir.

Türkiye'de en çok uygulanan tedavi İL meglumine antimoniate tedavisidir. Sonra kriyoterapi tek başına veya İL meglumine antimoniate ile kombine uygulanmıştır. Hüresel immün yanıtın yeterli olmadığı olgularda çeşitli sitokinlerle immünoterapinin antimon bileşikleri ile kombinasyonu yararlı bulunmuştur. Bu amaçla IL-2, IL-12, INF γ ve imiquimod gibi immünomodulatorler standart antimon tedaviye eklenebilir. Rezidivan deri layşmanyasisi olgularında daha yüksek dozda ve daha uzun süreli pentavalent antimon tedavisi, bazen adjuvan IFN tedavisi gerekebilir. Canlı BCG ve ölü layşmanyadan oluşan miks aşı ile immünizasyon kısmen etkili bulunmuştur.

Pentavalent antimonlara dirençli olgularda amphotericin B 0.5-1.0 mg/kg dozunda günde 8 haftaya kadar kullanılır. Tedavi periyodu için total doz 1.5-2.0 gramdır. Pentamidine 2 mg/kg dozunda günde 7 doz verilir. Pankreas ve böbrek hasarı irreversible olabilir. Diyabeti indükleyebilir.

Olgu raporlarında ve az sayıda olgu içeren çalışmalarda etkili olduğu bildirilen diğer sistemik ilaçlar; flukonazol (günde 200 mg 6 hafta), ketakonazol, dapson, rifampisin ve allopurinoldur.

Profilaksi için etkili bir aşı henüz yoktur. Korunmada rezervuar kontrolü, vektör tatarcıklara karşı ilaçlama, özel cibinlikler, evin yüksek yerlerinde uyuma, insekt kovucu ve permethrin kullanma, kapalı giysiler giyme ve gece dışarıda bulunmaktan kaçınma önemlidir.¹⁻¹²

KAYNAKLAR

1. Uzun S. Leishmaniasis. Dermatoloji. Ed. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2008;659-677.
2. Muray HW, Berman JD, Davies CR, Saravia ND. Advances in leishmaniasis. Lancet 2005; 366:1561-1577.
3. Markle WH, Makhoul K. Cutaneous leishmaniasis: Recognition and Treatment. Am Fam Physician 2004;69:1455-1460.
4. Uzun S, Durdu M, Culha G, Allahverdiyev AM ve ark. Clinical features, epidemiology, and efficacy and safety of intralesional antimony treatment of cutaneous leishmaniasis. J Parasitol 2004;90:853-859.
5. Uzun S, Uslular C, Yücel A, Acar MA, Özpoyraz M, Memisoglu HR. Cutaneous leishmaniasis: evaluation of 3,074 cases in the Cukurova region of Turkey. Br J Dermatol 1999; 140:347-350.
6. Beheshti M, Ghotbi Sh, Amirizade S. Therapeutic and adverse effects of Glucantime used for treatment of cutaneous leishmaniasis. Shiraz E-Medical Journal 2007; 8:4.
7. Memişoğlu HR, Kotoğyan A, Acar MA, et al. Cryotherapy in cases with leishmaniasis cutis. J Eur Acad Dermatol Venereol 1995;4:9-13.
8. Esfandiarpour I, Dabiri SH. Treatment of cutaneous leishmaniasis recidivans with a combination of allopurinol and meglumine antimoniate: a clinical and histologic study. Int J Dermatol 2007; 46:848-852.
9. Arevalo I, Ward B, Miller R, Meng TC, Najjar E, et al. Successful treatment of drug-resistant cutaneous leishmaniasis in humans by use of imiquimod, an immunomodulator. Clin Infect Dis 2001; 33: 1847-1851.
10. Gardlo K, Horska Z, Enk CD, Rauch L, Megahed M, Ruzicka T, et al. Treatment of cutaneous leishmaniasis by photodynamic therapy. J Am Acad Dermatol 2002;48:893-896.
11. Junaid AJN. Treatment of cutaneous leishmaniasis with infra-red heat. Int J Dermatol 1986;25:470-472.
12. Handman E. Leishmaniasis: current status of vaccine development. Clin Microbiol Rev 2001;14:229-243.

TIRNAĞIN MANTAR HASTALIKLARI

Başak KANDİ

Onikomikoz, dermatofit, maya ve nondermatofik küflerin neden olduğu, kutanöz mikotik infeksiyonların %30'unu teşkil eden bir fungal infeksiyondur. Onikomikoz giderek yayıldığı için kozmetik bir sorun olmaktan çıkmıştır. Kişisel ve çevresel hijyen gittikçe artmasına rağmen onikomikoz devam etmekte ve giderek yayılmaktadır. Onikomikoz prevalans oranı yaş, predispozan faktörler, sosyal durum, meslek, iklim, yaşanılan çevre ve seyahat sıklığına bağlıdır. Onikomikoz, immünsupresif hastalarda daha ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Dermatofitler, onikomikoza en çok neden olan ajanlardır. Onikomikozun klinik tanısı, hasta öyküsüne, fizik muayene, mikroskopi ve kültüre dayanır. Oral griseofulvin ve ketakonazol onikomikoz tedavisinde ilk tercih edilen ajanlardır. Daha sonra bunların yerini daha fazla kür, daha az relaps, daha az yan etki ve daha kısa tedavi süresi olan yeni sistemik ajanlar aldı.

Dünya çapında populasyonun daha çok %5'inde görülür ve tırnak hastalıklarının %20-40'ını, mikotik kutanöz infeksiyonun %30'unu teşkil eder. Batı populasyonunda yapılan çalışmalarda, bazı çelişkiler olsa da onikomikoz prevalansının %2-3'ten %13'e kadar değiştiği bildirilmiştir. Tırnak hastalıklarının sık görüldüğü batılı ülkelere farklı olarak, Güneydoğu Asya'da onikomikoz prevalansı göreceli olarak düşüktür. 1990 yılında Asya'da onikomikoz prevalansı üzerine yapılan geniş ölçekli bir çalışmada bu kısmen doğrulandı. Onikomikoz, tropikal ülkelerde %3.8, subtropikal ve ılıman kuşak ülkelerinde %18 tespit edildi. Onikomikoz prevalansı yaşa, predispozan faktörlere, sosyal duruma, iklime, yaşanılan çevreye ve yolculuk sıklığına bağlı olarak değişmektedir. HIV ile infekte hastalarda bu oran %25'den daha fazladır. Bazı çalışmalarda onikomikoz prevalansı yaşla birlikte artış göstermiştir. Yaş ilerledikçe periferik dolaşımın zayıflaması, diyabet gibi kronik hastalıkların ortaya çıkması, tekrarlayan tırnak travmaları, patojenik funguslara uzun süre maruziyet, immün sisteminin zayıflaması, tırnak bakımının azalması gibi nedenler bu prevalansı

arttırmaktadır. Çocuklarda ve yetişkinlerde onikomikoz prevalansı oldukça değişkendir. Bazı ülkelerde çocuklarda ve yetişkinlerde onikomikoz prevalans oranını değerlendiren çalışmada %0 ile %2.6 arasında değerler bildirilmiştir. Aradaki bu fark, çocukların funguslara daha az maruz kalması, tırnak uzamasının daha fazla olması, invazyon için tırnak yüzeyinin küçük oluşu, tinea pedisin daha az görülmesidir.

Onikomikoz, genellikle tırnağın nondermatofik infeksiyonunu tanımlamak için kullanılırdı. Günümüzde ise tırnağın tüm mantar infeksiyonunu tanımlamak için kullanılmaktadır. Tinea unguium terimi özellikle, tırnağın dermatofit invazyonunu tanımlar. Onikomikoz terimi, Yunanca tırnak anlamına gelen "onix" ve fungus anlamında "mykes" kelimelerden oluşmuştur. Ayak tırnakları, el tırnağından 25 kat daha fazla infekte olur. 1. ve 2. tırnağın daha fazla infekte olması, bu tırnakların basınca ve travmaya daha fazla maruz kalmasına bağlıdır.

Dermatofitler, onikomikozu en sık neden olan ajanlardır (ayak tırnağı inf. %90'nı, ve el parmağı inf. %50'sini oluşturur.). *Fusarium spp.*, *Scytilidium spp.*, *Acremonium spp.*, Nondermatofitik küfler %1,5-6 oranında onikomikoz neden olur. İkincil olarak, nondermatofit küfler en sık yaşlılarda, tırnağı tutan cilt hastalığı olanlarda ve immünsupresiflerde görülür. El parmağından ziyade ayak parmağında sık görülür. Bu fungusların çoğu sikloheksimide duyarlıdır ve spesmen sikloheksimidsiz bir agara ekilmelidir. Klinik çalışmalar, tinea pedisin olmadığı, bir veya iki ayak tırnağını tutan, travma hikayesi olan ve sistemik antimikotiklere yanıt vermeyen ve beraberinde periungal inflamasyon olan olgularda nondermatofitik küflerin patojen olduğunu gösterdi.

Distal Subungual Onikomikoz

Onikomikozun en sık çeşidi, tırnak yatağı ve tırnak plağının invazyonu ile karakterizedir, tırnak yatağı dermatofitozu olarak tanımlanır. Tırnak matriksinin altına doğru ilerler ve orta derecede inflamasyon oluşturur. Parakeratoz sonucu onikolizis ve hiperkeratoz sonucu da subungual kalınlaşmaya meydana gelir. Tırnak yatağı kornifiye olur. Normal tırnak konturu kaybolur. Bu tip onikomikozu neden olan en sık dermatofitler; *T.rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T.tonsuras* ve *E.flocculosum*dur. Örnek almak için en uygun alan, infeksiyonun ilerlediği kenarda tırnak plağının altındaki tırnak yatağıdır.

Proksimal Subungual Onikomikoz

Proksimal beyaz subungual onikomikoz olarak da tanımlanır. Organizmanın proksimal tırnak yatağından geçerek kutikula alanına doğru ilerlemesi ve yeni oluşmuş tırnak plağını tutması ve distale ilerlemesi ile sonuçta subungual hiperkeratoz, proksimal onikoliz, lökonishi, proksimal tırnak plağının destrüksiyonu ile sonuçlanır. Kutikulaya doğru beyaz-sarı diskolorasyon şeklinde görülür. Distal tırnak normal

olup, periungal inflamasyon belirgin ve ağrılıdır. Bazı olgularda pürülan bir akıntı vardır. El ve ayak tırnağı eşit tutulur ve primer etkenler, *T.rubrum* sonra *T.mentagropytes* ve diğer nadir etkenlerdir. AIDS'li olgularda sıklığı artar. Ayak tırnağı daha sık tutulur ve *T.rubrum* en sık etkindir. Örnek, tırnak plağı ve proksimal tırnak yatağından alınmalıdır. Subungual hiperkeratoz, onikomadesis ve ilerlemiş olgularda destrüksiyon ve tırnak plağında dökülmeye neden olur.

Beyaz Superfisyal Onikomikoz

Sadece tırnak plağını tutan ayrı bir pattern'dir. Tırnağın yüzeysel infeksiyonudur. Tırnak plağının yüzeysel tabakalarını tutar, *T.mentaroghytes* en sık etkindir. Bazen nondermatofit küfler, *Acremonium spp*, *Aspergillus* ve *Fusarium* neden olabilir. Eksternal tırnak plağı üzerinde beyaz adalar olarak adlandırılan opak görünüm vardır. Bunların yayılması ve bir araya gelmesi ile hastalık ilerler ve tırnak sert pürüzlü ve kırıntılı görünüm alır. İnflamasyon genellikle minimaldir; çünkü canlı dokuları tutmaz. Öncelikle ayak tırnakları tutulur. İmmün yetmezlikli hastalarda görülür. Mantarları tanımlamak için en iyi örnek tırnak plağının kazınması ile alınır.

Kandida Onikomikozu

Kr. Mukokutanöz kandidiyazis hastalarında görülen kandida infeksiyonlarının %70'ini *C.Albicans*, kalanını *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. krusei* teşkil eder. Hem el hem de ayak tırnağını tutar. Tırnak plağını direkt invaze eder ve 3 subtipi mevcuttur.

1- **Kandida Paronişi**: En sık tipidir ve proksimal ve lateral tırnak kıvrımında şişme ve eritem ile karakterizedir. Ayrıca "dolama" olarak adlandırılır. İnfeksiyon sonrası tırnak matriksinde transvers depresyonlar (Beau's çizgileri) oluşur. Tırnak konveks, düzensiz, kaba ve distrofik görünüm alır.

2- **Kandida Granüloma**: Bu tip çok sık görülmez. Tırnak plağının direkt invazyonu ve kalınlaşması ile karakterizedir. Paronişi eşlik eder. İmmüsupresif hastalarda görülür. Tırnağın tümünde kalınlaşmaya neden olur, ilerlemiş olgularda proksimal ve lateral tırnak kıvrımında şişliğe ve parmaklarda psödo-cluppinge neden olur. Örnek, hem tırnak plağından hem de subungual debristen alınabilir.

3- **Kandida Onikolizis**: Tırnak plağından tırnak yatağına infeksiyon yayılması ile oluşur. Distal subungal hiperkeratoz meydana gelir ve bu tırnak plağı yukarı kaldıran sarı-yeşil renkli kütle olarak görülür.

Total Distrofik Onikomikoz

Tırnak plağının total destrüksiyonu ile karakterizedir. Onikomikozun dört türü buna dönüşebilir. Tüm tırnak kalınlaşmış ve distroftir. Son dönem tırnak hastalığıdır

tanımlar. Bazı klinisyenler bunun farklı bir tür olduğunu düşünür.

Onikomikozu taklit eden çeşitli tırnak hastalıkları mevcuttur ve bunların ayrıcı tanısının yapılması gerekir. Bu hastalıklar; psöriasis, liken planus, bakteriyel infeksiyonlar, kontakt dermatit, travmatik onikodistrofi, pakonisia congenita, tırnak yatağı tümörü, sarı tırnak sendromu, idiyopatik onikolizdir.

Hem mikroskopi hem de kültür etiyolojik ajanı tespit etmek için gereklidir. Oysa, direkt mikroskopi sadece mantar olup olmadığını gösterir. Örnek %10-30 KOH veya NaOH ile muamele edilerek lipidleri eritilmeli ve 40'lık büyütmede incelenmelidir. Alternatif olarak %20'lik KOH ve %36 DMSO kullanılabilir. Tırnak kitine spesifik klorazol siyah E ile muamele edilir ve hifalar görünür hale gelir. Ayrıca pamuk veya elastik fibriller gibi kontaminasyona neden olan maddelere dikkat edilmelidir; yanlış (+) sonuç verebilir. Kültür için 2 farklı agar kullanılır. Birincisi, sikloheksimid içerir ve nondermatofitik maya ve bakterilerin çoğuna etkilidir. İkinci olarak sikloheksimid içermeyen agar; nondermatofitleri izole etmek için kullanılır. Örneğin Saboraud glukoz agar, Littmans oxgall ve patotos dextroz agar. Non-steril alanlardan bakteriyel kontaminasyonu önlemek için, Saborud glukoz agar ve patotos dextroz agar içine kloromfenikol veya gentamisin gibi antibiyotikler eklenebilir. Örnekler ideal olarak 25- 30 °C de ekilmelidir.

Eğer, mikroskopi ve kültür ile sonuç alınmazsa, histolojik inceleme ile fungus gösterilebilir. Bu yöntem, tekrarlanan KOH ve kültür ile (+) sonuç alınamıyorsa ve distrofik tırnaklar bulunuyorsa kullanılabilir. Tırnak plağı parçaları %10'luk formalin içinde gönderilmeli ve fungus duvarındaki glikojen ve mukoproteinlere bağlanan PAS boyası ile materyal boyanmalıdır. Yapılan son bir çalışmada PAS boyası, KOH ve kültürden daha sensitif bulundu. (KOH %59; kültür %80; PAS %92) PAS boyamanın diğer bir avantajı ise, kültüre göre daha kısa sürede tanıya varılmasıdır. KOH incelemesi ile patojen tanımlanamaz. PAS, genellikle fungusu tanımlamak için yeterlidir. Bununla beraber, serum bulaşı, yalancı pozitifliğine neden olabilir ve PAS (+) gelebilir.

Oral griseofulvin ve ketakanazol, onikomikoz tedavisinde ilk kullanılan ajanlardır. Sonra bunların yerine daha fazla kür, daha az relaps ve yan etkisi olan, tedavi süresi daha kısa yeni sistemik ilaçlar geçti.

Topikal antifungal ajanların tek başına veya diğer eski antifungal ajanlar ile onikomikoz tedavisinde etki gücü sınırlıdır, yeni sistemik bileşenlerle kombine edildiğinde daha hızlı kür sağlanır. Sıklıkla, ayak tırnağı mantarına eşlik eden tinea pedis rekürrensini önler. Topikal tedavi, orta şiddetteki infeksiyonlarda eğer, hasta oral tedavi alamıyorsa, palyatif ve profilaktik olarak kullanılabilir. Tedavi amaçlı %28 tiakanazol içeren alkol solüsyonları geliştirilmiştir. Birçok ülkede amorolfine ve siklopiroks kullanılmaktadır.

Cerrahi tırnak avülsiyonu, hastaya rahatsızlık vermesi, pahalı olması ve kozmetik bozukluk oluşturması nedeniyle nadiren kullanılan bir yöntemdir. Tırnak çekme,

oklüzyon uygulanarak antifungal topikal ajanlar ile kombine edilerek uygulanabilir. Tırnak çekme sadece 1 veya 2 tırnağı distrofik olan, oral antifungal alamayan hastalarda uygulanabilir.

Flukonazol; bir triazoldur ve 1990'larda dermatofitik ajanlara, kandida türlerine ve diğer funguslara karşı geliştirildi. Çalışmalar, flukonazolun onikomikoz tedavisinde yüksek kür sağladığını gösterdi. Uzun süreli tedavi gerektiren ve bazı ilaçlarla önemli etkileşimi olan bir antifungaldir.

İtrakonazol; dermatofit, maya ve bazı non-dermatofit, küf tırnak infeksiyonu tedavisinde yüksek etkiye sahiptir. Tırnağa hızla penetre olur ve tedavi sonrasında bile tırnakta uzun süre kalır. İtrakonazol, aralıklı doz veya "pulse terapi" rejimi şeklinde uygulanır.

Allilamin türevi antifungal ajan olan Terbinafin , dermatofitlere ve bazı mayalara etkilidir. Azda olsa kandidalara da etkilidir. Bazı çalışmalar, yüksek kür oranlarına sahip olduğunu göstermiştir.^{1,11}

KAYNAKLAR

- 1- R Kaur, B Kashyap, P Bhalla . Onychomycosis - epidemiology, diagnosis and management Indian J Med Microbiol 2008; 26: 108-116.
- 2- Weitzman I, Summerbell RC. The dermatophytes. Clin Microbiol Rev 1995;8:240-259.
- 3- Murray SC, Dawber RP. Onychomycosis of toenails:orthopaedic and podiatric considerations. Australas J Dermatol 2002;43:105-112.
- 4- Karmakar S, Kalla G, Joshi KR, Karmakar S. Dermatophytosis in a desert district of western Rajasthan. Indian J Dermatol Venereal Leprol 1995;61:280-283.
- 5- Ghannoum MA, Hajjeh RA, Scher R, Konnikov N, Gupta AK, Summerbell R, et al . A large-scale North American study of fungal isolates from nails: The frequency of onychomycosis, fungal distribution and antifungal susceptibility patterns. J Am Acad Dermatol 2000;43:641-648.
- 6- Garcia-Martos P, Dominguez I, Marin P, Linares M, Mira J, Calap J. Onychomycoses caused by non-dermatophytic filamentous fungi in Cudiz. Enferm Infec Microbiol Clin 2000;18:319-324.
- 7- Tausch I, Brautigam M, Weidinger G, Jones TC; the Lagos V Study Group. Evaluation of 6 weeks treatment of terbinafine in tinea unguium in a double-blind trial comparing 6 and 12 weeks therapy. Br J Dermatol 1997; 136:737-742.
- 8- Karmakar S, Kalla G, Joshi KR, Karmakar S. Dermatophytosis in a desert district of western Rajasthan. Indian J Dermatol Venereal Leprol 1995;61:280-283.
- 9- Kaur R, Kashyap B, Bhalla P. A five-year survey of onychomycosis in New Delhi, India: Epidemiological and laboratory aspects. Indian J Dermatol 2007;52:39-42.
- 10- Elewski BE, Rinaldi MG, Weitzman I. Diagnosis and Treatment of onychomycosis: A Clinician's Handbook. Gardiner-Caldwell Synermed: Califon, NJ; 1995. p. 5,7,13-24.
- 11- Gupta AK, Sauder DN, Shear NH. Antifungal agents: An overview, part II. J Am Acad Dermatol 1994;30:911-933.

TIRNAK PSORIASİSİ

Neslihan ŞENDUR

Psoriasis tüm dünyada milyonlarca kişiyi etkileyen kronik seyirli bir deri hastalığıdır. Genellikle klinik belirtilerini deri bulguları oluşturmaktadır. Psoriatik hastalarda el ve ayak tırnaklarının tutulumu oldukça sık rastlanan bulgudur. Psoriasisli hastaların %55'inde tırnak tutulumu görülebilmektedir. Eğer tırnaklar yaşam boyu izlenecek olursa sıklığın %80- 90 oranlarında olduğu görülebilir. El tırnakları ayak tırnaklarından daha sık tutulmakta olup, psoriatik artritle birlikte tırnak tutulumu %80 oranındadır. Kabul gören görüş; tırnak tutulumu olan hastalarda psoriatik artritin daha sık görüldüğü şeklindedir. Psoriasisin tırnak tutulumu, yüksük tırnaktan tırnak plağının kaybına kadar değişen, tırnak yatağında splinter hemorajiler (kıymık batması kanaması) gibi farklı tırnak değişikliklerini de içeren geniş bir spektrumu kapsamaktadır. Bu nedenle "tırnak psoriasis" başlığı altında kısaca tırnağın normal yapısı, psoriasise ait tırnak değişiklikleri ve tırnak psoriasisinin tedavisinden söz edilecektir. Anlatım sırası;

1. Tırnak yapısı, anatomik olarak lezyonların yerleşimi
2. Klinik özellikler
 - Yüksük tırnak
 - Distrofi
 - Diskolarasyon
 - Onikolizis
 - Hiperkeratozis
3. Klinik Skorlama (NAPSİ)
4. Tedavi seçenekleri şeklinde planlanmıştır.

1. Tırnak yapısı ve anatomik olarak lezyonların yerleşimi;

Deri bulguları psoriasisde çok iyi bilinmesine rağmen tırnak tutulumu sıklıkla

hastalığın gözden kaçırılan bir bulgusudur. Her ne kadar psoriasisde tırnak bulgularının tek klinik bulgu olarak görülmesi nadirse de, yapılan araştırmalarda olguların %15-50'sinde tırnakların etkilendiği bildirilmektedir. Ancak son zamanlarda tırnak psoriasisinin insidans ve epidemiyolojisini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Çeşitli kaynaklarda psoriatik hastalarda yaşam boyu tırnak psoriasisini görölme insidansı %80-90 olarak verilmektedir. Tırnak psoriasisinde görülen klinik bulgular tırnak ünitesindeki bir çok yapıyı ilgilendirdiği için çok farklı görünümelerde ortaya çıkan tırnak değışiklikleri görülebilmektedir.

Tırnak aparatının ana amacı, el ve ayakların distal falanklarının ön yüzünde, tırnak plağı olarak bilinen koruyucu bir tabaka sağlamaktır. Parmak uçlarını travmatik hasarlara karşı bir kalkan gibi korumasının yanı sıra parmak uçlarında artmış duyu ayırım yeteneği ile de farklılıkların hissedilmesine neden olur.

Tırnak ünitesi; tırnak plağı, proksimal tırnak katlantısı (PTK), matriks, tırnak yatağı ve hiponişyumdan oluşur.

Tırnak plağı; ayak ve el parmaklarının distal kısmını örten, saydam bir yapıdır. PTK'nın altından ortaya çıkar ve her iki yan tarafta lateral tırnak katlantıları ile sınırlandırılır. Tırnak yatağının altındaki zengin damarlanma nedeni ile tırnak ünitesinin dorsal yüzü pembe renkte görülür.

Tırnak katlantıları; proksimal tırnak katlantısının (PTK) dorsal ve ventral epitelyal yüzeyleri vardır. Bu her parmağın derisinin [dorsal yüz] kendi altına katlanarak matriks üzerine uzaması (ventral yüzey) şeklindeki bir devamlılığıdır. Dorsal ve ventral yüzeylerin bileşkesinde eponişyum (kutikula) vardır. Bu PTK ile tırnak plağı arasındaki potansiyel boşluğu kapatır. Böylelikle matriksi çevresel zararlardan korur.

Tırnak matriksi; az miktarda tırnak yatağından olan katkı ile tüm uzunluğu boyunca tırnak plağının oluşmasından sorumludur. Üç bölgeye ayrılabilir. Birincisi matriksin dorsal kısmı - tırnağın en yüzeyel kısmıdır. İkincisi daha derin kısımları oluşturan matriksin ara bölgesidir. Üçüncü kısım ise, tırnak matriksinin en distal kısmını oluşturan ventral bölgedir.

Tırnak yatağı; tırnak plağının altındaki lunula ile hiponişyum arasında kalan alandır. Günümüzde tırnak yatağının tırnak plağının alt katmanlarının oluşmasında rol oynadığı kabul edilmektedir.

Hiponişyum; tırnak plağının serbest kenarının altında yer alır. Anatomik olarak tırnak yatağında el-ayak parmaklarının normal epidermisine geçişini temsil eder.

Tırnak psoriasis ve patofizyolojisi

Tırnak psoriasis, psoriasisli hastalarda klasik, püstüler, artritik, geç başlangıçlı formlarında ileri yaşta, erkeklerde ve HLA Cw6 negatif hastalarda daha sık görülmektedir. Deri psoriasisinin aksine tırnak psoriasis yaz aylarında kötüleşme göstermekte, %1-5 olguda deri tutulumu olmaksızın sadece tırnak tutulumu görülebilmektedir. Psoriasisde tırnak morfolojisi hastalık sürecinin lokalizasyonu

ile ilişkilidir. Tırnak matriksinin tutulduğu durumlarda tırnak plakası defektleri gözlenirken (yüksük tırnak, ince tırnak, transvers çizgilenmeler, onikoreksis, lökonişil), tırnak yatağının etkilenmesi ile yağ lekeli belirti, subungual hiperkeratoz, distal onikolizis ve kıymıksı kanamalar; tırnak kıvrımlarının etkilenmesi ile ise distrofik tırnak değişiklikleri ortaya çıkmaktadır. Yapılan araştırmalar, psoriasisde tırnak uzamasının hızlandığını göstermektedir.

En sık rastlanan tırnak bulgusu yüksük tırnak olup, bunu tırnak yatağı diskolarasyonu, onikoliz, subungual hiperkeratoz, tırnak plağı anomalileri ve kıymıksı kanamalar izlemektedir. Bu sıralama bazı gözlemlerde değişiklik gösterebilmektedir. Psoriasisde tırnak bulguları ve lokalizasyonları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Yüksük tırnak (Yüksük tırnak, psoriasis punctata unguium);

Tırnak plağı üzerinde şekilsiz küçük çukurcukların oluşmasıdır. Tek tırnaktaki farklı büyüklükte çukurcuklar şeklinde görülebilirken, bazen de tüm tırnaklarda tek düze çukurlaşmaya kadar değişen farklı görünümde olabilir. Değişik boy, derinlik ve biçimde olan bu çukurcuklar tırnak psoriasisinin en sık rastlanan şeklidir. Yüksük tırnaklar, psoriatik hastaların normal tırnaklarına ve sağlıklı kişilerin tırnaklarına göre daha hızlı uzarlar. Psoriasis için spesifik bir bulgu değildir. Kronik ekzema, alopesi areata gibi matriks ve proksimal tırnak kıvrımını etkileyen dermatozlarda, %5 oranında da normal kişilerde görülür.

Bir çukurcuk, proksimal matriksden köken almış olan tırnak plağının en üst tabakasındaki defekti gösterir. Tırnak matriksindeki psoriatik lezyonlar primer olarak stratum korneum içindeki parakeratotik hücre kümeleridir. Bunlar normal keratinizasyon sürecini bozarlar. Tırnak plağı dışarı doğru uzadıkça bu parakeratotik odaklar çevreye açık hale gelirler. Bu hücreler yavaşça soyulurlar ve tırnak plağında belirgin bir çukur bırakırlar.

Tırnak plağı yüzeyinde bir seri çukurcuk, proksimal matriksde birbiri ardına gelen psoriatik lezyonlar dizilimini temsil eder. Bir çukurcukun uzunluğu matriksde psoriatik lezyondan etkilenme süresini gösterir. Derin çukurcuklar, dorsal kısmın yanı sıra ara ve ventral matriksin tutulumunu gösterir. Psoriatik lezyonların sadece ara ve ventral matriksi etkilediği durumlarda tırnak daha lökonişik (beyaz) görünümündedir. Çünkü parakeratotik hücreler, yüksük tırnaktakilerin aksine iç taraftan deskuame olur. Transvers çizgiler, yüksük tırnak ile aynı şekilde oluşmaktadır. Bu defa psoriatik lezyonlar matriksde daha geniş alanları etkilemektedir.

Subungual hiperkeratoz;

Hiponişyumu tutar. Psoriasisli hastalarda sık görülen bir bulgudur. Henüz deskuame olmamış hücrelerin tırnak plağı altında birikmesi sonucu oluşur. Değişik klinik görünümde olabilir. Tırnak altında biriken korne materyalin miktarı, rengi

çok farklı olabilir. Tırnak genellikle donuk ve kalındır. Tırnak plağının yukarıya doğru kalkması, hiponisiyumu tutan psoriatik değişikliğin yaygınlığına, aktivitesine bağlıdır. Diğer tırnak hastalıklarında görülmeyen bir özelliği, tutulan tırnaklarda subungual keratozun farklı özelliklerde olmasıdır. Subungual keratoz genellikle sarımsak – yağlı şekilde olmasına rağmen bazen kahverengi veya yeşil olabilir. Bu o bölgeye yerleşen mikroorganizmalara bağlıdır. Fakat bu psoriatik tırnakta çok sık görülen bir değişiklik değildir. Psoriatik hastalar daha çok daha az görülen form olan beyaz-gümüşümsü renkte değişiklik gösterirler. Birçok tırnak tutulmasına rağmen tutulum şiddetleri farklıdır.

Histolojik olarak subungual hiperkeratoz tipi tırnak yatağının epidermal özellikleri ile hemen hemen aynıdır. Ancak normalde hiponisiyumda sık bulunan granüler tabaka hastalık durumunda kaybolur. Hiponisiyumun dermal tabakası bir miktar minör vazodilatasyon ve primer olarak lenfositlerden oluşan zayıf bir inflamasyon gösterir. Sarı-yağlı hiperkeratozda, beyaz- gümüşümsü hiperkeratozdaki özelliklerin yanı sıra güçlü bir inflamatuar yanıt ve belirgin bir üst dermal proteinaz eksuda vardır. Eksudada bulunan ve dermal tabakadan köken alan glikoprotein epidermise göç ederek stratum korneumda hücre içinde birikir. Sıklıkla tırnak yatağı ve hiponisiyumu tutan diğer inflamatuar bozukluklarla birlikte serum birikimi lezyonun sarı- yağlı görünümünden sorumludur.

Onikolizis ve diskolorasyon (renk değişiklikleri)

Tamamen tırnak yatağı içinde olan psoriatik lezyonlar, üstteki tırnak plağından görülebilecek şekilde “yağ damlası” veya “somon renkli” lekelere neden olabilir. Ancak aynı parakeratotik lezyonlar hiponisiyumu etkilerse o zaman onikoliz olma ihtimali yükselir. Onikolitik bir lezyona eşlik eden beyaz diskolorasyon, boynuzsu hücrelerin deskuamasyonu sonrasında tırnak plağı ve tırnak yatağı arasında yeni oluşan boşluğa hava girmesinin bir sonucudur. Etyoloji ne olursa olsun onikoliz, oluşan bir tırnak infeksiyon açısından her zaman risklidir. Tırnak plağının ayrılması pek çok çeşitli mikroorganizma için giriş ve kolonizasyon alanı oluşturur.

Histolojik olarak, tırnak yatağı psoriasis çok sayıda parakeratotik hücresi olan kalınlaşmış bir stratum korneum ve epidermal tabakanın yerel akantozunu gösterir.

Tırnak yatağı veya hiponisiyumdaki lezyonun lokalizasyonu, şekli ve süresi onikolizisin şiddetini belirler. Genellikle tam bir onikolizis görülmez. Bir veya birkaç tırnakta ortaya çıkar. Onikolizis genellikle serbest kenardan başlamasına rağmen tırnak plağının ortasından da başlayabilmektedir. Ayrılmış beyaz tırnak ile normal pembe tırnak arasında sarı bir kenarın bulunduğu görülür. Psoriasisle bağlı onikolizis aniden başlayabilir ve çok kısa sürede tüm tırnakları tutabilir.

Tırnak plağı anomalileri;

Matriksin psoriasisten etkilenen bölümlerinin psoriasisten etkilenme dercesine göre tırnak plağında görülebilecek çok çeşitli işaretler bulunmaktadır. Matriks lezyonları kısa süreli ise; PTK'nın aralıklı inflamasyonundan kaynaklanmıştır; bu da tırnak plağında "Beau çizgileri" olarak da bilinen transvers oluk ve çıkıntılara neden olur. Matriks lezyonları uzun süreli ise; onikoreksis oluşabilir. Bu durum tırnaklarda longitudinal çizgilenme ve ayrılma ile karakterizedir. Bu da tırnak matriksine karşılık gelen longitudinal psoriatik lezyonlardan kaynaklanmaktadır. Tüm matriksin şiddetli psoriatik tutulumunda ise tırnak plağı oldukça distrofik bir hal alır ve tırnak yatağına tutunamaz.

Psoriasiste tırnaklarda meydana gelen değişiklikler geniş yüzeyleri tutabilirler. Şiddetli tırnak tutulumu görülebilir. Bu durumda deforme tırnak plağında çok sayıda çukurcuk ve oluklara rastlanabilir. Tırnak plağında kalınlaşma bir başka bulgudur. Ayak tırnaklarında daha fazla görülür.

Kıymıksı kanamalar (Splinter hemorajil); Tırnak yatağındaki dermal vasküler dilatasyon ile oluşan kapiller kanama odaklarıdır. Kıymık batmış görünümünde olup, sadece tırnak yatağında bulunan küçük kanama adacıklarıdır. Longitudinal yerleşme gösterirler. Diğer tırnak bulgularına göre daha az görülse de, hala tırnak psoriasisinin sık bulgularındandır. Paralel ve longitudinal çıkıntılar ve karşılık gelen dermal oluklara yerleşir. Tırnak plağının uzaması ile distale ilerler. Dermisde olan bu kanamalar, epidermal – dermal sırtların lineer "kıymıksı" görünümünü alan ince kılcalların rüptürüne bağlıdır. Tırnaktaki bu kıymıksı kanamalar gerçekte kutanöz Austpitz fenomeninin tırnak eşdeğeridir. Bu lineer yapıların en sık nedeni travmadır (%20). Psoriasisin yanı sıra ekzema, vaskülit ve bakteriyel endokarditte görülebilirler. Sağlıklı kişilerde de, fragil damar yapısına sahip olanlarda da görülebilirler. Psoriatik artritli hastalarda tırnak tutulumu %80 oranındadır. Kapilleroskopik yöntemle tırnak kıvrımlarının incelenmesinde psoriasisi ve psoriatik artritli hastaların tırnak kapillerlerinin uçlarının dolaşmış ip görünümünde olduğu izlenir. Bu görünüm romatoid artritli hastalarla ayırt edicidir.

Tablo 1. Psoriasisde tırnak bulguları (Fitzpatrick'den)

Tutulmuş tırnak bölgesi	Klinik bulgu
Proksimal matriks	Yüksük tırnak, onikorekzis, Beau'nun çizgileri
Orta matriks	Lökonişi
Distal matriks	Fokal onikolizis, incelmış tırnak plağı, lunula eritemi
Tırnak yatağı	Yağ damlası işareti veya somon lekesi, subungual hiperkeratozis, onikolizis, splinter hemorajiler
Hiponişyum	Subungual hiperkeratozis, onikolizis
Tırnak plağı	Spesifik bölgelerde diğer bulgulara sekonder artmış destrüksiyon ve ufalanma
Proksimal ve lateral tırnak kıvrımları	Psoriasisin deri bulguları

Klinik Skorlama - NAPSİ (Nail Psoriasis Severity Index – Tırnak psoriasis şiddet indeksi)

Günümüzde henüz çok sık kullanılmayan farklı skorlama yöntemleri bulunmaktadır. Bunların arasında kesin kabul gören bir yöntem bulunmamakla birlikte; tırnak psoriasisinin şiddetini belirlemede, tedaviye yanıtta ve takipte kullanılacak skorlama yöntemlerinin geliştirilmesi oldukça önemlidir. Baran tarafından önerilen skorlama sisteminde; yüksük tırnak, Beau çizgilenmeleri, subungual hiperkeratoz, ve onikolizis 1 ile 3 arasında skorlanmaktadır.

Rich ve Scher tarafından önerilen skorlama sistemi ise; NAPSİ (tırnak psoriasis şiddet indeksi) olarak isimlendirilmiştir. Çeşitli kaynaklarda objektif, güvenilir, basit ve kolay bir yöntem olduğu ileri sürülmektedir.

NAPSİ, tırnak psoriasisinin seyrinde sade, tekrarlanabilir, objektif bir sayısal ölçümdür. Bu skala tırnak ünitesinde tutulum bölgesiyle tırnak matriksi ve tırnak yatağındaki hastalık seyrinin şiddetini ölçmede kullanılmaktadır. Psoriatik tırnaktaki tedavi takibini izlemede kullanılacak bir metottur. Tırnak psoriasis için; psoriatik patolojik değişikliklerin tırnak ünitesindeki lokalizasyonu ve tutulumun genişliğini objektif, tekrarlanabilir, sayısal bir ölçümle saptanmasını sağlayan bir derecelendirme yöntemidir. Bu sistemde her tırnak 4'e bölünmekte, tırnak matriksi (yüksük tırnak, lökonişi, lunular kırmızı lekelenme, distrofik tırnak) ve tırnak yatağı hastalığında (somon renkli yama, onikolizis, subungual hiperkeratozis, kıymıksı kanamalar) gözlenen 8 parametre skorlanmaktadır. Psoriasisin tırnak yatağı ve/veya tırnak plağına yerleştiğinde görülen değişiklikler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Her bir tırnak için 0-32 arasında bir skor belirlenebildiği gibi 0-80 arasında da bir total NAPSİ skoru belirlenebilir. Son zamanlarda Parish tarafından gerçekleştirilen modifikasyon ile skorlama 1-3 arasında yapılabilmektedir. NAPSİ skorlama özellikleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Psoriasisın anatomik bölge ve belirtileri (Lawry M.)	
Psoriasis tırnak yatağında	Psoriasis tırnak plağında
Onikolizis	Yüksük tırnak (pitting)
Kıymıksı kanamalar	Lökonishi
Yağ damlası (salmon patch) diskolorasyon	Lunulada kırmızı nokta
Tırnak yatağı hiperkeratozu	Tırnak plağı kalınlaşması Tırnak plağında ufalanma

Tablo 3. NAPSİ Skorlaması	
Tırnak matriks tutulumu	0= hiçbir kadranda yok
Yüksük tırnak, lökonishi, lunulada kırmızı leke, ufalanma	1= tırnağın 1/4'nde var
Tırnak yatağı tutulumu;	2= tırnağın 2/4'de var
Onikoliz, splinter hemoraji, subungual hiperkeratoz, yağ lekesi	3= tırnağın 3/4'nde var
	4= tırnağın 4/4'nde var

Ayırıcı Tanı

Sıklıkla onikomikoz ve kronik ekzema ile karışır. En önemli ayırıcı tanı onikomikozis ile yapılmalıdır. Klinik olarak ayırt etmek genellikle mümkün olmadığından KOH preparatı veya fungal kültür yapılmalıdır. Arada kalan olgularda direkt bakı, kültür tekrarları ya da tırnak biyopsisi alınmalıdır. Biyopsi materyalinin H&E veya PAS boyası ile boyanarak incelenmesi önerilmektedir. Ayrıca; pitriazis rubra pilaris, Darier hastalığı, pakionişi kongenita, alopesi areata, kongenital ektodermal defektler, periferik dolaşım bozuklukları, hipo-, hipertiroidizm, sarı tırnak sendromu, travmatik distrofiler, idyopatik onikolizis, kronik perioniksiz, liken planus gibi tablolar da ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Histopatoloji

Tırnak psoriasis biyopsisinin histopatolojik incelenmesinde epidermal hiperplazi, dilate ve tortöz kan damarları, kronik inflamatuvar infiltrat görülür.

Tedavi

Çeşitli tedavi yöntemleri uygulanmasına rağmen yapılan tedaviler çok başarılı değildir. Tedavi yöntemi tırnak psoriasisinin tipine, hastaya ve hekime göre farklılıklar gösterebilir. Öncelikle hastaların hastalıkları ve uygulanacak tedavi yöntemi ile ilgili bilgilendirilmeleri gerekir. Tedavinin en az 4-6 ay sürebileceği, el tırnaklarında ayak tırnaklarına göre daha kısa sürede başarı elde edileceği belirtilmelidir. Mutlaka hastanın tedaviye uyumu sağlanmalı ve tedavi süresince hastalar izlenmelidir.

Tırnak psoriasisinde tedavi seçenekleri oldukça kısıtlıdır. İyi belgelenmiş klinik çalışmaların azlığı ideal tedavi seçimini güçleştirir. Mevcut tedavi yöntemleri kısa süreli remisyonlar sağlar. Genellikle tırnak psoriasisisi kalıcı ve tedaviye dirençli olma eğilimindedir.

Tedavi seçimi kısmen spesifik tırnak distrofosisine, aynı zamanda hasta motivasyonu ve uyumuna bağlıdır. Tedaviler klasik olarak;

- Topikal tedaviler
- İntralezyonel tedaviler
- Radyoterapiler
- Sistemik tedaviler olarak sıralanabilir.

Topikal tedavi

Genel olarak tırnak psoriasisinde topikal ajanların etkisi sınırlıdır. Tam iyileşme şansı düşüktür. Çeşitli tedavilere yanıt %19 civarındadır.

Kortikosteroidler ve vitamin D analogları; Topikal steroidlerin deride hem doğrudan hem de dolaylı etkileri vardır. (Doğrudan deri inflamasyonunu her yönüyle; vasküler permeabilite, deriye lökosit penetrasyonu ve etkili immün yanıt için spesifik sitokin ve proteinleri azaltarak etki ederler). Kortikosteroidlerin dolaylı etkileri ise antiproliferatif aktivitelerinden gelmektedir. Keratinositler arasında hücre bölünmesini azaltırlar. Topikal steroidler krem, pomad veya losyon şeklinde yalnız veya salisilik asitli kombinasyonları ile en fazla 3 ay süre ile kullanılabilirler. Daha uzun süre kullanımları ile oluşan en önemli yan etkiler; tırnak kıvrımlarında atrofi, telenjektazi ve kaybolan parmak (kemik kaybı ile seyreden parmak incelmeleri) fenomenidir.

Şiddetli tırnak tutulumu olan hastalarda matrikse triamsinolon asetonid injeksiyonları yapılabilir. 5-10 mg/ml olacak şekilde sulandırılır. Proksimal tırnak kıvrımına 2-3 yere her biri 0.1 ml olacak şekilde enjekte edilir. Dört hafta arayla dört kez uygulanan bu tedavide devamlı ağrı, atrofi, periungual hipopigmentasyon ve subungual hematomlar oluşabilir.

İnjesiyon uygulanmadığı durumlarda %0.025 fluosinolon asetonid veya diğer florlu kortikosteroidlerin oklüzyonla uygulanmaları denenebilir. Tırnak çevresindeki deride atrofi oluşturabileceğinden uzun süreli kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Vitamin D analoglarının kullanımı, kortikosteroidlere göre nispeten daha yenidir. 1,25 dihidroksi vitamin D3'ün sentetik analogu olan kalsipotriol Avrupa'da psoriasis için 1990 yılında onay almış ve kullanılmaktadır. Vitamin D, kalsiyum ve fosfor metabolizması için esansiyel bir moleküldür. Ancak bu vitaminin dermatolojideki önemi derinin bir D vitamini sentez yeri olmasından değil, aynı zamanda onun etkileri için son organ olmasından kaynaklanmaktadır. Bu değişiklikler içinde hücreyel büyüme ve farklılaşmanın düzenlenmesi ve son zamanlarda daha iyi anlaşılan vitamin D'nin inflamatuvar süreçler üzerindeki immunmodülatör etkileri oldukça önemlidir. Vitamin D analogları keratinosit çoğalması ve farklılaşmasında, aynı zamanda inflamatuvar süreçte değişikliklere neden olur. Özellikle tırnak yatağının etkilendiği olgularda kortikosteroidlerle birlikte kullanımları önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda 3-3.5 ay süreyle günde iki kez uygulandığında oldukça başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. Özellikle el tırnaklarında ayak tırnaklarına göre daha başarılı olduğu vurgulanmaktadır. Kalsipotriol, psoriasisın püstüler formlarında da oldukça etkili bulunmuştur. Nadiren; eritem, periungual irritasyon, uygulama bölgesinde yanma hissine neden olabilirler.

Henüz **topikal kortikosteroidlerin ve Vitamin D analoglarının** kullanımı için standart terapötik rejim yoktur. Ancak klinik pratikte yüksek potent kortikosteridli ajanların oklüzyonla kullanılması önerilmektedir. Tırnak matriksi psoriasisinde (çukurlanma ve çizgilenme); lezyonlar tırnak katlantısının inflamasyonu ile birlikte oluşmuş ise, yalnız tırnak katlantısının tedavi edilmesi ile iyileşebilirler. Eğer tırnak yatağı tedavisi ile uğraşıyorsa (onikoliz ve hiperkeratoz), uygulama tırnak plağı üzerine yapıldığında genellikle başarısız olur. İlacın tırnak plağından emilimi ya çok az ya da hiç yoktur. Bu tür uygulamalarda tırnak plağını hiponışyuma kadar kesmek ve sonra topikal ilaçları mümkün olduğunca tırnak yatağına yakın uygulamak tedavi başarısını artıracaktır.

5-florourasil; (5-FU), florlu bir timin analogudur ve hücrenin canlılığını sağlamak için gerekli olan nükleik asit sentezini bozarak etki eden, uzun etkili bir kemoterapötik ilaçtır. Esas olarak solar keratoz ve yüzeysel deri kanseri tedavilerinde kullanılmakla birlikte, 5-FU tırnak psoriasisinin tedavisinde değişik sonuçlara sahiptir. Yapılan çalışmalarda bildirildiğine göre; %1'lik 5-fluorourasil solüsyonu psoriatik tırnaklara günde iki kez uygulandığında etkili bulunmuştur. Yüksük tırnak ve hiperkeratozda etkili iken, onikolizide kontrendikedir. Oklüzyon önerilmemektedir. Etkinliği artırırken, inflamasyon yan etkisini de artırmaktadır.

%1'lik 5-FU tedavisinin yalnızca yüksük tırnak ve hiperkeratoz semptomları olan hastalarda kullanılması gerektiğini ve onikolizisi olan hastalarda bu özel tedaviden kaçınılması gerektiği ileri sürülmektedir. Randomize, çift kör ve sol-sağ çalışmada De Jong ve ark. tırnak penetrasyonunu artırıcı bir losyonun (üre ve propilen glolik kombinasyonu), etkinliğini tek başına ve %1 5-FU ile birlikte psoriatik tırnak distrofisi

tedavisinde araştırmıştır. Toplam 57 hastaya %1 5-FU ve losyon ya da yalnızca losyon tedavisi uygulanmış, tedavi günde bir kez 12 hafta boyunca sürdürülmüştür. Hastalar 16 hafta izlenmiş, tek başına tırnak penetrasyon artırıcı losyon kullanan kişilerde tüm distrofi parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme görülürken, tırnak penetrasyon artırıcı losyon ile birlikte 5-FU kullanan grupta yüksük tırnak odağı sayısı ve onkoliziste istatistiksel olarak anlamlı düzelmeye yol açmamıştır. Bütün olarak tırnak penetrasyon artırıcı losyona %1 5-FU eklenmesinin etkinliği artırmadığı sonucuna varılmıştır.

De Jong ve ark. 5-FU içeren losyon kullanan 6 hastada tedavi ile ilişkili 9 yan etki bildirmiştir; tek başına tırnak penetrasyon artırıcı losyon kullananlarda yan etki gözlenmemiştir. Yan etkiler ağrı, şişlik, renk değişikliği, inflamasyon, onkolizis ve tırnak perforasyonu olarak bildirilmektedir.

Antralin. Antralin antipsoriatik bir ilaç olup, Brezilya ağacı *Andira araroba*'da bulunan bir madde olan krizarobin türevidir. Etki mekanizması tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte, antralinin monositik inflamatuvar uyarıcı kapasitesi ve anti-APC potansiyeli olduğu bilinmektedir. Psoriasisde inflamasyonu azaltıp, hücresel farklılaşmayı artırmakta ve hücre proliferasyonunu azaltmaktadır. Etkili ve bilinen yan etkileri olmayan güvenilir bir tedavi seçeneği olmasına karşın, deriyi ve giysileri kahverengi-mora boyaması ve sıklıkla lokal irritasyona neden olması birçok hastanın antralini tolere edememesine neden olur.

Yamamoto ve ark. prospektif bir çalışmada; tırnak tutulumlu deri psoriasis olan 20 hastaya günlük antralin (%0.4-2.0) uygulaması yaparak tırnak psoriasisinde topikal antralinin etkinliğini değerlendirmişlerdir. Onkolizis ve subungual hiperkeratozlu hastalarda yüksük tırnak olan hastalara göre daha fazla düzelme görüldüğü belirtilmiş, araştırmacılar antralinin tırnak yatağı ve hiponisiyal psoriasis nedeni psoriatik distrofiler için matriks psoriasisinden daha uygun olduğu sonucuna varmışlardır. Topikal antralin tırnak matriksine (yüksük tırnağın kaynağı) geçemeyebilmektedir. Kişilerde gözlenen tek advers reaksiyon derini boyanması olup, tedavi kesildikten sonra düzelmiştir.

Tazaroten. Tazaroten asetilenik reseptör seçici üçüncü kuşak topikal bir retinoid olup, metaboliti tazarotenik asit, hücre sitoplazması ya da çekirdeğinde bulunan beta ve gama retinoidik asit için yüksek affinite gösterir. Gama alt tipi esas olarak deride bulunduğundan; tazaroten esas olarak anormal keratinosit farklılaşmasını düzelterek, keratinosit proliferasyonunun azaltır ve inflamasyonu kontrol ederek psoriasisini düzeltmek için bu molekül ile etkileşir.

Ellerdeki paronisiyal psoriasis tedavisinde olumlu yanıt alınmış olunmasına karşın, literatürde tazaroten ile tırnak psoriasisinde yürütülmüş yalnızca bir randomize, çift

kör, plasebo kontrollü çalışma bulunmaktadır. Scher ve ark . %0.1 tazaroten jelinin etkinliğini, en az 2 tırnağında yüksük tırnak, onkolizis, subungual hiperkeratoz, lökonışıya, tırnak yüzeyinde çıkıntı/kayıp, ayrılma kanaması ve tırnak yatağında renk değişikliği semptomlarından en az üçünün olduğu 31 hastada çalışmıştır. Hastalar 24 hafta boyunca her gece 2 tırnaklarına jeli sürmüştür. Çalışma boyunca tırnaklardan biri kapalı (polietilen film/kaplama) diğeri açık tutulmuştur. 24 haftalık tedavi sonunda tazaroten grubunda kapalı ve açık tırnaklarda onkolizis plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düzelme gösterilmiştir.

Tazaroten kullanımında sistemik, alerjik ya da fototoksik etkiler bildirilmezken, en yaygın görülen advers reaksiyonlar uygulama yerinde deride lokal eritem ve irritasyondur. Ülkemizde bulunmamaktadır.

Siklosporin. Siklosporin, T hücre reseptörleri ve sitokin uyarıcıları arasındaki sinyalden sorumlu önemli bir enzim olan kalsinörünü baskılayan immünoşüpresif bir ilaçtır. Uyarıcılar, IL-2 ve IFN gibi temel sitokinleri baskılanması sonucunda T hücrelerinin büyümesi ve göçü azalır. Siklosporin ile bir karışım hazırlanması güç olmakla birlikte, Tosti ve ark. yüksük tırnak ve onkolizisi olan tırnak psoriasisli bir hastada, %10'luk yağlı bir formülasyon hazırlayarak proksimal tırnak kıvrımı ve tırnak yatağına 0.2 ml uygulamıştır. Tırnağın genel muayenesinde, 2 aylık tedavide önemli düzelme ve 3 aylık tedavide lezyonların neredeyse tamamen kaybolduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar bu özel olguda topikal siklosporinin tırnak psoriasisinde yararlı olduğunu ve daha fazla araştırma gerektiği sonucuna varmıştır. Yan etki bildirilmemiştir.

Ayrıca takrolimus ve pimekrolimus gibi diğer topikal kalsinörin inhibitörleri deri psoriasis tedavisinde topikal kortikosteroidlerin yerine daha sık kullanılmaktadır. Topikal bir merhem olan takrolimus, IL-2 kodlanmasını baskılayarak, topikal bir krem olan pimekrolimus TH1 ve TH2 tip sitokinleri azaltarak etki etmektedir. Deri psoriasisinde kullanımlarını destekleyen birkaç çalışma bulunurken, bugüne dek tırnak hastalığı tedavisine yönelik araştırma bildirilmemiştir.

Yeterli çalışma olmamasına rağmen topikal kortikosteroidler ve kalsipotriol tırnak psoriasis tedavisinde klinik olarak kabul edilmiş tedavi biçimleri olarak görülmektedir.

İntra lezyonel Tedavi

Literatürde etkinliğine ilişkin az sayıda randomize, çift kör çalışma bulunmakla birlikte, mevcut veriler lezyon içi enjeksiyonların özellikle yüksük tırnak ve onkolizis gibi belli tırnak yüzeyi anormallikleri içeren tırnak matriks psoriasisinin lezyonlarını düzeltmekte etkili olduğunu göstermektedir.

Tırnak matriksine ulaşmak için yaygın kullanılan enjeksiyon yeri proksimal tırnak kıvrımı olup, ilaç doğrudan proksimal matrikse yayılır. En sık kullanılan steroid, çeşitli konsantrasyonlarda hazırlanan triamsinolon asetoniddir. Tırnak matriksinin

etkilendiği olgularda tırnak kıvrımına, tırnak yatağının etkilendiği olgularda ise lateral tırnak kıvrımlarına ve hiponüshya enjekte edilir. Enjeksiyonun 2.5- 5 mg konsantrasyonda tırnak başına 0.5 ml dozda, 5-6 ay boyunca, 4-6 haftada bir yapılması önerilmektedir. İntralezyonel steroid enjeksiyonu yüksek tırnak, transvers sırtlanmalar ve subungual hiperkeratoziste daha etkili iken, onikoliziste etkisi sınırlıdır.

Lezyon içi steroid enjeksiyonlarının birincil sakıncası enjeksiyon yerinde ağrıdır ve genellikle işlem öncesinde lokal anestezi gerektirmektedir. Subungual hematoma diğer komplikasyondur. Esas olarak damarlanması fazla olan tırnak yatağına uygulanan enjeksiyonlarda görülür ve genellikle zaman içinde kaybolur. Bazı hastalarda kısa süreli parestezi gelişebilir. Hastalığın kronik doğası tekrarlayan steroid kürleri gerektirmektedir. Bu uygulamalar ise enjeksiyon yerinde geri dönüşümlü atrofi ve "kaybolan parmak" olarak bilinen alttaki terminal falanksın atrofisine yol açabilir.

En yaygın araştırılmış steroid triamsinolon asetonid olmakla birlikte, triamsinolon diasetat, betametazon, metilprednizolon ve prednizolon tebutat gibi diğer preparatlar da mevcuttur. Tedavi özellikle tırnak matriks anormalliklerinin düzeltilmesinde etkili görünmektedir. Ağrılı ve yorucu bir tedavi biçimi olduğundan, kullanımı hastanın istek ve uyumunu gerektirmektedir.

Radyasyon tedavileri

Fototerapi ve fotokemoterapi

Lokal ve dolaşımdaki inflamatuvar hücreleri etkileyen bir sistemik tedavi olarak fototerapi yüzyıldan uzun süredir deri hastalıkları tedavisinde kullanılmaktadır. Kullanılan iki tip mor ötesi ışın A (UVA; 320- 400 nm) ve B (UVB; 290-320 nm) olup, deri psoriasis için en etkili dalga boyunun 313 nm (dar band UVB [NB UVB]) olduğu bilinmektedir. UVB tedavisi tek başına ya da çeşitli topikal/sistemik ajan kombinasyonu ile deri psoriasisinin tedavisinde etkilidir. Fotokemoterapi çiftinde ilaç ve mor ötesi ışınlar birlikte kullanılır ve hastalık tedavisinde başka bir seçenektir. Psoralen ile UVA (PUVA) fototerapisi en yaygın kullanılan fotokemoterapi rejimlerinden biri olup, psoralen ve UVA ışığından oluşur. Psoralen oral ya da topikal formda verilebilir; topikal formun yan etkisi daha azdır. Psoriasiste PUVA, etki mekanizması henüz bilinmemektedir. Ancak pirimidinler arasında çapraz bağ oluşumu, psoriasis hücrelerine özgü sitotoksikite ve aşırı bağışıklık yanıtının baskılanması gibi çeşitli teoriler ileri sürülmüştür.

Fototerapi ve fotokemoterapinin tırnak psoriasis tedavisindeki etkinliğine ilişkin açık bir kanıt bulunmamaktadır. PUVA tedavisi bazı olgularda başarı sağlayabilmekle birlikte, başarı oranı oldukça düşüktür. Topikal PUVA, sistemik PUVA'ya tercih edilmektedir. PUVA tedavisi psoriasiste tırnak uzamasını yavaşlatmakta, yüksek tırnak ve onikolizis haricindeki tırnak değişikliklerini geri döndürebilmektedir. Yan etkileri arasında subungual fotohemoliz, ağrı, melanonişi ve onikolizis sayılabilir. Yan etkisi

foto-onikolizisdir.

Radyasyon tedavisi ile ilişkili potansiyel yan etkileri dışında, genellikle sıkıcı ve zahmetli bir tedavi türüdür. Literatürde az sayıda iyi belgelenmiş çalışma olmasına karşın, özellikle hastalık diğer daha uygun tedavi biçimlerine direnç gösterdiğinde, radyasyon tedavisi tırnak psoriasisinde olası bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.

Literatürde PUVA, Yüzeysel- süperfisial radyoterapi (SRT), Grenz ışınları ve elektron çekirdek tedavisi gibi çeşitli radyasyon formlarına tırnak psoriasisinin yanıtını araştıran az sayıda çalışma olmasına karşın, tırnak psoriasisinde radyasyon tedavisinin gelecekteki rolü belirsizdir ve daha iyi belgelenmiş çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir. Eksimer lazer ve fotodinamik tedavi gibi deri psoriasisinde yararı kanıtlanmış diğer daha az yaygın kullanılan radyasyon formları da tırnak psoriasisinde umut vaat edebilir.

Sistemik tedaviler

Sistemik tedavi; intralezyonel tedavi, topikal ve radyasyon tedavilerine dirençli olan hastalarda uygulanabilir. Tırnak matriksinin tutulduğu olgularda etkilidir. Deri tutulumu olmaksızın yalnızca tırnak semptomları olan hastalar için önerilmemektedir.

Oral siklosporin ve etretinatın deri ve eklem tutulumlarına ek olarak tırnak psoriasisindeki etkilerini araştırılmıştır ancak tırnak psoriasis için yeterli veri bulunmamaktadır.

Kortikosteroidler; akrodermatitis kontinüa tedavisinde intramüsküler kortikosteroid tedavileri etkili olabilmektedir. 2- 3 tırnaktan fazlası etkilendiyse triamsinolon asetenoid intramüsküler yolla 3-6 ay boyunca 0.5-1 mg/kg dozda kullanılabilir. Oral prednizolon da inflamasyon ve deformiteleri önlemek amacı ile 1 mg/kg/gün dozda kullanılabilir. Klinik düzelme görüldükçe doz azaltılır ve alterne gün tedavisine geçirebilir.

Retinoidler; önceleri psoriasis tedavisi için kullanılan retinoidlerin ikinci kuşak bir türevi olan etretinat, yerini metaboliti asitretine bırakmıştır. Retinoid asit reseptörleri ile etkileşimi tazarotenden daha zayıf olmakla birlikte, etretinat ve asitretin hücrel farklılaşmayı uyarak, keratinosit proliferasyonunu azaltmakta, inflamasyonu kontrol ederek psoriasisde etkili olmayı sürdürmektedir. Tırnak psoriasisinde 0.5 mg/kg/gün dozunda 4- 6 ay kullanıldığında faydalı olabilmektedir. Özellikle subungual hiperkeratozda etkilidirler. Püstüler psoriasisin tırnak tutulumunda da etkili oldukları gösterilmiştir. Yan etkileri arasında tırnak incilmesi ve frajilite olması nedeni ile sadece hiperkeratotik tırnak tutulumunda kullanılmalıdır.

Siklosporin; 3 mg/kg ile 10 haftada gerileyen tırnak psoriasis olguları bildirilmiştir. Siklosporin tedavisi gören hastalarda daha fazla gastrointestinal semptom, yorgunluk, baş ağrısı, bacak krampları ve periferik ödem görülürken, etretinat grubundaki hastalarda daha fazla keilit, deride soyulma ve ağız kuruluğu gibi deri ve müköz

membran reaksiyonu görülmüştür. Temel yan etki kıl artışı olmuş ve estetik nedenler toplam tedavi süresini sınırlamıştır.

Biyolojik ajanlar; TNF alfa inhibitörlerinden etanersept ve infliksimabın tırnak psoriasisinde etkileri ile ilgili araştırmalar sürmektedir. Bianchi ve arkadaşları, infliksimab tedavisi ile tamamen remisyona giren 25 psoriatik tırnak olgusu bildirmişlerdir. Ayrıca alefasept monoterapisi ile iyileşme gösteren tırnak psoriasis olguları da bildirilmiştir.

Tırnak psoriasisinde ayrıca **metotreksat, takrolimus, mikofenolat mofetil, hidroksiüre, sülfasalazin, fumarik esterler, azatioprin, karbamazepin, kalsitriol** de kullanılabilir.

Kombinasyon Tedavisi

Psoriasis tedavisinde monoterapi sıklıkla başarılı bir strateji olmakla birlikte, birçok hastada sıklıkla iki ya da daha fazla modelin birlikte kullanılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Kombinasyon tedavisi kullanılırken farklı etki mekanizmalarına sahip ilaçların seçilmesi önemlidir; hastalığın farklı yollarını baskılayabilecek ve birbirlerine sinerjistik etki oluşturabilecek kombinasyonlar seçilmelidir. Kombinasyon tedavisi ile deri psoriasisinin tedavisi literatürlerle gösterilmiştir. Fakat tırnak hastalığına ilişkin çalışmalar yetersizdir. Tırnak psoriasisinde uygulanmakta olan kanıtlanmış tedaviler Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Tırnak psoriasis için kanıta dayalı tedaviler	
Topikal	Kortikosteroidler (yalnız veya salisilik asitle birlikte) Tazaroten Üre /propilen glikol 5- fluorourasil Kalsipotriol Antralin
İntralezyonel	Kortikosteroidler
Sistemik	Fotokemoterapi Retinoidler Siklosporin Nimesulid
Sistemik biyolojikler	İnfliximab Alefasept

KAYNAKLAR

1. Dawber RPR, Berker DAR, Baran R. Science of the nail apparatus. İn: Baran and Dawber's Diseases of the nails and their management. Ed. Baran R, Dawber RPR, Berker DAR, Haneke E, Tosti A. Third edition. Blackwell science.2001;1-47.
2. Berker DAR, Baran R, Dawber RPR. The nail in dermatological diseases. İn: Dawber's Diseases of the nails and their management. Ed. Baran R, Dawber RPR, Berker DAR, Haneke E, Tosti A. Third edition. Blackwell science.2001;172- 193.
3. Tüzün Y, Kotoğyan A. Psoriasis. Tırnak Hastalıkları Ed: Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, Onsun N. 1993; 65-73.
4. Gudjohnson JE, Elder JT. Psoriasis. İn: Fitzpatrick's Dermatology in general medicine. Ed: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ. Seventh Ed. Mc Graw Hill, New York. 2008; 1169-1193.
5. Lawry M. Biological therapy and nail psoriasis. Dermatol Ther 2007; 20: 60-67.
6. Kerkhof PCM. Psoriasis. İn. Dermatology. Ed: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Mosby, Edinburgh. 2003;125-133.
7. Tüzün Y, Maraşoğlu Ö. Tırnağın yapısı ve gelişimi. Türkiye Klinikleri J İnt Med Sci 2007, 3(30): 1-4.
8. Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir AA, et al. HLA-Cw6 positive and HLA-Cw6 negatif patients with psoriasis vulgaris have distinct clinical features. J Invest Dermatol 2002; 118: 362-365.
9. Wozel G. Psoriasis treatment in difficult locations: scalp, nails, and intertriginous areas. Clin Dermatol 2008; 26(5): 448-459.
10. Cassell S, Kavanaugh AF. Therapies for psoriatic nail disease.A systematic review. J Rheumatol 2006; 33(7): 1452-1456.
11. Usmani N, Wilson C. A case of nail psoriasis treated with topical calcitriol. Clin Exp Dermatol 2006; 31: 712-713
12. Diluvio L, Campione E, Paterno EJ, Mordenti C, Hachem MY, Chimenti S. Childhood nail psoriasis: a useful treatment with tazarotene 0.05%. Pediatr Dermatol 2007;24: 332-333.
13. Al- Mutairi N, Machanda Y, Nour -Eldin O. Nail changes in childhood psoriasis: A study from Kuwait. Pediatr Dermatol 2007; 24: 7-10.
14. Van Laborde S, Scher RK. Developments in the treatment of nail psoriasis, melanonychia striata and onychomycosis. A review of the literature. Derm Clin 2000; 18: 37-46.
15. Leung YY, Tam LS, Kun EW, Li EK. Psoriatic arthritis as a distinct disease entity. J Postgrad Med 2007; 53:63-71.
16. Erkek E. Dermatolojik hastalıklarda tırnak-1: psoriasis ve liken planus. Türkiye Klinikleri J İnt Med Sci 2007; 3(30): 12-19.
17. Baran R, Tosti A. Topical treatment of nail psoriasis with a new corticoid- containing nail lacquer formulation. J Dermatol Treat 1999; 10: 201-204.
18. Rich P, Scher RK. Nail psoriasis severity index: A useful tool for evaluation of nail psoriasis. J Am Acad Dermatol 2003; 49: 206-212.
19. Kaçar N, Ergin Ş, Şanlı Erdoğan B. Psoriatic tırnak şiddetinin ölçümünde iki skorlama sisteminin karşılaştırılması. Türkiye Klinikleri J Dermatol 2006; 16: 160-162.
20. Aktan S, İlknur T, Akın C, Ozkan S. Interobserver reliability of the nail psoriasis severity index. Clin Exp Dermatol 2007; 32: 141-144.
21. Baran RL. A nail psoriasis severity index. Br J Dermatol 2004; 150: 568-569
22. Parrish CA. Modification of the nail psoriasis severity index. J Am Acad Dermatol 2005; 53: 745-746.
23. Solak Tekin N, Koca R, Altınyazar CH, Çınar S, Eştürk E, Muhtar Ş. Psoriasis hastalarında tırnak tutulumu ve onikomikoz birlikteliği. Türkiye Klinikleri J Dermatol 2006; 16: 39-43.

24. Bhushan M, Moore T, Herrick AL, Griffiths CE. Nailfold video capilleroscopy in psoriasis. *Br J Dermatol* 2000; 142: 1171-1176.
25. Jiaravuthisan MM, Saaeville D, Vender RB, Murphy F, Muhn CY. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 1-27.
26. Zakeri M, Valikhani M, Mortazavi H, Barzegari M. Topical calcipotriol therapy in nail psoriasis: A study of 24 cases. *Dermatol Online J* 2005; 11-15.
27. Rigopoulos D, Loannides D, Prastitis N, Katsambas A. Nail psoriasis: a combined treatment using calcipotriol cream and clobetasol propionate cream. *Acta Derm Venereol* 2002; 82:140.
28. De Becker D. Management of nail psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 357-362.
29. Obadiah J, Scher R. Nail disorders: Unapproved treatments. *Clin Dermatol* 2002; 20:643-648.
30. Tosti A, Piraccini BM, Cameli N, et al. Calcipotriol ointment in nail psoriasis: A controlled double-blind comparison with betamethasone dipropionate and salicylic acid. *Br J Dermatol* 1998; 139: 655 -659.
31. De Jong EM. Dystrophic psoriatic fingernails treated with 1% 5- fluorouracil in a nail penetration-enhancing vehicle: a double-blind study. *Dermatology* 1999; 199: 313-318.
32. Yamamoto T. Topical antralin therapy for refractory nail psoriasis. *J Dermatol* 1998; 25: 231-233.
33. Scher RK, Stiller M, Zhu YI. Tazarotene 0.1%gel in the treatment of fingernail psoriasis: a double, blind, randomized, vehicle-controlled study. *Cutis* 2001; 68:355-358.
34. Lawry M. Biological therapy and nail psoriasis. *Dermatol Ther* 2007; 20: 60-67.
35. Hussain W, Coulson I, Owen C. Severe recalcitrant nail psoriasis responding dramatically to infliximab: report of two patients. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33: 520-522.
36. Bianchi L, Bergamin A, de Felice C, et al. Remission and time of resolution of nail psoriasis during infliximab therapy. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 736-737.
37. Rich P, Griffiths CEM, Reich K, Nestle FO, Scher RK, Li S, et al. Baseline nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 224-231.
38. Körver J, Langewouters AMG, Van de Kerkhof PCM, Pasch MC. Therapeutic effects of a 12 week course of alefacept on nail psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 1252-1255.

LİKEN PLANUS TIRNAĞI

Ayşe BOYVAT

Literatürde liken planuslu hasta serileri ilk olarak Erasmus Wilson tarafından 1869 yılında yayınlanmıştır.¹ 1888 yılında Rona liken planusun deri bulguları başlamadan yıllar önce tırnak değişikliklerinin görülebileceğini bildirmiştir. 1961 yılında Samman'ın konu ile ilgili detaylı incelemesinde, liken planuslu olguların %10'unda tırnak tutulumunun olduğuna ve hastaların %4'ünde en az bir tırnakta kalıcı deformite gelişiminin izlendiğine dikkat çekilmiştir.²

Günümüzde liken planuslu olgularda tırnak tutulumunun %1-10 arasında olduğu kabul edilmektedir. Olguların %1-2'sinde ise herhangi bir deri, mukoza veya saçlı deri tutulumu olmadan tek başına tırnak tutulumu izlenmektedir. Liken planusa bağlı tırnak değişiklikleri her yaşta görülebilmekle birlikte sıklıkla 5. ve 6. dekatta ortaya çıkar. El tırnaklarında tutulum ayak tırnaklarına göre daha sık olmaktadır. Genellikle 2-3 tırnaktan başlayan değişiklikler zamanla diğer tırnaklara yayılım gösterebilir. Tutulum şiddeti tırnaktan tırnağa belirgin değişiklik gösterebilir. Tırnakta oluşan değişikliklerin şiddeti tırnak matriksindeki inflamasyonun şiddeti ile ilişkili olup mukokutanöz bulguların yaygınlığı ve şiddeti ile direkt ilişki göstermez.^{3,4}

Tırnak tutulumunda klinik değişiklikler tırnak ünitesinin hangi kısmının tutulduğuna bağlı olarak değişiklik gösterir. En sık olarak matriks tutulumuna bağlı olarak tırnak plağında incelme, sırtlar ve oluklar şeklinde longitudinal çizgilerde artış ve tırnak uçlarında çatlaklar izlenir. Tablonun ilerlemesiyle matriksde sikatris oluşumu ve bunun sonucunda pterygium (kanat benzeri kalıcı tırnak distrofisi) ve anonişi gelişebilir. Pterygium, matriks destrüksiyonu ve tırnak plağının kaybı sonucu proksimal tırnak kıvrımının tırnak yatağı ile birleşmesi sonucu ortaya çıkar. Lunulada matriksteki inflamasyona bağlı olarak eritemli alanlar izlenebilir. Proksimal tırnak kıvrımında kırmızı mor renk değişikliği olabilir. Bazı olgularda tırnağın tümünden atılımı görülür (onikomadezis), bu olgularda sıklıkla tırnağı çevreleyen deride liken planus lezyonu

vardır. Tırnak sonradan geri gelebilir veya tırnak kaybı kalıcı olabilir. Özellikle büllöz liken planusta ayak tabanı ile birlikte ayak tırnakları etkilenebilmekte ve kalıcı anonişi gelişebilmektedir. Nadir de olsa tırnak bölgesinde liken planusa bağlı ülserasyon gelişebilir.^{3,5}

Liken planusta matriks tutulumuna bağlı gözlenen bulguların dışında tırnak yatağı tutulumu nedeniyle onikolizis, subungual hiperkeratoz ve sarı tırnak sendromu benzeri nonspesifik bulgular da gelişebilir.^{6,7} Tırnak yatağı tutulumunda, bulgular daha hafiftir ve özellikle ayak tırnaklarında daha sık görülür. Liken planusta postinflamatuar olarak longitudinal melanonişi veya lökonişi de izlenebilir.

Liken planusta tırnak değişiklikleri sarı tırnak sendromuna benzerlik gösterebilir.^{6,7} Sarı tırnak değişiklikleri tüm tırnakları etkileyebileceği gibi, özellikle ayak tırnaklarında belirgin olup, el tırnaklarında liken planusun tipik bulguları izlenebilir. Liken planusta tırnaklarda sarı tırnak sendromu benzeri değişiklikler ilk olarak Haneke tarafından 1983 yılında bildirilmiştir. Sonraki yıllarda benzer bulguların izlendiği yayınlar literatürde yer almamış olmakla birlikte; 2000 yılında Tosti ve arkadaşları biyopsi ile tanı koydukları 5 olgu yayınlamışlardır. Olguların hepsinde el ve ayak tırnaklarının birlikte etkilendiği görülmüştür. Olguların hepsinin ayak tırnaklarında sarı renk değişikliği, kalınlaşma ve transvers olarak konveksite artışı ile sarı tırnak sendromunda izlenen bulgular saptanırken, el tırnaklarında tırnak plağında incelleme, longitudinal çizgilenme gibi liken planusun tipik bulguları izlenmiştir. 6 ay süre ile 20-30 günde bir 0.5mg/kg intramuskuler triamsinolon asetonid enjeksiyonu ile olguların hepsinde el tırnaklarında tam düzelme sağlanırken, ayak tırnaklarında tedavi cevabı çok yavaş olup 1 yıl sonrasında 5 olgunun 3'ünde hafif düzelme saptanmıştır. Araştırmacılar literatürde az sayıda yayın olmasına rağmen kendi 5 hastalarından yola çıkarak bu bulgunun nadir olmadığını ve sarı tırnak benzeri değişikliklerin liken planus tırnak bulguları arasında ele alınması gerektiğini ileri sürmüşlerdir.⁶

Liken planusa bağlı ortaya çıkabilecek diğer bir tırnak değişikliği ise trakionişidir. Yirmi tırnak distrofisi olarak da adlandırılan trakionişi ilk olarak 1977 yılında Hazelrigg ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Sıklıkla infantil dönemde veya çocuklukta başlar. Tırnakta bilateral ve simetrik olarak girintili çıkıntılı pürüzlü görünüm ve gri beyaz renk değişikliği izlenir. Tırnaklarda frajilite, belirgin longitudinal çizgilenme, tırnakların parlaklığını yitirerek opaklaşması ve tırnağın zımparalanmış gibi bir görünüm alması tipiktir. Trakionişide liken planusun tipik tutulumundan farklı olarak monomorfik bir görünüm vardır, çatlaklar ve pterygium oluşumu izlenmez. Bulgular tırnakların hepsinde aynı anda başlayabildiği gibi, birkaç tırnaktan başlayıp aylar içinde yavaş olarak da ilerleyebilir. Trakionişide hep 20 tırnağın birden tutulumu olmaması nedeniyle "yirmi tırnak distrofisi" yerine Yunancada "kaba" anlamına gelen trakionişi isimlendirmesi bazı araştırmacılar tarafından tercih edilmektedir. Genellikle kendi kendini sınırlayan bir tırnak patolojisi olup yaş ilerledikçe düzelme eğilimi gösterir.

Başta idiyopatik bir hastalık olarak tanımlanmış olsa da zamanla otozomal dominant geçiş gösteren ailesel formların olabildiği, ileri yaşlarda da görülebildiği ve tek başına ayrı bir klinik antite olmayıp, özellikle alopesi areata ve ayrıca liken planus ve psoriasis gibi hastalıklara eşlik edebildiği görülmüştür. Pemfigus ve primer biliyer siroz gibi otoimmün hastalıklarla, iktiyosis vulgaris, atopik dermatit ve selektif IgA yetmezliği ile de birlikteliği bildirilmiştir.^{8,10}

Liken planusa bağlı trakionişide tanı ancak biyopsi ile konulabilir. Biyopside matrikste hiperkeratoz, hipergranuloz, testere dişi şeklinde akantoz, bazal keratinositlerde vakuoler dejenerasyon ve dermoepidermal bileşkede bant şeklinde lenfositik infiltrasyon izlenir.

Trakionişide tırnak değişiklikleri sıklıkla zaman içinde spontan olarak geriler ve pterygiuma neden olmaz. Bu nedenle sıklıkla tedavisiz takip edilir.

Tosti ve arkadaşlarının tek başına tırnak tutulumu ile kendini gösteren 24 liken planus hastası üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada, 4 ay- 7yıl arasında değişen izlem süresinde hastaların %25'inde tırnak tutulumu olmadan önce veya izlem sırasında deri veya mukozaya tutulumunun olduğu görülmüştür. 24 hastanın 10'unda hastalığın tüm tırnakları etkilediği görülmüştür. En sık gözlenen bulgular tırnaklarda incelme, longitudinal çizgilenme ve tırnak uçlarında çatlaklar olmuştur. Onkolizis 13 hastada izlenirken, 6 hastada lunulada eritemli alanlar izlenmiştir. Dört hastada pterygium oluşumu izlenirken, trakionişi sadece 1 hastada saptanmıştır.³

Okiyama ve ark. 2005 yılında 10 yıllık klinik seyir sonrası liken planus tırnak tutulumu ile ilişkili olarak skuamöz hücreli karsinom gelişen bir olgu tanımlamışlardır. Skuamöz hücreli karsinoma kendisini sol ayak başparmağında 1.5 cm'lik ekzofitik ülser lezyonla gösterirken, hastanın diğer tüm tırnaklarında irregüler longitudinal kabarıklıklar ve oluklar, atrofi ve pterygium oluşumu gözlenmiştir. Günümüzde özellikle oral eroziv liken planus ve skuamöz hücreli karsinom ilişkisi iyi bilinmekle birlikte, bu olgu literatürde tırnak liken planusuna bağlı skuamöz hücreli karsinom gelişen tek olgu olma özelliği taşımaktadır.¹¹

Dolgularda yer alan civa ve altın gibi metaller ve oral liken planus ilişkisi günümüzde iyi bilinmektedir. Metal duyarlılığı ile ilişkili oral liken planusu olan bazı olgularda ek olarak tırnak tutulumu da bildirilmiştir. Yokozeki ve ark. tek başına tırnak tutulumu olan bir olguda etyoloji araştırılırken yapılan patch testte, altın duyarlılığı saptanan ve altın içeren dolguların değiştirilmesi sonrasında 3 yıldır devam eden trakionişi ile uyumlu tırnak bulguları hızla gerileme gösteren 51 yaşında bir erkek olgu bildirmişlerdir. Bu olgu da dolgularda yer alan metallerle tırnak liken planusu ilişkisini bildiren tek yayındır.¹²

Liken planus tırnak tutulumu çocuklarda da görülebilmektedir.^{13,14} Tosti ve ark. biyopsi ile liken planusa bağlı tırnak tutulumu tanısı koydukları 15 hastanın bulgularını değerlendirmişlerdir. Liken planus tırnağının çocuklarda düşünüldüğü kadar nadir

olmayabileceğine dikkat çeken araştırmacılar, bu durumun genellikle çocuklarda tırnak biyopsisinden kaçınılması ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Liken planus tırnak tutulumu çocuklarda sıklıkla deri bulgularına eşlik etmeden izole bulgu olarak kendini göstermektedir. Araştırmacılar çocuklarda liken planusun tırnaktaki başlıca 3 farklı şekilde kendini gösterebildiğini belirtmişlerdir. En sık görülen tutulum şekli yetişkin liken planusunda da olduğu gibi matriks tutulumuna bağlı tırnaktaki incelme, longitudinal çizgilenme ve distalde çatlama olmuştur. Pterygium oluşumu bir olguda gözlenmiştir. İki olguda trakionizi saptanırken, 3 olguda idiopatik atrofi saptanmıştır. Yirmi tırnak distrofisi ve idiopatik atrofisinin her ikisi de yetişkin dönemde nadir görülen liken planus tutulum şekilleridir. İdiopatik atrofisinin özelliği çok hızlı ve şiddetli bir seyirle matriksin birkaç ay içinde tamamında destrüksiyon ve tırnak kaybı ile sonuçlanmasıdır.¹⁴

1990'lı yıllardan sonra özellikle hepatit B aşısının rutin olarak uygulanmaya başlamasını takiben, özellikle çocuklarda ortaya çıkan liken planus olguları bildirilmektedir. Ancak bu olgularda tırnak tutulumu sadece 2 olguda bildirilmiştir. Miteva, 10 yaşında bir erkek olguda hepatit B aşısının 2. dozundan 1 ay sonra papüler lezyonlara ek olarak büll ve veziküllerle kendini gösteren bir liken planus olgusunda, deri lezyonlarından 2 hafta sonra başlayan tırnak tutulumunu bildirmiştir. Tırnak bulguları sağ el 3. tırnakta onikoreksis ve 4. tırnakta distrofik değişiklik şeklinde kendini göstermiştir. 20mg/gün dozunda prednisolon tedavisi ile 2 ay sonra deri lezyonları tamamı ile gerilerken, tırnak değişikliklerinin devam ettiği görülmüştür.¹⁵

Ayırıcı Tanı

Liken planus tırnak bulgularına benzer değişiklikler travmaya sekonder olarak ortaya çıkabileceği gibi, sistemik amiloidoz, graft versus host hastalığı, büllöz hastalıklar ve liken striatus gibi çeşitli hastalıklarda izlenebilir.

Tırnak bulguları sistemik amiloidozda ilk bulgu olabilir. Tırnaklarda incelme ve longitudinal çizgilenmeye ek olarak sıklıkla splinter hemoraji izlenir. Biopside tırnak matriksinde ve tırnak yatağında dermiste amiloid birikimi görülür.¹⁶

Liken striatusta inflamatuvar infiltrasyon matriksi etkilediğinde bir veya iki tırnaktaki incelme ve longitudinal çizgilenme görülür. Tırnak plağının tek taraflı tutulumu izlenir. Tırnak değişikliğinin proksimalinde deride lineer olarak liken striatus lezyonu izlenir. Liken planus matriks tutulumu kalıcı tırnak deformitesi ile sonuçlanırken, liken striatusta 1-2 yıl içinde spontan düzelme izlenir.^{17,19}

Graft versus host hastalığında da likenoid infiltrasyon sonucunda tırnaklarda liken planus tırnak bulgularına çok benzer değişiklikler, matriks harabiyeti, onikoatrofi ve pterygium gelişimi izlenebilmektedir.^{20,21}

Pterygium travma sonucunda gelişebileceği gibi epidermolizis büllöza gibi kalıtsal hastalıklarda ve akkiz büllöz hastalıkların seyri sırasında, diskeratozis kongenita,

graft versus host hastalığı ve digital iskemi gibi çeşitli nedenlere bağlı olarak da oluşabilir.

Tırnak yatağının etkilenmesi sonucu ortaya çıkan subungual hiperkeratoz, onikolizis ve sarı renk değişimi gibi bulguların ayırıcı tanısında öncelikle psoriasis, onikomikozis ve sarı tırnak sendromu düşünülmelidir.

Tek tırnak tutulumu ve masif subungual hiperkeratoz nedeni ile tırnak yatağı tümörü şeklinde kendini gösteren bir liken planus olgusu da bildirilmiştir.²²

Tanı

Tırnak değişiklikleri deri bulgularından önce, eş zamanlı olarak veya deri lezyonlarından sonra ortaya çıkabilir. Tırnak tutulumu deri ve mukoza bulgusu olmadan tek başına ortaya çıktığında tanı güçtür ve ancak tırnak biopsisi ile mümkün olabilir. Liken planusa bağlı tırnak tutulumunda longitudinal tırnak biopsisinde hipergranuloz, akantoz, interfaz dermatiti ve üst dermiste bant şeklinde lenfositik infiltrasyon izlenir.

Tedavi

Tırnak liken planusu olguların %40'ında kalıcı tırnak distrofinine neden olacağından, özellikle hızlı progresyon gösteren olgularda sikatrasi engellemek için erken ve etkili tedavi gereklidir.

Liken planusun tırnak tutulumunda topikal tedavi ile genellikle başarılı sonuç alınmamaktadır. Tırnak matriks tutulumunda oral veya intramuskuler sistemik steroid tedavisi ile olguların büyük kısmında remisyon sağlanabilmektedir. Oral sistemik steroid tedavisi 40-60mg/gün dozunda başlanıp 4-6 haftada doz azaltılabilir. İntramuskuler steroid tedavisi ise sıklıkla ayda bir 0.5-1mg/kg triamsinolon asetonid enjeksiyonu olmak üzere 3-6 ay süre ile önerilmektedir.³

Liken planusta tırnak değişiklikleri genellikle deri lezyonlarından daha uzun sürede geriler.

Az sayıda tırnak tutulumu olan olgularda intralezyonel steroid tedavisi proksimal tırnak kıvrımına uygulanabilir. Dorsal pterygium kalıcı bir değişiklik olduğundan tedavi edilmeye çalışılmamalıdır. Trakionişi şeklinde ortaya çıkan tırnak liken planusu ise sikatrise neden olmadığından tedavi gerektirmemektedir.

Literatürde tek bir olgu sunumunda antimalaryal tedavi ile 250mg 2X1 klorokin tedavisi ile 6 aylık tedavi ile tırnak bulgularının tamamı ile düzeldiği bildirilmiştir. Ancak tedavi kesildikten 10 hafta sonra rekürrens gözlenmiştir.²³

KAYNAKLAR

1. Wilson E. On lichen planus. *J Cutan Med Dis Skin* 1869; 3: 117-132.
2. Samman PS. The nails in lichen planus. *Br J Dermatol* 1961; 73: 288-292.
3. Tosti A, Peluso AM, Fanti PA, Piraccini BM. Nail lichen planus: Clinical and pathologic study of twenty-four patients. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 724-730.
4. Eisen D. The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88: 431-436.
5. Pall A, Gupta RR, Gulati B, Goyal P. Anonychia due to lichen planus. *J Dermatol* 2004; 31: 146-147.
6. Tosti A, Piraccini BM, Cameli N. Nail changes in lichen planus may resemble those of yellow nail syndrome. *Br J Dermatol* 2000; 142: 848-849.
7. Baran R. Lichen planus of the nails mimicking the yellow nail syndrome. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1097- 1131.
8. Taniguchi S, Kutsuna H, Tani Y, Kawahira K, Hamada T. Twenty-nail dystrophy (trachyonychia) caused by lichen planus in a patient with alopecia universalis and ichthyosis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 903-905.
9. Kanwar AJ, Ghosh S, Thami GP, Kaur S. Twenty-nail dystrophy due to lichen planus in a patient with alopecia areata. *Clin Exp Dermatol* 1993; 18: 293-294.
10. Sehgal VN. Twenty nail dystrophy trachyonychia: an overview. *J Dermatol* 2007; 34: 361-366.
11. Okiyama N, Satoh T, Yokozeki H, Nishioka K. Squamous cell carcinoma arising from lichen planus of nail matrix and nail bed. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 908-909.
12. Yokozeki H, Niiyama S, Nishioka K. Twenty nail dystrophy (trachyonychia) caused by lichen planus in a patient with gold allergy. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1062-1094.
13. Öztaş P, Önder M, İtler N, Öztaş MO. Childhood lichen planus with nail involvement: a case. *Turk J Pediatr* 2003; 45: 251-253.
14. Tosti A, Piraccini BM, Cambiaghi S, Jorizzo M. Nail lichen planus in children. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1027-1032.
15. Miteva L. Bullous lichen planus with nail involvement induced by Hepatitis B vaccine in a child. *Int J Dermatol* 2005; 44: 142-144.
16. Hoshino Y, Umezawa K, Machida M, Shimano S, Taya T, Shibusaki T, Hoshizaki H. Nail dystrophy associated with AL amyloidosis. *Intern Med.* 2007;46:525.
17. Tosti A, Peluso AM, Misciali C, Cameli N. Nail lichen striatus: clinical features and long-term follow-up of five patients. *J Am Acad Dermatol* 1997;36 (6 Pt 1):908-913.
18. Kavak A, Kutluay L. Nail involvement in lichen striatus. *Pediatr Dermatol* 2002; 19: 136-138.
19. Hauber K, Rose C, Bröcker EB, Hamm H. Lichen striatus: clinical features and follow-up in 12 patients. *Eur J Dermatol* 2000; 10:536-539.
20. Liddle BJ, Cowan MA. Lichen planus-like eruption and nail changes in a patient with graft-versus-host disease. *Br J Dermatol* 1990; 122: 841-843.
21. Şanlı H, Ekmekçi P, Arat M, Gürman G. Clinical manifestations of cutaneous graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic cell transplantation: long-term follow-up results in a single Turkish centre. *Acta Derm Venereol.*2004; 84:296-301.
22. Lambert DR, Siegle RJ, Camisa C. Lichen planus of the nail presenting as a tumor: Diagnosis by longitudinal nail bed biopsy. *J Dermatol Surg Oncol* 1988; 14: 1245-1247.
23. Mostafa WZ. Lichen planus of the nail: Treatment with antimalarials. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 289-290.

EKZEMA TIRNAĞI

Rebiay KIRAN

Tırnaklar deri gibi dış çevre ile sürekli temas halinde olmasına rağmen tırnak ekzemaları deride olduğu kadar sık gelişmemektedir. Bir anlamda tırnak plağı eponişyum ve hiponişyum için bariyer görevi görmektedir. Ancak parmakların dorsal yüzünü özellikle periungual alanı uzun süre etkileyen dermatitlerde tırnaklarda çeşitli bulgular gelişmektedir. Bu dermatitler arasında iritan ve allerjik kontakt dermatit, atopik dermatit ve dizhidrotik dermatit yer almaktadır. Dermatitler özellikle derinin sürekli ıslanıp kuruduğu “ıslak işler” yapan kişilerde görülmektedir. Bu nedenle hastaların büyük bir kısmı ev hanımı olmakla birlikte önemli bir oranda hastada da meslek ekzeması olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle kuaförlerde, temizlik endüstrisi, yiyecek endüstrisi, metal endüstrisi ve sağlık sektörü çalışanlarında el ekzemasına daha sık rastlanmaktadır.^{1,2} Kullanılan kozmetik ürünler nedeniyle de herhangi bir el dermatiti olmadan doğrudan tırnakta ekzema bulguları görülebilmektedir. Ayrıca kütikülün zedelenmesi veya manikür işlemi sırasında kesilmesi sonrasında kimyasallarla periungual alanın teması kolaylaşmaktadır.³

Elde ekzemaya yol açabilecek nedenler

Fiziksel nedenler:

Travma, ovalama, basınç, vibrasyon, sıcak, soğuk, nem, ultraviyole, görünür ışık, infrared ışınım, iyonize radyasyon ve elektrik akımı

Biyolojik nedenler:

Bitkiler, bakteriler, virüsler, mantarlar, parazitler ve böcekler

Kimyasal nedenler:

Su, deterjanlar, sarımsak gibi bazı yiyecekler, inorganik asitler, alkaliler, ağır metal tuzları, aldehidler, alifatik asitler, alkol esterleri, hidrokarbonlar, çözücüler,

lipidler, metal-organik yapılar, aromatik ve polisiklik yapılar, proteinler.^{3,4}

KLİNİK

Ekzemada görülen birçok tırnak değişikliği periungual inflamasyon sonucu gelişmektedir. Bulgular genellikle dominant elin ilk 3 parmak tırnağında görülür.¹ Kronik ekzemada etkilenen tırnak bölgesi proksimal tırnak kıvrımı ise kronik paronişi ortaya çıkar.⁵ Lezyonun devam etmesi durumunda tırnak plağında çukurcuklar veya enlemesine sırtlar belirir ve tırnakta ondulan bir görünüm; yani onikodistrofi gelişir. Tırnağa çirkin bir görünüm veren sırtlar arası yeterince derinleşirse tırnak kaybı da görülebilir.^{1,6} Zaman içinde tırnakta kandida, stafilokok ve dermatofitlerle sekonder infeksiyon veya kolonizasyon sonucu renk değişiklikleri oluşur ve bu durum yanlışlıkla primer patoloji olarak değerlendirilebilir.³ Hiponikyumun etkilendiği durumlarda ise subungual hiperkeratoz, onikolizis ve hiponikyumda fissürler saptanır.⁵ Onikolizise iritan materyalin tırnağın serbest kenarından girerek geriye doğru penetre olmasının neden olduğu düşünülmektedir.⁶

Daha nadir görülen akut ekzemada bütün tırnaklarda Beau çizgilerine benzer görünüm oluşabilir. Ekzema ile Beau çizgisi ayırımında depresyon alanının arkasındaki tırnak plağında deformitenin görülmesi yardımcıdır.⁶

Tırnak Kozmetiklerine Bağlı Gelişen Ekzema

Pürüzsüz, düzgün, parlak tırnaklar sağlıklı ve genç bir görünüm oluşturduğu için tırnak kozmetikleri özellikle bayanlar tarafından yoğun olarak kullanılmaktadır. Milyonlarca kadının kullanımına rağmen, bu ürünlerin kullanımına bağlı gelişen yan etkilerin oranını gösteren bir veri yoktur, bu konuda belirli bir değerin olmaması yan etki sıklığının düşük olmasına bağlanabileceği gibi yeterince fark edilememesine de bağlanabilir.

Tırnak kozmetiklerinin içeriğinde bulunan termoplastik reçineler, akrilik monomerler, formaldehid ve siyanoakrilat yapışkanlar gibi maddelerden bir veya birkaçına karşı allerjik veya iritan kontakt dermatit gelişebilir.^{7,8} Tırnak plağı ölü hücrelerden oluştuğu için dermatit ancak tırnak çevresindeki deriye bu maddelerin çoğunlukla tekrarlayan teması sonucu gelişmektedir. Bu nedenle periungual alanın tekrarlayan temaslardan korunması önemlidir. Ayrıca tırnak plağı üzerine sürülen bu maddelerin diğer deri bölgelerine teması sonucunda bu alanlarda da kontakt dermatit gelişebilir.⁷ Göz kapakları, yüzün alt yarısı, boyun kenarları ve göğüs üst kısmında görülen ve tırnak kozmetiklerine bağlı gelişen dermatit bulguları "ektopik dermatit" olarak isimlendirilmektedir.^{3,9} Özellikle ojelerin içeriğinde bulunan termoplastik reçinelerin allerjenik etkisiyle oluşmaktadır. Ojeler tırnağa sürüldükten sonra tamamen kuruyunca, bu maddelerin allerjenik özellikleri zayıfladığından bunlara bağlı ektopik dermatitin henüz kurumadan diğer deri bölgelerine temas etmesi

sonucu geliştiği düşünülmektedir.^{3,9}

Ojeler: 20. yüzyılın başından bu yana kullanımda olan ojeler tırnakta kontakt dermatite en sık neden olan tırnak kozmetik ürünüdür. İçinde polimerler, plastisizerler, çözücüler (toluen, bütil veya etil asetat) ve pigment maddeleri bulunur. İçeriğindeki maddelerden en sık bir polimer reçine olan toluen sülfonamid formaldehid reçineye karşı allerjik reaksiyon gelişir. Tosti ve arkadaşları patch testle kozmetik allerjenleri değerlendirdikleri hasta grubunda bu maddeye karşı pozitif reaksiyon oranını %6.6 olarak saptamışlardır.³

Yapay tırnaklar: Tırnakların yeterince uzamadığı ya da şekil bozukluğu olan tırnaklarda yapay tırnaklar kullanılmaktadır. Yapay tırnaklar; ya doğrudan tırnak plağı üzerine sürülen bir karışımın kuruyarak şekil almasıyla oluşturulur ya da önceden şekillendirilmiş plastik tırnaklar tırnak plağı üzerine bir yapıştırıcı aracılığıyla yapıştırılır. Doğrudan tırnağın kendisine karışım sürülerek yapay tırnak oluşturma yönteminde kullanılan maddeler akrilat yapısındadır ve bunlara karşı allerjik reaksiyonlar görülebilir. Allerjik reaksiyonlar ilk uygulamadan 2-4 ay sonra başlar. Tırnak yatağında kaşıntı, paronişi ve tırnak bölgesinde ağrı veya pareteziler görülen bulgular arasındadır. Tırnak yatağı kuru ve kalınlaşmıştır. Onikolizis görülebilir. Doğal tırnak plağı incelmıştır, yarılmalar ve renk düzensizlikleri olabilir. Yapay tırnak kullanımı bırakıldıktan sonra tırnak plağının normale dönmesi aylar sürer.⁹

Plastik takma tırnak kullanımında yapay tırnakların tırnak plağına tutturulmasını sağlayan siyanoakrilat yapısındaki yapıştırıcılara bağlı olarak allerjik reaksiyonlar gelişebilir.^{8,9}

Tırnak kozmetiklerinde bulunan iritan ve allerjenler³			
Tırnak kozmetiği	İçerik	Allerjen	İrritan
Oje ve cila	Termoplastik reçine Tırnak sertleştirici çözücüler	Toluen sülfonamid Formaldehid reçine Formaldehid	Formaldehid (sık) Toluen Ksilen Bütül asetat Etil asetat İsopropil alkol
Oje çıkarıcı			Aseton Alkol Etil asetat Bütül asetat Metil etil aseton
Takma tırnak	Akrilatlar	EMA (daha sık) Çeşitli (met)akrilatlar Üretan akrilatlar	

TANI**Öykü**

Hastaların büyük kısmında dermatit iritan madde etkisiyle geliştiği için öykü çok önemlidir.

Meslek ve mesleki temasları (özellikle kuaför, sanayi işçileri gibi)

Hobileri

Hastanın kendisinin şüphelendiği ürünler

Atopi öyküsü

Sistemik veya deri hastalığı öyküsü

Kullandığı ilaç listesi

Kişisel kozmetik kullanımı¹⁰

Klinik muayene

Ekzema tipini belirlemek veya ayırıcı tanıda düşünebilecek diğer dermatozlara ait bulguları saptamak amacıyla tam bir dermatolojik muayene yapılması gerekir. Muayene sırasında ayak tırnakları da değerlendirilmelidir. Eğer bulgular hem el hem de ayak tırnaklarında mevcutsa, kontakt dermatit olasılığı azalmakla birlikte hem ele hem de ayağa kullanılan kozmetik ürünler nedeniyle de dermatit gelişebileceği unutulmamalıdır.¹

Patch test

Allerjik kontakt dermatitten şüphelenilen kişilerde standart serinin yanı sıra gerekli olursa kozmetik ürünlere ait serilerin veya iş yaşamı sırasında temas ettiği maddelerle de yama testleri yapılmalıdır.¹⁰

AYIRICI TANI

Psoriasis, onikomikoz ve liken planusta görülen tırnak bulguları ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Diğer deri alanlarında bu dermatozlara ait bulgular varsa ayırım kolaydır.

TEDAVİ

Tedavi esas olarak eldeki ekzemanın tedavisine dayanmaktadır. Öncelikle etkenden uzak durulması gerekir. Bu amaçla hastaların lateks olmayan ve içi pamuk astarlı eldiven giyerek ellerini dış etkenlerden koruması ve 2-3 saatte bir yumuşatıcı-koruyucu bir krem sürmesi gerekir. Ekzemanın düzelmesinden sonra tırnaklar da zaman içinde düzelir. Düzelme yaklaşık 3 ay içinde gerçekleşir. Ayrıca proksimal ve lateral kıvrımlara okluzif olarak uygulanan kortikosteroidler yarar sağlamaktadır.^{3,6} Eğer tırnak kozmetiklerine bağlı gelişen bir dermatit düşünülüyorsa, o ürünün kullanımı ya tümüyle bırakılmalı veya uygun bir ürün kullanımına geçilmelidir.³

KAYNAKLAR

1. Baran R, de Berker D, Dawber R. Diseases and their treatment. In: Nails: appearance and therapy. Martin-Dunitz. Basel 1993; 25-55.
2. Kedrowski DA, Warshaw EM. Hand dermatitis: A review of clinical features, diagnosis and management. Dermatol Nurs 2008; 20: 17-25.
3. Militello G. Contact and primary irritant dermatitis of the nail unit diagnosis and treatment. Dermatol Ther 2007; 20: 47-53.
4. Lushniak BD. Occupational contact dermatitis. Dermatol Ther 2004; 17: 272-277.
5. Tosti A, Piraccini BM. Nail disorders. In: Dermatology. Edit: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. 2nd edition. Mosby-Elsevier, Spain. 2008: 1019-1036.
6. Tüzün Y, Tüzün B, Serdaroğlu S. Dermatolojik Hastalıklarda Tırnak. Tırnak Hastalıkları Kitabı. Edit: Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, Onsun N. İstanbul 1993; 81-91.
7. Chang RM, Hare AQ, Rich P. Treating cosmetically induced nail problems. Dermatol Ther 2007; 20: 54-59.
8. Constandt L, Hecke EV, Naeyert JM, Goosens A. Screening for contact allergy to artificial nails. Contact dermatitis 2005; 52: 73-77.
9. Baran R. Nail cosmetics: Allergies and irritations. Am J Clin Dermatol 2002; 3: 547-555.
10. Pons-Guiraud A, Vigan M. Hands and nails. In: Allergies and cosmetics. Expansion Scientifique Française. Paris. 2004; 98-109.

ÜRTİKER TEDAVİSİ

Oktay TAŞKAPAN

Ürtiker, özellikle uzadığı ve anjiyoödem de klinik tabloya eşlik ettiği durumlarda, hem hasta, hem de tedaviyi üstlenen hekim için sıkıntılara yol açabilen bir hastalıktır. Akut ürtikerde (AÜ) çoğu kez tetikleyici etmen ortaya konulur; H1-antihistaminlerin ve sistemik steroidlerin kısa süreli kullanımıyla olguların çoğu hızla geriler. Tedavide sorunlarla karşılaşılabilen tablolar kronik ürtiker (KÜ) ve fiziksel ürtikerlerdir (FÜ). Her kronik ürtikerin, akut ürtiker gibi başlayıp sürdüğü ve hastalığın süresi uzadıkça, etyolojik etmenlerin belirlenme olasılığının azaldığı unutulmamalıdır. Üstelik kronik ürtiker, fiziksel ürtikerlerle birliktelik de gösterebilir ve bu tip olguların tedavisi daha güçtür. Tedavi yaklaşımlarına dirençli olgular sık sık ilaç ve hekim değiştirir, çoğu kez de iyileşme umutlarını yitirmeye başlarlar.

AKUT ÜRTİKER

Yukarıda da belirtildiği gibi, AÜ tablolarında çoğu kez tetikleyici bir etmen belirlenir. Bu klinik tablolar, tıpkı KÜ gibi, "spontan ürtiker" başlığı altında incelenmektedir. Spontan ürtikerlerin büyük bölümünü oluşturan AÜ'e, olguların yarısından fazlasında anjiyoödem eşlik eder. Çocuklarda besinler, infeksiyonlar; erişkinlerde ilaçlar AÜ'in ana nedenidir. İyi bir anamnez ve fizik muayene büyük önem taşır. Karaciğer, dalak ve lenf nodlarının muayenesi, ile ürtikeryal lezyonların özelliklerine ilişkin ipuçları (kalış süresi, yaygınlığı, vaskülitik bir yapı varlığı, iz bırakıp bırakmadığı vb.) tedavinin yönlendirilmesinde değer taşır.

Aşağıdaki yaklaşım tüm akut ve kronik ürtikerler için geçerlidir:

- Nedenin eliminasyonu, tedavisi ve presipitan faktörlerden uzak durma
- Serin ortam, ılık duş
- Stres ve aşırı yorgunluktan kaçınma

Anamneze göre, akut ürtikere neden olan bir ilaç saptanmışsa bu ilacın hemen kesilmesi, ya da bir bakteriyel infeksiyon saptandıysa infeksiyon tedavisi temel yaklaşımlardandır. Uzun etkili antihistaminler, gerekirse yüksek dozda [2-4x1] ve/veya klasik antihistaminlerle birlikte bir-üç hafta verilmeli; hemen her olguda kısa süreli oral steroid tedavisi (0.5-1 mg/kg/gün ya da 50 mg/gün oral prednizolon veya eşdeğeri) düşünülmelidir.

Çok yaygın ve kaşıntılı ürtiker plaklarına eşlik eden üşüme, titreme gibi sistemik semptomlar, özellikle yüz, orofarinks ve larinkste anjiyoödemle eşlik ettiği ağır durumlar, ilaç ve besin reaksiyonları ya da arı sokması gibi olayları izleyerek gelişen şiddetli AÜ tabloları IM ya da IV yoldan antihistamin ve kortikosteroid kullanımının yanı sıra, adrenalin kullanımı gerektirebilir. Özellikle anafilaksiye doğru giden ağır tablolarda ilk seçenek adrenalin olmalıdır.¹

FİZİKSEL ÜRTİKERLER VE DİĞER ÜRTİKERYAL REAKSİYONLAR

Son yıllardaki uzlaşma raporlarında, spontan ürtiker (AÜ, KÜ ve epizodik KÜ) dışındaki ürtikerler aşağıdaki biçimde sınıflanmaktadır.^{1,3}

- **Fiziksel ürtiker:** Kontakt soğuk ürtikeri, geç basınç ürtikeri, kontakt ısı ürtikeri, solar ürtiker, dermografik ürtiker, vibratuar ürtiker / anjiyoödem.
- **Diğer ürtikerler:** Akuajenik ürtiker, kolinerjik ürtiker, kontakt ürtiker

Fiziksel ürtikerlerin, genel "ürtiker" içindeki oranı yaklaşık % 35 düzeyindedir.⁴ Bazen aynı hastada birden fazla FÜ birliktelik gösterebilir. Anamnez ve klinik muayene ile yeterince değerlendirilmeden, kronik idiyopatik ürtiker [KÜ] tanısı konularak izlenen ve ayrıntılı laboratuvar araştırmaları yaptırılan bazı olgulardaki yakınmaların, gerçekte semptomatik dermografizm, basınç ürtikeri ya da kolinerjik ürtikere bağlı olduğu bilinmektedir. Fiziksel ürtikerlerin tedavisi genelde kolay değildir. Uyarandan kaçınma temel yaklaşımdır, ancak çoğu kez bu sanılanın aksine oldukça zordur.

SOĞUK ÜRTİKERİ:

Soğuk ürtikerli hastalar, sıcak ortamdan soğuğa birden geçmemeleri konusunda uyarılmalıdır. Bazı ağır olgularda, özellikle soğuk deniz ve havuza girilmesine bağlı olarak ölümler bildirilmiştir. Bu tip olgulara cerrahi girişim gerektiğinde, ameliyathane ve verilecek IV sıvıların soğuk olmaması da önem taşır. Hastaların %90'ından fazlasını oluşturan primer edinsel (idiyopatik, çabuk tip) soğuk ürtikeri, uzun etkili antihistaminlere genellikle yanıt verir.⁵ Siproheptadin, ketotifen ve montelukast kullanımından yarar gören olgular vardır.⁶ Dirençli durumlarda oral siklosporin ya da anti-IgE denenebilir.^{7,8} IM benzetin penisilin ya da oral doksisisiklin kullanımıyla düzelen olgular bildirilmiştir.⁹ Son yıllarda uzun etkili (ikinci kuşak)

antihistaminlerle, anti-lökotrien ajanların birlikte kullanımıyla iyi sonuçlar alındığına ilişkin çalışmalar sunulmaktadır.¹⁰ Soğuk ürtikerinde sistemik steroidlerin belirgin bir etkisi yoktur. Her gün, günde en az bir kez "challenge" yapılarak soğuk toleransı geliştirilebildiğine ilişkin veriler vardır.¹¹ Yaşamsal önemi olan, ağır ataklar geçiren olguların otoenjektörlü adrenalin taşımaları uygun olur.

GEÇ BASINÇ ÜRTİKERİ:

Geç basınç ürtikeri kronik bir hastalık olup, genelde tedavilere dirençlidir. Çoğu kez, kronik idiyopatik ürtikerle birlikteliği söz konusudur. Kronik idiyopatik ürtikerli olguların ise %37'sinde GBÜ varlığı saptanmıştır.¹² Hastalık, özellikle ellerini yoğun olarak kullanan işçilerde (otomobil tamircisi, inşaat işçisi vb.) önemli sorunlar yaratmaktadır. Antihistaminlere 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 antihistaminlerle (loratadin, desloratadin), anti-lökotrien (montelukast) ajanların birlikte kullanımının iyi sonuç verdiği belirtilmektedir.^{13,14} İndometazin, kolşisin, pentoksifilin gibi bir dizi ajan denenmiş, ancak pek etkili bulunmamıştır. Dapsonun etkili olduğuna ilişkin veriler bulunmakta, iki olguda sülfasalazinin etkili olduğu belirtilmektedir.¹⁸ Siklosporin A konusunda yeni çalışmalara gerek vardır.^{5,11} Potent topikal steroidlerin kısa süreli tedavide etkili olduğu bildirilmiştir.¹⁶ Dirençli olgularda IVIG (2 g/kg/gün) ve etanercept kullanımı ile başarılı sonuçlar alınmıştır.^{17,18}

SOLAR ÜRTİKER:

Solar ürtiker, oldukça ender görülen bir tablodur. Ağır olgularda baş ağrısı, bitkinlik, çarpıntı ve bayılma gibi sistemik semptomlar ortaya çıkabilir. Tedavinin ilk aşamasını güneş ışınlarından korunma ve (yararı tartışmalı da olsa) gün örtülerinin kullanılması oluşturur. İkinci kuşak antihistaminler 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.^{6,19,20} Dirençli olgularda siklosporin A²¹, IVIG²² ve Anti-IgE kullanımı²³ düşünülebilir.

DERMOGRAFİK ÜRTİKER (SEMPTOMATİK DERMOGRAFİZM):

"Semptomatik dermografizm"(SD), hafif bir sürtünme, kaşıma ya da temas sonrasında bile hemen başlayıp, 5-10 dk. içinde en üst düzeye ulaşan ve 30-60 dk. sürebilen, şiddetli kaşıntı ve yanmanın eşlik ettiği bir klinik tablo olarak tanımlanmaktadır. SD klinik tablosuyla başvuran hastaların, psöik etmenler, diyabet, hipertiroidi, hipotiroidi, sistemik hastalıklar, geçirilmiş ilaç reaksiyonları, skabies ve menopoz yönünden araştırılması ve yine dikkatle sorgulanıp muayene edilerek, KİÜ

gibi değerlendirilmemesi önemlidir. Her ne kadar, tetikleyici yada tetikleyici olduğu düşünülen etmenlerin bulunup ortadan kaldırılması veya kontrol altına alınması (skabies ve ilaçlarla tetiklenen olgular dışında), SD'in gidişi üzerinde çoğu kez etkili olmasa da; hem altta yatan patolojilerin belirlenebilmesi, hem de hasta memnuniyetinin ve hastanın hastalığını daha kolay kabullenip, tedavi yaklaşımlarına uyum göstermesi açısından değer taşır.²⁴

Semptomatik dermografizmlı olgular, uzun etkili antihistaminlere iyi yanıt verirler. Gerekirse bu ilaçların dozları yükseltilebilir ve tedavinin aylarca sürmesi gerekebilir.

VİBRATUAR ANJİYOÖDEM:

Tedavide temel yaklaşım vibratuar uyaranlardan kaçınmaktır. İkinci kuşak antihistaminlerin kullanımıyla iyi sonuçlar alınmıştır. Günlük ve daha sonra haftalık "challenge" uygulamalarıyla tolerans geliştiğine ve desensitizasyon sağlanabildiğine ilişkin bir olgu sunumu vardır.²⁵ Ancak daha sonra yapılan bir "challenge" işleminde tolerans gelişimi gözlenmemiştir.²⁶ Baş ağrısı, yaygın eritem, flaşing, dispne ve nefes darlığı gelişen olgular da bildirildiği için, hastalar bu yönden de dikkatle izlenmelidir.^{5,11,27}

AKUAJENİK ÜRTİKER:

Akuajenik ürtiker de (AÜ), yine oldukça ender görülen bir tablodur. Hastalık çoğu kez antihistaminlere iyi yanıt vermektedir. Olgular genellikle, beş yıldan kısa bir süre içinde iyileşir. Dirençli olgularda UVB, PUVA ve stanazolol kullanılabilir.^{5,11}

KOLİNERJİK ÜRTİKER:

Genellikle 20'li ve 30'lu yaşlarda başlayan bir hastalıktır.^{11,27} Sıcak banyo, egzersiz, soğuk ortamdan sığağa geçiş, heyecanlanma, cinsel ilişki, gustatuar uyarı gibi vücut ısısını arttıran etmenlerle kaşıntılı, yaygın, eritematöz ve simetrik bir döküntünün ortaya çıkışı tipiktir.⁵ Bazı hastalarda baş dönmesi, bulantı, karın ağrısı, vizing (bronkospazm); hatta anjiyoödem ve anafilaksi semptomları ortaya çıkabilir. Zaman içinde yavaş yavaş klinik tabloda gerileme olabilirse de, kolinerjik ürtiker genelde kronik bir hastalıktır. Bilinen tetikleyici ve uyaranlardan kaçınma tedavinin ilk basamağını oluşturur. Hidroksizin, ketotifen gibi antihistaminler yararlı olabilir. Bugün için öncelikle ikinci kuşak antihistaminlerin uzun süre kullanımı²⁸ ve gerekirse doz arttırımı²⁹ en uygun yaklaşım olarak görünmektedir. Diğer tedavi yaklaşımları aşağıda sıralanmıştır:

- Antihistaminler + skopolamin butilbromid (10 mg, 3x1)³⁰
- Danazol^{31,32}
- Parsiyel pürifiye ter antijeniyle immünoterapi³³
- Cetirizine + montelukast + propranolol³⁴

- Anti-IgE³⁵

KRONİK ÜRTİKER

Bilindiği gibi kronik ürtikerli olguların önemli bir bölümünde herhangi bir neden ortaya konulamamakta ve "kronik idiyopatik ürtiker" (KİÜ) ve "kronik otoimmün/otoreaktif ürtiker" tanıları gündeme getirilmektedir. Otoimmün ve otoreaktif alt gruplar "idiyopatik" olarak tanımlanmayabilir, böylece herhangi bir neden saptanamayan olguların oranı azalır. Yine de, hastalığın "idiyopatik" ya da "otoimmün/otoreaktif" nitelikte olmasının hastalar, hekimler ve tedavi yaklaşımlarının biçimlenmesi açısından taşıdığı değer ve/veya farklılıklar tartışmalıdır. Sonuçta epizodik olanlar (altı haftadan uzun süren, ancak atakların haftada ikiden az olduğu) da dahil olmak üzere, tüm kronik ürtikerli olgularda tetikleyicilerden kaçınma (NSAİ ilaçlar, alkol, aşırı sıcak, sıkı giyinme, ajiyoödemli olgularda ACE inhibitörleri kullanımı vb.), gerekirse spesifik tedavi (tartışmalı olsa da helikobakter pilori eradikasyonu, eşlik eden otoimmün tiroidit tedavisi vb.) ve semptomatik tedavi yaklaşımları üç temel yaklaşımı oluşturur. Epizodik olgularda atopinin (IgE'lerce yönlendirilen allerjik hastalıkların) rolü de dikkate alınmalıdır.^{3,6}

Kronik ürtiker yakınmalarıyla başvuran ve yapılan araştırmalarda etyolojik bir etmen belirlenemeyen olgularda karşılaşılan en önemli güçlük, bu hastaların bir süre sonra standart dozlardaki uzun etkili antihistaminlere verdikleri yanıtın azalmasıdır. Bu gibi durumlarda, uzun etkili antihistamin dozunun artırılması, yine uzun etkili (II. kuşak) başka bir antihistaminin tedavi programına eklenmesi ve gerekirse geceleri I. kuşak (sedatif) bir antihistamin verilmesi düşünülmelidir. Ancak, 2006 yılında yapılan ve uzun etkili antihistaminlerin standart dozlarına iyi yanıt vermeyen kronik ürtikerli olguların değerlendirildiği bir araştırmada, oral setirizin dozunun 30 mg/gün'e (standart dozun üç katı) yükseltilmesinin çok az hastada işe yaradığı belirlenmiştir.³⁶ Yine de, deneyimlerimiz dirençli ve sık alevlenme gösteren olgularda doz artırımının yarar sağladığını ortaya koymaktadır.

Yine dirençli olgularda, antilökotrienlerin eklenmesi akılcı bir yaklaşımdır. Uzun süredir II. kuşak antihistamin kullanan ve yakınmaları yeterince gerilemeyen, ya da yakınmaları tümüyle gerilemişken yavaş yavaş yeniden artmaya başlayan olgularda, öncelikle başka bir uzun etkili antihistamin kullanılmalı, gerekirse doz artırılmalı ve düşük-orta doz, kısa süreli oral steroid tedavisi düşünülmelidir. Kronik ürtikerli olgularda psikojenik etmenler de göz ardı edilmemelidir. Yeterli yanıt alınamayan durumlarda zaman yitirmeden alternatif ajanlara geçmekte yarar vardır. Oral siklosporin, ikinci aşamada ilk seçilecek ilaçtır. Dirençli olgularda oral mikofenolat mofetil, takrolimus, metotreksat gibi ajanlar da kullanılmış ve bazı başarılı sonuçlar alınmıştır. Plazmaferez ve IVIG kullanımına ilişkin çok az veri vardır.³⁷

Kronik idiyopatik ürtikerdeki basamaklı tedavi yaklaşımımız şöyle sıralanabilir:

- II. kuşak antihistamin kullanımı (gerekirse yüksek doz: 2-4x1)
- Yeterli kontrol sağlanamazsa, başka bir II. kuşak antihistamine geçilmesi ve /veya I. kuşak antihistamin eklenmesi
- Doz azaltılırken nüks gözlenirse oral antilökotrien eklenmesi
- Ağır alevlenmelerde (ek olarak) kısa süreli oral steroid kullanımı
- Yeterli yanıt alınmazsa antihistamin + oral siklosporin A
- Siklosporin A başarısız olursa; sülfasalazin, MTX, IVIG, anti-IgE, plazmaferez vb.

Kronik ürtikerde, antihistaminlerin yüksek doz kullanımı ve antihistamin-antilökotrien kombinasyonunun etkinliği değerlendirilmeden, daha sonraki aşamalara geçilmemelidir. Kısa süreli oral steroid, antihistamin ve antilökotrien tedavisinden yarar görmeyen olgularda öncelikle oral siklosporin A başlanması uygun olacaktır. Bu sırada antihistamin tedavisi de sürdürülebilir. Oral siklosporin A kullanımı için şunlar söylenebilir:

- Antihistamin tedavilerine yanıt vermeyen dirençli olgularda düşünülmelidir
- Optimal doz ve süreye ilişkin yaygın kabul görmüş bir yaklaşım yoktur
- Otoimmün KÜ'de ilacın daha etkili olduğuna ilişkin veriler yetersizdir
- Tedavi sonrasında "rebound" gelişmez ve olguların antihistamin tedavisine yanıt verme düzey ve olasılığı genellikle artar.

Tedavi yaklaşımlarına dirençli KİÜ'nün aynı anda çok sayıda etmenle tetiklenebilen karmaşık bir etyopatogeneze sahip olduğu unutulmamalıdır. Burada, genetik bir yatkınlık zemininde, iç içe geçmiş; kendi başlarına kutanöz inflamasyonu tetikleyebilen, ya da diğerlerinin inflamatuvar sürece olan etkilerini arttırabilen (infeksiyonlar, otoreaktivite, non-allerjik hipersensitivite, malignite gibi) etmenler söz konusudur.³⁸ Tedavinin yönlendirilmesinde tüm bu etmenler göz önüne alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Taşkapan O. Akut ürtiker ve anjiyoödem. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2006; 2 : 1-5.
2. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, et al. EAACI / GA2LEN /EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. Allergy 2006; 61: 316-320.
3. Wedi B. Urticaria JDDG 2008; 6: 306-315.
4. Grattan C, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2002; 46: 645-657.

5. Lawlor EF. The physical urticarias. In: Leung DYM, Greaves MW, eds. *Allergic Skin Disease*. New York & Basel, Marcel Dekker, Inc., 2000: 195-211.
6. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, et al. EAACI / GA2LEN /EDF guideline: management of urticaria. *Allergy* 2006; 61: 321-331.
7. Boyce JA. Successful treatment of cold-induced urticaria / anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1415-1418.
8. Marsland AM, Beck MH. Cold urticaria responding to systemic cyclosporin. *Br J Dermatol* 2003; 149: 214-215.
9. 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.
10. Bonadonna P, Lombardi C, Senna G, et al. Treatment of acquired cold urticaria with cetirizine and zafirlukast in combination. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 714-716.
11. Greaves MW. Urticaria and angioedema. In: Leung DYM, Greaves MW, eds. *Allergic Skin Disease*. New York & Basel, Marcel Dekker, Inc., 2000: 171-193.
12. Barlow RJ, Warburton F, Watson K, et al. Diagnosis and incidence of delayed pressure urticaria in patients with chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 954-958.
13. Nettis E, Pannofino A, Cavallo E, et al. Efficacy of montelukast, in combination with loratadine, in the treatment of delayed pressure urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 212-213.
14. Nettis E, Colanardi MC, Soccio AL, et al. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Dawn G, Urcelay M, Ah-Weng A, O'Neill SM, Douglas WS. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 2003; 149: 836-840.
18. Magerl M, Philipp S, Manasterski M, Friedrich M, Maurer M. Successful treatment of delayed pressure urticaria with anti-TNF-alpha. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 752-754.
19. Pont M, Delaporte E, Bonnevalle A, et al. Solar urticaria: pre-PUVA UVA desensitization. *Ann Dermatol Venereol* 2000; 127: 296-299.
20. Mang R, Stege H, Budde MA, et al. Successful treatment of solar urticaria by extracorporeal photochemotherapy [photopheresis]- a case report. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002; 18: 196-198.
21. Edström DW, Ros AM. Cyclosporin A therapy for severe solar urticaria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1997;13:61-63.
22. Maksimovic L, Frémont G, Jeanmougin M, Dubertret L, Viguier M. Solar urticaria successfully treated with intravenous immunoglobulins. *Dermatology* 2009;218:252-254.
23. Güzelbey O, Ardelean E, Magerl M, Zuberbier T, Maurer M, Metz M. Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008; 63:1563-1565.
24. Taşkapan O, Harmanyeri Y. Evaluation of patients with symptomatic dermatographism. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 58-62.
25. Ting S, Reimann BEF, Rauls DO, et al. Nonfamilial, vibration-induced angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 546-551.
26. Lawlor F, Black AK, Breathnach AS, et al. Vibratory angioedema: lesion induction, clinical features,

- laboratory and ultrastructural findings and response to therapy. *Br J Dermatol* 1989; 120: 93-99.
27. Dice JP. Physical urticaria. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004; 24: 225-246.
 28. Zuberbier T, Aberer W, Burtin B, Rihoux JP, Czarnetzki BM. Efficacy of cetirizine in cholinergic urticaria. *Acta Derm Venereol.* 1995; 75:147-149.
 29. Zuberbier T, Münzberger C, Haustein U, Trippas E, Burtin B, Mariz SD, Henz BM. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology* 1996;193:324-327.
 30. Ujii H, Shimizu T, Natsuga K, Arita K, Tomizawa K, Shimizu H. Severe cholinergic urticaria successfully treated with scopolamine butylbromide in addition to antihistamines. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31 : 588-589.
 31. Wong E, Eftekhari N, Greaves MW, et al. Beneficial effects of danazol on symptoms and laboratory changes of cholinergic urticaria. *Br J Dermatol* 1987; 116: 553-556.
 32. La Shell MS, England RW. Severe cholinergic urticaria treated with danazol. *J Drugs Dermatol* 2006; 5 : 664-667.
 33. Tanaka T, Ishii K, Suzuki H, Kameyoshi Y, Hide M. Cholinergic urticaria successfully treated by immunotherapy with partially purified sweat antigen. *Arerugi* 2007; 56:54-57.
 34. Feinberg JH, Toner CB. Successful treatment of disabling cholinergic urticaria. *Mil Med* 2008; 173 : 217-220.
 35. Metz M, Bergmann P, Zuberbier T, Maurer M. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008; 63: 247-249.
 36. 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.
 37. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: Current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 196-205
 38. Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 387-396.

ATOPIK DERMATİT

Ali Haydar PARLAK

Atopik dermatit (AD), genellikle bebeklik veya erken çocukluk döneminde başlayan kronik, kaşıntılı, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Prevalansı başta gelişmiş ülkelerde olmak üzere tüm dünyada giderek artmaktadır. Klasik otoimmün hastalık olduğuna dair henüz yeterli kanıtlar olmasa da otoantijenler tanımlanmıştır. İnsanlarda ve hayvan modellerinde yapılan atopik dermatit araştırmaları hastalığın başlamasında ilerlemesinde ve süreğenliğinde, sitokinlerin, kemokinlerin, T hücrelerinin, antijen sunan hücrelerin, ve diğer inflamatuvar hücrelerin rollerinin bulunduğunu göstermektedir. Yakın zamanda tanımlanan epidermal bariyer proteini olan "flagrin" mutasyonu, Avrupa orijinlilerde %9 bulunurken, AD kişilerde %70 homozigot veya heterozigot flagrin null alleli saptanmıştır. Bu bulgu epidermal bariyer ile AD arasında güçlü bir ilişki kurmaktadır. Epidermal bariyer bozukluğu nedeniyle allerjen/patojen kolayca deriden penetre olabilmekte ve penetre olan bu antijenlere karşı sistemik hiperaktif immünite ortaya çıkabilmektedir.¹ Son yıllarda AD terminolojisinde başlıca atopi tanımında yer alan IgE üzerinde sabitlenen çok yönlü belirsizlik ortaya çıktı. Bu nedenle bu sunumda ağırlıklı olarak atopik dermatit patogeneğinde, tanısında ve tedavisinde IgE duyarlılığının rolü üzerinde durulurken, yeni tanımlanmış olan intrinsik (atopiform) ve ekstrinsik AD tanımlamalarına değinilmektedir.

Epidemiyoloji

AD prevalansının 1960'lerden günümüze 3 kattan fazla arttığı bildirilmektedir. Gelişmiş ülkelerde daha sık görülüyor. Avrupa, ABD, Avustralya ve İskandinavya gibi gelişmiş bölgelerde çocuklarda görülme sıklığı %10-20, erişkinlerde görülme sıklığı %1-3 olarak bildirilirken, Afrika, Çin ve İran'da oldukça düşük (%2 den az) olarak bildirilmektedir.^{2,5}

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda küçük aile yapısı, yüksek sosyoekonomik

düzey, kırsal kesimden kentlere göç, fazla antibiyotik kullanmak ve batı tipi yaşam tarzının AD sıklığını arttırdığı gözlemlendi. Bu nedenle bebeklik ve erken çocukluk döneminde geçirilen bazı infeksiyonların bebeklerde bulunan Th2 yanıt baskınlığının, Th1 yönüne kaymasını sağladığı ve atopik dermatitin gelişme riskini azalttığını savunan "Hijyen hipotezi" ileri sürüldü.^{2,4,6}

Terminoloji ve Tanı kriterleri

Atopik dermatitin tanı koydurucu özel klinik veya laboratuvar bulgusu henüz yoktur. AD tanısı klinik bulgular ve anamnez kombine edilerek konulmaktadır. Hastalığın şiddetinin çok değişken olması, aralıklı seyri ve kesinleşmiş kriterlerinin bulunmaması, AD tanısını sorgulanabilir hale getirmektedir. Yeni ileri sürülen "intrinsic" ve "ekstrinsic" atopik dermatit konsepti akademik dermatologlar arasında atopi ve atopik dermatitin nasıl tanımlanacağı konusunda var olan tartışmayı alevlendirdi.¹ "Atopi" terimi, Yunanca'da "atopos" sözcüğünden türemiş ve yersiz, tuhaf, yadırganan anlamına gelmektedir. İlk defa 1923 yılında Coco ve Cooke, mukozanın çevresel allerjenlere ailesel olarak, aşırı IgE yanıtı verme yatkınlığını tanımlamak için kullanmıştır.^{1,7}

"Atopik dermatit" terimi ise ilk olarak 1933 yılında Wise and Sulzberger tarafından 9 kardinal bulgusu belirtilen generalize nörodermatit ve diffüz pruritus ile seyreden likenifikasyon tablosunu tanımlamak için kullanıldı.¹ Daha sonra ilk kez 1980 yılında Hanifin ve Rajka, AD tanısını standardize etmek için konuda uzman otorlerin görüşleri doğrultusunda 4 tanesi major olmak üzere 27 kriterden oluşan tanı kriterlerini önerdi.⁸ Bu tanı kriterlerinin duyarlılığı ve özgünlüğü yüksek olmakla birlikte özellikle toplum bazlı çalışmalarda oldukça hantal ve kullanışsız olduğu, bazı tanımlamaların açıklamasının net olmadığı ve bazı minör bulguların AD ile ilişkisinin az olduğu belirtildi.^{1,9} Bu nedenler ile daha sonra değişik ülkelerden farklı tanı kriterleri önerildi (Tablo1).¹⁰ AD tanı kriterlerinin değerlendirildiği yeni bir meta analiz çalışmasında, literatürde en çok (%44) Hanifin ve Rajka tanı kriterlerinin, ikinci sıklıkta (%12) Hanifin ve Rajka kriterleri rafine edilerek elde edilen İngiliz çalışma grubu tanı kriterleri kullanıldığı belirtilmektedir.^{10,11} Bununla birlikte AD ile ilgili klinik çalışmaların %23'ünde tanı kriterleri tam belirtilmemesi bu konuda tam bir fikir birliğinin olmadığını göstermektedir.

Tablo1:	
Atopik dermatit tanı kriterleri	gereken /toplam kriter sayısı (10)
Hanifin ve Rajka tanı kriterleri 1980	3 major+3 minor(27)
Kang ve Tian tanı kriterleri 1989	1 temel+3 minör(5)
Schulz-Larsen kriterleri 1992	≥ 50 puan(6)
Lillehammer kriterleri, 1994	mevcut ekzema+ 4 minor(12)
U.K. Tanı kriterleri 1994	pruritus+3 minor(6)
ISAAC puanlama cetveli, 1995	skor≥ 3 (7)
Japon Dermatoloji birliği kriterleri 1995	tüm özellikler (3)
Diepigen kriterleri 1996	≥ 10 puan(8)
Milenyum tanı kriterleri 1998	allerjen spesifik IgE+ 2 özellik (4)
Danimarka allerji araştırma merkezi kriterleri, 2005	3 özellik(3)

*ISAAC: International Study of Asthma and Allergies in Childhood
Brenninkmeijer EA, ve ark. Br J Dermatol 2008;754-76.*

Yaklaşık on yıl önce atopi tanımından yola çıkarak IgE duyarlılığı saptanmadan atopi tanısının konamayacağını belirten milenyum tanı kriterlerinin terminolojik karışıklıkta ayrı bir önemi vardır (Tablo 2).¹² Bu kriterler, AD'li olan hastaları "atopik" (toplam/spesifik IgE seviyeleri yüksek olanlar) ve "non-atopik" (normal IgE seviyesi olanlar) olarak iki farklı grupta tanımlama konusundaki tartışmayı alevlendirmiştir. Bu kriterlerde, AD tanısı koymak için allerjen spesifik IgE pozitifliği saptanmasının ana koşul olduğu belirtilmektedir. Daha sonra klinik bulguları AD ile uyumlu fakat allerjen spesifik IgE saptanmayan hastalarda görülen ekzemanın "atopiform dermatit" olarak adlandırılması önerildi.¹³ Bu gibi durumlara en iyi örnek olarak, IgE yüksekliği bulunmayan Wiskott-Aldrich sendromu, Netherton sendromu, Job sendromu gibi genetik immun yetmezlik tablolarında ortaya çıkan atopik ekzema tabloları verildi.¹³ Yüksek IgE seviyesi veya ilişkili alerjisi olmayan AD hastaları için atopiform dermatit dışında, astım hastalarına benzer şekilde "intrinsik AD", "non-allerjik AD", "non-atopik ekzema", veya "non-allerjik atopik ekzema/dermatit sendromu" tanımlamalarını öneren yazarlar da bulunmaktadır.^{14,15}

2003 yılında Dünya Allerji Organizasyonu Terminoloji Düzenleme Komitesi, alerji terminolojisini gözden geçirmiş ve "Atopi" terimini çeşitli allerjenlere aşırı IgE antikor cevabı verilmesi olarak tanımlamıştır.¹⁵ Bu toplantıda AD, genetik olarak tanımlanan IgE duyarlılığına bağlı deri hastalığı olarak belirtilmiştir ve bu nedenle serumda spesifik IgE antikorları veya deri prick test pozitifliği bulunmadan AD tanısı konulmaması gerektiği vurgulanmıştır. Bu toplantıda atopik dermatit klinik bulgusu gösteren hastaların allerjen spesifik IgE bulunan (atopik) ve bulunmayan (non-atopik) iki ayrı antiteden oluştukları belirtilmiştir.

Tablo 2: Milenyum tanı kriterleri (12)

- Allerjene spesifik IgE saptanması ana koşul
 - +
 - 1. Pruritus
 - 2. Tipik morfoloji ve yerleşim
 - 3. Kronik veya kronik olarak tekrarlama
- üç kriterlerden iki tanesinin bulunması yeterli

Atopiform dermatitin atopik dermatitten ayrı bir antite olduğunu savunan yazarlar,¹²

- IgE duyarlılığı bulunmayan hastaların farklı patogeneze sahip olduklarını
- Aynı isim altında toplanmalarının doğru tedavi yaklaşımını engelleyeceğini,
- Homojen hasta gruplarında yapılacak çalışmaların daha sağlıklı sonuçları olacağını vurgulamaktadırlar.

Atopik dermatitin IgE duyarlılığına bağlı olarak iki farklı antite şeklinde ayırımına karşı olan yazarlar ise,¹⁶

- IgE, atopik dermatit patogenezini oluşturan pazılın bir parçası
- Böyle bir adlandırmanın zaten var olan kavram kargaşasını arttıracığını
- IgE negatifliğinin zamanla pozitifleşebileceğini,
- Allerji testlerinin tekrar tekrar yapılması gerekeceği için böyle bir ayırımın kost efektif olmadığını vurguladılar.

“Atopi”nin kişide, yüksek ateş, allerjik astım ve atopik dermatit gibi hastalıkların tek başına veya birlikte ortaya çıkma eğiliminin bulunması şeklinde tarif edilmesi ile atopik dermatitteki bu kavram kargaşasının düzeltilebileceğini ileri sürdüler.

Atopik dermatit patogenezinde IgE nin rolü nedir?

Bazı yazarlar atopik dermatitin patogenezinde çeşitli çevresel veya gıda allerjenlerine karşı aşırı IgE yanıtının major rolü bulunduğunu belirtmektedirler. Bununla birlikte yapılan araştırmalar AD patogenezinin sadece IgE duyarlılığı ile açıklanamayacağını ve birçok faktörün rol aldığını göstermiştir. AD patogenezinde stratum korneumun yapı proteinlerinden başlayan doğal ve edinsel immüniteninin birçok elemanı rol almaktadır. Deri bariyer fonksiyonundaki bozukluk, doğal ve edinsel immünitedeki sapmalar atopik dermatitin gelişme riskini arttırabilirler. Antijenlerin deriden geçmesini engelleyen ilk bariyer, mekanik bariyer olan stratum korneum ve derinin üst kısmıdır. İkinci basamaktaki bariyerler antimikrobiyal peptitler ve patern tanıyan reseptör eksprese eden deri hücrelerinden oluşan doğal immün sisteme ait yapılardır. Üçüncü savunma seviyesi ise dentritik hücreler, mast hücresi, makrofajlar ve T hücrelerinden oluşan adaptif immün sistemin hücresel komponentlerinden oluşur. Bu faktörlerden herhangi birindeki sapma AD gelişme riskini arttırabilmektedir.¹⁷

AD'de derideki inflamatuvar reaksiyonda, T lenfositler, dendritik hücreler, makrofajlar, keratinositler, mast hücreleri ve eozinofiller rolü bulunmaktadır. Lezyonlarda erken dönemde Th2 sitokileri hakimken kronik lezyonlarda Th1 sitokinleri hakim hale gelmektedir.²

Kaşımaya, AD patogeneğinde son derece önemli ve keratinositlerden salgılatığı proinflamatuvar sitokin ve kemokinler ile inflamasyonun başlamasına veya devam etmesine katkıda bulunabilmektedir. Ayrıca mikrobiyal toksinler ve antijenler adaptif ve doğal immunitenin çeşitli komponentlerini süperantijen olarak AD'yi uyarabilmektedir.²

Epidermal bariyer bozukluğu, trans-epidermal su kaybında artmaya, derinde antijen absorpsiyonunda ve mikrobiyal kolonizasyonda artmaya yol açarak derinin allerjenlere duyarlanma yeri olmasına neden olmaktadır.² Bu nedenle AD ve solunumsal allerjik hastalık gelişmesine predispozisyon oluşturduğu düşünülmektedir. Yakın zamanda başta epidermal bariyer proteini olan "flagrin" olmak üzere epidermisi oluşturan bazı protein ve enzimleri kodlayan genlerde mutasyonlar ile AD arasında güçlü bir ilişki saptandı. Avrupa orijinlilerde %9 bulunurken, AD kişilerde %70 homozigot veya heterozigot flagrin null alleli saptanmıştır.^{1,2,18}

Ayrıca sabun ve deterjanlar endojen proteazların aktivitesini artırarak epidermal bariyer fonksiyonunun bozulmasına neden olurlar. *Staphylococcus aureus* ve ev tozu akarları eksojen proteazları ile derinin bariyer fonksiyonunun bozulmasında rol alabilirler. Genetik olarak endojen proteaz inhibitörü eksikliği varsa ev tozu akarları ve *S. aureus*'un bu özelliği daha da artmaktadır.²

AD hastaları atopik olan ve olmayan iki ayrı antiteden mi oluşmaktadır?

Genetik çalışmalarda çok fazla sayıda gen ile AD'in ilişkisinin kurulması aslında ikiden fazla alt tipinin olacağını göstermektedir. Bazı yazarlar IgE duyarlılığı bulunmayan hastalarda zamanla IgE duyarlılığı gelişebileceğinden dolayı bu hastaların AD'in alt grubu olarak kabul edilmesi gerektiği ileri sürülmekle birlikte aslında son karar AD patogenezi tam olarak açıklandıktan sonra verilebilecektir. İlerde belki, erken başlangıçlı, epidermal bariyer fonksiyonu bozuk olan gibi daha başka AD alt tipleri de ileri sürülebilecektir.¹⁶

Atopik dermatit tanısında allerjen spesifik IgE saptanmasının değeri nedir?

Atopik dermatit tanısında allerjen spesifik IgE incelemesinin değerini araştıran sistematik kanıta dayalı değerlendirmede,¹⁹

- AD ve IgE duyarlılığı arasında belirgin bir ilişki var.
- Fakat spesifik IgE bakılmasının atopik dermatit tanısı koymada diğer kriterlerin spesifite ve sensitivitesini artırmamaktadır.

Atopik dermatit hastalarının ne kadarı spesifik IgE duyarlılığına sahip?

- En çok atıf yapılan çalışmada %70-80,⁴
- AD çalışmalarını sistematik olarak inceleyen bir çalışmada,¹⁹
Hastane bazında, %47-75
Toplum bazında, %7-78 oranında değiştiği bildirilmektedir.

Atopik dermatitte kaşıntıda IgE'nin ve histaminin rolü nedir?

AD'te kaşıntının mekanizması açığa kavuşmuş değildir. Antihistaminiklerin pek faydalı olmaması IgE tarafından uyarılan mast hücrelerinden salınan histaminin kaşıntıda çok önemli olmadığını göstermektedir. Topikal steroidler gibi antiinflamatuvar ilaçlar kaşıntıyı giderir.

Kaşıntı atopik dermatitte daima bulunan özelliştir. Atopik dermatitte hastalarda birçok uyarıcı kaşıntı oluşturur. Kaşıntı, düşük konsantrasyonlu iritanlar, aşırı terleme, ısı değişiklikleri, allerjenlere maruz kalımdan sonra kaşımaya yol açan kutanöz hiperreaktivite olarak ortaya çıkar. Kaşıntının kontrolü önemlidir. Kaşımanın oluşturduğu mekanik travma proinflamatuvar sitokinlerin ve çeşitli kemokinlerin salınmasına yol açarak AD deri döküntüsüne yol açan kaşıntı kaşıma döngüsüne neden olabilir (Tablo 3).²

Tablo 3. Kaşıntı ile ilişkilendirilen moleküller²

- T hücresinden üretilen IL-31 gibi sitokinler
- Stresle uyarılan nöropeptitler
- Proteazlar
- Eikosanoidler ve eozinofil kaynaklı proteinler

Prognoz ve klinik seyirde IgE'nin rolü?

Yüksek IgE seviyesi ile atopik dermatitin şiddeti ve kötü prognozu arasında ilişki bulunmaktadır.¹⁹ Bununla beraber AD'in doğal seyri tam olarak bilinmemektedir. Bu konudaki çalışmalar, örnek sayısının yetersizliği, remisyon tanımının açık olmaması, takip süresinin yetersizliği, grubun seçimindeki taraflılık ve takipte hastaların çok fazla kaybolması gibi nedenler ile defoludur. Bu nedenle hastalığın seyri hakkında tahminde bulunmak oldukça zordur. Hastalık genellikle küçük çocuklarda daha şiddetli ve inatçıdır. Hastalar büyüdükçe remisyon periyodları uzar. Bebeklik döneminde AD olan hastalardan, özellikle hastalığı hafif olanlarda 5 yaşından sonra AD'te spontan rezolusyon gözleendiği bildirilmektedir. Eski çalışmalarda yaklaşık hastaların %84'ünde adolesan dönemde AD'in düzeldiği bildirilmekle birlikte yeni çalışmalarda bebeklik döneminde AD olan hastaların %20'sinde hastalığın ortadan kaybolduğunu fakat %65'inde hastalığın şiddetinin azaldığını göstermektedir. Ayrıca adolesanların yarısından fazlasında hafif dermatit nedeniyle tedavi görmektedir ve erişkinen relaps deneyimi ortaya çıkabilmektedir.² AD daha kötü prognozlu olacağına işaret eden

özellikler Tablo 4' te verilmektedir.²

Tablo 4. Kötü prognoz ve klinik seyir²

- Erken başlangıç yaşı,
- Çocuklukta yaygın AD,
- Allerjik rinit, astım ve ailesel AD hikayesi bulunması,
- Tek çocuk olma,
- Serum IgE seviyesinin yüksek olması

Allergen spesifik IgE'nin klinik önemi?

Ev tozu akarı, hayvan döküntüleri, küfler, polenler, mikrobiyal antijenler ve gıda allerjenlerinin atopik dermatiti alevlendirdiği saptanmıştır. Dikkatli bir anamnez alınarak ve deri testleri veya allergen spesifik serum IgE düzeylerine bakılarak potansiyel allergenler saptanabilir. Normal IgE seviyesinin bulunması allergen spesifik IgE bulunmadığını göstermediği gibi allergenlere karşı spesifik IgE saptanması klinik hastalık oluşması için yeterli değildir. Genel olarak deri prick testleri ve serumda allergen spesifik IgE testlerinin negatifliği, pozitif olmasından daha güvenlidir. Negatiflik %95 oranında doğruluk gösterirken, pozitif testler klinik tablo ile ilişkisi %50 civarındadır. Gıda allergenlerine karşı pozitif sonuç elde edilen hastalar plasebo kontrolü çift kör challenge testleri ile kontrol edilmelidirler. Birden çok yiyeceğe karşı duyarlılık varsa diyetisyenden yardım alınarak malnutrisyon engellenmelidir. Bazı hastalarda deneme testlerine geç cevap verebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle hastanın derisi bir gün sonra muayene edilebilir. Pozitif deneme testleri ilk klinik bulgu saptandığında kesilir. Bu genellikle geçici eritem şeklindedir ve ekzemaya benzemez. Tekrarlanan deneme testleri kutanöz reaksiyonu provoke ederek birkaç gün sonra ekzematöz lezyona neden olur. Tespit edilen allergenden uzaklaşma klinik iyileşmeye neden olması önemlidir.^{2,4}

Gıda allergenlerine bağlı atopik dermatit

Gıdaların tetiklediği AD nadirdir ve prick test ve RAST test sonuçları ile korelasyon göstermez. Bununla birlikte çocuklarda atopik dermatitte gıda alerjisi prevalansı oldukça yüksektir. Son 10 yıllık periyotta yayınlanan çalışmaların derlendiği 10 çalışmayı kapsayan derlemede atopik dermatitli çocuklarda gıda alerjisi prevalansı %33 ila 63 arasında değişmektedir. Eğer hastada kusma, diyare, irritabilite gibi gastrointestinal şikayetler eşlik ediyorsa gıda allergeni araştırılmalıdır.^{20,22}

Atopik dermatit ve diyet

Ailelerin %75'i çocuklarının diyetine müdahale etme eğilimindedirler. Testler ile doğrulanmadıkça eliminasyon diyeti faydasızdır. Yapılan çalışmalarda yumurtaya

karşı spesifik IgE antikorları bulunan kişilerde yumurtasız diyetin hastalığın iyileşmesine katkısı olabileceği belirtilmektedir.^{22,23}

Gıda alerjisine doğal tolerans

Genel olarak yiyecek alerjisi doğal tolerans gelişmesi nedeniyle zamanla gerilemektedir. Gıda allerjenine karşı gelişen IgE miktarı prognozu belirler. Boyano-Martinez ve arkadaşları, yumurta alerjisi olan iki yaşında çocuk grubunda tolerans zamanını araştırdılar. Spesifik IgE düzeyi düşük olanlarda ilk yumurta yediğinden ortalama 27 ay sonra tolerans gelişirken yüksek düzeyde spesifik IgE düzeyi bulunanlarda 59 ay olduğu belirtilmektedir.^{23,24}

Gıda alerjisinden korunma

Atopik dermatit sıklığının giderek artması nedeniyle çocuklarda atopik dermatit gelişmesini engellemek amacı ile çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Büyük prospektif toplum bazlı bir çalışmada çocuklarda atopik dermatit gelişimi ile diyetlerine katı gıdaların erken verilmesi arasındaki ilişki araştırıldı. Bu çalışmada katı gıdaların halen uygulanmakta olan hayatın ilk 4 ayından daha geç sürede verilmesinden daha koruyucu etkisinin olmadığı belirtilirken soya, kuru yemiş, kakaodan hayatın ilk altı ayında kaçınılmasının koruyucu etkisi bulunduğu bildirilmektedir.^{22,25}

Atopik dermatiti tedavi edici etkisi yönünden bakıldığında probiyotik kullananlar ve kullanmayanlar arasında istatistiksel anlamlılık görülmemektedir. Sonuç olarak atopik dermatit tedavisinde probiyotik kullanımının etkili olduğuna ait kanıtlar yoktur. Atopik dermatitten korunmada probiyotiklerin rolünün araştıran güncel literatürlerin değerlendirildiği meta analiz çalışmasında, 10 çalışmadan 6'sı AD'ten korunmak için prenatal ve postnatal probiyotik kullanımı faydalı olduğunu atopik dermatit gelişme riskinin % 61 kadar azalabildiğini bildirmektedir. Atopik dermatitten korunmada prenatal probiyotik kullanımının daha etkili olduğu saptanmıştır.^{22,26}

Ev tozu akarı ve atopik dermatit

Uygun olmayan ev içi ısı ve nem fazla miktarda ev tozu akarı (HDM) yüküne neden olur ve bu daha sonra solunumsal allerji riskinde artmaya neden olur. Ev tozu akarı maruziyeti ile atopik dermatit arasındaki ilişkiyi araştırıldığı çalışmada ikisinin arasında pozitif doğru bir korelasyon saptadı. En az HDM yükü bulunan evlerde % 4.9 çocukta AD gelişirken, en yüksek HDM yükü bulunanlarda bu oran %13.9 olarak bildirilmektedir. Bununla birlikte bu kesitsel çalışmada elde edilen bulguların yeni çalışmalar ile desteklenmeye ihtiyacı olduğu vurgulanmaktadır.^{22,27}

Spesifik immünoterapi

Spesifik imünoterapi klinik olarak ispatlanmış allerjenlerde uygulanmalıdır. Alerjik

rinit ve astım eşlik etmeyen AD hastalarında kullanıma endikasyonu henüz bulunmamaktadır.²⁸

Bu konsept yeni olmamakla birlikte kontrolü çalışma verisi çok azdır. Ev tozu akarı alerjisi bulunan 25 hastada uygulanan açık çalışmada AD şikayetlerinin ve allerjen spesifik IgE düzeyinin 4 hafta içinde azaldığını bildirdi. Ev tozu akar allerjenleri ile 1 yıl süresince yüksek dozda immünoterapinin etkili olduğunu bildirdi.²⁹ Ayrıca, ev tozu akarı ile yapılan dil altı immüno terapinin araştırıldığı randomize kontrollü çalışmada hafif ve orta düzeyde AD de 3 ay sonra plaseboya göre fayda sağlandı.^{24,30}

Anti-IgE tedavisi

AD hastalarında kullanımı oldukça sınırlıdır. Şiddetli AD'li hastalarda yükselmiş IgE seviyelerini azaltmak için monoklonal anti-IgE AD ve allerjik rinit bulunan 7 astımlı hastada 300-375mg dozunda, 7 ay, her iki haftada bir verilmiş, 8-12 hafta sonra düzelme görülmeye başlanmıştır. Erişkin 3 AD hastadasın da ise 4 ay kullanılmış ve etkisiz olduğu bildirilmiştir. Anti-IgE tedavisinin AD tedavisindeki etkinliği ve yan etkileri konusunda cevaplanmamış birçok soru bulunmaktadır.^{31,33}

KAYNAKLAR

1. Chan LS. Atopic dermatitis in 2008. *Curr Dir Autoimmun* 2008;10:76-118.
2. Leung DYM, Eichenfield LF, Beguniewitz M. Atopic Dermatitis. In Fitzpatrick's *Dermatology in General Medicine*. Eds. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, et al. Seventh edition, Mc Graw Hill Medical, New York. 2008; 146-158.
3. Schultz-Larsen F, Hanifin JM. Epidemiology of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2002; 22: 1-24.
4. Leung DYM, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003;361:151-160
5. Williams HC. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2005;352:2314-2324.
6. von Mutius E. The environmental predictors of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:9-19.
7. Eedy DJ, Graham-Brown RA. Atopiform dermatitis: what's in a name? *Br J Dermatol* 2002;147:415-417.
8. Hanifin JM, Rajka G: Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1980;92:44-47.
9. Williams H: Disease definition and measures of disease frequency. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:33-36.
10. Breninkmeijer EEA, Schram ME, Leeflang MM, ve ark. Diagnostic criteria for atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2008;158:754-765.
11. Williams HC, Burney PG, Hay RJ et al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994;131:383-96.
12. Bos JD, Van Leent EJ, Sillevs Smitt JH. The millennium criteria for the diagnosis of atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 1998;7:132-138.
13. Bos JD. Atopiform dermatitis. *Br J Dermatol* 2002;147:426-429.
14. Simpson EL, Hanifin JM. Atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:115-128.

15. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, ve ark. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-836.
16. Hanifin JM. Atopiform dermatitis: do we need another confusing name for atopic dermatitis? *Br J Dermatol* 2002;147:430-432.
17. Novak N. New insights into the mechanism and management of allergic diseases: atopic dermatitis. *Allergy* 2009; 64: 265-275.
18. Palmer CAN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, ve ark. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006;38:441-446.
19. Flohr C, Johansson SG, Wahlgren CF, Williams H. How atopic is atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:150-158.
20. Rancé F. Food allergy in children suffering from atopic eczema. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:279-284.
21. Rowlands D, Tofté SJ, Hanifin JM. Does food allergy cause atopic dermatitis? Food challenge testing to dissociate eczematous from immediate reactions. *Dermatol Ther* 2006;19:97-103.
22. Anderson PC, Dinulos JG. Atopic dermatitis and alternative management strategies. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:131-138.
23. Boyano-Martínez T, García-Ara C, Díaz-Pena JM, Martín-Esteban M. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:304-309.
24. Jung T, Stingl G. Atopic dermatitis: therapeutic concepts evolving from new pathophysiologic insights. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1074-1081.
25. Filipiak B, Zutavern A, Koletzko S, et al. Solid food introduction in relation to eczema: results from a four-year prospective birth cohort study. *J Pediatr* 2007;151:352-358.
26. Lee J, Seto D, Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:116-121.
27. Schäfer T, Stieger B, Polzius R, Krauspe A. Atopic eczema and indoor climate: results from the children from Lübeck allergy and environment study. *Allergy* 2008;63:244-246.
28. Novak N. Allergen specific immunotherapy for atopic dermatitis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2007;7:542-546.
29. Bussmann C, Maintz L, Hart J, et al. Clinical improvement and immunological changes in atopic dermatitis patients undergoing subcutaneous immunotherapy with a house dust mite allergoid: a pilot study. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1277-1285.
30. Pajno GB, Caminiti L, Vita D, Barberio G, Salzano G, Lombardo F, et al. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:164-170.
31. Vigo PG, Girgis KR, Pfuetez BL, Critchlow ME, Fisher J, Hussain I. Efficacy of anti-IgE therapy in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:168-170.
32. Krathen RA, Hsu S. Failure of omalizumab for treatment of severe adult atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:338-340.
33. Lanier B. Unanswered clinical questions and speculation about the role of anti-immunoglobulin E in atopic and nonatopic disease. *Allergy Asthma Proc* 2006;27:37-42.

MESLEK EKZEMALARI

Mustafa Turhan ŞAHİN

GİRİŞ

Deri, insan vücudunu dış dünyadan ayıran, biyolojik olarak aktif bir organdır. Vücuttaki maddelerin gereksiz kaybını bir bariyer olarak önler; biyolojik ve sentetik kimyasal bileşikler, bakteriler, funguslar ve viruslar gibi hasar verici dış etkilere vücutu korur.¹ Mesleki deri hastalıkları, fiziksel, kimyasal, ya da biyolojik nedenlerle ortaya çıkan, ve çok değişik şekillerde görülebilen hastalıklardır.²

TANIM VE TARİHÇE

Mesleki kontakt dermatit (KD), derinin çalışma ortamında bulunan maddelerle temas etmesi sonucu oluşan inflamatuvar bir deri hastalığıdır.^{3,4} Mesleki dermatitler alanında ilk kez 1700 yılında Bernandino Ramazzini "De Morbis Artificum Diatriba" adlı kitabı yayımlamıştır.⁵ Tüm mesleki deri hastalıklarının %90-95'ini mesleki KD'ler oluşturmaktadır.⁶ Mesleki KD seyri ve şiddetini, deri kalitesi, hasar yapan faktörlerin özelliği ve tıbbi tedavi belirler. Hasar, kısa bir yanma hissinden, kronik bir dermatite kadar değişebilir.¹ Mesleki KD'ler hem irritan hem de alerjik reaksiyonlar şeklinde görülebilir.^{4,7} Genelde irritan KD'lerin (%80), alerjik KD'lere (%20) göre daha sık görüldüğü bilinir.⁸ Ancak, bunun tersine oran bildiren çalışmalar da vardır.⁹ Mesleki KD'lerin %80'inde eller etkilenirken, %10'unda yüz tutulumu görülmektedir.⁴ Maruziyet-Direnç modeli, iş ve iş koşullarının gerekleri ile [Maruziyet], çalışanın fiziksel ve mental kapasitesi (Direnc) arasındaki ilişkiyi gösteren teorik bir modeldir. Bu model, deriyi hasara uğratan faktörler ile endojen deri kalitesi arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkan işle bağlantılı deri hastalıklarının patogenezinin anlaşılmasında çok önemli rol oynamaktadır.¹

EPİDEMİYOLOJİ

Mesleki KD için bildirilen insidans oranları, tam gün çalışan işçiler arasında 5-19/10.000 olarak değişmektedir.^{10,15} Avrupa'da, 1990-1999 yılları arasındaki genel mesleki KD insidansı kuaförler, fırıncılar ve çiçekçilerde en yüksek olmak üzere 6.7/10.000 olarak bulunmuştur.¹⁴ Tarım ve üretim sektörüne bakıldığında, insidans tarımda 16.8/10.000'e üretimde ise 14.1/10.000'e kadar yükselebilmektedir.¹⁶

HAZIRLAYICI FAKTÖRLER

Mesleki KD'lerin gelişiminde iritanlar, alerjenler, veya her ikisi ile temas ön şarttır.⁴ Maruz kalış tipi ve süresi, bir reaksiyon gelişme olasılığı veya şiddetini belirler. Sayısız endojen ve ekzojen faktör mesleki KD gelişimine yol açabilmektedir. Bu faktörler arasında, yaş, cins, etnik köken, atopik yapı, çevresel faktörler, ve spesifik mesleki riskler öne çıkmaktadır.¹⁴ İritanlara duyarlılık, yaş ile ters orantılıdır. İritan KD çocuklukta artış gösterir, ilerleyen yaşla birlikte azalır.¹⁷⁻²⁰ Yaşlılarda, sodyum loril sülfat ve kroton yağına karşı iritan yanıt azalır.^{17,21} Alkalilere ve deterjanlara maruziyet kadınlarda erkeklerden fazla iritan reaksiyona neden olur.^{22,23} Epidemiyolojik çalışmalar, kadınlar arasında İritan KD geliştirme riskinin artmış olduğunu göstermektedir.^{24,25} Deneysel iritan KD oluşturulan çalışmalarda cinsler arası fark gözlenmemiştir.²⁶ Kadın yada erkek olmanın gerçekten iritan kontakt dermatit gelişiminde bir etkisi olup olmadığı belirsizdir.²⁷ Siyah Amerikalılar'ın potent allerjenlere karşı beyaz Amerikalılar'a göre daha az reaksiyon geliştirip geliştirmedikleri tartışmalıdır. Yapılan sınırlı çalışmalarda, zayıf allerjenlere karşı duyarlanma oranı siyah Amerikalılar'da düşük bulunmuştur. Bu, siyah Amerikalılar'ın stratum korneumlarındaki lipid içeriğinin daha fazla sıkıştırılmış olması ile ilişkilendirilmiştir.²⁸ Kozmetik içerikleriyle yapılan testlerde, Japonlar Kafkas ırkına göre daha şiddetli reaksiyon göstermiştir.²⁹ Atopik dermatit (AD) öyküsü bulunanlarda, çevresel iritanlara maruz kalındığında el ekzeması geliştirme riski daha fazladır.^{24,30} Mesleki duyarlandırıcılara karşı geç tip hipersensitivite temelinde ortaya çıkan allerjik KD, atopik kimseler arasında daha belirgin değildir.^{31,32} Islak iş içeren mesleklerde çalışan AD'li çocuklarda, AD'li olmayanlara göre el ekzeması daha fazla tespit edilmiştir.^{32,33} Atopik deri diyatezi, el ekzeması gelişme olasılığını, kuaförler ve hemşirelerde yükseltmektedir.³⁴

Islak iş, maserasyonu tetikler. Tekrarlayan ıslanma ve kuruma sonucunda deskuamasyon ve fissür oluşumu izlenir. Sıcak nemli ortamlarda kimyasallar terlemeyle erir ve deriyle temas eder hale gelirler. Düşük nemli ortamlarda ise, kuruma ve epidermal bariyerin ayrışması izlenir.³⁵ Kronik friksiyon ve tekrarlayan mikrotravmaların ardından da epidermal bariyer ayrışması gözlenir. Bunların sonucunda allerjen ve iritanlar deriye daha kolay penetre olabilir.³⁶ Endojen ve çevresel faktörlere ek olarak, pek çok meslekte, o mesleğe özgün ve mesleki KD oranını artıran maruziyetler vardır.

En çok etkilenen mesleki gruplar: tamirciler, otel oda hizmetçileri, kasaplar, metal işçileri, temizlik işçileri, çiçekçiler, sağlık çalışanları, ofis çalışanları, boyacılar, inşaat işçileri, kuaförler, matbaacılar, güzellik uzmanları, fırıncılar, aşçılardır.^{37,38} Bu mesleklerin ortak yönü, suya, çözücü/kostik maddelere, ve/veya mikrotravmalara yaygın maruziyetin söz konusu olmasıdır.⁴

Kontakt dermatit başlaması için bir kimyasal madde stratum korneuma penetre olmalıdır. Keratinositlerle doğrudan etkileşme sonucunda irritan KD, derinin immun sistemiyle etkileşme sonucunda ise allerjik KD ortaya çıkmaktadır.^{1,2,7} Mesleki KD'de esas olarak "el" etkilenmektedir. Gövde ve ayakların etkilendiği daha nadir görülmektedir. Uzak deri bölgelerine yayılım allerjik KD'de görülmektedir. Mesleki temasta, madde yapısı ve temas süresi önemlidir.^{4,7} Sorumlu ajan giysilere bulaştığında, sırtın üst kısmı, koltuk altı, uyluk ve ayaklarda dermatit oluştururken; havada uçan tozlar, yaka ve kemer bölgesinde, fleksural bölgelerde, ayakkabı ve çorapların proksimalinde, yüz ve boynun ön kısmında dermatit oluşturmakta; ve buharlar da, yüz ve boyunda dermatit oluşturmaktadır.⁴

PATOFİZYOLOJİ

İrritan Kontakt Dermatit

İrritan KD spektrumu İliev ve arkadaşları tarafından patofizyolojik olarak incelenerek, akut, akut gecikmiş, kümülatif, travmatik, ekzematid, püstüler ve akneiform, ve subjektif olarak alt tiplere ayrılmıştır.³⁹ Belsino ve arkadaşları ise daha dar bir sınıflamayı tercih ederek, korozyon (3.derece kimyasal yanık), akut irritasyon (2. derece kimyasal yanık), kronik kümülatif irritasyon, ve fototoksisite sınıflamasını kullanmışlardır.⁴ Akut irritasyon ve korozyon, yüksek alkali maddeler, kuvvetli asitler, ve güçlü okside edici veya indirgeyici ajanlardan kaynaklanır.⁴⁰ Bu durumun gelişmesinde kimyasal maddenin konsantrasyonu, taşıyıcısı ve maruz kalış süresi önemlidir.⁴¹ Şiddetli iritan kimyasal maddeler, belirgin epidermal ayrışma yaparak direkt sitotoksisiteye yol açarlar. İnterlökin-1 ve TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınması sonucunda inflamasyon oluşur.⁴² Mesleki iritan KD'ler içinde fototoksisite en az görülen formdur. Bu durumda, çalışan kimse, aynı anda fotoabsorban bir kimyasal madde ve ışığa maruz kalır. Dolayısıyla fototoksisite, katrana maruz kalan çatı işçileri ve furokumarinlerle temas eden çiftçiler gibi açık alanlarda çalışanlarda daha sık görülür.⁴³ Biyolojik maddelere bağlanan fototoksik kimyasal maddelerin ışık ile aktive olup serbest radikaller salgılaması sitotoksisiteye yol açar.⁴⁴ Kronik kümülatif iritan KD, en sık görülen mesleki iritan kontakt dermatit şeklindedir. Su, sabun, çözücüler ve makine yağları gibi ılımlı iritanlarla sürekli maruziyet sonucunda ortaya çıkar. Kronik sürtünme ve tekrarlayan mikrotravmalar da iritan KD tablosunu oluşturabilir.^{36,45} Stratum korneum lipid bariyerinin düşük dereceli kronik hasarı ve sözü edilen maruziyetler, hücrel kohezyon kaybına, deskuamasyona, ve

transepidermal su kaybında artışa neden olur.^{42,46}

Allerjik Kontakt Dermatit

Herhangi bir kimyasal madde, yeterli konsantrasyonda ve uygun koşullarda iritasyon yapabilirken, sadece belirli kimyasallar allerjendir ve sadece insanların az bir kısmı bunlara duyarlıdır.⁴⁷ Allerjik KD, bir duyarlanma fazıyla başlar. Burada, kimyasal moleküller stratum korneumdan geçerek, epidermiste Langerhans hücreleri tarafından yönlendirilirler. Antijen ile birleşen Langerhans hücreleri epidermisi terk ederek, afferent lenfatikler üzerinden bölgesel lenf nodlarına göç ederler. Burada, antijeni naif CD4⁺ T hücrelerine sunarlar. Yanıt veren T hücreleri, karmaşık bir immünolojik işlem sonucunda uyarılarak, hafıza ve efektör T hücrelerine proliferasyon olurlar. Bu hücreler, allerjen ile tekrarlayan karşılaşmalar sonucunda allerjik KD'nin ortaya çıkmasına neden olurlar.^{4,48} Duyarlanmış bireylerde AKD'nin ortaya çıkması için uyarana tekrar maruziyetten sonra 48-96 saat gerekli AKD tablosunun tam oturması için, düşük düzeylerde bir allerjene aylar-yıllar boyunca maruziyet gerekir 3700'den fazla kutanöz allerjenden çok azı mesleki AKD'li hastalarda sıkça gösterilmiştir.^{4,8,48,49}

TANI

Korozyon, akut İKD, ve fototoksisite genelde kolay tanınır. Çünkü, çok kısa sürede keskin sınırlı, eritemli, büllü veziküllü lezyonlar ortaya çıkar. Kronik kümülatif İKD, klinik olarak AKD'den ayırt edilemeyebilir. Tanıda yama testi önemlidir. Bir dermatitin iritan KD ya da endojen olup olmadığını belirlememizi sağlayacak güvenilir bir klinik özellik yoktur.^{4,50}

İrritan KD, Allerjik KD ayırıcı tanısı

İrritan KD'de etkilenen kişi sayısı çokken, allerjik KD'de azdır. Kontakt dermatitin başlangıç şekli iritan KD'de güçlü iritanlarla hızlı, zayıf iritanlarla yavaştır. Allerjik KD, klinik olarak duyarlanmış bireylerde 24-72 saatte başlar. İrritan KD, iritan maruziyetinden uzakta kalındığında 3-6 hafta içinde iyileşirken, allerjik KD, maruziyetten günler sonra iyileşebilir, hatta bazı olgularda devam edebilir. İrritan KD'de atopi predispozisyonu varken, allerjik KD'de bu durum değişkenlik gösterir. Tanı amacıyla, iritan KD'de öykü ve fizik muayene yanı sıra dışlayıcı tanı kullanılırken, allerjik KD'de öykü, fizik muayene ve yama testi kullanılır.⁴

Deri iritanları: Asitler, alkaliler, adezivler, hava akımları, hayvanlar, atmosfer nem oranı, soğuk, kozmetikler, deterjanlar, yer çekimi gücü, ısı, et ve balık, mekanik güçler, çözücüler, ultraviyole ışığı, metal işlerinde kullanılan çalışma sıvıları, mineral lifler, okside edici ve indirgeyici ajanlar, bitki, sebze ve meyveler, antimikrobik koruyucular, plastik materyaller, pestisitler, ilaçlar, boyalar, kauçuk, su.^{2,4}

Deri allerjenleri: Biyosidler, kromatlar, boyalar, epoksi resin sistemleri, esans ve kokular, formaldehid, formaldehid resinler, akrilatlar, nikel, bitki ve ağaçlar, kauçuk işleme kimyasalları.^{2,4}

Mesleki kontakt dermatite en çok yol açan maddeler

İrritan kontakt dermatit: Sabunlar (%22.0), Islak işler (%19.8), Petrol ürünleri (%8.7), Soğutma yağları ve soğutucular (%7.8).⁷

Allerjik kontakt dermatit: Lastik (%23.4), Nikel (%18.2), Epoksi,diğer resinler (%15.6), Aromatik aminler (%8.6), Kromat (%8.1), Kokular,kozmetikler (%8.0), Koruyucular (%7.3).⁷

Riskli Meslekler

Tarım sektörü [çiftçi, çiçek, sebze yetiştiricileri, orman işçiliği], hayvan bakımı (veteriner ve asistanları), otomobil sektörü (oto tamircileri), fırıncılar, güzellik bakımı (kuaför, estetiysen, tırnak stilisti), aşçı, barmen, bulaşıkçı, kimya endüstrisi (üretim ve laboratuvar çalışanları), temizlik işçileri, inşaat sektörü (duvarcı, harç ustası, marangoz, tesisatçı, boyacı, fayans ustası), elektrokaplama endüstrisi, çiçekçiler, bahçıvanlar, gıda endüstrisi (sebze, balık, et ve meyva işleyenler), sağlık sektörü (doktorlar, hemşireler, yardımcı personel, diş teknisyenleri, diş hekimleri, fizyoterapistler, laboratuvar çalışanları), ev işleri (ev hanımı, hizmetçi), laboratuvar sektörü (kimyacılar, analistler, laboratuvar çalışanları), metal endüstrisi (metal ve inşaat çalışanları), boya endüstrisi (üretim ve laboratuvar çalışanları), farmasötik endüstri (üretim ve laboratuvar çalışanları), fotoğrafçılık (laboratuvar asistanları), plastik endüstrisi (üretim çalışanları, laboratuvar asistanları), matbaa çalışanları, kablo döşeyiciler, perakende ticaret sektörü [kasap, balıkçı ve manav personeli], plastik endüstrisi (üretim ve laboratuvar çalışanları), servis sektörü (temizlikçiler, ev çalışanları, çamaşırhane çalışanları), mezbahalar (üretim çalışanları), yüzme havuzu temizleyicileri, tekstil endüstrisi (üretim çalışanları).¹

Mathias tanı kriterleri

Kontakt dermatit ve meslek arasındaki ilişki her zaman açık seçik değildir. Önceleri, aşağıdaki 7 sorudan 4'üne verilecek olan "evet" yanıtı, Mathias ve arkadaşları tarafından olası mesleki bağlantıyı kurmak için yeterli görülmüştür:⁵¹

1. Klinik görünüm kontakt dermatit ile uyumlu mu?
2. İşyerinde potansiyel iritanlara ve allerjenlere maruziyet var mı?
3. Döküntünün anatomik dağılımı mesleki maruziyetle uyumlu mu?
4. Maruz kalış ve başlangıç arasındaki zamansal bağlantı kontakt dermatitle uyumlu mu?
5. Mesleki olmayan maruziyetler sebeplerden dışlandı mı?

6. Dermatit, iş ortamında maruz kalınan şüpheli iritan ya da allerjenden uzaktayken düzeliyor mu?

7. Yama ya da provokasyon testleri olası bir allerjik nedeni belirleyebiliyor mu?

Meslek-Deri İndeksi

"Meslek-Deri İndeksi", bir dermatitin mesleğe bağlı ortaya çıkıp çıkmadığını ayırt etmek için kullanılır. 0-9 arasında skor elde edilir. Skor yükseldikçe, dermatitin meslekle bağlantı olasılığı yükselir. Bu indeks ve dermatit şiddetinin sınıflandırılması, kesin olmayan bir tanıya götürür. Operasyonel plan yapılır: **Birinci basamak:** Meslek-Deri indeksi hesaplanır (4 ve üzeri skor meslek dermatit ilişkisi lehine, 1-3 arası mesleki olmayan dermatit) (Tablo-1); **İkinci basamak:** Hastalık şiddeti sınıflandırılır (gittikçe çalışabilirlik kısıtlamasının arttığı üç seviye var.); **Üçüncü basamak:** Operasyonel plan kullanılır (Mesleki dermatitlerde mesleğe, mesleki olmayan dermatitlerde tıbbi tedaviye müdahale edilir).¹

Tablo-1: Meslek-Deri İndeksi¹		
a. Bu olgunun mesleğinin riskli olup olmadığını belirleyin Riskli meslekler listesine bakınız. Yorum: Riskli olmayan meslekler bile, deri hasarına yol açan aktiviteler barındırabilir.	Evet	**
b. Sadece el dermatiti mi? El ve yüz dermatiti mi? Yüz ve boyun dermatiti mi sadece? Yorum: Mesleki dermatitlerin %90'ı bir el dermatitidir; yüz ve boyun buna eşlik eder ya da etmez.	Evet veya Evet veya Evet	** ** *
c. Önceden var olan bir deri hastalığı var mı? - Şimdiki ya da geçmişteki atopik dermatit? - Kuru, skuamlı non atopik deri? - Psoriasis ya da psoriasis beliteçleri?	Evet veya Evet veya Evet	** * *
d. Deri hastalığını seyri ile meslek arasında bir ilişki var mı? Yorum: Başlangıç aşamasında ekzema, işten uzakta kalınan günlerde sıklıkla düzelir. Göreve tekrar başladığında remisyona veya alevlenmeler gelişir. Uzun süredir (3-6 ay) var olan olgularda remisyona ve alevlenmeler kaybolur, düz bir kronik seyir görülür	Evet	**
e. Karşılaştırılabilir hastalığı bulunan başka işçiler var mı? Yorum: İrritan KD, meslektaşlar arasında sık olarak ortaya çıkar.	Evet	*
Meslek-Deri İndeksi	Total	0-9

Hastalık şiddetinin sınıflandırılması

Dermatit şiddeti üç kademe de değerlendirilir. **Birinci kademe:** Hafif dermatit; mesleki beceride hiç olumsuz etki yoktur. **İkinci kademe:** İlimli dermatit; mesleki beceri etkilenir, kısa süreli hastalık periyotları görülebilir. **Üçüncü kademe:** Şiddetli dermatit; Mesleki beceri kısıtlanmış ve uzun süreli hastalık periyodu riski yüksektir. Yorum: Bazı hastaların, dermatitin şiddetine (Kademe 3) rağmen, işlerine devam etmeleri dikkat çekicidir.¹

TEDAVİ

İş ile ilişkili bir deri hastalığında tedavi felsefesi "Mesleğe daha fazla, deriye daha az odaklanın" olmalıdır. Mesleki kontakt dermatitte temel tedavi, hastayı dermatit nedeninden uzaklaştırmaktır.⁶ Zararlı madde tamamen uzaklaştırılır veya yerine başka madde konulur. Eldiven, bariyer kremleri, yumuşatıcılar, kişisel hijyen gibi korunma yöntemleri uygulanır. Çalışanlar işe başlamadan önce kendilerine yama testi uygulanmalıdır. Hekime başvurma konusunda gecikilmemelidir.^{52,53} Tedavi basamakları özet olarak aşağıdaki gibidir:^{4,53,54}

1. İrritan veya allerjenden sakınma

- İş değişikliği
- İş yerindeki zararlı materyal daha az toksik kimyasallarla değiştirilir
- Eldiven başta olmak üzere koruyucu giysilerin giyilmesi

2. Kortikosteroidler

- Topikal (orta/güçlü), günde iki kez
- Sistemik (kısa süre, 1-3 hafta, yaygın ve şiddetli tutulumda)

3. Ultraviyole tedavisi

4. Genel önlemler

- Günde iki kez 15 dakikalık yaş pansuman
- İnflamasyon ve kaşıntıyı azaltmak amacıyla yulaf banyosu
- Kaşıntı için antihistaminler
- Nemlendiriciler

PROGNOZ

Eskiden düzelleme %30-50 hastada olurken, şimdi bu oran %78-84'e yükselmiştir.⁵⁵⁻
⁵⁷ Prognoz düzelmesi, artan tanısal işlemler, irritan ve allerjenlerin daha hassas tespit edilmeleri, ve işçi eğitimi gibi artan koruyucu önlemlerle ilişkili olabilir.^{4,58} Kötü prognoz nedenleri arasında nikel veya kroma karşı allerjik KD,⁵⁹ dermatitin süregenliği,^{55,60} tedavinin gecikmesi,⁶¹ ve atopik dermatit öyküsü sayılabilir.^{62,64}

Mesleki allerjik KD'nin prognozunun irritan KD'ninkine göre daha iyi, ya da daha kötü olması ile ilgili çok sayıda çelişkili bildiri vardır. Allerjik KD veya irritan KD'nin

prognozu allerjen ya da iritana, ve bunların çalışma ortamının dışındaki prevalansına bağlıdır.⁵⁵ İritan KD'nin prognozu da değişiklik gösterir. Kronik kümülatif iritana, allerjik KD veya akut iritana KD'den daha kötü prognoza sahiptir.^{4,56,65,66}

Mesleki kontakt dermatitten sorumlu madde elimine edildiğinde, tablonun tamamı kaybolmayabilir. Bunun nedeni: derinin onarım kapasitesinin bozulması, KD'nin (irritan veya allerjik) kendi kendini devam ettiren rekürren bir döngüye girmiş olması, ve mesleki KD'nin altta yatan bir endojen ekzemaya eğilimi tetiklemiş olmasıdır.^{4,67,68} Kronik mesleki KD'de, neyin iritana, neyin endojen olduğunun gösterilmesi gerekir.^{4,69}

Çoğu çalışmada, mesleki KD'leri olan kimselerdeki iş değişikiminin, prognozda düzelleme sağladığı bulunamamıştır.^{60,70-73} İş değişikliği gereksinimi olan çalışanlar: kaçınılmayan bir allerjene karşı şiddetli allerjisi olanlar, ve işi, kutan iritanlarla (su, sabun, çözücüler) tekrarlayıcı şekilde temas gerektiren, atopik el ekzemalılardır.^{4,74}

KAYNAKLAR

1. Van der Walle HB, Piebenga WP. Skin & Occupation. A pocket guide to work-related skin diseases. Nijmegen, The Netherlands, Thieme Mediacenter, 3rd Ed. 2004.
2. Utaş S. Mesleki kontakt dermatitler. Dermatolojide. Ed. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2.Cilt, 2008; 2379-2388.
3. Lushniak BD. Occupational contact dermatitis. Derm Ther 2004; 17: 272-277.
4. Belsito DV. Occupational contact dermatitis: Etiology, prevalence, and resultant impairment /disability. J Am Acad Dermatol 2005; 53: 303-313.
5. Marks JG, Elsner P, Deleo V. Etiology of occupational skin disease. Contact and Occupational Dermatology'de. St Louis, Mosby, 2002; 303-313.
6. Rycroft RJG. Occupational contact dermatitis. Textbook of Contact Dermatitis'de. Ed. Rycroft RJG, Menne T, Frosch PJ, Lepoittevin JP. Berlin, Springer, 2001; 555-580.
7. Friedmann PS, Wilkinson M. Occupational dermatoses. Dermatology'de. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Edinburgh, Mosby, 2003; 251-264.
8. Holness DL. Characteristic features of occupational dermatitis: epidemiologic studies of occupational skin disease reported by contact dermatitis clinics. Occup Med 1994; 9: 45-52.
9. The North American Contact Dermatitis Group. Relationship of occupation to contact dermatitis: evaluation in patients tested from 1998 to 2000. Am J Contact Dermat 2002; 13: 170-176.
10. Coenraads PJ, Diepgen TL, Smit HJ. Epidemiology. In: Rycroft RJG, Menné T, Frosch PJ, Lepoittevin J editor. Textbook of contact dermatitis. Berlin: Springer; 1995.
11. Halkier-Sorensen L. Occupational skin diseases. Contact Dermatitis. 1995;35(Suppl 1):1-120.
12. Mathias CGT, Sinks TH, Seligman PJ, Halperin WE. Surveillance of occupational skin disease: a method utilizing worker's compensation claims. Am J Ind Med. 1990;17:363-370.
13. Roche LM. Use of employer illness reports for occupational disease surveillance among public employees in New Jersey. J Occup Med. 1993;35:581-586.
14. Dickel H, Kuss O, Blesius CR, Schmidt A, Diepgen TL. Occupational skin diseases in North Bavaria between 1990 and 1999: a population based study. Br J Dermatol. 2001;145:453-462.
15. Meyer JK, Chen Y, Holt DL, Beck MH, Cherry NM. Occupational contact dermatitis in the UK: a surveillance report from EPIDERM and OPRA. Occup Med. 2000;50:265-273.

16. Bureau of Labor Statistics. Occupational injuries and illness in the United States. Washington (DC): US Department of Labor, BLS, published annually since 1972. 1996 data published in Bulletin 2512, April 1999.
17. Coenraads PJ, Bleumink E, Nater JP. Susceptibility to primary irritants. *Contact Dermatitis* 1975; 1: 377-381.
18. Grove GL, Duncan S, Kligman AM. Effect of aging on the blistering of human skin with ammonium hydroxide. *Br J Dermatol* 1982; 107: 393-400.
19. Malten KE, Fregert S, Bandmann HJ. Occupational dermatitis in five European dermatological departments. *Berufsdermatosen* 1971; 19: 1-13.
20. Jordan WE, Blaney TL. Factors influencing infant diaper dermatitis. In: Maibach HI, Boisits EK editor. *Neonatal skin*. New York: Marcel Dekker; 1982: 205-221.
21. Cua AB, Wilhelm KP, Maibach HI. Cutaneous sodium lauryl sulphate irritation potential: age and regional variability. *Br J Dermatol* 1990; 123: 607-613.
22. Wagner G, Porschel W. Klinisch analytische studie zum neurodermatitisproblem. *Dermatologica* 1962; 125: 1-32.
23. Seeberg G. Hudens reaktivitet for tvättmedel deras egenskap aar primart hundretande amnen. *Svenska Lakartidningen* 1955; 52: 3081.
24. Rysted I. Factors influencing the occurrence of hand eczema in adults with a history of atopic dermatitis in childhood. *Contact Dermatitis* 1985; 12: 247-254.
25. Lantinga H, Nater JP, Coenraads PJ. Prevalence, incidence and course of eczema on the hand and forearm in a sample of the general population. *Contact Dermatitis* 1984; 10: 135-139.
26. Bjornberg A. Skin reactions to primary irritants in men and women. *Acta Derm Venereol* 1975; 55: 191-194.
27. Patil S, Maibach HI. Effect of age and sex on the elicitation of irritant contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1994; 30: 257-264.
28. Robinson MK. Population differences in skin structure and physiology and the susceptibility to irritant and allergic contact dermatitis: implications for skin safety testing and risk assessment. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 65-79.
29. Rapaport MJ. Patch testing in Japanese subjects. *Contact Dermatitis* 1984; 11: 93-97.
30. Rysted I. Contact sensitivity in adults with atopic dermatitis in childhood. *Contact Dermatitis* 1985; 13: 1-8.
31. Klas PA, Corey G, Storrs FJ, Chan SC, Hanifin JM. Allergic and irritant patch test reactions and atopic disease. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 141-142.
32. Rystedt I. Hand eczema and long-term prognosis in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1985; 117: 1-59.
33. Rysted I. Long term follow-up in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1985; 114(Suppl): 117-120.
34. Diepgen TL, Tepe A, Pilz B, Schmidt A, Hüner A, Huber A, et al. Occupational skin diseases in hairdressers and nurses during apprenticeship-design of a prospective epidemiological study. *Allergologie* 1993; 10: 396-403.
35. Schmunes E. Predisposing factors in occupational skin diseases. *Dermatol Clin* 1988; 6: 7-14.
36. Pigatto PD, Legori A, Bigardi AS. Occupational dermatitis from physical causes. *Clin Dermatol* 1992; 10: 231-243.
37. Dooms-Goossens A, Drieghe J, Dooms M. The computer and occupational skin disease. In: Adams RM editors. *Occupational skin disease*. Philadelphia: Saunders; 1990.
38. Oregon Health Division. A new program to reduce occupational dermatitis in Oregon. CD Summary.

- Portland (OR): Center for Disease Prevention and Epidemiology, Oregon Health Division; 42(No. 21)1993.
39. Iliiev D, Elsner P. Clinical irritant contact dermatitis syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 1997; 17: 365-375.
 40. Lushniak BD. The public health impact of irritant contact dermatitis. *Immunol Allergy Clin* 1997; 17: 345-355.
 41. Marks JG, Elsner P, DeLeo V. Allergic and irritant contact dermatitis. *Contact and Occupational Dermatology'de*. 3rd ed. St Louis: Mosby, 2002; 3-15.
 42. Rietschel RL. Mechanisms in irritant contact dermatitis. *Clin Dermatol* 1997; 15: 557-559.
 43. Beltrani VS. Occupational dermatoses. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 607-613.
 44. Kochevar IE, Taylor CR. Photophysics, photochemistry and photobiology. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SL, et al. editor. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine'da*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2003; p: 1267-1274.
 45. Berardesca E, Distanto F. The modulation of skin irritation. *Contact Dermatitis* 1994; 31: 281-287.
 46. Berardesca E. What's new in irritant dermatitis. *Clin Dermatol* 1997; 15: 561-563.
 47. Basketter DA. Chemistry of contact allergens and irritants. *Am J Contact Dermat* 1998; 9: 119-124.
 48. Belsito DV. Allergic contact dermatitis. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, et al. *Fitzpatrick's dermatology in General Medicine'da*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2003; p: 1164-1177.
 49. de Groot AC. Patch testing: test concentrations and vehicles for 3700 allergens. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 1994.
 50. Cronin E. Clinical patterns of hand eczema in women. *Contact Dermatitis* 1985; 13: 153-161.
 51. Mathias CGT. Contact dermatitis and worker's compensation: criteria for establishing occupational causation and aggravation. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 842-848.
 52. Brown T. Strategies for prevention: occupational contact dermatitis. *Occup Med* 2004; 54: 450-457.
 53. Cahill J, Keegel T, Nixon R. The prognosis of occupational contact dermatitis in 2004. *Contact Dermatitis* 2004; 51: 219-226.
 54. Marks JG, Elsner P, Deleo V. Management of occupational dermatitis. *Contact and Occupational Dermatology'de*. St Louis, Mosby, 2002; 323-338.
 55. Hogan DJ, Dannaker Cj, Maibach HI. The prognosis of contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 300-307.
 56. Nethercott JR, Holness DL. Disease outcome in workers with occupational skin disease. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 569-574.
 57. Adishes A, Meyer JD, Cherry NM. Prognosis and work absence due to occupational contact dermatitis: outcome of cases reported to EPIDERM. *Contact Dermatitis* 2002; 46: 273-279.
 58. Goh CL. Prognosis of occupational and contact dermatitis. *Clin Dermatol* 1997; 15: 655-659.
 59. Wilkinson DS. Causes of unexpected persistence of an occupational dermatitis. Ed. Griffiths WAD, Wilkinson DS *Essentials of Industrial Dermatology'de*. Oxford(UK): Blackwell; 1985; p: 111-124.
 60. Agrup G. Hand eczema and other hand dermatoses in South Sweden. *Acta Derm Venerol (Stockh)* 1969; 49: 61-90.
 61. Schmunes E, Keil JE. Role of atopy in occupational dermatosis. *Contact Dermatitis* 1984; 11: 174-178.
 62. Wall LM, Gebauer KA. Occupational skin disease in Western Australia. *Contact Dermatitis* 1991; 24: 101-109.
 63. Rosen RH, Freeman S. Prognosis of occupational contact dermatitis in New South Wales, Australia. *Contact Dermatitis* 1993; 29: 88-93.
 64. Holness D, Nethercott J. Dermatitis in hairdressers. *Dermatol Clin* 1990; 8: 119-126.
 65. Hogan DJ, Dannaker CJ, Lal S, Maibach HI. An international survey on the prognosis of occupational

- contact dermatitis of the hands. *Dermatosen* 1990; 38: 143-147.
66. Jungbauer FHW, Van der Vleuten P, Groothoff JW, Coenraads PJ. Irritant hand dermatitis: severity of disease, occupational exposure to skin irritants and preventive measures 5 years after initial diagnosis. *Contact Dermatitis* 2004; 50: 245-251.
 67. Calnan CD. Studies in contact dermatitis XXII. Chronicity. *Trans St John's Hosp Dermatol Soc* 1968; 54: 170-177.
 68. Malten KE. Thoughts on irritant contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1981; 7: 238-247.
 69. Rietschel RL. Irritant dermatitis: diagnosis and treatment. Menné T, Maibach H editor. *Exogenous dermatoses*'da. Boca Raton (FL): CRC Press; 1990; p: 375-379.
 70. Christensen OB. Prognosis in nickel allergy and hand eczema. *Contact Dermatitis* 1982; 8: 7-15.
 71. Dannaker CJ, White IR, Rycroft RJG. Long-term prognosis in occupational chromate allergy: an attempted 18 year follow-up study. *Contact Dermatitis* 1989; 21: 59.
 72. Keczek K, Bhat SM, Wyatt EH. The outcome of primary irritant hand dermatitis. *Br J Dermatol* 1983; 109: 665-668.
 73. Nethercott JR, Holness DL, Page E. Occupational contact dermatitis due to glutaraldehyde in health care workers. *Contact Dermatitis* 1988; 18: 193-196.
 74. Hogan DJ. The prognosis of occupational contact dermatitis. *Occup Med* 1994; 9: 53-58.

EKZEMATÖZ İLAÇ REAKSİYONLARI

Murat BORLU

Hekimlerin mesleklerini uygularken en sık kullandığı enstrumanlardan birisi ilaçlardır. Hekimlerin en istemediği olay ise ilaçlara karşı reaksiyon gelişmesidir. Bununla birlikte dakikalar içinde oluşan anafilaksi anjiyoödemden haftalar sonra oluşan deri döküntülerinden ciddi hayati ilaç döküntülerine kadar değişen birçok tipte reaksiyonlarla her gün karşılaşılmaktadır. İlaçlara karşı oluşan en sık reaksiyonlar ilaç döküntüleri şeklinde ortaya çıkar. Bu döküntüler içinde en sık karşılaşılan ise ekzematöz ilaç döküntüleridir. Her yaşta görülebilen bu döküntüler ortalama iki hafta içinde oluşurlar ve genelde sık kullandığımız antibiyotikler sonucunda görülebilirler.

Ekzema yunanca bir kelime olup “ec” üzerine, “ze” kaynama, “ma” sonucu anlamında kullanılmıştır ve kaynararak dışarı çıkmak anlamını taşır. Ekzematöz ilaç döküntüleri kavramı dermatolog olmayan hekimler için genel olarak tüm ilaç döküntüleri anlamını taşırken, dermatologlar için ise makülopapüler, morbiliform tarzda görülen simetrik morumsu, akral yerleşimli, kaşıntılı, eozinofilinin görülebildiği ilaç döküntülerini tanımlamaktadır. Ekzematöz ilaç reaksiyonları tüm ilaç reaksiyonlarının %40’ını tüm ilaç döküntülerinin %90’ını oluşturur. Penisilin, sulfonamid, sefalosporin, reverse transkriptaz enzim inhibitörleri ve antiepileptikler bu tip reaksiyonlara en sık neden olan ilaçlardır. Mevcut bir viral enfeksiyon bu tip reaksiyonların gelişmesini kolaylaştırmaktadır. Ampisilin kullanımı Epstein-Barr virüs enfeksiyonu olanlarda %94, sitomegalovirüs enfeksiyonu olanlarda % 60 oranında makülopapüler tarzda döküntüye neden olur. HIV enfeksiyonu olanlarda sulfonamid kullanımı sonrası ilaç reaksiyonu gelişme riski %50’dir.

İlaçlara karşı immünolojik kökenli, immünolojik olmayan ve bilinmeyen mekanizmalarla reaksiyonlar gelişebilir. Ekzematöz tipte ilaç reaksiyonlarının hücresel tip immün mekanizmalarla oluştuğu düşünülmektedir. Ancak ilaçların tetikledikleri

rol oynayabilir.

Genelde ekzantematöz tipte ilaç döküntüleri kendini sınırlar, şiddetli reaksiyonlara yol açmazlar. Hatta tekrar alımlarında bile sadece skleroderma benzeri deri döküntüleri tanımlanmıştır. Ancak daha önce antikönlüzan hipersensitivite sendromu DRESS isimleri ile anılan DIHS'te de benzer döküntüler görülebilmektedir. Burada sistemik bulgulara T helper-1 tarafından salınan sitokinler özellikle IL-18'in neden olduğu düşünülmektedir.

AGEP; klasik kliniği, püstüler lezyonları ve histopatolojik subkorneal püstülleri saptandığında kolaylıkla tanınan bir ilaç reaksiyonudur. Ancak çoğu zaman kesin AGEP tanısı konulamaz ve yapılan puanlama sistemi ile (Tablo-1) olasılıkla AGEP, muhtemel AGEP gibi tanımlamalar kullanılır. Bu durumlarda klinik diğer birçok ekzematöz deri lezyonu ile karışabilir.

SJS ve TEN oluş mekanizmaları tam açıklanamamış şiddetli ilaç reaksiyonlarıdır. Burada hızlı bir apoptoz vardır ve bu epidermal nekroza yol açar. Apoptozun oluşumunda ise Fas-Fas ligand miktarının artışı suçlanmıştır. Ancak Fas ligand seviyelerinin sadece bu iki hastalıkta değil eritema multiforme benzeri ilaç döküntüleri ve DIHS'da da arttığı görülmüştür. Belki de tüm bu ilaç reaksiyonlarında klinik farklı olsa da benzer patolojik mekanizmalar rol oynamaktadır. SJS klasik olarak mukozaları tutmasıyla diğer ilaç reaksiyonlarından kolayca ayrılabilir ancak eritema multiforme tipindeki lezyonlarla başladığında diğer ilaç döküntüleri ile karışabilir. TEN mor renkte makülopapüler döküntülerle başlayıp daha sonra günler içinde soyulma fazına geçebildiği gibi direkt olarak bülleler ve soyulmalarla da karşımıza çıkabilir. Makülopapüler lezyonların görüldüğü bir ilaç reaksiyonunda Nikolsky belirtisinin olması veya mukoza tutulumu görülmesi bizi TEN açısından uyarmalıdır. Şiddetli ilaç reaksiyonlarında görülen püstüller, bülleler, epidermal nekroz, sistemik bulgular normalde ekzematöz ilaç reaksiyonlarında rastlanmaz, ancak ateş, eozinofili, T lenfosit infiltrasyonu diğer döküntülerde de görülen ortak ilaç reaksiyonu bulgularıdır.

İlaç Döküntülerinde Yaklaşım:

İlaç döküntüsünün tanınmasında döküntünün tipi, dağılımı, sayısı, mukozaların tutulumu, sistemik semptomların eşlik edip etmemesi önemlidir. Kronolojik olarak ilaç hikayesinin alınması ve sorumlu ilacın saptanması da tanıda önemlidir. Eski ve yeni bilgiler ışığında bu bulgular değerlendirilerek reaksiyon tipi ve sorumlu ilaç bulunmaya çalışılır. İlaç reaksiyonlarında sorumlu ilacın saptanmasında kullanılan metotların yararı sınırlıdır. Bu amaçla, invitro IgE-RAST, provakasyon testi, intradermal test, yama testi, bazofil aktivasyon testi, lenfosit transformasyon testi, IL-5 düzeyi ve T lenfosit aktivasyonu için CD69 tayini kullanılabilir. Ekzematöz ilaç reaksiyonlarında en sık bu amaçla kullanılan test ise yama testleridir. Bu testlerin değerlendirilmesinde ilaçların topikal duyarlandırıncılarla olan ilişkileri ve çapraz reaksiyonları iyi bilinmelidir.

İlaç reaksiyonunun tipi ne olursa olsun yapılacak temel tedavi ilaçtan uzaklaşmaktır. Genelde şiddetli olmayan ilaç reaksiyonlarında da sadece ilacın uzaklaştırılması, yaş pansumanlar ve topikal steroidler tedavide yeterlidir. Sadece ekzematöz tipte ilaç reaksiyonu varsa ve sorumlu ilaç hastanın tedavisinde çok önemli yer tutuyorsa ilaca devam edilebilir. Ancak bu durumda Nikolsky fenomeninin pozitif olmaması, mukoza tutulumunun olmaması ve döküntünün hedef tarzı lezyonlar içermemesi gerekmektedir. Ayrıca sistemik tutulum açısından organ fonksiyonlarının monitörizasyonu da önemlidir. Desensitizasyon HIV'li hastalarda sulfonamid kullanımı, sistemik mantar enfeksiyonlarında da amfoterisin-B için önerilen bir yöntemdir. Reaksiyonların tedavisinde mekanizmanın bilinmesi de oldukça önemlidir. Örnek olarak; erlotinib epitelyal büyüme faktörü reseptör trozin-kinaz inhibitörüdür ve metastatik karaciğer karsinomlarında kullanılır. Etkilerinden birisi de trombositlerin aktivasyonudur. Bu ilacı kullanan bir hastada makülopapüler tarzda ilaç döküntüsü gelişmiş, hastaya düşük doz aspirin uygulanması, döküntünün tamamıyla kaybolmasını sağlamıştır. Bu tip döküntülerin ve tedavi bilgilerinin paylaşımı ilaç reaksiyonları karşısında daha bilinçli ve güvenli olmamızı sağlayacaktır.¹⁻⁹

KAYNAKLAR

1. Cavicchini S, Vezzoli P, Muratori P and Gianotti R. Morbilliform exanthem induced by imiquimod in a patient with drug-related immunosuppression. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 526-527.
2. Thierman S, Chinthraja RS. Symmetrical Drug-Related Intertriginous and Flexural Exanthema After Coronary Artery Angiography. *J Hosp Med* 2009;4:203
3. Kanazawa S, Yamaguchi K, Kinoshita Y, Siomi K, Tujimoto A. et al. Effect of low-dose aspirin for skin rash associated with erlotinib therapy in patients with lung cancer. *Platelets* 2009; 20: 70-71
4. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol* 2001; 137:765-770.
5. Fernandez FJ, Puerta R, Gonza'lez L, et al. Fever and maculopapular exanthema as first manifestation of lymphoma. *An Med Interna* 2007; 24:204-205.
6. Matsushita T, Hasegawa M, Shirasaki F, et al. A case of acute cutaneous graft-versus-host disease mimicking psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2008; 216:64-67.
7. Hari Y, Urwyler A, Hurni M, et al. Distinct serum cytokine levels in drug and measles induced exanthema. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 120:225-229.
8. Klein J, Horejsi V. Defence against invaders. In: Klein J, Horejsi V, editors. *Immunology*, 2nd ed. Oxford: Blackwell Sci; 1997:532-595.
9. Dewdney JM. Immunology of the antibiotics. In: Sela M, editor. *The antigens*, vol. 5. New York: Academic Press; 1997; 73-245.

Tablo1. Akut generalize egzantematoz püstüloz değerlendirme skoru (EuroSCAR çalışma grubu)		
	EuroSCAR Puanlama	Görülen Vakalar
Morfoloji		
Püstül		
• Tipik	+2	
• Uyuşabilir	+1	+1
• Yetersiz	0	
Eritem		
• Tipik	+2	+2
• Uyuşabilir	+1	
• Yetersiz	0	
Yayılm paterni		
• Tipik	+2	
• Uyuşabilir	+1	+1
• Yetersiz	0	
Postpüstüler deskuamasyon		
• Evet	+1	+1
• Hayır	0	
Gidişat		
Mukoza tutulum		
• Evet	-2	0
• Hayır	0	
Akut yerleşim (≤10 gün)		
• Evet	0	0
• Hayır	-2	
Rezolüsyon (≤15 gün)		
• Evet	0	0
• Hayır	-4	
Ateş (≥38°C)		
• Evet	+1	
• Hayır	0	0
Nötrofil sayısı (≥7x10⁹/L)		
• Evet	+1	+1
• Hayır	0	
HİSTOLOJİ		
• Diğer hastalıklar	-10	
• Tipik olmayan/ histoloji yok	0	
• Nötrofil ekzositozu	+1	
• Subkorneal/ ve/veya intraepidermal non-spongiform püstüller	+2	
• Spongiform subkorneal ve/veya intraepidermal püstüller ve papiller ödem	+3	+3
Total puan		+9

≤ 0 AGEP yok; 5-7 muhtemelen AGEP; 8-12 kesin AGEP.

ÇOCUK İSTİSMARINDA DERMATOLOJİK BULGULAR

Sema Aytekin

Çocuk istismarı birçok ülkede sanat ve bilim literatüründe uzun yıllardır tanımlanmaktadır. Eski uygarlıklara bakıldığında çocuk cinayetleri, yaralamalar ve diğer şiddet çeşitleri görülmektedir.¹ İlk kez 1962 yılında tıbbi literatürde hırpalanmış çocuk sendromu bildirilmiştir.² Dört dekattan daha fazla zaman geçmiş olmasına rağmen, çocuk istismarı halen büyük sorun oluşturmaktadır.³

WHO çocuk istismarını önleme grubu 1999 yılında, her türlü fiziksel ve/veya emosyonel kötü davranış, cinsel istismar, ihmal, ticari, sömürücü yaklaşım, çocuk sağlığı, gelişimi, saygınlığı veya hayatta kalma hakkına zarar verme veya zarar verme potansiyelini çocuk istismarı olarak tanımlamıştır.⁴

Çocuk istismarı, fiziksel, emosyonel, cinsel istismar ve ihmal olarak sınıflandırılabilir. En sıklıkla da fiziksel veya emosyonel istismarla karşılaşılır. Vurma, itme, çekme ve fiziksel travma ile ağrı oluşturma fiziksel istismar olarak tanımlanabilir. Cinayet ve tecavüz fiziksel istismarın uç şekilleridir. Çocuğun gereken fiziksel temel ihtiyaçlarını karşılamama da fiziksel istismar içerisinde değerlendirilebilir. Çocukların tedavilerini yapmama, onların uslu durmaları için tranklizan verme, evde gece yalnız bırakma, okulda unutma da bu gruba giren istismarlardandır.^{1,3-12}

Çocuk eğitiminde kültürler arası farklılıklar olsa da, çocuk istismarı hiç bir toplumda hoş karşılanmaz. Amerika'da 1995 yılında "çocuklarınızı nasıl terbiye ediyorsunuz?" diye ebeveynlere sorulmuş. Bir objeyle kalçalar dışında bir yere vurma, tekmeleme, bıçak veya silahla tehdit etme gibi durumlar fiziksel istismar olarak değerlendirilmiş ve çocukların 49/1000'una fiziksel istismar uygulandığı saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda diğer birçok ülkede fiziksel istismar Amerika'dakinden çok daha fazla olarak saptanmıştır.

Birçok ülkede vurma, yumruklama, tekmeleme gibi bedensel cezalar sosyal olarak ve yasal olarak uygulanmaktadır. Şili, Mısır, Hindistan ve Filipinlerde çocuk disiplini

yöntemlerini sorgulayan bir çalışma yapılmıştır. Mısır dışındaki ülkelerde en sık kullanılan disiplinler metot kalçalara elle vurmak olarak saptanmıştır. Mısır'da ise cimciklemek, yüz veya başa tokat atmak, çocukları sarsmak en sık kullanılan ceza yöntemi olarak uygulanmaktadır.¹ Fiziksel disiplin çocuğun davranışını değiştirmez. Çocuk eğitiminde önerilmez. Fiziksel istismar çoğunlukla öğrenilen bir davranıştır. Öz güveni zayıf, antisosyal, uyarı kontrolü yetersiz, tahammülsüz, irrite, az konuşan ya da ruh sağlığı bozuk kişilerce uygulanır. Evlilik, iş, çocuk sahibi olma gibi önemli yaşam olayları plansız olan kişiler, sıklıkla çocuklarına fiziksel istismar uygulamaktadır.^{1,6,12} Erken evlenme yaşı, evin aşırı kalabalık olması veya yalnız yaşam, işsizlik istismar için risk faktörleridir. Adolölan dönemde bu dönemin sıkıntıları ve annelik ikisi bir araya geldiğinde anne ve çocuk ilişkisini negatif yönde etkiler. Bu dönemde kognitif immatürite nedeniyle yaşamları kendileri merkezlidir ve infantın doğal gereksinimleri, ağlaması adolölan anneyi sıkıntıya sokar, toleransları azdır. Bu nedenle adolölan dönem evliliklerinde çocuk istismarı sıktır.^{5,13} Ülkemizde adolölan dönem evlilikleri yaygındır. Bölgemizde yapılan 764 doğumda % 14,66'sında anne yaşı 19 yaş altı olarak saptanmıştır.¹⁴

Çocuk istismarının Amerika'da 1,4-2,3 milyon ve popülasyonda % 2-3 olduğu bildirilmektedir. Yaklaşık 160.000 çocuk yaşamı tehdit edecek şekilde istismara uğramakta ve 2000 den fazla çocuk ölmektedir. İstismara uğrayan çocukların % 80'i 5 yaş altı, %40'ı ise 1 yaş altıdır. Olguların %75'inde istismarı yapan ebeveyn ya da aileden birisidir. Geri kalan %15-20'sinde ise bebek bakıcılarıdır.^{1,15}

Ülkemizde 1986 yılında sekiz ilde 4-12 yaşları arasında toplam 16100 çocukta fiziksel istismarın sıklığını saptamak amacıyla yapılan bir çalışmada, kız çocuklarında % 34,6, erkeklerde ise % 32,5 oranında fiziksel istismar saptanmıştır.¹⁶ Birçok ülkeye oranla daha sık bulunmasının nedeni, tanımlama ile ilgili farkın yanında, Türk toplumunda dayanın bir eğitim aracı olarak düşünülmesidir. İzmir'de çocuk istismarı izlem grubunca 32 olgu saptanmıştır. İstismar tipi %85'inde psikolojik, %66'sında fiziksel, %38'inde cinsel istismar olarak saptanmıştır. Olguların 2'si yanık, 22'si de yumuşak doku zedelenmesi ile getirilmiştir.⁷ Vatandaşlar ve arkadaşları da pediatrik acile değişik şikayetler ile gelen üç ağır çocuk istismarı vakası tanımlamışlardır.¹⁰

Dermatologların çoğunda, çocuk istismarı ayırıcı tanıda yer almaz. Aslında çocuk istismarının en yaygın görünümü deri lezyonları şeklindedir. Sürekli değişen hikaye ve herhangi bir spesifik hastalığa benzetemediğimiz lezyonlar ve hastaneye gelmede gecikme durumlarında istismar akla gelmelidir.¹⁷ İstismarda deri belirtileri; morluklar, ısırtıklar, yanıklar ve cinsel istismara ait deri belirtileri olarak sıralanabilir. Bunların dışında kesici alet yaralamaları, izler, donma, vurma, erozyon, ülser, saç koparma oluşabilir.

Morluklar:

Vurma ile kan damarları zedelenir ve yumuşak dokuya kan geçişi olur. Travmanın şiddetine göre farklı klinikler oluşabilir. Elle veya herhangi bir cisimle vurmaya bağlı değişik şekilde morluklar oluşabilir (Tablo 1). Nokta şeklinde morluklarda fırça ile travma düşünülür. Kaza ile oluşan morarmalar genellikle kemik çıkıntıları üzerindedir. Özellikle kulaklar, yüz, kalça, bacak, göğüs ön duvarı ve karındaki morluklarda istismar düşünülmelidir (Şekil 1).

İstismara uğrayan çocukların çoğunda morluklar görülebilir. Çocuğun gelişimi ve yaşı, morluğun yeri ve şekli tanıda oldukça önemlidir.^{8,9,18} Yeni doğanlarda zorla beslemeye bağlı dudakta morluklar ve frenulumda yırtıklar ile karşılaşılabilir. Hareketsiz çocuklar ve 6 aydan küçük çocuklarda kazayla morluk olma olasılığı oldukça düşüktür.^{3,18} Morluğun rengi zamanla farklı renkler alabileceğinden, istismar zamanı açısından yardımcı olabilir. Yaralanmanın 1. saatinden sonra sırayla kırmızı, mavi, mor, siyah ve yeşil renkler alabilir (Tablo 2). Farklı renklere morluklar olması farklı zamanlarda tekrarlayan istismar olduğunu gösterir. Benim çocuğumda çok kolaylıkla morluklar oluyor diyen bir ebeveynle karşılaştığımızda, istismardan önce, morluk oluşabilecek hastalıkları araştırmamız gereklidir. İdiopatik trombositopenik purpura, lösemi, hemofili ve Henoch-Schönlein gibi hastalıklar açısından tam kan sayımı, trombosit sayımı, protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanı bakılmalıdır. Ehlers-Danlos sendromu veya osteogenesis imperfekta gibi konnektif doku hastalıklarında da kolay morluklar oluşabilir.¹⁸ Çocukta açıklanamayan morluklar olduğunda daha ileri hematolojik tetkikler yapılmalıdır. Mongol lekeleri veya dermal melanosis, fitofotodermatitis, geleneksel tedavi yöntemleri, istismar sonucu oluşan morluklarla karışabilecek diğer durumlardır.

Isırık izleri:

Tüm ısırık izleri olan çocuklar istismar şüphesiyle tam bir dermatolojik muayeneden geçirilmelidir. Klasik ısırık izleri yuvarlak veya ovaldir. Kanin dişler en derin ve en belirgin iz oluşturmaları. Erişkinlerde maksiler kaninler arasındaki mesafe 2,5-4cm dir. Mesafe 3cm den fazla ise ısırık izleri erişkine, 3cm den dar ise çocuğa aittir. Gerekirse adli odontolojist veya patologdan yardım istenebilir.

Hayvan ısırıkları daha derin yaralar oluşturur kolayca insan ısırıklarından ayrılırlar. Tüm ısırıklar cetvel ile ve cetvel olmaksızın yakından fotoğraflanmalıdır. Tüm ısırıklardan temizlenmeden önce steril serum fizyolojikle nemlendirilmiş steril bir pamuk uçlu çubukla sürüntü alınmalıdır. Kuruduktan sonra adli tıp laboratuvarına gönderilmek üzere zarfa konulmalıdır. Çocuğun zedelenmemiş bir deri bölgesinden kontrol amaçlı ikinci bir sürüntü alınmalıdır.¹⁷

Yanıklar:

Çocuk istismarlarının yaklaşık % 10'u yanık şeklindedir. Çocuklarda görülen

yanıkların ise %20'si çocuk istismarı ile ilişkilidir. Sıklıkla da sıcak suyla yakma şeklindedir. Kazayla yanan çocuklar ve istismara uğrayan çocuklar karşılaştırıldığında, istismara uğrayan çocuklar daha küçük yaşta, hastanede kalış süreleri ve mortalite hızları daha yüksektir. Genellikle 10 yaş altı, çoğunluğu da 2 yaş altıdır.^{8,9,11,19,20} Resim 2'de kazayla veya kasti oluşturulan yanık lokalizasyonları gösterilmiştir. Çocuklar çeşitli sebeplerle yakılırlar. İmmersiyon yanıkları çoğunlukla tuvalet eğitimi sırasında olur. Çocuk, temizleme veya ceza amaçlı sıcak suya batırılır. Benzer şekilde eller, ayaklar da batırılabilir. Oluşan yanıklar oldukça karakteristik paternler oluşturur ve genellikle saklanmaları güçtür.^{9,20} Yanık paterni ve dikkatle alınan tıbbi hikaye yanığın kazayla mı, yoksa kasti oluşturulan bir yanık mı olduğu hakkında bilgi verir. Tablo 3'te belirtilen sorular ayırıcı tanıda yardımcı olur.

Önceki travmalar, hastalıkları, immün durumu ve rutin sağlık bakımını da içeren detaylı hikaye alınmalıdır. Yaralanma yeri ve çocuğun tüm vücudu fotoğraflanmalı ve kanuni bildirim yapılmalıdır. Bu tür yaralanmalarda ölüm riski fazladır ve dikkatle tedavi edilmelidir.^{1,11,12,20}

Kazayla veya kasti olsun yanıklar; sıcak sıvı yanıkları ve temas yanıkları olmak üzere 2 ye ayrılır.Sıcak sıvı veya su, su benzeri çay, kahve veya çorba, yağ gibi daha katı sıvılar ile yanıklar oluşabilir. Temas yanıkları ise ütü, saç maşası, sigara, şiş, ısıtılmış mutfak gereçleri ile oluşabilir. Çocukların derileri daha ince olduğu için erişkinlere göre düşük sıcaklık derecelerinde bile kolaylıkla daha hızlı hasar oluşur.

Sıvı ile oluşan yanıklar

Dökme veya sıçrama yanıkları: Yüksekten su döküldüğünde yanık paterni iregüler kenarlı, uniform olmayan derinliktedir. Su aşağıya doğru akar. Aşağıya doğru ok paterni görülür. Eğer çocuk kıyafetli ise yanık paterni değişebilir. Çocuğun sırtının kazayla yanma olasılığı zayıftır. Tüm çocuklarda yanık lokalizasyonu değerlendirilmelidir. Bu tür yanıklar ceza veya kızgınlık sonucu oluşturulabilirken, kavga eden iki erişkin arasında kalan çocuklara da kazayla sıcak su dökülebilir.^{9,20}

İmmersiyon yanıkları: Sıcak kap veya küvet içerisine düşme ile oluşur. Kasti oluşturulan bu tür yanıklarda yanık derinliği uniformdur. İmmersiyon sırasında çocuğun çırpınması ve yardım istemesine bağlı yumuşak doku zedelenmeleri, morarmalar olabilir. Çocuğun eli sıcak suya batırılırsa yumruk yapar ve avuç içi sağlam kalır. Benzer şekilde ayaklar batırıldığında ayak kıvrılır, ayak parmak araları ve tabanı nispeten sağlam kalır. Gövdede kıvrım bölgeleri yanmayacağından yanmış ve yanmamış alanlar çizgili bir görünüm oluşturabilir. Buna Zebra paterni denilir.¹⁹ Kasti oluşturulan yanıklarda bir takım ipuçları vardır (Tablo 4).

Kimyasal yanıklar: Tuvalet temizleyicileri, deterjan gibi sıvılarla ağız içi, boğaz

hatta özafagusta yanıklar oluşabilir.

Temas yanıkları:

Alev veya sıcak objelerle temasla oluşur. Genellikle derin ve nispeten iyi sınırlıdır. Kaza ile oluşan yanıklarda çocuk objeden hızla uzaklaşacağından yanık şiddeti kasti yanıklara göre daha hafiftir. Sıcak obje ile oluşan yanıklarda kaza ve kasti yanık ayrımı zordur. En sık karşılaşılan sigara ve ütü yanıklarıdır. Çocukların sırt ve kalçasındaki sigara yanıklarının kasti olması muhtemeldir. Kazayla oluşan sigara yanıkları, genellikle yüzde çocuk yürürken veya koşarken oluşacağından daha yüzeysel, irregüler ve daha az sınırlıdır. Çok sayıda sigara yanıkları istismarı düşündürmelidir. Temas yanıklarında lezyon damga gibi objenin (ütü, saç maşası gibi) aynasıdır.^{9,11,12,18,20} İhmal ile güneş yanıkları veya sıcak emniyet kemerlerinin teması ile de yanıklar oluşabilir. Büyük çocuklarda iyi sınırlı yanıklar varsa, ikinci bir kişinin çocuğun sabit kalması için yardımcı olduğunu düşündürmelidir.

Genital bölge lezyonları:

Genital bölgede travma ile oluşabilen morluklar, sıyrıklar, zedelenme, genital herpes, anogenital verrü, gonore, trikomonas gibi cinsel yolla bulaşan hastalıklar (CYBH) varlığında cinsel istismardan şüphelenilmelidir. Streptokoksik sellülit, üretral prolapsus, yüksek doz steroid kullanan çocuklarda oluşan ekimozlar, hemanjiomlar, liken sklerotrofik cinsel istismar lezyonlarından dikkatle ayrılmalıdır.^{9,11,12,21}

Anogenital verrüler erişkinlerde cinsel yolla bulaşan hastalıklardan en sık görülenidir. Çocukta görüldüğünde tıbbi, sosyal ve kanuni sorunlar oluşturmaktadır. Çocuklarda anogenital verrünün kendi veya anne babasında bulunan verrüden kontaminasyonla cinsel yol dışında bulaşla oluşabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Bu nedenle anogenital verrülü çocuklarda çocuğun ebeveyn ve varsa bakıcısının ayrıntılı muayenesi ve dikkatli bir yaklaşım gereklidir. Çocuklarda anogenital verrü mutlaka cinsel istismarı düşündürmemelidir.²¹

Çocuklarda genital bölgedeki herpes, aile fertlerinden inokülasyon, çocuğun kendisinin oral mukozasından bulaş veya cinsel temasla oluşabilir. Bu nedenle mutlaka cinsel istismar açısından değerlendirilmelidir.^{3,9} Konjenital hastalık ekarte edildikten sonra gonore ve sifiliz tanısı konmuşsa, çocukta mutlaka bu durumlar cinsel yolla geçen hastalıklardır. CYBH ların çoğu cinsel yol dışında da bulaşabilir. Fakat mutlaka tüm vakalar kayıt edilmelidir. Yanlış yere cinsel temas şüphesi çocuk için zararlı olduğu gibi, cinsel istismarın atlanması da oldukça kötü bir durumdur.⁹

İstismarla birçok hastalık ve durum karışabilmektedir (Tablo 5).

İstismarı taklit eden deri hastalıklarından sık karşılaşılanlar:

Deri enfeksiyonları: İmpetigo, perianal veya vulvada streptokoksik sellülit, şiddetli bebek bezi dermatiti ve stafilokoksik haşlanmış deri sendromu çocuk istismarı ile karışabilir. İyi tıbbi hikaye, mikrobiyolojik tetkikler ve lezyonların 2- 3 hafta takibi tanıya yardımcıdır.^{9,12}

Hipersensitivite reaksiyonları: Bazı bitkilerle temas sonrası güneşe maruziyetle oluşan fotodermatitte sıçrama paternine benzer görünüm ile yanıkla karışabilir. *Berloque dermatiti* buna en iyi örnektir. Alerjik reaksiyonlar, topikal antiseptiklerle benzer görünüm oluşturabilir.^{3,9,12}

Laksatif kullanımına bağlı dermatitler: Laksatif kullanımı sonrası ishal gelişen çocuklarda kalçada eritem, bül ve erozyonlar oluşabilir (Şekil 5). Lezyonun şekli, özellikle dışkının yanlarda daha fazla birikmesi nedeniyle köşelidir. Bu şekilde imersiyon yanığından ayrılabilir. Ayrıca yanığa benzeyen bu durumda hikaye, tanıda oldukça önemlidir. Laksatif (Ex-lax) kullanımı, çocuğun anneden habersiz ilaçlarla oynaması sırasında da olmuş olabilir.²²

Hematolojik ve vasküler hastalıklar: Henoch-Schonlein purpurası, idiopatik trombositopenik purpura, hemofili, lösemi, purpura fulminansta da çocuklar morluk ve hematomlarla gelebilirler. Çocuk istismarı düşünülen olguların % 16'sında hematolojik hastalık saptanmıştır.^{8,9,18}

Geleneksel tedavi yöntemleri: Sıcak kupa veya bardakların ısıtılarak karın veya sırtta konulması Asya ülkelerinde kullanılan geleneksel bir tedavi yöntemidir. Özellikle grip, soğuk algınlığı, astım gibi hastalıklarda bu çekme yönteminin balgam söktürücü olduğuna inanılır. Halka şeklinde yanıklar oluşturabilir. Halka şeklindeki yanıklar geleneksel tedavi yöntemlerine bağlı oluşabilse de mutlaka istismar açısından ayrıntılı incelenmelidir. Bozuk para ile kostalar arasına bastırma da Güneydoğu Asya'da kullanılan bir masaj yöntemidir. Yuvarlak morluklarla sonuçlanabilir.^{9,12}

Diğerleri: K vitamini eksikliği, Ehler-Danlos ve mongol lekesi istismara bağlı morluklardan ayrılmalıdır.¹²

Sonuç olarak; tüm deri ayrıntılı muayene edilmeli istismarı gösterebilecek iyileşmiş yanıklar, eş zamanlı çok sayıda yanıklar, morarma, tokat, ısırık, kırbaç izi, cinsel istismar gibi diğer deri lezyonları araştırılmalıdır. Yanık paterninin dokümantasyon ve değerlendirilmesi kesin olarak yapılmalıdır. Çok sayıda, farklı yaş ve tiplerde yanıklar aynı kazada olamayacağından olası çocuk istismarını düşündürmelidir. Bununla birlikte diğer travmaların yokluğu çocuk istismarını ekarte ettirmez. Kasti yanıkların %80'inde başka bir travma yoktur. Kafatası, göğüs ve uzun kemikleri içeren

babygram olarak adlandırılan grafi istismar düşünülen tüm yanıklı çocuklarda çekilmelidir. Maalesef ki kaza ile oluşan yanıklardan ayırimda yardımcı olacak bir laboratuvar inceleme yoktur. İstismar düşünöldüğünde çocuk ayrıntılı olarak fotoğraflanmalı ve adli bildirim yapılmalıdır.

Özel bir çocuk istismarı formu da **Munchausen by proxy sendromu (MBPS)** dur. MSBP, ilk kez 1951 yılında tanımlanan Munchausen sendromunun farklı bir çeşididir.²³ Munchausen sendromu ismini Baron Karl Friedrich Hieronymous von Munchhausen (1720-1797) isimli savaş anılarını abartılı bir şekilde anlatan bir süvari askerinden almaktadır. Munchausen sendromunda kişi kendine çeşitli zararlar vererek hasta gibi hekime müracaat etmektedir.²⁴ MBPS, ilk kez 1977'de Meadow tarafından tariflenmiştir.²³ Aile veya koruyucu, çocukta bir hastalık varmış gibi yapmakta veya hastalık yaratmakta ve "hasta" çocuğu doktora götürmektedir. Sonuçta, tıbbi öykü, laboratuvar testleri veya hastalığın gerçek nedeni değışmekte veya tıbbi tedavi nedeniyle yaralar oluşmaktadır.^{5,23-27} Bazı vakalarda ise anne direkt olarak zararlı eyleme neden olabilmektedir (zehirlleme, ilaç verme, yakma, yara oluşturma gibi). Bildirilen kurbanların yaşları birkaç hafta ile 11 yaş arasında değışmektedir. Fail, olguların çok büyük kısmında annedir. Anne sıklıkla zeki veya sağlıkla ilgili bilgisi bulunan, sevimli, işbirlikçi, iyi tıbbi bakımdan dolayı minnettar ve hastane çevresini süsleyen biri olarak tanımlanır. Altta yatan fizyopatolojik yapıyı anlamak güçtür. Kendini beğenen, kırılğan ve sınırda kişilik çok sıktır, ama bu kişilerde pasif-bağımlı histerik kişilik veya sadomazoist davranışlar ve depresyon da bulunabilir.²⁷ MBPS tanısına yardımcı olacak tipik uyarıcı işaretler Tablo 6' da gösterilmiştir.²⁸

Aytekin ve arkadaşları MBPS li bir olgu tanımlamışlardır. Annesi tarafından kaşıntılı bülle tanımlanan 2 yaşındaki olgu yaklaşık 9 ay farklı hastanelerde uzun süreler yatırılmıştır. Sıçrama yanığı sonrası oluşan hiperpigmentasyonlar, bel bölgesinde sıcak suya batırmaya bağlı keskin sınır, bülle ve değışik derinlikte ülser ve erozyonlar (Resim 4) bulunan çocukta, anne ısrarla yakma olayını reddetmiştir. Çocuk anneden uzaklaştırıldıktan sonra yeni lezyon oluşmamıştır.²⁹

Doktorlar ölümcül olabilen bu senaryoya gereksiz girişimsel muayeneleri ve incelemeleri yaparak veya tehlikeli ilaçları reçete ederek, istemeden katılmaktadır.⁵ Bu olgularda iyi bir anamnez, dikkatli bir fizik muayene, iyi seçilmiş laboratuvar ve radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır.

Tekrarlayan fiziksel travmalar uzun süre devam eden etkiler gösterir. Çocuk şiddet davranış paternine veya öfkeye adapte olur ve kuşklar ile bu duygular provoke olur. Bu nedenle erken dönemde çocuk istismarlarının tanınması ve önlenmesi gereklidir. MBPS tanısında gerekirse, hastanede kapalı sistem video görüntüleme de kullanılabilir.³⁰

Çocuğun muayenesinde saptanan klinik bulgular ve bu lezyonların oluş mekanizması ile ailenin ileri sürdüğü hikaye arasında çelişki olması ve sürekli değışen öykü, aileden

detaylı bilgi alınamaması, aile üyelerinin birbirini suçlaması ve hastaneye geç başvuru istismar ve ihmali olasılığını akla getirmelidir. Bunun yanı sıra, oldukça ilgili ailelerde de hikaye ve klinik uyumsuzluk durumlarında MBPS mutlaka akılda tutulmalıdır.

Birçok roman [Jane Smiley: a thousand acres], film [A child's cry for help]³¹ ve şarkı sözünde (Eminem: cleaning out my closet) yer alan toplumda sanıldığından çok fazla olan çocuk istismarı ve MBPS'nin erken saptanmasına pediatristler kadar, biz dermatologlarda ayrıntılı hikaye, gözlem ve muayene ile katkıda bulunabiliriz.

Kaynaklar:

1. Child abuse and neglect by parents and caregivers Chapter 3. www.who.int/entity/violence_injury_prevention/violence/global_campaign/en/chap3.pdf
2. Kepme CH et al. The battered child syndrome. *Journal of the American Medical Association*, 1962;181:17-24.
3. Committee on Child Abuse and Neglect. American Academy of Pediatrics. When Inflicted Skin Injuries Constitute Child Abuse. *Pediatrics*. 2002 Sep;110(3):644-5.
4. Reports of the Consultation on Child Abuse Prevention 29-31 March 1999 WHO, Geneva, Geneva World Health Organization 1999 (document WHO/HSC/PVI/99.1)
5. Bouden A, Krebs MO, Loo H, Olie JP, Munchausen syndrome by proxy: a challenge for medicine. *Presse Med* 1996 Apr 6;25 (12):567-9.
6. Aksoy E, Çetin G, İnanıcı MA, Polat O, Sözen MŞ, Yavuz F. Çocuk İstismarı Ve İhtali. <http://www.ttb.org.tr/adli/7.html>
7. Oral R, Can D, Hancı İH, Miral S, Erşahin Y, Tepeli N, Bulguç AG, Tıraş ZB. The First Maltreatment Case Series Followed-Up On A Multidisciplinary Basis In Turkey. The San Diego Conference on Responding to Child Maltreatment. The Center For Child Protection. Children's Hospital. January 27-30, 1998. San Diego-California
8. McIntosh BJ. Recognition and Management of Child Abuse
9. Lambert WF. Skin Signs of Child Abuse. *Medscape Ob/Gyn & Women's Health* 2000; 5(2).
10. Vatanserver Ü, Duran R, Emel Yolsal, Nükhet Aladağ, Naci Öner, Betül Biner, Serap Karasalihoğlu. Pediatrik acilde çocuk istismarı ve ihmali olasılığını akılda tutalım. *Türk Pediatri Arşivi*. 2004, Cilt 39, Sayı 3, Sayfalar) 120-124
11. Paanvilainen E, Tarkka MT. Definition and Identification of child Abuse. *Publign Health Nurses*. 2003;20(1):49.
12. Marshall B. Child abuse and neglect. www.eddev.arizona.edu/courses/sbs/y1/docs/ChildAbuse.pdf
13. Hanna B. Negotiating motherhood: the struggles of teenage mothers. *J Advanced Nursing*. 2001;34(4):456
14. Saka G. Diyarbakır Doğumevi Hastanesi'nde Doğum Yapan Kadınlarda Risk Faktörleri ve Doğumlara Etkisi (Uzmanlık Tezi). Dicle Üniversitesi, Diyarbakır. 1997.
15. O'Neill JA, Rowe MI, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG. *Pediatric Surgery*. 5th ed. Mosby, London. 1998;359- 366.
16. Bilir Ş, Arı M, Dönmez NB, Güneysu S. 4-12 yaşları arasında 16 100 çocukta örselenme durumları ile ilgili bir inceleme. *Çocuk Gelişimi ve Eğitimi Dergisi* 1986; 1: 7- 14.
17. Kos L, Shwayder T. Cutaneous manifestations of child abuse. *Pediatr Dermatol*. 2006;23(4):311-320.
18. Barber MA, Sibert JR. Diagnosing physical child abuse: the way forward. *Postgrad Med J* 2000;76:743-749.

19. Hettiaratchy S, Dziewulski P. ABC of burns: pathophysiology and types of burns. *BMJ*. 2004 Jun 12;328(7453):1427-9.
20. Burn Injuries in Child Abuse. www.ncjrs.org/pdffiles/91190-6.pdf -
21. Hornor G. Ano-genital warts in children: Sexual abuse or not? *J Pediatr Health Care*. 2004 Jul-Aug;18(4):165-70.
22. Leventhal JM, Griffin D, Duncan KO, Starling S, Christian CW, Kutz T. Laxative-induced dermatitis of the buttocks incorrectly suspected to Be abusive burns. *Pediatrics*. 2001 Jan;107(1):178-9.
23. Meadow R. Munchausen syndrome by proxy: the hinterland of child abuse. *Lancet* 1977;2:343-345.
24. Asker R. Munchausen syndrome. *Lancet* 1951;1:339-341.
25. Razi CH, Köse G, Erdem AY. Bir Munchausen Sendromu Olgusu. *Türkiye Klinikleri Pediatri* 2004;13(3):
26. Hancı İH, Esiyok B. Munchausen By Proxy Sendromu: Vekaleten Hastalık Sted Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi Haziran 2000 Cilt:9 Sayı:6 221-223.
27. Marcus A, Ammerman C, Klein M, Schmidt MH, Munchausen syndrome by proxy and factitious illness: Symptomatology, parent-child interaction and psychopathology of the parents. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1995 Oct; 4(4):229-36.
28. Zylstra RG, Miller KE, Stephens WE. Munchausen Syndrome by Proxy: A clinical Vignette. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry* 2000;22:42-44.
29. Aytekin S, Balcı G, Uçmak D, Aytekin N. İmmünobüllöz hastalığı taklit eden Faktitsiyel Dermatitisi Çocuk: olgu sunumu ve literatür değerlendirmesi. XX. Ulusal Dermatoloji Kongresi 7-12 Eylül 2004.
30. Barber MA, Sibert JR. Diagnosing physical child abuse: the way forward. *Postgrad Med J* 2000;76:743-749.
31. Marcos MLM. Munchausen Syndrome by Proxy in the cinema. From *The Sixth Sense* (1999) to *A Child's Cry for Help* (1994). *JMM* 2006;2:10-20.

Tablo 1. Morlukların şekillerine göre etkenler

Kıvrımlı lineer morluklar	Kemer, ip, elektrik kablosu gibi esnek objelerle
Lineer morluklar	Sopa, kürek, kalın ip, kemer gibi objelerle
Silik morluklar	Avuç içi veya tahta ile
Lineer paralel çürükler	Elle şiddetle, güçle uygulanmış
Grup yapmış yuvarlak çürükler	El boğumlar basıncı veya yumrukla
Herhangi bir objenin şeklinde olan morluklar	Kaşık, fırça gibi
Çift kavisli morluklar	Isırıkla

Tablo 2. Morarmalarda renk ve süreleri

Lezyon süresi	Renk
0-2 gün	Şiş hassas
0-5 gün	Kırmızı, mavi
5-7 gün	Yeşil
7-10 gün	Sarı
10-14 gün	Kahverengi
2-4 hafta	İyileşme

Tablo 3. Yanıkla gelen çocukta sorulması gereken sorular

•Yaralanmanın nasıl olduğunu açıklar mısınız? Yalanlayıcı ve çelişkili ifadeler araştırılır.
•Yanık açık bir sınırla ayrılmış mı? Hemen yanında, içerisinde yanmamış alanlar var mı?
•Kalça, bacak araları, diz, dirsek veya ayak tabanında yanık var mı?
•Kırık, iyileşmiş yanık veya morarmalar var mı?
•Bakıcı veya şahitlerin ifadesi ile yaralanma uyumlu mu?
•Tıbbi yardım için gecikme var mı?
•Yaralanma ile ilgili şahit yok mu?
•Çocuğa karşı kızgın veya sinirli görünen var mı?

Tablo 4. Kasti yanıklardaki ipuçları

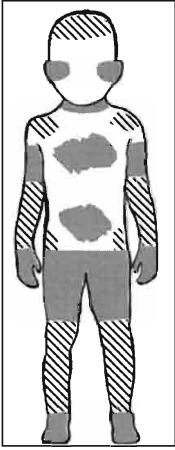
• Kalçalarda çörek paterni: Çocuk küvet içerisine hızla batırıldığında kalça orta kısımları etkilenmeyecek ve ortası sağlam çörek şeklinde yanık oluşacaktır (Resim 3).
• Ayak tabanının sağlam olması: Çocuğun kendisinin küvete girdiği ifade ediliyor ve ayak tabanı sağlam olsa ifade yanlıştır.
• Eldiven ve çorap paterninde yanıklar: Belli bir sınırın olması yanığın kazayla olmadığını gösterir .
• Su çizgileri: Bel bölgesinde keskin bir hat olduğunda, çocuğun suda tutulduğunu gösterir. Çocuk sıcak suya düştüğünde sıçrama şeklinde ve irregüler şekilde yanıklar oluşur (Resim 4).

Tablo 5. Çocuk istismarıyla karışabilecek durumlar.

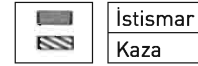
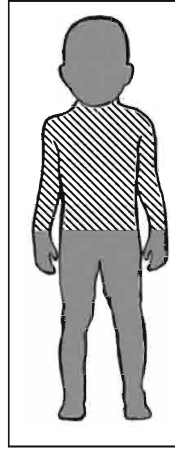
Morluklar	Yanıklar	Diğerleri
Mongol lekeleri	Büllöz impetigo	Eritem multiforme
Kanama defektleri	Büllöz daktilit	Buzlu şeker pannikülit
Hemofili	Stafilokokal haşlanmış deri sendromu	Ehler Danlos sendromu
Von Willebrand hastalığı	Erizipel	Kupa çekme
Lösemi	Ektima	Coining
Nöroblastoma	İnkontinensiya pigmenti	Moxubustion gibi
İdiopatik trombositopenik purpura	Kontakt dermatit	geleneksel uygulamalar
İlaç alımları	Fotofitodermatit	
K vitamini eksikliği	Epidermolizis bülloza	
Vaskülitler	Laksatif kullanımı	
Henoch-Schenlein purpura	Saç bandı kullanımı	
Eritema nodozum	Lokaliz vulvar pemfigoid	
Hemanjiom	Linear Ig A dermatozu	
Pernio	Fiks ilaç erupsiyonu	
	Araba kemeri yanığı	
	Steven-Johnsons sendromu	
	Lenfanjioma sirkumskriptum	
	Bebek bezi dermatiti	

Tablo 6. MBPS için tipik uyarıcı işaretler.

1. Açıklanamayan tekrarlayıcı yada sebat eden hastalıklar
2. Klinik bulgu ve hikaye arasındaki çelişkiler
3. Semptomların sadece anne (yada şüpheli kişi) varlığında oluşması
4. Semptomlar yada tedavi seyrinin tutarlı olmaması
5. Tanı koymada zorluk
6. Ağrılı tıbbi müdahalelerde bile annenin yatak kenarında kalması
7. Ailede ani ve açıklanamayan bebek ölümü hikayesi bulunması



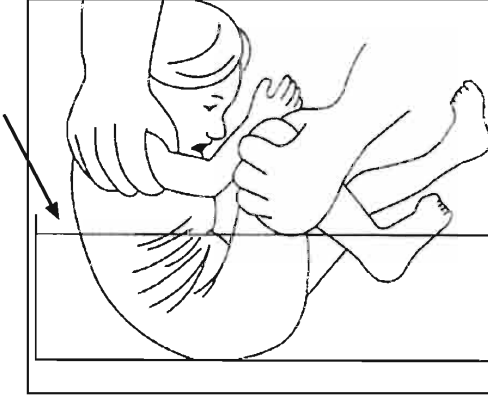
Resim 1.
Kaza ve istismar ile oluşabilecek morluk ve zedelenme lokalizasyonları.



Resim 2.
Kaza ve istismar ile oluşabilecek yanık lokalizasyonları.



Resim 3 .
Kalça orta kısımlarının sağlam görüldüğü çörek paterni olarak tanımlanan immersiyon yanığı.



Resim 4.
Bel bölgesindeki keskin kenarın gözleendiği immersiyon yanığı.



Resim 5.
Laksatif kullanımına bağı gelişen yanık benzeri şiddetli irritan kontakt dermatit.

ÇOCUK İSTİSMARI OLGULARINA HASTANE TEMELLİ MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM

Figen ŞAHİN

Çocuk istismarı, bir çocuğun beden ve ruh sağlığını olumsuz olarak etkileyebilecek tutum ve davranışlara uğramasıdır. Bu istismar fiziksel, cinsel ya da duygusal olabilir. İstismarın tipi ne olursa olsun çocukta, bazen fiziksel hasardan daha ağır olabilen duygusal sorunlar ortaya çıkabilmekte ve bu sorunlar uygun şekilde ele alınmadığında yaşam boyu sürecek izler bırakabilmektedir.

İstismar olayının çocukta doğrudan yarattığı etkilere ek olarak, olay Sosyal Hizmetler ve Çocuk Esirgeme Kurumu, ya da adli makamlara yansiyacak boyutta ise, çocuğun hastaneye başvurup tanı ve tedavisinin yapılması, gerekiyorsa devletin resmi kurumları tarafından korunma altına alınması, örseleyicinin cezalandırılması süreçlerinin de çocuğun yaşamına olumsuz anılar katma olasılığı fazladır.

Hastaneye başvurduğunda, ilk karşılaştığı hekim genellikle bu konuda uzmanlığı olmayan biri olmakta, ilk öykü ve muayene sıklıkla acil yada poliklinik gibi hastanenin en kalabalık ve yoğun bölümlerinde istismar değerlendirmesi için uygun olmayan şartlarda yapılmakta, daha sonra çocuk, gerekiyorsa beyin cerrahisi, ortopedi, çocuk cerrahisi gibi bölümlere ve hemen her zaman adli tıp ve çocuk psikiyatrisine yönlendirilmekte, buralarda öykü ve fizik muayene tekrar tekrar yapılmaktadır. Bu süreç çocuk için oldukça örseleyicidir.

Ancak genellikle olay bu kadarla da kalmayıp, resmi rapor için çocuğun bir kez de adli tıp kurumunda muayene edilmesi istenmektedir. Adli Tıp Kurumu ortamı ise çoğu kez çocuk dostu bir ortam değildir, çocuğun ikincil örselenmesine katkıda bulunur. Örseleyici aile içinden biriyse, çocuğu korumak devletin görevi olduğundan, Sosyal Hizmetler ve Çocuk Esirgeme Kurumu duruma el koyduğunda çocuğun başka bir ailenin yanına ya da kuruma yerleştirilmesi gibi yine çocuk için travmatik olması kaçınılmaz bir süreç başlayabilir.

Çocuğun ideal şekilde korunabilmesi için çocuk koruma sistemini oluşturan tıp,

sosyal hizmet ve hukuk sistemlerinin hem kendi içinde hem de birbirleriyle uyum ve eşgüdüm içinde çalışması şarttır. Bu çalışma çeşitli disiplinlerin işbirliği yapmasını zorunlu kılmaktadır. Hem hastane süreci sırasında hem de sonrasında bu multidisipliner yaklaşım etkili bir şekilde uygulanmalıdır.

Hastane Temelli Multidisipliner Ekip Yaklaşımı:

Hastaneler bünyesinde çocuk örselenmesini önleme ve tedavi etmeye yönelik çalışan "çocuk koruma ekipleri"nin oluşturulması son yıllarda sıklıkla gündeme getirilmekte olup bu konuda sürmekte olan ulusal bir proje de bulunmaktadır. Çocuk Koruma Ekibi'nin çekirdeğini çocuk sağlığı ve hastalıkları, çocuk cerrahisi, adli tıp ve çocuk ruh sağlığı uzmanları oluşturmaktadır. Ayrıca örselenmiş çocuğun anne babasına gerektiğinde duygusal destek sağlamak, bazen de örseleyicinin tedavisini yapabilmek için ekipte bir yetişkin psikiyatristinin de bulunması yararlı olur.

Bu çekirdek ekip, hastanenin çocuk hasta gören ortopedi, beyin cerrahisi, dermatoloji, göz, kulak –burun- boğaz, plastik cerrahi gibi bölümleriyle sürekli iletişim içinde olmalı, bu birimlerde çalışan sağlık personeline konuyla ilgili eğitimler yaparak duyarlandırmalı ve istismar kuşkusu olan olguların çocuk koruma ekibi tarafından görülmesini sağlamalıdır. Bu ekipteki tüm bireyler bir takım ruhu içinde çalışmalıdır. Ekip içindeki işbölümü, hastanedeki yapılanmaya ve ekipteki kişilere göre esneklik gösterebilir. Örnek olarak bir hastanede çocuk hekimleri başı çekerken bir diğerinde adli tıp uzmanları, bir başkasında ise çocuk psikiyatristleri çekirdek ekibi başlatabilir.

Örselenmiş ya da örselenme kuşkusu olan olgular değerlendirilirken hastanelerin çekirdek ekibinde mutlaka bir sosyal hizmet uzmanı ve psikolog da bulunmalıdır. Sosyal hizmet uzmanı ve psikolog aile ve çocukla ilk görüşme ve psikososyal öykünün alınması, görüşme kayıtlarının tutulması, rapor hazırlanması ve bildirim yapılması, oyun terapisi gibi yöntemlerle olguların sağaltılması, gerektiğinde telefonla, zaman zaman ev, okul ya da çocuğun bulunduğu kurumlara ziyaretlerle olguların süreç boyunca izlemi gibi konularda süreç boyunca aktif rol alırlar.

Hastane çocuk koruma biriminin elemanları birbirleri ile belirli aralıklarla toplanarak olguları değerlendirmeli ve olgular konusunda ortak izlem kararı alınmalıdır. Gereken durumlarda olayın sosyal hizmetler kurumu ve/veya adli kurumlara bildirim yapılmalı, bu bildirimler yapılırken çocuk ve ailesi ile yapılan görüşme ayrıntılı olarak rapora yazılmalı, mümkünse görüşme kayıt edilmeli ve kaydedilen görsel doküman da ekte gönderilmelidir. Çocuk koruma ekibinin değerlendirme raporu mahkemede bilirkişi raporu olarak kullanılmalıdır.

Bu yöntemle çalışan Çocuk Koruma Ekipleri ve Merkezlerin sayısının giderek artıyor olması ülkemiz açısından mutluluk vericidir. İstismara uğramış çocuklara hastane içinde ve sonrasında destek verilirken bir kez daha örselenmelerini engellemek uzun dönemdeki olumsuz etkilerin ortaya çıkmaması açısından son derece önemlidir.¹⁻⁹

KAYNAKLAR

1. Monteleone JA, Brodeur AE. Child Maltreatment: A Clinical Guide and Reference. 2nd ed. St. Louise, Missouri USA: GW Medical Publishing, Inc;1998
2. Frasier LD. The pediatrician's role in child abuse interviewing. *Pediatr Ann.*1997;26:306-311
3. Bell L. Patterns of interactions in multidisciplinary child protection teams in New Jersey. *Child Abuse Negl* 2001;25:65-80
4. D'Urso A. Proposed guidelines of practice for multidisciplinary case management. Trenton NJ: State of New Jersey 1995.
5. Menahem s, Lubitz L. A multidisciplinary approach to the management of psychosocial admissions to a general paediatric ward. *Aust Paediatr J* 1985;21:163-167.
6. Sanders R, Jackson S, Thomas N. The balance of prevention, investigation, and treatment in the management of child protection services. *Child Abuse Negl* 1996;20:899-906.
7. Glick NP, Lating JM, Kotchick B. Child sexual abuse evaluations in an emergency room: an overview and suggestions for a multidisciplinary approach. *Int J Emerg Ment Health* 2004;6:111-120.
8. Miller BV, Fox BR, Garcia-Beckwith L. Intervening in severe physical child abuse cases: mental health, legal, and social services. *Child Abuse Negl* 1999;23:905-914
9. Hochstadt NJ, Harwicke NJ. How effective is the multidisciplinary approach? A follow-up study. *Child Abuse Negl* 1985; 9: 365-372.

ÇOCUK İSTİSMARI VE ADLİ TIP BOYUTU

Çoşkun YORULMAZ

İstismar olguları ile karşılaşmak hekimler için çok farklı bir deneyimdir. Çocuk istismarının tanınması, anlaşılması ve olayın yönetilmesi hekimlere emosyonel anlamda olumsuz bir yük getirmektedir. Hemen tüm hekimlerin geçmiş kariyerleri ile ilgili muhtemel çözümlenememiş bir istismar olgusuna ait anıları bulunmaktadır. Hekim-hasta ilişkisindeki diğer deneyimlerden farklı olarak, istismar olgularında aileler ya da bakmakla görevli kişiler sıklıkla aydınlatıcı anamnez vermezler. İstismar açısından kesin tanı koydurucu bir fiziksel bulgu ya da test de bulunmamaktadır. Diğer yandan bu problemin görmemezlikten gelinmesi, üstü kapalı kalması da kronik bir hal almasına ya da ölümlü sonuçlanması gibi çok daha ağır durumlarla karşılaşılmasına neden olur.

İstismar ve ihmal olgularının tanısı ve yönetiminde hekimlerin çok önemli bir rolü olduğu konusunda şüphe bulunmamaktadır. Başta istismar olguları olmak üzere şiddetle mücadele açısından en önemli stratejilerden biri etkin belgelemedir. Daha önceki araştırmalar, hekimlerin raporlama ile ilgili kararlarının birçok değişik faktörden etkilendiğini göstermiştir. Bu faktörler arasında hekimlerin tutum ve davranışları etkili belirleyici olmakla birlikte, bu tutum ve davranışların değişmez olmadığı da bilinmektedir. Tutum ve davranışları, bazen basitçe bilgi eksikliği, örneğin istismarın patognomonik bulgularının bilinmeyişi, bazen muhafazakâr tutumlar örneğin hukuki yaptırımlardan çekinilmesi, ya da çok sayıda literatürün kafa karıştıran çelişkileri etkilemektedir.

İstismar olgularının yönetiminde farklı uzmanlık alanları ile ilgili beklentiler özelleşmiş durumdadır. Örneğin dermatologlar, istismar olgularının fiziksel belirtilerinin önemli kısmını oluşturan, cilt bulgularının saptanması ve yorumlanması konusunda özel bilgi ve deneyim sahibidir. Bu bulgular bazen olası travmanın mekanizmasını, zamanlamasını ya da nasıl bir aletle yapıldığını gösterebilir. Ya da cinsel istismar

olgularında cinsel yolla bulaşan bir hastalığın dermatolojik bulgularından yola çıkılarak, istismarcıya ulaşılabilir.

Benzer şekilde çocuk hastalıkları uzmanları için de beklentiler farklıdır. Çocukların fiziksel sağlığındaki bozulmayı gösteren belirgin bulguların yanı sıra fiziksel gelişimlerdeki duraksama ve gerilemenin saptanması da adli olguların değerlendirilmesi açısından, çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanları ile ilgili başka bir önemli beklentiyi oluşturmaktadır. Cinsel istismar olgularının %60'ından fazlasında belirgin fiziksel bulgu bulunmamaktadır. Bu tip olgularda çocuğun normal gelişim süreci, bundan sapmalar ve bu bulgulara aşına olunması doğru tanı için çok önemli hale gelmektedir. Adli olguların değerlendirilmesi açısından sorumluluklar bazındaki çok ciddi beklenti farklılıklarına rağmen bu olguların çözümünde multidisipliner yaklaşım gereksinimi nedeniyle, belirli standart yaklaşımlar da zorunludur.

Türkiye'de adli tıp uzmanları dışındaki hekimlerin hangi sıklıkta istismar şüphesi bulunan olguları raporladıkları ya da ihbarda buldukları konusunda yeterince bilgi bulunmamaktadır. Yasal olarak bildirim zorunlu olmasına rağmen hekimlerin özellikle müphem, şüpheli olguları bildirmedikleri bilinmektedir. Örneğin kafa travmalı olguların yaklaşık 1/3'ünün ihbar edilmediği tahmin edilmektedir. Yasal zorlayıcı nedenler, etik sorunlar, çocuk istismarı olgularının raporlanması konusunda hekimler arasında ciddi bir kafa karışıklığına yol açmaktadır. Bazen hekimlerin istismarla ilgili ciddi şüphe olmasa dahi kendilerini bildirim ve raporlama konusunda zorunlu hissettikleri şeklinde çelişkili bir durum da dikkat çekmektedir.

Hekimlerin şüpheli bir olgu ile karşılaştıklarında bildirimde bulunmamalarının nedeni oldukça komplekstir. Bunlar arasında, yanlış ya da kasıtlı, yönlendiren öykünün, değerlendirme sürecini olumsuz etkileyerek hatalı tanıya yol açabileceği endişesi, hekimlerin, sıklıkla çocuğunu koruyor görünen, kendileri ile iletişim konusunda aktif ailelerin çocuklarında istismar görülebileceği inancında olmamaları, son olarak hekimlerin mezuniyet öncesi ve uzmanlık eğitimleri müfredatında aile içi şiddet ile ilgili yetersiz bilgi almaları söylenebilir.

Hekimlerin raporlama ve belgeleme konusundaki isteklilikleri, büyük ölçüde ülkedeki çocuk koruma sistemi içinde nasıl bir misyona sahip oldukları düşüncesi ile paraleldir. Hasta yakınlarının saldırılarından çekinme, gözlemlerini belgeleme güçlüğü, yeterince zaman olmayışı, eğitimlerini yetersiz hissetmeleri, raporlarının çocukların ve ailelerinin durumunda bir değişikliğe yol açmayacağı duygusu ise; olumsuz tutum almalarının başlıca nedenlerini oluşturmaktadır. Bazen hekimler, ancak tekrarlayan istismar olgularında bildirim ve raporlama yaptıklarını belirtmeleri gibi, o ülke yasasında bulunmayan, suç teşkil edecek davranışlarda bulunabilmektedir. Bilindiği gibi TCK kapsamında [Madde 280] da sadece şüphenin olması ihbar yükümlülüğünün yerine getirilmesi için bir zorunluluktur. Şanyüz tarafından 2009 yılında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalında tamamlanan tez çalışmasının sonuçları bu

zorunluluğa uyulmadığını göstermektedir. Türkiye’de bildirim konusunda hekimlerin çok ciddi sorunlar yaşadığı belirgin şekilde görülmüştür. Örneğin bazı hekimler sevk, konsültasyon talebi gibi işlemleri sonrasında bildirim yükümlülüklerinin kalmadığına inanmaktadır.

Olgunun başlangıçtan itibaren ihbar edilmesi durumunda namus cinayetleri ile ünlenen ülkemizde çocukların ve genç ergenlerin kıyıma uğraması olasılığı oldukça yüksektir. Böyle bir risk ile karşılaşan hekimin ihbar yükümlülüğünü yerine getirmeden önce hastanın güvenliğini sağlamak sorumluluğu da oluşmaktadır. Bu sorumluluğun yerine getirilmesinde zaman zaman hastanın hospitalize edilmesi tabip odası, baro ve sosyal hizmetlerden destek alınması önerilmektedir. Bazı durumlarda da ensest olgularında olduğu gibi güçlü bir aile yakınının desteği alınabildiğinde mağdurun istismarcıdan korunacağı şartlar sağlanıncaya kadar ihbar yükümlülüğünün ertelenebileceği belirtilmektedir. Tüm bu süreçlerin etik açıdan son derece olumlu olmasına karşın hekimlere ilave sorumluluklar getirdiği de açıktır. Bu sorumluluk ancak hasta açısından kesin olarak yararlı sonuç alınacağına inanıldığında alınmalıdır.

Hekimlerin birçoğunun karar verme sürecinde gecikme, konsültasyon istenmesinde yetersizlik, hasta hekim ya da hasta aile ilişkisinde yeterince başarılı olamama, daha kapsamlı bir araştırma için cesaretlerinin kırılması ve tüm bunların raporlarına yansımaları endişesini hissettikleri bilinmektedir. Yukarıda bahsedilen endişelerin hissedilmemesi için bazı mezuniyet sonrası eğitim çalışmalarının zorunlu olduğu bilinmektedir. Örneğin dermatoloji alanında çalışan genç meslektaşların çocuk genital organları ile ilgili normal bulgulara yeterince aşina olmaması; birçok olguda sıkıntı yaşamalarına neden olmaktadır. Yine cinsel yolla bulaşan hastalık istismar ilişkisi ve bu olguların adli açıdan yönetimi bir başka sıkıntılı alandır. Bu eğitimlerin zamanlaması da önemlidir. Zira hekimlerin, geçmiş deneyimlerinin gelecekteki uygulamalarını etkileyeceği bilinmektedir. Hekimlerin kariyerlerindeki bu çok erken kötü deneyimler, takip eden uygulamalarında uzun süreli ve derin etkiler bırakmaktadır.

2005 yılında yayınlanan Sağlık Bakanlığının adli tıp hizmetlerinin düzenlenmesi ile ilgili genelgesi (T.C. Sağlık Bakanlığı 22.09.05 / 13292) istismar olgularının belgelenmesi ile ilgili bir rehber niteliğindedir. Sağlık bakanlığının web sayfasından ulaşılan bu belgenin eklerinde, yasal mevzuat yanı sıra adli raporların hazırlanmasında kullanılan formlar ve Adli Tıp Uzmanları Derneği’nce hazırlanmış bir kılavuz da bulunmaktadır.

İSTİSMARA UĞRAYAN ÇOCUĞUN KORUNMASI VE SOSYAL HİZMET YAKLAŞIMI

Veli DUYAN

Sosyal hizmet mesleği, insan hakları ve sosyal adalet ilkelerini temel alan, sosyal değişimi destekleyen, insanların iyilik durumunun geliştirilmesi için insan ilişkilerinde problem çözmeyi, güçlendirmeyi ve özgürleştirmeyi amaçlayan insan davranışına ve sosyal sistemlere ilişkin teorilerden yararlanarak insanların çevreleri ile etkileşim noktalarına müdahale eden bir meslektir.

Sosyal hizmetler; kişi ve ailelerin kendi bünye ve çevre şartlarından doğan veya kontrolleri dışında oluşan maddi, manevi ve sosyal yoksunluklarının giderilmesine ve ihtiyaçlarının karşılanmasına, sosyal sorunlarının önlenmesi ve çözümlenmesine yardımcı olunmasını ve hayat standartlarının iyileştirilmesi ve yükseltilmesini amaçlayan sistemli ve programlı hizmetler bütünüdür.

SHÇEK Kanununa göre korunmaya muhtaç çocuk beden, ruh ve ahlak gelişimleri veya şahsi güvenlikleri tehlikede olup; ana veya babasız, ana ve babasız, ana veya babası veya her ikisi de belli olmayan, ana ve babası veya her ikisi tarafından terk edilen, ana veya babası tarafından ihmal edilip; fuhuş, dilencilik, alkollü içkileri veya uyuşturucu maddeleri kullanma gibi her türlü sosyal tehlikelere ve kötü alışkanlıklara karşı savunmasız bırakılan ve başıboşluğa sürüklenen çocuktur.

Sosyal Hizmetler ve Çocuk Esirgeme Kurumu'na bağlı olarak işlev gören bakım ve sosyal rehabilitasyon merkezlerinde sosyal hizmet uzmanları kurbanın sağaltımına yönelik yardım etme görevini üstlenmektedir. Bilindiği üzere bakım ve sosyal rehabilitasyon merkezleri duygusal, cinsel ve/veya fiziksel istismara uğramış çocukların olumsuz yaşam deneyimlerinden kaynaklanan travma ve/veya davranış bozukluklarını giderme amacıyla rehabilitasyon süreci tamamlanıncaya kadar geçici süre bakım ve korunmalarının sağlandığı bu süre içerisinde aile, yakın çevre ve toplum ile ilişkilerinin düzenlenmesine yönelik çalışmaların yürütüldüğü kız ve erkek çocuklara yönelik ayrı ayrı yapılandırılacak yatılı sosyal hizmet kuruluşlarıdır.

Sosyal hizmet uygulaması, örgütsel yapı içerisinde ve süpervizyon altında eklektik bilgi temelini, mesleki değer ve becerilerin herhangi bir müracaatçı sisteminin değişmesi ve güçlendirilmesi için, mesleki roller ve eleştirel düşünme becerisinin planlı değişme süreci çerçevesinde kullanılmasıdır.

Sosyal hizmet uygulaması çoklu düzeyde müdahale (bireyler, aileler, gruplar, organizasyonlar, topluluk ve toplumlar) anlayışına dayalı olarak, farklı kuramlardan seçilen bilgi temeli (Sistem Kuramı, Ekolojik Bakış Açısı) ile hem bireysel hem toplumsal sorunlar üzerinde odaklaşır. Sosyal hizmetin ilgilendiği sorunlardan biri de çocuk ihmal ve istismarıdır. Cinsel istismar ve cinsel sömürü çocuklara yönelik muhtemelen en iğrenç ve saldırgan suç olması nedeniyle özel ilgiyi hak etmektedir. Cinsel istismar aile içinde, çocuk pornografisinde, pedofili kurbanlarında veya seks amaçlı turistik gezi yapanların kurbanlarında veya sivil karmaşa sırasında ve esirler ve mahkûmlar arasında görülebilmektedir. Ayrıca çocukların toplu olarak bakıldığı sosyal hizmet kurum ve kuruluşların da çocukların cinsel istismarı söz konusu olabilmektedir.

Cinsiyete bağlı olarak kimi farklılıklar görülebilmesine rağmen cinsel istismarın çocuklar üzerinde kısa, orta ve uzun dönemli etkileri bulunmaktadır. İstismarın çocuklar üzerindeki uzun dönemli hasarları özellikle 1980'li yılların ortalarından itibaren artan sayıda araştırma ve uygulama literatürünün konusu olmaya başlamıştır. Bildirilen cinsel suç kurbanları ve cinsel suçlardan mahkûm edilenlerin veya bildirilen cinsel suçluların sayıları arasında büyük bir fark olduğunun farkında olunması gereklidir. Bu çalışma alanında kontrol, güç ve gizlilik sağlanması çok güçtür. İnternet kullanımı da çocuklara yönelik bu tür istismar ve sömürü ile mücadele etmede yardımcı olmaktan çok, bu tür istismarın besleyicisi olmaktadır.

Çocuk Hakları Sözleşmesi'nin 34. maddesine göre Taraf Devletler, çocuğu her türlü cinsel sömürüye ve cinsel suiistimale karşı koruma güvencesi verirler. Bu amaçla Taraf Devletler özellikle:

- a) Çocuğun yasadışı bir cinsel faaliyete girişmek üzere kandırılması veya zorlanması;
- b) Çocukların, fuhuş, yada diğer yasadışı cinsel faaliyette bulundurulmasıyla sömürülmesini;
- c) Çocukların, pornografik nitelikli gösterilerde ve malzemede kullanılarak sömürülmesini; önlemek amacıyla ulusal düzeyde ve ikili ile çok taraflı ilişkilerde gerekli her türlü önlemi alırlar.

Çocuklara hizmet veren sosyal hizmet uzmanı, psikolog, çocuk gelişim uzmanı ve öğretmen gibi personelin "iyi" ile "kötü" teması mutlaka çocuklara öğretmesi ve bu konuda harekete geçmesi gerekmektedir. Öğretim temelini yanı sıra çocukların

kendileriyle yakınlık kurmak isteyenlere yönelik olarak “hayır” demeyi öğrenmeleri gerekmektedir.

Cinsel istismara yada sömürüye maruz kalan çocuklarla konuşurken çocuğa daima inanılması, daima sıcak ve empatik olunması, çocuğun anlattıkları karşısında şoka girme veya iğrenç bulma gibi tepkiler verilmemesi, olumsuz duygular da dâhil olmak üzere, çocuğun tüm duygularını sizinle paylaşması için desteklenmesi, çocuğun anlattıklarının tartışılmaması ve reddedilmemesi, çocukla konuşmanın gizliliğin temin edildiği bir yerde gerçekleştirilmesi, çocuğa bu deneyimi yaşayan başka kişilerin de olduğunun söylenmesi, çocuğun suçluluk duygusunu aktarması, çocuğun anlayabileceği dille konuşulması, çocuğa durumu paylaştığı için teşekkür edilmesi, çocuğa soru sorma olanağının sağlanması, çocuğa anlatılmadan sonra farklı davranılmaması ve çocuğun gizlilik isteğine doğru yanıt verme gibi konuların akılda tutulması gerekmektedir.

Sonuç olarak sosyal hizmet uzmanlarına ve çocukların cinsel sömürüsüne karşı çalışan diğer ilgili personele Çocuk Hakları Sözleşmesinin yol gösterici olması gerekmektedir. Çocukların istismar ve sömürüden korunması için öncelikle çocukların, hastanelerdeki ve okullardaki kurum personelinin bilgilendirilmesi, duyarlılık kazandırılması ve eğitilmesi anahtardır.

MALİGN MELANOM TEDAVİSİ

Güliz İKİZOĞLU

Tüm solid tümörler arasında en agresif seyirli ve tedavisi en zor olanlardan, ve metastatik potansiyeli nedeniyle de en ölümcül kanserlerden biri olan melanomun insidansı bütün dünyada giderek artmakta ve büyüyen bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Yılda %3 oranda görülen artış ile tüm kanserler arasında ilk sıradadır. İnsidanstaki bu artışa karşın 5 yıllık yaşam 1970'li yıllardan bu yana belirgin olarak artmıştır. Ne yazık ki insidanstaki artışa karşın mortalite oranlarında görülen belirgin azalma tedavi alanındaki gelişmelerin değil, primer ve sekonder koruyucu önlemlerin, artmış farkındalığın ve erken tanı konmasının sonucudur. Melanom tedavisinde en uygun seçeneklerin belirlenebilmesi için uzun yıllardır çalışmalar süregelmektedir. Başarılı bir tedavi planı yapabilmeyen ilk koşulu, hastalığın evrelemesinin doğru yapılmasıdır.¹

1960'ların sonları ve 1970'lerin başlarında Breslow tümör kalınlığının önemli bir prognostik belirtici olduğunu göstermiştir. Granüler tabakadan tümörün en derin penetrasyon noktasına kadar olan mesafenin ölçümüne dayanan Breslow sınıflamasının yanı sıra 1992 yılından bu yana American Joint Committee on Cancer tarafından düzenlenen TNM sınıflaması da kullanılmaktadır.^{2,3}

Melanomun primer tedavisi cerrahi eksizyondur. İnce melanomların çoğunda cerrahi tedavi küratifken derine ilerleyen lezyonlarda, özellikle de primer alandan metastaz yapanlarda tedavi oldukça zordur. Metastatik hastalıkta, metastazlar lokalize ise cerrahi eksizyonun yanı sıra başta dakarbazin olmak üzere kemoterapi ve bazı immünolojik tedaviler uygulanmaktadır. Uzak metastazların varlığında, tedavi seçenekleri palyatif olmaktan öteye gidememektedir.

Son on yıl içinde gerek cerrahi sınırlar, gerekse nodal mikrometastazların saptanması için sentinel lenf nodu biyopsisi alınması konusunda önemli çalışmalar yapılmıştır. Yüksek riskli melanom hastalarında immünoterapi ümit veren bir seçenek

olarak son yıllarda karşımıza çıkmaktadır. Melanomların %3-15'inde görülen primer tümörün spontan regresyonu, hastalarda tümör antijenine spesifik antikorların varlığı ve periferik kan lenfositlerinin in vitro melanom hücrelerine sitotoksik etki göstermeleri, melanomun immünojenik özelliğinin bir göstergesidir.

Melanomun bilinen en immünojenik tümörlerden birisi olması, interferon, interlökin-2 ve melanom aşılı gibi immünojenik tedavi seçenekleri üzerinde çalışmaların yoğunlaşmasına neden olmuştur. Aşılama çalışmalarının yanı sıra ilerlemiş melanom olgularında hedeflenmiş tedaviler günümüzde önem kazanmıştır. Antiproliferatif, antianjiyogenik ve proapoptotik genler hedeflenerek, konvansiyonel ve yüksek doz immünomodülatör ajanlar ve sitostatik tedavinin prognoza olumlu bir katkıda bulunmadığı metastatik tümörlerde, patogenetik olarak önemli genetik yolların genetik olarak düzeltilmesi amaçlanmaktadır. Gen tedavisinde ayrıca melanom hücrelerinin apoptoz direncinin de kırılması hedeflenmektedir.

Burada, melanomun farklı evrelerinde uygulanan cerrahi tedavi, kemoterapi, immünoterapi, adjuvan tedavi, radyoterapi, melanom aşılı ve gen tedavisi gözden geçirilecektir.

CERRAHİ TEDAVİ

Biyopsi bulguları ile kanıtlanmış bir melanomun primer tedavisi cerrahi eksizyondur. Gerek patoloğa yeterli bir materyal sağlamak, gerekse rezidiv tümör açısından sınırları değerlendirebilmek için eksizyonel bir biyopsi tercih edilmelidir. Yüzde büyük bir lentigo maligna, akral lentiginöz veya mukozal yerleşimli lezyonlarda insizyonel biyopsi alınabilir. İnsizyonel biyopsilerin veya tam olarak yapılamayan eksizyonel biyopsilerin hastada prognozu kötü etkilemediği bilinmekle birlikte, teknik olarak mümkün olan her durumda eksizyonel biyopsilerin tercih edilmesi gerekir.⁴

Eksizyonel biyopsi alınırken invaziv bir melanomdan şüphe ediliyorsa 1 cm.lik bir güvenlik sınırı bırakılmalıdır. Primer eksizyonda daha geniş sınırların tutulması, sintigrafi ile sentinel lenf nodu biyopsisi alınmasında tekniği olumsuz etkileyebilmektedir.⁴

Melanomda cerrahi eksizyon yapılırken tümör çevre normal doku ve alttaki subkutan doku ile birlikte kas fasiasına kadar çıkartılır. Lezyonla birlikte ne kadar çevre doku alınması gerektiği konusunda uzun yıllar görüş birliğine varılamamıştır. 1907 yılında Handley tarafından yapılan çalışmaların özetinde, melanom olan lezyonun oldukça geniş bir çevre doku ile birlikte çıkartılması, parmaklarda lokalize lezyonlarda derhal amputasyon yapılması gerekliliği vurgulanmış, bu agresif cerrahi yaklaşım 1970li yıllara kadar uygulanmıştır.⁵ Eksizyon sınırlarını azaltarak kötü skatrisleri ve deri greftlerini önlemek amacı ile optimum cerrahi sınır tayinini belirlemeye yönelik ilk randomize prospektif çalışma WHO melanom grubu tarafından 1980-1985 yılları arasında yapılmış, ≤ 2 mm tümör kalınlığı olan 703 hastadan yapılan eksizyonlar

sonucunda <1 mm kalınlığı olan tümörlerde 1 cm cerrahi sınırın yeterli olacağı görüşüne varılmıştır. 1983 yılında Intergroup Melanoma Surgical Trial çalışmasında, 1-4 mm kalınlığında lezyonlar için 2 cm cerrahi sınır yeterli bulunmuştur.¹

1992 yılında National Institutes of Health Consensus on Melanoma toplantısında, kalınlığı 1 mm veya daha az olan lezyonlarda kas fasiasına kadar inen 1 cm sınırla eksizyon yapılmasının yeterli olduğu vurgulanmıştır. WHO melanom çalışmasında tümör kalınlığı 2 mm.den az olan 612 hastada radyal eksizyon sınırları 1 veya 3 cm tutularak eksizyon yapılmış, tümör kalınlığı 1 mm.den az olan hastalarda cerrahi sınırdan bağımsız olarak lokal rekürens saptanmamıştır.⁵

Lens ve arkadaşları, bu randomize kontrollü çalışmaların metaanalizini yaparak nodal veya uzak metastazı olmayan primer melanomların dar veya geniş cerrahi sınırla eksizyonlarını karşılaştırmış, <2 mm melanomlarda >1 cm cerrahi sınır alınmasının hastaliksiz süre veya toplam yaşam süresi üzerinde bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir.⁶

Sonuç olarak, tüm bu veriler değerlendirildiğinde, in situ melanomlarda 0.5 cm, Breslow kalınlığı ≤2 mm lezyonlarda 1 cm, Breslow kalınlığı >2 mm lezyonlarda ise (2-4 mm) 2 cm güvenlik sınırı alınması önerilmektedir. 2 cm eksizyon sınırı, kalınlığı 2 mm.den az da olsa ülserasyon veya regresyon gösteren lezyonlar için de uygun bulunmaktadır. >4 mm lezyonlarda ise en az 3 cm cerrahi sınırla eksizyon yapılmasının uygun olacağı düşünülmektedir.^{1,4,5}

Eksizyon sınırının uzak metastazlar ve toplam yaşam süresi üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Satellit metastazlar için en fazla risk taşıyan kalın lezyonlarda eksizyon sınırının geniş tutulmasının fazla bir anlamı yoktur.⁷

Primer melanomların çoğunda eksizyon bir veya iki seansta tamamlanır, defektlerin çoğu da primer olarak, veya flap yardımıyla kapatılabilir. Greft kullanımı nadiren gerekir. Doku korunmasının önemli olduğu yüz, akril ve anogenital bölgelerde yerleşen melanomlarda cerrahi sınırların mikroskopik kontrolü önem kazanır. El ve ayaklardaki lezyonlarda da mikroskopi kontrollü cerrahi ile maksimum doku korunması ve maksimum tümör eksizyonu bir anda sağlanabilir.⁴

Rekürens ve metastatik hastalık tedavisi

Lokal rekürensler: Eksizyon skatrisinin 2 cm çevre sınırı içinde olan rekürenslere lokal rekürens denir. Uzun süreli takiplerde geniş eksizyon yapılan lezyonlarda lokal rekürens oranının %3-5 arasında olduğu saptanmıştır. Ülserasyon, mikrosatellitlerin varlığı ve tümör kalınlığı, lokal rekürens riskini arttıran faktörlerdir. Lokal rekürensler, in-transit, nodal ve uzak metastazlarla güçlü bir birliktelik gösterirler. Lokal rekürens gösteren hastaların %82'sinin hastalık nedeniyle kaybedildiği bildirilmektedir. Bu lezyonların en basit tedavisi, 1-3 cm sınırla eksizyondur. Ancak bu hastalarda okült

metastaz ve kötü prognoz riski nedeniyle cerrahi eksizyon sonrası adjuvan interferon tedavisi verilebilir.⁵

Metastatik hastalık cerrahisi: Metastazektomi, hastanın yaşam kalitesini yükseltmenin yanında, tümör tarafından immün sistemin antitümör yanıtlarını baskılayan immünsupresif faktörlerin indüklendiği de düşünülürse, immün sistemin fonksiyonlarının düzelmesine de katkıda bulunur. Genel durumu iyi, metastazları az sayıda, tümör biyolojisi agresif olmayan, tam rezeksiyona uygun metastazları olan ve primer melanom eksizyonundan sonra hastaliksız geçen süre uzun olan hastalar, metastaz cerrahisi için uygun adaylardır. Hastaliksız geçen sürenin 1 yıldan az olduğu durumlarda sonuç iyi değildir. Genel prensip, metastaz cerrahisinden önce 2-3 ay bekleyerek yeni metastazların çıkıp çıkmadığını gözlemektir. Memorial Sloan Kettering'de tek bölgede asemptomatik metastazı olan hastalara metastaz rezeksiyonu öncesinde 2-3 ay süreyle kemoterapi verilmektedir. Buna karşın, bekleme süresinde immün sistemi baskılayacak ve birçok yan etkiye neden olacak kemoterapi uygulamalarından kaçınmanın daha uygun olacağı da öne sürülmektedir.¹

Melanom metastazları en sık deri, lenf nodları ve yumuşak dokuda görülür. Bu bölgelerdeki metastazlara tam rezeksiyon yapıldığında cerrahi küratif olabilir.¹

İn transit metastazlar: Primer melanomun cerrahi tedavisinden sonra hastaların %2-38'inde in transit metastazlar görülür. Primer lezyonun en az 2 cm çevresinde saptanan dermal veya yumuşak doku nodülleri in transit hastalık olarak tanımlanır. Geniş eksizyondan sonra ortaya çıkan 2 cm.den büyük lokal rekürensler de in transit metastaz olarak kabul edilebilir. İn transit metastazlar, kalın, ülserle tümörlerde, lenf nodu tutulumu ve lokal rekürensi olan hastalarda daha sık görülür. Soliter in transit metastazların tedavisi genellikle geniş eksizyondur. Ancak sadece eksizyon yapıldığı zaman hastaların %67 kadarında yeni bölgesel kutanöz rekürensler görülebilir.⁵

Bir ekstremitede çok sayıda veya reküren in transit metastazların varlığı durumunda ekstremitenin korunması gerekir. Bu durumda izole ekstremitte perfüzyonu düşünülebilir. Bu tedavide farklı terapötik ajanlar denenmekle birlikte, hafif hipertermi eşliğinde melfalan perfüzyonu en sık kullanılmaktadır. Melfalan izole ekstremitte perfüzyonuna cevap oranı %60-100 olup, alınan yanıtların yarısı tam, tam yanıtların yarısı da kalıcıdır. TNF ile izole ekstremitte perfüzyonu son yıllarda denenmiş ve %90-100 yanıt alındığı bildirilen bir tedavidir. Bir gruba sadece melfalan, bir gruba ise melfalan+TNF+interferon verilerek yapılan bir çalışmada, melfalan grubunda %100, diğer grupta ise %90 yanıt alınmış, ancak üçlü tedavi grubunda tam yanıt %80 iken melfalan grubunda %61 olarak saptanmıştır.⁸ Bu veriler, TNF'nin yaygın hastalık varlığında kullanılabileceğini göstermektedir. Tüm bu tedavilerin başarılı olmadığı hastalarda tek seçenek ekstremitenin ampute edilmesidir.⁵ Kriyoterapi ve laser de

deri metastazlarında kullanılabilir.⁴

Uzak metastazlar: Visseral metastazlar hastaların %20'sinde görülür. Uzak metastazlar her organda görülebilmekle birlikte, en çok akciğer, karaciğer, beyin, kemik ve gastrointestinal sistem (GİS) tutulur. Hastaların çoğunda semptomlar ve fizik muayenede bulgular vardır. Tipik olarak asemptomatik olan akciğer metastazları genellikle radyolojik incelemelerde saptanır. Evre IV melanom genel olarak mevcut tedavilere cevap vermez ve multipl visseral metastazı olan hastalarda ortalama yaşam süresi 6-9 ay arasındadır. Deri, subkutan doku ve pulmoner metastazlarda seyir biraz daha iyi olup bu hastalarda ortalama yaşam süresi 12-15 ay arasında değişir. Kemik, beyin ve karaciğer metastazlarında prognoz en kötü olup ortalama yaşam süresi 3-4 aydır. Evre IV melanomda tedavi palyatif olup hastanın hayat kalitesinin yüksek tutulması amaçlanır. Bu evrede sınırlı hastalığı olan küçük bir grupta cerrahi rezeksiyonlar küratif olabilir. Derideki soliter lezyonlar ve uzak nodal metastazlar bu gruptadır. Dikkatli seçilmiş izole pulmoner metastazları olan hastalarda da cerrahi küratif olabilir.⁵

Beyin metastazları melanom hastalarının %8-15'inde görülür. Postoperatif radyoterapi uygulanırsa da uygulanmasa da beyin metastazlarının eksizyonu ile belirgin bir palyasyon sağlanabilir. GİS metastazlarının üçte biri melanoma aittir. GİS metastazı olan hastalarda ağrı, kanama, tıkanıklık veya başka yaşam kalitesini düşüren semptomlar olacağından, palyatif cerrahi gereklidir.^{1,4}

Sentinel lenf nodu biyopsisi: Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB), ilk kez 1992 yılında Morton ve arkadaşları tarafından bölgesel lenf nodu diseksiyonlarına selektif bir yaklaşım olarak tanıtılmıştır.⁹ Minimal invaziv bir teknik olan SLNB sayesinde, palpasyon veya sonografik nodal tutulum bulguları olmayan, ancak bölgesel lenf nodlarına (ilk drenaj bölgesi) mikrometastazları olan hastalara tanı konabilmekte ve radikal lenf nodu diseksiyonu yapılmasına karar verilebilmektedir. Melanom, olguların %5'inden azında sentinel nodu atlayarak metastaz yapar. Morton ve arkadaşlarının çalışmasında, SLNB sonrası hemen metastaz cerrahisi yapılan hastalarda 5, 10 ve 15 yıllık yaşam süreleri sırası ile %73, %69, %69 olarak bildirilirken, bu oranların geç metastaz cerrahisi yapılan grupta %51, %37 ve %32 olduğu gözlenmiştir.¹⁰

SLNB'nin in transit metastaz riskini artırıp artırmadığı üzerinde tartışmalar söz konusudur. İn transit metastazlar, primer tümör ve bölgesel lenf nodları arasında dermis veya subkutan yağ dokusunda melanom hücrelerinin bulunması durumudur ve tedavisi güç bir tablodur. Melanom hücrelerinin primer lezyondan kopup bölgesel lenf nodlarına ilerlerken lenfatik kanallarda takılıp kalmaları sonucunda ortaya çıktığı düşünülen in transit metastazlar, primer tümörü kalın olan hastalarda, ülseratif tümörlerde veya alt ekstremitelerde lokalize tümörlerde daha sık görülürler. Lenfatik

akışın engellendiği durumlarda (geniş eksizyon veya SLNB gibi) riskte artma olduğu düşünülmektedir. Ancak bugün kabul gören görüşe göre in transit metastazlar SLNB tekniğine değil, primer tümörün biyolojisine bağlı olarak çıkmaktadır.¹

SLNB'nin primer melanomu 1 mm.den kalın olan hastalarda yapılması önerilmektedir. Eğer Clark IV-V, ülserasyon, regresyon gibi kötü prognoz bulguları varsa, daha ince tümörlerde de SLNB uygulanabilir. Şu an için SLNB'ni terapötik bir yöntem olarak değil, evreleme sürecinde yardımcı bir yöntem olarak kabul etmek doğrudur. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) >1 mm, yüksek riskli <1mm veya evre IB (ülser) melanomlarda SLNB yapılmasını önermektedir. >4 mm kalınlığı olan lezyonlarda SLNB yapılmaz.^{1,4}

SİSTEMİK TEDAVİ

Genel olarak kemoterapiye dirençli bir tümör olan melanomda sistemik tedaviler genellikle yüz güldürücü değildir. Sistemik tedavide sitotoksik kemoterapi (tek ilaç veya kombine tedaviler), interferon alfa (IFN) ve interlökin-2 (IL-2) kullanılmaktadır. Evre IV hastalarda sitotoksik ajanlara yanıt az olup kalıcı değildir. Tek ajanla yapılan tedavilere yanıt %10-20 arasında olup en etkili ilaç dakarbazindir. Dakarbazin (DTIC) tedavisine yanıt %6.8-12.1 arasında değişip tam yanıtlar hastaların ancak %3'ünde görülür. Bir DTIC analogu olan temozolomide ile DTIC ile kıyaslandığında biraz daha iyi sonuçlar alınmıştır. Nitrozüreler (karmustin, lomustin ve fotemustin), vinka alkaloidleri, ve sisplatin yanıtı da %10-34 arasında değişmekte, tam yanıt oranı çok düşük ve kısa süreli olmaktadır. Yalnız DTIC ile yapılan tedaviler kombine tedavilerle karşılaştırıldığında, klinik yanıt açısından fark bulunamamıştır. Kombinasyon tedavilerinde toksik yan etkilerin çok daha fazla olması nedeniyle DTIC monoterapisi, metastatik melanom hastalarında palyatif tedavinin standart yaklaşımı olmuştur.

Bugüne kadar yapılan klinik çalışmalarda, sistemik tedavinin destekleyici tedaviye üstünlüğü gösterilememiştir. Toksik etkiler, iyi yanıt alınamaması ve yaşam süresi üzerinde olumlu etkileri olmaması nedeniyle melanom tedavisinde kemoterapi palyatif amaçla yapılmaktadır. Bugün için evre IV melanomda genel kabul görmüş bir kemoterapi rejimi yoktur.^{5,11}

İmmünoterapi

Kutanöz melanomun spontan remisyonları ve histopatolojik incelemelerde görülen infiltrate edici lenfositler, hasta serumlarında melanoma spesifik antijenlere karşı antikörlerin saptanması, tedavide immünoterapinin etkili olabileceğinin düşünülmesine neden olan bulgulardır. Melanomda immünoterapötik ajanlar olarak IFN ve IL-2 kullanılmaktadır.¹¹

İnterferon alfa tedavisi: 1957 yılında Isaac ve Lindenmann tarafından tanımlanan

interferonlar kompleks bir olaylar zinciri sonucunda hücre içinde virüs replikasyonunu engelleyen moleküllerdir. 1980 yılında Bart ve arkadaşlarının çalışmalarında interferon alfanın mürin B16 melanom hücre serilerinde antimelanom etkileri gösterilmiş¹², daha sonra Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] tarafından yüksek riskli melanom hastalarında adjuvan tedavi olarak interferon alfanın etkilerini araştıran çalışmalar yapılmıştır. 1995 yılında ECOG çalışmasının bitmesiyle, kalın lezyonları olan veya lenf nodu pozitif hastalarda yüksek doz IFN- α kullanımı için FDA onay vermiştir.¹³ Bununla birlikte, uygun hasta seçimi, doz ayarlaması ve IFN- α ile ilişkili toksik yan etkiler ve bunların getirdiği riskler konusunda halen çelişkili görüşler sürmektedir. Kuzey Amerika'da çok merkezde yüksek riskli melanom hastalarında IFN- α konvansiyonel bir tedavi olarak kullanılmaktayken Avrupa'da yaygın olarak kullanılmamaktadır. Yine de IFN- α halen yüksek riskli melanom hastalarında FDA kullanım onayı olan tek immünoterapötik ajandır. Belirgin organ toksisitesine yol açmayacak en etkin doz üzerinde çalışmalar devam etmektedir.^{1,11}

İnterlökin-2 (IL-2): Yardımcı T lenfositleri tarafından üretilen, 15 kilodalton ağırlığında immünomodülatör bir glikoprotein olan, T lenfositler, doğal öldürücü (NK) hücreler ve lenfokin-aktive katil hücreler (LAK) üzerinde potent aktive edici etkileri bulunan IL-2, 1976 yılında keşfedilmiştir. NK hücreler, ve LAK aktivasyonunun yanı sıra TNF ve IFN gama gibi sitokinleri de aktive ederek antitümör etki gösterdiği düşünülmektedir.¹¹ 1984 yılında Rosenberg ve arkadaşları tarafından metastatik kanser hastalarında etkinliği gösterilmiştir.¹⁴ Düşük dozda kullanıldığında melanom tedavisinde etkinlik elde edilemediğinden, yüksek dozda kullanım önerilmektedir. Yüksek doz IL-2 ile ortaya çıkan ciddi multiorgan toksisiteleri arasında en önemlisi, belirgin ödem, hipotansiyon yüksek kardiyak output ve düşük periferel dirençle septik şoka benzer bulgularla seyreden kapiller kaçak sendromudur. Tedavinin morbid etkilerini azaltmak amacıyla eklenen NSAİ ve antihistaminlerle fazla başarı elde edilememiştir. Nitrik oksit inhibitörü olan Ng-monometil-L-arginin (NMA) ile IL-2 ile ilişkili hipotansiyon bir ölçüde önlenebilmiştir. İmmünsupresif etkileri IL-2 tedavisini baskılayabileceğinden kortikosteroidler birlikte kullanılmamalıdır. Diğer bazı çalışmalarda IL-2, diğer sitokinler veya kemoterapötiklerle kombine edilmiş, ancak henüz kombine tedavinin etkinliği gösterilememiştir. Metastatik hastalığı olan melanom hastalarında yüksek doz IL-2 kullanımı 1998 yılında FDA onayı almıştır. Yine de IL-2, iyi seçilmiş hastalarda ve deneyimli merkezlerde uygulanmalıdır.¹

Kemoterapi ve immünoterapinin tek başlarına kullanıldıklarında alınan kötü sonuçlar, bu iki tedaviyi kombine deneyen çalışmaların yapılmasına neden olmuş, sisplatin, dakarbazin, tamoksifen, karmustin, IL-2, ve IFN'un farklı dozlarda kullanıldığı kombinasyon tedavilerine oldukça yüksek oranlarda yanıt alınmıştır. Ancak alınan yüksek yanıt oranlarına karşın, yapılan dokuz randomize kontrollü çalışmalardan

sadece iki tanesinde istatistiksel olarak anlamlı olumlu gelişme saptanmıştır. Biyokemoterapi ile alınan yanıtlar dokuz çalışmada %16-48 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Biyokemoterapi alan hastalarda hipotansiyon, metabolik bozukluklar, halsizlik, bulantı, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, lökopeni, trombositopeni, anemi ve enfeksiyon gibi yan etkiler, kombine olmayan tedavi rejimlerine oranla daha sık bildirilmiştir. Bununla birlikte, tüm yan etkilerin kontrol edilebildiği ve tedavi bittikten sonra geri döndüğü vurgulanmıştır. Kombine tedavide kullanılan tamoksifenin etkinliğe az katkısı olduğu, buna karşılık toksik yan etkilerde artmaya neden olduğu konusunda görüş birliği vardır. Sisplatin kombinasyonlarında en yüksek yanıt oranlarının sağlandığı bildirilmiştir.¹¹

Hangi hastaların biyokemoterapi için uygun olduğunun saptanması kolay değildir. Genel durumu ve performansı iyi olmayan, 65 yaşın üstünde olan, aktif beyin metastazları veya ciddi karaciğer-böbrek yetmezliği olan hastalar biyokemoterapi tedavisine alınmamalıdır.¹¹

Uyarlanmış (Adoptive) immunoterapi: Uyarlanmış hücre transferi, otolog, etkin tümör spesifik lenfositlerin (TIL) in vitro aktivasyonu ve sayıca çoğaltılmasını takiben konağa geri verilmesi temeline dayanır. Akciğer ve karaciğer metastazı olan hayvan modellerinde TIL'in IL-2 ve tek doz siklofosfamidle birlikte verilmesi ile metastazlarda gerileme gösterilmiştir. Daha sonra metastatik melanom hastalarında bazı çalışmalar yapılmış, ancak in vivo uzun ömürlü TIL üretiminde sorunlarla karşılaşmıştır. Hücre transfer çalışmaları ümit vermekle birlikte, olası komplikasyonlar nedeniyle bu tedavinin sadece deneyimli merkezlerde uygulanması önerilmektedir.¹

RADYOTERAPİ

Radyoterapi primer kutanöz melanom veya cerrahi rezeksiyonu mümkün nodal metastazlar dışında melanom tedavisinde kullanılmaktadır. Seçilmiş evre IV melanom hastalarında spinal kord basısı, kemik metastazları, lokalize-rezeke edilemeyen semptomatik visseral metastazlar ve cerrahi rezeksiyon veya izole ekstremitte perfüzyonu için uygun olmayan çok sayıda kutanöz metastazlar varlığında radyoterapi uygulanabilir. Beyin metastazlarında gama bıçak radyocerrahi ile yüz güldürücü sonuçlar alınmıştır.^{5,15}

Primer melanomda radyoterapi: Primer melanomda radyoterapi sadece cerrahinin mümkün olmadığı hastalarda endikedir. Uygulanacak radyasyon parametreleri her hasta için ayrı kararlaştırılmalıdır. Elektron beam tedavisi ile komşu dokular korunarak tümöre yeterli miktarda radyasyon verilebilir.⁴

Lentigo malignada radyoterapi: Lentigo malignada ilk seçenek cerrahi eksizyon

olmakla birlikte çok yaşlı hastalarda, cerrahi tedavinin zor ve fonksiyonel kayıp olasılığının yüksek olduğu yüz bölgelerinde RT kullanılabilir. Kozmetik sonuçlar hemen her zaman çok iyidir.⁴

Bölgesel lenf nodlarına radyoterapi: Eksizyon tam olmadığında veya lezyon opere edilemediğinde, üzerinde tartışmalar olmakla birlikte, yakın lenf nodlarının ışınlanması önerilir. Tümörün büyük olduğu durumlarda önce küçültücü bir ameliyat yapılması yararlı olabilir. Bazı durumlarda hipertermi de uygulanabilir. Bölgesel lenf nodları tutulduğunda ve primer tümörün inoperatif veya yüksek riskli olması durumunda RT ile %74-87 lokal kontrol sağlanabilir.⁴

Deri metastazlarında radyoterapi: Cerrahi tedavileri çok pahalı olan in transit metastazlar RT ile kontrol altına alınabilir. Yaygınlık ve lokalizasyona göre hipertermi de uygulanabilir.⁴

Kemik metastazlarında radyoterapi: Kemik metastazlarında RT ile etkin bir palyasyon sağlanabilir. Yanıt oranı %67-85 arasındadır. Major endikasyonlar ağrı, yapısal stabilite kaybı ile kırık riski, ve nörolojik semptomlar olsa da olmasa da spinal kanal kompresyonudur.⁴

Beyin metastazlarında radyoterapi: Melanomda beyin metastazları sıktır. İlerlemiş hastalığı olan hastaların %12-20'sinde beyin metastazları görülürken, otopside CNS tutulumu %80 saptanır. Beyin metastazı olan hastalarda yaşam beklentisi tedavi edilmezse 1-3 aydır. RT ile nörolojik defisitler olguların %50-75'inde gerileyebilir. Retrospektif çalışmalar soliter beyin metastazlarının tedavisinin yaşam süresini uzattığını göstermiştir. Stereotaktik tek doz radyoterapi veya az sayıda (<3) metastazda cerrahi yaklaşım etkili tedavilerdir.⁴

Termoradyoterapi: RT'nin hipertermi ile kombinasyonu, üzerinde halen çalışılan bir tedavi yöntemidir. Retrospektif ve prospektif çalışmalarda hipertermi ile RT etkinliğinin 1.4-4.8 arasında arttığı gösterilmiştir. Yüzeysel tümörler, servikal-aksiller ve inguinal lenf nodlarında hipertemi uygulanabilir.⁴

MELANOM AŞILARI

Malinitelerin tedavisinde aşı çalışmaları ilk olarak 1900lü yılların başında Paul Ehrlich tarafından yapılmıştır. Aşılar univalan veya polivalan olabilir. Univalan aşılar immün sistemi belli bir antijene karşı uyarırlar. Antijenin iletilmesinde konağa sentetik bir peptidin direk enjeksiyonu, MART-1 veya gp100 kodlayan rekombinan adenovirüslerin, veya spesifik antijenleri kodlayan plazmid vektörlerin kullanılması

gibi farklı yöntemler denenmiştir. Bu işlemler hastalar tarafından iyi tolere edilip bazılarında regresyon sağlanmış olsa da, Faz III klinik çalışmaların sonuçlarının beklenmesi gereklidir.¹

Polivalan aşılar, konakta birden fazla tümör antijenine karşı immün yanıt uyandırır. Allojenik hücreler, otolog tümör hücreleri, tümör antijenleri ve tümör lizatları içeren polivalan aşılar üretilmiştir. Allojenik hücreli melanom aşıları canlı ve irradiye melanom hücre serilerinden üretilirler. Morton ve arkadaşlarının faz II klinik çalışmasında, aşı yapılan hastalarda toplam yaşam süresinin aşı yapılmayanlara oranla daha uzun olduğu gösterilmiş, metastazları 2 cm altında olan hastalarda metastatik hastalıkta gerileme olduğu da bildirilmiştir.¹⁶ Ancak evre IV hastaların alındığı Faz III çalışmada, aşının yaşam süresi üzerinde olumlu bir etkisi gösterilememiştir.¹⁷

İki farklı melanom hücre serisi ve bir DETOX adjuvanından oluşan bir allojenik melanom hücre lizat aşısı olan melacine, klinik çalışmalarda denenmiş, melacine+düşük doz siklofosamid kemoterapi ile karşılaştırıldığında yanıt oranları ve yaşam süresi arasında belirgin bir fark saptanmamıştır. Yine de toksik etkisi oldukça az olan melacine, Kanada'da geç evre melanom hastalarında kullanım onayı almıştır.¹⁸

Dendritik hücre temelli immüterapi

Tümör antijeni taşıyan dendritik hücreler (DH) koruyucu immün yanıtlar oluşturabilme yeteneğine sahip antijen sunucu hücreler olduklarından, kanser hastalarında aşılama çalışmalarında kullanılmaktadır. Preklinik ve klinik çalışmalarda in vitro oluşturulan matür monosit kökenli DH'ler tümörle ilişkili antijenlerle (TIA) kombine olarak ileri evre kanser hastalarında denenmektedir. Ancak ileri evre kanser hastalarının immün sistemleri, sadece geçici bir antijen spesifik antitümör yanıt oluşturabilmektedir. Kanser immünoterapisinde karşılaşılan genel bir sorun da çoğu TIA in kişinin kendi antijenleri olmasıdır. Etkin bir terapötik immün yanıt için kişinin kendi antijenlerine tolerans gelişmesinin önlenmesi ve bir çeşit otoimmün yanıt oluşturulması gerekir [19].

Melanom tedavisinde antijen taşıyan DH'lerin doğal adjuvanlar olarak kullanıldığı çok sayıda çalışma yapılmıştır. İlk çalışmalarda evre 4 melanom hastalarında tümör lysate veya melanom-ilişkili tümör antijenleri ile uyarılmış DH temelli aşılar kullanılmıştır. İmmatür ve matür DH'lerin kullanıldığı karşılaştırmalı çalışmalarda, potent immün yanıtların sadece matür DH'lerin kullanıldığı gruplarda elde edilebildiği gösterilmiştir. Matür monosit kökenli DH aşılarının kullanımı ile melanom tümör antijen spesifik T hücrelerinde belirgin bir çoğalma sağlanabilmiş, mevcut metastazlarda regresyon sağlamış, ancak tam remisyona ulaşamamıştır.¹⁹

Yapılan çalışmaların çoğu, DH aşılarının kanser immünoterapisinde güvenilir bir

yöntem olduğunu göstermiştir. DH'ler in vivo ve in vitro ortamlarda tümör antijenlerine karşı CD8+ T hücre yanıtını tetiklemektedir. Antijenle uyarılan DH'ler hızla T hücre yanıtı uyandırmakta, hem antijen spesifik CD4+, hem de CD8+ T hücrelerinde çoğalmaya neden olmaktadır. Ancak antijen taşıyan matür DH'lerle tekrarlayan T hücre aktivasyonuna karşın tümör antijenine spesifik immün yanıtlar çoğu evre IV hastasında geçici olmaktadır. Daha da önemlisi, aşılama sonrasında elde edilen klinik yanıtlar yeterli olmamakta, hastalıkta stabilleşme veya tümör metastazlarında regresyona nadiren rastlanmaktadır. Bunun nedeni, bir olasılıkla, evre IV hastalardaki büyük tümör yükü ve tümör kaçış mekanizmaları olabilir. Muhtemelen inatçı veya büyüyen bir tümör, spesifik T hücre toleransına yol açmakta, bu tolerans da konvansiyonel aşılama ile ortadan kaldırılamamaktadır.¹⁹

İlerlemekte olan tümörler sıklıkla immün sistem tarafından farkedilmekten kaçmak için stratejiler geliştirirler. Bu da ileri evre hastalarda alınan kötü klinik yanıtların nedeni olabilir. Evre II hastalar cerrahi tedaviden sonra tamamen tümörden arınabilirken, evre IV hastalarda hastalık ilerler ve metastazlarla belirgin bir tümör kitlesi ortaya çıkar. Bu gözlemlere dayanarak, DH aşılarının evre II melanom hastalarında denenmesine başlanmış ve peptidle uyarılmış DH kullanılarak güçlü ve uzun süreli bir MelanA/Mart-1 spesifik T hücre yanıtı sağlanabilmiştir.¹⁹

Mikrometastatik hastalık riski yüksek olanlarda veya ileri evrede tümörü rezeke edilmiş, halihazırda hastalığa ait bulgusu olmayanlarda aşılamanın faydalı olacağı düşünülmektedir. Bu aşılamanın immün sistemi etkin çalışmayan ileri evre melanom hastalarında kullanılmamaları gerekir.¹

Vaksinya virüsünün onkolitik aktivitesi gözetilerek üretilen vaksinya melanom onkolizat (VMO) aşısı ile yapılan klinik çalışmalarda yüksek riskli melanom hastalarında ümit veren immünolojik ve klinik yanıtlar alındığı bildirilmiştir. Son birkaç yıl içinde, ilk jenerasyon VMO aşısı üzerinde bazı değişiklikler yapılmış ve daha güçlü ve etkili, ikinci jenerasyon bir melanom aşısı olan DC-MelVac üretilmiştir. DC-MelVac'ta rekombinan IL-2 geni eksprese eden modifiye bir vaksinya virüs kullanılmıştır, bu da sürekli düşük doz IL-2 salınımını, dolayısı ile lenfosit aktivitesinde artmayı sağlamaktadır. Diğer bir özellik de aşıda bulunan otolog dendritik hücrelerdir. DC-MelVac, 2005 yılında FDA onayı almıştır.¹

GEN TEDAVİSİ

İlk olarak genetik bazı hastalıkların tedavisinde olumlu sonuçlar veren gen tedavisi, halen en uygun tedavi seçeneğinin belirlenemediği metastatik melanom hastalarında da üzerinde çalışılan bir konudur. Birçok kemoterapötik ajan metastatik hastalıkta kullanılmış, ancak hiçbirisi hastaların yaşam süresi üzerinde belirgin bir etki gösterememiştir. Son yıllarda malin hücre proliferasyonu, metastaz, anjiogenez ve apoptoz eksikliğini hedef alan birçok küçük molekül ve terapötik antikörler

geliştirilmiştir. Bunların arasında özellikle MAPK (mitojen-aktif protein kinaz) ve PI3K/AKT (fosfatidilinozitol 3-kinaz/protein kinaz B) sinyal yolları ileri evre melanom tedavisinde ümit vermektedir.²⁰

Melanomda kemoterapötik ajanlara karşı görülen belirgin direnç, apoptotik programlarda bir inaktivasyon olduğunu düşündürmektedir. Yoğun bir tümör infiltrate edici lenfosit cevabı oluşturacak kadar immünojenik bir tümör olan melanomun, belirgin bir apoptotik stres altında olması kaçınılmazdır. Yani proliferen olan melanom hücreleri, apoptotik sinyallere karşı bir şekilde direnmeyi öğrenmiş olmalıdır. Epitelyal tümörlerde sık görülen, p53'ü inaktive eden ve kötü prognozla ilişkili mutasyonlar melanom hastalarında da saptanmıştır. Melanom hücrelerinde ayrıca antiapoptotik Bcl-2 proteininin de yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiştir. Bunun yanında, proapoptotik proteinler olan Bax, Bak, Bid ve Bad'ın ise ileri evre hastalarda eksik olduğu bildirilmiştir. Melanom hücrelerinde proapoptotik ve antiapoptotik proteinlerin oranının modülasyonu, ümit veren bir tedavi yaklaşımıdır. Antisens oligonükleotidler (oblimersen) kullanılarak Bcl-2'nin baskılanması, sonuçta apoptozun indüklenmesi ile fare modellerinde melanom hücrelerinin kemoterapiye daha duyarlı hale gelmeleri sağlanabilmiştir. Klinik çalışmalarda melanomda kullanılan tek proapoptotik ilaç oblimersen olup, faz 1 çalışmalarda metastatik melanomda kemosensitizasyonu sağlayabildiği gösterilmiştir. Ancak randomize geniş bir faz 3 çalışmada dakarbazinle birlikte oblimersen kullanıldığında, hastaların yaşam sürelerinde bir uzama saptanamamıştır. Yine de kombine tedavi ile klinik yanıtta artma, progresyonsuz yaşam süresinde uzama, serum LDH düzeyi düşük olan bir grup hastada da toplam yaşam süresinde uzama sağlanabilmiştir.²⁰

Gen tedavisinde kullanılabilecek proapoptotik genlerin belirlenmesi, etkin ve selektif ekspresyon sistemlerinin geliştirilmesinde ilk adım olmuştur. Üreme yeteneği olmayan adenoviral vektörlerin kullanılması ile tümör hücrelerine başarılı gen transferi yapılmış, ancak in vivo çalışmalarda esas olarak primer infekte tümör hücreleri yok edildiğinden tümör büyümesinde yeterli inhibisyon sağlanamamıştır. Replikasyon yeteneği olan onkolitik adenoviral vektörler kullanılarak viroonkoliz yolu ile tüm komşu tümör hücreleri de yok edilerek bu sorunun üstesinden gelinebilir. Onkolitik adenoviral vektörler, hayvan modellerinde meme, kolon, karaciğer ve prostat kanserlerinde, glioblastom ve melanomda başarılı olmuştur. Onkolitik adenovirüslerin immüno-kemoterapi veya radyoterapi ile, antianjiogenik yaklaşımlarla birlikte kullanılması, fare modellerinde sinerjistik bir etki göstermiştir.²⁰

Pigment gen promoterleri melanomda viral replikasyon genlerinin selektif ekspresyonu için uygundur. Melanin sentezinde anahtar enzim olan tirozinazın kontrolünden sorumlu olan tirozinaz promoteri melanositik hücrelerde selektif aktivite gösterir. Tirozinaz promoteri kullanılarak melanom hücrelerinde selektif olarak apoptoz indüklenebilmiştir.²⁰

Onkolitik adenovirüsler, onkolitik aktivitelerine karşın in vivo yeterli tümör hasarı gösteremezler. Son yıllarda suisid, tümör supresör veya proapoptotik faktörler eksprese eden yeni jenerasyon onkolitik adenovirüsler geliştirilmiştir. Melanomda özellikle ölüm ligandları ve proapoptotik Bcl-2 proteinleri önemlidir. Çok erken indüklendiğinde apoptoz virüs replikasyonunu önleyeceğinden, onkolitik aktivitenin apoptozla etkin bir kombinasyonu için hedef gen indüksiyonunun senkronize şekilde yapılması gereklidir.²⁰

KAYNAKLAR

1. Jack A, Boyes C, Aydin N, Alam K, Wallack M. The treatment of melanoma with an emphasis on immunotherapeutic strategies. *Surgl Oncol* 2006; 15: 13-24.
2. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970; 172: 902-908.
3. Balch GM, Soong SJ, Atkins MB et al. An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. *CA-A Cancer J Clin* 2004; 54:131-149.
4. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M et al. Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: surgical treatment and radiotherapy of melanoma. *Melanoma Res* 2008; 18: 61-67.
5. Wagner JD, Gordon MS, Chuang TY, Coleman JJ. Current therapy of cutaneous melanoma. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 1774-1799.
6. Lens MB, Dawes M, Goodrace T, Bishop JA. Excision margins in the treatment of primary cutaneous melanoma: a systematic review of randomized controlled trials comparing narrow vs. wide excision. *Arch Surg* 2002; 137:1101-1105.
7. Kaufmann R, Tilgen W, Garbe C. Malignant melanoma. Quality Assurance Committee of the German Society of Dermatology and the Professional Organization of German Dermatologists. *Hautarzt* 1998; 48(Suppl 1): 30-38.
8. Fraker DL, Alexander HR, Bartlett D et al. A prospective randomized trial of therapeutic isolated limb perfusion (ILP) comparing melphalan (M), tumor necrosis factor (TNF) and interferon gamma (IFN γ): an initial report. *Prog Proc Soc Surg Oncol* 1996; 29: 6.
9. Morton DL, Thompson JF, Essner R et al. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. *Ann Surg* 1999; 230: 453-463.
10. Morton DL, Hoon DS, Cochran AJ et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: therapeutic utility and implications of nodal microanatomy and molecular staging for improving the accuracy of detection of nodal micrometastases. *Ann Surg* 2003; 238: 538-549.
11. Hamm C, Verma S, Petrella T et al. Biochemotherapy for the treatment of metastatic malignant melanoma: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 145-156.
12. Bart RS, Porzio NR, Kopf AW et al. Inhibition of growth of B16 murine malignant melanoma by exogenous interferon. *Cancer Res* 1980; 40: 614-619.
13. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff Ms et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996; 14: 7-17.

14. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1985; 313: 1485-1492.
15. Berk LB. Radiation therapy as primary and adjuvant treatment for local and regional melanoma. *Cancer Control* 2008; 15: 233-238.
16. Morton DL, Foshag LJ, Hoon DS et al. Prolongation of survival in metastatic melanoma after active specific immunotherapy with a new polyvalent melanoma vaccine. *Ann Surg* 1992; 216: 463-482.
17. Faries MB, Morton DL. Therapeutic vaccines for melanoma: current status. *BioDrugs* 2005; 19: 247-260.
18. Mitchell MS. Perspective on allogenic melanoma lysates in active specific immunotherapy. *Semin Oncol* 1998; 25: 623-635.
19. Tuettenberg A, Schmitt E, Knop J, Jonuleit H. Dendritic cell-based immunotherapy of malignant melanoma: success and limitations. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5: 190-196.
20. Eberle J, Fecker LF, Hossini AM et al. Apoptosis pathways and oncolytic adenoviral vectors: promising targets and tools to overcome therapy resistance of malignant melanoma. *Exp Dermatol* 2008; 17: 1-11.

MELANOSİTİK LEZYONLARA CERRAHİ YAKLAŞIM

Metin ÖZPOYRAZ

Melanositik lezyonlarda, cerrahi tedavi alternatifleri olarak cerrahi eksizyon, parsiyel eksizyon, shave eksizyon, dermabrazyon, küretaj, lazer uygulamaları ve kimyasal soyucu tedaviler sayılabilir. Bu tedavi yöntemlerinin arasındaki seçim, öncelikle lezyonun benign ya da malign görünümüne veya malignite geliştirme potansiyeline göre belirlenir.

Tüm bu tedavi yöntemlerine genel olarak bakıldığında; özellikle konjenital melanositik nevüsler sözkonusu olduğunda eksizyon ön planda yer almakta, diğer tedavi yöntemleri ancak kozmetik sonuç açısından bu tedavi yöntemi ile yarışabilmektedir.

Tüm melanositik lezyonların cerrahi tedavisi öncesinde hastaların aşırı beklentileri tartışılmalı, malign melanoma gelişme olasılığının tam anlamıyla ortadan kalkmayacağı izah edilmelidir. Ayrıca "plastik cerrahi yöntemleri kullanılırsa asla iz kalmaz" anlayışının yanlış olduğu belirtilmelidir.¹

Özellikle konjenital nevüslerde melanoma gelişme riski ve cerrahi tedavinin karmaşıklığı lezyon boyutuyla orantılı olarak büyümektedir. Konjenital nevüsler açısından tedavide amaç profilaktik olarak bir melanoma gelişimini önlemektir.¹ Konjenital nevüsler küçük (çapı 1.5 cm. altında), orta (çapı 1.5-19.9 cm. arasında) ve büyük (20 cm.den büyük) olarak sınıflandırılırlar. Dev konjenital nevüslerde (20 cm. ve üzeri) malign melanoma gelişme riski puberte öncesinde de mevcuttur.¹

Displastik nevüslerin de melanoma öncüsü olduğu ve bu tip nevüslerin varlığının melanoma açısından yüksek risk faktörü oluşturduğu bilinmektedir. Displastik nevüslerde profilaktik eksizyonun melanomadan koruyucu olduğunu gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Ama pek çok melanomanın "de novo" olarak normal deriden geliştiği de görülmektedir. Bu yüzden hastalardaki mevcut tüm displastik nevüslerin eksize edilmesi hem melanoma açısından tam koruyuculuk sağlayamamakta, hem

maddi açıdan ve morbidite yönünden sakıncalı olabilmektedir.²

Histopatolojik ve klinik olarak melanoma ile sıklıkla karıştırılan Spitz nevüs tedavisinde de total eksizyon ideal tedavi yöntemidir. Tamamı çıkarılmamış veya insizyonel biopsi alınmış lezyonlarda histopatolojik tanı Spitz nevüs ise lezyonun tamamı eksize edilmelidir.³

Konjenital melanositik nevüslerde; total eksizyon yöntemleri olarak; seri ardışık eksizyonlar, doku genişleticileri, skin greftleri gibi değişik alternatifler denenebilir. Kültüre epitelyal otogreftler ve yara iyileşmesini hızlandıran pek çok ajan (trombosit veya keratinosit kökenli growth faktör, sitokinler vb.) büyük alanların eksizyonu sonrası yararlı olabilmektedir. Anestezi komplikasyonları, kozmetik sonuçlar, psikososyal öğeler, melanoma gelişme riski gibi pek çok faktörün bir arada değerlendirildiği bir araştırmada konjenital nevüslerin eksizyonu için en uygun yaşların 6. ila 9. aylar arası veya 8-12 yaş arası olduğu bildirilmektedir. Malign melanoma gelişme potansiyel göz önünde bulundurulduğunda, dev konjenital nevüsler daha erken yaşlarda eksize edilmelidir. Küçük ve orta büyüklükteki konjenital nevüslerde malign melanoma gelişim olasılığı puberte ile birlikte artmaktadır. Bu yüzden bu tip nevüsler atipik olmasalar bile çocukluk döneminde de takip edilmeli, dikkate değer değişim tesbitinde, mümkünse eksize edilmeli veya biopsi alınmalıdır. Profilaktik eksizyonların uygulanması için en uygun yaş 6-9 aylar arasındadır. Yaşla birlikte malign melanoma oluşma olasılığı yükselmekte ve genel anesteziye ait riskler artmaktadır.¹

Pigmente lezyonların cerrahi eksizyonunda, lezyonun tam olarak eksize edilmesi (cerrahi sınırların temiz olması), kozmetik ve fonksiyonel beklentilerin bütünüyle karşılanması uygulamada azami bir özeni gerektirmektedir.⁴

Eksizyon öncesi nevüs çevresindeki subkutan nodüllerin de değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Bunlar dermoepidermal bileşkeden köken alan melanomuyu işaret edebilir.¹ Yine derinlik açısından da dikkat gösterilmeli ve subkutan yağ dokusu da eksizyon sınırlarına dahil edilmelidir.² Lezyonun ne kadar çevre dokuyla birlikte eksize edileceğinin belirlenmesi klinik tanıya göre değişir. Benign görünümdeki pigment lezyonların çoğunun çevredeki 1-2 mm. normal doku ile birlikte eksize edilmeleri yeterli olabilir. Atipik nevüsler de 3-4mm. çevreleriyle eksize edilirler. Dört mm.lik bir sınır ile eksizyon bazı lezyonlar için tam olarak temiz cerrahi sınırlar sağlamadığında emniyetli olan ikinci bir işlem uygulanmasıdır. Pratikte cerrahi sınırlara mikroskopik yakınlık gösteren ve histolojisi orta-ağır atipi gösteren nevüslerde bu kurala uyulmalıdır. Melanoma insitu şüpheli lezyonlarda eksizyon sınırı 5 mm.dir. Tipik olarak lentigo maligna düşünülen lezyonlar bu kuralın dışındadır, bu tip lezyonlarda daha geniş sınırlar önerilir. Yara derinliğinin subkutan yağ dokusunda oluşması, primer kapatmayı kolaylaştırır. Melanoma şüpheli lezyonlarda eksizyon, derinin tüm katmanlarını, subkutan dokuyu, hatta fasiayı da kapsayacak derinlikte

olmalıdır.⁴

Eksizyon için elips deyimi kullanılsa da asıl şekil fuziformdur. Eksizyon için ideal geometrik şekil, lezyon alanındaki hatlara, elastik yapısına ve derinin kalınlığına göre değişebilir. Eksizyonun apikal uçlarındaki açılar derecesi 30-75 arasında değişebilir. Dog-ear oluşumunu engelleyebilmek için eksizyonun uzunluğu, eninin 3-4 katı olmalıdır. Lezyon kapatıldıktan sonra oluşacak kapatma hattı yüzeysel olarak görünür skatris hattını belirleyebilir. Olgunlaşmış skatris dokusu genellikle ince bir hat şeklinde gözlenir ama omuzlarda ve gövdenin üst bölümünde yayılma gösterebilir. Kozmetik açıdan en iyi sonuç, skatris dokusunun, minimal gerilim gösterecek şekilde deri çizgileri, kırışıklıklar, kozmetik üniteler arasına gizlenmesi ile elde edilebilir. Altta yatan kasların hareketi ile kapatma hattı bozulabilir, bunun önüne ancak eksizyon işleminin planlaması sırasında uygun dizayn yapılması ile geçilebilir. Saç ve sakallı bölgelerde yapılacak eksizyonlarda normal saç-sakal hatlarının korunmasına özen göstermelidir.⁴

Melanositik lezyonların cerrahi tedavisinde uygulanacak eksizyon sonrası primer kapamada, tüm katmanları içeren basit sütürizasyon uygulanabilir veya gömülü sütürler de kullanılarak katmanlarda ayrı ayrı kapatma uygulanabilir. Katlı kapatmada subkutan ve dermal dokuda gömülü sütürler uygulanır, böylece yara dudaklarının hafif bir eversiyonla kapanması sağlanır, ayrıca kanama olasılığı da azaltılmış olur. Ek olarak uygulanacak subepidermal sütürler kapamada yara dudakları arasındaki gerilimi tam olarak azaltmayı sağlar. Gömülü sütürler, absorbe olabilen özelliktedirler, 8-12 hafta arasında intakt kalarak, iyileşme sürecinde yara dudakları arasındaki gerilim ortadan kalkıncaya kadar, etkinliklerini sürdürürler. Böylece yaranın açılması ve skatris dokusunun büyümesi engellenir. Deri ve epidermisin karşı karşıya getirilerek, yaranın tam olarak kapanması sağlanmalıdır. Kapama işlemi sırasında minör düzeltmeler yapılabilir. Bu kuralların göz önünde bulundurulması ile yapılacak sütürizasyon fonksiyonel ve kozmetik açıdan iyi sonuç verecektir. Kesin olarak belirlenmiş bazı anatomik alanlarda vital bir yapıya zarar vermekten kaçınılmalıdır. Temporal sinir, temporal alanda saç çizgisiyle kaş arasındaki alanda ince bir dermis ve subkutan yağ dokusuyla örtülü şekilde bulunmaktadır. Spinal aksesuar sinir, sternokloidomastoid kasın arka kenarı altından geçerek boyun arka üçgenine ilerler, aşağıya ve dışa ilerleyerek, levator skapula kası üzerinde bu alanı çapraz geçer. Bu sinirin hasarı motor disfonksiyona neden olur. Bu alanlarda eksizyon derinleştirilirken dikkatli davranılmalıdır. Temporal ve tiroid arterler de nisbeten yüzeeldir. Bunların kesilmesi halinde hemostaz güçtür fakat uzun dönemli bir yan etki oluşmaz. Eksizyon öncesi kitle pulsatil ise veya büyük arterlerin varlığı söz konusu ise eksizyon öncesi klinik inceleme yapılmalı ve kanama halinde uygulanacak özel cerrahi önlemler hazırlanmalıdır. Saçlı deride yerleşmiş veya ortahat lezyonlarında, intrakranial veya intraspinal bir bağlantı olup olmadığını anlayabilmek için eksizyon

öncesi radyolojik inceleme gereklidir. Omuz ve gövdenin üst kısmında yapılacak eksizyonlarda, hastanın keloid oluşturmaya yatkın olup olmadığı dikkatle gözden geçirilmeli, keloid oluşumunu engelleyici önlemler açısından hasta tam olarak bilgilendirilmelidir. Diğer yandan, eksizyon tekniği ile bağlantılı olmadığı halde hipertrofik skatrisler oldukça sık oluşabilir, bunlar zamanla gerileyebildiği gibi kortikosteroid enjeksiyonları da uygulanabilir.^{4,5}

Hamilelikte küçük eksizyon ve insizyonel biopsiler güvenle uygulanabilir ama talihsiz bir düşük olayı sonucu sorunlu bir sürece girmektense, elektif uygulamaları [örn. dermal bir nevüse kozmetik amaçla uygulanacak tanjansiyel eksizyon] postpartum döneme ertelemenin büyük yararı vardır. Ama melanoma ile ayırıcı tanıya gidilmesi gereken pigment lezyonun biopsi ve/veya eksizyonu ertelenmemelidir.^{4,5}

Özellikle benign fasial melanositik lezyonlarda diğer cerrahi tedavilerin yanı sıra shave eksizyon uygulamaları basit ve hızlı bir uygulama olarak göze çarpmaktadır. Bu yöntemle maküler melanositik nevüslerde %88 gibi yüksek başarı oranları elde edildiği bildirilmektedir. Bu yöntemde yüksek bir rekürrens bildirilmekte ama skatris dokusu daha kabul edilebilir olmaktadır.^{2,6}

Eğer amaç lezyonun tümüyle çıkartılması ise shave biopsi yerine teğetsel (tangential) eksizyon olarak isimlendirilen yöntem uygulanabilir. Başlangıçta lezyonun bir kenarında bıçağı epidermisin içerisine ilerleyecek şekilde vertikal olarak tutmak uygulamada kolaylık sağlar. Daha sonra bıçak horizontal pozisyona getirilerek doku içerisinde yavaşça ilerletilir. Eski tip bir traş bıçağının keskin olan tek tarafını yarım daire şeklinde kıvrarak yapılan uygulama şeklinde de eğer uygulayıcı deneyimli ise bu şekilde uygun bir eksizyon materyali elde etmek mümkündür.⁴

Rekürren nevüs (psödomelanoma) tüm melanosit orijinli lezyonların tedavilerinde karşımıza çıkabilecek önemli bir sorundur. Shave veya inkomplet eksizyon sonrası özellikle kıllı nevüslerde sıklıkla ortaya çıkan rekürren nevüslerin melanomayı taklit eden sellüler atipi gösterebileceği bildirilmektedir. Bu tabloda rekürrens skatris alanında ve eksizyon sonrası birkaç hafta içerisinde kendini gösterir. Melanoma ise bu klinik tablonun tersine skatris alanında değil de lezyon alanı sınırında ve rekürren nevüse oranla oldukça yavaş bir gelişme göstermektedir. Bu durumda şüphelerin giderilebilmesi için, rekürren lezyon eksize edilmeli ve patolog bu durumdan tam olarak bilgilendirilerek tekrar histopatolojik inceleme yapılması sağlanmalıdır.⁷

Dermabrazyon ile epidermis ve dermisin bir kısmında yerleşim gösteren yüzeysel yerleşimli nevüsler uzaklaştırılabilir. Bu uygulama için karar verirken, yaşla birlikte dermal ve epidermal komponentlerin daha yerleşik hale geleceği ve nevüs hücrelerinin derinlere göç edebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu açıdan dermabrazyon derin yerleşimden köken alan bir melanoma olgusu açısından yeterli koruyuculuk sağlayamamaktadır. Diğer yandan dermabrazyonla yüzeysel pigmentasyonun giderilmesi derin tabakada melanomu işaret eder pigmentasyon değişimlerinin daha kolaylıkla

belirlenmesini sağlayabilir. Dermabrazyon solar lentigolarda da etkili bir tedavi yöntemidir. Bir çalışmada 6 ay içinde lezyonların yarısında nüks bildirilmiştir. Solar lentigolarda mikroabrazyon ile triklorasetik asit (TCA) peeling yöntemlerinin birlikte kullanıldığında başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmektedir.¹

Solar lentigo tarzındaki benign pigmente lezyonlarda dermabrazyon denenmiş ve %50 üzerinde başarı tesbit edilmiştir. Bu tip lezyonlarda dermabrazyon kimyasal peeling uygulamaları ile kombine de edilmektedir.⁸

Küretaj konjenital nevüslerde erken yaşlarda uygulandığında etkindir. Çünkü bu dönemde üst dermiste yoğunlaşan nevüs hücreleri ile daha seyrek nevüs hücrelerinin yer aldığı derin dermis arasında doğal bir ayrışım alanı mevcuttur. Hayatın erken evrelerinde uygulanabildiği için anestezi ve kozmetik sonuçla ilişkin bazı potansiyel dezavantajlara sahiptir. Ama bu tedavi yöntemi uygulanmadığında hayatın daha sonraki evrelerinde uygulanacak eksizyonların ardışık seri eksizyonlar olacağı da öngörülmelidir. Yara iyileşmesi skatris dokusu ile gerçekleşir ve sıklıkla gelişen repigmentasyon gelişebilecek bir malign melanomu gizleyebilir.¹

Cerrahi olarak çıkartılması imkansız konjenital nevüslerde fenol gibi ajanların kullanıldığı derin kimyasal soyucu tedavi kullanılabilir. Yüzeysel yerleşimli nevüslerde daha etkindir. Fenolün potansiyel yan etkileri (kardiak ve renal toksisite vb.) göz önünde bulundurulmalıdır.¹

Karbondioksit [CO₂] lazer ile uygulanan konjenital melanositik nevüs tedavisi dokuları vaporizasyon ile etkiler ve dermabrazyon gibi sonuç verir. Konjenital melanositik nevüslerde en iyi sonuçların Q-switched ruby lazer ile alındığı bildirilmektedir. Bu lazer selektif olarak melanin tarafından absorbe edilmektedir. Lazer ile tedavide derin yerleşimli melanositlerin de etkili olarak ortadan kaldırılması mümkün olmaktadır. Ayrıca kozmetik sonuçlar diğer tedavi yöntemleri ile karşılaştırıldığında oldukça iyidir. Buna karşın parsiyel repigmentasyon hastaların yaklaşık yarısında ortaya çıkmaktadır. Lazer uygulamaları özellikle konjenital melanositik nevüslerde önemli bir problem olan hipertrikozis için de faydalı olmaktadır. Bu uygulama sırasında ortaya çıkan ısı enerjisinin ne ölçüde mutajenik olduğu konusu ise henüz tüm yönleri ile açıklanamamıştır.⁸

Melaninin absorpsiyon spektrumunda (351-1064 nm.) enerji üreten lazer tipleri solar lentigo için etkilidirler. Lazer enerjisi hem yüksek ısı (fototermal), hem de çevre doku ile uygulama alanındaki ısı farkı nedeniyle oluşan yıkım (fotomekanik) etkileri göstermektedir. Bunlar arasında Q-switched Nd:YAG, Q-switched ruby, Q-switched alexandrite, copper vapor, krypton, diode,pulsed dye, CO₂, argon gibi lazer tipleri sayılabilir.

Solar lentigo tarzındaki lezyonlarda etkili olan bir diğer tedavi yöntemi Intense Pulsed Light (IPL)'dir. Tedavi ile krut formasyonu oluşmakta ama komplikasyonsuz iyileşme görüldüğü bildirilmektedir.

Solar lentigo tarzındaki melanositik lezyonlarda lazer tedavisi yanı sıra topikal ajanlar ve kriyoterapi de yaygın olarak kullanılabilir. Özellikle solar lentigolarda kriyoterapi ilk sıradaki tedavi seçeneği olarak gösterilmektedir. Kriyoterapide kriyojen olarak likid nitrojen en etkilisidir. Lentigolarda kriyoterapinin etkinliği melanositlerin soğuk karşısında oldukça duyarlı olmaları, -4 , -7°C 'de tahrip olmaları temelindedir. Lazer ve kriyoterapinin solar lentigolarda kullanımına ilişkin karşılaştırmalı çalışmalar sayıca azdır. Başarı oranları birbirine yakın olarak gözlenmektedir. Lazer ile kimyasal peeling uygulamaları karşılaştırıldığında ise lazer uygulamaları daha başarılı olarak tespit edilmiştir. Gerek kriyoterapi, gerekse lazer uygulamalarında en önemli yan etki özellikle esmer tenlilerde hipo ve hiperpigmentasyon gelişimidir.^{9,10}

KAYNAKLAR

1. Marghoob AA, Borrego JP, Halpern AC. Congenital melanocytic nevi: Treatment modalities and management options. *Semin Cutan Med Surg* 2007;26:231-240.
2. Steen CJ, Cohen PJ, Schwartz RA. Dysplastic nevus and dysplastic nevus syndrome. *Skin Cancer Recognition and Management* 'de. [Ed: Schwartz RA]. Blackwell Publishing, 2008:148-157.
3. Dahlstrom JE, Scolyer RA, Thompson JF, Jain S. Spitz naevus: diagnostic problems and their management implications. *Pathology* 2004;36:452-457.
4. Olbricht S. Biopsy Techniques and Basic Excisions. *Dermatology*'de. [Ed: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini R] Mosby Elsevier, 2008; Vol 2: 2209-2227.
5. Müştak Kocyiğit P, Bostancı S. Dermatolojik Cerrahide Temel Teknikler. *Dermatoloji*'de. [Ed: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL] Nobel Tıp Kitabevleri 3. Baskı 2008; Cilt 2:2271-2276.
6. Bong JL, Perkins W. Shave Excision of Benign Facial Melanocytic Naevi: A Patient's Satisfaction Survey. *Dermatol Surg* 2003;29:227-229.
7. Kim Park H, Leonard D, Arrington JH., et al. Recurrent melanocytic nevi: clinical and histologic review of 175 cases. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:285-292.
8. Oram Y. Dermatolojik Lazerler. *Dermatoloji*'de. [Ed: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL] Nobel Tıp Kitabevleri 3. Baskı 2008; Cilt 2:2303-2310.
9. Ortonne JP, Pandya AG, Lui H, Hexsel D. Treatment of solar lentigines. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:262-271.
10. Yücel A, Akçalı C, Özpoyraz M. Kriyoterapi. *Dermatoloji*'de. [Ed: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL] Nobel Tıp Kitabevleri 3. Baskı 2008; Cilt 2:2295-2298.

ERİTEMA DİSKROMİKUM PERSTANS

Mehmet Ali GÜRER

TANIMLAMA

Eritema diskromikum perstans (EDP), genellikle uzun eksenleri deri kıvrımlarına paralel, yavaş ilerleyen gri, gri-mavi, gri-kahverengi oval makül ve yamalarla kendisini gösteren karmaşık bir kutanöz erüpsiyondur. Daha sık olarak deri tipi 3 ve 4 olan Latin Amerikalılarda görülmekte ve boyun, gövde ve ekstremitelerin proksimal kısımlarında yerleşmektedir.¹⁻³

Hastalığın karmaşık klinik tablosu ve seyri nedeniyle "ashy dermatoz", "sinderella dermatozu", "liken pigmentozus", "eritema cinitensis perstans", "eritema kronikum figuratum dermikum", "invizibl pigmente liken planus", "idyopatik erüptiv maküler pigmentasyon" gibi isimler benzer klinik tablolar için kullanılmıştır.^{1,2,4}

TARİHÇE

Hastalık ilk kez 1957 ve 1959 yıllarında El Salvador'da Ramirez tarafından 139 vakalık bir seride tanımlanmıştır.⁴ Ramirez yavaş ilerleyen, asemptomatik, kül renkli maküler hiperpigmente lezyonları olan bu hastaları Los Cenicientos [kül renkliler] olarak tanımlamıştır. Bu terim aynı zamanda bir masal kahramanı olan Sinderella anlamına da gelmektedir. Bu nedenle aynı klinik tabloya daha sonraları *Dermatitis Cenicienta* ve *Ashy dermatoz* isimleri de verilmiştir.^{4,5} Eritema Diskromikum Perstans terimini ilk kez Marion B. Sulzberger kullanmıştır. Bu terim hastalığın eritemli, diskromik ve inatçı oluşunu açıklamaktadır.^{4,5} 1968 ve 1973'de Pinkus Japonya'dan "liken planus pigmentozus" ismi ile benzeri vakalar tanımlamış^{4,6}, 1978 yılında Degos benzeri klinik tabloya "idyopatik erüptiv maküler pigmentasyon" ismini kullanmıştır.⁷ 2003 yılında ise Silverberg 8 prepubertal çocukta benzer klinik tabloları açıklayarak karmaşayı doruk noktasına çıkarmıştır.⁸

EPİDEMİYOLOJİ

Hastalık daha sık olarak Latin Amerikalılar ve Asyalılarda görülmekle birlikte beyaz ırkta da rastlanmaktadır. Kadın erkek ayırımı göstermemekle birlikte kadınlarda daha sık rastlandığını bildiren yayınlar da vardır. Başlangıç yaşı değişken olmakla beraber hastalık daha çok 10-30 yaşlar arasında başlar.^{1-3,5,8} Puberte öncesi çocukların sunulduğu vaka takdimleri de vardır.^{8,9}

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Hastalığın etiyojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte endokrinopatiler yanında provake edici bazı faktörler suçlanmıştır. Amonyum nitrat, baryum sülfat gibi röntgen kontrast maddelerinin oral alınımı, kobalt alerjisi, chlorothalanil alerjisi, kırbaç kurdu infeksiyonlarının dithiazid iodide ile tedavisi, bazı peptisid, fungusid ve toksinler, kronik hepatit C enfeksiyonu, vitiligo, HIV, reçetesiz ilaçlar ve bitkisel ilaçlar çeşitli yayınlarda öne sürülmüştür.^{1,3,8-14} Bununla birlikte potansiyel tetikleyici kesin olarak belli değildir.

Hastalığın bu faktörlere bağlı olarak bir inflamatuvar reaksiyonun erken dönemi ile başladığı ve kalıcı gri renkli hiperpigmentasyon ile devam ettiği düşünülmekte, hücrel immünitede ortaya çıkan anormalliklerin lokal alanlarda pigment birikimi ile sonuçlandığı öne sürülmektedir.¹²

Yapılan çalışmalarda lökosit fonksiyon ilişkili antijen [LFA]-1β, intersellüler adezyon molekülü-1 ve [major histocompatibility complex] MHC-II molekülleri gibi adezyon moleküllerinin anormal melanosit gelişimine yol açtığı ve bunun sonucunda da bazal tabaka hasarının meydana geldiği düşünülmüştür. İnterlökin-2, interferon-α, natural killer (NK) hücreleri ve sitotoksik T hücreleri gibi hücrelerin EDP lezyonlarına yol açtığı ve bundan hücrel immünitenin sorumlu olduğu kabul edilmiştir.¹²

Yapılan bir çalışmada hastalıkta genetik bir zeminin olduğu ve farklı aktivatör mekanizmaların klinik tabloya yol açtığı öne sürülmüştür. Hastalık patofizyolojisinde MHC genlerinden HLA-DR4 ve bunun 0407 subtipinin önemi üzerinde durulmuştur.¹⁵

KLİNİK

Hastalık yavaş ilerleyen gri, gri-mavi veya gri-kahverengi maküller ve yamalarla başlar. Yapılan dikkatli gözlemlerde Tyndall etkisinin pozitif olduğu tespit edilir. Erken dönemde 1-2mm'lik periferik eritemli alan görülebilir. Görüldüğü takdirde birkaç ayda kaybolur. Bu klinik özelliklerle hastalık likenoid ilaç reaksiyonu, multipl fiks ilaç erüpsiyonu veya liken planus varyantı bir tablo olarak değerlendirilebilir. Lezyonlar genellikle 0.5-2.5cm boyutlarındadır. Ancak daha büyük olabilirler.^{1-3,8,9} Değişik biçimde olmakla birlikte genellikle oval ve uzun eksenleri deri kıvrımlarına paraleldir. Bu özelliği ile pitriyazis rozeaya benzetilir. Yavaş yavaş çevreye doğru genişler ve çok sayıda lezyon gövdeyi istila eder. Boyun, gövde ve ekstremitelerin üst kısımlarında

simetrik olarak yerleşir. Nadiren asimetri vardır. El içi, ayak tabanı, saçlı deri, tırnak ve mukozalar genellikle tutulmaz. Spontan remisyon görülebilir. Asemptomatik olmakla birlikte nadiren kaşıntı görülebilir.^{1,3,8,9}

HİSTOPATOLOJİ

Erken aktif dönemde veya eritemli aktif alandan alınan biyopsi örneklerinde temel görünüm bazal tabakada vakuoler dejenerasyondur. Bununla beraber papiller dermiste melanofajlar ve damar çevrelerinde hafif-orta derecede lenfositik infiltrat görülür. Bazal tabakaya lenfosit ekzositozu ve nadir nekrotik keratinositler ve liken planusa benzer şekilde kolloid cisimcikler görülebilir. Bu görünümü ile histopatolojik tablo interfaz dermatitinin özelliklerini ortaya koyar ve bu görünümü yapan hastalıklarla karışabilir.^{1,3,5,9,12,15,16} Geç lezyonlarda papiller dermiste melanofajların birikimi ile beraber hafif epidermal atrofi ve rete çıkıntılarında normal yapının kaybolduğu görülür.¹⁶

Bu aktif ve inaktif dönem belirtileri fiks ilaç erüpsiyonunun farklı dönemleri ile benzerlik gösterir.^{1,3,5,16}

Direkt immün floresanda aktif kenardan alınan örneklerde bazal membranda IgM, IgG ve fibrinojen birikimi görülür. Kolloid cisimciklerde liken planusta olduğu gibi C3 birikimleri saptanır. Dermal infiltratta liken planusta olduğu gibi CD4 ve CD8 pozitif T hücreleri görülür.^{1,3,5,12,16}

AYIRICI TANI

EDP ayırıcı tanısında esas olarak multipl lezyonlarla seyreden ilaç erüpsiyonu ve likenoid ilaç erüpsiyonuna bağlı gelişen postinflamatuar hiperpigmentasyon, pitriyazis rozea, liken planus ve eritema multiforme vardır. Pitriyazis rozeada iyileşme EDP gibi dermal değil, epidermal hiperpigmentasyona neden olur. Fiks ilaç erüpsiyonlarında da pigment inkontinensi görülebilir ancak klinik olarak lezyonlar daha yuvarlaktır ve renkleri daha kahverengidir. EDP'den farklı olarak liken planus pigmentozus sıklıkla kaşıntılıdır, kahverengi-siyah maküller veya yamalarla seyrederek, lezyonlarda aktif kenar gözlenmez ve lezyonlar esas olarak yüzde, fleksuralarda ve mukozalarda yerleşir. Maküler ürtikarya pigmentoza, pinta ve lepra da ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer hastalıklardır.^{1,3,5,8,11}

TEDAVİ

EDP'nin kesin ve spesifik tedavisi yoktur. Bu problemlili ve karmaşık hastalık için pek çok tedavi yolu denenmiş olmakla birlikte yapılmış bir kontrollü tedavi çalışması yoktur. Hastalar güneş koruyucuları kesinlikle kullanmalıdır. Hastalığın tedavisinde antiinflamatuar ve immünmodülatuar etkileri bulunan çok sayıda ajan denenmiştir.^{1,3,8,9,17} Antiinflamatuarlar, topikal ve sistemik kortikosteroidler,

klorokin, klofazimin, griseofulvin, retinoidler, askorbik asit, östrojen, antihistaminikler, izoniazid, A vitamini, keratolitikler, peeling yöntemleri, lazerler, plasebo ve ultraviyole ile tedavi edilen EDP'li hastalarla yapılan vaka takdimleri vardır.^{1,3,5,9-11} Bahadır ve arkadaşları günde 100 mg diamino difenil sülfon ile başarılı olarak tedavi edilen bir olgu bildirmişlerdir.¹⁷

KAYNAKLAR

1. Chang MW. Disorders of hyperpigmentation. In: *Dermatology*. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, et al. Edinburgh, Mosby, 2008;939-963.
2. Fernandez-Flores A, Montero MG. Ashy dermatosis, or "Tyndall-effect" dermatosis. *Dermatol Online J* 2006;12:14.
3. Shiohara T, Kano Y. Lichen planus and lichenoid dermatoses. In: *Dermatology*. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, et al. Edinburgh, Mosby, 2003;175-198.
4. Zaynoun S, Rubeiz N, Kibbi AG. Ashy dermatoses-a critical review of the literature and a proposed simplified clinical classification. *Int J Dermatol* 2008;47:542-544.
5. Schwartz RA. Erythema dyschromicum perstans: the continuing enigma of Cinderella or ashy dermatosis. *Int J Dermatol* 2004;43:230-232.
6. Pinkus H. Lichenoid tissue reactions. A speculative review of the clinical spectrum of epidermal basal cell damage with special reference to erythema dyschromicum perstans. *Arch Dermatol* 1973;107:840-846.
7. Degos R, Civatte J, Belaïch S. Idiopathic eruptive macular pigmentation. *Ann Dermatol Venereol* 1978;105:177-182.
8. Silverberg NB, Herz J, Wagner A, Paller AS. Erythema dyschromicum perstans in prepubertal children. *Pediatr Dermatol* 2003;20:398-403.
9. Torrelo A, Zaballos P, Colmenero I, Mediero IG, de Prada I, Zambrano A. Erythema dyschromicum perstans in children: a report of 14 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:422-426.
10. Kontochristopoulos GJ, Aroni K, Anagnostopoulos G, Nakopoulou L, Tassopoulos NC. Erythema dyschromicum perstans and hepatitis C virus infection. *Int J Dermatol* 2001;40:346-348.
11. Sardana K, Rajpal M, Garg V, Mishra D. Periorbital hyperpigmentation mimicking fixed drug eruption: a rare presentation of erythema dyschromicum perstans in a paediatric patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:1381-1383.
12. Vásquez-Ochoa LA, Isaza-Guzmán DM, Orozco-Mora B, Restrepo-Molina R, Trujillo-Perez J, Tapia FJ. Immunopathologic study of erythema dyschromicum perstans (ashy dermatosis). *Int J Dermatol* 2006;45:937-941.
13. Molinero J, Vilata JJ, Nagore E, Obón L, Grau C, Aliaga A. Ashy dermatosis in an HIV antibody-positive patient. *Acta Derm Venereol* 2000;80:78-79.
14. Penagos H, Jimenez V, Fallas V, O'Malley M, Maibach HI. Chlorothalonil, a possible cause of erythema dyschromicum perstans (ashy dermatitis). *Contact Dermatitis* 1996;35:214-218.
15. Correa MC, Memije EV, Vargas-Alarcón G, Guzmán RA, Rosetti F, Acuña-Alonzo V, Martínez-Rodríguez N, Granados J. HLA-DR association with the genetic susceptibility to develop ashy dermatosis in Mexican Mestizo patients. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:617-620.

16. Mobini N, Toussaint S, Kamino H. Noninfectious erythematous, papular, and squamous diseases. In: Lever's histopathology of the skin. 9 ed. Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, et al. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005;180-214.
17. Bahadır S, Çobanoğlu U, Cimsit G, Yaylı S, Alpay K. Erythema dyschromicum perstans: response to dapsone therapy. Int J Dermatol 2004;43:220-222.

PSORİASİS VE PSİKİYATRİ

Nilsel İLTER

Psoriasis, kadınlar ve erkeklerde eşit olarak ve dünya popülasyonunun %2'sinde görülen bir hastalıktır. Psoriasis yaşamı tehdit eden bir hastalık değildir ancak yaşam kalitesini ciddi bir şekilde etkilemektedir.

Yaşam kalitesi kişinin sosyal, ruhsal ve bedensel iyilik hali olarak tanımlanmıştır. Kültürlere, değer yargılarına, kişisel konum ve amaçlara bağlı olarak değişkenlik gösterir.^{1,2,3}

Deri hastalıklarının, yaşamı tehdit etmediği için günlük aktiviteyi etkilemediği ve yaşam üzerine olumsuz etkisinin olmadığı gibi bir yanlış kanı bulunmaktadır. Oysa deri kişinin çevresiyle kurduğu sosyal iletişimdeki ilk aracıdır.¹

Yapılan araştırmalar psoriasisli hastaların %75'inin sosyal yaşamda problem yaşadığını göstermektedir: %40'ı kapalı giysi giymekte, %36'sı uyku sorunu yaşamakta, %26'sının günlük aktivitesi etkilenmekte, %33'ü ise tedaviyi başarısız bulmaktadır.⁴

Psoriasisli hastalarda ortaya çıkan fiziksel rahatsızlık, ruhsal sorunlara yol açmakta, bu durum sosyal iletişim bozukluğuna neden olmakta ve sonuçta kişiye mali yük getirmektedir.

Fiziksel rahatsızlık ve Psoriasis:

Psoriasisli hastalar hissettikleri rahatsızlığı değişik şekillerde dile getirmektedirler. Bir hasta şu şekilde ifade etmektedir: "Kendimi her zaman kirli hissediyorum, sanki vücudum yarı kurumuş sığa ile kaplı..."¹

Psoriasisli hastalara fiziksel şikayetleri ile ilgili yapılan bir ankette hastalıklarının en kötü tarafı sorulduğunda birinci sıradaki rahatsızlığın kaşıntı olduğu görülmüş (%76). İkinci sırada ise görüntü (%94) gelmekteymiş. El, yüz ve saçlı deri tutulumu olanlar görüntülerinden daha fazla şikayetçiymiş.^{5,6}

Ruhsal rahatsızlık ve Psoriasis:

Psoriasisli hastaların %67'si kendilerini çaresiz, mahçup, kızgın ve damgalanmış olarak hissettiklerini ve bununda sosyal çekingenlik ve içine kapanıklığa neden olduğunu ifade etmiş. %80 hasta hayattaki en büyük sorununun psoriasis olduğunu düşünmekteymiş.^{1,7} Psoriasisli hastaların %28'i, psoriatik artritli hastaların ise %48'i hastalıklarının işlerini olumsuz olarak etkilediğini düşünüyormuş.⁸

Psoriasisin 40 yaşın altında başladığı hastalarda içe kapanıklık ve öfkeyi ifade edememe sonucu post travmatik stres bozukluğu gelişme insidansının daha yüksek olduğu saptanmış. Post travmatik stres bozukluğu, olağandışı durumların, travmaların hasta tarafından sürekli yaşandığı ve bu süre içinde korku, çaresizlik, dehşet duygularının hakim olduğu durum olarak tanımlanmaktadır. Deprem, yangın, kaza, tecavüz, işkence gibi travmalardan sonra gelişmektedir. Psoriasisli hastaların bir kısmı hastalıklarını bu durumlarla aynı oranda travmatize edici bulmaktadır.^{1,2,9}

Psoriasisli hastaların %56'sı anksiyete tanımlarken, %46'sı alevlenmeler sırasında depresyon, %33'ü alevlenmeler sırasında evden çıkamama, %15'i ise sürekli olarak evden çıkmama isteği bildirmişlerdir. Hastaların %44'ü kendilerini fiziksel ve cinsel olarak itici bulduklarını, %29'u aşağılık duygusu ve utanç hissettiklerini ve bu duygularla ancak alkol, sigara, trankilizan ve antidepresan kullanımıyla baş edebildiğini ifade etmiş.^{1,2,6,12}

Depresyon ve Psoriasis:

Depresyon genel çökkünlük halidir. Genel popülasyonda erkeklerde %2-12, kadınlarda ise %5-26 oranında görülmektedir. Psoriasisli hastalarda ise bu oran %37'lerde yer almakta, 18-34 yaş arası hastalarda ise %54'e çıkmaktadır. Psoriasisli hastaların %10'u tanı aldığı anda ölmeyi düşündüğünü, %20'si hayatının bir döneminde intihar düşüncesi geliştiğini, %9,7'si ölme isteğini dile getirmekteyken %5'i aktif intihar girişiminde bulunmaktadır.^{1,13,14}

Psoriasisli hastaların %49'u günün geri kalan kısmını lezyonsuz geçirebilmek için her gün 2-3 saat zaman, aylık gelirlerinin ise %9-14'ünü harcamaya gönüllü olduklarını belirtmişlerdir.^{1,2,15,16}

Sosyal İletişim ve Psoriasis:

Psoriasisli bir hasta sosyal iletişim sorununu şu şekilde dile getirmiştir: "O kadar çok şey yapmak istiyorum ki, psoriasis bunların hepsine engel oluyor, genellikle bu isteği bastırıp saklanmak istiyorum..."

Psoriasisli hastaların %40'ı eşit muamele göremeyeceğini düşündüğü için kuaför, yüzme havuzu ve spor kulüplerine gitmeye çekindiğini, %26,3'ü ise son bir ayda insanların onlara değmemek için çaba sarf ettiğini düşündüğünü ifade ediyor.¹⁴ Hastaların %19'u spor salonu, yüzme havuzu, kuaför veya iş başvurusunda en az 50 kez reddedilmiş, %17'si iş ve eş bulma korkusu yaşıyor, %40,8'i seksüel aktivitede azalma tanınıyor ve %60'ı bunu psoriasisle bağlıyor.¹⁶

Araştırmalar sosyal iletişimin 18-54 yaş arası hastalarda daha çok etkilendiğini gösteriyor. 45 yaş altı hastalar hastalığa uyum sağlamakta zorlanırken, 45 yaş üzeri daha kolay uyum sağlıyor. Çocuk ve ergenler ise hastalıklarına uyum sağlamakta en ciddi sorun yaşayan grubu oluşturuyor.^{7,14}

Psoriasisli hastaların %40'ı kısa kollu giysi giyemiyor, %75'i hastalığı çevresinden gizliyor. Aynı zamanda hastaların %92'sinin aile bireylerinin de hayatı etkileniyor.¹⁷ Hastaların %59,3'ü yılda ortalama 26 gün hastalığı nedeniyle işe gidemiyor ve %6'sı iş ortamında hastalığı nedeniyle ayrımcılığa uğradığını ifade ediyor. Artan tedavi masrafları ve iş kaybı da hastalara mali yük getirmektedir.¹⁸

Psikiyatrik Morbidite ve Psoriasis:

Psikiyatrik problemlerin deri hastalığı olanlarda normal popülasyona oranla daha fazla görüldüğü bilinmektedir.¹³ Yapılan bir çalışmada psoriasisdeki klinik düzelmenin veya kötüleşmenin psikiyatrik morbiditeye etkisi araştırılmış. Klinik düzelmenin psikiyatrik morbiditede azalmaya, tam düzelmenin ise psikiyatrik morbiditenin ortadan kalkmasına neden olduğu görülmüş. Hastaların 1/3 ünde ise klinik düzelme psikiyatrik morbiditeyi etkilememiş. Psikiyatrik sorunu olmayan hastaların %25'inde ise klinik düzelme olmayınca psikiyatrik morbidite gelişmiştir.¹³

Seçilmiş hastalarda psikiyatrik yardım ve antidepresan tedavi hastalığın seyrini ve ruhsal sorunları düzeltebilmektedir.¹³ Bu nedenle, hasta ölmekten bahsediyorsa, depresyon belirgin ve dirençliyse, hasta ve yakınları belirgin olarak mutsuzsa psikiyatrik yardım alınmalıdır.^{1,13}

Psoriasisli hastalar tedavi yanında hastalık konusunda eğitilmeli, yakın çevreleri (iş arkadaşları, komşu ve aileleri) ile hastalığı paylaşmaya yöreklendirilmeli, yoga gibi alternatif terapiler uygulamalı, mümkünse psikoterapi gruplarına katılmalı, uygun yaşam tarzını benimseme konusunda yöreklendirilmelidirler.⁹

Biz dermatologlar, psoriasisli hastaların anlayışlı, dinleyen ve anladığını hissettiren doktor istediklerini ve empati aradıklarını aklımızdan çıkarmamalıyız...

Yaşam kalitesi üzerine etkileri en çok araştırılmış dermatolojik hastalıklardan birisi psoriasis olmasına rağmen dermatoloji uzmanları hastalığın tedavisini planlarken bu indeksi çok da önemsememektedirler. Tedavi planlanırken PASİ ve BSA yanında yaşam kalitesi, hastanın sosyokültürel durumu, lezyonların yerleşim yerleri, yaşı, ruhsal durumu ve hastalığa uyumu da değerlendirilmelidir. Psoriasisli hastaların bazen tedaviyi “hastalıktan da kötü, üstelik de etkisiz” olarak değerlendirdiği de unutulmamalıdır.^{9,19,20}

KAYNAKLAR

1. Mukhtar R, Choi J, Koo JYM. Quality of life issues in psoriasis. *Dermatol Clin* 2004; 22: 389-395.
2. Vedhara K, Morris RM, Booth R, et al. Changes in mood predict disease activity and quality of life in patients with psoriasis following emotional disclosure. *J Psychosom Res* 2007; 62: 611-619.
3. Sampogna F, Sera F, Abeni D, et al. Measures of Clinical Severity, Quality of Life and Psychological Distress in Patients with Psoriasis: A Cluster Analysis. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 602-607.
4. Scharloo M, Kaptein AA, Weinman J, et al. Patients' illness perceptions and coping as predictors of functional status in psoriasis: a 1-year follow-up. *Br J Dermatol* 2000; 142: 899-907.
5. Jobling R, Naldi L. Assessing the impact of Psoriasis and relevance of Qualitative Research. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1438-1440.
6. Uttjek M, Nygren L, Stenberg B, et al. Marked by visibility of psoriasis in everyday life. *Qual Health Res* 2007; 17: 364-372.
7. Perrot SB, Murray AH, Lowe J, et al. The psychosocial impact of psoriasis: physical severity, quality of life, and stigmatization. *Physiol Behav* 2000; 70: 567-571.
8. Mease PJ, Menter A. Quality of life issues in psoriasis and psoriatic arthritis: Outcome measures and therapies from a dermatological perspective. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 685-704.
9. Watson T, Bruin GP. Impact of Cutaneous Disease on the Self-Concept: An Existential-Phenomenological Study of Men and Women with Psoriasis. *Dermatol Nurs* 2007; 19: 352-364.
10. Reimus JLM, Vingerhoets JM, Soons GM, et al. Suffering in psoriasis patients: Its relation with illness severity and subjective wellbeing. *Int J Dermatol* 2007; 46: 1042-1045.
11. Schmid O, Schallmayer S, Callies IT. Quality of life in patients with psoriasis and psoriasis arthritis with a special focus on stigmatization experience. *Clinics in Dermatology* 2007; 25: 547-554.
12. Raychaudhuri SP, Gross J. Psoriasis Risk Factors: Role of Lifestyle Practices. *Cutis* 2000; 66: 348-352.
13. Sampogna F, Tabolli S, Abeni D, et al. The impact of changes in clinical severity on psychiatric morbidity in patients with psoriasis: a follow-up study. *British Journal of Dermatology* 2007; 157: 508-513.
14. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, et al. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient membership survey. *Arch Dermatol* 2001; 137 : 280-284.
15. Lundberg L, Johannesson M, Silverdahl M, et al. Quality of life, health state utilities and willingness to pay in patients with psoriasis and atopic eczema. *Br J Dermatol* 1999; 141: 1067-1075.
16. Gupta MA, Gupta AK. Psoriasis and sex: a study of moderately to severely affected patients. *Int J Dermatol* 1997; 36: 259-262.
17. Eghlileb AM, Davies EEG, Finlay AY. Psoriasis has a major secondary impact on the lives of family members and partners. *British Journal of Dermatology* 2007; 156: 1245-1250.
18. de Arruda LHF, de Moraes APF. The impact of psoriasis on quality of life. *Br J Dermatol* 2001; 144: 33-36.

19. Krueger GG, Feldman SR, Camisa C, et al. Two considerations for patients with psoriasis and their clinicians: What defines mild, moderate and severe psoriasis? What constitutes a clinically significant improvement when treating psoriasis? *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 281-285.
20. Kirby B, Richards HL, Woo P, et al. Physical and psychologic measures are necessary to assess overall psoriasis severity. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 72-76.

ÜRTİKER VE PSİKİYATRİ

Ahmet METİN

Ürtiker kurdeşen olarak da tanımlanan, deride kaşıntı ve eritemin de eşlik ettiği üst dermisin geçici ödemidir. Sık görülen ve mesleki, sosyal, kişisel, ailesel bakımdan yetersizliklere yol açan oldukça rahatsız edici bir hastalıktır.

Ürtika adı verilen lezyonları deri, ağız ve genital bölgelerde kan küçük damarlarından bağ dokusuna plazma sızmasına bağlı kısa süren kabartılarla karakterizedir. Yoğun ödem nedeniyle bazen ortaları soluk olan pembe-kırmızı renkteki yüzeysel papül ve plak lezyonları kaşınma sonucu tahriş edilmez ise herhangi bir iz bırakmadan 2-24 saat içinde kaybolur. Yüzeysel dermiste oluşan kabartı ürtiker olarak belirti verirken; olay bazen dermisin derin kısımları ile subkutanöz ve/veya submukozal dokuları etkiler ve anjiyoödem olarak adlandırılır. Ürtikerin aksine anjiyoödem lezyonları kaşıntıdan ziyade ağrılıdır ve kaybolması 3 güne kadar uzayarak daha uzun zaman alır.^{1,2} Ürtiker ve anjiyo ödem birlikte (%50) bulunabilir ancak her biri ayrı ayrı (ürtiker %40, anjiyoödem %10) da ortaya çıkabilmektedir.^{3,4} Altı hafta boyunca haftada en az 2 kez tekrarlayan her türlü ürtikere kronik ürtiker denir.⁵ Dolayısıyla tüm kronik ürtikerler bir akut ürtikerin devamı sonucudur.

İnsidans. Ürtiker, toplumda %15-20 arasında değişen sıklıkta rastlanan ve en fazla 20-40 yaşları arasında ortaya çıkan sık görülen deri hastalıklarından birisidir.^{2,6-}
⁸ Her dört insandan birinin yaşamları boyunca en az bir kez ürtikerden etkileneceği kabul edilir.³ Çocuklardaki sıklığı az olmakla beraber cinsiyet ayrımı yapmazken erişkin yaşta kadınlarda 4 kat daha fazla rastlanır.^{3,7} Hastaların çoğunda 6 haftadan daha az süren bir seyre sahip olup (akut ürtiker) genellikle altta yatan infeksiyon, ilaç veya gıda tahammülsüzlüğü gibi bir sebep saptanır ve bunlara yönelik tedavilere kolayca yanıt verir. Oysa 6 haftadan uzun süren ürtiker (kronik) ve anjiyoödem tablolarında yaklaşık %70-79 oranında organik bir sebep bulunamaz ve tedavileri de

sorunludur. Kronik ürtiker toplumun yaklaşık %3'ünü etkiler, ortalama süresi 3-5 yıldır ve bunların %20'sinde de 10 yıldan daha uzun sürer.³

Etiyoloji. Lezyon gelişimini tetikleyen çok sayıdaki faktörler arasında alerjiler, gıdalar, ilaçlar, enfeksiyonlar, immunolojik ve soğuk, sıcak, basınç gibi fiziksel faktörler diğer bazı nedenler bulunmaktadır. Ürtikerin ayrıca yapısal özelliklere bağlı şekilde idiyosenkratik, aşırı duygulanım, cinsel disfonksiyon, heyecan, genital anomaliler, aşağılık kompleksi, psikopatolojik bozukluklar başta olmak üzere çok sayıda faktöre bağlı geliştiği de bilinmektedir.⁹ Hastaların %50-65 inde tam ve mükemmel bir muayene ve araştırmaya rağmen sebep olan bir faktör bulunamaz ve bu durum kronik idiyopatik ürtiker (KİÜ) adıyla bilinir. KİÜ'de etiyolojik sebep vakaların %70-79 unda açıklanamaz.³ Bunlarda hastalığın % 30'undan fazlasının otoimmün olduğu, % 7-17 kadarının da fiziksel ajanlarla oluştuğunu söylemek mümkündür.^{3,4,10} Hastaların bir kısmında mast ve bazofil hücrelerinin yapı ve fonksiyon bozukluğu da saptanmıştır.³ Diğer yandan bu grup hastaların % 35.5-48'inde belirlenmesi bazen oldukça güç olan psikojenik faktörlerin rol aldığı kabul edilmektedir.^{11,12} Czubalski ve Rudzki¹³ ürtikerin çeşitli türlerine sahip olan 48 hastada psikojenik faktörleri incelemiş ve kolinerjik ürtikerlerin %77 si ve dermografizmlerin % 82 sinde emosyonel faktörler sonucu gelişen alevlenmeler bildirmiştir. KİÜ artık günümüzde başlayıp devam ettirilmesinde psikolojik faktörlerin önemli rol oynadığı hastalıklar arasında yer almaktadır.¹⁴

Patogenez. Ürtikerin patojenik mekanizmasından özellikle mast ve bazofil hücrelerinden salınan histamin, serotonin, lökotrien, prostoglandin, bradikinin gibi aracı medyatörlerin sorumludur.¹⁵ Bunlar damarlarda dilatasyon, geçirgenlik artışı, deri dokusuna plazma geçişi ve kaşıntıyı ortaya çıkarır. Son yıllarda derinin kortikotropin salınım hormonunun (KSH) yerel etki ve reseptörlerini de içerecek biçimde hipotalamo-hipofiz aksının eşdeğeri olduğu ortaya konmuştur.¹⁶ Akut stres ve intradermal KSH uygulaması derinin mast hücrelerini uyarıp vasküler geçirgenliği reseptörler üzerinden (KSH-R1) aktivasyonu ile artırır. Akut stresin deri KSH salımı yaparak mast hücrelerinin tetiklenmesine bağlı vasküler geçirgenliği artırdığı ortaya konmuştur.¹⁷ Ayrıca, majör depresyon ve Post travmatik stres hastalıklarında (PTSH) da gibi bozukluklara KSH' ünün düzeyi artmıştır.² Bu nedenle psikolojik faktörlerden stresle indüklenen ürtikerin altında yatan muhtemel mekanizmalardan birisi de KSH' nün bazofil ve mast hücreleri üzerinde degranülasyon yapıcı etkisidir. Dyke ve arkadaşları¹⁸ hem KİÜ hem de kontrol grubunda KSH ve ACTH' in bazofil aktivasyonu yaptığını ancak, kortizolü yüksek olan stresli KİÜ hastalarında yanıtın daha güçlü olduğunu bildirmiştir.

DHEA-S ve DHEA-S / kortizol oranı bireyin strese cevabında gereklidir ve organizma üzerinde stresin negatif etkisini ayarlamakta önemli bir rol oynar.¹⁹ Kronik ürtikerli

bazı hastalarda hastalığın aktif periyodu süresince daha düşük DHEA-S serum düzeylerine sahip oldukları gözlemlenmiştir.²⁰ Düşük DHEA-S seviyesine sahip hastaların yüksek anksiyete ve depresyon skorları ile daha fazla psikolojik strese sahip oldukları bildirilmiştir.^{21,22} Özellikle tedaviye dirençli ürtiker hastalarında sinir büyüme faktörünün düşük saptanması nedeniyle nörotropinlerin de patogenetik mekanizmada etkili olabileceğine dikkat çekilmiştir.²³ Mast ve bazofil hücrelerinin fonksiyon bozukluğu ile koagülasyon ve fibrinolitik sistem anomalileri son zamanlarda üzerinde çalışılan diğer patogenetik mekanizmaları oluşturmaktadır.²²

Klinik bulgular ve ayırıcı tanı. Ürtiker süresi, sıklığı ve sebebine göre farklılık gösteren heterojen spektruma sahip bir deri hastalığıdır (Şekil 1)²⁴ Ayırıcı tanı aynı zamanda öyküde sebepler olarak yorumlanan ürtikeryal hastalık grubuna ait hastalıkların tamamını da içerir.

Ürtiker Sınıflaması: Ürtikeri seyir süresine, oluşumunda fiziksel, alerjik ve nöroendokrin faktörlerin rolü bulunup bulunmadığına göre farklı sınıflamak mümkündür. Bu sınıflamaya genelde geçmişte ürtikerle ilişkilendirilmiş ürtikeryal vaskülit ve ürtikerya pigmentoza gibi hastalıklar da dahil edilir.²⁴ (Tablo 1).

A. Hastalığın seyrine göre

- Akut/spontan ürtiker (←6 hafta)
- Rekürren/kronik süregelen ürtiker (→6 hafta)

B. Fiziksel uyarıyla gelişenler

- Faktitiyal ürtiker
- Geç basınç ürtikeri
- Soğuk ürtikeri
- Sıcak ürtikeri
- Işık ürtikeri
- Vibrasyon ürtikeri /anjyooödem

C. Diğer ürtiker tipleri

- Kolinerjik ürtiker
- Adrenerjik ürtikeri
- Temas ürtiker
- Akuajenik ürtiker
- Işık ürtikeri

D.Geçmişte ürtikerle ilişkili bulunanlar

- Ürtikeryal vaskülit
- Ürtikerya pigmentoza
- Ailesel soğuk ürtikeri
- Herediter anjiyoödem

Lezyonların 48 saatten uzun sürmesi durumunda ürtikeryal vaskülit düşünülmelidir. Özel bir varyantı hipokomplementamik ürtikeryal vaskülit olarak bilinir. Bu durumlar genelde SLE varlığıyla birlikte dir.

Deri lezyonları suyla temastan sonra suyun korneum tabakasındaki bir alerjeni serbestleşip epidermisten dermise geçmesiyle oluştuğundan gerçekte bir su alerjisi değildir. Küçük papül lezyonlar şeklinde ortaya çıkan akuajenik ürtiker kolinerjik ürtikerden ayırt edilmelidir. Adrenerjik ürtiker ve kolinerjik ürtiker birbirine eşlik edebilir.²⁵ Adrenerjik ürtiker büyük ölçüde stres sebebiyle nadir görülen bir antitedir.^{26,27} semptomları epinefrin ve norepinefrin enjeksiyonları ile arttırılabilir ve beta bloker propranolol ile tedavi edilebilir.²⁶

Kronik Ürtiker ve Psikolojik Faktörler

Deri, bedensel ve ruhsal süreçler arasındaki ilişkinin en yoğun yaşandığı yapılardan biridir.²⁸ İleri derecede sembol ile yüklü bir organ olarak duygusal durumun aynası ve göstergesidir. Psikosomatik deri hastalıkları gerek hastalığın oluşumunda gerekse nüksünde ruhsal etkenlerin başta geldiği veya en azından rol aldığı hastalıklardır (Şekil 2).

Tipki yara iyileşme gecikmesinde olduğu gibi diğer psikolojik faktörlerin deri üzerinde çeşitli etkisi bulunmaktadır.¹⁰ Psoriasis ve alopesi areata gibi birçok kronik deri hastalığının psikosomatik komponenti bulunduğu farz edilir. Bu hastalıklardan biri olarak KİÜ de psikolojik faktörlerden güçlü şekilde etkilenmektedir.^{14,29} Klinik deneyimler bir grup hastada strese bağlı tekrarlanabilir akut ürtikerin psikosomatik tetiklenmeyle ilişkisini açıkça göstermiştir.¹ Kronik ürtikerli hastaların psikolojik yönleri özetlenecek olursa: 1) Yüksek stres reaktivitesiyle stresli durumlara tepki olarak medyatör madde salınım artımı ve şiddetli emosyonel reaksiyonları oluşturma ihtimalinden, 2) Emosyonel bakımdan stresli durumlara aktif uğraşı içermeyen tepkiler vermelerinden, 3) yüksek anksiyete ve depresyon kişilik özellikleri sergilemelerinden bahsedilebilir.¹

Bilimsel araştırmalarda, ürtikerli hastalar sıklıkla bastırılmış saldırganlık gösterirler. Kızgınlık ve öfke hisleri katı biçimde bastırılmıştır. Bu ise belirgin bir ihtiyaç olan çevrede fark edilmeye aykındır.³⁰ Bu karakteristikler bireysel ilişkilerine yansır ve genelde güçlü ve özgürlüğünü kısıtlayan bir eşe ve onun merhametine bağımlı şekilde çaresiz hissetme şeklindedir. Psikodinamik bakımdan bu ayrılık ve

bağımlılık karmaşasının somatizasyonu (otonomi karmaşası) oldukça dikkat çekicidir. Ürtikere yatkınlığı olan hastalar, çatışma ve aşırı yüklenme durumlarında, toplumun geneline oranla daha çok bedensel belirti içeren tepki göstermektedir.¹⁰ Bazı hastalar semptomların sembolik değişimini gösterirler. Koblenzer kronik ürtiker hastalarında kişilik özelliklerini de içeren bir derin psikolojik konsepti şu şekilde özetlemiştir:¹

- Hastalar kendilerini içinden kaçış bulunmayan durum içerisinde görürler.
- Bunlar sıklıkla amaçlarına ulaşmak için her şeyi göze alan hırslı insanlardır.
- Bilinçaltılarında sıklıkla kin ve nefret vardır.
- Sevgi ve kabul görme arzuları cinsel tabularla engellenmiş olan çatışma yaşayan hastalar.
- Cinsel arzuların artması ve azalmasına simgeler tarzda lezyonlarının çıkması ve sönmesiyle uyum gösterir.
- Kendisini güçlü bağımlılık arzularından korumaya çalışan ve anksiyetelerini aşırı aktiviteyle kontrol eden hastalarda bu ihtimal engellendiğinde ürtiker gelişir.
- Haksızlığa uğradığını düşündüklerinde düşmanlıklarını açıkça sergileyemez ve alınganlık taşırlar.
- Anksiyete, depresyon ve kompulsif hastalıklar sık görülen karakteristikleridir.

Kronik ürtiker oluşumunda psikolojik faktörlerin rolü çok uzun zamandan beri bilinmekte olup geçmişte bu ilişkiyi anlatır tarzda bazı hastalık tanımları yapılmıştır. Wittkower ve Russel³⁰ (1953) ürtikeri "psikosomatik faktörlerin büyük ölçüde önemli olduğu deri hastalığı"; Obermayer (1955) "duygusal faktörlerin önemli rol aldığı dermatoz" ve Whitlock³¹ (1976) ürtikeri "genelde emosyonel karmaşadan kaynaklanan" sorun olarak sınıflamışlardır. Rook ve Wilkinson³² (1979) ürtikeri "duygusal predispozisyon, duygusal presipitasyon ve duygusal idamenin önemli olduğu dermatoz" olarak kategorize etmiştir. Medansky ve Handler³³ (1981) ürtikeri "organik sebeplerin ve duygusal karışıklıkların değişik ortak ve derecelerde rol oynadığı deri hastalığı" olarak sınıflamış ve 'dermatologların kronik ürtikerin %25-50 oranında emosyonel faktör kaynaklı kanı taşıdıklarını belirtmiştir. Koblenzer²⁸ (1983) ürtikeri "güçlü psikojenik faktörlerin önemli olduğu bir sağlık sorunu" olduğunu atfetmiştir ve Panconesi³⁴ (1984) ürtikeri "emosyonel alerji" şeklinde ima ettiği psikojenik ürtikeri iki şekilde izah etmiştir: ³⁵ (a) sebep-sonuç ilişkisi ile önemli olayları takiben gelişen akut duygusal şekil ve; (b) psikodinamik temel üzerine yapılandırılmış psikosomatik bir hastalık olarak görülen kronik rekürren şekil.

Steinhardt³⁶ (1954) 1942 ile 1947 yılları ve 1948-1953 yılları arasında iki hasta serisi çalışmış ve psikolojik faktörlerin erken serilerinde %15 ve geç serilerinde ise %39.5'unda kronik ürtikerden sorumlu olduğunu bildirmiştir. Bu farklılıktaki artışın hekimler arasında ürtikerin etiolojisinde psikolojik faktörlerin önemini kavranmasına bağlamıştır.

Rees³⁷ (1957) ürtiker hastalarında psikolojik faktörlerin %39'unda egemen rol

alırken %29'uda yardımcı olacak şekilde hastalarının %68'inde rol aldığı sonucuna ulaşmıştır. Psikolojik faktörler ayrıca hastaların %13 de alerjik ve enfektif sebeplere yardımcı şekilde ürtiker nedeni bulunmuştur.

Champion ve arkadaşları¹¹ [1969] ürtikerli 554 hastayı incelemiş ve %79'unda etiyojinin bilinmediğini kaydetmişlerdir. Psikolojik faktörler bunların arasında %11.5'inde ana; %24' inde ise önemli katkı sağlayan etken olarak, sonuçta tüm hastaların %35.5 inde rol aldığı düşünülmüştür. Psikolojik faktörler 45 yaş üstü erkekler ve çocuklarda daha az gözlenmekle birlikte 15 yaş üzeri bayanların %44.5'ini içermektedir. Psikolojik faktörlerin sıklığı şiddetli ürtiker vakalarında yaklaşık %4 prevalans ile daha düşüktür. Psikolojik faktörler iştirak ettiğinde hastalığın toplam süresi yaklaşık 1 yıl gibi anlamlı ölçüde uzamaktadır.¹¹

Badoux ve arkadaşları³⁸ (1994) kronik idiyopatik ürtikerli 74 hastada psikopatolojik faktörlerin oranı sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek ve astımlı hastalar ile benzer olduğunu göstermiştir.³⁴ kronik ürtikerli hastanın depresyon skoru ³⁴ idiyopatik genelize pruritus hastasında daha düşüktür.³⁹

Stres ve Ürtiker

Stres, psikolojide mevcut ruhi dengeyi değiştirme eğilimli faktörlerden kaynaklanan bedensel veya ruhsal gerilim durumu olarak tanımlanır.⁴⁰ Bu dış dünyadan gelebileceği gibi kişinin ahlak ve töreye uygun olmayan arzularından duyulan huzursuzlukta olduğu gibi kendi iç dünyasından da kaynaklanabilir. Deri vücudun en büyük organı olup emosyonel strese çeşitli yollarla yanıt verir. Stresli durumlarda rastlanan en tipik kutanöz yanıt kızarma, soluklaşma, terleme artışı, sebace bezlerde aktivite artışıdır. Stresin genel tıpta astım, romatoid artrit, multipl skleroz ve ülseratif kolit gibi çeşitli inflamatuvar hastalıkların seyrinde zararlı etkilerinin bulunmaktadır. Psikolojik stresin ürtiker üzerindeki rolü 150 yıldan daha uzun süreden beri bilinmektedir.⁴¹ Benzer şekilde psoriasis, vitiligo, ekzamlar, atopik dermatit, akne ve ürtiker gibi birçok deri hastalığı stresle tetiklenir veya alevlenir.⁴² Ürtiker ve stres üzerine araştırmalarda özellikle son 25 yıl içerisinde büyük bir literatür verisi ortaya çıkmıştır.

Psikosomatik test işlemleri, klinik görüşmeler ve emosyonel strese ürtiker arasındaki ilişkiyi ele alan ileriye dönük zaman serisi analizleri kullanılarak yapılan çeşitli çalışmaların sonuçları genel olarak kronik ürtikerin psikosomatik bir hastalık olmadığını gösterirken strese bağlı patogeneze oluşan "stres duyarlı" bir alt grup bulunduğunu da önermiştir.^{40,43,44} Ürtikere özgü bir stres tipi yoktur. Aile değişikliği, ev yada iş ortamı korkuları, utanma yapan karmaşık durumlar, kaza yada hastalıklar gibi her türlü stres ürtikere neden olabilir.⁴⁵

Strese bağlı ürtiker grubunda stres faktörü merkez rol oynar. Patogenetik olarak ani ve tekrarlayıcı akut stres durumları ile çözümlenmemiş çelişkiler sıklıkla nöropeptit veya psikonöroendokrinolojik faktörler aracılığıyla histamin salınımında artış sağlayarak

ürtiker yapar.¹

Psikoterapi esnasında bir travmayı hatırlamanın akut ürtiker epizotunu başlattığı bulunmuştur.⁴⁶ Hastaların bir kısmında kolinerjik ürtiker emosyonel stres altında ortaya çıkarılabilmektedir.

Literatürde ürtikerle ilgili çoğunda dönemin psikosomatik hastalık bakış açısıyla yaklaşılın oldukça geniş çaplı ve her birinde farklı psikolojik ve stres oranları yer alan yayınlar bulunmaktadır. Psikolojik komorbiditeler ise emosyonel durum ve kişilik değışikliklerinden psikodinamik ifadelerle ve eşlik eden psikiyatrik hastalıklara kadar sıralanmıştır. Çalışmaların bir kısmında emosyonel ve psikolojik faktörlere atıfta bulunulmuştur. Diğer bir kısım çalışmalarda ise hasta için güçlü bir emosyonel değer taşıyan stres yada felaket getiren büyük yaşam olayları yada diğer stresli olaylar incelenmiştir. Bazılarında ise çocukluk çağında veya sonradan gelişen istismar ve veya ihmal edilme gibi travmatik yaşam olayları araştırılmıştır.^{2,30,47} Sonuçta ürtikerin hasta yaşam kalitesi üzerindeki etkisinin önemi giderek artan şekilde fark edilmektedir. Kronik ürtikerin kendisi de stres yaparak hastalık seyrini etkileyebilir. Diğer psikiyatrik komorbiditeler de eklendiğinde yaşam kalitesindeki bozulma anlamlı artar.²

Kozel⁴⁸ (2001) 220 hastayı içeren bir çalışmada da hastaların %36 sının stres gibi bir faktörle kötüleştiğini belirtmiştir. En az 3 hafta süren rekürren ürtikerli 30 hastada ürtikerin stres aracılıklı patogenezi araştırın Graham ve Wolf⁴⁹ [1950] ürtikeri tetikleyen stresli durumlarda asıl sebebinin yakın akrabalarından bir tarafında hatalı bulunma yada incitilme olduğunu gözlemlemiştir. Stresli görüşmeler sırasında vasküler değışiklikler ölçülmüş neticede tüm hastalar kızarmış ve 5'inde problemlere ilişkin konuşma esnasında ürtiker gelişmiştir. Deri de ısı ve mekanik uyarıya yanıt artmış ve reaktif hiperemi eşiği azalmıştır.⁴⁹ Gözlenen bu değışiklikler asıl sorunun deriye lokal histamin ve pilokarpinin uygulanmasıyla da gösterilebilen arteriyol ve küçük venüllerdeki dilatasyona artmış yatkınlıkta bulunduğunu işaret etmiş ve emosyonel bakımdan nötr durumda ürtiker gelişenlere örnek gösterilmiştir.⁴⁹

100 hastayı içeren bir çalışmada, Rees³⁷ [1957] dış baskı yada uyarı olarak stresinin ancak reaksiyona kişisel duyarlılıkla birlikte ele alındığında anlamlı olduğunu gözlemlemiştir; aynı uyarının bazılarında stres oluşturabilirken diğerlerinde oluşturmayabileceğini ve bir gün stres oluşturan faktörün başka bir gün oluşturmayabileceğini belirtmiştir. Rees³⁷ stresli yaşam olaylarının ürtikerdeki sıklığını %51 oranında gözlerken bu oran herni yada apandisit hastalarından oluşan kontrol grubunda %8 oranında kalmıştır. Ürtikerdeki stres %11'inde ani ve şiddetli iken %40'ında uzun süreli bulunmuştur. Ani stres tanımlayanlarda hastalık sevdiği birinin 5'inde kayıyla; 3'ünde de hastalık veya kazası sonucu başlarken, uzun süreli stres yaşayanlarda durum değışkenlik göstermiş ve stresler "yakınlardan birinin aşağılaması ve anksiyetesinden kaynaklanan", "küçük düşürölme" ve "belirgin

kıskançlık reaksiyonu oluşturan” durum dönemleriyle beraber; “aile yada evlilik problemleri”, “iş yada finans problemleri”, “cinsel problemler”, “sözleşme zorlukları” oluşturmuştur.⁵⁰

Ürtiker hastalarında Minnesota Çok Yönlü Kişilik Envanteri [MMPI] uygulanarak, çoğunluğunun kişilerarası ilişkilerde oldukça pasif, bağımlı davrandıklarını, düşmanlık duygularının varlığını yadsıdıklarını, öfke ve kızgınlıklarını bastırdıklarını bildirmiştir.

Juhlin⁵¹ (1981) anketle araştırdığı 330 kronik ürtiker hastasında stres ve sinirliliğin %7’inde hastalığı kötüleştirdiğini bildirmiştir. Guillet ve arkadaşı⁵² (1998) 300 hastanın beyanına dayanan çalışmasında hastaların %58’inin öykülerindeki bir strese ilişkisi bulunduğuna inandığını, %29’unun dışlanma endişesiyle hastalıklarını gizlediklerini belirterek hastalığın psişi ve yaşam kalitesinin bozulduğunu bildirmiştir.

Deri hastalıklarının psikosomatik görünümüne ilişkin yürütülen bir açık çalışmada Teshima ve arkadaşları⁵³ (1982) 59 KIÜ hastasının %85’inin strese hastalıklarının ilişkisi olduğuna inandığını; %38 ise hastalığının başlangıcından önce yer-iş-okul değiştirme, evlilik, hamilelik, terfi, tüm gece mesaisi, anksiyete ve emosyonel şok gibi değişik psikososyal tabiatta olay yaşadığını yayınlamıştır.

Michaelsson’un⁵⁴ (1969) 43 hastayı içeren bir çalışmasında hastalar kendiliklerinden ana başlatıcı yada kötüleştirici faktör olarak %77 oranında “zihinsel gerilim ve artmış yorgunluğu” suçlamıştır.

Griesemer ve Nadelson⁵⁵ (1979) ürtiker hastalarının %68’inde bir emosyonel tetikleyici bildirmiştir.

Lyketsos ve arkadaşları⁵⁶ (1985) Social Readjustment Rating Scale ölçümüyle inceledikleri 28 ürtiker hasta örneğinde hastalıklarının başladığı yada alevlendiği bir yıl içinde diğer deri hastalığına sahip 38 kişilik kontrol grubundan daha yüksek oranda stres skorları bildirmiştir. Fava ve arkadaşları⁵⁷ (1980) stresli yaşam olayları için Paykel’in röportajını uyguladıkları 20 kronik ürtikerli hastaya karşılık 20 mantar hastalığından oluşan kontrol grubunu içeren çalışmasında ürtiker hastalarının %90’ında, kontrol grubunun ise %50’sinde hastalıktan önce en az bir stresi deneyimi geçirdiklerini bildirmiştir. Toplam olay sayısı ürtikerlilerde yaklaşık 3 katı yüksek bulunmuştur.

Kimyai-Asadi ve arkadaşı⁵⁸ (2001) çeşitli deri hastalığında bu arada özellikle ürtikerde stresin rolü üzerine değinmiştir. Diş tedavisi⁵⁹ ve depremle⁶⁰ ve aldatıldığını anlamayla⁶¹ ortaya çıkan akut ürtiker vakaları da bulunmakta olup stres ve korkutucu olayların ürtiker mekanizması üzerinde etkisi bulunduğunu; bunların sadece kronik ve uzun süreli olanı değil ani olanının da ürtiker nedeni olacağını göstermektedir.

75 KIÜ hastasına karşılık 133 tinea pedis hastasından oluşan kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir Tayvan çalışmasında Yang ve arkadaşları⁶² (2005) hastalık başlamadan önceki 6 ay içerisinde ürtikerli hastaların belirgin şekilde daha fazla stresli olay yaşadıklarını, yaşam olaylarından subjektif yük oluşturacak şekilde yüksek

oranda etkilendiklerini ve uykusuzluk gibi somatik semptomların daha fazla olduğu bildirmiştir. Uykusuzluk tipik olarak stres ve psikiyatrik patolojiye eşlik etmiş ve bu hastalardaki psikolojik huzursuzluğun en belirgin indeksini ürtikerle birlikte olan uykusuzluk komorbiditesi oluşturmuştur.

Malhotra ve arkadaşları⁶³ (2006) psoriasis ve KÜ'li 50'şer hastanın son bir yıl içindeki stresli yaşam olaylarını araştırmış psoriasis hastalarının %26'ında ve KÜ hastalarının %16'sında yaşam olayı saptanmıştır. KÜ grubunda en fazla karşılaşılan olaylar yakın kaybı, finans problemi, cinsel problemler, aile üyesi hastalığı, evlenme ve boşanma, iş problemleri, eğlence gezisi, evlilik dışı ilişki ve aile geçimsizliğini oluşturmuştur. Aynı yazarların bir başka araştırmasında⁶⁴ (2007) psikiyatrik komorbidite psoriasis hastalarının %34'ünde ürtikerlilerin %28'inde bulunmuş ve ürtiker grubunda depresyon, intihar eğilimi, panik hastalık, obsesif kompulsif hastalık, alkol bağımlılığı ve psikotik hastalık ile psikotik özellikler taşıyan mizaç bozukluğundan oluşmuştur.

Özkan ve arkadaşlarının⁶⁵ (2007) yayınladığı ve 84 KÜ hastasını içeren bir çalışmada hastaların %81'i ürtikerin strese bağlı geliştiği inancını iletmiştir.

Felaketler ve travmatik yaşam olayları:

İnsan dayanma kapasitesini aşan travmatik yaşam olayları stresin çok daha ağır bir çeşidini temsil etmektedir.² Deprem⁶⁰, takımın kötü performansı⁶⁶, aldatılmak⁶¹ gibi büyük travmatik olaylardan sonra gelişen akut ürtiker olgu çalışmaları vardır.⁶⁷ Korkuyla ilişkili psikolojik yanıtların akut anjiyoödem şeklinde belirti verdiği⁶⁸ veya fobisi bulunan bir hastada dış uygulamalarının yanlışlıkla lateks alerjisine bağlandığı⁵⁹ ürtiker gibi diğer vaka bildirileri de bulunmaktadır.

Deprem gibi felaket olaylarında yapılan büyük ölçekli çalışmalarda olaydan sonraki 3 ay içerisinde en fazla rastlanan şikayetler altyapının hasarları sonucu gelişen enfeksiyon ile yara-bereler iken sonraki 4 ila 6 aylarda stresin aracılık ettiği ürtiker, ekzema ve diğerler bazı dermatozların insidans artışı görülmüştür.⁶⁹ Emosyonel stresle alevlenen herediter anjiyoödemli 2 hastada stres sırasında plazmin aktivitesi artışı gösterilmiştir.⁷⁰

Şartlı refleks olarak ürtiker

Stresli durumun mevcudiyetinde, bir gıda veya ilaca alerjik bir yanıt şeklinde ürtiker gelişebilir. Aynı gıda yada ilaç stres ortadan kaldırdığında ürtiker reaksiyonu yapmaz. Böyle durumlarda, bu yemek veya ilaç ana faktör olmasa da alerjik yanıtın eşiğini artırır veya azaltır. Hasta başlangıçta nötral bir uyarı olan bir gıda yerken stresli bir duruma maruz kalır ve ürtiker gelişirse; hasta stres bulunmaksızın aynı gıdayı aldığı herhangi bir zamanda şartlı refleksin bir parçası olarak ardışık şekilde ürtiker geliştirebilir.²

KİÜ VE PSİKOLOJİK PATOLOJİLER

Klinik çalışmalardan ve pratik uygulamalardan elde edilen veriler psikolojik faktörlerin kronik ürtikeri başlatıcı yada kötüleştirici rol oynadığını göstermektedir. Bunlar aynı zamanda kronik ürtikerin psikososyal sonuçlarını oluşturmakta ve hastalığı devam ettirmektedir. Kronik ürtikerli hastaların en azından yarısının bir psikiyatrik bozuluk taşıyacağı tahmin edilmektedir. Kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında obsesif-kompulsif hastalıklar, depresyon, anksiyete ve çekingen kişilik bozuklukları kronik ürtikerli hastalarda daha belirgindir.²²

Özellikle anksiyodepresif durumların yaşam kalitesi üzerindeki önemi kayda değerdir.⁴⁷ Kronik idiyopatik ürtiker bir dizi psikopatolojiye eşlik eder^{13,37-39,71} ve sıklıkla öfke ve kin duygularının ekspresyonu güçlüğü ve hastada depresyona eğilim yapan kişilik bozukluğu ile birlikte. Psikanalitik yaklaşımın dermatolojiye entegrasyonu ile ürtiker gibi bazı dermatolojik durumlarda psikojenik faktörler ile deri hastalıkları arasındaki henüz farkına varılmayan ilişki daha iyi anlaşılmuştur.⁷² Literatürde psikanalitik psikoterapilerle deri hastalıklarında belirgin düzelme gözlenen olgu bildirileri bulunmaktadır.⁷³

Anksiyetenin varlığını anlamak için eşlik eden aşırı kaygı, gerginlik, durgunluk gibi psikolojik semptomların yanında hızlı soluma, çarpıntı, titreme, terleme, sık idrara çıkma, gibi fiziksel belirtilerin varlığına dikkat etmek gerekir.⁴⁷ Anksiyete, ürtiker krizinde herhangi bir zamanda gelişebileceği gibi ürtikerle birlikte yada ondan ayrı da bulunabilir. Dermatoloji kliniğinde görülen edilen 142 KIÜ hastasının anket ile araştırıldığı bir çalışmada hastaların %20 sinin nefes alamamaktan yada şok girme korkusundan dolayı ayrıca anksiyete taşıdıkları bildirilmiştir.⁷⁴

Depresif hastalıklar dermatolojide sık karşılaşılan psikiyatrik bozukluklardandır. Depresyon KIÜ, psoriasis, akne ile atopik dermatit gibi birçok durumun özelliği olabilir. Depresyon psoriasis ek olarak kronik ürtiker ve atopik dermatit gibi diğer kaşıntılı hastalıklarda kaşıntı hissini düzenler.⁷⁵ Bu deri hastalıkları ayrıca belirgin bir psikiyatrik ve psikososyal komponente sahiptir. Sıklıkla psikososyal strese bir bağlı şekilde alevlenir ve depresif hastalıklar gibi majör psikiyatrik sendromlar ile komorbid olabilir.⁷²

Ürtikerin kendisi tek başına bir depresyon işaretçisi değildir ancak sıklıkla altta yatan bir depresyonun bulunacağı akla gelmeli ve varsa ortaya konmalıdır. Depresyon ağlama epizotları, keder, psikomotor aktivitede artma yada azalma, derin düşünceler, günahkarlık ve suçluluk hisleri, intihar düşünceleri ile karakterize bir mizaç haliyle kendini belli eder. Buna aşırı uyku, uyuyamama, kabızlık, anoreksi ya da aşırı yeme gibi fiziksel bulgular eklenebilir.⁴⁷

Anksiyodepresif sendromların sıklığını araştırmaya yönelik çalışmalarda psoriasis, alopesi ve atopik dermatitle karşılaştırıldığında KIÜ hastalarında bazı anksiyodepresif

semptomların prevalansının daha yüksek olduğu görülmüştür.⁷⁶⁻⁸⁰ KİÜ'de psikososyolojik faktörlerin sıklığı analiz edildiğinde ürtiker ile depresif belirtiler, anksiyete ve birine bağımlılık duyguları arasında güçlü ilişki bulunmuştur.^{38,81} Kronik idiyopatik ürtiker ve anksiyete/depresyon ilişkisi iki yönlü olup uykusuzluk buna aracılık etmektedir.

Geriye dönük bir araştırmada Green ve arkadaşları⁸² (1965) 152 ürtiker, 14 anjiyoödem, 70 her ikisine sahip 236 kronik ürtikerli olguyu derlemiş ve bunlar arasında sadece 20 hastanın (%8) alerjik ve fiziksel faktörlerle oluştuğu bildirilmiştir. Primer etiyolojik faktörler 165 hastada (%70) 'belirsiz' ve kalanların %22'sinde 'psikolojik' şekilde sınıflandırılmıştır. Yardımcı diğer olası sekonder faktörlerin ileri değerlendirmelerinde, psikojenik faktörlerin 'belirsiz' gruba ilaveten %26'sında daha önemli olduğu sunucuna erişilmiş, bu nedenle psikojenik faktörler tüm hastaların %48'inde önem taşımakta ya da kronik ürtikerli hastaların neredeyse yarısında rol oynamaktadır denmiştir. Diğer yandan bu hastaların 113'ü (%48) 'atopik yapı' sahip olmasına karşın spesifik alerjik faktörler ürtikerlerinin primer etiyolojisi arasında yer almamıştır.¹²

Preston (1969), sık görülen deri hastalıklarında hastaların % 50'sinden fazlasında depresyon bulunacağını, kronik ürtikeri olan 17 hastanın %94'ünde belirgin yada maskeli depresyon olduğunu bildirmiştir.¹⁰

Fava ve arkadaşları⁵⁷ (1980) psoriasis ve mantar infeksiyonlu bireylere karşılaştırıldığı çalışmada aleksitimi bakımından fark bulunmazken, hastalık başlangıcından 6 ay öncesine kadar dönemde yaşanan stresli olay varlığı ile sıklığını KÜ hastalarında daha fazla bulmuş ve anksiyetesi fazla, depresif ve bağımlı kişiliğe olduklarını gözlemiştir. Juhlin⁵¹ (1981) toplam 330 kronik ürtiker hastasını anketle araştırmıştır. Çoğu kadın olan hastaların %16'sında şiddetli depresyon ya da psikiyatrik problem tanımlamıştır.

Lyketsos ve arkadaşları⁵⁶ (1985) 28 kronik idiyopatik ürtiker, 26 alopesi, 26 psoriasis hastasını, 38 kontrol grubu ile karşılaştırarak, ürtiker hastalarının diğer iki gruptan daha kaygılı, gergin ve sosyal ortamda huzursuz olduklarını, kontrol grubuna göre ise daha az baskın, öfkelerini kendilerine daha çok yansıtan, daha nörotik bireyler olduklarını saptamıştır. Ayrıca ürtikerli hastalarda anksiyodepresif bulguların sıklığına dikkat çektiği çalışmasında depresyon, anksiyete, gerginlik, endişe ve sosyal çekingenliği sırasıyla %79, %75, %93, %89, %71 oranında saptamıştır.

Sperber ve arkadaşlarının⁷⁶ (1989) "Semptom Checklist-90" anketi ile psikolojik karakter saptamaya yönelik bir çalışmasında KİÜ hasta grubunun somatizasyon, obsesyon-kompulsiyon, bağımlı kişilik, depresyon ve anksiyete skorlarının kontrol grubundan yüksek olduğu ancak paranoid fikir, psikoz, ve fobik anksiyete bakımından her iki grup arasında fark olmayan düşük skorlar bulunduğu gözlenmiştir.

Sheehan-Dare ve arkadaşları³⁹ (1990) KÜ ve jeneralize pruritus hastalarının

karşılaştırıldığı kontrollü bir çalışmada ürtikerli grubun daha depresif belirtiler göstermesine karşın jeneralize pruritus hastalarıyla istatistiksel fark bulunmadığı ve anksiyetenin her üç grupta da fark göstermediği bildirilmiştir.

Gupta ve arkadaşları⁷⁹ [1994] 32 si KIÜ'li 252 kaşıntılı deri hastalığını içeren araştırmasında depresif semptom şiddetiyle kaşıntının şiddetini paralel bulunmuş ve depresyonun kaşıntı eşiğini düşürdüğünü gözlemiştir. Hashiro ve arkadaşları⁸³ (1994) ürtiker hastalarında anksiyete, psikosomatik ruh hastalığı bulguları ve depresyonu sırasıyla %40, %40.3 ve %40 oranlarında bulmuş, bulguların %70'inin ürtiker %30'unun da kontrol grubunda çıktığını bildirmiştir. Hein ve arkadaşları⁸⁴ [1996] ise hastaların 1/3'ünde depresyonun semptomları artırdığını ortaya koyarak ürtikerin aynı zamanda somatizasyon hastalığı olduğu gözlenmiş ve ardında hem dermatolojik hem de psikosomatik yöntemlere tedavi gerektiğini belirtilmiştir. Topal ve arkadaşları²⁷ (2004) anksiyete skorlarının kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek saptanan çalışmasında KU depresyon ve kişilik bozukluklarının normal kontrollere oranla daha fazla olmadığını bildirmiştir.

Paşaoğlu ve arkadaşlarının⁸⁵ (2006) çalışmasında hastalar arasında kontrol grubuna göre yüksek oranda hipokondriyazis, depresyon, histeri, psikopatolojik sapma, paranoya, psikastenî, şizofrenî ve sosyal içe kapanıklığa rastlanmıştır. Hastaların daha depresif, histerik, hassas ve şüpheli kişiliğe sahip olduğu bildirilen bu çalışmada hastaların aynı zamanda sosyal çevreleriyle karmaşa içinde oldukları belirtilmiş ve mükemmeliyetçilik davranışı, onaylanma ve sevilme ihtiyacının karakteristikleri olduğu belirtilmiştir.

Özkan ve arkadaşlarının⁶⁵ (2007) 84 KIÜ hastasını içeren kontrollü yeni bir çalışmasında ürtiker hastalarının %60'ında bir psikiyatrik tanının bulunduğunu ve en sık görülenin [%40] depresif hastalıklar olduğunu ortaya koymuştur. Uguz ve arkadaşları⁸⁶ (2008) 89 KIÜ hastasının %49.4'ünün en az bir büyük psikiyatrik hastalığa sahip olduğu ve %44.9'unda da kişilik bozukluğu bulunduğunu bildirilmiştir. Büyük psikiyatrik hastalığı bulanan hastaların arasında %20'sinde herhangi bir ruh hastalığının kriterlerini dolduracak şekilde %43.3'ünde anksiyete %13.5'inde bir majör depresif hastalık saptanmıştır. Bu çalışmada en sık rastlanan kişilik bozukluğu obsesif kompulsif (30.3%) ve çekingen (18%) kişilik olmuştur. Aynı grup komorbid hastalıkların (Aks 1 ve 2) hastalıklarının KIÜ hastalarında yaşam kalitesini belirgin derecede düşürdüğünü⁸⁷ ve YKI'ındaki azalmayla uyumlu şekilde anksiyete ve depresyon oranının da belirgin şekilde yükseldiğini⁸⁸ saptamıştır.

Psikosomatik olarak tipik bir ürtiker kişiliği yoktur ancak ürtikerde psikosomatik faktörlerin belirleyici olduğu bir grup hasta bulunmaktadır. Bu ilişkinin varlığını ortaya koymak için organik ve alerjik sebeplerden uzaklaşma ile emosyonlar, psişi ve ürtiker arasındaki ilişkinin iyi şekilde sorgulanması gerekir.^{47,89}

Çocukluk çağındaki istismar ve gelişimsel travma

Shoemaker⁹⁰ (1963) 40 ürtikerli hastayı incelediği çalışmasında hastaların öykülerinde “anne veya baba reddinin bazı formları”nı gözlemiş; “yetiştirme yurtlarındaki vardiya sistemi”, “geleneksel anonimliğin sürekli tekdüzeligi” ve “ölüm, boşanma veya terk etme nedeniyle bir eşten ayrılmanın varlığı” gibi şiddetli sorun taşıyan travmatik aile ortamlarını tanımlamıştır. Bu hastaların yetişkinlik döneminde de sorunlu bir yaşamlarının olduğunu belirten Shoemaker ürtikerin bu travmatik şartlardan geliştiğini kabul etmiştir.

İdiyopatik ürtikerde az fark edilen muhtemel faktörlerden biri de gelişimin erken evrelerinde yaşanan ve ciddi fiziksel, seksüel ve duygusal travma içeren taşıyan çocukluk dönemi istismarlarıdır. Çocukluk döneminde taciz veya tecavüze uğrayanların psikolojileri daha hassas olup yetişkin dönemde post-travmatik stres hastalığı (PTSD) gibi travma ile ilişkili sendromlar geliştirebilirler.^{2,41} PTSD’de travmadan yıllar sonra artmış otonomik uyarı neticesinde ortaya çıkan semptomlar psikolojik bakımdan şiddetli bir yeniden aktiflenmeyi ifade eder. Gupta ve arkadaşı⁴¹ 4’ü çocukluk döneminde oral cinsel istismara uğrayan, biri kampta işkence gören diğeri de satanist ayinde fiziksel travmaya uğrayan 6 olguda PTSD olarak ürtiker gelişimini bildirmiştir.⁴¹

Kişilik Değişiklikleri ve Psikodinamik Formülasyonlar

Ürtikerli hastalarda kişilik özelliklerinin karakteristiklerini saptamaya çalışmalarda sadece bir birleriyle tutarsız sonuçlar içeren gizli saldırganlık, anksiyete veya depresyon gibi genel veya evrensel özellikler görülmüştür.¹ Ürtikerde kişilik özellikleri her ne kadar geniş bir yelpazede tanımlanmış olsa da özellikli bir ürtiker kişiliğinin kanıtı çok azdır.² 100 hastayı içeren bir çalışmada hastalar “yüksek gerilimli, hırslı kişilik, titiz, hedeflediği konuyu sürekli aklında tutan ve hedefe kilitlenen bir ürtikeryojenik kişilik şeklinde tanımlamış ve kontrol grubuna göre ve anlamlı derecede yüksek ‘psikonörojenöz elementler’ içerdikleri bildirmiştir.²

30 ürtiker hastasını inceleyen Graham ve Wolf⁴⁹ (1950) hastaların cezalandırılma karşısında pasif bir tutum içinde kaldıklarını, hislerini ya da düşmanlık duygularını ifade etmede başarısız oldukları belirterek, hastalığındaki vasküler reaksiyonların gerçek bir travmadan sonra deride oluşan reaksiyonlara eşdeğer olduğu kanaatine varmıştır. Wittkower⁹¹ (1953) 35 ürtiker hastasının kişilik özelliklerini açıkladığı araştırmasında bunların sevginin reddine tahammülsüz ve öfkeyle reaksiyon vermeye eğilimin çok yaygın olduğunu gözlemiştir. Ürtikerin başlamasında veya tekrarlamasında hüsrana veya sevgi ihtiyacının her ikisinin de objektif veya subjektif şekilde etkisi bulunacağını kabul eden Wittkower⁹¹ ardından bu kişilerdeki ürtikeryal lezyonların, öfke reaksiyonlarının açıkça sergilenen veya tam bastırılan maskeli bir ifadesi olabileceğini belirtmiştir. Rees³⁷ (1957) 76 ürtiker, 16 anjiyoödem ve 8 ürtiker-anjiyoödemden oluşan 100 hastada, en yaygın emosyonel başlatıcı olarak anksiyete

ve gerilimi takiben, düşmanlık ve kızgınlık hissi, küçük düşürülme, utanma ve bazı kadınlarda cinsel arzuların tatmin olmamasından kaynaklanan gerilimi sorumlu tutmuştur.

Yukarıdaki örnekler, değişik yazarlarca yapılan geniş bir dizi ve bazen de birbirleriyle açıkça çelişkili kişilik tiplerinin tarifleridir. Bunu göz önüne alan Rees'de³⁷ baskılanmış ya da yeteri kadar ifade edilemeyen duyguların oluşumu, gelişimi, miktarı ve şiddetinin yanında kişilik tipinin çok önemli bir özellik olmadığı yorumunu yapmıştır.

Önceki derlemelerde tartışıldığı üzere ürtikerde oldukça geniş kapsamlı psikodinamik formülasyonlar mevcuttur. Wittkower⁹¹ hastalarda bastırılmış öfke, mazoşizm, kendi kendini kaşıyarak ürtiker ataklarını tetikleme, bastırılmış teşhir hastalığı, deri erotizmi ve sekonder kazançların rolüne dikkat çekti. Shipman ve ark.⁹² (1959) benzer sonuçlara vardılar ve hastaların açık bir biçimde itaatkar, uysal ve hep kendini savunan ya da çok hastaların agresif özellikler taşıdığını ve bunun da altında mazoşistik eğilimde güçlü bir düşmanlığın olduğunu gözlediler. Shoemaker⁹⁰ (1963) ürtiker atağında çok önemli duygu durumunun olduğunu tanımladı ve ürtikeryal reaksiyon sırasında hastaların ya aşırı pasif ve saldırganlık uçları arasında ölü bir merkezde asılı durduğunu ya da yıkıcı öfke ile içsel çatışma arasında hareketsiz kaldığını fark etti. Conrad ve arkadaşları⁹³ (2008) 41 KIÜ hastayı içeren araştırmasında depresyon gibi öfke ve stresin de kaşıntıyı artırdığını bildirmiştir.

Kişilik problemlerinden duyguları ifade etme güçlüğü olarak bilinen aleksitimi üzerine araştırma iki farklı kontrolsüz çalışmayla sınırlı kalmıştır. Maniaci ve arkadaşları⁹⁴ kronik ürtikerli 40 İtalyan hastanın %50 sinde TAS-20'ye (Toronto Alexithymia Scale) göre aleksitimi skorlarını kontrol grubundan daha yüksek oranda ve 60'ın üzerinde bulmuştur. Çalikuşu ve arkadaşları⁹⁵ ürtiker hastalarının aleksitimi skorlarını psikojenik ekskoriyasyon gösteren hastalarinki ile karşılaştırmış; öfke ile aleksitimi skorlarının bir biriyle paralel seyrettiği görülen çalışmada psikojenik ekskoriyasyon grubunun aleksitimi ve öfke skorları daha yüksek saptanmıştır.

FİZİKSEL ÜRTİKER VE PSİKOLOJİK FAKTÖRLER

Emosyon, stres ve eksersiz sırasında ortaya çıkan adrenerjik ürtiker de tanımlanmıştır. Bu vakalarda ürtiker krizlerinin plazma adrenalin, noradrenalin, prolaktin ve dopamin seviyelerindeki yükselme ile ilişkili olacağı düşünülmüştür. Çünkü belirtiler adrenalin ve noradrenalinin deriye enjeksiyonuyla ortaya çıkabilmekte ve bir beta bloker olan propranolol ile tedavi edilebilmektedir.⁴⁷

Fiziksel ürtiker ile psikolojik faktörler arasındaki ilişki sadece tek bir kontrollü çalışmada araştırılmıştır. Dermografizmlili hastaların %83'ü ile kolinerjik ürtikerli hastaların 76,9'u emosyon ile ilişkili görülmüştür.¹³ Kışın hipomaniyle birlikte olan soğuk ürtikeri⁹⁶ ve panik bozuklukla olan rekürren idiyopatik ürtiker⁹⁷ olgu bildirileri bulunmaktadır. Diğer yandan Wallengren ve arkadaşları ürtikeryal dermografizmi

bulunan 21 hastada akut psikolojik stresin lezyonların büyüklüğünü artırmadığını ortaya koymuştur.⁹⁸

Kronik Ürtikerde yaşam kalitesi üzerine etkileri

Ürtiker, bireyin fiziksel görünüşü üzerindeki etkisinden başka bu etkinin psöşik yaşama yansımalarıyla tüm sosyo-emosyonel bölümler üzerinde de belirip yaşam kalitesini ayrıca bozar.^{74,99} KİÜ hastalarının yaşam kalitesi kronik kalp hastalarıyla kıyaslanabilecek ölçüde ve belirgin derecede azalmıştır.^{3,99} Bu bozulma psikiyatrik bir komorbidite varlığında daha fazlayken yaş, cins, anjiyoödem ve ürtikerin süresi ile sebebinden etkilenmez.^{8,100} Hasta ve güçsüz görünüşleri nedeniyle özellikle bahçe işleri gibi ev işlerini yapamaz, işte performansları azalır, hastalığın görünüm ve riskinden dolayı sosyal hayattan yalıtılır, ısı ve basıncın lezyonları artırmasıyla cinsel yaşamları bozulur, isteksizlik olur.¹⁰¹ Yine giyinme, beslenme gibi kişisel bakımlar yapılmaz, spor, güneşlenme, yüzme gibi boş zaman aktiviteleri korku nedeniyle gerçekleştirilemez, koşmak bazen yürümek zorlaştığından seyahat yapamaz, uyku bozulduğundan tam bir dinlenme ve rahatlama yaşayamazlar. Sonuçta hastalar lezyonlardaki kızarıklık, kaşıntı, ağrı, genel yorgunluk, bıkkınlık, huzursuzluktan dolayı yaşam kontrolünü kaybeder; hastalığın hesaplanmayan diğer sınırlamaları, sosyal yaşamın, beslenmenin, işin ve giyinmenin kısıtlanması, ilaç yan etkileri ve kapasitenin yavaşlaması gibi nedenlerden dolayı hastalığı artık düzen bozucu ve tahammül edilemez bulurlar.⁷⁴

Diğer yandan bu hastalarda genelde olduğu üzere bazen kortikosteroid tedavileri verilebilir ve buda varsa anksiyodepresif durumu kötüleştirir.⁴⁰ Kronik ürtikerin yanında bir veya daha fazla fiziksel bir ürtikerin varlığında yaşam kalitesi daha da bozulabilir.¹⁰² Böyle bir durumda atopik dermatitle kıyaslanabilir ama psoriasis, akne ve vitiligo hastalarından daha fazla oranda yaşam kalitesi bozulur. Sukan ve arkadaşları¹⁰³ (2006) 50'şer hasta içeren vitiligo ve kronik ürtiker çalışmasında skindex-²⁹ sonuçlarına göre vitiligo hastalarında emosyon, KÜ grubunda semptom toplam puanlarının anlamlı derecede yükselmiş olduğunu ama işlevsellik bakımından her iki hastalığın yaşam kalitesini benzer derecede etkilediğini bildirmiştir. Bir diğer çalışmalarında ise yaşanan psikiyatrik bozuklukların oranının farklı olmasına karşın kendine saygınlık değerinin her iki hastalıkta da kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığı görülmüştür.¹⁰⁴

Yaşam kalitesi ve tanısıl sorgulamalar

Yaşam kalitesi bir bireyin sağlıklı bir duruma karşı tıbbi yönü bulunmayan kişisel duygu ve davranışları yansıtır. Bunlar fiziksel ve sosyal fonksiyon ile emosyonel bakımdan kendini iyi hissetmeyi içerir.^{74,99} Hastalıklara bağlı yaşam kalitesi azalmalarını gösteren ve özellikle son 15 yıl içerisinde yapılip sürekli geliştirilen çok

sayıda sağlıkla ilgili yaşam kalite indeksleri (YKİ) geliştirilmiştir. Bunlar genelde klinik bakımdan kullanışlı, mantıklı ve güvenilir soru içeren anketlerdir.¹⁰⁵ YKİ'lerinin genel sağlığa, dermatolojiye ve dermatolojik hastalıklara özgü hazırlanmış olanları bulunmaktadır. Bunlar, hastalıkların klinik şiddeti dışında yaşama etkisini saptayan, hastaların hastalıklarını nasıl algıladıklarını gösteren, klinik değerlendirme ve çalışmalarda kullanılan, hastaların gereksinimlerine yanıt vermeyi hedefleyen ve sağlık ekonomisinde kullanılan verileri içerirler.¹⁰⁶ Son yıllarda yapılan araştırmalar hastalığa özel sağlıkla ilişkili yaşam kalite araçlarının (HRQoL) kullanımını önermektedir.¹⁰⁷

Kronik ürtiker hastalarına anksiyodepresif durum varlığı gibi eşlik eden psikiyatrik komorbiditeler hastalığı, kısmen de kaşıntıyı daha da kötüleştirip tedaviye uyumu bozacağından özellikle araştırılmalıdır. Özellikle anksiyete ve yüksek depresyonlu teşhis edilen alt grup hastaların saptanmasında eş zamanlı dermatolojik-psikosomatik tanısal yaklaşımlar zorunlu görülmektedir.^{1,108} Bunların saptanması amacıyla hastalarda güvenilirliği kanıtlanmış kullanışlı skalaların uygulanmasını gerektirir. Çünkü ürtiker hastalarında psişik durumun ayrıntılarıyla belirlemesi geleneksel antihistamin tedavilerine ek olarak uygun şekilde düzenlenmiş psikolojik tedavileri de mümkün kılabilir.⁴⁰

Giessen şikâyet Sorgusu (Giesener Beschwerdebogen) ve Giessen testi, stres reaktivitesi ile depresif kişilik ve anksiyeteye eğilimi ölçen psikometrik testlere örnektir.¹⁰⁸ Bir ürtiker günlüğü duygusal stres ile deri lezyonlarının arasındaki muhtemel bir belirsiz ilişkiyi ortaya koymayı kolaylaştırabilir.¹

Poon ve arkadaşları¹⁰² bir merkezde 4 aydan fazla süreyle 170 farklı ürtiker hastası üzerinde DLQI ile yaşam kalitesi ve kısıtlanmayı araştırmış anket sonuçları atopik dermatit, psoriasis, vitiligo ve akne vulgaris gibi sık görülen deri hastalıklarıyla karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada da KİÜ hastalarının yaşam kalitesi orta derecede ekilenmiş bulunurken fiziksel ürtiker özellikle GBU hastalarındaki yaşam kalitesindeki bozulmanın iş ve günlük yaşam aktivitelerini de içerecek şekilde daha yüksek olduğu ortaya konmuştur.

Ürtiker için basamak tedavi planı. Tedavide ilk basamağı saptanabilmişse altta yatan sebeplerin kaldırılması veya bunlardan uzaklaşma oluşturur.⁸ Akut ürtiker için H1 ve H2 blokerleri antihistaminler ve gerekirse sistemik kortikosteroidler verilir.¹ Kronik ve tekrarlayan ürtikerde ise aşamalı tedavi yaklaşımı uygulanır. İlk basamakta sedatizan olmayan antihistaminler, 2. basamakta sedatizan antihistaminler ve son olarak da trisiklik antidepressanların kullanımı önerilir.

PSİKOLOJİK TEDAVİLER

KİÜ'li hastalar sıklıkla eşlik eden bir psikolojik bozukluğa sahip olup bunların alerjik semptomları alevlendirdiği hatta başlattığı deneyim, olgu sunuları ve çeşitli

çalışmalarda ortaya konmuştur. Mevcut bilgiler kronik ürtiker tedavisinin hem başında hem de devamında psikolojik faktör varlığının araştırılmasını varsa tedavi gerekliliğini ortaya koymaktadır. Etkili bir tedavi için psikolojik faktörlerin de saptanması önemlidir. Bu geçmişte muayene sırasında gözlenen stres, depresyon, yaşam kalitesindeki bozulmalara göre oluşturulan kanılar eşliğinde yapılmıştır.^{40,47} Günümüzde psikolojik etkileşimi ortaya çıkaracak yöntem ve anket gibi araçlar geçmişe daha fazladır ve sürekli gelişim göstermektedir.

Psikolojik faktörlerin tedavisi ne zaman gerekir?

Kronik ürtikerde psikolojik faktörlerin tedavisi gerektiğinde şu hususları mutlaka hatırlanması gerekir: a) bu bir uzun süreli tedavi gerektiren kronik bir patolojidir; b) ürtiker yaşam kalitesi ve kişisel ilişkiler bakımından vücudun büyük ölçüde önemli ve görünür kısımlarını etkileyen bir deri hastalığıdır; c) Kaşıntı veya potansiyel anjiyo-ödem riski gibi nedenlerden dolayı özel klinik önem taşır; d) Kronik ürtikerde psikolojik faktörler ve tedavisine ilişkin çok az sayıda kontrollü çalışmaların vardır.¹⁰⁹

Psikolojik tedaviler sadece psikosomatik ürtikere sahip hasta alt gruplarında anlamlı bir tedavidir. Kronik ürtikerde bu güne kadar psikolojik tedaviye başlamanın en uygun zamanını ortaya koyan bir çalışma yapılmamıştır. İlk muayenede durumun ve kronik gelişim süreçlerinin ayrıntılarıyla belirlenmesi, bir tedavi programı oluşturulması gerekir. Bu amaçla hastaya yeterli zaman ayrılarak özen gösterilmeli, korkuları giderilmelidir. Bazı durumlarda daha kapsamlı soruşturma yapılması uygundur. Bunlar:

- Hastalarda fiziksel acı ve elem varlığı yada onlardan gelen psikolojik yardım isteğinin bulunması;

- H1 antihistamin tedavilerine direnç gösteren kronik ürtiker olguları;

- Bazı fiziksel ürtikerlerin, bilhassa basınçla ortaya çıkan gecikmiş ürtikerin bulunması;

Birkaç basit soru ana hatları belirleyemeye yardımcı olabilir:

- Belirtiler hastanın yaşam kalitesini hangi derecede etkilemektedir?

- Muhtemel sekonder kazanımlar nelerdir?

- Stres faktörü bulunuyor mu? Ve derideki erupsiyonlarla muhtemel ilişkisi nelerdir?

- Anksiyetenin fiziksel ve/veya psikolojik belirtileri mevcut mu?

- İzole depresif belirti veya bununla ilişkili intihar düşünceleri var mı?

Psikolojik faktörlerin tedavi yöntemi?

Hastaların büyük çoğunluğunda psikolojik faktörlerin başlangıç tedavisi kronik ürtikeri tedavi eden hekim tarafından gerçekleştirilir: Buna yönelik olarak şu prensipler uygulanabilir.

1- Kaşıntının uyku problemleri yaşattığı ve/veya anksiyeteye sebep olduğu olgularda

öncelikli olarak sedatif etkili H1 antihistaminlerin seçimi;

2- Psikolojik destek ve hastaya güven verme. Stresin gevşeme, davranış temelli tedavileri gibi yöntemlerle tedavisi gerekir.

3- Anksiyete ve/veya belirgin depresif tablo varlığında özel tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulabilir.

Komorbiditeleri de göz önünde bulunduran tam bir endikasyon başlangıçtan itibaren önem taşır. Bu nedenle Bone¹¹² ürtikerin psikiyatrik tedavisinde kullanılmak üzere bir tanısal kriter geliştirmiştir (Tablo 1).

Hastalar tedavi öncesinde neşe ve cesaret veren çeşitli soru ve yanıtlarla işbirliğine heveslendirilmelidir. Belirtiler hastanın yaşam kalitesinin hangi seviyede etkiliyor? Hasta ileri derecede anksiyöz veya depresif mi? Belirtilerin şiddeti, büyüklüğü ile ilgili kaygılı ifadeler taşıyor mu? Psikotik mi? Halüsinasyon yada illüzyon bulguları var mı? Tedavi için hekimle işbirliğine hazır mı? Psikiyatrik bir süreçte hangi amaçların hedeflenmesi yararlıdır?²⁸ ortaya konmalıdır.

Hekim, aceleye etmeden klinik detay öykü alıp, dikkatli bir fizik muayene yapıp, uygun laboratuvar testleri isteyerek ve hastalık hakkında anlayacakları şekilde basit bilgi vermekle bile hasta güvenini tazeleyerek bir başlangıç psikoterapi desteği sağlayabilir. Hastalar sıklıkla sebebin bilinmemesi, bulunamamasından, kanserden, süreğen olmasından, kronik bir deri hastalığının geleceğinin tahmin edilememesinden korkarlar. Eşlik eden stres faktörlerine yol açacağı ihtimali de hesaba katılarak gelecek endişesi, eşlik eden bir iç hastalık, malignite ve bulaş gibi korkulara eğilip gidermeli; gerekiyorsa ev ve iş hayatında da düzenlemeler yapılmalıdır ¹¹⁰

Muayenede emosyonel bozukluğun psikosomatik mi yoksa somatopsişik mi olduğunun belirlenmesi çok önemlidir.⁴⁷ Psikosomatik bir problem deri lezyonlarını kötüleştiren bir iş veya aile problemi gibi dış strese işaret ederken somatopsişik problemler kabullenemediği bir deri hastalığından kaynaklanan stres olabilir. Bazen hastalarda durumu daha da kötüleştirip sürekli hale getiren her iki komponente de rastlanır.^{289,110,111} Eğer durum başlıca psikosomatik ise hastalara stres kaynağının olabildiğince azaltılıp tamamen kaldırılması yada bununla başa çıkma teknikleri önerilir. Eğer somatopsişikse sistemik tedaviye başlamak, değiştirmek yada tedavini şiddetini artırmak gerekir bazen bir psikotrop tedavi de eklemek gerekir.¹¹¹ Konsültasyon esnasında patolojiye destek olabilecek hastanın kuşkulandığı, mevcudiyeti ortaya konduğunda rahatlayacakları muhtemel faktörlerin de araştırılması lazımdır.¹⁴ Bu tür bir yaklaşımın etkinliğini ortaya koyacak bir çalışma yapılmamıştır.

Anksiyete günlük yaşamı yeterince etkilemeye başladığı zaman uygun bir anksiyolitik kullanımı yerinde olacaktır. Genellikle benzodiyazepinler (alprazolam, lorazepam) ve buspiron tercih edilir. ¹¹¹

Ürtikerin çatısı oluşturulurken depresif semptomların araştırılması ve gerekiyorsa bir antidepresan tedavinin başlanması gereklidir.^{47,109} Çok sayıda antidepresan

arasından ürtikerin patolojik mekanizmaları üzerinde etkinlik gösteren molekülerden biri tercih edilebilir.^{28,111} Psikotropik ilaçların özellikle doksepinin psikiyatrik bozukluğa sahip olanlarda da düşük dozajlarda kullanımı mümkündür.⁴⁸ Trisiklik antidepresan doksepin depresyonun eşlik ettiği prurigoda ve kolinerjik ürtikerde en iyi uzun dönem başarıyı göstermiştir.¹ Kaşıntı-tırmalama veya kaşıntı-depresyon halkasının başarıyla kırabilir. TAD opipramol (insidon) anksiyete, gerilim, depresif kişilik ve vejetatif organ şikâyetlerinde kullanılır, ek olarak da kaşıntı kesici etkisi vardır.

Şiddet ve öfke karmaşası ürtiker hastalarının sık rastlanan özelliği olduğu için psikoterapik yaklaşımlar bu durumlarda oldukça umut vericidir.¹ Psikoterapik yaklaşımda duygusal bakımdan çözümlenmemiş öfke hisleri de açığa kavuşabilir. Muhtemel sebeplere yönelik odaksal psikoterapi ve kısa dönem psikoterapilerin ürtikerde özellikle etkili olacağı ispatlanmıştır. İlave olarak rahatlama ve stresle başa çıkma yöntemlerinin bu hastalara yardımcı olduğu görülmüştür.^{1,112} Bazen sedatizan ilaçların akşam, nonsedatizanların gün içinde kullanıldığı kombine tedaviler gerekir. Bu anlamda hasta eğitim toplantıları unutulmaksızın antidepresan ve anksiyolitik ilaçlar tek başına verilebilir.

Yaşam kalitesini ileri derecede düştüğü, psikolojik problemler için hekimce uygulanan psikolojik destek ve psikotropik tedavilerin yetersizliği halinde psikiyatrik kanaatler yeniden gözden geçirilmelidir. Hastalar gereğinde psikoterapi, hipnoz, biyofeedback, relaksasyon ve davranış tedavisi yapan özel merkezlere yönlendirilmelidir.^{40,47}

PSİKOLOJİK DESTEK

Farklı tip ürtikerli 228 hastayı içeren bir çalışmada hastalar psikososyal yapıda bir tedaviye psikolojik gerilim ve isteklendirme anketleriyle değerlendirilmiştir.¹¹³ Tedavi intoleransı yada aşırı duyarlanma gelişen böcek sokmalarıyla kıyaslandığında ürtiker hastalarının psikososyal desteğe isteklendirilme skorları yüksek bulunmuştur. Psikolojik destek hekim ve hasta arasında iyi bir iş birliği tesis ederek geleneksel tıbbi tedavilere uyumu ve sorumluluk üstlenmeyi de sağlar. KİÜ hastaları genelde çok önemli bir psikiyatrik hastalığa sahip değildir. Bir uzman desteğiyle sağlanacak psikolojik destek hastaların çoğunluğunda yeterlidir ancak bu metotların neleri içereceği ve ne derecede etki sağlayacağını araştıran bir çalışma da yoktur.

PSİKOTROPİK TEDAVİLER

Antidepresanlar

Etkisini merkezi sinir sistemindeki monoamin fonksiyon bozukluklarını düzelterek gösterir. Yerinde kullanımları yararlıdır ancak etkinlikleri uygun dozda kullanıldığında ve 3-4 haftadan sonra ortaya çıkar. Hasta ve kullanımını kısıtlayacak durumlar göz önüne alınarak tercih edilmelidir. Ürtiker tedavisinde fenelzin, desipramin, nortriptilin,

doksepin, klomipramin ve fluoksetin çeşitli antidepresanlar kullanılmıştır.¹⁰

Doksepin: KIÜ hastalarında en çok çalışılan imipramin türü bir antidepresandır. Aynı zamanda güçlü bir anti-H1 ve zayıf anti-H2 etkinlik ile zayıf muskarinik etki oluştururlar. İn vitro koşullarda difenhidraminden 775 kez, hidrokzisinden 56 kat güçlü H1 ve Simetidinden 6 kat güçlü H2 etkinliğe sahiptir.⁴⁷ Ürtikerde dozu depresyon endikasyonuna (100-400mg/gün) göre düşük olup günde 2 yada 3 kez alınan günlük 10-100 mg arasında değişir.

Nortriptilin: Nortriptilinin 6 aydan uzun süren KIÜ veya dermografizmi olan 12 hasta üzerinde çift kör yöntemle çalışılmış, plasebo grubunda hiçbir hastada düzelme izlenmezken 4 hafta süreyle günlük 3x25mg dozda nortriptilin alan 12 hastanın hepside iyileşme veya düzelme bildirmiştir.⁴⁷

Anti-H1 etkili diğer trisiklik antidepresanlar

Trimipramin ve amitriptilin (Laroxyl) güçlü H1 etkiye sahiptir. Depresif durumlarda kullanılan trimipramin için başlangıç dozu 25-75 mg/gün olup 100 mg/güne kadar çıkılabilir. Amitriptilin için başlangıç dozu 50-75 mg/gün olup 100-150 mg/gün doza kadar çıkılabilir. İmipramin (Tofranil) ve klomipraminin (Anafranil) anti H1 etkinliği daha zayıftır.¹¹⁴ KIÜ'de kullanımına ilişkin çalışma yoktur.

Seratoninerjikler

Gupta ve arkadaşı¹¹⁵ panik atak sırasında gelişen ve ürtiker hastalığı bulunan dirençli uzun süreli 2 ürtiker hastasından birinde fluoksetin (prozak) diğerinde sertralinin (selektre) etkili olduğunu bildirmiştir. Bu ilaçların antihistamin etkileri zayıf oldukları için başka mekanizmalardan etkili oldukları düşünülmektedir.

Anksiyolitik ve antidepresifler

Benzodiyazepinler etkisini beyin sapındaki retiküler formasyonun inhibitör sinir hücrelerini uyarak, hem limbik hem de kortikal uyarılmayı baskıladığı sanılmaktadır.¹⁰

Hashiro ve Yamatodani KIÜ hastalarında psikotropik ilaçları antihistamin ve anti-alerjenlerle yada tek başına vererek çalışmışlardır.⁶³ Altıncı ayda yapılan değerlendirmede düşük skora sahip psikotropiklerle tedavi edilen grup az farkla daha iyi bir prognoz gösterirken yüksek skorlu grupta oldukça belirgin düzelme saptanmış ve psikotropik ilaçların yerinde ve uzun süreyle kullanıldığında belirgin yarar sağlayacağı ortaya konmuştur.

Güçlü Anti-H1 aktiviteli diğer psikotropikler

Güçlü H1 etkinlik sergileyen antidepresan ajanlardan nefazodon, mianserin, mitrazapin KIÜ hastalarında özel olarak araştırılmamıştır.¹¹⁴ Klorpromazin, klozapin ve olanzapin gibi bazı sedatifler de anti-H1 etkiye sahiptir.⁴⁷

PSİKOTERAPİLER

Ürtikerde psikiyatriste ne zaman ihtiyaç duyulur ve hasta buna nasıl hazırlanır sorusunu yanıtlayabilecek bir literatür çalışması yoktur ancak yazarlar muhtemel bir psikolojik patolojinin ısrarla aranmasını önerirler. Bazı vakalar antialerjik tedaviye ilaveten anksiyolitik tedavi ve psikolojik destek aldığıında bundan yarar görürler.^{47,116} Koblenzere²⁸ tek başına yada bir depresyonla birlikte olan kronik anksiyetede en iyi yanıtın anksiyolitik tedavinin de eklendiği yüz yüze yapılan psikoterapiyle sağlanacağını belirtmiştir.

Susskinde'e¹¹⁰ göre emosyonel faktörlerin kötüleştirdiği alerjik yanıtta psikojen faktörün varlığı aşıkârsa tranklizan bir antihistaminle birlikte sağlanan basit bir psikoterapi çoğu hastaya yarar sağlamaktadır. Sebebi bulunamamış, tedaviye yanıtı az, sosyal yaşamda utangaçlık ve çekingenlik yaratan psişik destek ve tedavilere de yetersiz yanıt veren ürtikerli vakalar psikiyatriste yönlendirilebilir. Bir antihistamin tedaviyle birlikte konsültasyon desteği sağlamak hastalarda genellikle yeterli olmaktadır.²⁸ Ancak, bunun ardındaki gerçek ve gerekçeleri hastaya detaylı şekilde açıklanıp onu hazırlanmak da çok önemlidir. Bu amaçla ürtiker hakkında güncel bilgilerin verilip psiko-sosyo-biyolojik özellikler içeren çok faktörlü bir hastalık olduğu anlatılmalı ve dermatolojik takiplerine devam edilmelidir. Eğer psikiyatriste yönlendirme kabul edilmez ise bunun aşamalı bir şekilde gerçekleştirilebileceği de akılda bulundurulmalıdır.

HİPNOZ-TELKİN-TESELLİ

Nörodermatit, kronik ürtiker ve viral sigiller hipnozun başarıyla kullanıldığı hastalıklardır.⁸ Literatürde ürtikeri de içeren çeşitli deri hastalıklarında hipnoz tedavisi gündeme gelmiştir.^{40,47,117} KİÜ'ün tedavisi amacıyla yapılan bir çalışmada plasebo grubunda telkinin faydası gözlenmiştir.⁶⁷ Hipnoz telkini altında bulunan hastalarda ani aşırı duyarlılık tipi yanıtın baskılanmasını inceleyen çeşitli çalışmalar da bulunmaktadır.¹¹⁸⁻¹²¹

Daniels¹²² 1973 de iş ortamında, şiddetli baş ağrısının eşlik ettiği, stres ve anksiyete ile artan ve antihistamin, doksepin, parasetamol, kortikosteroid gibi tedavilere dirençli bir KİÜ hastasında hipnoz kullanmıştır. Hastaya duyarsızlaşma tekniği olarak derin kas gevşeme egzersizleri yapıp bu esnada anksiyetenin objektif biçimde sifıra yaklaştırılması amacıyla bir hipnotik ışık korkusu uygulanmıştır. 12. haftada ürtikeri tamamen kaybolan hastanın 23 haftalık takibinde remisyonda kaldığı bildirilmiştir.

Hipnozun KİÜ'de kullanıldığına ilişkin basit çift kör yöntemle kontrolsüz yapılan sadece bir araştırma bulunmaktadır.¹²³ 15 hastayı kapsayan bu çalışmada 4 aydan 47 yıla kadar değişen, ortalama 7.8 yıl devam eden ürtiker vakalarında hipnozun etkinliği başlangıç ve kontrollerde saptanan değerlerle karşılaştırılarak çalışılmıştır. Hastalar hipnoz edilebilme bakımından standart bir testten geçirildikten sonra 7'sinin

hipnoz edilebilir 9'unun da edilemez olduğu görülüp 2 gruba ayrılmış; hipnoz edilebilen hasta grubunda sebep faktör sıklıkla stresle ilişki saptanmıştır. Hipnoz her iki grupta da lezyon sayısında azalma olmaksızın kaşıntıda rahatlama sağladığı görülmüş ancak, hipnoz edilebilir grup kontrol dönemlerinde daha az sayıda ama daha semptomatik lezyonlar geliştirmeye başlamıştır. Hipnozdan sonraki 5 ile 14 aylık dönemdeki takip muayenelerinde hastaların 6'sında lezyonlar tamamen kaybolurken 7'sinde ilave düzelmeler gözlenmiştir.

Rudzki ve arkadaşı⁶⁷ hipnoz yapılmayan ürtikerli hastalarda önemli bir plasebo yanıtı gözlemiş, antihistamin yerine plasebo vererek kronik ürtikerde, %94 iyileşme göstermişlerdir. Hipnotik telkinin ürtiker ile ani ve gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonları üzerine etkisine ilişkin eskiden yazılan çok sayıda literatür bilgisi mevcuttur. Obermayer¹²⁴ kinine allerjik bir vakanın kritiğini yapmış; hipnoz altında kinin verildiği telkiniyle hastada ürtiker oluşturulurken, aldığı ilacın kinin olmadığı söylendiğinde ürtiker ortaya çıkmamıştır. Diğer yandan kontrollü bir araştırmada kontrol grubu ve ürtikerli hastalarda histaminle uyarılan plaklarda hipnozun belirgin bir etkisi görülmemiştir.¹²⁵

BİYOFEEEDBACK TEDAVİLERİ

Bu teknikle hastalar mekanizması aydınlatılmamış bir biçimde ve istemli kontrol sağlamak amacıyla özellikle otonom fonksiyona ilişkin görsel ve duyuşal bilgi alıp öğrenirler. Bu tedavi yönteminin etkinliğini araştıran bir çalışma da henüz yayınlanmamıştır.⁴⁷

DAVRANIŞ TEDAVİSİ

Özellikle atopik dermatit gibi kronik kaşıntılı hastalarda kullanışlı bulunan tedavi yöntemlerinden biridir.^{47,126} Psikosomatik biçimde tetiklenen yada alevlenen genç bir iş kadınında özel kendi kendine konuşma ve gevşeme teknikleriyle uygulanan kognitif davranış tedavisiyle ürtiker iyileşmiştir.¹²⁷ Bu yöntemle ilişkin bir tedavi çalışması da henüz yoktur.

GRUP TEDAVİLERİ

Grup tedavileri bir doktorun eşliğı ve düzenlemesinde küçük bir hasta topluluğunun bir araya gelerek problemlerini tartıştığı bir yöntem olarak psoriasis hastalarında denenmiştir.⁴⁷ Sonuçta hastalarda anksiyete depresyon ve davranış bozukluklarının azaldığı görülmüştür.¹²⁸ Genelde hastalar tarafında iyi kabul gören bir yöntemdir ancak KİÜ hastalarında çalışma yapılmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Harth W. Clinical management in psychodermatology. 1st ed. New York: Springer; 2008:117-120.
2. Gupta MA. Stress and Urticaria. In: Neuroimmunology of the Skin Basic Science to Clinical Practice, Eds.Granstein RD, Luger TA, Berlin Heidelberg.Springer-Verlag 2009:209-216.
3. Najib U, Sheikh J. The spectrum of chronic urticaria. Allergy Asthma Proc 2009; 30:1-10.
4. Fromer L. Treatment options for the relief of chronic idiopathic urticaria symptoms. South Med J 2008; 101:186-192.
5. Grattan CEH, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. J Am Acad Dermatol 2002;46:645-665.
6. Czarnetzky B. Urticaria. Springer, Berlin, 1986.
7. Koblenzer C. Psychocutaneous disease. Grune & Stratton,Orlando, 1987.
8. Levenson JL. Psychiatric Issues in Dermatology, Part 2: Alopecia Areata, Urticaria, and Angioedema. Primary Psychiatry. 2008;15:31-34.
9. Kobza Black A, Champion RH. Urticaria. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM Eds. Textbook of dermatology. 6th Ed. Oxford, England: Blackwell Scientific Publications; 1998:2113-2139.
10. Sukan F, Maner F. Kronik Ürtiker Gelişiren Çift: Olgu Sunumu. Psychiatry in Türkiye 2005;7;134-138.
11. Champion RH, Robert SOB, Carpenter RH, Roger JG. Urticaria and angio-oedema: a review of 544 patients. Br J Dermatol 1969;81:588-597.
12. Green GR, Koelsche GA, Kierland RR. Etiology and pathogenesis of chronic urticaria. Ann Allergy 1965;23:30-36.
13. Czubalski K, Rudzki E. Neuropsychic factors in physical urticaria. Dermatologica 1977;154:1-4.
14. Cotterill JA, Millard LG. Psychocutaneous disorders. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM Eds. Textbook of dermatology. 6th Ed. Oxford, England: Blackwell Scientific Publications; 1998:2785-2813.
15. Gauger A, Ring J, Abeck D. Puzzling urticaria. Allergies, pseudo-allergy, bacteria, fungi, parasites? MMW Fortschr Med 2000;142: 41-44.
16. Papadopoulou N, Kalogeromitros D, Staurianean NG, et al. Corticotropin-releasing hormone receptor-1 and histidine decarboxylase expression in chronic urticaria. J Invest Dermatol 2005;125:952-955.
17. Lytinas M, Kempuraj D, Huang M, et al. Acute stress results in skin corticotropin-releasing hormone secretion, mast cell activation and vascular permeability, an effect mimicked by intradermal corticotropin-releasing hormone and inhibited by histamine-1 receptor antagonists. Int Arch Allergy Immunol 2003;130:224-231
18. Dyke SM, Carey BS, Kaminski ER. Effect of stress on basophil function in chronic idiopathic urticaria. Clin Exp Allergy 2008;38:86-92.
19. Morgan III CA, Southwick S, Hazlett G et al. Relationships among plasma dehydroepiandrosterone sulfate and cortisol levels, symptoms of dissociation, and objective performance in humans exposed to acute stress. Arch Gen Psych 2004;61: 819-825.
20. Kasperska-Zajac A, Brzoza Z, Rogala B. Lower serum dehydroepiandrosterone sulphate concentration in chronic idiopathic urticaria: a secondary transient phenomenon? Br J Dermatol 2008;159:743-744.
21. Brzoza Z, Kasperska-Zajac A, Badura-Brzoza K, et al. Decline in dehydroepiandrosterone sulfate observed in chronic urticaria is associated with psychological distress. Psychosom Med 2008;70: 723-728.
22. Mlynek A, Maurer M, Zalewska A. Update on chronic urticaria: focusing on mechanisms. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2008; 8:433-437.
23. Ozseker F, Buyukozturk S, Gelincik A, Depboylu B, Genc S, Giris M et al. Neurotrophins: are they meaningful in chronic spontaneous urticaria? Asian Pac J Allergy Immunol 2008; 26:83-88.
24. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification

- and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006;61:316-320.
- Mihara S, Hide M. Adrenergic urticaria in a patient with cholinergic urticaria. *Br J Dermatol* 2008;158:629-630
25. Hausteiner UF. Adrenergic urticaria and adrenergic pruritus. *Acta Derm Venereol* 1990;70:82-84.
 26. Shelley WB, Shelley ED. Adrenergic urticaria: a new form of stress-induced hives. *Lancet* 1985;2:1031-1033.
 27. Topal IO, Altunay IK, Mercan S. Kronik Ürtikerli Hastalarda Kişilik Bozuklukları, Anksiyete ve Depresyon. *Klinik Psikiyatri* 2004;7:199-209.
 28. Koblenzer CS. Psychosomatic concepts in dermatology. A dermatologist- psychoanalyst's viewpoint. *Arch Dermatol* 1983;119:501-512.
 29. Gupta MA, Gupta AK. Psychodermatology: an update. *J Am Acad Dermatol* 1996;6: 1030-1046.
 30. Wittkower E, Russell B. Emotional factors in skin disease. *A Psychosomatic Medicine Monograph*. Paul B. Hoeber Inc, New York, 1953;pp 133-150.
 31. Whitlock FA. Psychophysiological aspects of skin disease. W B Saunders, London, 1976;pp154-164.
 32. Rook A, Wilkinson DS. Psychocutaneous disorders. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG(eds) *Textbook of Dermatology*, Vol. III, 3rd ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1979;pp 2023-2035.
 33. Medansky RH, Handler RM. Dermatopsychosomatics: classification, physiology and therapeutic approaches. *J Am Acad Dermatol* 1981;5:125-136.
 34. Panconesi E. Psychosomatic dermatology. *Clin Dermatol* 1984;2:94-179.
 35. Panconesi E, Hautmann G. Psychophysiology of stress in dermatology. *Dermatol Clin* 1996;14:399-421.
 36. Steinhardt MJ. Urticaria and angioedema: statistical survey of five hundred cases. *Ann Allergy* 1954;12:659-670.
 37. Rees, L. An aetiological study of chronic urticaria and angioneurotic oedema. *J Psychosom Res* 1957;2, 172-189.
 38. Badoux A, Levy DA. Psychologic symptoms in asthma and chronic urticaria. *Ann Allergy* 1994;72:229-234.
 39. Sheehan-Dare RA, Henderson M, Cotterill JA. Anxiety and depression in patients with chronic urticaria and generalized pruritus. *Br J Dermatol* 1990,123:769-774.
 40. Consoli SG. Psychological factors in chronic urticaria. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130 S1:1S73-1S77.
 41. Gupta M, Gupta A. Idiopathic urticaria and posttraumatic stress disorder (PTSD): An underrecognized association. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:AB41.
 42. Koo JYM, Lee CS. *Psychocutaneous medicine*. New York: Marcel Dekker; 2003.
 43. Stangier U, Gieler U. Hauterkrankungen. In: Senft W, Broda M. *Praxis der Psychotherapie*, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart,S. 2000; 566-581.
 44. Leuschner G, Köstler E, Baunacke A, Roch R, Seebach C Belastungserleben, Entwicklungssituation und Persönlichkeit bei 100 Patienten mit chronischer Urtikaria. *Z Hautkr* 1994;69: 749-753.
 45. Keegan DL. Chronic urticaria: clinical psychophysiological and therapeutic aspects. *Psychosomatics* 1976;17:160-163.
 46. Brosig B, Niemeier V, Kupfer J, Gieler U. Urticaria and the recall of a sexual trauma. *Dermatol Psychosom* 2000; 1: 72-75.
 47. Buffet M. Management of psychologic factors in chronic urticaria. When and how?. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130 S1:1S145-1S159.
 48. Kozel MA, Mekkes JR, Bossuyt PMM, Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:387-391.

49. Graham DT, Wolf S. Pathogenesis of urticaria: experimental study of life situations, emotions and cutaneous vascular reactions. *JAMA* 1950;143:1396-1402.
50. Sukan M, Maner F, Tosun M. Kronik ürtikerin psikiyatrik yönü. *Yeni Symposium* 2005;43:167-172.
51. Juhlin L. Récurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol* 1981;104:369-381.
52. Guillet G, Chanal I. Urticaire chronique. *Real Ther Dermatol* 1998;74: 16-17.
53. Teshima H, Kubo C, Kihara H et al. Psychosomatic aspects of skin diseases from the standpoint of immunology. *Psychother Psychosom* 1982;37:165-175.
54. Michaelsson G. Chronic urticaria. *Acta Derm Venereol* 1969;49:404-416.
55. Griesemer RD, Nadelson T. Emotional aspects of cutaneous disease. In: Fitzpatrick IM, Eisen AZ, Wolff K, et al (eds) *Dermatology in General Medicine*. McGraw- Hill, New York, 1979.
56. Lyketsos GC, Stratigos J, Tawil G, Psaras M, Lyketsos CG. Hostile personality characteristics, dysthymic states and neurotic symptoms in urticaria, psoriasis and alopecia. *Psychother Psychosom* 1985;44:122-131.
57. Fava GA, Perini CI, Santonastaso P, Fornasa CV. Life events and psychological distress in dermatologic disorders: psoriasis, chronic urticaria and fungal infections. *Br J Med Psychol* 1980;53:277-282.
58. Kimyai-Asadi A, Usman A. The role of psychological stress in skin disease. *J Cutan Med Surg* 2001;5:140-145.
59. LongleyAJ, Fiset L, GetzT, Van Arsdell PP, Weinstein P. Fear can mimic latex allergy in patients with dental phobia. *Gen Dent* 1994;42:236-240.
60. Stewart JH, Goodman MM. Earthquake urticaria. *Cutis* 1989;43:340.
61. Pistiner M, Pitlik S, Rosenfeld J. Psychogenic urticaria. *Lancet* 1979;2: 1383.
62. Yang HY, Sun CC, Wu YC, et al. Stress, insomnia and chronic idiopathic urticaria. *J Formos Med Assoc* 2005;104:254-263.
63. Malhotra SK, Mehta V. Role of stressful life events in induction or exacerbation of psoriasis and chronic urticaria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74:594-599.
64. Mehta V, Malhotra SK. Psychiatric Evaluation of Patients with Psoriasis Vulgaris and Chronic Urticaria. *German J Psychiatry* 2007; 10:104-110
65. Özkan M, Oflaz SB, Kocaman N et al. Psychiatric morbidity and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99: 29-33.
66. Merry P. World Cup urticaria. *J Royal Soc Med* 1987;80:779.
67. Rudzki E, Włodzimierz B, Krzysztoł C. The suggestive effect of placebo on the intensity of chronic urticaria. *Acta Allergol* 1970;25:70-73.
68. Chue PWY. Acute angioneurotic edema of the lips and tongue due to emotional stress. *Oral Surg* 41:734-738.
69. Bayramgürler D, Bilen N, Namli S, et al The effects of 17 August Marmara earthquake on patient admittances to our dermatology department. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:249-252.
70. Teshima H, Inoue S, Ago Y, et al Plasminic activity and emotional stress. *Psychother Psychosom* 1974; 23:218-228
71. Juhlin, L.. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *British Journal of Dermatology* 1981; 104, 369-381.
72. *Psychodermatology* Edited by Carl Walker. Walker C, Papadopoulos L. Psychodermatology. Cambridge University Press 2005.
73. Van Moffaert MM. Self-mutilation: diagnosis and practical treatment. *Int J Psychiatry Med* 1990; 20: 373-382.
74. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997;136: 197-201.

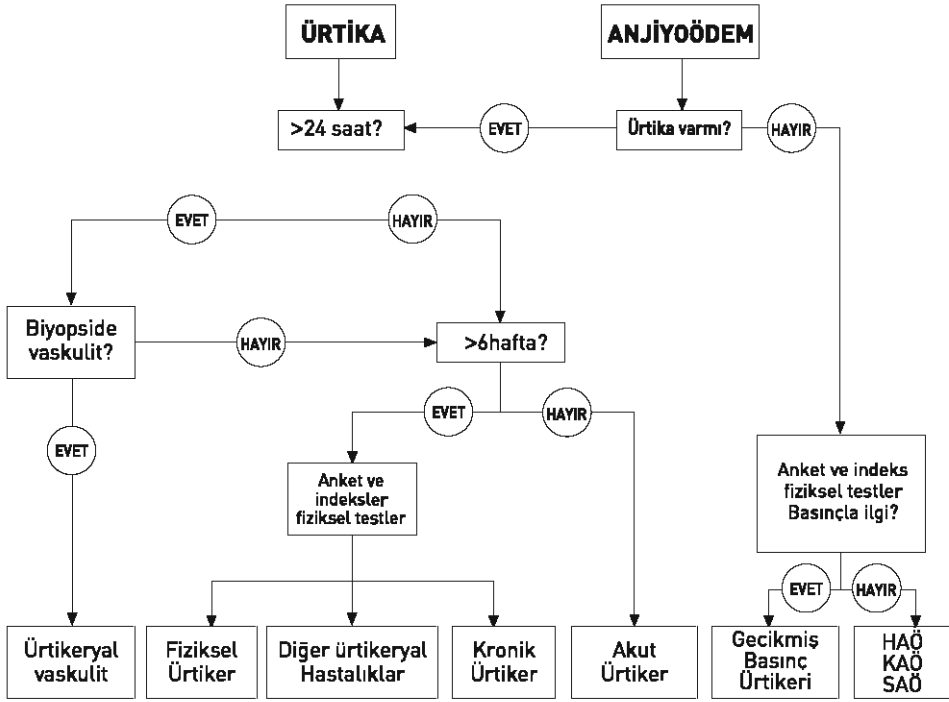
75. Gupta, M.A., Gupta, A.K., Schork, N.J., & Ellis, C.N. Depression modulates pruritus perception: a study of pruritus in psoriasis, atopic dermatitis, and chronic idiopathic urticaria. *Psychosom Med* 1994;56, 36-40.
76. Sperber J, Shaw J, Bruce S. Psychological components and the role of adjunct interventions in chronic idiopathic urticaria. *Psychother Psychosom* 1989;51:135-141.
77. Hashiro M, Okomura M. Anxiety, depression, psychosomatic symptoms and autonomic nervous function in patients with chronic urticaria. *J Dermatol Sci* 1994;8:129-135.
78. Lyketsos GC, Stratigos J, Tawil G, Psaras M, Lyketsos CG. Hostile personality characteristics, dysthymic states and neurotic symptoms in urticaria, psoriasis and alopecia. *Psychother Psychosom* 1985;44:122-131.
79. Gupta MA, Gupta AK, Schork N, Ellis CN. Depression modulates pruritus perception: a study of pruritus in psoriasis, atopic dermatitis and chronic idiopathic urticaria. *Psychosom Med* 1994;56:36-40.
80. Sharma JK, Miller R. Chronic urticaria: review of the literature. *J Cutan Med Surg* 1999;3:221-228.
81. Badoux A, Guinépain MT, Duchanel D. Les facteurs psychosociaux dans les urticaires chroniques. *Rev Fr Allergol* 1991;31:105-109.
82. Green GR, Koelsche GA, Kierland RR. Etiology and pathogenesis of chronic urticaria. *Ann Allergy* 1965;23:30-36.
83. Hashiro M, Yamatodani Y. A combination therapy of psychotropic drugs and antihistamines or antiallergics in patients with chronic urticaria. *J Dermatol Sci* 1996;11:209-213.
84. Hein UR, Henz BM, Haustein UF, Seikowski K, Aberer W, Lautenschlager S, Klapp BF. Correlation between chronic urticaria and depression/somatization disorder. *Hautarzt* 1996;47:20-23.
85. Pasaoglu G, Bavbek S, Tugcu H, Abadoglu O, Misirligil Z. Psychological status of patients with chronic urticaria. *J Dermatol* 2006; 33:765-771.
86. Uguz F, Engin B, Yilmaz E. Axis I and Axis II diagnoses in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Psychosom Res* 2008;64: 225-229.
87. Uguz F, Engin B, Yilmaz E. Quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria: the impact of Axis I and Axis II psychiatric disorders. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30:453-457.
88. Engin B ve ark. The levels of depression, anxiety and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:36-40.
89. Guillet G, Garcia C, Guillet MH. Urticaire et psychisme: du constat clinique aux neuropeptides. *Rev Fr Allergol* 1998;38:401-404.
90. Shoemaker RJ. A search for the affective determinants of chronic urticaria. *Psychosomatics* 1963;4:125-132
91. Wittkower EO. Studies of the personality of patients suffering from urticaria. *Psychosom Med* 1953;15: 116-126.
92. Shipman WG, Shoemaker RJ, Levine MI, et al. The problem of psychosomatic specificity in chronic urticaria: a case report. *J Clin Psychol* 1959;15:133-136.
93. Conrad R, Gieser F, Haidl G, et. Relationship between anger and pruritus perception in patients with chronic idiopathic urticaria and psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:1062-1069
94. Maniagi G, Epifanio MS, Marino MA et al. The presence of alexithymia investigated by the TAS-20 in chronic urticaria patients: a preliminary report. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2006;38:15-19.
95. Calikusu C, Yucel B, Polat A et al. Expression of anger and alexithymia in patients with psychogenic excoriation: a preliminary report. *Int J Psychiatry Med* 2002;32:345-352.
96. Haustein UF. Adrenergic urticaria and adrenergic pruritus. *Arch Derm Venereol (Stockh)* 1990;70:82-84
97. Gupta MA, Gupta AK. Severe recurrent urticaria associated with panic disorder: a syndrome responsive

- to selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants? *Cutis* 1995;56:53-54.
98. Wallengren J, Isaksson A. Urticarial dermographism: clinical features and response to psychosocial stress. *Acta Derm Venereol* 2007;87:493-498.
 99. Basra MKA, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol* 2008;159:997-1035.
 100. Staubach P, Eckhardt-Henn A, Dechene M, Vonend A, Metz M, Magerl M et al. Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity. *Br J Dermatol* 2006; 154:294-298.
 101. Sukan M, Maner F. The problems in sexual functions of vitiligo and chronic urticaria patients. *J Sex Marital Ther* 2007;33:55-64.
 102. Poon E, Seed PT, Greaves MW, Kobza-Black A. The extent and nature of disability in different urticarial conditions. *Br J Dermatol* 1999;140:667-671.
 103. Sukan M, Maner F. Vitiligo ve kronik ürtiker hastalarında yaşam kalitesi. *Anatolian Journal of Psychiatry* 2006; 7:76-81.
 104. Sukan F, Maner F. Vitiligo ve Kronik Ürtiker Hastalarında Kendilik Saygısı. *Türkiye'de Psikiyatri* 2006;8:93-97.
 105. Lennox RD, Leahy MJ. Validation of the Dermatology Life Quality Index as an outcome measure for urticaria-related quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93, 142-146.
 106. Acöz E, Gökdemir G, Köşlü A. Dermatolojide yaşam kalitesi. *TURKDERM* 2003; 37: 16-23.
 107. Grob JJ, Gaudy-Marqueste C. Urticaria and quality of life. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;30:47-51.
 108. Hein UR, Henz BM, Hausteiner UF, Seikowski K, Aberer W, Lautenschlager S et al. Corrélation between chronic urticaria and dépression/ somatization disorder. *Hautarzt* 1996;47:20-23.
 109. Consensus Conference Management of chronic urticaria Wednesday 8 January 2003 Institut Pasteur Paris, France Recommendations. *Eur J Dermatol* 2003;13:385-392.
 110. Susskind W. Psychosomatic aspects of skin disease. *The practitioner* 1972;208:298-306.
 111. Koo JYM, Pham CT. Psychodermatology: Practical Guidelines on pharmacotherapy. *Arch Dermatol* 1992;128:381-388.
 112. Bone HG. Psychische Faktoren bei chronischer Urtikaria. Eine Literatureübersicht und Untersuchung an 53 ambulanten Patienten. Dissertation, Universität Münster, 1992.
 113. Augustin M, Zschocke I, Koch A, Schopf E, Czech W. Psychological status and motivation for psychosocial intervention in patients with allergic disorders. *Hautarzt* 1999;50:422-427.
 114. Gupta MA, Gupta AK. The use of antidepressant drugs in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;128:512-518.
 115. Gupta MA, Gupta AK. Chronic idiopathic urticaria associated with panic disorder: a syndrome responsive to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants? *Cutis* 1995;56:53-54.
 116. Hashiro M. Psychosomatic treatment of a case of chronic urticaria. *J Dermatol* 1995;22:686-9.
 117. Shenefelt PD. Hypnosis in dermatology. *Arch Dermatol* 2000;136: 393-399.
 118. Black S. Inhibition of immediate-type hypersensitivity response by direct suggestion under hypnosis. *BMJ* 1963;1:925-929.
 119. Laidlaw TM, Richardson DH, Booth RJ, Large RG. Immediate-type hypersensitivity reactions and hypnosis: problems in methodology. *J Psychosom Res* 1994;38:569-580.
 120. Laidlaw TM, Booth RJ, Large RG. Reduction in skin reactions to histamine after a hypnotic procedure. *Psychosom Med* 1996;58:242-248.
 121. Guillet G, Favennec F, Ciavaldini P. Effets de l'hypnose-relaxation sur le test à l'histamine: des perspectives en thérapeutique ? *Rev Fr Allergol* 1999;39:561-563.
 122. Daniels LK. Treatment of urticaria and severe headache by behavior therapy. *Psychosomatica*

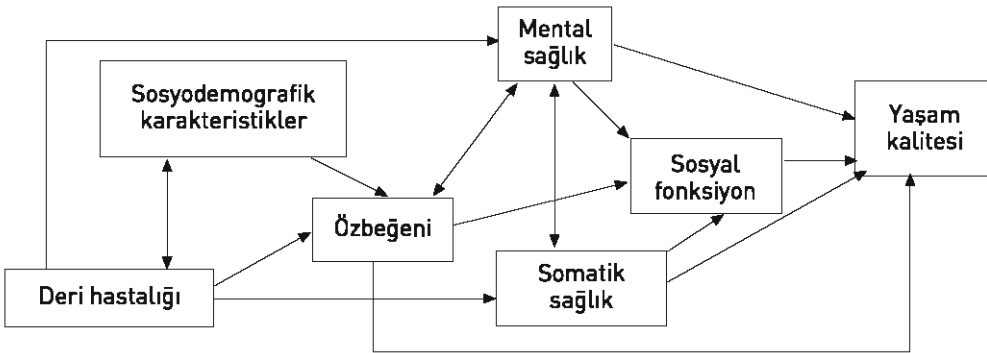
- 1973;15:347-351.
123. Shertzer CL, Lookingbill DP. Effects of relaxation therapy and hypnotizability in chronic urticaria. Arch Dermatol 1987;123:913-916.
124. Obermayer ME. Psychocutaneous Medicine. Charles C Thomas Publishers, Springfield, IL, 1955:pp 266-278.
125. Levine MI, Geer JH, Kost PF. Hypnotic suggestion and the histamine wheal. J Allergy. 1966;37:246-250.
126. Melin L, Frederiksen T, Noren P et al. Behavioural treatment of scratching in patients with atopic dermatitis. Br J Dermatol 1986;115:467-474.
127. Shenefelt PD. Biofeedback, cognitive-behavioral methods, and hypnosis in dermatology: is it all in your mind? Dermatol Ther 2003; 16:114-122.
128. Schulte MB, Cormane RH, van Dijk E et al. Group therapy of psoriasis. J Am Acad Dermatol 1985;12:61-66.

Tablo 1: Bone'ye göre Emosyonel Ürtikerin Tanı kriterleri

- Yüksek anksiyete
- Moral bozukluğu
- Kendine güven kapasitesinde azalma
- Ailelerin stresli çocuk yetiştirme davranışı
- Hasta üzerinde belirgin stres yükü
- Psikosomatik reaksiyonlara eğilim
- Başlıca akşam ve gece vakti gelişen ürtikalar
- Hastaların emosyon ile ürtikerin ortaya çıktığına olan inancı
- Emosyonel yetersizliğinin ek bir ilişkisi.



Şekil 1: Ürtiker tanısında izlenebilecek bir algoritma. HAÖ= Hereditör anjiyoödem, KAÖ= Kazanılmış anjiyoödem SAÖ= Spontan anjiyoödem [24].



Şekil 2: Deri hastalıkları ve psikolojik etkileşim

ALOPESİA AREATA VE PSİKİYATRİ

Ülker GÜL

Alopesia areata her yaşta görülebilen, her 2 cinsi eşit olarak tutan, ani olarak ortaya çıkan, yama tarzında saç ve/veya kıl kaybıdır.¹ Son yıllarda "T lenfositlerin kıl foliküllerine yönelmesi sonucunda ortaya çıkan organa özgü otoimmün bir hastalık" olarak tanımlansa da "otoantijen" ve "tetikleyen mekanizma" bilinmemektedir.²

Alopesia areata etyopatogenezinde genetik yatkınlık, infeksiyöz ajanlar, immünojenik faktörler [otoimmünite?], "psikolojik faktörler" ve "nöropeptitler" suçlanmaktadır.^{1,3} DSM-IV-TR Klasifikasyonuna göre "psikokutanöz hastalıklar" ana başlığı altında bulunan "psikolojik faktörlerin etkilediği dermatolojik durumlar" alt başlığında atopik dermatit ve psoriasisın ardında yer almaktadır.³

Saç foliküllerinin uzun yıllardır stres yanıtında önemli bir "periferik hedef organ" olduğuna inanılmaktadır.^{4,5} Son yıllarda stres mediyatörlerinin kaynağı olarak da tanımlanmaktadır.^{6,7} Paus ve arkadaşları, doktorlarca "beyin-deri iletişiminin" göz ardı edildiğini vurgulamaktadırlar.⁸ Yapılan çalışmalar sonucunda akut ve kronik stres yanıtı oluşumunda 'sistemik yanıtta rol oynayan HPA aksına benzer deride de bir yapı'nın rol oynadığına inanılmaktadır. Bu yapı "beyin-kıl folikülü aksı" veya "lokal HPA aksı" olarak isimlendirilmektedir.^{7,9} (Şekil 1).

Alopesia areatalı olguların lezyonlarında ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda stres sonrasında bu lokal HPA aksına ait birçok bulgu gözlenmiştir.^{3,7-16}

- Kortikotropin salgılayıcı hormonun (KSH) keratinositler ve dermal sinir uçlarında ekspresyonu,
- Fibroblastlar, mast hücreleri ve immün hücrelerde KSH reseptör 1 ekspresyonu,

- KSH'un pitüiter gland dışında deride de proopiymelanokortin gen transkripsiyonunu indüklemesi,
- Proopiymelanokortin peptidlerin (ACTH, alfa- MSH, beta- endorfin), keratinositler, melanositler ve langerhans hücrelerinde tesbit edilmesi.

KSH'nun, saç folikülleri etrafında 2 beta CRH reseptörlerini aktive ettiğine ve bunun da şiddetli lokal inflamasyona neden olduğuna inanılmaktadır. Bu lokal inflamasyonda derinin yapısal bileşenlerini de oluşturan birçok hücre rol oynar: Keratinositler, melanositler, fibroblastlar, mast hücreleri, immün hücreler, endotel hücreleri, sinir fibrilleri gibi. Bu hücrelerin salgıladıkları sitokin, nörohormon ve nöropeptidler 'moleküler sinyal ağı'nı oluşturur. Moleküler sinyal ağı çevresel uyarılar ile aktive olur ve 'strese karşı deri yanıtını' oluşturur. Moleküler sinyal ağında mast hücreleri ve deriyi innerve eden sinirler önemli rol oynar. Mast hücreleri bu ağda 'stresin tetiklediği perifoliküler nörojenik inflamasyonun santral elektrik dağıtıcısı' olarak kabul edilmektedir.^{7,9,14} Deriyi innerve eden sinir lifleri tarafından salgılanan nöropeptitlerden Substans P (SP), kalsitonin gen ilişkili peptid ve vazoaaktif intestinal peptid: otoimmün hastalıkla sonuçlanan öncü etkiyi sağlar. Nöropeptidler keratinosit, melanosit, Langerhans hücreleri, mast hücreleri, endotel hücreleri ve immün hücreleri doğrudan etkilerler. Derideki TH-1 sitokin düzeyleri ile HPA hormon düzeyleri arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir.⁷⁻²⁰

Nöropeptidler içinde en önemlisi Substans P'dir. Yapılan çalışmalarda Substans P'nin, alopesia areatanın erken safhasında nöronlarda arttığı ve geç lezyonlarda azaldığı gözlenmiştir. Substans P uygulanması ile, CD8+ T hücrelerinin aktive olduğuna ve takiben de katagen foliküller oluştuğuna ait kanıtlar vardır.^{3,7,16-20} Arck ve arkadaşları stres sonucunda prematür katagen gelişiminin indüklendiğini, intrafoliküler apoptoz geliştiğini, kıl büyümesinin inhibe olduğunu ve perifoliküler inflamasyonun tetiklendiğini göstermişlerdir. Yazarlar bu etkilerin farelerde Substans P injeksiyonu ile oluşturulabileceğini ve Substans P antagonistleri ile yok olabileceğini bildirmektedirler.¹¹

Sonuç olarak alopesia areatada tekrarlayan psikolojik strese defektif adaptasyon olduğuna inanılmaktadır. Artmış aktif santral ve periferik HPA aktiviteleri ve HPA-hipotalamik-pitüiter-gonadal-endokrin akslarda defektif etkilenmelerin sonucunda alopesia areata ortaya çıkmaktadır.⁷

Klinik çalışmalar ışığında alopesia areata ve psikiyatri ilişkisi aşağıdaki ana başlıklar altında incelenecektir:

- Alopesia areata ve stres

- Alopesia areata ve aleksitimi
- Alopesia areata ve psikiyatrik hastalık birlikteliği
- Alopesia areata ve yaşam kalitesi
- Tedavi yönünden değerlendirme

Alopesia areata ve stres

Alopesia areata ve stres ilişkisi 1960 yılından bu yana klinisyenlerin ilgisini çeken bir konu olarak görülmektedir.¹⁶ Ancak, 'alopesia areata ve stres' anahtar kelimeleri birlikte PubMed'de sorgulandığında sadece 68 yayın bulunmuştur. Bu yayınların yalnızca yarısından azında stres ve alopesia areata ilişkisine değinilmektedir. Yayınlar incelendiğinde kontrollü çalışmanın çok az olduğu, ve bazı çalışmaların sadece hasta beyanı alınarak yapıldığı gözlenmiştir. Ayrıca stres ölçüm parametrelerinin standart olmadığı da dikkati çekmiştir. Çocuk olgular ile yapılan çalışmalar da oldukça azdır.

Benzer ve paylaşılan emosyonel stres durumunda karı ve kocada aynı anda alopesia areata gözlenmesi (alopeci a deux) dikkatleri stresin alopesia areata üzerinde etkili olduğunu konusuna çekmiştir.²¹ Ancak, alopesia areata ve stres ilişkisini inceleyen yayınlar incelendiğinde birbiri ile çelişen bulgulara rastlanılmıştır. Bazılarında stresin etkin olduğu, bazılarında ise etkili olmadığı belirtilmektedir. Literatüre göre alopesia areatada stresin etkinliği %9.5 ile 75 arasında değişmektedir.²²⁻⁴²

Perini ve arkadaşları alopesia areatalı olgularda lezyon öncesinde kontrol grubuna göre son 6 ay içinde daha fazla stresle karşılaştıklarını gözlemişlerdir.⁴³ Başka bir çalışmada da şiddetli alopesia areatalı olgularda, olguların %80'inin hastalık başladığı zaman psikolojik stres yaşamış olduğunu ve alopesia areatalı olgularda psikiyatrik ölçümlerin, psikiyatrik stres derecesinin ve stres reaktivitesinin kontrol grubundan yüksek olduğunu bildirilmiştir.³ Buna karşın bazı çalışmalarda da emosyonel stresin derecesi ile alopesia areata süresi, yaygınlığı, başlangıç yaşı ve aile öyküsü arasında bir ilişki gösterilememiştir.^{22,25,30,37,44,45}

Tedavi öncesi ve sonrasını değerlendiren Köse ve arkadaşlarının çalışmalarında; tedavi öncesi ve sonrasında uygulanan Beck depresyon ve umutsuzluk ölçeği, durumluk-süreklilik kaygı envanteri, kısa semptom envanteri ve Toronto aleksitimi skalası arasında fark olmadığı gözlenmiştir.⁴⁶

Çocukluk çağında alopesia areata ve stres ilişkisini inceleyen 2 çalışma bulunmaktadır:¹⁵⁷ çocuk hastanın retrospektif ve sadece anamneze göre yapılan değerlendirmelerinde, hastalığın başlangıcından 3 ay öncesine kadar stresli yaşam, hastalık gibi faktörlerin varlığı sadece olguların % 9.5'inde gözlenmiştir.²⁵ Diğer

çalışmada ise alopesia areata öncesinde kontrol grubuna göre negatif olaylarda artış bulunmazken, pozitif hayat olaylarında eksiklik olduğu bildirilmiştir.⁴⁷

Alopesia areata ve aleksitimi

Son yıllarda alopesia areatalı olguların aleksitimik olduğuna dair yayınlar dikkati çekmektedir.^{39,44,48-50} Aleksitimi, kişinin kendi ve diğer insanların duygularını fark etme, tanıma, ayırt etme ve ifade etme güçlüğü olarak tanımlanır. Aleksitimi stresle başa çıkmayı güçleştirerek stresle tetiklenen immünolojik mekanizmalar aracılığı ile alopesia areatayı ortaya çıkarabilir.⁴⁸ Picardi ve arkadaşları alopesia areatalı olguların aleksitimik özelliklerinin fazla, sosyal desteklerinin yetersiz ve yakın ilişkilerinin az olduğunu bildirmişlerdir.³⁹ Pancoresi ve Harutmman tedaviye yanıt vermeyen alopesia areatalı olguların çoğunun aleksitimik olduğunu gözlemlemişlerdir.⁴⁹

Alopesia areata ve psikiyatrik hastalık birlikteliği

Alopesia areatalı olgularda psikiyatrik hastalık ilişkisi stresde olduğu gibi tartışmalıdır. Yayınlarda birliktelik oranı %5 ile 93 arasında bildirilmektedir. Birliktelik bildirilen psikiyatrik hastalıklar anksiyete (%39), depresyon (%36-65), nörotik bozukluklar, fobiler ve şizofrenidir. Buna karşın bazı çalışmacılar da alopesia areatalı olgularda anksiyete, depresyon gibi psikiyatrik hastalıkları yüksek bulmamışlardır.⁵⁰⁻

Alopesia areata ve yaşam kalitesi

Alopesia areatanın hastalarda yaşam kalitesini nasıl etkilediği araştırıldığında literatürde, 'yaşam kalite indeksi' ya da 'dermatoloji yaşam kalite indeksi' ile yapılmış bir çalışmaya rastlanılmadı. Benzer olarak 2008'de yayınlanan Cochrane Databazının sistematik derlemesinde bütün alopesia areata ile ilgili yayınların incelenmesinde, hastaların saç büyümesi ve hayat kalitelerini kendi kendilerine değerlendirdikleri herhangi bir çalışmaya rastlanılmadığı da belirtilmektedir.⁵⁶ Ancak standart indeksler kullanılmadan yapılan bazı yayınlarda, alopesia areatadan en çok çocuklar ve kadınların etkilendiği ve; hastalıklarından dolayı utanç, saklama , saklanma vb gibi duygular taşıdıkları belirtilmektedir.

Alopesia areata ve tedavi

Tedavi açısından değerlendirdiğimizde alopesia areata tedavisi içinde psikiyatrik yaklaşım alt sıralarda yer almaktadır. Literatürde 'basamaklı psikiyatrik yaklaşım' önerilmektedir:³

- Psikosomatik primer bakım
- Hastalık uyumunu artırmak

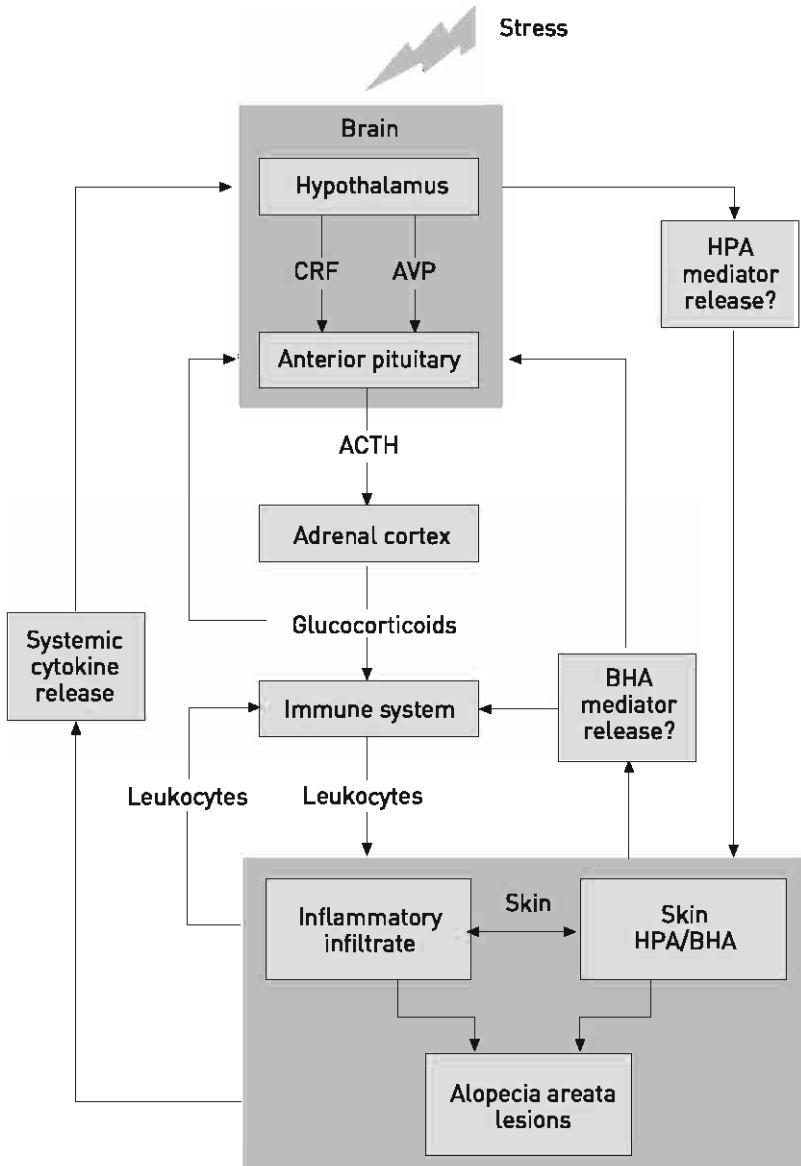
- Gevşeme tedavisi
- Psikoeğitim
- Psikoterapi
- Psikofarmasötikler

Alopesia areatalı olgularda psikoterapinin etkili olduğunu belirten yayınlar incelendiğinde, bunların az sayıda olguya uygulandıkları ve yayın sayısı olarak da yine sayısının az olduğu görülmektedir. Bu yayınlarda psikoterapi ile saçların 6-7 ayda çıktığı bildirilmektedir. Bildirilen bu süre spontan iyileşmeye eşdeğer olduğu için, yorumcular psikoterapinin saç büyümesi üzerine etkisinin olmadığını belirtmektedir.³ Psikofarmasötik tedavi açısından değerlendirildiğinde, literatürde sadece bir tane çift kör kontrollü çalışmaya rastlanmıştır: Bu çalışmada imipramine tedavisinin alopesia areatanın iyileşmesinde etkili olduğu tespit edilmiştir.⁵⁷

Yayınlarda belirtilen etyopatogenetik mekanizmalar göz önüne alındığında geleceğin tedavileri arasında aşağıdaki 2 ajan yer alabilir: Bunlardan en önemlisi farelerde etkili bulunan Substans P reseptör antagonistleri, diğeri ise alopesia areatada ana inflamatuvar hücre olan mast hücrelerinin degranülasyonunu inhibe eden ilaçlar.

Sonuç olarak alopesia areata ve psikiyatri ilintisi, bazı klinik ve histopatolojik veriler bulunsa da sırrını korumaktadır. Ancak hastaların bu açıdan dikkatle değerlendirilmelerinin çok önem taşıdığı unutulmamalıdır: Alopesinin oluşumundan önce herhangi bir psikiyatrik hastalık veya herhangi bir stres faktörü varsa, lezyon yaygınsa, tedaviye yanıtı yok veya zayıfsa ve, tek plağı bile olsa hasta çok endişeli ise psikiyatri konsültasyonu mutlaka istenmelidir.

Sekil 1. Beyin-kıl folikülü aksı (7)



KAYNAKLAR

1. Oğuz O. Alopesi areata. Ed. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur V. Dermatoloji. 3. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2008: 1318-1324.
2. Randall VA. Is alopecia areata an autoimmune disease? *Lancet* 2001; 358: 1922-1924.
3. Arnold LM. Psychocutaneous disorders. In: Sandock BJ, Sandock VA. Kaplan and Sadoc's Comprehensive textbook of psychiatry. Eighth ed. Lipincott Williams and Wilkinson. 2005; 2164-2173.
4. Hadshiew IM, Foitzik K, Arck PC, Paus R: Burden of hair loss: stress and the underestimated psychosocial impact of telogen effluvium and androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol* 2004;123: 455-457.
5. Botchkarev VA: Stress and the hair follicle: exploring the connections. *Am J Pathol* 2003; 162: 709-712.
6. Paus R, Nickoloff BJ, Ito T. A 'hairy' privilege. *Trends Immunol* 2005; 26:32-40.
7. Zhang X, Yu M, Yu W, Weinberg J, Shapiro J, McElwee KJ. Development of alopecia areata is associated with higher central and peripheral hypothalamic-pituitary-adrenal tone in the skin graft induced C3H/HeJ mouse model. *J Invest Dermatol* 2009 ;129:1527-1538.
8. Paus R, Theoharides TC, Arck PC. Neuroimmunoendocrine circuitry of the 'brain-skin connection'. *Trends Immunol* 2006;27:32-39.
9. Arck PC, Handjiski B, Hagen E, Joachim R, Klapp BF, Paus R: Indications for a 'brain-hair follicle axis (BHA)': inhibition of keratinocyte proliferation and up-regulation of keratinocyte apoptosis in telogen hair follicles by stress and substance P. *FASEB J* 2001; 15: 2536-2538.
10. Paus R, Arck P. Neuroendocrine perspectives in alopecia areata: does stress play a role? *J Invest Dermatol* 2009;129:1324-1326.
11. Arck PC, Handjiski B, Peters EM, Peter AS, Hagen E, Fischer A, Klapp BF, Paus R. Stress inhibits hair growth in mice by induction of premature catagen development and deleterious perifollicular inflammatory events via neuropeptide substance P-dependent pathways. *Am J Pathol* 2003;162:803-814.
12. Gilhar A, Paus R, Kalish RS. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata. *J Clin Invest* 2007;117:2019-2027.
13. Katsarou-Katsari A, Singh LK, Theoharides TC. Alopecia areata and affected skin CRH receptor upregulation induced by acute emotional stress. *Dermatology* 2001;203:157-161.
14. Kim HS, Cho DH, Kim HJ, Lee JY, Cho BK, Park HJ. Immunoreactivity of corticotropin-releasing hormone, adrenocorticotrophic hormone and alpha- melanocyte- stimulating hormone in alopecia areata. *Exp Dermatol* 2006;15:515-522.
15. Sun J, Silva KA, McElwee KJ, King LE Jr, Sundberg JP. The C3H/HeJ mouse and DEBR rat models for alopecia areata: review of preclinical drug screening approaches and results. *Exp Dermatol* 2008;17:793-805.
16. Arck P, Paus R. From the brain-skin connection: the neuroendocrine-immune misalliance of stress and itch. *Neuroimmunomodulation*. 2006;13:347-356.
17. Kalish RS. Clues from alopecia areata on the role of neuropeptides in the initiation of autoimmunity *J Invest Dermatol* 2007; 127: 1289-1291.
18. Reinhold M. Relationship of stress to the development of symptoms in alopecia areata and chronic urticaria. *Br Med J* 1960; 1: 846-849.
19. Sandor BA. Alopecia areata: An apparent relationship to psychic factors. *Am J Psychiatry*. 1964;121:184-185.
20. Peters EM, Liotiri S, Bodó E, Hagen E, Bíró T, Arck PC, Paus R. Probing the effects of stress mediators on the human hair follicle: substance P holds central position. *Am J Pathol* 2007;171:1872-1886.
21. Swift S. Folie a deux? Simultaneous alopecia areata in husband and wife. *Arch Dermatol* 1961; 84:

- 932-934.
22. Muller SA, Winkelmann RK. Alopecia areata. An evaluation of 736 patients. *Arch Dermatol* 1963; 88: 106-113.
 23. Griesemer R D. Emotionally triggered disease in a dermatologic practice. *Psychiatr Ann* 1978; 8: 407-412.
 24. Misery L, Rousset H. [Is alopecia areata a psychosomatic disease?]. *Rev Med Interne* 2001;22:274-279.
 25. Kakourou T, Karachristou K, Chrousos G. A case series of alopecia areata in children: impact of personal and family history of stress and autoimmunity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:356-359.
 26. Tan E, Tay YK, Goh CL, Clin Giam Y. The pattern and profile of alopecia areata in Singapore-a study of 219 Asians. *Int J Dermatol* 2002; 41: 748-753
 27. Gupta MA, Gupta AK. Psychodermatology: an update. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 1030-1046.
 28. Manolache L, Oprea C, Benea V. Stres and anxiety involved in alopecia areata. *Dermatol Psychosom* 2003; 4: 112-113.
 29. Brajac I, Tkalcic M, Dragojevic DM, Gruber F. Roles of stress, stress perception and trait-anxiety in the onset and course of alopecia areata. *J Dermatol* 2003; 30:871-878.
 30. Manolache L, Benea V, Oprea C et al. Psychosomatic aspects in alopecia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16 (Supl 1):299
 31. Peters EM, Arck PC, Paus R. Hair growth inhibition by psychoemotional stress: a mouse model for neural mechanisms in hair growth control. *Exp Dermatol* 2006;15:1-13.
 32. Veller Fornasa C, Cipriani R, Peserico A, Rabito C. Stressful events and alopecia areata. *G Ital Dermatol Venereol* 1982;117:211-212.
 33. van der Steen P, Boezeman J, Duller P, Happle R. Can alopecia areata be triggered by emotional stress? An uncontrolled evaluation of 178 patients with extensive hair loss. *Acta Derm Venereol* 1992; 72:279-280.
 34. Willemsen R, Vanderlinden J, Roseeuw D, Haentjens P. Increased history of childhood and lifetime traumatic events among adults with alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:388-393.
 35. Terashima Y, Ichikawa T, Suzuki T, Koizumi J. An adult case of psychogenic alopecia universalis. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1989; 43:585-589.
 36. Tucker P. Bald is beautiful?: the psychosocial impact of alopecia areata. *J Health Psychol* 2009;14:142-151.
 37. Gupta MA, Gupta AK, Watteel GN. Stress and alopecia areata: a psychodermatologic study. *Acta Derm Venereol* 1997;77:296-298.
 38. Brajac I, Tkalcic M, Dragojevi DM, Gruber F. Roles of stress, stress perception and trait-anxiety in the onset and course of alopecia areata. *J Dermatol* 2003;30:871-878.
 39. Picardi A, Pasquini P, Cattaruzza MS, Gaetano P, Baliva G, Melchi CF, Papi M, Camaioni D, Tiago A, Gobello T, Biondi M. Psychosomatic factors in first-onset alopecia areata. *Psychosomatics* 2003; 44:374-381.
 40. Manolache L, Benea V. Stress in patients with alopecia areata and vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:921-928.
 41. Dutray S, Schollhammer M, Pillette-Delarue M, Le Ru Y, Dupré-Goetghebeur D, Le Borgne A, Lebreton G, Le Gallic G, Mignard M, Misery L. Alopecia areata onset and stressful life events: a pilot study. *Ann Dermatol Venereol* 2007;134:481-482.
 42. Manolache L, Petrescu-Seceleanu D, Benea V. Alopecia areata and relationship with stressful events in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:107-109.
 43. Perini GI, Fornasa CV, Cipriani R et al: Life events and alopecia areata. *Psychother Psychosom* 1984;

- 41: 48-52.
44. Cordan Yazıcı A, Başterzi A, Tot Acar S et al. Alopecia areata and alexithymia. *Turk Psikiyatri Derg.* 2006;17: 101-106.
 45. Güleç AT, Tanriverdi N, Dürü C et al. The role of psychological factors in alopecia areata and the impact of the disease on the quality of life. *Int J Dermatol* 2004;43:352-356.
 46. Köse O, Sayar K, Ebrinç S. Psychometric assesment of alopecia areata patients before and after dermatological treatment. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2000; 10: 21-25.
 47. Lickopoulou M, Alifieraki T, Katideniou A et al. Children with alopecia areata psychiatric symptomatology and life events. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:678-684.
 48. Guilbaud O, Corcos M, Hjalmarsson L et al. Is there a psychoneuroimmunological pathway between alexitymia and immunity? Immune and phsiological correlates of alexithymia. *Biomed Pharmacother* 2003; 57: 292-295
 49. Panconesi E, Hautmann G. Psychophysiology of stress in dermatology. *Psychodermatology* 1996; 14: 399- 421.
 50. Poot F. Psychological consequences of chronic hair diswases. 2004; 25: A286-288.
 51. Ghanizadeh A. Comorbidity of psychiatric disorders in children and adolescents with alopecia areata in a child and adolescent psychiatry clinical sample. *Int J Dermatol* 2008;47:1118-1120.
 52. García-Hernández MJ, Ruiz-Doblado S, Rodriguez-Pichardo A, Camacho F. Alopecia areata, stress and psychiatric disorders: a review. *J Dermatol* 1999;26:625-632.
 53. Ruiz-Doblado S, Carrizosa A, García-Hernández MJ. Alopecia areata: psychiatric comorbidity and adjustment to illness. *Int J Dermatol* 2003;42:434-437.
 54. Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol* 1998;139:846-850.
 55. Colón EA, Popkin MK, Callies AL, Dessert NJ, Hordinsky MK. Lifetime prevalence of psychiatric disorders in patients with alopecia areata. *Compr Psychiatry* 1991;32:245-251.
 56. Delamere FM, Sladden MM, Dobbins HM et al. Interventions for alopecia areata. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;16: CD004413.
 57. Perini G, Zara M, Cipriani R, Carraro C, Preti A, Gava F, Coghi P, Peserico A. Imipramine in alopecia areata. A double-blind, placebo-controlled study. *Psychother Psychosom* 1994;61:195-198.

TEDAVİDE ZORLUKLAR REKÜRREN AFTÖZ STOMATİT VE GÜNCEL TEDAVİSİ

Necmettin AKDENİZ

Ağız mukozası hastalıklarının en sık rastlanılan şekli olan Rekürren Aftöz Stomatit (RAS) tekrarlayan akut ağrılı ülserler ile karakterize bir klinik durumdur. Kendiliğinden iyileşme özelliği olan tek veya çok sayıda yüzeysel ve yuvarlak ülserler esas olarak keratinsiz mukozayı içeren inflamasyon şeklinde tanımlanabilir. Yılda 2-4 kez tekrarlayan oral aftöz ülserler basit aft, yılda 4'ten fazla tekrarlayan oral aftöz ülserler ise RAS olarak tanımlanır. Türkiye'de poliklinik hastalarının %1,2'sini oluşturmaktadır. Farklı toplumlarda sıklığı %2 ile %66 arasında değişiklik göstermekle birlikte ortalama %20-25 sıklığında olduğu tahmin edilmektedir. Olguların %80'inde 30 yaşından önce başlar. Genellikle çocukluk veya adölesan dönemde başlar ve ömür boyu devam edebilir. İleri yaşlarda aftların sıklığı ve süresi azalır. Kadınlarda erkeklere göre daha sık rastlanmaktadır. Sosyoekonomik seviyesi yüksek kesimlerde RAS, daha fazla görülmektedir. Şiddetli ağrı ve sızı nedeniyle konuşma, yeme ve yutma gibi ağız fonksiyonlarına engel olabilmekte ve bu nedenle yaşam kalitesini kötü etkilemektedir. Sık tekrarlar ve ağrı nedeniyle birçok insan için önemli bir problem teşkil etmektedir.

Hastalığın etiyojisi kesin olmamakla birlikte birçok etken üzerinde durulmaktadır [Tablo 1];

1. Heredite; RAS'lı hastaların %40'nda aile anamnezi saptanmıştır. Anne ve babanın her ikisinde RAS varsa çocuklarda olma ihtimali %80-90'lardadır. RAS'ın görülme insidansının tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine göre daha fazla olduğu bildirilmiştir. RAS'lı hastaların yalnızca %20'sinde aile anamnezi negatiftir. Bu durum hastalarda kalıtımın etkili olduğunu göstermektedir. Fakat genetik geçişte belli bir gen mutasyonu veya belli bir kalıtım şeklinde olmaktan ziyade poligenik bir kalıtımın etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda hastalık farklı toplumlarda farklı HLA grupları ile ilişkilendirilmiştir. En sık ilişki tespit edilen HLA grupları HLA-A2, A11, B5, B12, B51, DR2, DR4, DR7'dir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada en sık

HLA-DR2 ve HLA-DR4'le ilişkili olduğu saptanmıştır.

2. İmmünolojik faktörler; Hastalığın oluşmasında immünitedeki değişikliklerin önemli olduğu bir çok çalışmayla ortaya konmuştur. Saptanan immün anormalliklerin başlıcaları TNF ve interferon-gamma, IL-2, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokin üretiminde artış, T4/T8 oranında azalma, sitotoksik T hücre (T8) ve Natural Killer hücre sayısında artış ve γ - δ T hücre sayısında ve aktivitesinde artış, PMNL aktivitesinde artış, dolanan immün kompleksler ve mukozaya karşı antikorların varlığıdır. İmmünitesi baskılanmış ve CD4+ T hücre seviyesi düşük olan hastalarda majör aft görülme olasılığı yüksek bulunmuştur. RAS'ın en şiddetli formu hücreyel immünitenin hasarlandığı HIV+ hastalarda gözlemlenmektedir.

3. Psikolojik faktörler; Emosyonel stres, anksiyete, depresyon- RAS'lı bazı hastalar anksiyolitik-antidepresan tedaviye cevap vermektedir. Psikolojik faktörlerin stresin RAS ataklarını attırdığı belirtilmekle birlikte buna hangi mekanizmalarla neden olduğu açıklanamamıştır.

4. Travma; Travma pikür-paterji reaksiyonunu tetikleyerek oral ülser oluşumuna neden olmaktadır. Oral mukozada çiğneme, ısırma, ağız yapısına uygun olmayan dental aparatların kullanımı, dental işlemler, sert diş fırçalama ve katı-sert-kesici-batıcı gıdaların yenmesi sonucunda oluşan mukozal travma RAS gelişimini artırmaktadır.

5. İnfeksiyonlar; RAS'ın etyolojisinde mikrobiyal ajanların etkinliğine dair çalışmalar yapılmış ve birçok etken suçlanmıştır (Tablo 1). Fakat çalışmaların sonuçları bir biriyle çelişmektedir. Bu ajanlar içinde en fazla *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mitis*, *Helicobacter pylori* ve HIV'in etkili olabileceği belirtilmiş. Mikroorganizmaların etkiyi, immünitenin uyarılması ile antikor oluşumu, oluşan antikorların dokudaki yapılar ile reaksiyonlara girmesi ve inflamasyonun tetiklenmesi şeklinde sağladığı düşünülmektedir.

6. Diyet Alışkanlıkları ve Gıda Hipersensivitesi: Gıdalara karşı gelişen allerjik reaksiyonların aftöz ülserlere neden olduğu düşünülmektedir. En çok suçlanan gıdalar; inek sütü, gluten içeren yiyecekler, çikolata, peynir, ceviz, fındık, ananas, domates, baharatlar, azo boyaları, sinnamealdehit, gıda prezervatifleri, , asidik gıdalar, sert-kabuklular, tuzlu gıdalar ve alkoldür.

7. İlaçlar; Literatürde NSA ilaçlar, beta blokerler, antibiyotikler, antikoagülanlar, ACE inhibitörleri, anti epileptikler ve immünsüpresif ilaçların neden olduğu bildirilmiştir. En sık suçlananlar ise; nikorandil, kaptopril, niflumik asid, piroksikam, fenindion, fenobarbital, altın tuzları, asetil salisilik asit, D-penisilamin, sodyum tiyomalat, sodyum hipoklorid ve interferondur.

8. Sigaranın bırakılmasıyla aktivasyon; Sigara ve tütün ürünleri kullanımının mukozada keratinizasyon artışı ile aft sıklığında azalmaya neden olduğu belirtilmektedir.

9. Endokrin-Premenstrual, gebelik; Kadın hormonlarının aftöz ülser gelişimindeki

rolü açık değildir. Az sayıda kadının aylık dönemler halinde hormonal değişikliklerle ilgili olarak RAS geçirdiği bildirilmektedir. Bu durum luteal fazda progesteronun azalmasına bağlanmaktadır. Bu hastaların %85'i gebelikte remisyona girmektedir.

10. Hematinik eksiklikler; -Demir, folik asid, B1, B2, B3, B12, C vitamin eksikliği- RAS'lı hastaların yaklaşık %20'sinde hematinik eksiklikler saptanmıştır. Bu eksikliklerinin etkili olabileceği belirtilmiştir. Fakat etkili olmadığı yönünde de çalışmalar bulunmaktadır.

Tablo 1. RAS etiolojisinde rol oynadığı düşünülen faktörler	
Kalıtım	Enfeksiyöz Faktörler
Yaş ve Cinsiyet	- Streptokokkus mitis (S.mitis)
İmmunolojik bozukluklar	- Streptokokkus sanguis (S.sanguis)
Diyet Alışkanlıkları ve Gıda Hipersensivitesi	- Helikobakter pylori (H.pylori)
Stres	- İnsan herpes virüsü-6, -7 (HHV-6, HHV-8)
İlaçlar	- Varicella zoster virüs (VZV)
Travma	- Herpes simpleks virüs (HSV)
Endokrin- hormonal Değişiklikler	- Sitomegalovirüs (CMV)
Sigara ve Tütün Ürünleri kullanımı	- İnsan papilloma virüsü (HPV)
	Hematinik Yetmezlikler
	- Demir yetersizliği
	- B12 vitamin yetersizliği
	- Folat yetersizliği

RAS'ın Klinik Şekilleri:

RAS klinikte üç farklı şekilde karşımıza çıkar;

Minör Aftöz Stomatit: En sık görülen şeklidir, %75-%85 oranında görülmektedir. Ülserler 5-10 mm çaplı, yuvarlak veya oval, etrafı eritemli bir haleyle çevrili, üzeri gri-beyaz psödomembranla kaplı yüzeysel ülserlerle karakterizedir. Genellikle 1-5 arası ülser vardır. Ülserler sıklıkla yanak mukozası, dudak ve ağız tabanında görülürler. Ağrı genellikle şiddetli değildir. Aftöz ülserler 7-14 gün içinde skatris bırakmadan iyileşir. Yaş ilerledikçe daha az sıklıkla görülür ve şiddeti azalır.

Majör Aftöz Stomatit: Hastaların %10-15'inde görülür. Ağız içinde her yerde görülebilir. Ülser 1cm'den daha büyük, derin ve aşırı ağrılıdır. Ağrı nedeniyle yeme, içme konuşma gibi ağız fonksiyonları bozulur. Majör aftöz ülserler genellikle iki haftadan daha uzun sürer (yaklaşık 4-6 hafta) ve skatris bırakarak iyileşirler.

Herpetiform Aftöz Stomatit: Hastaların %5-10'unda görülür. Daha ileri yaşlarda görülür. Ülserler herpetik gingivostomatit lezyonlarına benzediği için bu şekilde adlandırılmıştır. Herpetiform ülserler daha küçük (1-3 mm), çok sayıda ve yüzeyledir. Çok sayıdaki küçük ülserler birleşme eğiliminde olup geniş, düzensiz ülserler oluştururlar. Aşırı ağrılı olan ülserler 7-14 gün içinde skatris bırakmadan iyileşir.

Tanı

Hastalığı ortaya çıkaracak tanı koydurucu herhangi bir test yoktur. Bu nedenle RAS'ın tanısı iyi bir anamnez ve klinik bulgular ile konulabilir. Fakat ağızda tekrarlayıcı oral ülserlere neden olan Behçet hastalığı, PFAPA sendromu, el-ayak-ağız hastalığı, herpes ve HIV infeksiyonları dışlanmalıdır.

Tedavi

Aftöz stomatitin etiyojisi tam olarak bilinmediği için birçok ilaç denenmiştir ve araştırılmaya devam etmektedir. RAS tedavisinin esas amacı ağrıyı gidermek, ülserlerin iyileşme süresini kısaltmak ve normal oral işlevi yeniden sağlamaktır. İkincil amaçlar ise tekrarlamaların sıklığını, şiddetini azaltmak ve remisyonun devamını sağlamaktır. RAS'ın tedavisinde çok sayıda topikal ve sistemik ajanın etkili olduğu bildirilmesine rağmen literatürde çift kör kontrollü çalışmaların sayısı oldukça azdır. Tedavide antimikrobiyal ajanlar, anestetikler, antiinflamatuvarlar ve immün süpresif- immün modülatör ilaçlar kullanılmaktadır.

RAS'ın tedavisinde genel yaklaşım; I. Oral hijyeni düzeltmek II. Predispozan faktörleri gidermek III. Topikal ve/veya intralezyonel ilaç tedavisi ve IV. Diğer tedavilere cevapsız, dirençli ve şiddetli durumda sistemik ilaç tedavisi şeklindedir.

Yılda birkaç kez tekrarlayan, kısa sürede iyileşen ve ağrısız veya tolere edilebilir bir ağrının olduğu RAS varlığında tedavi gerekmez. Bu durumda diyeti düzenlemek, oral hijyeni sağlayacak önlemleri almak, predispoze faktörleri gidermek ve eksiklikleri yerine koymak yeterli olabilmektedir.

Ağrılı aftöz ülserler her ay ortaya çıkıyor ve 3-10 gün sürüyor ise belirtilen önlemler ile birlikte topikal tedaviler başlanmalıdır. Hastalık sıklıkla önlemler ve topikal tedaviler ile kontrol altına alınmaktadır. Fakat tedavi sonlandığında genellikle relaps görülmektedir.

Sürekli veya sık ortaya çıkan aşırı ağrılı aftöz ülserlerde ve topikal tedaviye dirençli durumlarda yukarıdaki önlem ve topikal tedavilere ilaveten sistemik tedavi başlanması önerilmektedir.

I. Oral Hijyen; Düzenli diş fırçalanması ve düzenli ağız temizliğinin yapılmasının RAS sıklığını ve/veya süresini azalttığı bildirilmiştir. Bazı diş macunlarının içinde bulunan Sodyum lauryl sulfat (SLS)'in deterjenik özelliğinden dolayı mukozaların

üzerini kaplayan koruyucu tabaka olan mürsin tabakasını eriterek RAS sıklığını arttırdığı tespit edilmiştir. Kullanılan antimikrobiyal- antiinflamatuvar oral gargaralar da hijyeni sağlamada faydalı bulunmuştur.

II. Predispoze faktörleri gidermek; Etiyolojisinde bahsedilen önlenmesi mümkün olan ve provake edici faktörlerin ortadan kaldırılması RAS oluşumunu ve nüksleri azaltmaktadır. Kolaylaştırıcı faktörlerden başlıcaları;

1. Psikolojik ve fiziksel stresten kaçınma önerilir. Şiddetli psikolojik stres, anksiyete ve depresyon gibi durumlarda anksiyolitik veya antidepresan ilaç tedavisi (diazepam-10mg/g, alprazolam-0.5 veya 1mg/g) önerilebilir.

2. Oral mukozayı her türlü travmadan korumak gerekir. Kullanılan dental cihazlar ağız yapısına uygun ve atravmatik olmalıdır. Yumuşak ve küçükbaşlı diş fırçaları kullanılmalıdır. Sert, kesici ve baticı yiyecekleri (ekmek, cips vs) yerken dikkat etmeli, çiğnenmesi ve yutulması kolay gıdalar tüketilmelidir.

3. Replasman tedavisi; Eksikliği düşünülen ve tespit edilen B1, B2, B6, B12 vitaminleri, C vitamini, folik asit, demir, çinko sülfat gibi minerallerin yerine konması gerekir. B12 takviyesi 1000mcg haftada 2 kez 6 hafta süresince, sonrasında bir yıl 1000mcg ayda bir kez şeklinde önerilmektedir.

4. Sigara veya tütün ürünleri kullanımının bırakılması sonrasında çıkan ve tekrarlayan RAS'da nikotin yamalar veya çiğneme tabletleri tavsiye edilmektedir.

5. Az sayıda kadında menstrüel siklusla ilişki olarak ortaya çıkan RAS'ta yüksek doz progesteron ve/veya östrojen içeren ilaçların kullanılmasının faydalı olacağı bildirilmektedir.

6. Gıda hipersensitivitesine bağlı olarak gelişen durumlarda yaklaşım neden olan gıdanın diyetten çıkarılmasıdır.

7. İlaçların neden olduğu durumlarda ise neden olan ilacın eliminasyonu gerekmektedir.

III. Topikal Tedavi: Topikal tedavide kullanılan ilaçlar; 1. Topikal kortikosteroidler, 2. Topikal antimikrobiyaller, 3. Topikal analjezikler, 4. Topikal kaplayıcılar-örtücüler ve 5. Diğer topikal ajanlar şeklinde gruplandırabiliriz.

1. Topikal Kortikosteroidler: Topikal kortikosteroidlerin etkili olduğunu gösteren az sayıda iyi kontrollü çalışmalar olmasına rağmen çoğu ülkede halen ana-esas tedavisi olmayı sürdürmektedir. Kortikosteroidler orabaz, krem, merhem, jel, sprey, eliksir, gargara ve bazen de intralezyonel olmak üzere çok değişik formülasyonlarda kullanılmaktadır. Orabaz merhem, krem, jel ve intralezyonel uygulama genellikle az sayıda ve ağız içerisinde ulaşılabilen yerlerde tercih edilir. Orabaz formlar adheziv özelliğe sahip olduklarından uygulandığı bölgede uzun süre kalabilirler ve bu nedenle

etkinlikleri daha fazladır. İntralezyonel uygulama ise az sayıdaki şiddetli ve dirençli oral ülserlerde tercih edilebilir. Çok sayıda ve ulaşılmayan yerlerde gelişen aftöz ülserde ise daha çok sprey, eliksir ve gargara formları tercih edilmektedir. Kortikosteroidler etkilerini o bölgede immüniteyi ve inflamasyonu baskılayarak göstermektedir.

Tablo 2. Sıklıkla kullanılan topikal steroidler

Triamsinolon asetonid % 0.1 Orobaz (Kenacort A Orobaze) İntralezyonal injeksiyon 40 mg/mL (0.5-1 mL /her lezyon)	Flusininid % 0.05 jel, krem, merhem
Dekzametazon 0.5/5.0 ml eliksir	Klobetazol propiyonat %0.025-0.05 krem
Hidrokortizon hemisüksinat %0.3-1 gargara	Betametazon 17-valerat gargara
Betametazon-17-benzoat gargara	Beklometazon dipropionat sprey
Flumetazon pivolat	Mometazon furoate krem

2. Topikal Antimikrobiyaller; Mikroorganizmalara antimikrobiyal-antiseptik etkileri ve antinflamatuar özellikleri ile RAS tedavisinde kullanılmaktadır. Klorheksidin %0.2 gargara veya %1 jel en fazla kullanılan antiseptiktir. Birkaç gün içerisinde aft süre ve sayısını azaltır. Düzenli kullanıldığında dişlerde eksojen boyanmaya neden olur. Acı tadı kullanımı sınırlar. Topikal tetrasiklinler de (Klortetrasiklin, Tetrasiklin, Doksisisiklin, Minosiklin ve Aureomisin) iyileşme süresi ve/veya ağrıyı azaltır. Fakat tad alma duygusunda bozulma, oral kandidiyaz, ve yanma hissine neden olabilirler. Çocuklarda yutulması dişlerde kalıcı renk değişikliğine neden olabilir. Topikal penicillin G, triklosan gargara gibi ilaçlar da RAS süre ve sayısını azaltır. Çalışmalarda Karbenoksolon sodyum, betadin, khamomile ekstrakt solüsyonu içeren gargaraların ağrıyı azaltıcı etkileriyle semptomatik düzelme sağladığı bildirilmiştir.

3. Topikal Analjezikler; Benzidamin hidroklorid, lidokain [Xylocaine %2] jel ve sprey, diğer anestetik solüsyonlar [Benzokain %10 - %20, Tetrakaine, Mepivacaine % 1.5] ülserin iyileşmesinde etkili olmamasına rağmen semptomları azaltırlar.

4. Topikal Kaplayıcılar; Mukozal yapışma özelliği olan ilaçlardır. Mukoza ve ülserasyonları travma ve irritasyondan koruyarak geçirgen olmayan bir bariyer görevi görmektedirler. Ancak ilk uygulandığında birkaç saniye şiddetli bir yanma hissi yaratabilirler. Peptik ülser tedavisinde kullanılan sükralfatın semptomları azalttığı ve remisyon süresini arttırdığı gösterilmiştir. İlaç mukoza yüzeyine yapışarak koruyucu bariyer olarak görev yapar. Sükralfat 1g/10mL bulunan formu günde 4 kez 5mL kullanılır. Hidroksipropilselüloz film, zilactin, karboksimetil selüloz ve siyanoakrilat

adhezivler topikal kaplayıcı olarak kullanılan diğer ilaçlardır. Kaplayıcılar bazen farklı etkenlerle birlikte kombine edilerek de kullanılabilir.

5. Diğer Topikal Ajanlar- Bir çok topikal ilaç RAS'ın tedavisinde denenmiş ve etkili olduğu bildirilmiştir (Tablo 3). Sodyum kromolin pastiller semptomlarda hafif düzelmeye sağlayabilir. Kromoglikat içeren macunlar faydasızdır. Antialerjik ve antiinflamatuvar aktiviteye sahip amleksanoks içeren macunlar iyileşme zamanını kısaltır ayrıca az da olsa topikal anestetik etkisi vardır. Amleksanoks'un etkinliğini gösteren çalışmalarda ağrıyı ve RAS'ın iyileşme süresini belirgin azalttığı gösterilmiştir. Topikal immünmodulator ajanların da RAS'ın tedavisinde bazı faydaları olduğu düşünülmektedir. Simetidin bazı çalışmalarda faydaları görülmüştür. Lokal botulinum toksin ile ülsere yapılan uygulamada semptomların kaybolduğu ve 6 ay süreyle nüks görülmediği bildirilmiştir.

Tablo 3. Diğer topikal ajanlar	
Sodyum Kromolin	Simetidin
Amleksanoks %5	GM-CSF
Dekspantenol sprej, sol, pastil	Aspirin,
Azelastin,	Beta Glukan
Human alfa-2-interferon (krem)	Oxolin
Topikal Siklosporin	İrsogladine maleate
Topical 5-ASA (%5 krem)	Eupatorium laevigatum
Prostaglandin E2 (PGE2) jel	Hyaluronidase içinde diklofenak
Büyüme Faktörlerinden zengin plazma (TGF- β , PDGF, ve fibrin)	Hyalürik asit J EADV 2008;22:590-5.
Lokal botulinum toksin A IL (1 IU)	Licorice (Glycyrrhiza extract)
Eur Arch Otorhinolaryngol 2009;266:445-8.	Phytother Res 2009;23:246-50.

Topikal tedavi yaklaşımında hafif olgularda iyileşmeyi sağlamak için sıklıkla triamsinolon orabaz %0.1 günde dört kez, %2 lidokain visköz veya klorheksidin gargaralar önerilmektedir. Ciddi olgularda ise iyileştirmeyi hızlandırmak için *klobetasol*, *flusinolon*, *tetrasiklin*, *minosiklin gargara*, %5 amleksanoks paste, *karbenoksolon disodyum*, *klorheksidin glukonat* önerilmektedir. İlaçların tek olarak etkili olmadığı durumlarda kombine şekilde (dexamethasone 0.1% + chlorhexidine 1% veya flumetasone 0.02% + clioquinol 3% gibi) uygulamalar da yapılabilir.

IV. Sistemik Tedavi: Az sayıda RAS olgusunda topikallerin yetersiz kaldığı, çok şiddetli (ağrı, büyük-yaygın ülser) semptomların olduğu ve/veya uzun süre devam eden, iyileşmeyen ülserlerin varlığında hastalığı kontrol edebilmek için sistemik

tedaviye geçilmesi önerilmektedir. Bu amaçla tedavide en sık prednizolon, azatiopürin, kolşisin, dapson, talidomid, pentoksifilin ve levamizol gibi ilaçlar kullanılmaktadır. Tüm tedaviler palyatifdir, hiçbiri tam iyileşme sağlamaz. Tedavi sonlandırıldığında genellikle ataklar tekrar ortaya çıkmaktadır. RAS'ın sistemik tedavisini karşılaştıran 21 hastalık 2009 yılı içerisinde yayımlanan bir çalışmada talidomid ile 8 hastanın 7'sinde çok iyi yanıt alınmış, 1 hastada yanıt alınamamıştır. Dapson ile 9 hastanın 5'inde çok iyi ve 3'ünde iyi yanıt alınmış, 1 hastada yanıt alınamamıştır. Kolşisin ile 10 hastanın 4'ünde çok iyi, 4'ünde iyi, 1'inde hafif yanıt alınmış, 1 hasta da yanıt alınamamıştır. Pentoksifilin ile 5 hastanın 1'inde çok iyi, 2'sinde iyi, 1 hastada ise yanıt alınamamıştır.

Sistemik Tedavide kullanılan ilaçlar;

1. Prednizolon (20-60mg/g); Sistemik kortikosteroidler akut şiddetli alevlenmelerde ve kolşisin ve pentoksifilin tedavilerine cevap vermeyen hastalar için kurtarıcı tedavidir. Bir çalışmada sistemik prednizolonun 13 hastanın 12'sinde tam veya kısmi kontrol sağladığı gösterilmiştir. Prednizolon tedavisi 4-6 hafta içinde azaltılarak sonlandırılmalıdır. IV pulse kortikosteroid terapisi (100 mg/g - 3 gün) hızlı düzelme, yan etkilerinden daha az etkilenme sağlayabilir.

2. Kolşisin (3 x 0.5mg/g); Nötrofil kemotaksisini engeller. Farklı çalışmalarda aftöz ülser sayısında ve süresinde ve ağrı skorunda %63 ila %77 arasında değişen oranlarda azalma sağladığı bildirilmiştir. Tedavi 6 hafta içinde etkisini gösterir. Relapsları önlemek için uzun yıllar (1-2mg/g) kullanması tavsiye edilmektedir. Tedavi kesiminde relaps sık karşılaşılan bir durumdur. Yan etki olarak miyopati, nöropati, bulantı, diyare, kan diskrazileri, potent teratojen özellikleri bilinmektedir

3. Dapson (100mg/g); Nötrofillerin kemotaktik aktivitesini baskılayarak etki gösterir. Oral ve genital ülserlerde kullanılmaktadır. Bir çalışmada dapson, önceki topikal ve sistemik tedavilere dirençli 19 hastanın 11'nde tam ve ya kısmi düzelme sağlamış. Methemoglobinemi, hemoliz, agranülositoz gibi yan etkiler gözlemlenebilir. Askorbik asit kullanımı ve sigarayı bırakma yan etkilerinin oluşmasını azaltmaktadır. Tedavi sonlandırıldığında hızla relaps görülür.

4. Talidomid (100-300mg/g); İnflamatuar sitokin (TNF-alfa) üretimini engelleyerek ve nötrofillerin kemotaktik aktivitesini inhibe ederek etkisini göstermektedir. Talidomid tedavisi doza bağımlı olarak 7-10 hafta içinde etkili bulunmuş. İdame 50mg/g dozunda kullanılması önerilmektedir. Yapılan randomize çift kör bir çalışmada, talidomidin plaseboya göre 9 kat daha fazla tam remisyona sağladığı (67 hastanın 32'sinde-%48) bildirilmiştir. HIV'li RAS'ı olan hastalarda da etkili bulunmuştur. Potent teratojen olan ilacın polinöropati, uyusukluk, başağrısı, konstipasyon ve kserostomi gibi yan etkileri bulunmaktadır.

5. Pentoksifilin (1-3x 400 mg/g); İnflamatuar sitokin (TNF-alfa) üretimini engelleyerek etkisini göstermektedir. CD-8 T hücrelerini baskılar. Kontrol grubu

oluşturulmadan yapılan çalışmalarda pentoksifilin (1-3x 400 mg/g) etkili bulunmuş (%36 - %63). Randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada ise RAS'ın tedavisinde plaseboya karşı bir üstünlüğü saptanmamıştır. Tedavi sonlandığında hızla relaps geliştiği gözlemlenmektedir.

6. Azatiyopürin (50-150mg/g); RAS sıklığını ve şiddetini plasebo kontrollü bir çalışmada azalttığı gösterilmiştir. Yan etkileri arasında infertilite, miyelosupresyon, fırsatçı infeksiyonlar ve karaciğer hasarı sayılabilir. Gebe ve süt emziren kadınlarda kontrendikedir. Pediatrik hastalarda önerilmemektedir. İzlemede kan sayımı yapılmalı ve karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır.

7. Metotreksat (7.5-20mg/hafta); Orogenital aftlarda etkinliği kanıtlanmış. Folik asit antagonisti olan ilacın kullanımını takiben folik asit veya folinik asit takviyesi yan etkilerini azaltır. Teratojenik olduğu için gebelikte ve laktasyonda kontrendikedir. Kemik iliği süpresyonu, peptik ülser ve renal yetmezlik ve karaciğer yetmezliğinde konrendikedir.

8. Siklosporin A (3-6mg/kg/g); Makrofilini bloke ederek T hücre aktivasyonunu inhibe eder. RAS'lı hastaların yaklaşık %50'sinde etkili olduğu belirtilmiştir. Tedavi sonlanınca hızla relaps gözlenir.

9. İnterferon-alfa (IFN-α); Rekombinant IFN-α preparatları (IFN-α 2a ve 2b) Behçet hastalığının mukokutanöz lezyonlarda başarılı olduğundan etkili olabileceği bildirilmiş. Orta veya yüksek doz olarak tedavide IFN-α 2a (6-9 x 10⁶ ünite, 3 kez/hafta), düşük doz olarak da idamede (3 x 10⁶ ünite 3 kez/hafta) 1-4 ay süre kullanılması önerilmektedir. Tedavi sonlanmasıyla hızla relaps gelişir.

10. Biyolojikler; Oldukça etkili olduklarını gösteren olgu bildirimleri bulunmaktadır. İnfliximab (Remicade®) iv, 5mg/kg/4-8hafta, etanercept (Enbrel®) sc, 2x25mg/hafta, Adalimumab (Humira®) sc, 1x40mg/iki hafta, dozlarında kullanılmıştır.

11. Levamisol; 150mg/g 3gün -12 gün ara ile devam eden kürler şeklinde 3-6 ay uygulanması önerilmektedir. Orogenital aftlarda etkili bulunmuş. Bulantı, kokuya aşırı hassasiyet, tat duyusunda bozulma, agranülositoz gibi yan etkilere sahiptir.

12. Testosteron; sc, premenstrüel dönemde gelişen aftlarda etkili bulunmuştur.

13. Oral kontraseptifler; Yüksek östrojen ve/veya progesteron içeren OKS başarılı bulunmuştur.

14. Suloksitin (Düşük molekülü heparin); Sistemik stereoide yakın bir etkinlik saptanmış. Yan etki yönünden daha az yan etkiye sahip.

15. Allicin- Sarımsak ekstresi; anti-inflamatuar, anti-mikrobiale aktivite, antioksidan ve immunomodülatör etkisi ile RAS semptomlarında düzelme, iyileşme süresinde azalma ve remisyon süresinde artmaya neden olduğu gösterilmiş.

16. Etkili olduğu bildirilen diğer sistemik tedavi ajanlar; Longo vital herbal tablet, B1,B2,B6, asiklovir, etratinate, pensilin G, transfer faktör, gammaglobulin, Cevapsız ve Ciddi Olgularda sistemik tedavide sıklıkla ilk olarak önerilen prednizolon

[1mg/kg/g, 4 hafta] ve azatiopürin (2-3x50mg/g)'dir. Rekürrenslerin önlenmesinde ise oral kolşisin (3x0.5mg/g), dapson (1-2x100mg/g), talidomid (2-3x100mg/g, 50mg/g idame), levamizol (150mg/g 3gün -12 gün ara şeklinde kür tedavisi), pentoksifilin (3x400mg/g-3-4 ay) önerilir. Tedavide yetersiz kaldığı durumlarda kombinasyon tedavileri (kolşisin, pentoksifilin, benzatin penisilin, immunsüpresifler, talidomid veya interferon- α) tercih edilir.

V. Fiziksel Tedavi Yöntemleri: RAS'ın tedavisinde cerrahi eksizyon veya debridman, laser ablasyon, düşük frekanslı US, kriyoterapi gibi alternatif fiziksel tedavi yöntemleri ve kimyasal koter (Gümüş nitrat %1-2 solüsyon veya kalem, hidrogen peroksit %0.5, debakterol) kullanılmış. Fiziksel tedavi yöntemleri uygulanabilirlik açısından pratik değil ve faydaları da sınırlıdır. Kimyasal koterizasyonun etkinliği de açık değildir.¹⁻⁴⁴

KAYNAKLAR

1. Herman WW, Konzelman JL, Thompson AL, Bonta CY. Update on Recurrent aphthous stomatitis. J Practical Hygiene Supplement 2002;11:35-38.
2. Özden FO, Özden B, Tunga U. Tekrarlayan aftöz ülserasyonlar ve tedavisinde güncel yaklaşımlar. Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi 2008;11:118-125.
3. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. J Am Dent Assoc 2003;134:200-207.
4. Burgess JA, van der Ven PF, Martin M, Sherman J, Haley J. Review of over-the-counter treatments for aphthous ulceration and results from use of a dissolving oral patch containing glycyrrhiza complex herbal extract. J Contemp Dent Pract. 2008 ;9:88-98.
5. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. Oral Dis 2006;12:1-21.
6. Zunt SL. Recurrent aphthous stomatitis. Dermatol Clin 2003;21:33-39.
7. Porter SR, Hegarty A, Kaliakatsou F, Hodgson TA, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis. Clin Dermatol 2000;18:569-578.
8. Shashy RG, Ridley MB. Aphthous ulcers: a difficult clinical entity. Am J Otolaryngol 2000;21:389-393.
9. Kerr AR, Drexel CA, Spielman AI. The efficacy and safety of 50 mg penicillin G potassium troches for recurrent aphthous ulcers. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2003;96:685-694.
10. Natak SS, Konttinen YT, Enattah NS, Ashammakhi N, Sharkey KA, Häyrynen-Immonen R. Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. Int J Oral Maxillofac Surg 2004;33:221-234.
11. Moghadamnia AA, Motallebnejad M, Khanian M. The efficacy of the bioadhesive patches containing licorice extract in the management of recurrent aphthous stomatitis. Phytother Res 2009;23:246-250.
12. Arıkan OK, Birol A, Tuncez F, Erkek E, Koc CA. A prospective randomized controlled trial to determine if cryotherapy can reduce the pain of patients with minor form of recurrent aphthous stomatitis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006;101:e1-5.
13. Koybasi S, Parlak AH, Serin E, Yılmaz F, Serin D. Recurrent aphthous stomatitis: investigation of possible etiologic factors. Am J Otolaryngol 2006;27:229-232.

14. Gorsky M, Epstein J, Rabenstein S, Elishoov H, Yarom N. Topical minocycline and tetracycline rinses in treatment of recurrent aphthous stomatitis: a randomized cross-over study. *Dermatol Online J* 2007;13:1.
15. Aminabadi NA. Plasma rich in growth factors as a potential therapeutic candidate for treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Med Hypotheses* 2008;70:529-531.
16. Scully C, Porter S. Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008;46:198-206.
17. Jiang XW, Hu J, Mian FI. A new therapeutic candidate for oral aphthous ulcer: Allicin. *Med Hypotheses*. 2008;71:897-899.
18. Yang TY, Jang TY. The value of local botulinum toxin A injection in the treatment of the pain of aphthous ulcer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266:445-448.
19. Zand N, Ataie-Fashtami L, Djavid GE, Fateh M, Alinaghizadeh MR, Fatemi SM, Arbabi-Kalati F. Relieving pain in minor aphthous stomatitis by a single session of non-thermal carbon dioxide laser irradiation. *Lasers Med Sci* 2009;24:515-520.
20. Muñoz-Corcuera M, Esparza-Gómez G, González-Moles MA, Bascones-Martínez A. Oral ulcers: clinical aspects. A tool for dermatologists. Part I. Acute ulcers. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:289-294.
21. Nolan A, Baillie C, Badminton J, Rudralingham M, Seymour RA. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 2006;35:461-465.
22. Lee JH, Jung JY, Bang D. The efficacy of topical 0.2% hyaluronic acid gel on recurrent oral ulcers: comparison between recurrent aphthous ulcers and the oral ulcers of Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:590-595.
23. Altenburg A, Abdel-Naser MB, Seeber H, Abdallah M, Zouboulis CC. Practical aspects of management of recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:1019-1026.
24. Göreğen M, MD, Yılmaz AB, Dağistan S, Miloğlu Ö, Altu O, Erdem T. Six-Month Beta Glucan Treatment and Six-Months Follow Up of Recurrent Aphthous Stomatitis Türkiye Klinikleri *J Dermatol* 2009;19:63-67
25. Bell J. Amlexanox for the treatment of recurrent aphthous ulcers. *Clin Drug Investig* 2005;25:555-566.
26. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Nunziata M, Piccolo S, Cirillo N. Guidelines for diagnosis and management of aphthous stomatitis. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:728-732.
27. Woo SB, Sonis ST. Recurrent aphthous ulcers: a review of diagnosis and treatment. *J Am Dent Assoc* 1996 ;127:1202-1213.
28. Thornhill MH, Baccaglini L, Theaker E, Pemberton MN. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pentoxifylline for the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol* 2007;143:463-470.
29. Robinson ND, Guitart J. Recalcitrant, recurrent aphthous stomatitis treated with etanercept. *Arch Dermatol* 2003;139:1259-1262.
30. Kerr AR, Ship JA. Management strategies for HIV-associated aphthous stomatitis. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:669-680.
31. Köybaşı S, Parlak AH. Tekrarlayıcı Aftöz Stomatit. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006, 26:319-329.
32. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. Aphthous ulceration. *Derm Therapy* 2002; 15: 185-205.
33. Vucicevic Boras V, Savage NW. Recurrent aphthous ulcerative disease: presentation and management. *Aust Dent J* 2007;52:10-15.
34. Vujevich J, Zirwas M. Treatment of severe, recalcitrant, major aphthous stomatitis with adalimumab. *Cutis* 2005;76:129-132.
35. Altenburg A, Zouboulis CC. Current concepts in the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Skin Therapy Lett* 2008;13:1-4.

36. Mimura MA, Hirota SK, Sugaya NN, Sanches JA Jr, Migliari DA. Systemic treatment in severe cases of recurrent aphthous stomatitis: an open trial. *Clin* 2009;64:193-198.
37. Letsinger JA, McCarty MA, Jorizzo JL. Complex aphthosis: a large case series with evaluation algorithm and therapeutic ladder from topicals to thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:500-508.
38. Yıldız M, Ünal G. Yineleyen aftöz stomatitte psikiyatrik komorbidite ve depresyonla ilişki. *Türkderm* 2003; 37: 28-31.
39. Atılganoğlu U, Su Ö, Erdemir AT, Erdoğan SŞ, Ufacık H. Rekürren aftöz stomatit etyolojisinde sistemik ilaçlar. *Türkderm* 2006;40:60-62.
40. Kılıç SŞ, demirbaş T. Tekrarlayan Aftöz Stomatit. *Güncel Pediatri* 2005;4:107-111.
41. Barrons RW. Treatment Strategies for Recurrent Oral Aphthous Ulcers. *Am J Health-Syst Pharm* 2001;58:41-53.
42. Ozbakır F, Yazıcı H, Mat C, Tüzün Y, Yurdakul S, Yılmaz S. HLA antigens in recurrent oral ulcerations: evidence against a common disease spectrum with Behcet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1987; 5: 263-265.
43. Jacobi A, Debus D, Schuler G, Hertl M. Infliximab in a patient with refractory mucosal aphthosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:109-110.
44. Sánchez-Cano D, Callejas-Rubio JL, Ruiz-Villaverde R, Ortego-Centeno N. Recalcitrant, recurrent aphthous stomatitis successfully treated with adalimumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:206.

TEDAVİDE ZORLUKLAR YAŞLILARDA AYAK MANTARLARI

İdil ÜNAL

Yaşlanma ile birlikte deri ve tırnaklarda çeşitli yapısal ve fonksiyonel değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişikliklere bağlı olarak yaşlı popülasyonda bazı dermatozlarla birlikte ayak ve tırnakların mantar enfeksiyonları da daha sık görülür. Geriatrik yaş grubunda öz bakımın azalması, senil değişiklikler ve eşlik edebilecek hastalıklar sebebi ile mantar enfeksiyonları daha dirençli seyretmektedir. Ancak ayak için uygun bakım önerileri ve tırnağın önerilen şekilde periyodik olarak kesilmesi gibi önlemlerle bu hastalıkların sıklığı azaltılabilir.

Senil değişiklikler

Tırnaklarda gelişen senil değişikliklerin en önemli sebebi periferik dolaşım bozukluğudur. Travma, enfeksiyonlar, biyomekanik yapının bozulması, dermatolojik ve sistemik çeşitli hastalıkların tırnak tutulumları ve ilaç tedavileri de tırnak değişikliklerine yol açar. Ultraviyole maruziyetinin de bu değişikliklere katkıda bulunduğu düşünülmektedir. İleri yaşlarda tırnağın kalsiyum ve demir içeriğinde azalma gözlenir. Histolojik olarak da tırnak yatağı keratinositlerinde büyüme, çekirdek artığı olan 'pertinax cismi' sayısında artma görülür. Tırnak yatağı dermisinde kan damarlarında incelmeye, elastik dokuda dejenerasyon gelişir. Bu değişiklikler sonucunda tırnak yatağında kalınlaşma, renginde matlaşma ve büyüme hızında yavaşlama meydana gelir. Yaşla birlikte tırnaklarda ortaya çıkan bu değişiklikler mantar hastalıklarının oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Yine parmak kemiklerinin deformiteleri veya uygunsuz ayakkabı kullanımına bağlı gelişen mikrotravmalar tırnak yatağı hipertrofisi, subungual korn, onikokriptozis (tırnak batması), onikogrifoz, onikoliz, subungual hematoma gibi onikodistrofilere yol açar. Bu değişiklikler mantar enfeksiyonu gelişimi için risk faktörüdür.¹ Uygun olmayan ayakkabıların giyilmesiyle oluşan mikro-ve makro-travmalar hiponisiyumun hasarlanmasına ve mantar sporlarının daha kolay

yerleşmesine yol açar. Yaşlı popülasyonda tinea pedis de daha sık görülür. Buna bağlı olarak bir süre sonra tırnak enfeksiyonu da olaya dahil olur. ²

Epidemiyoloji ve klinik

Epidemiyolojik çalışmalar ayağın yüzeysel mantar enfeksiyonlarının (tinea pedis ve onikomikoz) sıklığının yaşla birlikte arttığını göstermektedir. Gupta ve ark. 15 000 hasta üzerinde yaptıkları bir araştırmada 60 yaş üzerindeki hastalarda onikomikozun prevalansını %20 oranında bildirmişlerdir.³ Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise 210 geriatric hasta değerlendirilmiş ve hastaların %17'sinde onikomikoz, %10.7'sinde tinea pedis ve %15,7'sinde tinea pedis ve onikomikozun birlikte görüldüğü bildirilmiştir.⁴

Onikomikoz klinik olarak distal-lateral subungual onikomikoz (DLSO), proksimal subungual onikomikoz (PSO), beyaz yüzeysel onikomikoz (BYO), kandidal onikomikoz ve total distrofik (TDO) tiplerde karşımıza çıkar.⁵ DLSO en yaygın görülen tiptir. Tırnağın serbest ucu ve lateral kenarından başlayarak proksimale doğru uzanan beyazımsı-kahverengi renk değişikliği izlenir. Subungual hiperkeratoz ile tırnak yatağından ayrılma (onikolizis) gelişir. PSO ise en nadir görülen formdur ve beyazımsı-kahverengi renk değişikliği tırnağın proksimal kısmında gelişir.^{2,5-7} PSO'un AIDS hastalarında veya immunsuprese hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir.^{2,5,7} Beyaz yüzeysel onikomikozda tırnak üzerinde keskin sınırlı beyaz adalar şeklinde değişiklikler görülür. Etken sıklıkla *Trichophyton mentagrophytes*, daha nadir olarak da dermatofit dışı küflerden *Acremonium spp.*, *Aspergillus terreus* ve *Fusarium oxysporum*'dur.⁵ Kandidal onikomikoz sıklıkla kandidal paronişi veya kronik mukokutanöz kandidiyazis ile ilişkilidir. Hem el hem de ayak tırnakları tutulabilir. Etkilenen tırnak sarı-kahverengi renkte ve buruşuk görünümündedir.^{6,7} TDO'da tüm tırnak yatağında destrüksiyon mevcuttur. Diğer onikomikoz tiplerinin son dönemi olarak da tarif edilmektedir.⁵

Onikomikoz vakalarının çoğunda dermatofitler etkindir ancak kandida ve dermatofit dışı küflerle de [*Acremonium spp.*, *Alternaria spp.*, *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.* vs.] tırnak enfeksiyonları gelişebilir. Etken olarak en sık *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* ve *Epidermophyton floccosum* görülmektedir. En sık görülen klinik tipler DLSO (sıklıkla birinci parmak) ve BYO'dur (sıklıkla üçüncü ve dördüncü parmak). Hastaların %50'sinde onikomikoz tırnaklarda anormal bir görünüm oluşturmaktadır. Travma, psoriasis, liken planus gibi tablolar da ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Bu sebeple onikomikoz tanısı mikolojik inceleme ile doğrulanmaya çalışılmalıdır. ^{2,7}

Geriatric popülasyonda onikomikoz sıklığını saptamak için yapılan bir çalışmada 65 yaş üzeri 450 olgu değerlendirilmiştir. Olguların birinci parmak tırnaklarından örnek alınarak KOH incelemesi ve fungal kültür yapılmış; dörtüzyü elli hastanın %46.6'sında tek bir mantar enfeksiyonu, %30.4'ünde mikst enfeksiyon izlenirken

%23.1'inde herhangi bir mantar üremesi saptanmamıştır. Kültürde üretilen 526 etkenin %59.9'unu saprofitler oluştururken dermatofitler %23.8 oranında tespit edilmiştir. Sonuçta geriatrik popülasyonda onikomikozun izole dermatofit enfeksiyonundan mikst saprofit enfeksiyonuna kaydığı gözlenmiştir.⁸

Geriatric yaş grubunda tinea pedis enfeksiyonunun da sıklığı artmaktadır. Tinea pedis klinik olarak interdijital tip, hiperkeratozik tip ve vezikülobüllöz tip olarak karşımıza çıkmaktadır. İnterdijital tipte özellikle üçüncü ve dördüncü parmak arasında soyulma, kaşıntı ve/veya maserasyon ve ağrılı fissürler gelişir. Sekonder bakteriyel enfeksiyon gelişebilir ve ek olarak sistemik antibiyotik tedavisi gerekebilir. Hiperkeratotik (makosen tipi) enfeksiyonda ayak tabanında özellikle lateral yüzlerde kuru skuamli, bazen eşlik eden eritemli lezyonlar görülür. Genellikle kronik seyredir ve topikal tedavi ile eradikasyonu zordur. Akut inflamatuvar fungal enfeksiyonda plantar yüzde ve parmak aralarında vezikül ve büller gelişebilir. Bu tipte etken çoğunlukla *T. mentagrophytes*'tir.^{9,10} Tinea pedise bağlı gelişen en sık komplikasyon erizipelidir. Tekrarlayan erizipel vakalarında tinea pedis enfeksiyonunun aranması ve etkin tedavisi önem taşımaktadır.¹¹

Tanı ve tedavi

Mantar enfeksiyonlarında tedaviye başlamadan önce potasyum hidroksit preparatı, fungal kültür veya tırnak yatağı biyopsisi ve periyodik asit-Schiff (PAS) boyama gibi tanı yöntemlerinin biri veya birkaçı kullanılarak etken saptanmaya çalışılmalıdır. Onikomikozda tanıyı doğrulama önemlidir çünkü psoriasis, irritan dermatit, travmatik değişiklikler gibi hastalıklar onikomikozu taklit edebilir.⁶

Geriatric hastalarda onikomikoz tedavisi kişiye göre seçilmelidir. Hastanın tedavi gereksinimi, kozmetik görünümünden duyduğu endişe, eşlik eden diğer hastalıklar ve onikomikoz tipine göre tedavi planı yapılır.¹² Tedavi edilmeyen infekte tırnakların diğer alanlar için fungal rezervuar olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır. Bunun yanında infekte tırnaklarda kalınlaşmaya bağlı ağrı ve hareketlerde kısıtlılık gibi rahatsızlıklar da görülebilir.⁷

Diyabetik hastalarda yüzeysel mantar hastalıkları ve sekonder bakteriyel hastalıklar daha sık izlenmektedir. Bu hastalarda nöropati ve vaskülopatinin de etkisiyle mantar enfeksiyonları zemininde diyabetik ülserler, bakteriyel enfeksiyonun proksimal yayılımı ile de erizipel gibi enfeksiyonlar gelişebilmektedir.^{2,10} Bu nedenle diyabetik onikomikoz tedavisinin mutlaka yapılması önerilmektedir.⁷

Tinea pedis tedavisinde, komplikasyon gelişmemişse topikal tedavi yeterli olmaktadır. Ancak kronik lezyonlar genellikle dirençli seyretmektedir. Topikal olarak tedavide polienler (nistatin), imidazololler (klotrimazol, ketokonazol, ekonazol), alilamin-benzilaminler (terbinafin) ve hidroksipiridonlar (siklopiroksolamin) kullanılmaktadır. Polienler kandidalara etkiliyken, dermatofitler üzerine etki göstermezler. İmidazol

ve alilamin-benzilaminler hem kandida hem de dermatofitlere etkilidirler. İmmunsuprese veya diyabetik hastalarda daha yaygın ve dirençli enfeksiyonlar görülmektedir. Bu hastalarda topikal tedaviye ek olarak oral tedavi de verilmelidir. Geçmişte griseofulvin kullanılırken günümüzde terbinafin ve itrakonazol daha fazla tercih edilmektedir. Sistemik olarak Terbinafin 250mg/gün dozunda 4-6 hafta, itrakonazol 100mg, 2x1 4-6 hafta kullanılması önerilmektedir.¹⁰ Hiperkeratotik tip tinea pediste hiperkeratoz nedeni ile topikal ajanların penetrasyonu yetersiz olmaktadır. Bu hastalarda da ek olarak oral tedavi önerilmektedir. Terbinafin skualen epoksidaz enzimini inhibe ederek ergosterol sentezini inhibe etmektedir. Oral terbinafinin hiperkeratotik tip tinea pediste en az bir ay kullanılması önerilmektedir.¹³ Medikal tedavinin yanında ayakların kuru tutulması, pamuklu çoraplar kullanılması, hava aldırmayan ayakkabılardan kaçınılması, ayakkabıların havalandırılması ve ayak parmak aralarına kuru bez veya pamuk koyulması gibi önlemler tinea pedis sıklığını azaltacaktır, tedavilerini de kolaylaştıracaktır.

Onikomikozda yaşlı popülasyonda tedavi başarısızlığı nedenleri azalmış lineer tırnak büyüme hızı, onikoliz, lateral tırnak hastalığı, tırnak plağı kalınlaşması, longitudinal çizgilenme, keratin öbekleri (dermatofitoma) olarak sıralanabilir. Topikal tedavi, kombinasyon tedavisi, ardışık tedavi, tamamlayıcı tedavi, intermittent tedavi, mekanik girişim tedavi yöntemleri arasındadır.¹² Topikal tedavinin tek başına kullanılması çok etkili olmamaktadır. Sıklıkla sistemik tedaviye ek olarak tercih edilir. En yaygın kullanılan ilaç siklopiroksolamindir (Nibulen® tırnak cilası).^{2,5,14} Siklopiroksolamin %8 solüsyon ile yapılan bir çalışmada %50 oranında başarı elde edildiği bildirilmiştir.¹⁵ Bunun dışında amorolfen ve tiokonazol içeren solüsyonlar da kullanılmaktadır.² Topikal olarak monoterapi beyaz yüzeysel onikomikoz ve distal lateral tip onikomikozda tercih edilmektedir. Ancak tırnağın üçte ikisinden fazlası tutulmuşsa sistemik ajanlarla kombinasyon ilk tercih olmalıdır. Lunula tutulumu izlendiyse yine kombinasyon tedavisi tercih edilmelidir.¹⁴ Tırnak kalınlığı artmışsa (→3mm) mekanik yöntemler ve topikal tedavinin yanında sistemik ilaçların kullanılması önerilmektedir.²

Onikomikoz tedavisinde tırnak çekilmesi invaziv ve ağrılı bir girişim olduğu için tercih edilmemektedir. Ancak oral tedavinin kullanılmadığı seçilmiş vakalarda topikal antifungallerle birlikte parsiyel veya total tırnak çekimi uygulanabilir.⁵ Yapılan bazı çalışmalarda oral tedavi yanında tırnağın uzaklaştırılmasının tedavide üstünlük sağlamadığı bildirilmektedir.^{16,17} Bununla birlikte unutulmamalıdır ki yaygın onikolizis veya tırnak kalınlığının arttığı (→4mm) durumlarda tırnağın debridmanı tedavinin başarısını arttırmaktadır.² Mekanik olarak başka bir şekilde, zımpara kağıdı ve törpü gibi yöntemlerle tırnağın abrazyonunun, mantar yükünü azaltarak topikal tedavinin penetrasyonunu artırdığı gösterilmiştir.¹⁸ Yaşlı hastalarda infekte tırnağın uzaklaştırılması için kullanılacak en iyi yöntem kimyasal debridmandır. Bunun

için sıklıkla üre ve salisilik asit içerikli kombinasyonlar kullanılır ve gerektiği sıklıkta tekrarlanır. Piyasada bulunan %40 üre ve %1 bifonazol içeren hazır bir kombinasyon da (Mycospor onychoset®) kullanılmaktadır. Preparat özellikle erken dönemde ve tutulumun sınırlı [2/3'ünden az] olduğu vakalarda etkili olmaktadır.¹⁴ Oral tedavinin kullanılmadığı, antikoagülan kullanımı gibi mekanik debridmanın sakıncalı olduğu hastalarda kimyasal debridman ile palyasyon sağlanabilmektedir. Ancak yaşlı hastalarda ilacın uygulanma güçlüğü de göz önünde bulundurulmalıdır.²

Altı ay boyunca antifungal tırnak solüsyonu kullanımına yanıt alınamayan vakalarda kombinasyon tedavisine [topikal ve sistemik tedavi] geçilmelidir.¹² Sistemik tedaviye ek olarak tırnakların mekanik veya kimyasal olarak debridmanı tedavi süresinin kısalmasını sağlamaktadır.¹⁹ Ayrıca tedavide topikal ajanların kullanılması tinea pedis ve onikomikoz rekürrenslerinin önlenmesine de yardımcı olmaktadır.^{2,5}

Sistemik tedavi için eskiden daha çok griseofulvin ve ketokonazol kullanılırken, günümüzde terbinafin, flukonazol ve itrakonazol ile başarılı sonuçlar bildirilmektedir.² İtrakonazol sürekli veya aralıklı tedavi şeklinde kullanılabilir. Sürekli kullanımda ayak tırnaklarında üç ay, el tırnaklarında ise iki ay 200mg/gün dozunda kullanılır. Aralıklı tedavide ise bir hafta günde iki kere 200mg ve ardından üç hafta ara verilerek bir kür tamamlanır. El tırnaklarında iki, ayak tırnaklarında ise üç kür tedavi verilir. Terbinafin 250mg/gün dozunda kullanılır. Tedavi süresi el tırnakları için iki ay, ayak tırnakları için üç aydır.^{3,4,10,14} Yapılan bir çalışmada terbinafin 500mg/gün, bir hafta, üç kür ve topikal olarak terbinafin krem kullanılmasıyla etkili ve güvenli sonuç elde edildiği bildirilmiştir.²⁰ Flukonazol ise 150mg-300mg/hafta, üç-altı ay süre ile kullanılabilir.^{10,14} Çeşitli çalışmalarda flukonazolun 150mg/hafta, altı-oniki ay kullanımıyla başarılı sonuçlar elde edilebileceği ancak altı ay boyunca haftada 300mg kullanımının daha etkili olduğu bildirilmektedir.^{21,22} Çok merkezli bir çalışmada 2 pulse itrakonazol (200mg x2/gün) ardından bir hafta pulse terbinafin (250mg x2/gün) ardışık tedavi uygulanmıştır. Tam şifa hastaların tümünde elde edilmiştir. Baş parmak onikomikozunda tek başına terbinafine pulse tedavisinden etkili bulunmuştur. Bu yöntemle itrakonazol pulse tedavisi veya kesintisiz terbinafin tedavisi ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. İlaç etkileşimi ve yan etkiler konusunda kuşku durumunda tek bir ilaca yüklenmemek amacıyla kullanılabilir. Sistemik tedavi başlangıcından 6 ay sonra mikolojik inceleme pozitif ise tekrar aynı tedaviyi uygulamak veya flukonazol ile tedavinin devamı şeklinde tamamlayıcı tedavi de onikomikoz tedavisinde uygulanabilmektedir.¹²

Onikomikoz tedavisinde terbinafin ve itrakonazolün dermatofitler üzerine oldukça etkili oldukları bilinmektedir. Kandidal onikomikoz genellikle dermatofite sekonder kolonizasyon sonucu gelişmektedir, immünsupresyonla birlikteliği siktir. Tedavide itrakonazol, flukonazolun etkili olduğu bildirilmektedir. Ancak bir alilamin türeviden olan terbinafinin kandida enfeksiyonlarına etkisi düşüktür.^{2,5} Dermatofit dışı küller olan

Aspergillus spp, *Fusarium spp*, *Scytalidium spp*, *Scapulariopsis brevicaulis*, *Alternaria spp* ile enfeksiyon sıklıkla travmatik tırnaklarda kontaminasyona bağlı gelişir. Sistemik tedavi seçeneklerinde değişiklik olmasa da tedavi süreleri uzayabilir. Debridman ve topikal tedavinin sistemik tedaviye eklenmesi sonuçları iyileştirmektedir.¹²

Yan etkiler ve ilaç etkileşimleri

Oral antifungallerin kullanımına bağlı çeşitli gastrointestinal (bulantı, kusma, diare; terbinafin kullanımında tat bozukluğu), hepatik, dermatolojik (raş, ürtiker, Stevens-Johnsons sendromu, jeneralize püstüloz), santral sinir sistemi (başağrısı, baş dönmesi), hematolojik (agranülositoz, nötropeni, trombositopeni vs.) yan etkiler görülebilmektedir.^{10,14}

İtrakonazol kullanımında ilaç etkileşimi nedeni ile sitokrom p450 (CYP) enzim sistemi ile metabolize edilen ilaçlara özellikle dikkat edilmelidir. Geriatrik popülasyondaki hastalarda çeşitli ilaçların kullanımı yaygın olduğu için klinisyenler ilaç etkileşimi açısından dikkatli olmalıdırlar. Quinidine, Dofetilide(Tikosyn), Cisapride(Propulsid), Pimozide (Orap), Levacetylmethadol (Orlaam), Lovastatin (Mevacor, Advicor, Altacor), Simvastatin (Zocor), Triazolam (Halcion), Midazolam (Versed), Ergot alkaloidleri, Oral hipoglisemik ajanlar, Warfarin gibi pek çok ilaçla etkileşim içine girebilmektedir. Terbinafinin ilaç etkileşimi itrakonazole göre daha nadirdir.⁶ Terbinafinin metabolizması sırasında CYP3A4 izoenzimini inhibe etmemesi avantajdır. Buna karşılık sitokrom P-450 2D6 (CYP2D6) izoenzimini inhibe ettiği gösterilmiştir. P-450 indüktörü olan rifampinle plazma düzeyi artmakta, inhibitörü simetidin ile azalmaktadır.¹⁴

Geriatric popülasyonda yapılan randomize, prospektif bir çalışmada terbinafin ve itrakonazol arasında etkinlik ve yan etki bakımından farklılık görülmediği ve her iki ajanın da iyi tolere edildiği bildirilmiştir.²³ Terbinafinin 65 yaş üzeri hastalarda 250mg/gün dozda debridmanla beraber 12 hafta kullanıldığı kontrollü bir çalışmada antihipertansif, oral antidiabetik ve oral lipid düşürücü ilaçlarla herhangi bir ilaç etkileşimi gözlenmemiştir. Terbinafinin bu yaş grubunda iyi tolere edilebilir ve etkin bir seçenek olduğu, debridmanın da iyileşme hızını arttırdığını ancak mikolojik yanıt ve klinik etkinliğe ek bir fayda sağlamadığı sonucuna varılmıştır.²⁴

Karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı ve böbrek fonksiyon testlerinin takibi konusunda belirlenmiş bir kılavuz bulunmamaktadır. Önceden bilinen bir hepatik yetmezlik öyküsü yoksa itrakonazol ve terbinafin kullanımı öncesi rutin tetkik önerilmemektedir.⁷ Ancak özellikle ek ilaçlar kullanan yaşlı popülasyonda, alkol kullananlarda ve geçmişte hepatik hastalık öyküsü olanlarda karaciğer fonksiyon testlerinin tedavi öncesinde ve belli aralıklarla (itrakonazol için 4. ve 8. haftalarda; terbinafin için 6. haftada) yapılması önerilmektedir.⁶

Diyabetik hastalarda terbinafin ve itrakonazol kullanımının etkili olduğu ve iyi

tolere edildiği bildirilmektedir. Ancak yaşlı diyabetik hastalarda azol türevlerinin ilaç etkileşimleri ve hipoglisemiye eğilim yaratabileceği unutulmamalıdır.¹⁰

Hasta eğitimi ve önlemler

Medikal tedavinin yanında çeşitli önlemlerle ayağın mantar enfeksiyonlarının gelişimi ve rekürrensi önlenebilir. Ayakların temiz ve kuru tutulması, koton veya pamuklu çoraplar giyilmesi, tırnakların kısa ve düz kesilmesi, ayakkabı için antifungal pudra kullanılması ve ayakların mantar enfeksiyonu açısından muayenesi gibi kişisel hijyenik bakımlar konusunda hasta bilinçlendirilmelidir. Ayağa uygun ayakkabı giyilmesi, yüksek topuklu ve dar uçlu ayakkabılardan kaçınılması önerilmelidir. Yüzme havuzu, banyo, spor salonu gibi zeminlerde çıplak ayakla basmaktan kaçınılmalıdır. Diğer aile üyeleri de mantar enfeksiyonu açısından muayene edilmelidir.²

Sonuçta yaşlılarda ayak mantarları olası komplikasyonlarından ötürü mutlaka tedavi edilmelidir. Bununla birlikte diyabet, dolaşım bozukluğu, tedaviye uyum zorluğu tedaviyi güçleştiren faktörlerdir. Geriatrik popülasyonda multipl ilaç kullanımı ilaç etkileşimlerine özel dikkat gerektirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Singh G, Haneef NS, Uday A. Nail changes and disorders among the elderly. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005; 71: 386-392.
2. Gupta AK. Onychomycosis in the elderly. *Drugs Aging* 2000; 16: 397-407.
3. Gupta AK, Jain HC, Lynde CW et al. Prevalence and epidemiology of onychomycosis in patients visiting physicians offices: a multicenter Canadian survey of 15,000 patients. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 244-248.
4. Baykal Y, Karaduman A, Bükülmez G. Yaşlı hastalarda deri sorunları. *Geriatrici* 1999; 2: 156-159.
5. Kaur R, Kashyap B, Bhalla. Onychomycoses: epidemiology, diagnosis and management. *Indian J Med Microbiol* 2008; 26: 108-116.
6. Weinberg JM, Scheinfeld NS. Cutaneous infections in the elderly: diagnosis and management. *Dermatol Ther* 2003; 16: 195-205.
7. Loo DS. Onychomycosis in the elderly. *Drugs Aging* 2007; 24: 293-302.
8. Scherer WP, McCreary JP, Hayes WW. The diagnosis of onychomycosis in a geriatric population: a study of 450 cases in South Florida. *J Am Podiatr Med Assoc* 2001; 91: 456-464.
9. Markinson BC. Three-step approach to in-office assessment of the geriatric foot. *Geriatrics* 2001; 56: 48-52.
10. Tan JS, Joseph WS. Common fungal infections of the feet in patients with diabetes mellitus. *Drugs Aging* 2004; 21: 101-112.
11. Pavlotsky F, Armani S, Trau H. Recurren erysipelas: risk factors. *JDDG* 2004; 2: 89-95.
12. Baran R, Hay RJ, Garduno JI. Review of antifungal therapy, part 2: Treatment rationale, including specific patient populations. *J Dermatol Treat* 2008; 19: 168-175.

13. Kikuchi I, Tanuma H, Morimoto K, Kawana S. Usefulness and pharmacokinetic study of oral terbinafine for hyperkeratotic type tinea pedis. *Mycoses* 2007; 51: 7-13.
14. Baran R, Hay RJ, Garduno JI.. Review of antifungal therapy and the severity index for assesing onychomycosis: part 1. *J Dermatol Treat* 2008; 19: 72-81.
15. Gupta AK. Pharmacoeconomic analysis of ciclopirox nail lacquer solution 8% and the new oral antifungal agents used to treat dermatophyte toe onychomycosis in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 81-95.
16. Fraki J, Heikkila H, Kero M et al. An open-label, non-comparative, multicenter evaluation of fluconazole with or without urea nail pedicure for treatment of onychomycosis. *Curr Ther Res* 1997; 58: 481-491.
17. Haneke E, Delescluse J, Plinck EPB, et al. The use of itraconazole in onychomycosis. *Eur J Dermatol* 1996; 6: 7-10.
18. Di Chiacchio N, Kadunc BV, De Almeida ART, Madeira CL. Nail abrasion. *J Cosmet Dermatol* 2003; 2: 150-152.
19. Goodfield MJD, Evans EGV. Combined treatment with surgery and short duration oral antifungal therapy in patients with limited dermatophyte toenail infection. *J Dermatolog Treat* 2000; 11: 259-262.
20. Takahata Y, Hiruma M, Shiraki Y, Tokuhisa Y, Sugita T, Muto M. Treatment of dermatophyte onychomycosis with three pulses of terbinafine (500mg/gün for a week). *Mycoses* 2008; 52: 72-76.
21. Scher RK, Breneman D, Rich P, savin RC, Feingold DS et al. Pharmacokinetics and efficacy of once weekly fluconazole (150, 300, 450 mg) in distal subungual onychomycosis of the toenail. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 77-86.
22. Ling MR, Swinyer LJ, Jarratt MT, Falo I, Monroe EW et al. Once-weekly fluconazole [450 mg] for 4, 6 veya 9 months of treatment for distal subungual onychomycosis of the toenail. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 95-102.
23. Gupta AK, Konnikov N, Lynde CW. Single-blind, randomized, prospective study on terbinafine and itraconazole for treatment of dermatophyte toenail onychomycosis in the elderly. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 479-484.
24. Tavakkol A, Fellman S, Kianifard F. Safety and efficacy of oral terbinafine in the treatment of onychomycosis: Analysis of the elderly subgroup in improving results in ONychomycosis-concomitant lamisil® and debridement (IRON-CLAD), an open-label, randomized trial. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006;4:1-13.

TEDAVİDE ZORLUKLAR VİTİLİGO

Serhat İNALÖZ

Vitiligo beyaz yama tarzında lezyonlarla karakterize kazanılmış bir kronik depigmentasyon bozukluğudur. Genellikle lezyonlar simetrik olup sıklıkla boyutları geçen zamana bağlı olarak artma eğilimindedir. Koebner fenomeni hastalarda saptanabilir.

Çocukluk çağında ortaya çıkabilir ancak ortalama başlangıç 20'li yaşlarda olduğu yapılan araştırmalarda bildirilmiştir.¹ Başkaları tarafından kolaylıkla fark edilmesi sonucu hastalarda bazen psikolojik ve sosyal sorunlara neden olabilir. Genellikle açık tenli kişilerde daha az sorun yaratır.

Otoimmün bir hastalık olarak kabul edilir. Özellikle otoimmün tiroid hastalığı birlikteliği %34 oranında bildirilmiştir. Yaklaşık %18 olguda ise aile hikaye öyküsü mevcut olduğu saptanmıştır.² Teşhisi genellikle kolay olmasına rağmen tedavisinde zorluklar olduğu bilinmektedir.

Vitiligo subtipleri; fokal, segmental, akrofasyal (lip-tip), jeneralize, universal olup, en sık görülenleri ise fokal ve akrofasyal tiplerdir. Trikróm vitiligo ise bir klinik tanım olup, merkezi depigmente lezyonun hemen etrafını çevreleyen deri açık renktedir. Bunun etrafında ise sağlam görünümlü deri bulunur.³ Segmental vitiligo, vitiligonun unilateral olarak bir segment ile sınırlı olan tipidir. Segmental vitiligoda, genellikle bir segment tutulmakla beraber iki veya daha çok segmenti aynı tarafta veya karşı tarafta da tutulabilir. Depigmentasyon Blaschko çizgilerini izleyebilir.

Vitiligo etyopatogeneziye yönelik 3 teori bildirilmiştir. Bunlar; 1- Nöral teori: Melanositleri uyaran nöronlar hasarlanır ve nörotransmitterler toksik etki yaratarak melanin yıkımına neden olur. 2- Ototoksik teori: Defektif hidrojen peroksit sistemi enzimleri melanin üretimini engellemektedir. 3- Otoimmün teori. Hastanın kendi immün sistemi melanositlerini yıkmaktadır.⁴

Tanı klasik tip vitiligoda klinik olarak koyulur. Atipik yerleşimli olanlarda ise tanı

zorlaşmaktadır. Bu gibi durumlarda tanıda Wood ışığı incelemesi yapılmalıdır. Wood ışığı ultraviyole (UV) A kaynaklıdır. Özellikle beyaz tenli hastalarda çıplak gözle görülmeyen depigmentasyon alanlarının görülmesini sağlar.⁵

Ayırıcı tanıda; halo nevus, hipopigmente nevus, idiyopatik guttat hipomelanozis, lepra, liken sklerotrofikus, melanoma bağlı lökoderma, melazma, mikozis fungoides ile ilişkili depigmentasyon, nevus anemikus, ito nevüsü, piebaldizm, pitiriazis alba, pitiriazis versikolor, post-travmatik depigmentasyon, postinflamatuar depigmentasyon (skleroderma, psoriasis, atopik ekzema), topikal veya sistemik ilaçların indüklediği depigmentasyon ve tüberoskleroz gibi hastalıklar sayılabilir. Bunların içinde idiyopatik guttat hipomelanozis, piebaldizm ve pitiriazis versikolor özellikle önem arz eder. Genital vitiligo ise liken sklerotrofikus ile karışabilir.³

Vitiligo tedavisi çocuklarda ve erişkinlerde farklılıklar gösterebilir. Topikal tedaviler, topikal steroidler, topikal pimekrolimus ve takrolimus, vitamin D analogları (Kalsipotriol, takalsitol) ile psödokatalaz ve süperoksid dismutaz enzimlerini içeren preparatlardan oluşur.^{3,6,7}

18 yaşın altındaki vitiligolu çocuk hastalarda ve yeni başlangıçlı vitiligosu bulunan erişkinlerde güçlü veya çok güçlü topikal steroidler 2 aydan fazla kullanılmamalıdır. Steroidlerin faydaları gösterilmiş olsa bile deri atrofisi sık görülen yan etkidir. Topikal pimekrolimus veya takrolimus uzun dönem güvenlik profilleri gösterildiğinden güçlü topikal steroidlere alternatif olarak düşünülmelidir. Ancak, 12 aydan uzun süreli topikal kalsinörin tedavileri önerilmemektedir. Erişkinlerde topikal kalsipotriol'un monoterapi olarak kullanılması faydalı bulunmamıştır.^{3,8}

Fototerapi başlıca Dar band-UVB ve PUVA tedavilerini içermektedir. Fototerapi yalnızca konservatif tedavilerle yeterince kontrol altına alınamayan, yaygın lezyonları bulunan veya lokalize lezyonu bulunan ama yaşam kalitesi etkilenen çocuklarda ve erişkinlerde uygulanmalıdır. Çocuklarda fototerapi tedavi olarak kullanılacaksa Dar band-UVB , PUVA tedavisine tercih edilmelidir. Vitiligolu hastaların derilerinde melanin yokluğundan dolayı güneş yanığı ve fotohasarlanmaya daha yatkın olmaları nedeniyle fototerapide güvenlik limitleri psoriasis hastalarında kullanılan tedaviye göre daha sınırlıdır.

Yapılan çalışmalara göre deri tipi I-III olan hastalarda Dar band-UVB ile 200 seans tedavi sınırı vardır. Aynı deri tiplerinde, sadece erişkinlerde uygulanması gereken PUVA ile 150 tedavi sınırı vardır. Deri tipi IV-VI olan hastalarda Dar band-UVB ve PUVA ile tedavinin, bu sınırların üstündeki sayılarda kullanılması ve üst limitleriyle ilgili kanıtlar bulunmamaktadır.³

Sistemik tedavi çocuklarda önerilmemektedir. Erişkinlerde ise, sistemik tedavide oral steroidler (deksametazon, prednizolon, flukortolon), siklosporin, azathioprin, fenilalanin, ginkgo-biloba ekstraktları kullanılmaktadır. Vitiligonun ilerlemesini engellemek için oral steroid kullanımı yan etkilerinden dolayı önerilmemektedir.³

Siklosporin tedavisi bazı olgularda denenmiş ve orta dereceli etkili bulunmuştur.⁹ Azathioprin tedavisi tek başına etkili bulunmamış ancak, fototerapiyle kombine verilerek başarılı sonuçlar alınmıştır.¹⁰

Sadece erişkinlerde önerilen cerrahi tedavilerden başlıcaları ise, split-skin [kısmi kalınlıkta deri] greftleme, minigreft, olog epidermal greft transplantasyonu, emme bülü greftleme ve olog kültüre edilmemiş melanosit/keratinosit greftleme uygulamalarıdır.¹¹⁻¹³ Cerrahi tedaviler yeni lezyon gelişimi olmayan hastaların kozmetik açıdan hassas alanlarında kullanılmalıdır. Minigreft prosedürlerine göre split-skin [kısmi kalınlıkta deri] greftleme daha iyi kozmetik ve repigmentasyon sonuçları vermektedir. Kültüre edilmemiş melanosit/keratinosit greftleme tedavi sonrası PUVA uygulanmasının repigmentasyonu hızlandırdığı bildirilmiştir.¹⁴ Minigreft yüksek yan etki insidansından ve zayıf kozmetik sonuçlarından dolayı önerilmemektedir. Son yıllarda, tek başına Excimer veya Helium-Neon lazer tedavileri ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir.^{15,16}

Cerrahi girişimler, hipertrofik skatris ve keloid diatezi bulunan kişilere uygulanmamalıdır. Bu tedavilerde Koebner fenomeni, infeksiyonlar (özellikle herpes simpleks), postinflamatuar hiperpigmentasyon ve eşit olmayan repigmentasyon görülmesi ihtimali vardır.

Psikolojik tedaviler ise hastalıkla başa çıkma mekanizmaları geliştirmek için çocuk ve erişkin hastalara önerilir. Sonuç olarak, tüm repigmentasyon tedavilerine rağmen vitiligo dirençli olabilir. Bu gibi durumlarda kamuflaj etkili kozmetikler kullanılmalıdır.

Depigmentasyon uygulaması, monobenzen deriveleri [hidrokinon ve 4-metoksifenol] ile vitiligonun çok yaygın olduğu hastalarda (vücudunun 50% 'den fazlasında depigmentasyon bulunan veya yüz ve ellerde geniş depigmentasyonu olanlarda) ve repigmentasyon istemeyen hastalarda kullanılmalıdır. Hidrokinon'un yan etkileri (okronozis) görülebilir ve bazı mutajenik etkileri bilinmektedir. Q-switch Alexandrite ve Q-switch ruby lazerler depigmentasyon için kullanılabilir.¹⁷ Az sayıda lezyon için, kriyoterapi uygulaması yapılabilir.¹⁸

Özet olarak, vitiligolu hastalarda sıklıkla otoimmün tiroid hastalıkları ve diğer otoimmün hastalıklar görülebilir. Bu nedenden dolayı vitiligolu hastalarda tiroid fonksiyonları ve antikorları (TFT) kesinlikle araştırılmalıdır. Ayrıca, vitiligonun özellikle yaz aylarında ilerleyebileceği ve tedavide zorluklara neden olabileceği unutulmamalıdır. Vitiligo tedavisinde güneş koruyucuların sürekli kullanılması önerilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- Nordlund JJ, Majumder PP. Recent investigations on vitiligo vulgaris. *Dermatol Clin* 1997; 15:69-78.
- 2- Mason CP, Gawkrödger DJ. Vitiligo presentation in adults. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 344-345.
- 3- Gawkrödger DJ, Ormerod AD, Shaw L, Mauri-Sole I, Whitton ME, Watts MJ, Anstey AV, Ingham J, Young K; Therapy Guidelines and Audit Subcommittee, British Association of Dermatologists; Clinical Standards Department, Royal College of Physicians of London; Cochrane Skin Group; Vitiligo Society. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1051-1076.
- 4- Westerhof W, d'Ischia M. Vitiligo puzzle: the pieces fall in place. *Pigment Cell Res* 2007; 20: 345-359.
- 5- Mollet I, Ongenaë K, Naeyaert JM. Origin, clinical presentation, and diagnosis of hypomelanotic skin disorders. *Dermatol Clin* 2007; 25: 363-371.
- 6- Schallreuter KU, Rokos H. Vitix--a new treatment for vitiligo? *Int J Dermatol* 2005; 44: 969-970.
- 7- Yuksel EP, Aydin F, Senturk N, Canturk T, Turanlı AY. Comparison of the efficacy of narrow band ultraviolet B and narrow band ultraviolet B plus topical catalase-superoxide dismutase treatment in vitiligo patients. *Eur J Dermatol* 2009; 19:341-344.
- 8- Forschner T, Buchholtz S, Stockfleth E. Current state of vitiligo therapy-evidence-based analysis of the literature. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5: 467-475.
- 9- Gupta AK, Ellis CN, Nickoloff BJ, Goldfarb MT, Ho VC, Rocher LL, Griffiths CE, Cooper KD, Voorhees JJ. Oral cyclosporine in the treatment of inflammatory and noninflammatory dermatoses. A clinical and immunopathologic analysis. *Arch Dermatol* 1990;126: 339-350.
- 10- Radmanesh M, Saedi K. The efficacy of combined PUVA and low-dose azathioprine for early and enhanced repigmentation in vitiligo patients. *J Dermatolog Treat* 2006; 17: 151-153.
- 11- van Geel N, Ongenaë K, De Mil M, Haeghen YV, Vervaeet C, Naeyaert JM. Double-blind placebo-controlled study of autologous transplanted epidermal cell suspensions for repigmenting vitiligo. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1203-1208.
- 12- Boersma BR, Westerhof W, Bos JD. Repigmentation in vitiligo vulgaris by autologous minigrafting: results in nineteen patients. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 990-995.
- 13- Lee DY. The use of suction blisters for recipient site in epidermal grafting: the implications for vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 241-242.
- 14- Kachhawa D, Kalla G. Keratinocyte-melanocyte graft technique followed by PUVA therapy for stable vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74: 622-624.
- 15- Passeron T, Ortonne JP. Use of the 308-nm excimer laser for psoriasis and vitiligo. *Clin Dermatol* 2006; 24: 33-42.
- 16- Yu HS, Wu CS, Yu CL, Kao YH, Chiou MH. Helium-neon laser irradiation stimulates migration and proliferation in melanocytes and induces repigmentation in segmental-type vitiligo. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 56-64.
- 17- Rao J, Fitzpatrick RE. Use of the Q-switched 755-nm alexandrite laser to treat recalcitrant pigment after depigmentation therapy for vitiligo. *Dermatol Surg* 2004; 30: 1043-1045.
- 18- Radmanesh M. Depigmentation of the normally pigmented patches in universal vitiligo patients by cryotherapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 149-152.

TEDAVİDE ZORLUKLAR DERİ LENFOMALARI

Oya OĞUZ

Deri lenfomaları genel anlamda oldukça heterojen bir lenfoproliferatif hastalık grubudur. Çoğunluğunu T-hücreli deri lenfomalarının oluşturduğu ve bu grup içinde de en sık karşılaşılanların mikozis fungoides ve Sézary sendromu (MF/SS) olduğu bu hastalıkların tedavi aşamaları ve prensipleri özellikle son 10 yıldır belirlenmiş olmakla birlikte, bazı hastalık tipleri ve bazı olguların klinik özellikleri tedavi sırasında sorunlarla karşılaşılmasına neden olmaktadır. Bu konuda değerlendirilecek olan olan primer T ve B hücreli lenfomaların genel sınıflaması Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir.¹

Tablo 1. Derinin T ve NK/T Hücreli Lenfomalar WHO-EORTC Sınıflaması
Mikozis fungoides ve varyantları/alt tipleri
Sézary sendromu
Poikilodermik CD30+ lenfoproliferatif hastalıklar
Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma
Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip
Akut T hücreli lenfoma/leukemia
Poikilodermik periferik T hücreli lenfoma, sınıflandırılmayan
Agresif epidermotropik CD8+ T hücreli lenfoma
Derinin γ/δ T hücreli lenfoması
Poikilodermik CD30+ küçük/orta çaplı pleomorfik T hücreli lenfoma
Diğer PKTL'ler

Tablo 2. Primer B Hücreli Deri Lenfomaları
Folikül merkez hücreli lenfoma
Marginal zon lenfoma
Büyük B hücreli diffüz lenfoma, bacak tipi
Büyük B hücreli diffüz lenfoma, diğer
İntravasküler büyük B hücreli lenfoma
T hücresinden zengin büyük B hücreli lenfoma
Plazmablastik lenfoma
Anaplastik B hücreli lenfoma

Lenfoma tedavisindeki zorluklar, hastalık grupları dikkate alındığında, MF'in evre IIb- evre IV arasında yer alan tiplerinde, Sezary sendromunda ve MF/SS dışı T hücreli deri lenfomalarında ve B hücreli lenfomaların diffüz tiplerinde söz konusudur. Burada karşılaşılan zorlukların temel nedeni herhangi bir tedavinin en fazla semptomların hafifletilmesini sağlaması, tedaviye yanıt oranlarının ve remisyon sürelerinin değişik olmasıdır. Bu bakımdan hastalığın gelişiminin, semptomların şiddetindeki değişmelerin ve hastalığın biyolojik davranışındaki değişmelerin (ör. MF'de büyük hücre transformasyonu, perifoliküler infiltrasyonun varlığı, eritrodermi gelişimi gibi) dikkatli bir evreleme çalışması ve deri biyopsileriyle izlenmesi ve tedavi protokolünün buna göre yeniden değerlendirilmesi büyük önem taşır. Genel olarak Evre IIb- IV MF'de ve Sezary sendromunda tedavi planı oluştururken klinik evre dışında prognostik faktörler, planlanan tedavi için beklenen yanıt oranı, hızı ve süresi, hastanın yaşı ve ko-morbidite gibi yan etki profilini belirleyen faktörler, tedavi seçeneklerinin kolay ulaşılabilir ve uygulanabilir olması, tedavinin yarar/zarar oranı ve diğer sosyal ve medikal unsurlar göz önüne alınmalıdır. Örneğin deri tümörlerinin bulunduğu veya eritroderminin geliştiği olgularda ortalama yaşam beklentisinin 5 yılın altında (3.2-3.7 yıl) olduğu dikkate alınmalıdır. Aynı olguda nükslerin aynı şiddette olması (ör. tekrarlayan eritrodermi) doğrudan ikinci basamak veya kombine tedavilerin devreye sokulmasını anlamlı kılar. İzole tümörlerde veya sebat eden az sayıdaki lezyonda lokal tedavilere yönelmek uygun olabilir. Lokal tedaviler arasında radyoterapi, nitrogen mustard uygulaması, topikal veya lezyon içi kortikosteroid uygulamaları, BCNU, lokal fototerapi veya imiquimod sayılabilir.

İkinci basamak tedaviler tek ajanlı sistemik tedaviler (kemoterapi ajanları, füzyon proteinleri, biyolojik yanıt düzenleyicileri, antineoplastik ajanlar ve kortikosteroidler) ve kombine tedavileri kapsamaktadır. Kombine tedaviler yerel ve sistemik ajanların kombinasyonu, sistemik tedavilerin kombinasyonu ve alternatif tedavilerden oluşmaktadır. Evre III ve IV MF'de tedavi yaklaşımı ve genel olarak T hücreli deri lenfomalarında kullanılan sistemik tedavi ajanları Tablo 3, 4 ve 5'de belirtilmiştir.

Tablo 3. Evre III (Eritrodermi, T4) MF'de Tedavi Şeması*Birinci basamak tedaviler:*

Monoterapiler: Ekstrakorporeal fotoferezis, PUVA, IFN

Sistemik retinoid, MTX

İkinci basamak tedaviler:

Kombine tedaviler: Ekstrakorporeal fotoferezis (EKF) ve/veya sistemik retinoid, Bexarotene (Targretin) +Ontak

Eğer hastada yaygın ve çok infiltratif bir deri tutulumu varsa [özellikle nodüller] tüm vücut *electron beam* tedavisi de eklenebilir.

Alternatif tedaviler: Prednisolone/Chlorambucil, Doxil, Gemcitabine

Tablo 4. Evre IV MF (Deri Dışı Tutulum) Tedavisi*T4 deri tutulumu:*

Ekstrakorporeal fotoferezis+ biyolojik tedavi (IFN, retinoid)

Tek ajanlı kemoterapi

T4 deri tutulumu olmaksızın sistemik hastalığın kontrolü:

Çok ajanlı kemoterapi

Adjuvan/Kombine tedavi: Biyolojik + deriye yönelik tedaviler

Kemik iliği ve hemopoetik kök hücre nakli

Araştırma aşamasındaki tedaviler

Tablo 5. T Hücreli Deri Lenfomalarında Sistemik Tedavi

Tedavi	Remisyon oranı(%)	Veriliş yolu
EKF	50-70	IV
IFN- α	50-60	SC
Targretin	50-60	Oral
Ontak	25-40	IV
Pentostatin	35-70	IV
Gemcitabine	60-75	IV
Doxil	80-85	IV
Campath-1H	55	IV
Oral Etoposide	?	
Methotrexate	35-70	Oral, IM, IV
Chlorambucil	?	Oral

Tablo 5’de görüldüğü gibi Evre IIb-IV olgularda uygulanması söz konusu olan sistemik ajanların remisyonu sağlayıcı etkinleri oldukça değişik oranlardır ve çok yüksek değildir. Bu nedenle tam remisyon olasılığı düşük olan tablolarda kombine tedaviler sinerjik etkinlikleri, toksik etkilerin daha az oluşması ve hastanın yaşam kalitesinin daha iyi olabilmesi açısından yararlıdır.

MF/SS dışındaki deri lenfomalarının evrelemeleri farklı olup, genel olarak lokal, izole lezyonlarla seyreden tablolarda radyoterapi, nitrogen mustard, lezyon içi uygulamalar [ör. IFN- α], yerel PUVA, imiquimod gibi lokal uygulamalar semptomların giderilmesinde yeterli olabilir; dirençli tablolarda lokal uygulamalar kombine de edilebilir. Bölgesel veya multifokal tutulumda ise doğrudan sistemik tedavi tercih edilmelidir. NK/T hücreli veya γ/δ T hücreli lenfomalar, agresif epidermotropik CD8+ T hücreli lenfoma veya poikilodermik anaplastik büyük hücreli lenfoma gibi agresif seyirli tablolarda remisyonlar kısa sürelidir. Bu tablolarda çok ajanlı kemoterapi birinci basamak tedavidir. Nükslerin durumuna ve yaygınlık derecesine göre radyoterapi eklenebilir. Bu tablolar için oto veya allogenetik hemopoetik kök hücre nakli umut verici olabilir.

Deri lenfomalarında olguya dayalı olarak karşılaşılan sorunların başında pruritus gelmektedir. Pruritus özellikle eritrodermi veya generalize plaklarla seyreden MF tablolarında çözümlenmesi güç bir bulgudur. Özellikle inflamatuvar belirtilerin fazla olması yakınmaların şiddetli olmasına yol açar. Bu olgularda ekstrakorporeal fotoferezis (EKF) semptomatik bir iyilik sağlarken, çoğu kez yanıtın uzun süreli olmadığı da görülmektedir. Tümöre karşı yanıt oluşumunu arttırdığı bilinen bu uygulama 2- 4 haftalık aralarla yanıt alınana dek uygulanır; ancak 3 ay içerisinde belirgin yanıt yoksa tedavinin sonlandırılmasında yarar vardır. Remisyonu etkileyen bir diğer sorun infeksiyonlardır. İnfeksiyonların nedeni ülsere tümörler gibi deri odaklı olabileceği gibi, genellikle hastalığın patogenezi nedeniyle sitotoksik yanıtın ve apoptozisin yeterli olmayışıdır. Hücrel immün yanıtta meydana gelen yetersizlik konağın tümöre karşı durmasının bozulmasının yanı sıra, mikroorganizmalara karşı direncin azalmasına da yol açmaktadır. Biyolojik yanıt modülatörleri, monoklonal antikolar (Anti CD4 MoAb- Humax), TLR agonistleri (CPG oligodeoxynucleotide) ve özellikle histon deasetilaz inhibitörleri (kısa zincirli yağ asitleri, hidroksamik asit, depsi-peptid, benzamidler) (Vorinostat), purin nükleozid fosforilaz inhibitörü (PNPI-Foradesine HCL) apoptozisi uyarmak, IL12 ve IFN- α yapımını uyarak NK hücrelerinin aktivasyonunu sağlamak ve sitokin/kemokin sekreyonunu uyarmak esasına dayalı olarak son yıllarda uygulanmakta olan sistemik tedavilerdir.²⁻⁷

Primer B hücreli deri lenfomaları, T hücreli lenfomalara kıyasla çok daha az

sıklıkta karşılaşılan tablolardır. Bu tablolarda tanın doğru konulabilmesi ve doğru evreleme oldukça önemlidir. Folikül merkez hücreli lenfoma ve marginal zon lenfoma genelde lokalize ve kendilerini sınırlayan tablolar olarak seyrettiklerinden tedaviyle remisyon sağlanması oldukça yüksek orandadır. Folikül merkez hücreli lenfomanın aynı bölgede çok sayıda olması, tedaviye direnmesi veya sık nüksetmesi halinde lezyon içi sisplatin uygulamasının başarılı olabildiği bildirilmiştir. Buna karşılık büyük B hücreli diffüz lenfoma, bacak tipi ve diğer büyük B hücreli lenfomalar agresif bir biyolojik davranış sergilerler. Bu tablolarda genellikle radyoterapi ve kemoterapi birlikte uygulanırken, Rituximab'ın tek başına uygulanması veya kemoterapiye eklenmesi remisyona katkıda bulunabilmektedir. Yine son yıllarda radyoterapiye ek olarak biyolojik yanıt düzenleyicileri de [CPG 7909] kullanılmaktadır. 8,9

KAYNAKLAR

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768
2. Kim EJ, Hess S, Richardson SK et al. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Invest* 2005; 115: 798-812
3. Knobler E. Current management strategies for cutaneous T cell lymphoma. *Clin Dermatol* 2004; 22: 197-208.
4. Mann BS, Johnson JR, Cohen MH, Juustic R, Pazdur R. FDA Approval summary: Vorinostat for treatment of advanced primary cutaneous T cell lymphoma. *The Oncologist* 2007; 12: 1247-1252
5. Duvic M, Martin AG, Kim Y et al. Phase 2 and 3 clinical trial of oral Bexarotene [Targretin capsules] for the treatment of refractory or persistent early stage cutaneous lymphoma. *Arch Dermatol* 2001; 137: 581-593.
6. Zhang C, Richon V, Ni X et al. Selective induction of apoptosis by histone deacetylase inhibitor SAHA in cutaneous T cell lymphoma cells: Relevance to mechanism of therapeutic action. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 1045-1052.
7. Kim YH, Duvic M, Obitz E et al. Clinical efficacy of zanolimumab (HuMax CD4): Two phase 2 studies in refractory cutaneous T cell lymphoma. *Blood* 2007; 109: 4655-4662
8. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH et al. European organization for research and treatment of cancer and international society for cutaneous lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B cell lymphomas. *Blood* 2008; 112: 1600.
9. Kempf W, Dummer R, Schmid MH et al. Intralesional cisplatin for the treatment of cutaneous B cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1343-1345.

TEDAVİDE ZORLUKLAR AKNE VULGARİS

Yelda KARINCAOĞLU

Akne vulgaris (AV) tedavisi “hastalık kontrol altında oluncaya kadar bir ilaç grubuyla başlayan ve bu ilaçların gücünü arttırarak ileriye hareket eden bir yolculuk” olarak tanımlanmakta ise de hasta memnuniyeti ve uyumu küçümsenmemelidir. Bununla birlikte akne tedavi rejimleri her hasta için özel olmalıdır. AV tedavisi hastalığın şiddetine, hastanın yaşına, cinsiyetine, sosyal durumuna ve genel sağlığına göre planlanır. Temel olarak AV’de tedavi algoritması Tablo 1’de özetlenmiştir. Deneyimli klinisyenler de tedavi düzenlemelerini gelişen klinik durumlara göre tahmin etmeyi bilmelidir. Preadolesan dönemde burun, alın ve yanaklarda birkaç komedonu olan hastada, düşük potensli monoterapiyle iyi sonuçlar alınırken aynı hastanın adolesan döneme girmesi ve daha inflamatuvar deri lezyonların olması nedeniyle artık bu tedavi yetersiz kalabilecektir. AV’in kronik doğası nedeniyle, bir çok hastaya durumu düzelene kadar devam edecek bakım tedavisi gereklidir ve bu da bir çok zorluklar oluşturabilmektedir.

Akne tedavisinde zorluklar temel olarak hasta uyum sorunu, topikal tedavi ve sistemik tedavi zorlukları, Propionibacterium acnes (P. Acnes) direnci ve özel akne formlarının tedavisinde zorluklar olmak üzere 5 temel başlıkta değerlendirilebilir.

Akne Tedavisine Uyum Zorlukları

Etkili tedavileri olmasına rağmen akne tedavi rejimlerine bağlılık zayıftır. Yüz kırk dört hastalık bir çalışmada %20 hastanın takibe gelmediği ve 3 aylık tedavi sürecinde ise hastalarda %50 azalma olduğu saptanmıştır. Bu da desteklemektedir ki, bütün hastaların yaklaşık %30-65’i hastalık prognozu ve düzenlemesine bakmaksızın tedavi rejimine bağlanmamıştır. Hastaların %50’si uzun süreli tedaviye yetersiz uyulması nedeniyle tedaviden tam yararlanamamıştır. İdeal bir hasta uyumu için tedavi rejimi basit, etkili, tolerabl ve kolaylıkla hastanın günlük rutinine uyum sağlamalıdır. Bununla

birlikte hiçbir tedavi rejimi hastanın ilacı neden, nasıl kullandığını, nasıl uygulayacağını anlamadıkça etkili olmayacaktır, uyum ayrıca hasta-doktor ilişkisi ile de ilgili, hekimin hastanın kaygıları gidermeli, dogmatik ve yargısal inanışlardan koruması sağlanmalıdır? Bu nedenle, hasta uyumunun sağlanmasında, etkili klinisyen rehberliği, tedavi seçeneği kadar önemlidir. Örneğin aknenin kötü hijyenle alakalı olduğunu düşünen hasta yüzünü agresif olarak daha fazla yıkayarak yüzünün derisini kurutacak ve inflamasyonun artmasına neden olacaktır.

Hastayla tedavi tartışılmalı, her spesifik lezyon için farklı tedavi gerektiği, nasıl uygulandığı ve nasıl alınacağı talimatlar şeklinde basit kolay anlaşılır bir dille anlatılmalı, yan etkiler, yapılması gerekenler, düzelme zamanı hakkında bilgilendirme yapılmalıdır. Hatta bu talimatlar yazılı olarak ta verilebilir. Ayrıca hekim tedavinin tanımladığı şekilde yapıldığından emin olduğunu da kontrol etmelidir (örn tedavilerinin sadece akneli alanlara uygulanmasına veya belirtilen miktarı geçmesine engel olmak).

Topikal Tedavide Zorluklar

Benzoil Peroksit

En sık oluşan zorluk benzoil peroksitle meydana gelen kontakt dermatit ve iğnelenme, kuruma ve soyulmadır. Bu yan etkiler ilaç kullanımını engelleyebilir. Bu zorluk başlangıçta gün aşırı kullanılarak ve non komedojenik nemlendirici krem kullanarak engellenebilir.

Retinoid Analogları

Retinoid analogları (RA) lokal irritasyon, kuruma yapar ve fotoirritan olabilir, tedavi süresince güneş koruyucu kullanmak gerekebilir. Topikal RA'lar temiz fakat kuru cilde gece yatarken uygulanmalıdır. Mikrokapsül formülasyonları daha az irritan olabilir. Retinoik asit reseptörlerine daha spesifik olan tazaroten ve adapalen gibi yeni retinoid analogları daha az yan etkilidirler. Topikal RA tedavisinin ilk ayında komedonlarda belirginleşme olabilir. Bu konuda hasta uyarılmalıdır. Bu durum tedavinin başarısız olduğu anlamına gelmez. Belirgin bir yanıt için 1-2 ay beklenmelidir. Topikal RA kullanımı tek bir lezyon kalmasa bile günlük olarak değil daha aralıklı olarak daha uzun süre sürdürülmelidir. RA genellikle düşük konsantrasyonda başlanmalı hasta ilacı tolere ettikçe konsantrasyonlar arttırılmalıdır. Eğer kuruluk, eritem ve irritasyon hastayı rahatsız ederse kısa süreli uygulama ile başlanır. Örneğin ilk gece 1 saat daha sonra 2 saat yüzde tutulur ve tolerasyon sağlanana kadar doz arttırılır veya gün aşırı başlanabilir.

Topikal Antibiyotikler: Klindamisin, Eritromisin, Tetrasiklin

Topikal antibiyotik kullanımında en önemli sorun P. acnes'e karşı antibiyotik direncinin

gelişmesidir. Topikal antibiyotiklerin benzoil peroksit veya RA'lerle kombinasyonlarının kullanımı her bir ajanın tek başına kullanımlarına göre daha etkili ve direnç gelişimini elimine edilebileceği veya azaltabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle kombine tedaviler önerilmektedir.

Oral Antibiyotikler

Tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin, eritromisin, azitromisin, trimetoprim, trimetoprim-sülfametoksazol (TM-SM). Eğer hasta uygun olarak tetrasikline cevap vermemişse doksisisiklin veya minosiklin denenebilir ve sıklıkla başarılıdır. Her ikisi 50-100mg günde iki kez kullanılır, 3-6 hafta sonra hasta düzelme gösterdiğinde doz düşürülür. Minosiklin daha fazla ciddi yan etki yapar. Tetrasiklinle yan etkiler bulantı, kusma, diyare, vajinal kandidiazis, fotosensitivite, ilaç döküntüleri ve hipersensivite reaksiyonları olarak karşımıza çıkabilir. Tetrasiklin grubu ilaçlar gebelerde, laktasyonda ve 9 yaştan küçük çocuklarda dişlerde kalıcı pigment oluşturmaları nedeniyle kullanılmamalıdır.

Minosiklin çok lipofilik olduğu için kan beyin bariyerini geçer ve baş ağrısı, vertigo, ataksiye neden olabilir. Tetrasiklin yiyeceklerle etkilenir, doksisisiklin ve minosiklin yiyeceklerle alınabilir böylece gastrointestinal yan etkiler daha az oluşabilir. Oral eritromisinin bakteriyel direnç ve gastrointestinal yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Trimetoprim, TM-SM tetrasiklin ve eritromisine dirençli olgularda kullanılabilir. Gastrointestinal yan etkileri, alerjik deri reaksiyonları, hepatit, pankreatit ve kemik iliği supresyonu, renal bozukluk ve şiddetli ekfoliyatif deri reaksiyonlarına neden olabilir. Oral antibiyotiklerin maksimum yararları 3-4 aylarda görülebilir, cevap alınır alınmaz doz azaltılır veya kesilir. Topikal RA ile devam edilmelidir. Oral antibiyotikler kullanırken düzelmeyen hastalarda ya antibiyotik direnci ya da gram negatif folikülit düşünülmelidir.

Oral antibiyotik direncinin yayılmasını nasıl koruyabiliriz? Antibiyotikler sadece gerektiği zaman kullanılmalıdır. Nonantibiyotik antimikrobialer antibiyotiklerle kombine edilerek daha hızlı etkinlik ve P. acnes direncinin oluşma riskini azaltır. Eğer hastada tedavi sonrası nüks oluşursa tekrar aynı antibiyotik kullanılmalıdır. Topikal ve sistemik antibiyotik aynı anda kullanılacaksa aynı kimyasal yapıda olmalıdır. Antibiyotik kürleri arasında 7 gün topikal benzoil peroksit kullanılması direnci elimine edebilir. Sistemik isotretinoinin de dirençli P. acnes taşıyıcılığını azalttığı gösterilmiştir. Benzoil peroksit uygulandığı alanda etkilidir ve oral isotretinoinden daha hızlıdır. Yine de, burun delikleri hem benzoil peroksit hem de oral isotretinoinin kullanımından sonra dirençli özellikte P. acnes taşımaya devam eder. Etkin tedaviye hızla ulaşıldıktan sonra antibiyotik temasını azaltmak gerekmektedir. AV'de tam veya tama yakın düzelme sağlandığında RA'le idame tedavi uygun bir rotadır.

İsotretinoin

İsotretinoin sıklıkla AV tedavisinde dramatik düzelme yapar. Uzun süre takiplerde tek kürde hastaların %60'ında lezyonsuz olduğu saptanmıştır. İsoetretinoinin nodülokistik AV'de 0.1mg/kg, 0.5 mg/kg ve 1.0mg/kg dozlarının düzelme dereceleri aynı ancak yüksek dozda tedavi sonrasında daha az nüks oranı görülmüştür. Tedavi düşük dozda başlanmalı ve total doz en az 120mg/kg olmalıdır. İsoetretinoin kesilse bile 4-5 ay daha devam eden düzelme görülür, bu nedenle klinisyenler diğer bir kür tedavi için bu süreyi beklemelidir. Ne yazık ki isotretinoin kullanımı ile bir çok yan etki vardır. Artralji, miyalji, tendinit, baş ağrısı, serum lipid anomalileri, alopesi, fotosensitivite, mukoza ve deri kuruluğu, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, anemi ve lökopeni, serum kolesterol, trigliserid düzeylerinde yükselme gibi. Gebelerde risk, spontan abortus ve konjenital malformasyon ile ilişkilidir. Tedavi öncesi ilk haftada, tedavi süresince her ay ve tedavi sonrası 1. ayda mutlaka gebelik testi yapılmalıdır. Hiperostozis, prematür epifiz kapanması ve kemik demineralizasyonu uzun süre yüksek doz retinoid kullanımıyla görülmüş olmakla birlikte akne tedavisinde bu bulgular desteklenmemiştir. Tedavi boyunca serum lipidleri, transaminazlar ve tam kan sayımı 4-6 haftada yapılmalıdır.

İsoetretinoine bağlı mukokutanöz yan etkiler doza bağlıdır, doz ikiye bölünebilir, çok yoğun nemlendirme yapılır, çok ciddi alevlenme olursa doz geçici olarak kesilir, prednizolon 0.5-1 mg/kg/gün başlanıp 2-3 hafta devam edilir. İsoetretinoin tekrar düşük dozda başlanır. Nadiren, akne fulminans tetiklenebilir. Granülasyon dokusu meydana gelebilir, ilaç kesilince geriler oral steroid veya gümüş nitrat gerekebilir. Deri atrofisi ve frajilitesinde düzenli dexpanthenol krem, vitamin B5 analogları kullanılabilir. E vitaminin 800 IU/gün'e kadar kullanımı yan etkileri azaltabilir. Gözlerde kuruluk (sikka) diğer bir sık rastlanılan zorluktur. Kontak lens kullanımı sorun oluşturabilir. Bu nedenle hastalar uyarılmalıdır. Kuruluğa bağlı keratokonjonktivit, blefarit olabilir, suni göz yaşı kullanımı şikayetleri azaltabilir. Gece körlüğü riskine karşı vitamin A desteği gerekebilir.

İsoetretinoin kullanan hastaların %6'sı tedavi başlangıcında makro komedonlar veya şiddetli nodüler aknele alevlenme riski taşır. Bu durum ilk 1-2 ay eritromisin kullanarak kontrol edilebilir. Bu hastalarda isotretinoin düşük doz 0.25mg/kg/gün olarak sistemik steroidlerle aynı anda başlanmalı ve doz giderek 4-6 haftada artırılmalıdır. Mümkün olduğunda görülebilir makro komedonlar tedavi başlamadan önce hafif koter ile tedavi edilmelidir.

İsoetretinoin kullanımıyla ilgili olarak psikiyatrik duygu bozukluğu, depresyon ve intihar girişimi gibi yan etkiler tanımlanmıştır. Aknenin kendisinin de anksiyete ve depresyonla sıklıkla ilişkili olduğu için depresyonun nadir bir idyosinkrazik reaksiyon olarak bazı hastalarda gelişmekte olabileceği ileri sürülmektedir. Hastanın kendisi, ailesi ve arkadaşlarıyla da bu durum tartışılmalıdır. Bu açıklayıcı bilgilendirme

herhangi bir problemi erken tanıma ve tedavi etme olanağı sağlayacaktır. Eğer duygu bozukluğu, depresyon, intihar şüphesi varsa hasta psikiyatri ile konsülte edilerek hasta durumuna göre ya antidepressan kullanılabilir ya da ilaç kesilebilir.

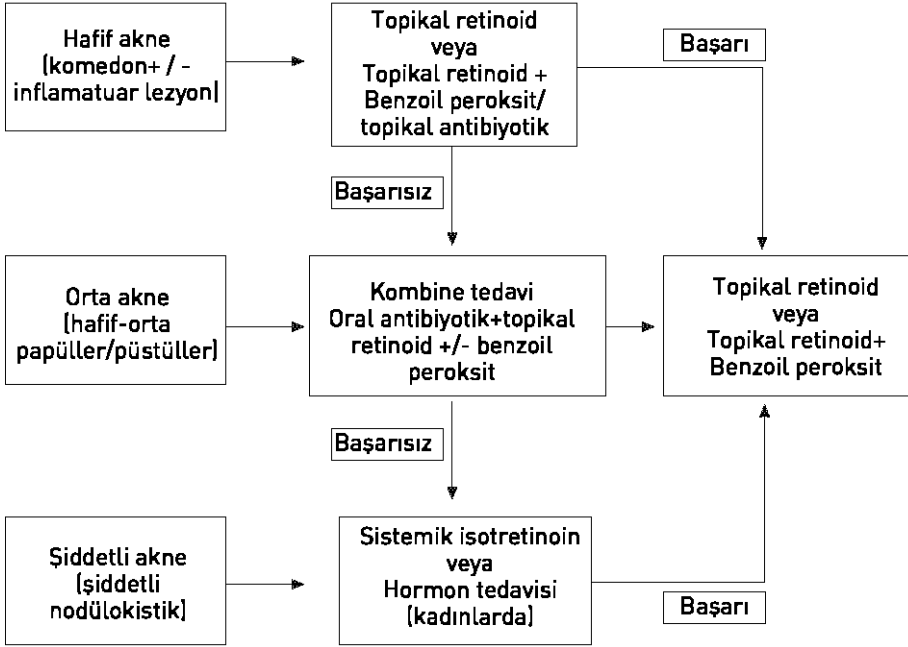
Özel Akne Formlarının Tedavisinde Zorluklar

İnfantil akne: İnflamatuar olduğunda sikatrile iyileşebilir. Tetrasiklin hariç tedavi erişkinler gibidir. Topikal tedavi eritromisinin 125 mg günde 2 kez veya trimetoprim 100mg günde 2 kez güvenle kullanılabilir. Eğer tedavi cevapsız olursa düşük doz isotretinoin 5-10mg/gün 4-6 ay kullanımı etkilidir.

Gram negatif folikülit: Uzun süre topikal veya sistemik antibiyotik kullanımının komplikasyonudur. Klinik özelliği sıklıkla perioral veya perinazal bölgede aniden başlayan çok sayıda püstüldür. Bu durum Escherichia coli, Proteus, Pseudomonas ve Klebsiella'yı içeren gram negatif organizmaların aşırı çoğalmaları sonucu olur. Antibiyotiğin kesilmesi gerekmektedir. Tedavide oral trimetoprim 200mg günde 3 kez bazı olgularda etkili olabilir fakat relapse nüks sıktır. Antibiyotikler başarısız olduğunda oral isotretinoin genellikle daha hızlı ve kalıcı cevap oluşturur.

Akne fulminans: Nadir bir formdur, çoğunlukla adolesan erkekleri etkiler. Ani başlar ve ateş, kilo kaybı, sistemik semptomlar eşlik eder. Etiyolojisi bilinmemektedir. Oral prednizolon 0.5-1mg/kg gün, bu 2-3 ay süresince dereceli olarak azaltılır. Oral isotretinoin oral steroid başlandıktan 4 hafta sonra ve 0.25mg/kg gün dozla başlanılır. Tedavi süresi ortalama 6 ay sürer.

Akne konglobata: Tedavisi oldukça zordur. İsoretinoin genellikle tercih edilir ve sıklıkla sistemik antibiyotiklerle kombine edilir. Nüks sıktır ve tekrarlayan kürlerle isotretinoin tedavisi genellikle gereklidir.¹⁻⁸

Tablo 1: Akne vulgariste tedavi algoritmi.**KAYNAKLAR**

- 1- Layton AM. A review on the treatment of acne vulgaris. *Int J Clin Pract* 2006; 60:64-72.
- 2- Ferman DG, Kirsner RS. Acne vulgaris: pathogenesis and therapeutic approach. *Am J Managed Care* 2000;6:78-89.
- 3- Webster GF, Graber EM. Antibiotic treatment for acne vulgaris. *Semin Cutan Med Surg* 2008;27:183-187.
- 4- Zaenglein AL, Thiboutot DM. Expert committee recommendations for acne management. *Pediatrics* 2006;1188-1199.
- 5- George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal therapy for acne. *Semin Cutan Med Surg* 2008;27:186-196.
- 6- Brelsford M, Beute CT. Preventing and managing the side effects of isotretinoin. *Semin Cutan Med Surg* 2008;27:197-206.
- 7- Katsambas A and Dessinioti C. New and emerging treatments in dermatology: acne. *Dermatol Ther* 2008;21:86-95.
- 8- Zaenglein AL. Topical retinoids in the treatment of acne vulgaris. *Semin Cutan Med Surg* 2008;27:177-182.

TEDAVİDE ZORLUKLAR ÇOCUKLARDA VİRAL HASTALIKLAR

Özer ARICAN

Çocuklarda viral hastalıklar döküntü ile ilişkili viral hastalıklar (viral ekzantemler) ve lokalize viral hastalıklar olarak iki grup altında incelenmektedir:¹

1. Viral ekzantemler: Direkt (infeksiyöz) ve indirekt (parainfeksiyöz) olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Direkt (infeksiyöz) ekzantemler spesifik bir patojen tarafından tetiklenirken indirekt ekzantemlerde farklı gruptan infeksiyöz etkenler immün cevap ile ilişkili bir erüpsiyona yol açmaktadır.²

Viral ekzantemlerin tanısında;

- Hastanın hikâyesi,
- Temas ettiği kişiler,
- Kullandığı ilaçlar,
- İmmün cevap durumu,
- Prodromal semptomlar,
- Döküntünün morfolojisi ve yayılması,
- Orofarenkslerin durumu ve lenfadenopati varlığı dikkate alınmalıdır.²

a) Direkt (İnfeksiyöz) Ekzantemler: Kızamık (Rubeola), Kızamıkçık (Rubella), Eritema infeksiyozum (5. hastalık), Ekzantem subitum (6. hastalık), Epstein-Barr virüs (EBV) infeksiyonları, Enterovirüs infeksiyonları, Sitomegalo virüs (CMV) infeksiyonları'dır.²

b) İndirekt (Parainfeksiyöz) Ekzantemler: Gianotti-Crosti sendromu, Papüler-Purpurik "Eldiven-Çorap" sendromu, El-Ayak-Ağız hastalığı'dır.^{3,4}

a) Direkt (İnfeksiyöz) Ekzantemler:

Kızamık (Rubeola): Etkeni Measles virüsüdür. Özellikle 5-9 yaş arası çocukları etkiler. Prodrom döneminde ateş, konjonktivit, nasal konjesyon, kuru öksürük ve

nezle görülür. Yine bu döneme özgü olarak oral mukozada Koplik lekeleri ortaya çıkmaktadır. Makülopapüler döküntü, kulak ve saçlı deriden başlayıp sentrifugal olarak 2-3 günde tüm vücuda yayılır. Ortalama 4-7 gün sonra ateş düşer ve deskuamasyonla iyileşme olur. Kızamığa bağlı olarak ortaya çıkan komplikasyonlar arasında; primer fırsatçı infeksiyonlar (otitis media, pnömoni ve diyare), kronik hastalıkların tekrar etmesi (tüberküloz reaktivasyonu), akut postinfeksiyöz ensefalit ve SSPE yer alır.^{2,5}

Kızamıkçık (Rubella): Etkeni Rubella virüsüdür. Genç erişkin dönemde görülür. Prodrom döneminde subfebril ateş, lenfadenopati (simetrik, oksipital ve postaurikular bölgeleri tutan) ortaya çıkar. Forchheimer lekeleri diagnostiktir. Pembe renkli makül ve papüller, bir günde kranyokaudal olarak tüm vücuda yayılır ve 1-3 gün içinde kaybolur.^{2,5} En ciddi komplikasyonu gebeliğin ilk üç ayında rubella geçirmiş anneden doğan çocukta ortaya çıkan Konjenital rubella sendromu (%3)'dur. Erişkin kadınlarda daha sık olmak üzere artrit ve atralji, ensefalit, trombositopeni ve buna bağlı komplikasyonlar diğer nadir görülen bulgulardır.^{5,6}

Eritema infeksiyozum (5. hastalık): Etkeni Human Parvovirüs B19'dur. En sık 3-12 yaş arası çocukları etkiler. Prodromal dönemde bir-iki gün süren subfebril ateş, baş ağrısı ve burun akıntısı ortaya çıkar. Hastalık üç aşamada seyreder;

1. Aşama: Yanaklarda, asemptomatik, homojen bir eritem (tokatlanmış yanak) ortaya çıkar.

2. Aşama: Retiküler veya dantel tarzında makülo-ürtikeryal ekzantem proksimal ekstremiteden alt ekstremitelere ve distal ekstremitelere yayılır.

3. Aşama: Lokal irritasyon, yüksek ısı veya emosyonel stres durumlarında döküntü tekrarlar.^{2,5}

Yaklaşık %10 hastada artrit/atralji, nadir olarak kendi kendini sınırlayan ve geçici bir kemik iliği supresyonu görülür.⁶ Kronik hastalık anemisi olan hastalarda geçici aplastik krizlere, immünsuprese hastalarda uzun dönemde kronik anemiye yol açar. Gebelerde fetüste yaygın hemoliz ile birlikte hidrops fetalis tablosu ortaya çıkar.⁵

Ekzantem subitum (6. hastalık): Etkeni HHV-6 ve HHV-7'dir. Özellikle 6 ay-3 yaş arası çocukları etkiler. Prodromal dönem genelde görülmez. Diffüz makülopapüler döküntü birkaç saatte boyundan başlayıp gövdeye yayılır ve sonrasında 2-3 gün içinde kaybolur. Ortalama 3-5 gün süren ateş yüksekliği sonrası ateşin düşmesiyle birlikte döküntü ortaya çıkar. Yaklaşık %10 hastada febril konvulsiyon eşlik edebilmektedir. Nadir olarak hepatit, pnömoni, nöropati, meningoensefalopati-ensefalopati ve trombositopeni görülebilir.^{2,5}

Klasik ekzantemlerin tedavisi semptomatiktir. Kızamık tedavisinde yüksek doz A vitamini özellikle immünsuprese ve malnürite, A vitamini noksanlığı olan çocuklarda önerilmektedir. Ancak günümüzde kızamığa bağlı mortalite ve morbiditeyi arttırdığı bildirilmiştir. Ekzantem subitum tedavisinde foskarnet ve gansiklovirin, asiklovirden

daha etkin olduğu in-vitro çalışmalarda kanıtlanmıştır. Parvovirüs B19 infeksiyonlarında tabloya atırlı eşlik ediyorsa NSAİİ, aplastik kriz döneminde kan transfüzyonları, immüsuprese infekte hastalarda ise IVIG ve Anti-B19 antikoru tedavisi uygulanabilmektedir.⁷

Epstein-Barr virüs infeksiyonu (EBV) (HHV-4): Adolesan ve genç erişkin dönemde (17-25 yaş arasında) görülür. Periorbital ödem ve buna eşlik eden makülopapüler döküntü en sık rastlanan klinik döküntü şeklidir. Bunun dışında ürtikeryan, veziküler, purpurik, peteşiyal döküntüler de ortaya çıkar. Ekzantem üç-dört gün içinde başlayıp bir hafta içinde kaybolur. Hastaların %80'inde klinik triad şeklinde farenjit, ateş ve lenfadenopati eşlik eder. Hastaların sadece %10'unda deri ve mukoza belirtileri vardır. Mononükleoz olan hastada ampisilin başta olmak üzere antibiyoterapi alımı sonrası hipersensitiviteye bağlı döküntü gelişir. Splenik rüptür, hava yolu obstrüksiyonu, hepatit, hemolitik anemi, trombositopeni, glomerülonefrit ve SSS tutulumu diğer nadir görülen komplikasyonlardır. İmmüsupresif hastalarda oral kılı lökoplaki ve lenfoproliferatif hastalıklar gelişebilir. Asiklovir, EBV üzerinde varisella zoster virüs infeksiyonlarına etkili olduğu dozlarda kullanılabilmesine rağmen mononükleozun süresini ve şiddetini değiştirmez. Kortikosteroid tedavisi; hemolitik anemi, ciddi trombositopeni ve hava yolu obstrüksiyonlarında uygulanmaktadır.^{2,6,7}

Enterovirüs (Ekovirüs, Koksaki virüs A/B ve 64 serotipl) infeksiyonu: En sık 6 ay-6 yaş arası çocukları etkiler. Non-spesifik ekzantemlerin en tipik olanı, yaygın eritemli makülopapüler döküntüdür. Bunun dışında veziküler, peteşiyal ve purpurik döküntüler de ortaya çıkar. Ekovirüs tip 9'a bağlı olarak "meningokoksemi"ye benzer bir döküntü ortaya çıkabilmektedir. Enterovirüslere bağlı olarak spesifik; El-ayak-ağız sendromu, Herpangina ve Roseola benzeri döküntü görülür. Yenidoğan döneminde nonspesifik ekzanteme eşlik eden ateş, sepsis, hepatit, pnömoni, meningoensefalit tablosu gelişebilir. Yenidoğan ve immüsuprese kişilerde hayatı tehdit eden komplikasyonlara yönelik Pleconaril hem in-vivo hem de in-vitro çalışmalarda etkili bulunmuştur.^{2,6,7}

Primer Sitomegalovirüs (CMV) infeksiyonu: Erken çocuk ve adolesan dönemde pik yapar. Tipik olarak immün sistemi sağlam kişilerde %90'ın üzerinde subklinik, mononükleoz benzeri bir tablo ile karşımıza gelir. Nadir olarak hemolitik anemi, trombositopeni, granümatöz hepatit, Guillain-Barre sendromu, meningoensefalit, miyokardit, intestinal pnömoni, artrit vs. görülebilir. Primer CMV infeksiyonunun tedavisi semptomatiktir. İmmüsuprese hastalarda CMV infeksiyonu kutanöz vaskülit, makülopapüler döküntü, peteşi, purpura, perianal ve alt ekstremitelerde ülserler, verrüköz plaklar, nodül ve hiperpigmente plaklar şeklinde farklı klinik bulgularla karşımıza gelebilmektedir. Koryoretinit, özofajit, kolit, pnömoni, endokrin-kemik iliği-SSS-renal anomaliler gibi komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Birinci basamak tedavide gansiklovir ve oral formu olan valgansiklovir kullanılır. Primer kemik iliği supresyonu, renal disfonksiyon ve SSS semptomlarına yol açabilir. Sidofovir ve

foskarnet ikinci basamak tedavide tercih edilir. CMV retinitinde ise foskarnet sıklıkla kullanılır.⁷

b) İndirekt (Parainfeksiyöz) Ekzantemler:

Gianotti-Crosti sendromu: En sık etkeni HHV-4'dür. Bunun dışında etkenler arasında HSV-6, Parvovirüs B-19, Koksaki virüs, RSV, Parainfluenza virüsü ve Hepatit-B virüsü yer alır. İtalya'da, 1992 yılında, 308 olguluk retrospektif bir çalışmada %25 oranında Hepatit-B pozitifliği tespit edilmiştir. Üç aylıktan-15 yaşa kadar tüm çocukları etkiler. Tanı kriterleri; 1. Monomorfik papül, papüloveziküler lezyonlar, 2. Yüz, kalça, ön kollar ve bacakların ekstansör yüzlerinin tutulumu, 3. Simetrik yerleşim ve 4. Döküntünün 10 günden uzun sürmesi'dir. Gövde tutulumu olmaz. Lenfadenopati, hepatosplenomegali ve akut viral hepatit tablosu eşlik edebilir. Kaşıntı çok nadirdir. Köbner fenomeni pozitiftir. Ekzantem 2-3 haftadan bazen 8 haftaya kadar uzayabilir. Bu yönden hasta bilgilendirilmelidir.^{4,6,7}

Papüler-Purpurik "Eldiven-Çorap" sendromu: En sık etken olarak Parvovirüs B-19 izole edilmiştir. Daha nadir Koksaki virüs, CMV, Kızamık virüsü, EBV ve Hepatit-B virüsü yer alır. Genç erişkin ve adolesan dönemde ortaya çıkar. Yanma, kaşıntı ile birlikte el-ayaklarda, keskin sınırlı ödem ve eritem ortaya çıkar. Lezyonlar birkaç gün içerisinde purpurik hale gelir. Aynı zamanda muköz membranlarda erozyon ve ülserasyonlar görülür. Ekzanteme ateş, atralji ve LAP eşlik eder. Bir-iki hafta içinde kendi kendini sınırlar. Bu hastalıkta immün cevap ekzantemin başlamasından sonra gelişir. Bu durum immünsuprese ve seronegatif hamilelerde temas açısından önemlidir.^{3,5}

El-Ayak-Ağız hastalığı: En sık etkeni Koksaki-A16'dır. Bunun dışında diğer etkenler Koksaki-A2-5-9-10/B2-3-5 ve Enterovirüs 71'dir. Özellikle 10 yaş altı çocukları etkiler. Özellikle parmakların deri çizgilerine paralel olarak, el içi ve ayak tabanında 2-8 mm, küçük, gri renkli, eritemli bir halo ile çevrili veziküler bir döküntü ortaya çıkar. Ayrıca ağız içinde ağrılı, ülseratif lezyonlar da görülür. İlk 1-2 hafta içinde sikatris bırakmaksızın iyileşme olur. Birinci trimesterde infeksiyonla karşılaşan gebelerde spontan abortusa ve intrauterin gelişme geriliğine yol açar. Enterovirüs tip 71'e bağlı SSS ve pulmoner komplikasyonlar görülmüştür. Shelly ve arkadaşların 1996 yılında 12 çocuk ve bir erişkin üzerine yaptığı oral asiklovir tedavisi sonrası semptomların azaldığı ve lezyonların kaybolduğu gösterilmiştir.^{3,5}

2. Lokalize viral hastalıklar: Bu grubun içerisinde Herpes Virüs (HSV), Varisella Zoster Virüs (VZV), Human Papilloma Virüs (HPV) ve Molluskum Kontagiozum (MK) infeksiyonları yer alır.¹

Herpes Simpleks Virüs (HSV) infeksiyonları: HSV, hem deriyi hem de dorsal kök ganglionlarını infekte eden ve uzun süre latent infeksiyonlara yol açan viral bir infeksiyondur.⁸ HSV tekrar reaktif olduğu zaman, spinal ve trigeminal nöronal aksonlardan deriye ve mukozalara ilerlemekte ve asemptomatik olarak, tükrükte

(HSV-1) veya genital sekresyonlarda (HSV-2) yayılmakta ve deride, oral mukozada ve iç organlarda hastalığa yol açabilmektedir.^{8,9}

Orolabial HSV infeksiyonları hemen daima HSV-1 tarafından ve %95'den fazla oranda rekürrens olarak ortaya çıkar.⁶ Primer HSV infeksiyonları sıklıkla çocuklara, primer/rekürren HSV ile infekte kişiden direkt kontakt ile bulaşır. Primer infeksiyon çoğunlukla asemptomatiktir, bazen primer gingivostomatit dediğimiz oral mukoza, dil ve sert damakta erozyonlara yol açan ve hospitalizasyon gerektiren bir tablo ile de karşımıza gelebilir.⁸ Sıklıkla bir-üç yaş arası çocukları etkiler. Semptomatik olgularda yüksek ateş, bölgesel LAP, mukozal ödem, beslenme bozuklukları ve sonuçta dehidratasyon ortaya çıkmaktadır.¹⁰ İlk beş yıl içerisinde HSV-1 serokonversiyonu meydana gelmektedir ve erişkin dönemde %80 oranında HSV antikoru oluşmaktadır.⁸ Primer gingivostomatit tedavisinde oral asiklovir (600 mg/m²/doz) 10 gün süreyle uygulanır. Ortalama %30-50 arasında değişen oranlarda semptomların azalmasını ve %20-25 arasında da lezyonların iyileşmesini sağlamaktadır. Rekürren herpes labialiste oral asiklovir en etkili ilaçtır. Topikal asiklovir/pensiklovirin de rekürren herpes labialiste ağrı ve yanma semptomlarını yarı yarıya azalttığı tespit edilmiştir.¹⁰ Ancak kullanılan asiklovir dozu genital herpeste kullanılan dozdan daha yüksektir. Ayrıca hastalar, UV gibi arttırıcı faktörlerden de korunmalıdırlar.⁶

Primer genital HSV infeksiyonları, cinsel olarak aktif kişilerde, sıklıkla kadınlarda ciddi semptomlarla karşımıza gelir.⁹ Seksüel ilişkiyi takiben dört-yedi gün sonra dış genital organlarda bilateral eritemli papül-veziküller ortaya çıkar. Sıklıkla ateş yüksekliği, dizüri, geniş ülserler ve inguinal lenfadenopati eşlik eder. Üriner retansiyon, nöralji, sekonder bakteriyel infeksiyon, emosyonel ve fiziksel stres sekonder komplikasyonlar arasındadır.^{8,9} HSV-2 seropozitif hastaların %20'si asemptomatik taşıyıcıdır. Yaklaşık %20'sinde rekürren genital HSV meydana gelir. Neredeyse %60'ında ise herpetik lezyonlar atipiktir ve bu yüzden gözden kaçır. Günümüzde orogenital kontağın artmasıyla birlikte HSV-1'e bağlı genital herpes infeksiyonlarına da rastlanmaktadır. İlk bir yıl içinde %70-90 arasında semptomatik HSV-2 ve %20-50 arasında da semptomatik HSV-1 tekrarlar. Lezyonlar unilaterale olup birkaç adettir ve sistematik semptomlara yol açmaz.⁸ Genital herpes ile infekte kişilerde mutlaka virüs identifikasyonu için diagnostik testler yapılmalıdır.⁹ Serolojik testler spesifik infeksiyonu (HSV-1/2) saptamasına rağmen infeksiyonun kaynağını ve süresini (rekürren infeksiyonlar açısından) göstermez. Daha önce HSV-1 ile infekte kişilerde, HSV-2 ile infekte olma riski azalmaz; ancak asemptomatik geçirme olasılığı artmaktadır.⁶ Genital herpes infeksiyonu ile başvuran çocuklarda mutlaka cinsel istismar sorgulanmalıdır. Ancak şu da unutulmamalıdır ki; neonatal genital HSV lezyonlarına hem HSV-1 (perinatal-postnatal) hem de HSV-2 (perinatal) yol açabilmektedir. Bu lezyonlar erken çocukluk döneminde reaktif olup genital HSV olarak düşünülebilir. Yine de geç çocukluk döneminde başvuranlarda mutlaka cinsel

istismar göz önünde bulundurulmalıdır.¹⁰ Genital herpes tedavisi için yapılan randomize-plasebo kontrollü çalışmalarda antiviral tedavinin semptomları hafiflettiği, lezyonların iyileşmesini hızlandırdığı, viral yayılımı azalttığı ve yeni lezyon çıkışını engellediği gösterilmiştir. Ayrıca üriner retansiyon ve aseptik menenjit gibi komplikasyonları da azaltmaktadır. Ancak latent infeksiyonlar ve reküran infeksiyonlar üzerine etkisi bulunmamaktadır.⁹ Tedavi üç ana başlık altında toplanabilir:

1. Primer infeksiyon tedavisi
2. Reküran infeksiyon tedavisi
3. Supresif tedavi

Supresif tedavi atakların sıklığı, atakların şiddeti, hasta üzerinde psikolojik etkisi ve cinsel partnerin infeksiyon durumu dikkate alınarak uygulanmalıdır. Çocuklar için önerilen bir pozoloji olmasa da erişkinlerde supresif tedavi aralıklı ve devamlı olmak üzere ikiye ayrılır. Aralıklı tedavi şiddetli ancak nadir atak geçiren hastalara uygulanır. Aralıklı tedavinin etkin olabilmesi için atağın en erken belirtisinin ortaya çıktığı dönemde hasta tarafından tedavi başlanmalıdır. Devamlı tedavi ise yılda 6-12 atak geçiren kişilerde uygulanır.⁶

GENİTAL HSV ENFEKSİYONU	ASİKLOVİR	VALASİKLOVİR	FAMSİKLOVİR	ÖNEMLİ BİLGİLER
İlk epizod	<ul style="list-style-type: none"> •400 mg, günde 3 kez, 7-10 gün boyunca •200 mg günde 5 kez, 7-10 gün boyunca •5 mg/kg/iv/ günde 3 kez, 5-7 gün boyunca 	<ul style="list-style-type: none"> •1000 mg, günde 2 kez, 7-10 gün boyunca 	<ul style="list-style-type: none"> •250 mg, günde 3 kez, 7-10 gün boyunca 	<ul style="list-style-type: none"> •HIV ve diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar açısından araştırılmalı •Cinsel istismar? •Reaktif neonatal genital herpes?
Reküran epizod	<ul style="list-style-type: none"> •400 mg, günde 2 kez, 5 gün boyunca •800 mg günde 3 kez, 2 gün boyunca •800 mg, günde 2 kez, 5 gün boyunca 	<ul style="list-style-type: none"> •500 mg günde 2 kez, 3 gün boyunca •1000 mg/gün, 5 gün boyunca 	<ul style="list-style-type: none"> •125 mg günde 2 kez, 5 gün boyunca •1000 mg, günde 2 kez, 1 gün boyunca 	<ul style="list-style-type: none"> •Supresif tedavi uygulanmalı
Supresif tedavi	<ul style="list-style-type: none"> •400 mg, 2 kez gün 	<ul style="list-style-type: none"> •500-1000 mg, gün •250 mg, günde 2 kez 	<ul style="list-style-type: none"> •250 mg, günde 2 kez 	<ul style="list-style-type: none"> •Her yıl tedaviye olan ihtiyacı değerlendirilme

* Gupta R, Warren T, Wald A. Genital herpes. Lancet 2007 Dec 22;370(9605):2127-37.

Neonatal HSV infeksiyonunun, ABD’de bir yıl içinde meydana gelen doğumlardaki insidansı 1/1400-30000 gebelik arasında değişmektedir.¹¹ Yaklaşık %85 oranında doğum sırasında, %10 oranında ise postnatal dönemde ortaya çıkar. Üç farklı klinik tablo ile hastalar karşımıza gelir: 1. Dissemine hastalık: Klinik olarak ensefalit, pnömoni, hepatit ve koagülopatiler görülür. 2. Merkezi sinir sistemini (MSS) etkileyen klinik tablo 3. Lokalize infeksiyon (SEM): Deri, göz ve ağız tutulumu söz konusudur.¹⁰ Tedavide yüksek doz intravenöz asiklovir (60-90 mg/kg/gün) uygulanır. Dissemine ve MSS’yi etkileyen infeksiyonlarda 21 gün, lokalize infeksiyonlarda ise 14 gün tedavi uygulanmalıdır.¹⁰ Yüksek doz ve uzun süreli asiklovir tedavisi uzun dönemde 10 günlük standart doz tedavisiyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksek oranda yaşam sürelerine ulaşılmıştır.¹¹ İntravenöz asiklovir kullanımının bilinen toksik etkisi nötropenidir. Haftada iki kez kan sayımı takibi önerilmektedir.¹² Asiklovir rezistansı neonatal hastalarda önemli bir problem olmamasına rağmen birkaç olgu bildiri söz konusudur. Bu durumda IV foskarnet kullanımı önerilmektedir.¹¹

Varisella zoster virüs (VZV) infeksiyonu: VZV infeksiyonu sonrası primer olarak varisella (su çiçeği) meydana gelir. İnsidansı, hava sıcaklığı, nem oranı ve sosyal faktörlere bağlı olarak değişmekle birlikte 1000 kişide 13-16 yeni olgu olarak bildirilmektedir. Çocukluk döneminde, 1-9 yaşları arasında en yüksek insidansa ulaşmaktadır. Hastalık cinsiyet farkı gözetmemektedir. Hastalığın ciddiyetini belirleyen en önemli faktörler hastanın yaşı ve immünsupresyon durumudur.¹³ Varisella tedavisi uygulanmayan, lenfoproliferatif malignensisi ve solid tümörü olan immünsupresif çocuk hastaların %32-50’sinde dissemine yayılım söz konusu olmuştur ve %7-17 arasında değişen mortalite oranları saptanmıştır.¹⁴ En sık rastlanan komplikasyonu sekonder bakteriyel infeksiyondur. Bunun dışında sellülit, lenfadenit, subkutan abse, nadir olarak nekrotizan fasiit, sepsis ve lokalize infeksiyonlar (pnömoni, artrit ve osteomyelit) meydana gelebilir. Primer VZV infeksiyonları ayrıca nörolojik komplikasyonlara da yol açabilmektedir. Benign serebellar ataksiden, meningoensefalit, menenjit ve vaskülit kadar uzanan bir tablo ile karşımıza gelebilir. Döküntüden ortalama iki-altı gün içerisinde nörolojik komplikasyonlar ortaya çıkar. İntrakranial vaskülit daha çok çocuk hastalarda ve inme şeklinde görülür.^{13,14} İmmünsupresif çocuklarda, hamilelerde ve yenidoğan infantlarda hayatı tehdit eden komplikasyonlar (VZV pnömonisi, hepatit ve koagülopatiler) ortaya çıkabilir. Doğum öncesinde dört gün ve doğum sonrasında iki gün maternal varisella maruziyeti sonrası (antiviral tedavi almadan) progresif seyirli ve %30 oranında mortalitesi olan klinik neonatal varisella infeksiyonları görülmektedir. HIV ile infekte çocuklarda primer VZV infeksiyonları hiperkeratotik lezyonlarla kendini gösterir ve daha kronik seyirlidir.¹⁴

Varisella kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Sağlıklı çocuklarda tedavi semptomatiktir.¹⁴ Çocuk hastalarda asetilsalisilik asit Reye sendromu’na yol açabildiği için tercih edilmez. Yine NSAİİ, nekrotizan yumuşak doku infeksiyonlarını ve invaziv

grup β -streptokok infeksiyonlarını arttırdığına yönelik çalışmalar bulunmaktadır. Sekonder bakteriyel infeksiyonlarda; hızlı bir şekilde, ampirik olarak antibiyoterapiye başlamak gerekir. Antiviral tedavi, immünsupresif hastada, yenidoğan infantta (doğum öncesindeki dört günde ve doğum sonrasındaki iki günde maternal varisella maruziyeti mevcut ise), komplikasyon gelişimi durumunda önerilmektedir.¹⁵

Sağlıklı çocuklarda varisella tedavisinde oral asiklovirin plasebo kontrollü çalışmalarda en efektif ve en güvenilir tedavi olduğu kanıtlanmıştır. American Academy of Pediatrics (AAP) Derneği; on iki yaşından büyük çocuklarda, kutanöz ve pulmoner hastalığı nedeniyle salisilik asit tedavisi kullanmak zorunda olanlarda ve altta yatan hastalığı nedeniyle kısa/araıklı veya inhaler steroid tedavisi alan hastada tedavi önermektedir. Ev içi temas sonrası ortaya çıkan varisella infeksiyonlarında daha şiddetli bir döküntü ortaya çıkmaktadır. Bu sebeple, bu tip hastalarda da tedavi önerilmektedir. Yine tedaviden en iyi şekilde faydalanılması için ilk 24 saatte başlanması önerilmektedir. Sağlıklı çocuklarda, oral asiklovir ile ilk 24 saatte tedavi edilen hastaların %15-30'unda kutanöz ve sistemik semptomların azaldığı tespit edilmiştir. Ancak uygulanan tedavi, komplikasyon oranını azaltmamaktadır.¹⁴ Çocuklarda doz aralığı hastanın yaşına göre günde dört kez 200-800 mg'dır.¹⁵

İmmünsupresif çocuklarda varisella tedavisine erken dönemde (ilk 72 saatte) başlamanın visseral yayılımı azalttığı gösterilmiştir. Asiklovir tedavisi 8 saat arayla, intravenöz olarak 500 mg/m²/gün, bir saatlik yavaş infüzyon şeklinde uygulanır. Yüksek riskli hastalarda varisella tanısı konup tedaviye başlanmadan önce mutlaka tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri bakılmalı ve PA akciğer grafisi çekilmelidir. İmmünsupresif hastalarda 7 günlük asiklovir tedavisi yeterlidir. Ancak tedavi kesimi sonrası yeni lezyonlar ortaya çıkıyorsa ikinci bir kür tedavisi önerilmektedir. Ayrıca VZV resistansı açısından da dikkatli olunmalıdır.¹⁴ Profilaktik tedavide asiklovir 6 saat arayla 80 mg/kg/gün, 5 gün süreyle uygulanır.¹⁵

HSV infeksiyonlarından farklı olarak asiklovir VZV enfeksiyonlarına karşı daha az etkilidir. Bu sebeple tedavide daha yüksek dozlar kullanmak gerekir. Asiklovirin en sık görülen yan etkileri, bulantı-kusma, diyare ve karın ağrısıdır. Allerjik kutanöz reaksiyonlarla ve baş ağrısıyla da ilişkili olabilir. Diğer nadir ve geri dönüşümlü komplikasyonu ise özellikle yüksek doz intravenöz asiklovir tedavisi sonrası görülen nörolojik semptomlardır. Yine nadiren hematolojik anomaliler ve hepatit görülebilmektedir. Asiklovir tedavisi sırasında akut tubuler nekroz açısından renal fonksiyonlar monitörize edilmeli ve ilaç dozu ayarlanmalıdır. Son zamanlarda uzun süre asiklovir tedavisi alan immünsuprese hastalarda asiklovir rezistansı ortaya çıkmıştır. Valasiklovir ve famsiklovirin çocuk hastaların tedavisinde kullanımlarıyla ilgili olarak yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır.¹⁴

Varisella Zoster İmmünglobülin (VZIG) (temas sonrası profilaksi); varisella hikâyesi olmayan immün yetmezlikli çocuklar, varisella hikâyesi/antikoru olmayan gebeler,

annesi doğumdan dört gün önce ya da iki gün sonra varisella geçiren yenidoğanlar ve temas öyküsü olan prematürelde, temastan sonraki ilk 48 saatte (en geç 96) 125 IU/10 kg (en çok 625 IU) IM olarak uygulanır.^{14,15}

Herpes Zoster; VZV reaktivasyonu sonucu meydana gelir. Reaktivasyonda immünsupresyon ve artan yaş rol oynamaktadır. On yaş altı çocuklarda nadiren ortaya çıkar. Herhangi bir malignitesi olan veya organ transplantasyonu yapılan dokuz yaş altı çocuklar üzerinde yapılan çalışmada herpes zoster görülme oranı %0.07 olarak saptanmıştır. Yine 548 varisella geçirmiş çocuğun dört yıllık izlemi sonrası 13'ünde [%2.4] herpes zoster ortaya çıkmıştır.¹⁵ Çocukluk çağı herpes zoster oluşumunda iki risk faktörü söz konusudur: 1. Hamileliğin ikinci trimestrında annenin varisella geçirmesi, 2. Varisellanın doğumdan sonraki ilk bir yıl içinde geçirilmesi. Diğer risk faktörleri arasında birkaç lezyonla kendini gösteren subklinik varisella, profilaktik asiklovir ve IVIG tedavisi gelmektedir.¹⁶ Majör olgular, varisella aşısının yapıldığı dermatom üzerinde gelişmektedir. Çocuklarda sıklıkla servikal ve sakral dermatomlar tutulur.¹⁵ Erişkin dönemden farklı olarak zostere bağlı ağrı nadiren rastlanan bir semptomdur. En sık rastlanan komplikasyon sekonder bakteriyel enfeksiyondur. Bunun dışında sikatris oluşumu ve depigmentasyon da görülebilir. Sistemik olarak aseptik menenjit ve fasiyal paralizi ortaya çıkan olgular bildirilmiştir. Çocukluk döneminde herpes zoster %3 hastada neoplaziler ile ilişkilendirilmiştir. Klinik olarak bu hastalarda lezyonlar erişkin dönemdekine benzemektedir. Ancak herpes zoster paraneoplastik bir marker olarak kabul edilmemektedir.¹⁶

VZV tedavisinde erişkin dönemde asiklovir-valasiklovir-famsiklovir tedavisinin etkin olduğuna dair yapılan çalışmalar bulunmakla birlikte, çocukluk döneminde insidansi çok düşük olduğu için yeterli çalışma bulunmamaktadır.¹⁴ Sistemik tedavi, sağlıklı çocuklarda oftalmik tutulumda ve immünsuprese çocuklara uygulanır.¹⁶ İmmünsupresif çocuklarda asiklovir 80 mg/kg/gün, 4 doz şeklinde verilir.¹⁵ Tedavi 7 gün süreli veya yeni lezyon çıkışının durmasından iki gün sonraya kadar verilir. Antiviral tedavi akut ağrıyı azaltmakta, krut oluşumunu hızlandırmaktadır ve 2-3 hafta içinde tamamen sağlıklı bireylere kavuşturmaktadır.¹⁴

Human Papilloma Virüs (HPV) enfeksiyonu: HPV hem epitelyal dokuyu hem de müköz membranları infekte eder. 150'nin üzerinde subtipleri tanımlanmıştır.¹⁷ Mukozal HPV tipleri çocuklarda verruka anogenitalise yol açarken; kutanöz tipler ise verruka vulgaris, verruka plantaris ve verruka plana olmak üzere farklı klinik tablolar şeklinde görülür. Bu tablolar dışında spesifik olarak rekürren respiratuar (larengeal) papillomatöz ve epidermodisplazya verrüsiformis de tanımlanmıştır.¹⁸ Kutanöz verrukalar (verruka vulgaris, verruka plantaris ve verruka plana) çocuk ve gençlerin %10 kadarını etkilemektedir. İnsidansi on iki-on altı yaşları arasında artmaktadır. En sık görülen tipi %70 oranında verruka vulgaristir. Plantar ve plana tipi verrukalar daha yaşlı popülasyonda ortaya çıkmaktadır.¹⁸ Verruka Anogenitalis HPV tip 6 ve 11

genotipleri düşük riskli ve primer olarak anogenital verrukaya (kondilomata akümünatadış genital verru) yol açarlar.¹⁹ ABD’de, 1966 yılında anogenital verrukası olan erişkinlerin sayısı 60.000 düzeyinde iken, 2000 yılında bu oran 200.000’in üzerine çıkmıştır. Bu artışa paralel olarak çocuk hastaların sayısının da artış gösterdiği düşünülmektedir. Anogenital HPV infeksiyonlarının inkübasyon süresi erişkin dönemde 1-20 ay arasında değişmektedir; latent periyod ise iki yıl veya daha fazla olabilmektedir. Çocuklarda ise inkübasyon süresi bilinmemektedir.²⁰

Anogenital verruka üç yoldan geçiş gösterir: 1. **Seksüel geçiş:** Cinsel istismara maruz kalan çocuklarda HPV DNA ve/veya anormal sitoloji %3.4-33 arasında, anogenital verruka ise %0.3-2 arasında rapor edilmiştir. 2. **Perinatal geçiş:** Perinatal geçiş, direkt olarak erken membran rüptürü, vajinal doğum sırasında; indirekt olarak vajinal doğum veya sezaryan sırasında kontamine obje veya yüzeylerle temas sonrası veya semenden, genital yoldan assendan olarak veya transplasental olarak sağlanır. HPV pozitif anneden doğan 151 infant üzerinde üç yıl boyunca yapılan çalışmada HPV DNA [PCR ile] pozitiflik oranı %2.8 olarak saptanmıştır. 3. **Otoinokülasyon/Heteroinokülasyon:** Mukozal HPV tipleri 2, 27 ve 57 genotipleri aynı zamanda hem oral hem de genital lezyonlara yol açtığı gösterilmiştir. Ancak HPV DNA’nın horizontal geçişi ile ilgili elimizde kesin bir veri bulunmamaktadır.^{19,20} Özellikle iki-üç yaşından sonra ortaya çıkan verruka anogenitalise sahip çocuklar mutlaka cinsel istismar açısından sorgulanmalıdır.²⁰ Kız çocuklarında vulva, vajina, ureter ve perianal bölgeler daha sık tutulurken; erkek çocuklarda ise tipik olarak perianal bölge etkilenir. Kız çocukları erkek çocuklarına oranla üç kat daha sık etkilenir.²¹ Verruka anogenitalisten neoplazi gelişim oranı HPV tip 16 ve 18 için daha yüksektir. Çocukluk döneminde bu tip HPV infeksiyonlarına nadir olarak rastlansa da HPV infeksiyonlarının onkojenik potansiyeli ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Öte yandan, HPV 16 ile enfekte bir infantta Bowenoid papüloz geliştiği de rapor edilmiştir.²⁰

Çocukluk döneminde kutanöz verrukalar %40 ve verruka anogenitalis %75 spontan olarak düzelir.^{6,21} Bu sebepten dolayıdır ki; birçok araştırmacı verrukaların tedavisiz bırakılması gerektiğini önermektedir. Ancak plantar verrukaların ağırlı olması; palmar ve yüz yerleşimli verrukaların ise sosyal izolasyona yol açması ve okul başarısını etkilemesinden dolayı tedavi önerilmektedir. Yine çocukluk döneminde, verrukalar erişkin döneme göre daha kısa bir sürede iyileşmektedir. İmmünsupresif hastalarda spontan rezorbsiyon oranı normal sağlıklı popülasyona göre daha düşüktür. Verrukalarda tedavi siğilin tipi, lokalizasyonu, hastanın semptomları, hasta kooperasyonu ve immün cevap göz önünde tutularak belirlenmektedir.¹⁷

Verruka tedavisinde yeterince kontrollü randomize çalışma bulunmamaktadır. Bu sebeple tedaviler verilere dayalı olarak (*evidence-based medicine*) değil daha çok klinik tecrübe üzerinden yürütülmektedir. Çocukluk çağında verruka tedavisi bizi birçok yönden uğraştırmaktadır:

- Ağrılı yöntemler kabul görmemektedir.
- Yeterli hasta kooperasyonu sağlanamamaktadır.
- Tedavi sürdürülmesi ve tamamlanmasında zorluklar yaşanmaktadır.
- Anne-babalar tedavi sırasında anksiyöz ve endişelidirler.²²

Verruka tedavisinde farklı metodlar denenmektedir. **Salisilik asit**, kalın ve çok sayıdaki lezyonlarda sıklıkla tercih edilen ucuz ve kolay ulaşılabilen bir ajandır. İrritasyon en sık yan etki olmasına rağmen tedavinin etkinliğini gösterir. Kür oranı %60-80 arasındadır.¹⁷ Salisilik asitle karşılaştırmalı yapılan monoterapi çalışmalarında diğer ajanlar (gluteraldehid, 5-FU, podofilin ve likit nitrojen) daha başarısız bulunmuştur.²³ **Kriyoterapi**, ağrılı bir yöntem olduğu için küçük çocuklarda tercih edilmemelidir. Minimal eritemden hemorajik büllere kadar değişen bulgulara yol açabilir. Koyu tenli çocuklarda hipo/hiperpigmentasyon bırakabilir. Periungual verrukalarda uygulama sonrası onikodistrofiye yol açabilir.¹⁷ **Palmar verrukalarda** %75'in üzerinde bir başarı elde edilmiştir. **Plantar verrukalarda** ise başarı oranı daha azdır. Kriyoterapi ile kombine salisilik asit tedavisinde lezyonların temizlenme oranı daha yüksektir.²³ **Pulse dye lazer**, pahalı ve ulaşılması zor bir tedavidir. CO² lasere oranla daha az postoperatif ağrı ve sikatris oluşur. Tedaviye dirençli verrukası olan 5 yaş üstü 28 çocukta bir veya iki kür tedavi sonrası %92' lere ulaşan bir başarı sağlanmıştır.^{22,23} **Küretaj/ Koterizasyon**, yüz ve dudak bölgesindeki filiform verrukaların tedavisinde uygulanabilir. Ana problem anestezi öncesi enjeksiyona bağlı ağrı ve sikatris oluşumudur.¹⁷ **Fotodinamik terapi**, tedaviye dirençli verrukası olan adolesanlar üzerinde yapılan bir çalışmada %52 oranında kür sağlanmıştır.^{22,23} **Antimitotik tedavi (Bleomisin/5-FU)** ile tedaviye dirençli palmar, plantar, periungual ve multipl verrularda eşit oranda etkinlik saptanmıştır. Uygulama sırası ve sonrasında ağrı, Raynaud fenomeni, sikatris ve onikodistrofi meydana gelebilmektedir. İntralezyonel bleomisin enjeksiyonu ile %92 oranında kür elde edilmiştir.^{22,23} **Antimitotik tedavi (Podofilin/Podofilotoksin)** anogenital verru tedavisinde tercih edilir. Lokal irritasyon ve orta derecede ağrı görülen yan etkiler arasındadır. **Pediyatrik hastalarda** FDA onayı almamıştır.^{20,23} **İmmünstimülan [Kontakt sensitizör] olan SADBE [squaric acid dibutylester]** (%0.03-3) kullanımı sonrası %84 kür elde edilmiştir. SADBE'nin yüksek konsantrasyonlarda kullanımı etkinliğini arttırmaktadır. Ancak ekzematöz reaksiyonlara yol açabilmektedir. Yine diğer bir immünstimülan olan **DCP (difensipron)** (% 0.01-6) kullanımı sonrası %88 oranında kür sağlanmıştır. DCP kullanımı sonrası bül oluşumu, ağrı, generalize ekzematöz reaksiyon ve lenfadenopati gelişebilmektedir.²² Bir diğer bir immünstimülan olan **simetidin** multipl ve tedaviye dirençli verru tedavisinde kullanılmaktadır. Tek ajan olarak kullanımıyla yapılan çalışmalarda etkisi plaseboya benzer şekilde düşük bulunmuştur. Ancak kombine tedavilerde daha yüksek oranda başarı sağlanmaktadır. Örneğin 30 mg/gün simetidin

ile kombine 150 mg/gün levamizol kullanılan hastalarda %87 oranında kür sağlanmıştır.^{17,22} İntralezyonel immünoterapi çok sayıda lezyonu olan ve oklüzyon tedavisine cevap vermeyen olgularda, yüz lezyonlarında, tedaviye dirençli lezyonlarda ve sikatris ile ilişkili lezyonlarda da kullanılmaktadır. Tedavi sonrası bül oluşumu ve ağrı görülebilir. İntralezyonel kandida antijeni ile yapılan bir çalışmada %72 oranında kür elde edilmiştir.^{17,20} Levamizol hücrel immünitede artışa yol açmaktadır. Peş peşe üç gün/2 hafta 5 mg/gün 1-5 ay ile %60-90 tam kür sağlanmıştır. Az oranda GİS irritasyonu bildirilmiştir.¹⁷

Human Papilloma Virüs Aşısı; 2006 yılında FDA tarafından onay almıştır. HPV aşısı rekombinant DNA teknolojisiyle HPV'nin L1 major kapsid proteinine karşı geliştirilmiştir.²⁴ Aşı, düşük riskli HPV tip 6-11 ve yüksek riskli HPV tip 16-18'e karşı spesifik virüs benzeri partiküller içerir.^{24,25} Aşının IM olarak 0.5 ml, 0-2-6. aylarda 3 doz olarak uygulanması önerilmektedir.²⁴ Aşının hangi yaş aralığında uygulanmasına yönelik kesin bir veri bulunmamaktadır. Ancak FDA tarafından 9-26 yaşları arasında uygulanması önerilmektedir. ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) tarafından 11-12. yaşlar arasında uygulama önerilmektedir.²⁵ Ancak 9-15 yaş arasında kız çocuklarında aşının etkinliğine yönelik yapılan çalışmalarda 18. ayda ölçülen anti-HPV titrelerinin 16-26 yaşa oranla daha düşük olduğu tespit edilmiştir.²⁴ HPV aşısıyla birlikte HPV enfeksiyonun yükü azalmakta ve bunun sonucu olarak da servikal, anogenital kanser ve genital verrukaların görülme sıklığında azalma olmaktadır. Ancak aşı persistan enfeksiyonlarda, servikal kanserin prekürsör lezyonlarında ve diğer HPV tip genital verrukalara (aşılama öncesi enfekte olanlara) karşı koruyucu değildir.²⁵ Aşılama öncesinde pap-smear testi veya HPV DNA/HPV antikorlarına bakılmasına ihtiyaç yoktur. Aşılama sırasında en sık görülen yan etki injeksiyon bölgesinde ağrı [%83], ödem [%25] ve eritemdir [%25]. Sık rastlanan sistemik yan etkiler ise ateş, nezle ve halsizliktir. Ciddi yan etkiler ise %0.1'in altında görülür. (bronkospazm, hipertansiyon ile birlikte baş ağrısı, vaginal hemoraji vs). Aşılama sonrası servikal kanser izlem protokolü değişmemektedir.²⁴

Molluskum Kontagiosum (MK), poksivirüsün etken olduğu, sıklıkla çocukluk çağında görülen viral bir enfeksiyondur.²⁶ İnsidansı, dünya çapında %20'lere kadar ulaşmıştır.²⁷ Enfeksiyon bir yaşından önce nadir görülür; tipik olarak iki-beş yaş arası çocukları etkiler. Genel olarak erkek-kadın cinsiyet farkı görülmez. MK, en kolay deriden deriye direkt temas yoluyla geçer.²⁶ Ortak kullanılan havlular, yüzme havuzları ve direkt temas sağlayan sporlar (örn: güreş) yayılımını kolaylaştırır.²⁷ Avusturalya'da yapılan çalışmada MK'lu hastaların %62'sinde ekzema hikâyesi tespit edilmiştir.²⁶ Klinik olarak küçük, bir-iki mm, incimsi, beyaz-deri renginde papüller ve bu merkezde "göbeklenme" ile karakterizedir. Lezyonlar deriye sınırlı olup; ayrıca genital mukoza ve konjunktivalar da etkilenir.²⁷ Tahmini inkübasyon süresi 14 günden altı aya kadar uzanır ve lezyonlar yavaş bir süreçte (6-12 hafta içinde) 5-10 mm çapa ulaşır. Aylar

sonra travma veya spontan olarak inflamatuvar değışiklikler ile lezyonlar destrüksiyona uğrar.²⁶

MK, kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Şu durumlarda tedaviye ihtiyaç duyulur:

- Semptomatik hasta [kaşıntı ve diğerk atopik semptomları olan]
- Sikatris/sekonder inflamasyonu önlemek amacıyla
- Travma/kanama durumunda
- Kozmetik ve sosyal nedenler²⁶

MK tedavisini üç ana başlıkta toplayabiliriz:

1. Lezyonların fiziksel destrüksiyonu
2. Topikal tedavi
3. Sistemik tedavi²⁷

Lezyonların fiziksel destrüksiyonu amacıyla uygulanan **küretaj** ve **kriyoterapi** basit, nispeten az ağırlı, etkili tedavilerdir. Diğerk bir alternatif tedavi yöntemi **komedo ekstraktör** kullanarak veya kullanmadan lezyonların içeriğinin boşaltılmasıdır. Bu tedavi daha ağırlı ve sikatris oluşturma riski daha yüksektir. Ayrıca virüsün daha derin tabakalara invazyonu sonucu abse oluşumuna sebep olabilmektedir.^{26,27} Çocuklarda küretaj sırasında lokal bir anestetik EMLA [Mikst Lokal Anestezi (Lidokain HCl+Prilokain)] önerilmektedir. Ancak kullanım dozu "vücut kitle indeksi"ni aşarsa methemoglobinemi ve santral sinir sistemi üzerinde toksik etkiler ortaya çıkmaktadır.²⁷

Topikal tedavide kullanılan **kantaridin** iyi bir tedavi seçeneğeri olabilmektedir. Öyle ki, 300 hastalık bir çalışmada %90 hastanın lezyonlarında iyileşme sağlanmıştır. Uygulamadan 4-6 saat sonra lezyonların bol su ile yıkanması önerilmektedir. Eğer bu süre uzarsa veya yanlış uygulama söz konusu olursa bül oluşumu meydana gelir. Ancak bül epidermise sınırlı olduğu için sikatris oluşumu gözlenmez. Yüz lezyonlarına yine kantaridin tedavisi önerilmemektedir.^{26,28} Diğerk bir topikal tedavi seçeneğeri vitamin A deriveleri olan, α -hidroksi (**laktik**) ve β -hidroksi (**salisilik**) asittir. Ancak bu tedavi sonrası özellikle koyu tenli çocuklarda postlezyonel hiperpigmentasyona daha sık rastlanır. Küçük çocuklarda kombine tedavi (kantaridin ve podofilin/salisilik asit) önerilmemektedir. Bunun nedeni; kantaridin yeterli absorbe edilememesi sonucu ikincil ajanın deriye hızla penetrasyonunu engellemesidir. Bu da çocuklar için potansiyel toksisiteye yol açmaktadır.²⁶ Tretinoin jel formasyonunda kullanılmasına rağmen kullanım sonrası oluşan eritem tedavinin bırakılmasına sebep olmaktadır. Çocuklarda **likid fenol** kullanımı sonrası %30'lara varan oranda sikatris gelişimi söz konusudur. Bu sebeple likid fenol kullanımı önerilmemektedir.²⁷ Diğerk bir topikal tedavi seçeneğeri immün cevap düzenleyici **imikimod** ve **sidofovir** kullanımımızdır.²⁶ Ancak imikimodin etkinliğini gösteren kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Yine zaten atopik dermatit ve/veya molluskum dermatiti sık görülen hastalarda kullanım sonrası lokal dermatit atakları görülmektedir. Başarı oranı değışik uygulama şekillerine rağmen yaklaşık

%42 olarak bildirilmektedir. Yine topikal tedavi sonrası ateş yüksekliği gibi sistemik belirtiler de ortaya çıkabilmektedir.^{28,29}

Sistemik tedavide kullanılan Simetidin, sistemik immünmodülatör olarak atopik olgulardaki MK infeksiyonlarında etkilidir.^{26,27}

Sonuç olarak; çocukluk çağında görülen çoğu viral hastalık kendini sınırlamakta ve tedavileri semptomatik kalmaktadır. Öncelikle bu tür olgularda tedavinin gerekli olup olmadığı çok iyi tartışılmalı ve karar verilmelidir. Bu hastalıklarda en önemli sorun zaman zaman ortaya çıkan ciddi komplikasyonlar olmakta ve bunlar daha çok immünsuprese hastalarda ya da atopik olgularda gözlenebilmektedir. Lokal viral hastalıkların tedavisinde ağırlı yöntemler çocuk olgularda pek tercih edilmemektedir. Yine çocuk olgularda kullanılan ilacın formu ve uygulama şeklinde de pratikte sorunlar olabilmektedir. Tedaviye bağlı yan etkiler ve tedavi öncesi ve sonrası ortaya çıkabilecek kozmetik problemler de lezyonların lokalizasyonu ve yaygınlığı dikkate alınarak her hasta için gözden geçirilmelidir. Tüm bunların yanı sıra bir de ebeveynlerin hastalık ve tedavisi hakkındaki endişelerinin giderilmesi ve bunlar hakkında bilgilendirilmesi de gerekmektedir. Anogenital bölge lezyonlarında belli yaş gruplarında ve özellikle de kız çocuklarında cinsel istismar atlanmaması gereken önemli bir meseledir. Aslında çocuk yaş grubu hastalıklarının tedavisinde en önemli sorun hâlâ yeterli kontrollü tedavi çalışmalarının olmamasıdır. Bu noktada hekimin deneyimine ve hastanın durumuna göre en iyi tedavi seçeneğini belirlemek uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Nelson JS, Stone MS. Update on selected viral exanthems. *Curr Opin Pediatr* 2000;12:359-364.
2. Fölster-Holst R, Kreth HW. Viral exanthems in childhood--infectious (direct) exanthems. Part 1: Classic exanthems. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7:309-316.
3. Fölster-Holst R, Kreth HW. Viral exanthems in childhood--infectious (direct) exanthems. Part 2: Other viral exanthems. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7:414-419.
4. Fölster-Holst R, Kreth HW. Viral exanthems in childhood. Part 3: Parainfectious exanthems and those associated with virus-drug interactions. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7:506-510.
5. Scott LA, Stone MS. Viral exanthems. *Dermatol Online J* 2003;9:4.
6. James WD, Berger T, Elston D. Viral diseases. In: *Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology*. 10th Ed. Elsevier; Canada, 2006:367-420.
7. Mancini AJ, Shani-Adir A. Other viral diseases. In: *Bolognia JL, Jorizzo JL eds. Dermatology*. 2nd Ed. Elsevier; Spain, 2008:1255-70.
8. Dwyer DE, Cunningham AL. Herpes simplex and varicella-zoster virüs infections. *Med J Aust* 2002;177:267-273.
9. Gupta R, Warren T, Wald A. Genital herpes. *Lancet* 2007;370:2127-2137.
10. Kimberlin DW. Herpes simplex virus infections in neonates and early childhood. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005;16:271-281.

11. Enright AM, Prober CG. Neonatal herpes infection: diagnosis, treatment and prevention. *Semin Neonatol* 2002;7:283-291.
12. Kimberlin DW, Whitley RJ. Neonatal herpes: what have we learned. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005;16:7-16.
13. Heininger U, Seward JF. Varicella. *Lancet* 2006;368:1365-1376.
14. Arvin AM. Antiviral therapy for varicella and herpes zoster. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002;13:12-21.
15. Leung AK, Robson WL, Leong AG. Herpes zoster in childhood. *J Pediatr Health Care* 2006;20:300-303.
16. Nikkels AF, Nikkels-Tassoudji N, Piérard GE. Revisiting childhood herpes zoster. *Pediatr Dermatol* 2004;21:18-23.
17. Goldstein BG, Goldstein AO. Cutaneous warts. Available on www.uptodate.com (June 01, 2009)
18. Mamas IN, Sourvinos G, Spandidos DA. Human papilloma virus (HPV) infection in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2009;168:267-273.
19. Jayasinghe Y, Garland SM. Genital warts in children: what do they mean? *Arch Dis Child* 2006;91:696-700.
20. Sinal SH, Woods CR. Human papillomavirus infections of the genital and respiratory tracts in young children. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005;16:306-316.
21. Mamas IN, Sourvinos G, Spandidos DA. Human papilloma virus (HPV) infection in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2009;168:267-273.
22. Torrelo A. What's new in the treatment of viral warts in children. *Pediatr Dermatol* 2002;19:191-199.
23. Sterling JC, Handfield-Jones S, Hudson PM. Guidelines for the management of cutaneous warts. *Br J Dermatol* 2001;144:4-11.
24. Huang CM. Human papillomavirus and vaccination. *Mayo Clinic Proc* 2008;83:701-707.
25. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007;56:1-24.
26. Van der Wouden JC, Menke J, Gajadin S, Koning S, Tasche MJ, van Suijlekom-Smit LW, Berger MY, Butler CC. Interventions for cutaneous molluscum contagiosum. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Apr 19;(2):CD004767.
27. Brown J, Janniger CK, Schwartz RA, Silverberg NB. Childhood molluscum contagiosum. *Int J Dermatol* 2006;45:93-99.
28. Lio P. Warts, molluscum and things that go bump on the skin: a practical guide. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2007;92:119-124.
29. Arican O. Topical treatment of molluscum contagiosum with imiquimod 5% cream in Turkish children. *Pediatr Int* 2006;48:403-405.

TEDAVİDE ZORLUKLAR DERMATOLOJİDE HORMONAL TEDAVİ

Emel ERKEK

GİRİŞ:

Androjenik hormonlar akne vulgaris, androjenetik alopesi ve hirsutismus gibi sık görülen deri hastalıklarında kritik rol oynamaktadır.¹⁻³ Sayılan hastalıkların tanılandırılması durumunda hiperandrojeneminin araştırılması ve polikistik over hastalığı, adrenal hiperplazi, adrenal ve over kökenli tümörlerin ekarte edilmesi gerekebilmektedir.^{1,4-7} Androjen fazlalığı olsun olmasın, hormonal tedavi sayılan hastalıklarda tedaviye yardımcı, hatta tedavi edici olabilmektedir.^{1,5,8-10}

HORMONAL TEDAVİ:

Hormonal tedavinin hedefi androjenlerin sebace bez ve foliküler keratinositler üzerindeki etkilerinin antagonize edilmesidir.¹¹ Tüm hormonal tedavilerin etkileri en az 3 ayda gözlenebilmekte ve tedavinin en az 12-24 ay boyunca sürdürülmesi önerilmektedir.^{3,7,11,12}

Hormonal tedavilerin en önemli limitasyonu tedavinin erkek hastalarda uygulanamamasıdır.^{2,13} Kadın hastalarda ise, hormonal tedaviler sırasında gebeliğin önlenmesi ve tedaviye mümkünse oral kontraseptiflerin eklenmesi önem taşımaktadır.^{5,10-12,14}

Hormonal tedavi amacı ile kullanılabilen ajanlar etki mekanizmalarına göre temel olarak 2 grupta sınıflandırılmaktadır.⁹ Birinci grupta adrenal bezden veya overlerden androjen üretimini baskılayan ajanlar; ikinci grupta ise androjenlerin periferik dokulardaki etkilerini bloke eden ajanlar (androjen reseptör blokerleri) yer almaktadır.^{3,9,10} Bunların dışında SHBG seviyesini artırarak sirküle serbest androjenleri azaltan veya zayıf androjenleri daha potent androjenlere çeviren 5 α redüktaz enzimini inhibe eden ajanlar da bulunmaktadır.³

1. Androjen üretimini baskılayan ajanlar:

Bu kategoride yer alan ajanların bazıları adrenal bezlerden; bazıları ise overlerden androjen üretimini baskılamaktadır.^{5,9}

Oral kontraseptifler (OK):

Etki mekanizmaları arasında

- a. Overlerden androjen sentezini artıran LH'un baskılanması;
- b. Ovülasyonun baskılanması ve overlerden androjen sentezinin azaltılması;
- c. Sirküle serbest testosteronu azaltan SHBG sentezinin artırılması;
- d. Androjen reseptörlerinin blokajı;
- e. Testosteronu dihidrotestosterona çeviren 5- α redüktaz enziminin baskılanması yer almaktadır.^{1,4,5,9,10,12,14-17}

OK bir östrojen (genellikle etinil estradiol) ve bir progestinin (estran veya gonan) kombinasyonundan oluşmaktadır.^{5,9,11,14} Günümüzde çoğu OK içinde 20—35 μ g etinil estradiol (EE) bulunmaktadır.^{9,13,14,17} Ancak içerdikleri progestinler değişkendir. Hormonal tedavi amacı ile kullanılan OK'lerdeki progestinlerin potansiyel androjenik ve mineralokortikoid etkilerinin minimum olmasına dikkat edilmelidir.^{6,12} Bu açılarından en uygun progestinler arasında norgestimat, drospirenon, dezogestrel, gestoden, noretindron, noretindron asetat, levonorgestrel, norgestrel ve etinodiol diasetat sayılabilir.^{1,3-7,10,12,14,17-19} OK'ler arasında yalnızca düşük miktarda EE ile birlikte norgestimat, noretindron asetat ve drospirenon içeren ajanlar FDA tarafından onaylanmıştır.^{1,4,10,20}

Literatür verilerine göre yalnızca FDA onaylı olanlar değil, yukarıda sayılan tüm OK'ler akne tedavisinde benzer etkilere sahiplerdir ve 6-9 aylık kullanımda inflamatuvar akne lezyonlarını hastaların % 50-90'ında % 30-70 oranında azaltabilmektedirler.^{1,3,4,9-11,13,17,20} OK'ler hirsutismus tedavisinde de etkili olabilmektedirler.^{3,12}

Kortikosteroidler:

Kortikosteroidler inflamatuvar akne ve akne fulminans tedavisinde kısa süreli olarak yüksek dozda kullanılabilirler.^{14,20} Bunun yanı sıra oral kortikosteroidler adrenal hiperandrojenizm belirti ve bulguları olan hastalarda düşük dozda da kullanılabilirler.²⁰ Konjenital adrenal hiperplazisi olan hastalarda kortikosteroidlerin etki mekanizması adrenal androjen üretiminin ve sebum üretiminin baskılanmasıdır.⁹

Adrenal hiperandrojenizmde deksametason 0.125-0.75, prednison ise 2.5-7.5 mg/gün dozunda önerilmektedir.^{9,11,15,16,21} Deksametazon ile adrenal supresyon riski yüksek olduğundan prednison tercih edilen tedavi şeklidir.^{9,11}

GnRH agonistleri:

Buserelin, nafarelin ve leuprolid gibi GnRH agonistlerinin etki mekanizması, overlerden androjen üretiminin baskılanmasıdır.^{9,14} Bu ajanlar pitüiter bezden siklik FSH ve LH salınımını inhibe ettiklerinden, overlerden hem androjen hem de östrojen üretimini baskılar ve ovülasyonu bloke ederler.^{5,9,11}

Bu ajanlar hem akne hem de hirsutismus tedavisinde etkili olmakla birlikte yan etki profilleri ve maliyetleri kullanımlarını sınırlamaktadır.^{9,11,12,14}

2. Androjen reseptör blokerleri:

Bu kategoride yer alan ajanlar androjenlerin periferik dokulardaki (sebase bez ve kıl folikülü) etkilerini bloke ederler.⁵

Siproteron asetat:

Bu ajan hem ovülasyonu inhibe ederek overlerden androjen üretimini baskılayan, hem de androjen reseptörlerini bloke eden, çift etkili bir progestindir.^{5,9,11} Siproteronun adrenal androjen sentezini de inhibe edebildiğine dair veriler de bulunmaktadır.¹⁴

Siproteron asetat akne vulgaris, hirsutismus veya androjenetik alopesili bayan hastalarda ve polikistik over sendromunda başarı ile kullanılmaktadır.^{9,12,13} Bu hastalıklarda siproteron asetat ya tek başına yüksek dozda (50-100 mg/ gün, siklusun ilk 10 günü), ya da EE (35-50 g) ile kombine edilmiş OK preparatlarında düşük dozda (2 mg) kullanılabilir.^{5,7,9,11,13,14}

Literatür verilerine göre EE ve siproteron asetat içeren OK preparatları hastaların % 83-92'sinde, akne lezyonlarında % 75-90 azalma sağlayabilmektedir.^{9,10,20} Siproteron asetatın hidradenitis süpurativa tedavisinde de etkili olduğu bildirilmektedir.^{22,23} Hirsutismusta genellikle tek başına yüksek dozda kullanılmakta ve flutamid kadar etkili olduğu bildirilmektedir.^{3,17} Androjenetik alopeside ise hem premenopozal hem de postmenopozal hastalarda, % 44 oranında saç çıkarmayı başarabilmektedir.^{3,24}

Spirolakton:

Bir diüretik olan spironolakton, hormonal tedavi amacıyla da kullanılabilir.¹³ Yüksek dozlarda androjen reseptörlerini bloke edebilmesinin yanı sıra, over ve adrenal androjen üretimini de baskılayabilmekte, 5- α redüktaz enzimini bloke edebilmekte ve SHBG seviyelerini arttırabilmektedir.^{4,9-12}

Hormonal tedavi amacı ile akne, hirsutismus ve androjenetik alopeside yüksek dozlarda (25-200 mg/ gün) kullanılmaktadır.^{5,12-15}

Literatür verilerine göre spironolakton, hastaların en az % 60'ında, akne lezyonlarında % 50-70 azalma sağlayabilmektedir.^{9,13} Hirsutismus ve androjenetik alopesi tedavisinde finasteriden daha etkili, ancak flutamidden daha az etkili olduğu bildirilmekte; hirsutismusta % 42 oranında azalma sağlayabilirken, androjenetik alopeside % 44 oranında yeni saç çıkarabilmektedir.^{3,12}

Flutamid:

Hormonal tedavi amacı ile kullanılabilen bir non-steroidal anti-androjen ajandır.^{5,9,20} Nükleer androjen reseptörlerini selektif olarak bloke etmesinin yanı sıra, aktif androjenlerin inaktif metabolitlere dönüşümünü de hızlandırmaktadır.^{9,14}

Akne, hirsutismus ve androjenetik alopesi tedavisinde 2 X 250 mg dozunda

kullanılmaktadır.^{9,13}

Literatür verilerine göre hiperandrojenik akneli hastalarda akne skorlarını % 60-80 oranında azaltabilmektedir.^{10,13} Flutamid hirsutismus tedavisinde onaylıdır, ancak etkileri ve maliyeti nedeniyle kullanımı sınırlıdır.^{3,11,20} Hirsutismustaki etkisi finasteridden yüksektir.¹² Androjenetik alopeside ise etkisinin spironolaktondan, finasteridden ve siproteron asetatın fazla olduğu bildirilmiştir.^{3,12}

3. Enzim inhibitörleri:

Bu kategoride yer alan ajanlar deride androjenleri metabolize eden enzimleri inhibe etmektedirler.⁵

Finasterid:

Tip II 5- α redüktaz enziminin spesifik inhibitörü olan finasterid, hormonal tedavi amacı ile kullanılabilir.^{12,14,24} Androjenetik alopesi tedavisinde onaylı tek ajandır.¹²

Hormonal tedavi amacı ile günde 1-5 mg dozda kullanılmaktadır.^{12,24}

Literatür verilerine göre erkeklerde androjenetik alopesi tedavisinde olguların % 48'inde yeni saç çıkarabilmektedir. Ancak postmenopozal kadınlarda yapılan araştırmalarda anlamlı sonuç elde edilememiştir.³ Hirsutismus tedavisinde kullanmada anlamlı ve progresif azalma sağlayabilmekte; ancak etkisinin spironolakton, flutamid ve siproterondan daha düşük olduğu bildirilmektedir.^{3,12} Finasteridin tip I 5- α redüktaz üzerindeki etkisi minimum olduğundan akne ve sebore tedavisinde etkili değildir.¹² Ancak hidradenitis süpurativa tedavisinde başarılı olabildiğine ilişkin yayınlar bulunmaktadır.^{23,25}

Dutasterid:

Tip I ve tip II 5- α redüktaz enzimlerinin dual inhibitörü olan dutasteridin, androjenetik alopesi tedavisinde etkili olabildiği bildirilmektedir.^{5,26}

KAYNAKLAR:

1. Heymann WR. Oral contraceptives for the treatment of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol 2007; 56: 1056-1057.
2. Bershad SV. The modern age of acne therapy: A review of current treatment options. Mount Sinai J Med 2001; 68: 279-286.
3. Harper JC. Antiandrogen therapy for skin and hair disease. Dermatol Clin 2006; 24: 137-143.
4. Yan AC. Current concepts in acne management. Adolesc Med 2006; 17: 613-637.
5. Thiboutot D, Chen W. Update and future of hormonal therapy in acne. Dermatology 2003; 206: 57-67.
6. Feldman S, Careccia RE, Barham KL, Hancox J. Diagnosis and treatment of acne. Am Fam Physician 2004; 69: 2123-2130.
7. Beylot C, Doutre MS, Beylot-Barry M. Oral contraceptives and cyproterone acetate in female acne treatment. Dermatology 1998; 196: 148-152.

8. Mengesha YM, Bennett ML. Pustular skin disorders: diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 389-400.
9. Clarke SB, Nelson AM, George RE, Thiboutot DM. Pharmacologic modulation of sebaceous gland activity: Mechanisms and clinical applications. *Dermatol Clin* 2007; 25: 137-146.
10. Olutunmbi Y, Paley K, English JC 3rd. Adolescent female acne: Etiology and management. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008; 21: 171-176.
11. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, Shalita AR, Thiboutot D; Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Management of acne. A report from a global alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol* 2003;49: 1-37.
12. Lowenstein EJ. Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther* 2006; 19: 210-223.
13. Haider A, Shaw JC. Treatment of acne vulgaris. *JAMA* 2004; 292: 726-735.
14. Zouboulis CC, Piquero-Martin J. Update and future of systemic acne treatment. *Dermatology* 2003; 206: 37-53.
15. Goldblum OM. Acne vulgaris. *SKINmed* 2003; 2: 309-311.
16. Thiboutot D. New treatments and therapeutic strategies for acne. *Arch Fam Med* 2000; 9: 179-187.
17. van Vloten WA, Sigurdsson V. Selecting an oral contraceptive agent for the treatment of acne in women. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5: 435-441.
18. Johnson BA, Nunley JR. Use of systemic agents in the treatment of acne vulgaris. *Am Fam Physician* 2000; 62: 1823-1830.
19. Thiboutot D. Acne: 1991-2001. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 109-117.
20. Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, Lucky AW, Shalita AR, Siegfried EC, Thiboutot DM, Van Voorhees AS, Beutner KA, Sieck CK, Bhushan R; American Academy of Dermatology/American Academy of Dermatology Association. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 651-663.
21. Wolf R, Orion E, Matz H. Corticosteroids are contraindicated in acne patients. *SKINmed* 2003; 2: 48-49.
22. Lee RA, Yoon A, Kist J. Hidradenitis suppurativa. An update. *Adv Dermatol* 2007; 23: 289-306.
23. Wiseman MC. Hidradenitis suppurativa: a review. *Dermatol Ther* 2004; 17: 50-54.
24. Bienova M, Kucerova R, Fiuraskova M, Hajduch M, Kolar Z. Androgenetic alopecia and current methods of treatment. *Acta Dermatoven APA* 2005; 14: 5-8.
25. Farrell AM, Randall VA, Vafaei T, Dawber RP. Finasteride as a therapy for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 1999; 141: 1138-1139.
26. Stough D. Dutasteride improves male pattern hair loss in a randomized study in identical twins. *J Cosmet Dermatol* 2007; 6: 9-13.

TEDAVİDE ZORLUKLAR PALMOPLANTAR DERMATOZLAR

Emel GÜNGÖR

Palmoplantar dermatozlar avuç içi ve ayak tabanlarını tutan ve farklı sınıflandırmalar altında incelenen bir grup dermatozu ifade eder. Veziküler palmoplantar ekzemalar, allerjik veya iritan kontakt dermatitler, tinea infeksiyonları, skabies, palmoplantar mikozis fungoides, püstüler lokalize vaskülit ile avuç içi ve ayak tabanının püstüler erüpsiyonları bu gruba dahil edilebilecek belli başlı dermatozlardır. Burada üzerinde durulacak olan avuç içi ve ayak tabanının püstüler erüpsiyonlarıdır. Bu başlık altındaki hastalıklar palmoplantar bölgede kronik ve persistan, steril pürülan veziküllerle karakterize olup, üç alt başlıktan oluşur. Bunlar; palmoplantar püstülozis (PPP), akrodermatitis continua (Hallopeau hastalığı) ve infantil akropüstülozdur. Tedavide sorunların yaşandığı ilk iki hastalığıdaki tedavi seçenekleri tartışılacaktır.¹

PPP, palmoplantar bölgenin tedaviye dirençli, yüksek rekürrens oranı olan kronik püstüler bir dermatitidir. Histolojisinde nötrofillerle dolu intraepidermal veziküller mevcuttur. PPP eskiden beri psoriasisın bir varyantı olarak düşünüldüğü için, lokalize palmoplantar püstüler psoriasis olarak sınıflandırılmakta ve literatürde de genellikle palmoplantar psoriasis veya palmoplantar püstüler psoriasis olarak geçmektedir. Aslında PPP ile psoriasisın ilişkisi açık değildir. Çoğu PPP'li hastada psoriasis lezyonu diğer vücut bölgelerinde yoktur ve farklı serilerde bu birliktelik oranı % 2 ile % 24 arasında değişmektedir. Son zamanlarda yapılan bir çok HLA ve diğer genetik çalışmalar ışığında da PPP'nin farklı bir antite olduğu öne sürülmekte ve kitapların son baskılarında ayrı bir başlık altında ele alınmaktadır. Görüldüğü yaş ve psoriatik artritle birlikteliğin az görülmesi de bu görüşü desteklemektedir.¹⁻³

Lokalize bir hastalık olması ve semptomlarının çok fazla olmamasına karşın, hem iş hem de günlük aktiviteleri kısıtlaması, sosyal olarak hastalara problem oluşturması PPP tedavisinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir, ancak hastalığın kronikliği ve sık tekrarlamalar göstermesi tedavide zorluklara yol açmakta ve yaşam kalitesini

olumsuz yönde etkilemektedir.¹⁻⁴

PPP'nin tedavisinde kullanılacak olan ajana karar vermeden önce hastadan iyi bir hikaye alınması ve eşlik eden faktörler ile kullandığı ilaçların öğrenilmesi gerekir. PPP'nin eşlik ettiği faktörler arasında sigara kullanımı, tonsillit, sinüzit, diş infeksiyonları gibi fokal infeksiyonlar, tiroid hastalıkları, *Helicobacter pylori* infeksiyonu, gluten hipersensitivitesi ve SAPHO sendromu gelmektedir. Bazı vaka bildirim ve çalışmalarda yukarıda sayılan faktörlerin ortadan kaldırılmasıyla PPP'nin iyileştiği bildirilmiştir. Bu nedenle tedavide kullanılacak yöntemlerden biri de eşlik eden veya tetikleyici olduğu düşünülen faktörlerin tespit edilerek uzaklaştırılması olmalıdır. Ancak bu faktörlerin uzaklaştırılmasının fayda etmediğini belirten birçok yayın olduğu da göz önünde tutulmalıdır.^{1,3-7}

Akrodermatitis continua el ve ayak parmaklarının kronik, püstüler erüpsiyonudur ve tırnaklarda destrüksiyon ve distal falanksta atrofiye yol açabilir. Akropüstüler psoriasisın bir formu olarak kabul edilir, lokalize formu dermatitis repens olarak adlandırılır. Tedavisi PPP tedavisiyle benzerlik gösterir.^{1,3}

Günlük aktivitelerin az oranda etkilendiği hafif PPP ve akrodermatitis continua hastalarında başlangıçta topikal kortikosteroidler uygulanır. Palmoplantar derinin kalınlığı ve bu nedenle ilaçların penetrasyonunun zor olduğu göz önünde bulundurulduğunda PPP tedavisinde potent veya süperpotent kortikosteroidlerin tercihen plastik bir film veya hidrokolloid oklüzyonla uygulanması özellikle tedavi başlangıcında etkinliği arttıracaktır. Cevap alındıktan sonra oklüzyon kaldırılabilir ve topikal kortikosteroidlerin uygulama sıklığı ve potensi kademeli olarak azaltılabilir.^{1,8,9} Kragbelle ve arkadaşlarının yaptıkları randomize kontrollü bir çalışmada topikal kortikosteroid kullanan grupta 19 hastanın 12'sinde [%63] tam iyileşme görülürken, plasebo kullanan grupta tam iyileşme 19 hastanın 3'ünde [%16] görülmüştür.⁸

Topikal olarak kullanılacak diğer ajanlar vit D3 analogları (kalsipotriol, kalsipotrien), tazaroten, takrolimus ve antralindir. Tek başlarına veya topikal kortikosteroidlerle birlikte özellikle relapsı geciktirmek amacıyla kullanılırlar.^{10,11}

Bir çalışmada PPP'de intralezyonel triamsinolon asetonid 3,3-5 mg/ml dozunda uygulanmış, 3-6 ay süren remisyonlar elde edilmesine karşın, hipopigmentasyon, atrofi ve geç dermatofit infeksiyonu gibi komplikasyonların geliştiği bildirilmiştir.¹²

Topikal veya sistemik PUVA'nın tek başına veya retinoidlerle beraber kullanımı başka bir tedavi seçeneğidir ve oldukça etkili bulunmaktadır. Topikal PUVA'da psoralen uygulaması jel, krem veya banyo şeklinde yapılabilmektedir. Kullanılan konsantrasyon genellikle % 0,01'dir, ancak daha düşük veya yüksek konsantrasyonlar da bildirilmiştir. Topikal olarak jel ve banyo uygulamasının karşılaştırıldığı bir çalışmada her ikisinin etkinliği benzer bulunmuştur. Genellikle % 0,1'lik metoksalen uygulanmasından 30 dakika sonra UVA 0.25 J/cm² dozuyla tedaviye başlanır, üç seansta bir UVA dozu 0.25-0.5 J/cm² arttırılır. Ortalama 13 haftada veya ortalama kümülatif 50 J/cm² UVA dozunda

hastalar remisyona girer. 1-4 hafta boyunca idame tedavisi önerilmektedir.¹³⁻¹⁷

Dar bant UVB ile lokal PUVA'nın karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki yöntemde etkili bulunmuş ancak PUVA'nın UVB'ye göre daha etkili olduğu ve bu nedenle ilk seçeneğin lokal PUVA olması gerektiği, psoralenlere karşı fototoksik reaksiyon geliştirenlerde ise dar bant UVB'nin alternatif olabileceği öne sürülmüştür.¹⁸

Grenz ışın tedavisi düşük voltajlı X-ışını tedavisidir ve PPP tedavisinde denenmiş ve kısmi etkili bulunmuştur, ancak hastaların hiçbirinde tam düzelme olmaması ve yan etkileri nedeniyle tercih edilen bir tedavi yöntemi değildir.¹⁹

308 nm ekzimer lazer güncel bir tedavi yöntemidir. Yapılan bir çalışmada 7-14 gün aralarla 10 seans excimer lazer uygulanmış ve 54 hastanın 31'nde tam, 13'ünde kısmi, 10'unda da orta derecede düzelme bildirilmiştir. Başka bir çalışmada krem PUVA ve excimer lazer sağ sol karşılaştırması yapılarak uygulanmış ve sırasıyla % 64,64 ve % 63,57 oranlarında benzer yanıtlar elde edilmiştir. Excimer lazer tedavisinden önce ilaç uygulamasının olmaması, bu nedenle yan etkilerin azlığı ve hasta uyumunun daha yüksek oluşu tercih edilmesini arttıracaktır.^{20,21}

Topikal 5-aminolevulinik asit ile fotodinamik tedavi de diğer bir güncel tedavi olup, PPP'de vaka serilerinde denenmiş ve başarılı bulunmuştur.²²

Oral retinoidlerin tedavi oranı yüksek olup, etretinat 1 mg/kg, asitretin 0.5 mg/kg veya 25-50 mg/gün dozlarında kullanılır. İkisinin etkinlikleri benzer bulunmuştur. İlaç kesildiğinde nüks oranı düşük olmasına karşın yan etkiler kullanımını kısıtlayabilmektedir. PUVA ile beraber kullanımında başarı oranı tek başlarına kullanımlarına göre yüksektir. Ayrıca PUVA'ya göre iyileşme süresi kısa ve kümülatif UVA dozu daha düşüktür.²³⁻²⁵

Liarazol imidazol benzeri bir bileşiktir, sitokrom p-450 üzerinden all-trans retinoik asidin yıkımını inhibe ederek retinoik asidin düzeyini artırır ve retinoidlere benzer bir etki oluşturur. Bhuskan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 12 hafta boyunca 2x75 mg/gün dozunda kullanılmış ve yedi hastanın dördünde belirgin düzelme görülmüştür, ancak liarazol piyasaya çıkmayan bir ilaçtır.²⁶

Tetrasiklin grubu ilaçlar 1-3 ay boyunca kullanılmış ve orta derecede etkili bulunmuşlardır. Tetrasiklin için önerilen doz 2x250 mg/gündür. Thomsen ve arkadaşlarının yaptıkları kontrollü çalışmada tetrasiklin kullanan grupta iyileşme 80 hastanın 30'unda (% 38), plasebo grubunda 80 hastanın 10'unda (% 13) bildirilmiştir.²⁷

İtrakonazol antiinflamatuvar etkilerinden faydalanılarak PPP tedavisinde birinci ay günde 100 mg, ikinci ay günasırı 100 mg dozlarında kullanılmıştır. Altı hastanın yarısında tam, yarısında kısmi yanıt gözlenmiş, ancak tüm hastalarda birinci ay sonunda relaps gelişmiştir.²⁸

Kolşisin kullanılan diğer bir tedavi yöntemidir. 1-2 mg/kg dozunda 1-12 ay boyunca kullanılmıştır. Adışen ve arkadaşlarının serisinde hastaların % 64'de tam veya kısmi yanıt bildirilmiştir. Cochrane sistematik derlemesinde incelenen randomize kontrollü

çalışmalarda ise kolşisinin yan etkileri nedeniyle hastalar tarafından tolere edilemediği ve etkinliği konusunda açık veriler olmadığı belirtilmiştir.²⁹⁻³¹

Siklosporin nispeten düşük dozlarda (1-2.5 mg/kg/gün) kullanılır, %50-85 oranında etkili bulunmuştur ve ilacın etkinliğinin ilaç kesildikten sonra da devam ettiği bildirilmiştir. Etkili bir tedavi ajanı olmasına karşın yan etkilerinden dolayı uzun süreli kullanımı kısıtlıdır.³²

Metotreksat haftada 20-25 mg dozunda 1-7 ay boyunca kullanılmış ve farklı serilerde % 32-57 oranları arasında cevap bildirilmiştir.^{30,31}

Öncelikli olarak psoriasis tedavisinde kullanılan anti-TNF ajanları PPP tedavisinde de denenmiştir. Bazı hastalarda yanıt alınırken, bazılarında da paradoks olarak alevlenmeler gözlenmiştir. Psoriasis, romatoid artrit veya Crohn hastalığı nedeniyle TNF antagonistleri kullanan hastalarda PPP geliştiği veya var olanın alevlendiği bildirilmiştir. TNF-alfanın inhibisyonuna bağlı kutanöz IFN-alfanın aşırı ekspresyonunun bu paradoks olayın patogenezinde sorumlu olabileceği düşünülmektedir.³³⁻³⁹

PPP'de kullanılan tedavilerin etkinliklerinin saptanmasına yönelik yapılan Cochrane sistematik derlemesinde 724 kişiyi içeren 23 randomize kontrollü çalışma incelenmiştir. Sistemik retinoidler ve oral PUVA'nın tek başına etkili olduğu, beraber kullanımda (rePUVA) etkilerinin daha da arttığı bildirilmiştir. Ayrıca topikal steroidlerin oklüzyonla uygulanması, düşük doz siklosporin, tetrasiklin antibiyotikleri ve Grenz ışın tedavisinin yararlı olduğu belirtilirken, kolşisinin çok fazla yan etkisinin olduğu ve topikal PUVA ile kolşisinin etkili olup olmadığının belirsizliği üzerinde durulmuştur. Kısa süreli hidroksiüre tedavisinin ise etkinliğini belirtecek herhangi bir kanıt olmadığı belirtilmiştir.³⁰

Sonuç olarak PPP ve akrodermatitis continua tedavisiyle ilgili kanıta dayalı algoritmalar geliştirmek oldukça zordur çünkü randomize kontrollü çalışmalar iyi planlanmamıştır, kullanılan ilaçlar, formülasyonlar, dozlar çalışmalar arasında farklılıklar göstermektedir. Fotokemoterapide kullanılan radyasyon dozları, psoralenlerin formülasyonları ve konsantrasyonları da farklıdır ve karşılaştırılma yapılmasını kısıtlamaktadır. Hastalık kronik olmasına karşın yapılan çalışmalar kısa sürelidir ve relaps yönünden izlem problemi vardır.

Tüm bu veriler ışığında PPP ve akrodermatitis kontinuanın tedavisinde birinci basamakta topikal superpotent kortikosteroidler, oral retinoidler, PUVA ile diğer fototerapi yöntemleri, tetrasiklin ve siklosporin; ikinci basamakta metotreksat, kolşisinin ve itrakonazol; üçüncü basamakta seçilmiş vakalarda biyolojik ajanlar denenebilir.

KAYNAKLAR

1. Mrowietz U. Pustular eruptions of palms and soles. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine* 'da. Eds. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ. 17. baskı. New York, Mc Graw Hill Companies, 2008; 215-218.
2. Ammouy A, El Sayed F, Dhaybi R, Bazex J. Palmoplantar pustulosis should not be considered as a variant of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 392.
3. Tüzün Y, Başaran D. Akropüstülozlar. *Dermatose* 2003; 2: 10-14.
4. Eriksson MO, Hagforsen E, Lundin IP, Michaelsson G. Palmoplantar pustulosis: a clinical and immunohistological study. *Br J Dermatol* 1998; 138: 390-398.
5. Michaelsson G, Gustafsson K, Hagforsen E. The psoriasis variant palmoplantar pustulosis can be improved after cessation of smoking. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 737-738.
6. Saez-Rodriguez M, Noda-Cabrera A, Garcia-Bustinduy M, et al. Palmoplantar pustulosis associated with gastric *Helicobacter pylori* infection. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 720.
7. Martin Hübner A, Tenbaum SP. Complete remission of palmoplantar psoriasis through *Helicobacter pylori* eradication: a case report. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33: 339-340.
8. Kragbelle K, Larsen FG. A hydrocolloid occlusive dressing plus triamcinolone acetonide cream is superior to clobetasol cream in palmoplantar pustulosis. *Acta Dermatovenereologica* 1991; 71: 540-542.
9. Nielsen PG, Madsen SM. Occlusive treatment of palmoplantar pustular psoriasis with clobetasol propionate ointment succeeded by short term PUVA. *J Dermatol Treat* 1995; 6: 77-79.
10. Brill TJ, Elshorst-Schmidt T, Valesky EM, et al. Successful treatment of acrodermatitis continua of Hallopeau with sequential combination of calcipotriol and tacrolimus ointments. *Dermatology* 2005; 211: 351-355.
11. Wilsmann-Theis D, Hagemann T, Dederer H, et al. Successful treatment of acrodermatitis continua suppurativa with topical tacrolimus 0.1% ointment. *Br J Dermatol* 2004; 150: 1194-1197.
12. Goette DK, Morgan AM, Foz BJ, Horn RT. Treatment of palmoplantar pustulosis with intralesional triamcinolone injections. *Arch Dermatol* 1984; 120: 319-323.
13. Riad K, Felix P, Dorit S, Gregory K, Nadim K, Henri T. The use of topical PUVA for palmoplantar dermatoses. *J Dermatolog Treat* 2006; 17: 304-307.
14. Engin B, Oğuz O. Evaluation of time-dependent response to psoralen plus UVA (PUVA) treatment with topical 8-methoxypsoralen (8-MOP) gel in palmoplantar dermatoses. *Int J Dermatol* 2005; 44: 337-339.
15. O'Kane D, McLoone NM, Jenkinson H, et al. Efficacy of topical PUVA soaks for palmoplantar dermatoses: an audit. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008; 24: 279-284.
16. Matsunami E, Takashima A, Mizuno N, Jinno T, Ito H. Topical PUVA, etretinate, and combined PUVA and etretinate for palmoplantar pustulosis: comparison of therapeutic efficacy and the influences of tonsillar and dental focal infections. *J Dermatol* 1990; 17: 92-96.
17. Murray D, Corbett MF, Warin AP. A controlled trial of photochemotherapy for persistent palmoplantar pustulosis. *Br J Dermatol* 1980; 102: 659-663.
18. Sezer E, Erbil AH, Kurumlu Z, Taştan HB, Etikan I. Comparison of the efficacy of local narrowband ultraviolet B (NB-UVB) phototherapy versus psoralen plus ultraviolet A (PUVA) paint for palmoplantar psoriasis. *J Dermatol* 2007; 34: 435-440.
19. Lindeloef B, Beitner H. The effect of grenz ray therapy on pustulosis palmoplantaris. *Acta Dermatovenereologica* 1990; 70: 529-531.
20. Nisticò SP, Saraceno R, Stefanescu S, Chimenti S. A 308-nm monochromatic excimer light in the treatment of palmoplantar psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006 May;20:523-526.

21. Neumann NJ, Mahnke N, Korpusik D, Stege H, Ruzicka T. Treatment of palmoplantar psoriasis with monochromatic excimer light (308-nm) versus cream PUVA. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 22-24.
22. Yim YC, Lee ES, Chung PS, Rhee CK. Recalcitrant palmoplantar pustular psoriasis successfully treated with topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 723-724.
23. Kuijpers ALA, van Dooren-Greebe RJ, van de Kerkhof PCM. Acrodermatitis continua of Hallopeau: response to combined treatment with acitretin and calcipotriol ointment. *Dermatology* 1996; 192: 357-359.
24. Etler K, Richards B. Acitretin therapy for palmoplantar pustulosis combined with UVA and topical 8-MOP. *Int J Dermatol* 2001; 40: 539-544.
25. Lawrence CM, Marks J, Parker S, Shuster S. A comparison of PUVA-etretinate and PUVA-placebo for palmoplantar pustular psoriasis. *Br J Dermatol* 1984; 110: 221-226.
26. Bhushan M, Burden AD, McElhone K, et al. Oral liarozole in the treatment of palmoplantar pustular psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 2001; 145: 546-553.
27. Thomsen K, Osterbye P. Pustulosis palmaris et plantaris. *Br J Dermatol* 1973; 89: 293-296.
28. V'lcikova-Laskoska MT, Caca-Biljanovska NG, Laskoski DS, Kamberova SJ. Palmoplantar pustulosis treated with itraconazole: a single, active-arm pilot study. *Dermatol Ther* 2009; 22: 85-89.
29. Wong SS, Tan KC, Goh CL. Long-term colchicine for recalcitrant palmoplantar pustulosis: treatment outcome in 3 patients. *Cutis* 2001; 68: 216-218.
30. Adışen E, Tekin O, Gülekon A, Güler MA. A retrospective analysis of treatment responses of palmoplantar psoriasis in 114 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 814-819.
31. Marsland AM, Chalmers RJ, Hollis S, Leonardi-Bee J, Griffiths CE. Interventions for chronic palmoplantar pustulosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 25: CD001433.
32. Erkkö P, Granlund H, Remitz A, et al. Double-blind placebo-controlled study of long-term low-dose cyclosporin in the treatment of palmoplantar pustulosis. *Br J Dermatol* 1998; 139: 997-1004.
33. Dutz JP. Tumor necrosis factor- α inhibition and palmoplantar pustulosis: Janus-faced therapy? *J Rheumatol* 2007; 34: 247-249.
34. Michaelsson G, Kajermo U, Michaelsson A, Hagforsen E. Infliximab can precipitate as well as worsen palmoplantar pustulosis: possible linkage to the expression of tumour necrosis factor- α in the normal palmar eccrine sweat duct? *Br J Dermatol* 2005; 153: 1243-1244.
35. Sladden MJ, Clarke PJ, Wettenhall J. Infliximab-induced palmoplantar pustulosis in a patient with Crohn disease. *Arch Dermatol* 2007; 143: 1449.
36. Mössner R, Thaci D, Mohr J, et al. Manifestation of palmoplantar pustulosis during or after infliximab therapy for plaque-type psoriasis: report on five cases. *Arch Dermatol Res* 2008; 300: 101-105.
37. Tobin AM, Kirby B. Successful treatment of recalcitrant acrodermatitis continua of Hallopeau with adalimumab and acitretin. *Br J Dermatol* 2005; 153: 445-446.
38. Mang R, Ruzicka T, Stege H. Successful treatment of acrodermatitis continua of Hallopeau by the tumour necrosis factor- inhibitor infliximab (Remicade®). *Br J Dermatol* 2004; 150: 379-380.
39. Bissonnette R, Poulin Y, Bolduc C, et al. Etanercept in the treatment of palmoplantar pustulosis. *J Drugs Dermatol* 2008; 7: 940-946.

PSORİASIS TEDAVİSİNDE SIKLOSPORİN

Kıymet BAZ

Siklosporin orjinal olarak bir mantardan izole edilmiştir. Dermatolojide onaylı kullanım endikasyonları erişkinde şiddetli atopik dermatit ve şiddetli psoriasisdir. Şiddetli psoriasis, yaygın vücut alanlarının tutulumu (PASI→10), topikal tedaviye yanıtızsızlık ya da sık nüks yanısıra yaşam kalitesinde belirgin azalmaya neden olan psoriasis olgularını kapsar. Psoriasisde kullanımı 1997’de onaylanmıştır. Psoriasis tedavisinde en hızlı etkili sistemik ilaçtır. On sekiz yaş üstü erişkin hastalarda kullanımına ait yeterli veri mevcuttur. Kullanılabilecek diğer alternatiflerin varlığı durumunda, hastaların çoğunda esas olarak indüksiyon tedavisi olarak 6 aya kadar kullanılmalıdır.¹

Etki mekanizması: Aktif T hücrelerinin proliferasyonunun inhibisyonu ve IL-2 ve diğer sitokinlerin salınımının inhibisyonu ve buna bağlı olarak keratinosit stimülasyonunun inhibisyonudur. Olası diğer mekanizmalar; antijen sunan hücre işlev inhibisyonu, histamin ve prostaglandinler gibi mast hücre mediatörleri salınım inhibisyonu, keratinositlerdeki siklosporin reseptörleri aracılığı ile keratinosit proliferasyonu ve sitokin salgı inhibisyonudur.^{2,3}

Kesin kontrendikasyonları: Siklosporin hipersensitivitesi, böbrek hastalığı (nefrotik sendrom hariç), kontrol edilemeyen hipertansiyon, infeksiyon ve diyabet, mevcut kanser (bazal hücreli karsinom hariç) veya kanser öyküsü (özellikle lenfoma), eş zamanlı fototerapi ve fotokemoterapi, 200 ve üstünde PUVA veya radyoterapi öyküsü. Metotreksat ve diğer immünsupresifler, katran ile birlikte kullanılmamalıdır.⁴

Göreceli kontrendikasyonlar: Belirgin karaciğer hastalığı, gebelik ve laktasyon, siklosporin metabolizması ile etkileşen ilaç kullanımınıdır. Ayrıca yüksek doz kümülatif UV maruziyeti ve/veya ciddi aktinik hasarı olanlarda çok gerekli ise dikkatli kullanılmalı, sıkı güneşten korunma sağlanmalıdır. Siklosporin tedavisi sırasında aşı (canlı ya da

ölü aşı) önerilmez. Aşılamadan 2 hafta önce ilaç kesilmiş olmalı, aşılama sonrası 4 - 6 hafta da siklosporin kullanılmamalıdır.^{1,4}

İlaç etkileşimleri: 3 ana grupta incelenebilir. 1. Sitokrom P-450 sistemini inhibe ederek siklosporin kan düzeyini arttıran ilaçlar; Kalsiyum kanal blokerleri (diltiazem, nikardipine, verapamil), Azol grubu antifungaller (ketokonazol, flukonazol, itrakonazol), Makrolid antibiyotikler (eritromisin, klaritromisin), Doksisiklin, Allopurinol, Oral kontraseptifler, Metoklopramide, Ranitidin, 2. Sitokrom P450 sistemini uyararak siklosporin düzeyini azaltan ilaçlar; Antikonvülzanlar (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin), Rifampisin, Metamizol, Tiklopidin, Oktreotide, arpa-bira mayası, 3. Siklosporin ile birlikte kullanımda böbrek fonksiyonlarını bozan ilaçlar; Non-steroidal antiinflatuar ilaçlar (diklofenak gibi), Antibiyotikler (aminoglikozidler, siprofloksasin, klotrimazol), Fibratlar. Bunun dışında greyfurt suyu da sitokrom P-450 sistemini inhibe ederek ilaç düzeyini artırır, tedavi süresince kaçınılmalıdır. Prednizolon metabolizması siklosporin tarafından etkilense de genellikle klinik önemi yoktur. Siklosporinin statinlerle birlikte kullanımında miyopati riski artar.^{1,4}

Tedavi sırasında görülebilecek yan etkiler: Nefrotoksisite (interstisyel fibröz, renal tubuler atrofi), hipertansiyon, bulantı, kusma, iştahsızlık, ishal, baş ağrısı, kas ağrıları, eklem ağrıları, parestezi, hiperestezi, 'Flu-like' sendrom, hipertrikoz, diş eti hipertrofisi, akneiform döküntü, malignite (transplantlı, PUVA-UVB), kolesterol ve trigliserit artışı, bilirubin artışı, ürik asit artışı ve Mg azalması şeklinde sıralanabilir. Yan etki sıklığı ve şiddeti, genellikle doz ve tedavi süresi ile bağlantılı ve tedavi sonlandırılması ile geri dönüşlüdür. Ancak, uzun süre kullanım sonrası kalıcı yapısal böbrek anormallikleri görülebilir. Elli beş yaş üstü böbrek hasarı ve hipertansiyon riski yüksektir. Uzun süreli kullanımda deri kanseri, özellikle de skuamöz hücreli kanser riski artar, özellikle transplant hastalarında lenfoma riskinde artış gözlenmiştir. Ortalama 1.9 yıl süre ile tedavi edilmiş 1200 psoriasis hastasında 5 yıllık takipte, deri kanseri, genellikle de skuamöz hücreli kanser, görülme sıklığının 6 kat arttığı, malign lenfomaya rastlanmadığı bildirilmiştir.^{1,4}

Tedavi izlemi: Tedavi başlangıcında yapılması gereken testler; Tam kan sayımı, Böbrek fonksiyon testleri (üre, ürik asit, serum kreatinin, tam idrar), Karaciğer fonksiyon testleri (Transaminazlar, GGT, AP, bilirubin), Lipid paneli (kolesterol, trigliserid), Elektrolitler (Na, K, kas krampları varsa Mg), PPD, Hepatit B, C, HIV serolojisi, gerekliyse gebelik testi. Bu testler tedavi başladıktan sonra da 2, 4. hafta daha sonra da 1 ay aralıklarla tekrarlanmalıdır. Uzun süreli tedavide ilaç iyi tolere ediliyorsa testler 2 ayda bir yapılabilir.¹ Bazı kaynaklar ise; kan basıncı, BUN, kreatinin ölçümünün ilaca başladıktan sonraki ilk 3 ay süresince 2 haftada bir, daha sonra diğer testlerle birlikte ayda bir ölçümünü önermektedir.⁴

Tedavi öncesi organ disfonksiyonu, malignite öyküsü, infeksiyon olup olmadığı araştırılmalı, dikkatli fizik ve dermatolojik muayene yapılmalı, arteriyel tansiyon

ölçümü (farklı zamanlarda en az 2 ölçüm) yapılmalıdır.¹ Hastalar, obezite, diyabet, birlikte kullanılan diğer ilaçlar nedeniyle toksisite riski açısından dikkatle değerlendirilmelidir. FDA siklosporinin gebelik kategorisini C olarak belirlemiştir. Mutajenik, teratojenik olmamakla birlikte hayvan çalışmalarında artmış prenatal ve postnatal mortalite ve azalmış fetal ağırlık ve prematüre doğum riskinde artış bildirilmiştir. Tedavi sırasında gebelik gelişimi durumunda tedavi kesilir ya da tek tedavi seçeneği ise fayda zarar oranı göz önünde bulundurularak devam edilir, devam edilirse yüksek riskli gebelik kategorisinde izlenmelidir.⁴

Siklosporin dozu: Hastalık şiddetine bağlı olarak 2. 5- 5 mg/kg/gün (sabah-akşam bölünmüş dozda) arasında değişir. Bu doz çocuklarda da uygulanabilir.¹ Siklosporin, her gün aynı saatlerde düzenli, iki eşit bölünmüş dozda kullanılmalıdır. Süt ya da portakal suyu ile birlikte alınabilir, ancak greyfurt suyu ile kullanılmamalıdır. Başlangıçta 2, 5 -3 mg/kg/gün dozda başlanır, 4 hafta aynı dozda devam edilir, daha sonra klinik etki sağlanana kadar gerekirse 0,5 mg/kg/gün arttırılarak 5 mg/kg/gün doza kadar çıkarılır. Şiddetli aktif hastalıkta 5 mg/kg/gün başlanıp, hastalık kontrol altına alınınca basamaklı olarak doz azaltılabilir.⁴

Doz ayarlaması gereken durumlar: 1. Tedavi başarısı için; kişisel etkili idame dozuna ulaşmak için siklosporin dozu 2 hafta aralıklarla 0,5- 1 mg/kg (G) ya da 4 haftada bir 50 mg azaltılabilir, 2. Tedaviye yanıtızsızlık varsa maksimum 5 mg/kg/gün doza çıkılabilir, 3. Hipertansiyon gelişmesi durumunda; antihipertansif (amlodipine, 2.5- 10 mg/gün veya isradipine) başlanır, bazen %25 doz azaltılabilir, 4. 2 hafta aralıklarla yapılan en az 2 ölçümde, kreatinin değeri başlangıç değerinin %30' undan fazla artmış ise ilaç dozu %25 azaltılır (en az 4 hafta). Hipertansiyon ya da kreatinin artışı, siklosporin doz azaltımından 4 hafta sonra düzelirse tedaviye devam edilir, düzelmezse tedavi kesilir.¹

Tedavinin sonlandırılması: İlaç birden kesilebilir, ancak azaltılarak kesilmesi durumunda nöks süresi geciktirilebilir. Siklosporin tedavisinin kesilmesi gereken durumlar; 12-16 haftalık tedaviye yanıt yok ya da beklenenden az ise, doz azaltılmasına rağmen yan etkiler devam ediyorsa, ciddi infeksiyon ya da malignensi gelişimi varsa, tedavi sırasında gebelik ortaya çıktı ise [tek tedavi seçeneği değilse] ve çocuklarda aşılama planlanıyorsa tedaviye ara verilmeli ya da kesilmelidir.¹

Siklosporinden diğer bir tedaviye geçiş: Siklosporin kesildikten sonra başka bir tedaviye hemen geçilebilir. Siklosporine yetersiz yanıtına bağlı biyolojik ajanlara geçişte birkaç hafta iki ilaç birlikte kullanılarak hızlı nöks engellenebilir. Yan etkilere bağlı olarak başka bir ilaca geçilirken, yeni ilacın artmış toksisitesinden korunmak için siklosporin güvenlik profili dikkate alınmalıdır.¹

Diğer tedavilerden siklosporin tedavisine geçiş: Siklosporin, asitretin kesildikten sonraki ilk 4 hafta içinde kullanılmamalı, uzun süreli PUVA tedavisinden sonra kanser riskinde artışa neden olacağından kullanılmamalıdır.¹

Psoriasisite Siklosporin Endikasyonları: İmmün sistemi baskılanmamış şiddetli psoriasis, diğer tedavilerle kontrol altına alınamayan her tür psoriasis, akut alevlenme, kısa sürede yanıt isteyen özel durumlar, gebelik ve düşük dozlarda biyolojiklerle kombinasyon şeklinde sıralanabilir. Orta ve şiddetli plak psoriasisı yanı sıra eritrodermik, püstüler ve palmoplantar psoriasisite de etkili bir seçenektir.^{1,4} Psoriyatik artrit tedavisinde de kullanılabilmeyle birlikte^{5,6} henüz bu endikasyon için kullanım onayı yoktur. Siklosporin FDA tarafından erişkinlerde kullanım onayına sahip olmakla birlikte, çocuk ve adolesanlarda da şiddetli psoriasis tedavisinde kullanılmış, etkili ve güvenli bulunmuştur.⁷⁻⁹

Psoriasisite siklosporin ile tedavi rejimleri: Psoriasisite siklosporin farklı şekillerde uygulanabilir; 1. Aralıklı kısa süreli tedavi, 2. Uzun süreli devamlı tedavi, 3. Kriz tedavisi, 4. Basamaklı ve rotasyonel tedavi kombinasyonu içinde.¹⁰

1. Aralıklı kısa süreli tedavi: 12-16 hafta ya da daha az süreli tedavi ile yan etkiler en aza indirilerek etkin ve uzun süreli hastalık kontrolü sağlanabilir. Siklosporin 2.5-5 mg/kg/gün, 12-16 haftalık sürede hastaların % 80-90'ında tam klinik düzelme sağlamıştır.¹¹⁻¹⁵ Hastalıkta belirgin düzelme sağlanana kadar tedaviye devam edilir, takiben siklosporin doz azaltılarak kesilirken tedaviye diğer bir tedavi ajanıyla devam edilir. Hastalıkta kötüleşme olursa siklosporin tekrar başlanabilir. Bazı hastalarda 8-12 haftalık tek tedavi dönemi kalıcı remisyon sağlayabilmektedir. 12 haftalık, aralıklı kısa süreli tedavide, hemen ya da azaltarak [1 mg/kg/gün haftalık, kesene kadar azaltılarak] kesilmesi durumunda, 1 yıllık izlemde nüks süresinin (sırasıyla 109 ve 113 gün) fazla değişmediği gözlenmiştir.¹⁶ Kısa süreli tedavide yan etki oranı oldukça az ve geri dönüşümlüdür.

Son dönemde kısa süreli aralıklı tedavide "step-down" yani basamaklı azaltma tedavi rejiminin daha etkin olduğu gösterilmiştir. Bu tedavi şeklinde siklosporin 5 mg/kg/gün başlanır, PASI başlangıç değerine göre %50 iyileşme (PASI 50) elde edildikten sonra doz 2-4 hafta aralıklarla klinik cevaba göre önce 4mg/kg/gün, daha sonra da minimum 2,5 mg/kg/gün'e kadar azaltılır, cevap yetersiz ise 5mg/kg/gün'e kadar çıkarılır. Bu şekilde aralıklı kısa süreli tedaviler önerilir. Kan basıncı ve kan kreatinin düzeyleri dikkatli takip edilmelidir.¹⁷

2. Uzun süreli, devamlı tedavi: Şiddetli ve tekrarlama eğilimi yüksek psoriasisite hızlı ve uzun süreli etki amacı ile uzun süreli tedavi kullanılır. Hastalık başlangıç dozu ile baskılandıktan sonra, her hastada kişisel olarak etkili en düşük doz belirlenir ve bu dozda tedaviye devam edilir. Siklosporinin birden kesilmesi kısa sürede nükse yol açarken, idame tedavisinin remisyon süresini 6-8 aya kadar arttırdığı gözlenmiştir. Çoğu hastada 2,5-3mg/kg/gün etkili idame sağlar. Tam iyileşme için gereğinden fazla siklosporin alınması gerekeceğinden psoriasisin kabul edilebilecek düzeyde kalması amaçlanır. Hastalıkta alevlenme olursa, doz etkili olan son doza çıkarılır. Uzun süreli siklosporin tedavisinde, 6- 30 ay süreyle, 1.25, 2.5, ya da 5.0 mg/kg/gün siklosporin

kullanan hastaların %12,5'unda 1.25 mg/kg/gün dozunda etkinlik kaybı olmadığı bildirilmiştir.¹⁸ Siklosporin dozunun günde 5mg/kg, kullanım süresinin de 2 yılı aşmaması gerekir, bu süre sonunda ilacın kesilmesi denenmelidir.¹ 3 aylık aralıklı kısa süreli tedavi [gerekirse aynı kür tekrarı] ile 1 yıl devamlı tedavi [2,5-5 mg/kg/gün] kıyaslandığında etkinlik açısından uzun süreli devamlı tedavi grubunda etkinlik daha yüksek ancak kümülatif doz daha yüksek saptanmıştır.¹⁹ FDA tarafından ancak 1 yıllık sürekli kullanıma onay verilmiştir, ancak pratikte bu süre 2 yıla kadar uzatılmaktadır. Bununla birlikte optimal tedavi aralıklı tedavidir.⁴ Uzun süreli tedavide böbrek fonksiyonlarının takibi önemlidir, hastaların %50'sinden fazlasında başlangıç kan kreatinin değerlerinde %30 ve üzerinde artış beklenebilir. Bu etki genellikle tedavi kesildikten sonra ortadan kalkar, ancak bazı hastalarda nefrotoksisite kalıcı olabilmektedir.²⁰ Siklosporine yanıt doz bağımlıdır, 5mg/kg/gün dozda 3-4 ay kullanımı hızlı düzelme sağlar ve genellikle iyi tolere edilir.²¹ Yeterli düzelme sağlandıktan sonra 3 aydan uzun süreli tedavi planlanıyorsa doz yavaş bir şekilde azaltılarak etkili en düşük idame dozu ile tedaviye devam edilir.²²

3. Kriz tedavisi; kısa süreli(4-8 hafta) siklosporin, generalize püstüler psoriasis gibi şiddetli hastalıkta hızlı baskılama sağlayabilir.²³ Hem yan etki riski düşüktür, hem de diğer tedavilere direnci kırmada etkili olabilir.

4. Kombine tedavi: Bu tedavi ile siklosporin toksisitesi azaltılırken etkinlik artar. Siklosporin topikal kortikosteroidler, antralin, vitamin D3 analogları yanısıra, salisilik asit, üreli topikal ajanlar, emolyenler ve balneoterapi ile kombine edilebilir. Buna karşın, fototerapi, fotokemoterapi ile kombine edilmemelidir. Asitretin ve metotreksat ile kombinasyon tercih edilmez. Sulfasalazin, mikofenolat mofetil veya fumarik asit esterleri ile kombinasyon yapılabilir, ancak dikkatli izlem yapılmalıdır. Biyolojik ajanlar ile uzun süreli kombine kullanıma ait yeterli bilgi yoktur.¹ Fumarik asit esterleri, sulfasalazin, mikofenolat mofetil ve biyolojikler siklosporinin yer aldığı rotasyonel tedaviye eklenebilir. Kısa süreli siklosporin ile remisyona induksiyonunu takiben alefesept gibi biyolojiklerle idame tedavisine geçilebilir.^{24,25}

Karşılaştırmalı çalışmalarda; 7,5-15 mg/hf oral metotreksat (12 saat aralıklı 3 dozda) ile 3-5 mg/kg/gün siklosporin kıyaslandığında, 12 hafta sonunda klinik cevaba göre (PASI %50) her iki tedavi de etkili ve yan etkileri tolere edilebilir olmakla birlikte, siklosporin daha etkili bulunmuştur.²⁶ Orta ve şiddetli psoriasisde, 16 haftalık tedavi sonunda, 4mg/kg/gün dozda siklosporinin, 30 mg/kg/gün mikofenolat mofetilden daha etkin ve daha hızlı etkili olduğu gösterilmiştir.²⁷ Randomize kontrollü 3 çalışmanın sonuçlarına göre 2.5 mg/kg/gün dozda siklosporin, etretinattan, 1.25 mg/kg/gün dozda ise plaseboda daha etkin bulunmuştur.²⁸

Siklosporin çocuk ve adolesanlarda da şiddetli psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Çocuklarda (11 ay-13 yaş) 2-4 mg/kg/gün (klinik cevap sağlanınca tedricen düşürülerek) dozda 8-105 haftalık tedavide etkili bulunmuştur.²⁹ Çocuklarda

ciddi psoriasis alevlenmelerinde dikkatli izlem ile etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilir.^{7-9,29}

KAYNAKLAR

1. Mrowietz U, Klein CE, Reich K, Rosenbach T, Ruzicka T, Sebastian M, Werfel T. Cyclosporine therapy in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7:474-479
2. Berthe-Jones J. The use of ciclosporin in psoriasis. *J Dermatol Treat* 2005; 16: 258-277,
3. Buwcock AM, Krueger JG. Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis *Nature Reviews Immunology* 2005;5: 699-709
4. Menter A, Korman NJ, Elmetts CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al.; American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:643-659.
5. Mahrle G, Schulze HJ, Brautigam M, Mischer P, Schopf R, Jung EG, et al. Anti-inflammatory efficacy of low-dose cyclosporin A in psoriatic arthritis: a prospective multicenter study. *Br J Dermatol* 1996;135:752-757.
6. Salvarani C, Macchioni P, Olivieri I, Marchesoni A, Cutolo M, Ferraccioli G, et al. A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:2274-2282.
7. Kilic SS, Hacimustafaoglu M, Celebi S, Karadeniz A, Ildirim I. Low dose cyclosporin A treatment in generalized pustular psoriasis. *Pediatr Dermatol* 2001;18:246-248.
8. Mahe E, Bodemer C, Pruszkowski A, Teillac-Hamel D, de Prost Y. Cyclosporine in childhood psoriasis. *Arch Dermatol* 2001; 137:1532-1533.
9. Perrett CM, Ilchyshyn A, Berth-Jones J. Cyclosporin in childhood psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2003;14:113-118
10. Adan VM, Griffiths CEM. Systemic ciclosporin and tacrolimus in dermatology. *Dermatol Ther* 2007;20:239-250
11. Berth-Jones J, Henderson CA, Munro CS, Rogers S, Chalmers RJ, Boffa MJ, et al. Treatment of psoriasis with intermittent short course cyclosporin (Neoral): a multicenter study. *Br J Dermatol* 1997;136:527-530.
12. Ellis CN, Fradin MS, Messana JM, Brown MD, Siegel MT, Hartley AH, et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis: results of a multidose, double-blind trial. *N Engl J Med* 1991;324:277-284.
13. Faerber L, Braeutigam M, Weidinger G, Mrowietz U, Christophers E, Schulze HJ, et al. Cyclosporine in severe psoriasis: results of a meta-analysis in 579 patients. *Am J Clin Dermatol* 2001;2:41-47.
14. Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, Finlay AY, Finzi AF, Ho VC, et al. Cyclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol* 2004;150:s11-23
15. Ho VC, Griffiths CE, Berth-Jones J, Papp KA, Vanaclocha F, Dauden E, et al. Intermittent short courses of cyclosporine microemulsion for the long-term management of psoriasis: a 2-year cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:643-651.
16. Ho VC, Griffiths CE, Albrecht G, Vanaclocha F, Leon-Dorantes G, Atakan N, et al. Intermittent short courses of cyclosporine [Neoral(R)] for psoriasis unresponsive to topical therapy: a 1- year multicenter, randomized study; the PISCES study group. *Br J Dermatol* 1999;141:283-291.

17. FD. Yoon HS, Youn JI. A comparison of two cyclosporine dosage regimens for the treatment of severe Psoriasis. *J Dermatol Treat* 2007; 18: 286–290
18. Mrowietz U, Farber L, Henneicke-von Zepelin HH, Bachmann H, Welzel D, Christophers E. Long-term maintenance therapy with cyclosporine and posttreatment survey in severe psoriasis: results of a multicenter study. German Multicenter Study. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:470–475.
19. Chaidemenos GC, Mourellou O, Avgoustinaki N, Papakonstantinou M, Karakatsanis G, Katsambas A. Intermittent vs. continuous 1-year cyclosporin use in chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21, 1203–1208.
20. Markham T, Watson A, Rogers S. Adverse effects with longterm cyclosporin for severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2002;27: 111–114.
21. Berth-Jones J. Clinical aspects: preliminary experience with a novel oral formulation of cyclosporin (neoral). *Br J Dermatol* 1996;135: 5–8.
22. Berth-Jones J, Voorhees JJ. Consensus conference on cyclosporin A microemulsion for psoriasis. *Br J Dermatol* 1996;135: 775–777.
23. Fradin MS, Ellis CN, Voorhees JJ, et al. Rapid response of von Zumbusch psoriasis to cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 1990;23: 925–926.
24. Ellis CN, Krueger GG for the Alefacept Clinical Study Group. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N Engl J Med* 2001;345: 248–255.
25. Mrowietz U. Treatment targeted to cell surface epitopes. *Clin Exp Dermatol* 2002;27: 591–596
26. Flytstrom I, Stenberg B, Svensson A, Bergbrant IM. Methotrexate vs. cyclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008;158:116–121
27. Pedraz J, Daudén E, Delgado-Jiménez Y, García-Río I, García-Díez A. Sequential study on the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis with mycophenolate mofetil and cyclosporine. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20, 702–706.
28. Faerber L, Braeutigam M, Weidinger G, et al. Cyclosporine in severe psoriasis: results of a meta-analysis. *Am J Clin Dermatol* 2001;2: 41–47.
29. Pereira TM, Vieira AP, Fernandes JC, Sousa-Basto A. Cyclosporin A treatment in severe childhood psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 651–656.

ADALİMUMAB

Serap ÖZTÜRKCAN

Psoriasis, etyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı, kronik, inflamatuvar immün aracılı bir hastalık olup, ülkeden ülkeye ve ırklara göre prevalansı %0.5-4.6 arasında değişmektedir.^{1,2} Önceleri sadece deriyi ve eklemleri ilgilendiren bir hastalık olarak düşünülürken, son zamanlarda yapılan çalışmalar ışığında, günümüzde artık, immün aracılı ve kardiyovasküler hastalıklar ile lenfoma ve deri kanserleri gibi önemli komorbiditelerin eşlik edebildiği, multisistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir.^{1,3,4}

Psoriasis tedavisinde kullanılan biyolojik ajanlardan biri olan adalimumab tamamıyla insan kaynaklı, IgG1 yapısında, ilk monoklonal antikordur. TNF- α 'ya spesifik olarak bağlanır ve TNF- α 'nın, hücre yüzeyindeki p55 ve p75 reseptörleriyle etkileşimini engelleyerek etki gösterir.^{1,4-6} İnflüksimaba benzer şekilde hem çözünür hem de transmembran TNF- α 'yı baskılar. Transmembran TNF- α 'ya bağlandığında kompleman aracılı sitolize aracılık eder.⁷⁻⁹ 12 haftalık adalimumab tedavisi sonunda, dermiste sadece CD3+ T hücre sayısında belirgin olarak azalma olduğu ve periferik kanda T hücre popülasyonlarında, T hücre alt grupları ölçümünde belirgin değişiklik olmadığı gösterilmiştir.¹⁰ Adalimumab dermal merkezli immünositleri etkiler ve epidermal kompartmanda apoptozis olmadan normal farklılaşma ile restorasyon görülür.¹¹ Adalimumab TNF- α ile ilişkili biyolojik cevapları düzenler. Bu değişiklikler lökosit migrasyonundan sorumlu adhezyon molekülleri (Endotelial hücre lökosit adhezyon molekülü-1, vasküler endotelial hücre adhezyon molekülü-1 ve intersellüler adhezyon molekülü-1)'nin düzeylerindeki değişiklikleri içerir. Adalimumab C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı gibi akut faz reaktanlarının ve IL-6'nın serum konsantrasyonlarını hızlıca azaltır. Eklem harabiyetinde rolü olan MMP-1 ve MMP-3'ün serum düzeylerini %50 oranında azaltır.⁹

Adalimumab subkutan olarak uygulandıktan sonra yavaşça absorbe olur ve uygulamadan 5 gün sonra serumda en üst konsantrasyonuna ulaşır. Moleküler ağırlığı yaklaşık 148 kDa' dur ve bu nedenle başlıca lenfatik damarlardan absorbe olur.⁹

2002'de romatoid artrit tedavisinde FDA onayı alarak, romatolojide kullanılmaya başlanmıştır. O dönemden günümüze kadar geçen süre içinde, ankilozan spondilit, Crohn Hastalığı ve psoriatik artrit endikasyonlarında da FDA tarafından onaylanmıştır. Dermatolojide kullanımı ise daha çok yenidir.¹ 2008'de sistemik tedavilere (siklosporin, metotreksat, retinoid veya fototerapi/fotokemoterapi) cevap vermeyen veya bu tedavilerin kontrendike olduğu veya bu tedavileri tolere edemeyen orta derecede ve şiddetli kronik plak psoriasis olan erişkin hastalarda (→18 yaş) FDA onayı almıştır.^{1,4,5,12,13}

Kontrendikasyonları arasında tüberküloz (TB) veya sepsis, abseler, fırsatçı infeksiyonlar gibi ciddi infeksiyonlar, III-IV. derece konjestif kalp yetmezliği (KKY), demiyelinizasyon hastalıkları, adalimumaba veya içindeki diğer maddelere karşı aşırı duyarlılık yer alır.¹³

Tüm kılavuzlarda ortak olarak psoriasisde, ilk gün uygulanan 80 mg'lık başlangıç dozundan sonra, 1. haftadan itibaren her iki haftada bir 40 mg'lık subkutan enjeksiyonlar şeklinde uygulanması önerilmektedir.^{1,4,5}

NICE kılavuzu, adalimumabı sadece standart sistemik tedavilerin etkisiz olduğu, şiddetli plak psoriasisde önermekte ve klinik etkinliği ile ilgili verilerin yetersiz oluşu ile yüksek tedavi maliyeti nedeniyle direkt olarak etanerseptte tercih etmemektedir; bu iki ajan arasından hangisinin seçileceği hekimin inisiyatifine bırakılmıştır.^{1,5}

AAD ve NICE kılavuzlarına göre, tedaviye yanıt 16. haftada değerlendirilmeli ve ancak yeterli bulunması durumunda tedaviye devam edilmelidir.^{1,4,5} Aralıklı tedavi şeklinde uygulamanın adalimumabın klinik etkinliğini düşürdüğü gösterildiği için AAD kılavuzu, tedaviye yanıt alınan hastalarda tedavinin aralıksız devamını önermektedir.^{1,5} 16 haftada tedaviye yanıt alınamayan hastalarda tedavi dikkatlice gözden geçirilmelidir.⁹

Adalimumaba ait faz III çalışmasında 1212 hasta ilk 15 hafta boyunca adalimumab veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. 16. haftada adalimumab alan hastaların %71'i ve plasebo alan hastaların sadece %7'si en az PASI 75'e ulaşmıştır. 16.haftada adalimumab alan hastaların %45 ve %20'si PASI 90 ve PASI 100'e ulaşırken, plasebo ile tedavi edilenlerin ancak %2 ve %1'i PASI 90 ve PASI 100'e ulaşabilmiştir. Tedavi süresi 52 haftaya uzatıldığında devamlı adalimumab alan hasta grubunda %50 PASI azalması %5 iken plasebo grubunda %28 olarak bulunmuş ve devamlı tedavinin aralıklı tedaviye üstünlüğü vurgulanmıştır.^{7,14} Gordon ve ark.nın, orta ve şiddetli kronik plak tip psoriasis tedavisinde adalimumab ile yapılan ilk doza bağımlı, çift kör, randomize, kontrollü çalışmalarında iki haftada bir uygulama yapılan hastaların %53'ünde ve haftada bir uygulama yapılan hastaların %80'inde 12.haftada PASI 75'e

ulaşıldığı gösterilmiş ve tedaviye alınan cevap 60 hafta boyunca devam etmiştir.¹⁵

Yakın zamanda yayınlanan CHAMPION çalışmasında, adalimumab klasik bir sistemik ajan olan metotreksatla randomize ve plasebo kontrollü olarak karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada 16.haftada PASI 75'e ulaşma oranı adalimumab grubunda %79.6, 7.5 - 25 mg/hft metotreksat kullanan grupta %35.5 ve plasebo grubunda %18.9 bulunmuştur. Adalimumab orta ve şiddetli psoriasis tedavisinde metotreksat ve plasebodan daha etkili bulunmuştur.^{7,16}

Papoutsaki ve ark.'nın klasik tedavilere ve diğer biyolojik ajanlara dirençli plak tip psoriasisli 30 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 12. haftanın sonunda hastaların %87'si PASI 75'e ulaşmış ve 24. haftada %83'ünde PASI 75 korunmuştur. Ancak bu çalışma randomize veya plasebo kontrollü olarak yapılmamıştır.^{6,7,9} İnfliksımab ve etanersept dahil sistemik tedavilere dirençli 9 hasta üzerinde başka bir çalışmada Adalimumab ile benzer sonuçlar alınmış ve 20 hafta sonunda hastaların %62.5'inde PASI 75'e ulaşılmıştır.^{7,9,17}

Orta ve şiddetli plak psoriasisli hastalarda yapılan, randomize, kontrollü bir faz III çalışmada 16 haftalık adalimumab tedavisi sonunda SF-36 anketinin fiziksel komponent skorlarında belirgin düzelme olduğu ve genel populasyona göre daha yüksek skorlara sahip oldukları saptanmıştır. Mental komponent skorlarının ise tedavi öncesinde adalimumab tedavisi ve plasebo uygulanan gruplarda genel populasyona göre belirgin olarak daha düşük iken, tedavi sonrasında adalimumab tedavisi uygulanan grupta genel populasyona benzer ve plasebo grubunda ise genel populasyona göre daha düşük olduğu bildirilmiştir.¹⁸

CHAMPION ve REVEAL araştırmalarında, tedavinin 16. haftasında PASI 90 ve üzeri yanıt alınan hastalarda, DLQI skorlarında 10 ve üzerinde düzelme elde edilmiştir. DLQI skorlarında elde edilen bu düzelmelerin, PASI 90 altında olanlarda elde edilen DLQI skorlarındaki düzelmelere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu bildirilmiştir. Tedavinin 16. haftasında PASI 75 ve üzeri yanıt alınan hastalarda, SF-36'nın mental ve fiziksel skorlarında 4 puan üzerinde düzelme elde edilmiştir. SF-36 skorlarında en büyük ve önemli değişikliklerin PASI 90 ve üzeri olan kişilerde ağrı ve sosyal fonksiyonlarda olduğu bildirilmiştir.¹⁹

Shikar ve ark.'nın orta ve şiddetli psoriasisli 147 hastada yaptıkları çalışmada, haftada 40 mg veya iki haftada bir 40 mg şeklinde uygulanan 12 haftalık adalimumab tedavisinin plaseboya göre DLQI, EQ-5D ve SF-36'nın mental komponentinde (ağrı, canlılık, sosyal fonksiyonlar, emosyonel rol, mental sağlık) belirgin iyileşme saptanmıştır.²⁰

Revicki ve ark. adalimumabın orta-şiddetli psoriasisli hastalarda, hastanın bildirdiği sonuçlara etkisini araştırmışlar ve DLQI, SF-36, İş Üretim ve Aktivite Bozukluk Anketi-spesifik sağlık problemi (WPAI-SHP) ve Çeşitli Hasta Oranlı Semptom Skalası üzerinden değerlendirme yapmışlardır. Adalimumabın dermatolojiye özgü ve genel sağlıkla

ilişkili yaşam kalitesi, iş ve aktivite sınırlanmaları ve psoriasisle ilişkili semptomları iyileştirmede etkili olduğunu bildirmişlerdir.²¹

Jordan ve ark. 81 yaşında, generalize püstüler psoriasisli bir bayan hastada adalimumab tedavisi uygulamışlar ve başarılı sonuç elde etmişlerdir.²² Yawalkar ve ark. ise tedaviye dirençli palmoplantar püstüler psoriasisli, 48 yaşında bir bayan hastada yan etki nedeniyle sonlandırılan infliksimab tedavisini takiben verilen adalimumab tedavisi ile başarılı sonuç elde etmişlerdir.²³

Noiles ve ark. 50 yaşında, şiddetli psoriasis ve yoğun yüz tutulumu olan bir kadın hastayı başarıyla tedavi ettiklerini bildirmişlerdir.²⁴

Plak psoriasis tedavisinde biyolojik ajanların kullanımının değerlendirildiği bir meta-analizde infliksimabın kısa dönem tedavide en yüksek etkinliği gösterdiği bildirilmiştir. Adalimumabın ise, efalizumab ve etanerseptten daha etkili bulunduğu bildirilmiştir.²⁵ Orta ve şiddetli psoriasisde biyolojik tedavilerin ekonomik değerlendirilmesi yapıldığında, en uygun maliyetli olanın adalimumab olduğu bildirilmiştir.²⁶

En sık rastlanılan yan etki, ağırlı enjeksiyon yeri reaksiyonlarıdır.^{1,4,5} Bu reaksiyonlar adalimumab kullanan hastaların %15'inde görülür.^{4,13} Geçici lokal eritem, ürtikeryal plaklar, pruritus şeklinde ve genellikle hafif seyirlidir.^{9,27} Genellikle tedavinin ilk iki ayı içinde spontan olarak iyileşirler.^{4,13} Daha nadir olarak tedavi sırasında baş ağrısı, sersemlik, yorgunluk, gastrointestinal yan etkiler, stomatit, oral ülserler, karaciğer enzimlerinde yükselme, hipertrigliseridemi, proteinüri, menoraji ve şiddetli menstrüel ağrı, infeksiyonlar, TB reaktivasyonu, maligniteler, geri dönüşlü lupus benzeri reaksiyon, sitopeni, multipl skleroz (MS), mevcut KKY'de kötüleşme veya yeni ortaya çıkan KKY ve rekürren hiperglisemi de görülebilmektedir.^{1, 4, 5, 28-31}

En sık gözlenen infeksiyon üst solunum yolu infeksiyonudur. Hepatit B reaktivasyonu görülebilir.^{13,14} Sepsis, abse ve diğer ciddi infeksiyonlara nadiren rastlanmaktadır. Çalışmalarda bildirilen ciddi infeksiyonlar arasında TB (miliyer ve akciğer dışı yerleşimler dahil) ve invaziv fırsatçı infeksiyonlar (dissemine histoplazmozis, *Pneumocystis carinii* pnömonisi, aspergillozis ve listeriyozis) da bulunmaktadır.^{13,32} TB olgularının çoğu tedavi başlatıldıktan sonraki ilk 8 ayda latent hastalığın reaktivasyonu şeklinde görülmüştür. Beraberinde veya öncesinde kullanılan immüsupresan ilaçların infeksiyon gelişme riskini arttırabileceği akılda tutulmalıdır.^{13,33} Tedavi sırasında hastalar infeksiyon açısından yakından izlenmelidir. Ciddi infeksiyon geliştiği durumda tedavi derhal durdurulmalıdır.¹³ Canlı aşılardan hariç, adalimumab tedavisi ile eş zamanlı olarak aşılanma uygulanabilir. Canlı aşılarla infeksiyonun sekonder geçişi konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır.⁹

İmmüsupresif hastalarda adalimumabın güvenilirliği ve etkinliği değerlendirilmemiştir. Fakat romatoid artritli 64 hastanın yer aldığı bir çalışmada,

gecikmiş tip hipersensitivitenin baskılanmasına, immünglobulin seviyeleri veya efektör T ve B hücreleri, NK-hücreleri, monosit, makrofaj veya nötrofillerin sayılarında azalmaya yol açmadığı bildirilmiştir. HIV(+)-AIDS'li hastalarda adalimumab kullanımına dair kesin veriler yoktur.⁹

Deride en sık görülen yan etkiler infeksiyonlar, ekzema, ilaç erüpsiyonları, likenoid reaksiyon, ürtiker ve anjiyoödem benzeri deri reaksiyonu, tümörler, aktinik keratoz, vaskülit, ülserler, psoriasis (plak psoriasis, plantar püstülozis, palmoplantar ve saçlı deri psoriasis veya psoriasiform erüpsiyonlar), iyileşen psoriasis plaklarının yerlerinde vitiligo veya çok sayıda lentigo oluşumu, generalize püstülozis ve alopesi areata'dır.^{9,34,40}

Adalimumab ile tedavi edilen hastalarda lenfoma ve diğer malignite vakaları bildirilmiştir.^{13,14,41} Adalimumab tedavisinin kullanıldığı hastalıkların kendi başına bir malignite riski taşıyabileceği, ayrıca adalimumab öncesi kullanılmış olan diğer tedavilerin de malignite gelişimi için bir zemin hazırlayabileceği akılda tutulmalıdır.^{13,42,43} Adalimumab tedavisi sırasında hastalar periyodik olarak malignite açısından değerlendirilmelidir.¹³

Adalimumab kullanan hastalarda otoantikör veya anti-nükleer antikörler gelişebilir.^{13,14} Anti-nükleer antikörler (ANA ve anti-dsDNA) nadiren lupus-benzeri sendroma neden olmakta ve rutinde takibi önerilmemektedir. Lupus benzeri sendrom gelişen hastalarda tedavi kesildikten sonra düzelme gözlenmiştir.^{13,44} İnfliksimaba benzer şekilde nötralizan antikör gelişimine rastlanabilir ve bu durumu engellemek için beraberinde metotreksat kullanımı önerilmektedir.^{7,45}

Çalışmalarda adalimumab tedavisi sırasında karaciğer enzim seviyelerinde artış gözlenmiştir.^{13,15} Ancak MTX' la kombine kullanıldığı zaman bu artışlar daha sık olmuştur. Beraberinde kullanılan diğer ilaçların, örneğin TB profilaksisi amacı ile kullanılan INH'ın da hepatotoksik olabileceği akılda tutulmalıdır. ALT ve AST düzeylerinin üst sınırın üç katına çıktığı zaman hastaların yakından izlenmesi önerilmektedir. Ancak transaminaz düzeylerinde 5 katı yükselme gözlendiği zaman bu duruma neden olan tedavi derhal durdurulmalıdır. Enzim seviyeleri normal değerlere döndükten sonra tedaviye devam edilebilir.¹³ Hepatit B reaktivasyon riski bulunmakla birlikte, hepatit C infeksiyonu bulunan hastalarda anti-TNF α tedavileri hastalar tarafından iyi tolere edilmiş ve güvenli bulunmuştur.^{9,27} Psoriasis bulunan sirozlu bir hastada adalimumab tedavisi güvenli bulunmuştur.⁴⁶

Anti-TNF tedavi ile demiyelinizasyon hastalıklarının gelişimi arasında bir ilişki olabileceğinden TNF- α inhibitörleri, MS ve diğer demiyelinizasyon hastalıklarında kullanılmamalıdır. MS'li hastaların birinci derece akrabaları da MS gelişimi için artmış riske sahip oldukları için bunlarda da TNF- α inhibitörleri kullanılmamalıdır.^{4,13} Chung ve ark. adalimumab ile ilişkili ilk optik nörit olgusunu bildirmişlerdir.⁴⁷

Adalimumab ile tedavi edilen farklı hasta gruplarında aplastik anemi, izole lökopeni

ve trombositopeni gibi hematolojik bozukluklar bildirilmiştir.^{13, 41, 48} Bu nedenle, solukluk, kolay morarma, kanama veya ateş oluşan hastalarda hematolojik bir reaksiyon gelişmiş olabileceği akılda tutulmalıdır. Varlığı doğrulanmış önemli hematolojik anormalliklerin bulunduğu hastalarda adalimumab tedavisine son verilmelidir. Adalimumab ile tedavi edilen hastalarda KKY'nin ağırlaştığı vakalar bildirilmiştir.^{13, 41} Orta ve şiddetli KKY'si olan psoriasis hastalarında adalimumab kullanımı kontrendikedir. Hafif KKY bulunan hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılabilir, ancak kötüleşme görülürse tedavi derhal durdurulmalıdır.¹³

Adalimumab gebelik B kategorisindedir. Adalimumab tedavisi alan üreme çağındaki kadınlar, tedavi boyunca ve son dozdan 5 ay sonrasına kadar kontrasepsiyon uygulamalıdır. Adalimumabın son dozundan en az 5 ay sonrasına kadar gebe kalınmamalı veya süt verilmemelidir. Süt ile sekrete edildiği tam olarak kanıtlanmamıştır. Fakat insan otoantikörlerinin süte geçtiği bilinmektedir.⁹

Hastalar her vizitte infeksiyon açısından değerlendirilmelidir. 12 haftalık tedaviden sonra PASI ve/veya DYKİ ile belirlenen etki görülmemişse adalimumab tedavisi kesilmelidir. Adalimumab tedavisi öncesi ve süresince yapılması gereken laboratuvar tetkikleri Tablo 1'de belirtilmektedir.¹³

Zaman (ay) → Tetkik ↓	Tedaviye başlamadan önce	3	6	9
Tam kan sayımı ve sedimentasyon	x	X	x	x
TDT, akciğer grafisi	x	x*	x*	x*
ALT, AST	x	X	x	x
Gebelik testi	x			
Hepatit B ve C taraması	x			
HIV antikoru (risk grubunda)	x			
* TB profilaksisi almayan hastalar için	x			

KAYNAKLAR

- Özarmağan G, Babuna G. Psoriasisde Biyolojik Ajan Kullanım Kılavuzları: Ortak Noktalar ve Farklılıklar. *Türkderm* 2008; 42: 60-65.
- Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet* 2003; 361: 1197-1204.
- Gottlieb A, Chao C, Dann F. Psoriasis comorbidities. *J Dermatolog Treat* 2008; 19: 5-21.
- Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordan KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 826-850.

5. National Institute for Health and Clinical Excellence: NICE technology appraisal guidance 146. Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis. <http://www.nice.org.uk/TA146>. Published June, 2008.
6. Papoutsaki M, Chimenti MS, Costanzo A, Talamonti M, Zangrilli A, Giunta A, Bianchi L, Chimenti S. Adalimumab for severe psoriasis and psoriatic arthritis: an open-label study in 30 patients previously treated with other biologics. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 269-275.
7. Başkan EB. Psoriasisste Biyolojik Ajanlar. *Türkderm* 2008; 42: 42-50.
8. Graves JE, Nunley K, Heffernan MP. Off-label uses of biologics in dermatology: rituximab, omalizumab, infliximab, and alefacept (part 2 of 2). *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 55-79.
9. Traczewski P, Rudnicka L. Adalimumab in dermatology. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 618-625.
10. van Lingen RG, de Jong EM, Berends MA, Sevger MM, van Erp PE, van de Kerkhof PC. Good clinical response to anti-psoriatic treatment with adalimumab and methotrexate does not inflict a direct effect on compartmentalization of T-cell subsets: a pilot study. *J Dermatolog Treat* 2008; 19: 284-287.
11. Marble DJ, Gordon KB, Nickoloff BJ. Targeting TNFalpha rapidly reduces density of dendritic cells and macrophages in psoriatic plaques with restoration of epidermal keratinocyte differentiation. *J Dermatol Sci* 2007; 48: 87-101.
12. The Norwegian Directorate of Health and Social Services: National guidelines for the use of TNF-inhibitors and other biological anti-inflammatory medicines, within rheumatology, gastroenterology and dermatology. http://www.merckserono4psoriasis.net/ULFiles/Downloads/Norwegian_Guidelines_-_Nasjonale_Faglige_Engelsk.pdf. Published June, 2007.
13. Alper S, Atakan N, Gürer MA, Onsun N, Özarmağan G ve Kılavuz Çalışma Grubu. Türkiye Psoriasis Biyolojik Ajan Kullanım Kılavuzu. *Türkderm* 2008; 42: 66-73.
14. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2007; 58: 106-115.
15. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 598-606.
16. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, Unnebrink K, Maul M. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008;158: 558-566.
17. Pitarch G, Sanchez-Carazo JL, Mahiques L, Perez-Ferriols MA, Fortea JM. Treatment of psoriasis with adalimumab. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 18-22.
18. Revicki DA, Menter A, Feldman S, Kimel M, Harnam M, Willian MK. Adalimumab improves health-related quality of life in patients with moderate to severe plaque psoriasis compared with the United States general population norms: Results from a randomized, controlled Phase III study. *Health Qual Life Outcomes* 2008; 6: 75.
19. Revicki DA, Willian MK, Menter A, Saurat JH, Harnam N, Kaul M. Relationship between clinical response to therapy and health-related quality of life outcomes in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Dermatology* 2008; 216: 260-270.
20. Shikiar R, Heffernan M, Langley RG, Willian MK, Okun MM, Revicki DA. Adalimumab treatment is associated with improvement in health-related quality of life in psoriasis: patient-reported outcomes from a phase II randomized controlled trial. *J Dermatolog Treat* 2007; 18: 25-31.
21. Revicki DA, Willian MK, Menter A, Gordon KB, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, Kimel M, Okun M. Impact of adalimumab treatment on patient-reported outcomes: results from a Phase III clinical trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2007; 18: 341-350.

22. Jordan J, Bieber T, Wilsmann-Theis D. Adalimumab: safe and successful in severe pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 592-593.
23. Yawalkar N, Hunger RE. Successful treatment of recalcitrant palmoplantar pustular psoriasis with sequential use of infliximab and adalimumab. *Dermatology* 2009; 218: 79-83.
24. Noiles K, Vender R. Treatment of severe facial psoriasis with adalimumab. *J Drugs Dermatol* 2008; 7: 1165-1167.
25. Zhang Z, Schmitt J, Wozel G, Kirch W. Treatment of plaque psoriasis with biologics. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Klin (Munich)* 2009; 104: 125-136.
26. Sizto S, Bansback N, Feldman SR, Willian MK, Anis AH. Economic evaluation of systemic therapies for moderate to severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2009; 160:1264-1272.
27. Jackson JM. TNF- α inhibitors. *Derm Ther* 2007; 20: 251-264.
28. Stinco G, Piccirillo F, Patrone P. Hypertriglyceridaemia during treatment with adalimumab in psoriatic arthritis. *Br J Dermatol* 2007; 157: 1273-1274.
29. Ingraffea A, Pedwis-Leftick A. Proteinuria in a patient using adalimumab for psoriasis. *J Dermatol* 2009; 36: 249-250.
30. Scheinfeld N. Menorrhagia and severe menstrual pain related to the use of adalimumab in a psoriatic. *J Dermatolog Treat* 2008; 19: 188-189.
31. Wu JJ, Tsai TF. Recurrent hyperglycemia during adalimumab treatment in a patient with psoriasis. *Arch Dermatol* 2008; 144: 1403-1404.
32. Winthrop KL. Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2: 602-610.
33. Stebbins WG, Lebwohl MG. Biologics in combination with nonbiologics: efficacy and safety. *Dermatol Ther* 2004; 17: 432-440.
34. Kirshen C, Kanigsberg N. Alopecia areata following adalimumab. *J Cutan Med Surg* 2009; 13: 48-50.
35. Pelivani N, Hassan AS, Braathen LR, Hunger R, Yawalkar N. Alopecia areata universalis elicited during treatment with adalimumab. *Dermatology* 2008; 216: 320-323.
36. De Simone C, Caldarola G, D'Agostino M, Rotoli M, Capizzi R, Amerio P. Lichenoid reaction induced by adalimumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 626-627.
37. Papadavid E, Gazi S, Dalamaga M, Stavrianeas N, Ntelis V. Palmoplantar and scalp psoriasis occurring during anti-tumour necrosis factor-alpha therapy: a case series of four patients and guidelines for management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008; 22: 380-382.
38. Smith DI, Heffernan MP. Vitiligo after the resolution of psoriatic plaques during treatment with adalimumab. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58 (2 Suppl): S50-52.
39. Santos-Juanes J, Coto P, Mallo S, Galache C, Sanchez del Rio J, Torre JC. Multiple lentigines confined to resolving psoriatic plaques in a patient treated with adalimumab. *Dermatology* 2008; 216: 279.
40. Kucharekova M, Winnepenninckx V, Frank J, Poblete-Gutierrez P. Generalized pustulosis induced by adalimumab in a patient with rheumatoid arthritis - a therapeutic challenge. *Int J Dermatol* 2008; 47 Suppl 1: 25-28.
41. Scheinfeld N. Adalimumab: a review of side effects. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4: 637-641.
42. Smedby KE, Baecklund E, Askling J. Malignant lymphomas in autoimmunity and inflammation: a review of risks, risk factors, and lymphoma characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 2069- 2077.
43. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekbom A, Backlin C, Granath F, Catrina AI, Rosenquist R, Feltelius N, Sundström C, Klareskog L. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 692- 701.
44. Atzeni F, Turiel M, Capsoni F, Doria A, Meroni P, Sarzi-Puttini P. Autoimmunity and anti-TNF-alpha

- agents. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1051: 559- 569.
45. Tzu J, Kerdel F. From conventional to cutting edge: the new era of biologics in treatment of psoriasis. *Dermatol Ther* 2008; 21:131-141.
46. Piel S, Dissemond J. Adalimumab therapy of psoriasis and psoriatic arthritis in a patient with cirrhosis of the liver. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59 (5 Suppl): S117-118.
47. Chung JH, Van Stavern GP, Frohman LP, Turbin RE. Adalimumab-associated optic neuritis. *J Neurol Sci* 2006; 244: 133-136.
48. Desai SB, Furst DE. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 757-790.

ETANERSEPT

Nilgün ŞENTÜRK

GİRİŞ

Psoriasis immüno-patogenezindeki çalışmaların ilerlemesi ile son yıllarda psoriasis tedavisi için geliştirilen ilaçlar da immünolojik olaylarda rol oynayan hücreleri ve onun ürünlerini hedef almaktadır. Bunlardan TNF - α inhibitörleri ve bunlar içinde de ilk olarak etanersept romatolojik hastalıklardan sonra psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Etanersept TNF - α P75 reseptörünün iki alt ünitesinin IgG1 molekülünün Fc parçası ile birleşmesi ile oluşmuş, rekombinant TNF- α reseptör füzyon proteini'dir. TNF - α 'ya bağlanarak onun fizyolojik etkilerini bloke eder. Çin hamster over hücrelerinden rekombinant DNA teknolojisi ile üretilir.¹

Bütün TNF - α antagonistlerinin psoriasis patogenezinde aynı etkiyi gösterdiği düşünülmeyle birlikte bunlar arasında, TNF - α 'nın monomerik ve trimerik formları üzerine olan etki mekanizması ve bağlanma özellikleri, farmakokinetik ve vücuttan atılımları arasında önemli farklılıklar vardır.^{2,3} Etanersept diğer TNF antagonistleri ile kıyaslandığında etki mekanizması fizyolojik olana daha yakındır. TNF'nin fizyolojik bağlanma-ayırılma özelliklerini taklit eden tek ajandır, hem TNF - α hem de TNF- β 'ya bağlanır. Etanerseptin fenotipik etkileri sadece TNF - α 'nın etkilerini bloke etmesinden kaynaklanır, diğer monoklonal antikorlar gibi yüzeyinde TNF sergileyen hücrelerin lizisine neden olmaz.^{2,3} Etanerseptten farklı olarak infliksimab, TNF - α monomerlerine de bağlanır. İnfliksimab TNF den fazla miktarlarda ortamda bulunduğu, üç molekül infliksimab bir molekül TNF trimerine bağlanır, bu oran etanersept için 1:1 dir. Bu nedenle etanersept-TNF kompleksi infliksimab-TNF kompleksi ile karşılaştırıldığında daha kompakt bir yapı oluşturur ve TNF nin etkilerini bloke etme açısından sterik özellikleri daha fazladır.⁴ Etanerseptin TNF' ye bağlanması ve ayrılması fizyolojik olana daha yakındır, ve ayrıldıktan sonra TNF trimerleri biyoaktivitesini geri kazanır.² Ayrıca etanersept membrana bağlı TNF'ye de infliksimab'dan daha az avidite ile

bağlanır. Etanersept daha az ve farklı immünite ile ilişkili genleri baskılar, örneğin inflksimab tip 1 immun yanıt ile ilişkili genleri güçlü bir şekilde baskıarken (INF - γ ve IL-12 reseptör beta 2 alt ünitesi), etanersept dendritik hücrelerden IL-23 üretimini ve Th 17, IL-23 ilişkili yanıtları baskılar.^{5,6} Etanersept çözünür p75 reseptörüne bağlandığında diğer monoklonal antikörlerden farklı olarak p75 ile ilişkili yanıtı kısmen intakt bırakır ki bu da mikobakterilere karşı bir miktar direnç oluşmasında etkilidir.

Infiltratif dermal hücreler üzerine apoptozis konusunda farklı etkilerinin olması diğer bir ayırt ettirici özelliğidir. Dolaşımdaki T hücreleri ve monositleri etkilemeden CD11+ myeloid dendritik hücreler üzerinde yüksek derecede seçici apoptozis etkisi vardır. Dendritik hücreler, T hücre aktivatörüdürler, bunların selektif apoptozisi ardışık T lenfosit aktivasyonunu engelleyerek psoriasis gelişimini engeller.⁷ Etanersept diğer monoklonal antikörlerle kıyaslandığında yarı ömrü daha kısadır. Diğer monoklonal antikörler ilacın kesilmesinden 5-6 ay sonrasına kadar kanda saptanabilmektedir. Etanersept için bu süre 4-5 gündür. İlacın kesilmesi gereken özel durumlarda (gebelik, cerrahi, infeksiyon, aşılama gibi) etanerseptin kesilmesini takiben TNF homeostazisi hemen geri dönmektedir.⁸

ENDİKASYON VE KULLANIM ŞEKLİ

Etanersept kullanımı Romatoid artrit (50 mg/hafta), poliartiküler tip juvenil romatoid artrit (0.8 mg/kg/hafta), ankilozan spondilit (50 mg/hafta), psoriatik artrit (50 mg/hafta) ve Psoriasis (2x50 / 2x25 mg/hafta) tedavisinde FDA tarafından onaylanmıştır.⁸ Etanersept, stabil orta veya şiddetli psoriasis ve kontrol edilemeyen psoriatik artriti olan hastalarda başka bir kontrendikasyon yoksa ilk tercih edilmesi gereken biyolojik ajandır. Etanersept plak psoriasis tedavisinde haftada iki kez 25 mg subkutan olarak 24 hafta süreyle kullanılmaktadır. İlk 12 haftada doz haftada iki kez 50 mg şeklinde de uygulanabilmektedir. Etanersept piyasada 25 mg'lık steril, bakteriyostatik prezervatif içermeyen liyofilize toz halinde bulunmaktadır. Subkutan uygulamadan önce 1 ml steril su ile sulandırılmalıdır. Sulandırıldıktan sonra hemen uygulanmalı, bu süre altı saati geçmemelidir. Buzdolabında 2-8 derecede saklanmalıdır. Tedavi öncesinde tam kan sayımı ve sedimentasyon hızı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, PPD / Akciğer grafisi, hepatit paneli, doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi yapılmalı, her üç ayda bir tam kan sayımı tekrar edilmelidir.

KLİNİK ETKİNLİĞİ

Etanerseptin etkinliği ile ilgili biri faz II, diğerleri faz III olmak üzere toplam üç randomize çift kör plasebo kontrollü çalışma mevcuttur. Faz II çalışmada 112 hastada haftada iki kez 25 mg etanerseptin etkinliği plasebo ile karşılaştırılmıştır. Etanersept kullanan hastaların %30 ve %56'sı sırasıyla 12. ve 24. haftalarda PASI 75 değerine ulaşmışlardır. Plasebo grubunda bu oran %5'den fazla değildir.⁹ Yirmi dördüncü

haftadan sonra ise etanersept alan grupta hastaların % 21'i PASI 90'a ulaşırken plasebo grubunda bu oran %0 mış.

Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan 652 hastalık faz III çalışmada haftada iki kez 25 mg etanersept kullanan hastaların %34'ü 12 haftada, %44'ü 24 haftada PASI 75 değerine ulaşmış. Haftada iki kez 50 mg alan hastaların %49'u 12 haftada ve %59'u 24 haftada PASI 75 değerine ulaşmış.¹⁰ Çok uluslu diğer Faz III çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş.¹¹ Tedaviye alınan 583 hastadan; haftada iki kez 25 mg etanersept alanların %34'ü, iki kez 50 mg alan hastaların %49'u 12 haftada PASI 75 değerine ulaşmışlar. 12 haftadan sonra hastaların hepsi haftada iki kez 25 mg kullanmış, önceden haftada iki kez 25 mg alan hastaların %45'i, ve önceden haftada iki kez 50 mg alan hastaların %54'ü 24 haftada PASI 75 değerine ulaşmışlar. On ikinci haftada 2x50 mg ile PASI 75 e ulaşan hastaların %77'si 24 haftada bu yanıtı devam ettirmişler.¹¹ Bu çalışmalarda etanerseptin etkinlik profili çalışmalar arasında tutarlıymış. Bu çalışmaların hepsinde etanerseptin hem hastalığın fiziksel yönü hem de psikolojik komponenti üzerine doz bağımlı etkinliği gösterilmiş.

Diğer faz II çalışmada etanersept ile tedavi edilen hastalarda hastalığın emosyonel ve psikolojik semptomları üzerine olan etkisi depresyon ve kronik hastalık yorgunluk skalaları kullanılarak değerlendirilmiş.¹² On ikinci haftada etanersept ile tedavi edilen hastalar plaseboya göre bu üç skalada belirgin iyileşme göstermişler, etanerseptin sadece fiziksel değil hastalığın ortaya çıkardığı depresyon ve yorgunluk üzerine de tedavi edici etkisi vardır.

Etanersept ile yapılan üç randomize plasebo kontrollü çalışmada yaşam kalite indeksinde iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir. Etanersept 2x25 veya 2x50 mg ile tedavi edilen hastalarda plaseboya göre DLQI skorunda başlangıca göre 5-12 kat iyileşme saptanmıştır.¹³

Alefasept, efaluzimab, etanersept, ve infliksimab ile yapılan randomize kontrollü çalışmalarda dermatoloji yaşam kalite indeksi verilerini analiz eden bir yazıda infliksimab ve etanerseptin PASI 75'deki iyileşmeye paralel olarak yaşama kalitesini yükseltmede diğerlerine göre daha üstün olduğu gösterilmiştir.¹⁴

Etanerseptin uzun dönem etkinliği ve güvenilirliği faz III randomize plasebo kontrollü bir çalışmada 618 hastada araştırılmış. İlk 12 haftada hastalar iki gruba ayrılarak plasebo ve haftada iki kez 50 mg etanersept kullanmışlar. On üç haftadan sonra açık uçlu olarak bütün hastalar haftada iki kez 50 mg kullanmışlar. Kırk sekizinci haftada yanıt oranları pik yapmış. Doksan altıncı haftada orijinal plasebo grubun %51.6 ve orijinal haftada iki kez 50 mg alan grubun %51.1 i PASI 75 değerine gelmiş.¹⁵ Başka bir randomize açık uçlu çalışmada kesintili ve sürekli tedavi sonuçları karşılaştırılmış. Kesintili uygulanan gruptaki hastalar reaktivasyon sonrası yeniden etanersept tedavisi aldıklarında yan etkilerde artış olmadan benzer sonuçlar elde edilmiş.¹⁶

Etanerseptin etkinliği plak psoriasis dışında eritrodermik psoriasisde de haftada iki kez 25 mg dozda 10 hastalık bir çalışmada değerlendirilmiştir. Hastaların %60'ı 24 haftada PASI 75 değerine ulaşmışlar. Bu çalışmada etanerseptin eritrodermik psoriasisde de etkili olduğu, diğer tedavilere güvenilir bir alternatif olduğu gösterilmiştir.¹⁷

Diğer TNF antagonistlerinden farklı olarak etanerseptin çocukluk çağı psoriasisindeki etkinliği orta ve şiddetli psoriasisli olan 211 hastalık bir çalışmada, 48 hafta süreyle değerlendirilmiş ve etkili bulunmuş. Dört hastada yan etki ortaya çıkmış, bunlarda üçü infeksiyon, biri de over kistiymiş. Etanersept çocuklarda ve adolesanlarda hastalık şiddetini belirgin ölçüde azaltmış.¹⁸

GÜVENİLİRLİK VE TOLERABİLİTE

Etanersept ile tedavi edilen hastalarda en sık bildirilen yan etki enjeksiyon bölgesi reaksiyonudur, çoğu olguda hafiftir ve ilacın kesilmesini gerektirmez. Diğer sık karşılaşılan yan etkiler ise baş ağrısı, yorgunluk, ve artraljidir ki bu yan etkiler etanersept ve plasebo grubunda benzer oranda ortaya çıkmıştır. En sık karşılaşılan infeksiyon ise üst solunum yolu infeksiyonlarıdır. Altı faz II ve III çalışmada karşılaşılan ciddi infeksiyonlar ise sellülit, epiglottit, pnömoni ve fasiyal paralizidir. Yan etkiler plasebo ve etanersept grubunda benzer sıklıkta ortaya çıkmıştır. Etanersept için kullanılan kılavuzlarda tüberkülin testi gerekmemekle birlikte, ülkemizde bu testin yapılması şarttır. PPD testi pozitif olanlarda etanersept kullanımı ile ilgili spesifik uyarı olmamakla birlikte profilaksi yapılması hekimin tercihinine bağlıdır. Histoplazma, Cryptococcosis, Coccidioidomycosis, Aspergillus, Leishmania major, Listeriozis, Toxoplasma gondii gibi hücre içi mikroorganizmalara bağlı kronik infeksiyonlar etanersept kullanımına bağlı olarak bildirilmekle birlikte bu oran diğer anti-TNF ajanlardan daha düşüktür.

Yan etkilerin analiz edildiği aynı çalışmada skuamöz hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom (en sık), lenfoma, lösemi, meme ve yumuşak doku karsinomlarına rastlanmıştır. Etanersept ile tedavi edilen hastalarda malignite insidansı genel popülasyonda beklenene göre artmamıştır.¹

Hepatit konusundaki uyarılar bu grup için geçerli ama HCV pozitifliği nedeni ile interferon tedavisi alan hastalarda etanersept kullanımının viral titrelerde artışa neden olmadığını bildiren yayınlar bulunmaktadır.^{19,20} Etanersept kullanan hastalarda ANA ve anti-dsDNA pozitifliği plaseboya göre yüksek oranda saptanmış ve nadiren SLE vakaları bildirilmiştir. Kullanan hastalarda otoantikör bakılması ise hekimin seçimine bağlıdır.

Etanersept tedavisi alanlar B hücre yanıtı oluşturabilirler, bu nedenle canlı aşı dışında aşılama yapılabilir ama canlı aşılarından infeksiyon geçtiğine dair veri yoktur.²¹ Bu hastalarda paradoksal olarak psoriasis geliştiğini bildiren yayınlar mevcuttur.²²

Anti-TNF kullanan hastalarda psoriasis gelişimini bildiren 114 vaka taranmış. Hastaların büyük bir kısmı romatolojik hastalıklar için anti -TNF kullanmaktaymış ve hastaların %52 si püstüler psoriasis geliştirmiş. Hastaların %53'ü infliksimab, %29'u etanersept, %18'i adalimumab almaktaymış. TNF'ye bağlı psoriasis aktivasyonu herhangi bir zamanda gözlenebilir ve tedavi edilen herhangi bir hastalıkta ortaya çıkabilir. Genelde altta yatan infeksiyonlar tetikleyici rol oynamaktadır. Plazmositoid dendritik hücreler (PDCs) ve onların ürettiği INF- α bu hastalarda psoriasisin indüklenmesinde anahtar rol oynamaktadır. TNF - α normalde bu hücrelerin maturasyonunu ve INF salınımını inhibe eder. TNF - α inhibisyonu bunların sınırsız aktivasyonuna neden olur. TNF inhibisyonu aynı zamanda enfeksiyon ya da hasarı taklit ederek aberrant INF - α sergilenmesine neden olur. Anti -TNF tedavisi alan hastalarda artmış IFN sergilenmesi gösterilmiş ki bu da bu sitokinin patogenezdaki rolünü desteklemektedir. Bu hastalarda psoriasisin şiddetine göre topikal veya konvansiyonel sistemik tedavi eğer buna dirençli ise ilacın değiştirilmesi önerilebilir.

Etanersept uygulanan farklı dozlarda (2x25 ve 2x50 mg) benzer yan etkiler ortaya çıkmış. Yüksek dozlarda etkinliği daha fazla olduğu için, yan etkiler aynı oranda ortaya çıkıyorsa yüksek doz kullanmak daha avantajlı gibi görünmektedir.

SONUÇ

Çeşitli çalışmalarda orta-şiddetli plak psoriasis olan hastalarda etanerseptin etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiş. Etanerseptin farmakokinetik profili bütün doz rejimlerinde benzermiş, ve yüksek dozların daha etkili olduğu gösterilmiş. Etanersept psoriasis ve psoriatik artrit için onaylanan ilk anti-TNF ajandır. Uzun ve kısa dönemde etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiştir. Hem çocuklarda hem de yaşlılarda, hem hastalığın fiziksel yönü hem de fiziksel yönü üzerine etkilidir. Yan etkileri hafiftir ve ciddi yan etkilere nadiren rastlanmaktadır. Tüberküloz ve diğer hücre içi mikroorganizmalara bağlı kronik infeksiyonlar etanersept kullanımında diğer anti -TNF ajanlara göre daha azdır. Tedavi süresi uzadıkça etkinliği artmakla birlikte yan etki profilinde değişiklik olmamaktadır. Ayrıca etanersept kesilmesi alevlenmelere neden olmadan göreceli aktivasyona neden olmaktadır. Bu nedenle etanersept orta ve/veya şiddetli psoriasis olanlarda, psoriatik artrit olsun veya olmasın ilk seçenek anti-TNF ajan olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Galindo MP, Battlett B, Gewirtzman A, Et al. Etanercept: an overview of its role in the treatment of psoriasis. : Expert Opin Drug Metab Toxicol 2008;4:305-310
2. Scallon B, Cai A, Solowski N, Rosenberg A, Song XY, Shealy D. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. J Pharmacol Exp Ther 2002; 301: 418 426.

3. Furst DE, Wallis R, Broder M, Beenhouwe DO. Tumor Necrosis Factor antagonists: different kinetics and/or mechanisms of action may explain differences in the risk for developing granulomatous infection. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36: 159-167.
4. Kohno T, Tam L-TT, Stevens SR, Louie JS. Binding characteristics of tumor necrosis factor receptor-Fc fusion proteins vs anti-tumor necrosis factor mAbs. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2007; 12: 5-8.
5. Haider AS, Cardinale IR, Whynot JA, Krueger JG. Effects of etanercept are distinct from infliximab in modulating proinflammatory genes in activated human leukocytes. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2007; 12: 9-15.
6. Zaba LC, Cardinale I, Gilleaudeau P, et al. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med* 2007; 204: 3183-3194.
7. Malaviya R, Sun Y, Tan JK, et al. Etanercept induces apoptosis of dermal dendritic cells in psoriatic plaques of responding patients. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 590-597.
8. Altomare G, Ayala F, Berardesca E. Etanercept provides a more physiological approach in the treatment of psoriasis. *Dermatol Ther* 2008; 21: S1-S14
9. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, A et al. Randomized Trial of Etanercept as Monotherapy for Psoriasis. *Arch Dermatol* 2003;139:1627-1632
10. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, et al. Etanercept as Monotherapy in Patients with Psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:2014-2022.
11. Papp K, Tying S, Lahfa M, et al. A global phase 3 study of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br. J Dermatol* 2004; 152:1304-1312.
12. Tying S, Gottlieb A, Papp K, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial *Lancet* 2006;367:29-35.
13. Goldsmith DR, Wagstaff AJ. Etanercept: a review of its use in the management of plaque psoriasis and psoriatic arthritis. *Am J Clin Dermatol* 2005;6:121-136.
14. Katugampola RP, Lewis VJ, Finlay AY. The dermatology life Quality Index: assessing the efficacy of biological therapies for psoriasis. *Br J Dermatol* 2007;156:945-950.
15. Tying S, Gordon KB, Poulin Y, et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of Etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 2007 ; 143 : 19-26.
16. Moore A, Gordon K, Kang S, et al. A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 598-603.
17. M. Esposito, A. Mazzotta, C. de Felice, M. Papoutsaki and S. Chimenti. Treatment of erythrodermic psoriasis with etanercept. *Br J Dermatol* 2006; 155:156-159.
18. Paller A, Siegfried E, Langley R, et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Eng J Med* 2008; 358: 241-251.
19. Magliocco MA, Gottlieb AB. Etanercept therapy for patients with psoriatic arthritis and concurrent hepatitis C virus infection: report of 3 cases. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:580-584.
20. De Simone C, et al. Etanercept therapy in two patients with psoriasis and concomitant hepatitis C. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:1102-1104.
21. Yamauchi PS, Gindi V, Lowe NJ. The treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with etanercept: practical considerations on monotherapy, combination therapy, and safety. *Dermatol Clin* 2004;22:449-459.
22. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Battafarano OF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2008;59:996-1001.

PSORİASIS TEDAVİSİNDE İNFLİKSİMAB

Nilgün SOLAK TEKİN

Psoriasis toplumun %1-3'ünü etkileyen kronik, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Günümüzde psoriasisin sitokin ve kemokinlerin asıl rol oynadığı T hücre bağımlı bir otoimmün hastalık olduğu bilinmektedir.^{1,2}

Son yıllarda psoriasis immünopatogenezine ait bilgilerin çoğalması ile bu hastalığa özgü ve yan etkiler açısından daha güvenli tedavilerin geliştirilmesine yönelik çalışmalar ivme kazanmıştır. Biyolojik ajanlar, hayvan dokusu veya daha sıklıkla rekombinan DNA teknikleri ile üretilen ve farmakolojik etkiye sahip proteinlerdir. İnsan proteinlerinin etkilerini taklit ederek ya da ekstraselüler hedeflerine bağlanarak moleküler aktivasyon yollarını bloke ederler. Farmakolojik hedefleri genelde reseptörler, sitokinler ve adezyon molekülleridir. Temel olarak monoklonal antikorlar (mAB), füzyon proteinleri ve rekombinan sitokinler olmak üzere üç alt grupta incelenebilirler.³

TNF- α , T lenfositler, makrofajlar ve keratinositler tarafından üretilen proinflamatuvar bir sitokindir. Psoriasis hastalarının serum örneklerinde ve lezyonlu derilerinde artmış konsantrasyonda bulunmaktadır. TNF- α , interlökin (IL)-1, IL-6 ve IL-8 üretimini uyarır, transkripsiyon faktörü kapa beta'yı up-regüle eder ve keratinosit çoğalmasını sağlar. Tüm bu sinyaller deri ve eklemler başta olmak üzere birçok organda patolojik inflamasyona yol açabilir. TNF- α nötralizasyonu ile psoriasis ve psoriatik artrit patofizyolojisindeki inflamatuvar kaskad bozulmuş olur. TNF- α nötralizasyonu esas olarak reseptöre bağlanmasının blokajı ile gerçekleşir. Bu amaçla anti-TNF- α monoklonal antikorları ve solubl TNF- α reseptör füzyon proteini üretilmiştir. Bugün FDA tarafından onaylı ve ülkemizde de psoriasis tedavisi için onay alan 3 tane TNF- α blokörü vardır. Bunlar; monoklonal antikor olan "infliksımab" ve "adalimumab", reseptör füzyon proteini olan "etanercept"dir.⁴⁻⁶

İNFLİKSİMAB

Etki mekanizması: İnfliksımab; mürin ve insan DNA sekanlarından elde edilen, değişken bölgesi fare kaynaklı ve sabit bölgesi insan kaynaklı kimerik monoklonal IgG1 antikorudur. Etanerceptten farklı olarak hem çözünür hem de transmembran TNF- α moleküllerine bağlanır ve kompleman fiksasyonu ile antikor aracılı sitolize yol açar. Hem trimerik hem de monomerik TNF- α 'a bağlanarak stabil kompleksler oluşturur.⁷

Endikasyonlar: İnfliksımab kronik orta şiddetli plak psoriasis tedavisinde FDA onayını 2006 yılında almıştır. Ayrıca romatoid artrit, ankilozan spondilit, Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve psoriatik artritte onayı vardır. Hızlı etki başlangıcı ve yüksek cevap oranları ile eritrodermik ve püstüler psoriasisde öncelikle tercih edilir. Eşlik eden psoriatik artrit üzerinde de olumlu etkisi vardır.^{6,8}

Kontrendikasyonlar: İnfliksımab, tüberküloz (Tbc), sepsis, abse ve fırsatçı infeksiyon gibi ciddi infeksiyonları olan hastalarda ve orta veya ciddi kalp yetmezliğinde kontrendikedir. İlaç, infliksımaba, ilacın bileşenlerinden herhangi birine ya da mürin proteinlerine karşı bilinen bir aşırı duyarlılığı olan hastalara verilmemelidir.⁹

Dozaj: İnfliksımab 5 mg/kg dozda 0.,2.,6. haftalarda ve ardından her 8 haftada bir intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. İnsan anti-kimerik antikor gelişme riskini azaltmak için infliksımab tedavisinin sürekli olması önerilmektedir. Hasta 14 hafta içinde cevap vermezse infliksımab tedavisine devam edilmemelidir.¹⁰

Psoriasis tedavisinde infliksımabın yeri: Siklosporin, metotreksat veya PUVA tedavisi dahil diğer sistemik tedavilere cevap vermeyen, bu tedavilerin kontrendike olduğu veya toleransın olmadığı yetişkinlerde, orta ile ciddi plak psoriasis tedavisinde kullanılır. Psoriatik artritte, hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlarla tedaviye karşın yeterli cevap alınamayan aktif ve progresif psoriatik artritli hastalarda, metotreksatla kombine şekilde veya metotreksat alamayan hastalarda tek başına önerilir.¹

Etkinlik çalışmaları: Chaudhari ve arkadaşlarının yaptıkları randomize plasebo kontrollü çalışma infliksımabın psoriasisdeki etkinliğini değerlendiren ilk çalışmadır. Bu çalışmada en az 6 aydır orta ile şiddetli plak tip psoriasis olan, vücut yüzey alanının en az %5'ini kaplayan, topikal kortikosteroidlere yanıt vermeyen, tedavi başlangıcından en az 4 hafta önce sistemik tedavi, en az 2 hafta önce topikal tedavi almayan, daha önceden anti-TNF- α blokerleri kullanmayan, ciddi enfeksiyonu olmayan, tbc veya hepatit hikayesi olmayan, yaşları 21 ile 69 arasında değişen 33 olguya, randomize şekilde 0, 2 ve 6. haftalarda plasebo, 5 mg/kg veya 10 mg/kg dozunda infliksımab İV infüzyon şeklinde uygulanmıştır. 10. haftada primer sonuç olarak kabul edilen Doktorun Global Değerlendirmesinde; 5 mg/kg infliksımab grubunda 11 olgunun 9'unda (%82), 10 mg/kg infliksımab grubunda 11 olgunun 10'unda (%91), ve plasebo grubunda 11 olgunun 2'sinde [%18] pozitif yanıt elde edilmiştir. Sekonder sonuç olarak kabul edilen

PASI 75'e ulaşan olgu sayısı; 5 mg/kg infliksimab grubunda 9 (%82), 10 mg/kg infliksimab grubunda 8 (%73), ve plasebo grubunda ise 1 (%11) dir. 10. haftada PASI'de ortalama düzelme oranı infliksimab gruplarında plaseboya göre 2. haftada anlamlı olarak yüksektir ($p < 0.0003$). Çalışmada ciddi bir yan etkiye rastlanmamıştır. İnfliksimab ile tedavi edilen hastalarda plasebo hastalarına göre daha sık görülen tek yan etki baş ağrısıdır. Baş ağrısından yakınan infliksimab hastaları arasında, 10mg/kg grubundaki hastalar baş ağrısı insidansı 5mg/kg grubuna göre daha yüksektir. Bu çalışmada, hiçbir hasta grubunda infüzyonla ilişkili reaksiyon görülmemiştir. Bu çalışmanın sonucunda; orta ile şiddetli plak psoriasis için monoterapi olarak infliksimab indüksiyon tedavisi alan hastalarda, plasebo alan hastalara kıyasla, yüksek oranda klinik fayda ve hızlı yanıt görülmüştür. İnfliksimabın psoriasis hastaları için güvenilir ve iyi tolere edilen bir ürün olduğu belirlenmiştir.¹²

Schopf'un 2002'de yayınladığı çalışmasında; 8 olguya 0, 2 ve 6. haftalarda 5 mg/kg dozunda infliksimab uygulanmış, PASI skor ortalamaları başlangıçta 21.7 iken, 10. haftada 3.4, 14. haftada ortalama 7.1'e düşmüştür.¹³

Chaudhari çalışmasının uzantısı niteliğinde olan başka bir çalışmada, 33 hastaya çalışmanın çift kör fazında 0, 2 ve 6. haftalarda 5 mg/kg veya 10 mg/kg infliksimab veya plasebo uygulanmış, çalışmanın 10 ile 26. haftalarında hastalar relaps açısından [10. haftada PASI'de elde edilen düzelmenin yarısının kaybı] open-label değerlendirilmiştir. Plasebo grubuna randomize şekilde 10, 12 ve 16. haftalarda 5mg/kg veya 10 mg/kg dozunda infliksimab uygulanmıştır. 26. haftada, olguların %57'si (17/30) PASI 50'yi ve %50'si (15/30) PASI 75'i korumuştur. 10 mg/kg alan olgulardaki oran PASI 50'de %73, PASI 75'de ise %67 dir. 5 mg/kg alan grupta ise PASI 50 %40, PASI 75 %33 dür. Sonuç olarak infliksimabın orta ve şiddetli psoriasisde hızlı ve en azından 26 hafta boyunca sürdürülebilir bir etkisinin olduğu vurgulanmıştır.¹⁴

SPIRIT çalışması, çok merkezli, çift kör, plasebo-kontrollü, randomize bir klinik çalışmadır. 249 hasta 0, 2. ve 6. haftalarda 3 mg/kg infliksimab (n=99), 5 mg/kg infliksimab (n=99) veya plasebo (n=51) almıştır. 26. haftada Doktor Global Değerlendirme skoru 3 olan hastalara bir doz daha infliksimab infüzyonu uygulanmıştır. 10. haftada PASI 75 yanıtı veren hastalar 5 mg/kg infliksimab grubunda %88, 3 mg/kg grubunda %72 ve plasebo grubunda %6'dır. Yanıt süresi, hastaların son infüzyon tedavisinden sonra 20 hafta boyunca izlenmesi ile değerlendirilmiştir. Her iki infliksimab tedavi grubunda maksimum yanıt 10. haftada görülmüş, 10. haftadan sonra, bu yüksek seviyedeki yanıt 3 mg/kg infliksimab tedavi grubunda düşmüştür. Ancak 5 mg/kg infliksimab tedavi grubunda son infüzyondan sonraki 14. haftaya kadar sürmüştür. 114 hastaya, son infliksimab indüksiyon dozundan sonraki 20. haftada (yani 26. haftada) tekrar tedavi verilmiştir. Tek infliksimab infüzyonundan dört hafta sonra 3 mg/kg infliksimab grubundaki hastaların %38'i, 5 mg/kg infliksimab grubundaki hastaların %64'ü ve plasebo grubundaki hastaların %18'inde elde edilen PGA skorları hafif,

minimal ya da temizlenmiştir. İnfüzyon reaksiyonları; plasebo grubunda %2, 3 mg/kg infliksimab grubunda %18, 5 mg/kg infliksimab grubunda ise %22 dir. 26. haftaya kadar 3 mg/kg infliksimab grubunda %27, 5 mg/kg infliksimab grubunda %20 oranında infliksimaba karşı antikor gelişmiştir. 26. haftaya kadar antikor gelişen 38 hastadan 9'unda (%24) infüzyon reaksiyonu görülmüş, antikor gelişmeyen 116 hastanın 25'inde [%22] infüzyon reaksiyonu görülmemiştir. 20 haftalık tedavisiz dönemi takiben 26. haftada antikor bildirilen hastaların %23'ünde (5/22), antikor testi negatif olan hastaların %8'inde (6/73) infüzyon reaksiyonu görülmüştür. Sonuçta infliksimab indüksiyon tedavisinin, psoriasis hastalarında bulgu ve semptomları hızla ve önemli ölçüde düzelttiği, genel olarak iyi tolere edilen güvenilir bir tedavi olduğu vurgulanmıştır.¹⁵

Retrospektif bir çalışmada infliksimab ile tedavi edilen 52 olguda 14. haftada PGA skoru ile %88'inde iyi yanıt alındığı bildirilmiştir.¹⁶

İnflüksimabın psoriasisde etkinliğini değerlendiren önemli bir çalışma da EXPRESS [European Infliximab for Psoriasis (Remicade) Efficacy and Safety Study] çalışmasıdır. Avrupa Birliği'nde [AB] psöriyasiste infliksimab için başlıca ruhsatlandırma çalışmasıdır. EXPRESS çalışması önemlidir, çünkü orta ile şiddetli plak psoriasis hastalarında ve tırnak tutulumu olan şiddetli plak psoriasis hastalarının idame tedavisinde infliksimabın etkin ve değerli bir tedavi seçeneği olduğunu kanıtlamaktadır. SPIRIT ve EXPRESS çalışmalarının tasarımları arasındaki fark; SPIRIT çalışmasında hastaların daha önceden psoriasis tedavisi veya fototerapi başarısızlığı olması gerekmesidir, EXPRESS çalışmasında böyle bir şart yoktur, sistemik tedavi veya fototerapi adayı olan hastalar EXPRESS çalışmasına seçilmiştir. EXPRESS çalışması, Faz III, çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Kanada ve Avrupa'da 32 merkezde yürütülmüştür. 378 orta ile şiddetli plak psoriasis hastası 4:1 oran ile plasebo veya infliksimab 5mg/kg almak üzere iki tedavi gruplarına randomize edilmiştir. İnflüksimab grubunda, olgular 0, 2 ve 6. haftalarda infliksimab aldıktan sonra (indüksiyon fazı) 46. haftaya kadar 8 haftada bir 5mg/kg ile idame tedavisi almıştır. Olgular 24 ve 26. haftalarda plasebo infüzyonu almıştır. Plasebo grubunda, olgular 0, 2 ve 6. haftalarda plasebo infüzyonu aldıktan sonra, 22. haftaya kadar 8 haftada bir plasebo ile idame tedavisi almıştır. 24. haftada infliksimab tedavisine geçmiş ve 24, 26 ve 30. haftada 5mg/kg infliksimab indüksiyon tedavisi aldıktan sonra (indüksiyon fazı), 46. haftaya kadar 8 haftada bir 5mg/kg ile idame tedavisi almıştır. 10. haftada PASI 75'e ulaşan olgu sayısı plasebo grubunda 2 olgu (%2,6) iken infliksimab grubunda 242 olgu (%80,4)dur. PASI 75'i muhafaza eden hastalar 24. haftada %82, 50. haftada %61' dir. NAPSİ değerlendirmesi 24 haftalık dönem boyunca infliksimab 5 mg/kg kullanımı ile tırnak psoriasisinin düzeldiğini göstermektedir. Çalışmanın plasebo kontrollü dönemi boyunca (24 hafta); infliksimab 5 mg/kg grubunda 17 olgu (%5.7), plasebo grubunda ise 2 olgu (%2.6) en az bir ciddi yan etki [örn. abse, sepsis, infüzyon sendromu ve lupus benzeri sendrom]

yaşamıştır. Plasebo grubunda %39.5 ve infliksimab grubunda %41.9 oranında infeksiyon bildirilmiştir; en sık bildirilen infeksiyon üst solunum yolu infeksiyonudur. İlk 24 haftada görülen infüzyon reaksiyonu insidansı; plasebo grubunda %2, infliksimab grubunda %2.7 ile diğer infliksimab klinik çalışmalarında görülenle uyumludur. EXPRESS çalışması boyunca konjestif kalp yetmezliği, tbc, fırsatçı infeksiyon veya demiyelinizan hastalık görülmemiştir. İki hastada lupus-benzeri sendrom görülmüştür. EXPRESS plasebo grubundaki hiçbir hastada malignensi gelişmemiştir. Ancak infliksimab grubunda 3 olguda malignensi gelişmiştir. Bu 3 olgunun 2'sinde skuamöz hücreli karsinom ve diğerinde bazal hücre karsinom tanısı konmuştur. EXPRESS çalışmasında hiç lenfoma olgusu bildirilmemiştir.¹⁷

Orta ile şiddetli plak psoriasis olan hastalarda 1 yıldan uzun süre sürekli ve aralıklı idame tedavilerinin randomize olarak karşılaştırılması olan EXPRESS II (Evaluation of Infliximab for Psoriasis in a Remicade Efficacy and Safety Study) çalışmasında; 8 haftada bir düzenli veya ihtiyaç duyulduğunda uygulanan infliksimab idame tedavilerinin etkinlik ve güvenilirliğini karşılaştırılmıştır. 835 hasta 3 mg/kg infliksimab (313), 5 mg/kg infliksimab (314) ve plasebo (208) gruplarına ayrılarak 0., 2. ve 6. haftalarda infüzyonları verilmiştir. 14. haftada infliksimab grupları ya düzenli 8 haftada bir ya da ihtiyaç duyduklarında (4 haftalık vizitlerde PASI 75'in altına inerse) infüzyon alacak şekilde randomize edilmişlerdir. PASI cevapları her 8 haftada bir düzenli 5 mg/kg infliksimab alan grupta en iyidir. İndüksiyon döneminde (0-14. hafta arası) plaseboya oranla her iki tedavi grubunda yan etki daha siktir. En sık görülen yan etki rinittir. Tedaviyi kesmeyi gerektiren yan etki 3 mg/kg grubunda %4.5, 5 mg/kg grubunda %5.1 ve plasebo grubunda %2.4 (psoriasis, bulantı, dispne) dür. İnfüzyon reaksiyonları (hafif ve orta şiddette) 3mg/kg grubunda %11.5, 5mg/kg grubunda %9.6 ve plasebo grubunda ise %5.8 dir. İdame döneminde (14-50.hafta arası) infliksimab gruplarında yan etkiler benzerdir. İnfüzyon reaksiyonları gerektiğinde tedavi alan grupta daha fazla görülmüştür. İnfliksimab kullanan hastalarda 9 bazal hücreli karsinom, 1 skuamöz hücreli karsinom, 1 meme kanseri ve 1 adenokarsinom gelişmiştir. Biri plasebo grubunda diğer ikisi infliksimab grubunda olmak üzere 3 lupus benzeri sendrom tespit edilmiştir. Plasebo grubundaki hastaların %1'inde (0-16 hf) ve infliksimab grubundaki hastaların %1.4'ünde (0-50 hf) ciddi infeksiyon görülmüştür. Başlangıçta tüberkülin deri testleri (PPD) negatif olmasına rağmen infliksimab grubundaki 2 hastada tbc hastalığı gelişmiştir. 41 yaşındaki bir erkek hastada infliksimab tedavisi kesildikten 9 ay sonra miyokard infarktüsünden ölmüştür.¹⁸

Tüm bu çalışmaları genel olarak değerlendirdiğimizde, infliksimab ile klinik etki 1-2 hafta içinde gözlenir. Hastaların yaklaşık %80'inde 10. haftada (3 doz sonrası) PASI 75'e ulaşılır (bu oran plaseboda %3'tür) ve bu yanıt oranı 24. haftada devam eder. İnfliksimab tedavisindeki etkinlik zaman içerisinde azalma gösterir. Tedavinin 50. haftasında PASI 75'e ulaşan hastaların oranı %61'e düşer. Klinik cevaptaki bu

kayıp anti-inflksimab antikollarının gelişmesine bağlanmaktadır. Bazı araştırmacılar antikor gelişmesini engellemek için tedaviye düşük doz metotreksat eklerler. Uzun süreli ve devamlı tedavi ile 50. haftada daha iyi PASI skorlarına ulaşılmaktadır. İnflksimab tedavisi başlandıktan 10 hafta sonra Dermatoloji yaşam kalite indeksinde %91 iyileşme bildirilmiştir.¹²⁻²¹

Olgu serilerinde inflksimab tedavisinin von Zumbuch tipi jeneralize püstüler psoriasisde monoterapi olarak ve palmoplantar püstüler psoriasisde metotreksatla kombine halde hızlı ve etkili bir tedavi sağladığı gösterilmiştir.^{22,23} Başka bir olgu serisinde 2.7 -4.4 mg/kg dozunda inflksimab ve metotreksat kombinasyonunun eritrodermik psoriasisde oldukça etkili olduğunu ve hastanede kalış süresini kısalttığı bildirilmiştir.²⁴

Psoriatik artritte IMPACT (Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial) çalışması diğer tedavilere yanıtız 104 psoriatik artritli hastanın randomize kontrollü olarak inflksimabla tedavi edildiği ve uzun dönem sonuçlarının izlendiği bir çalışmadır. 94 hafta boyunca aralıksız verilen 5mg/kg inflksimab eklemlerde ve deri lezyonlarında anlamlı düzelme sağlamıştır.²⁵

İnflksimabın psoriasis hastalarında yaşam kalitesi üzerine etkilerini araştıran çalışmalarda, dermatolojiye özgü (DLQI: Dermatology Life Quality Index) ve genel yaşam kalite indeksleri (HRQoL: Health Related Quality of Life) kullanılmış ve inflksimabın bu indeksler üzerinde hızlı, yeterli, klinik olarak anlamlı gelişme sağladığı bildirilmiştir.^{26,27}

Laboratuvar izlemi: Tedavi başlamadan önce hastalar PPD testi ve akciğer grafisi ile tbc taramasından geçirilmelidir. Ayrıca tam kan sayımı, üre, kreatinin, AST, ALT, doğurgan çağdaki bayanlarda β-HCG ve hepatit B testleri yapılmalıdır. Her infüzyon öncesinde tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri ve yılda bir PPD testi kontrol edilmelidir.⁸

Klinik izlem ve yan etkiler:

- **İnfüzyon reaksiyonları:** İnflksimab tedavisinde, anaflaktik şok dahil akut infüzyon etkileri ve gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebilir. İntravenöz infüzyon sırasında veya hemen sonrasında ürtiker, ateş, kan basıncı değişiklikleri ve nadiren anaflaksi görülür. Klinik çalışmalarda hastaların %20'sinde infüzyon reaksiyonlarına rastlanmış ve hastaların %2'inde bu sebeple tedavi kesilmiştir. Bu etkilerin tedavisinde antihistaminikler, kortikosteroidler, adrenalin gibi ilaçlar ve hava yolunu açık tutmak için gereken diğer araçlar acil kullanım için hazır bulundurulmalıdır. Hafif ve geçici etkilerin engellenmesi amacıyla hastalara önceden antipiretik, antihistaminik ve sistemik steroid tedavisi verilir.^{6,28}

- **Anti-inflksimab antikolları:** Psoriasisde inflksimabla tedavisi sırasında klinik cevabın azalmasına neden olan nötralizan antikolların gelişme oranı yaklaşık %23'dür.²⁹ Bu oran romatoid artritli hastalarda %27 ile %47 olarak bildirilmiştir. Bu

antikorların gelişimini engellemek için; infüzyonların düzenli aralıklarla sürekli uygulanması ve infliksimab tedavisi ile beraber düşük doz metotreksat veya azatiyopurin gibi immün baskılayıcı klasik bir ajanın kullanımı önerilmektedir. İnfliksimaba karşı antikor gelişimi, infüzyon reaksiyonlarının oranında artmaya sebep olmaktadır.¹¹

• **İnfeksiyonlar:** TNF- α antagonistlerinin immün sistemde, granülom formasyonunda azalma, makrofaj apoptozunda inhibisyon, nötrofil kemotaksisinde bozulma, T ve B hücre yanıtlarında bozulma, makrofaj aktivitesinde bozulma, Toll benzeri reseptörlere etki, düzenleyici immün yanıtlarda bozulma gibi etkileri vardır. Bu nedenle fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlığa neden olurlar.³⁰⁻³² En potent inhibitör olması, yüksek afinite ile bağlanması ve hem solubl hem de transmembran TNF- α formlarına bağlanması nedeniyle anti-TNF- α ajanlardan en çok infliksimab enfeksiyöz komplikasyonlara neden olur.³³ İnfliksimab almakta olan hastalarda, tbc, histoplazmozis, listeriyozis, koksidiyoidomikozis, pnömosistozis ve diğer bakteriyel, mikobakteriyel ve fungal enfeksiyon olguları gözlenmiştir.³⁴ Tedaviye başlanmadan önce hastalar aktif ve latent tbc açısından değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme, kişisel tbc hikayesi veya daha önce tbc ile olası temas ve devam eden ve/veya daha önce görülmüş immünsupresif tedavi gibi ayrıntılı bir medikal hikayeyi içermelidir. Tüm hastalar PPD, akciğer grafisi veya yapılabilen merkezlerde spesifik interferon-testi (Quantiferon® testi) ile değerlendirilmelidir. Özellikle şiddetli derecede hasta veya immün yanıtı baskılanmış olan hastalarda PPD testi yalancı negatif çıkabileceğinden bu konuda dikkatli olunmalıdır. Koruyucu tedavi biyolojik tedaviden 1 ay önce başlanmalı ve bu amaçla 9 ay 300 mg/gün izoniyazid verilmelidir. Aşağıdaki durumlarda tbc'e karşı koruyucu tedavi yapılmalıdır:

- Akciğer filminde tbc sekelinin olması
- Akciğer tbc olan bir hastayla son 1 yıl içinde yakın temas içinde olmak ("yakın temas" aynı oda havasını bir günden daha uzun süre paylaşmak)
- Tbc açısından yüksek riskli sağlık personeli olmak
- Tedavi öncesi yapılan ilk PPD>10 mm olması.

PPD değeri 5-10 mm ise ve BCG aşısı varsa tbc koruyucu tedavi önerilmez. PPD değeri 5-10 mm ise ve BCG aşısı yoksa interferon- γ ölçülmelidir. Sonuç pozitif olursa tbc koruyucu tedavi uygulanmalı, negatif olursa uygulanmamalıdır. İnterferon- γ testinin yapılamadığı ve BCG aşısının olmadığı durumlarda PPD>5 mm olması pozitif kabul edilmekte ve tbc koruyucu tedavi önerilmektedir. İnfliksimab alan hastalar tedavinin her 3 ayında ve tedavi kesildikten 6 ay sonrasına kadar tbc açısından izlenmelidir.⁹

• **Konjestif kalp yetmezliği:** Başlangıçta TNF- α inhibitörlerinin konjestif kalp yetmezliğinde faydalı olabileceği düşünülmüş, ancak hastalığın seyrine olumsuz etkileri gözlenmiştir. İnfliksimab tedavisi esnasında genç ve riski olmayan hastalarda yeni başlayan kalp yetmezliği gelişmesi sebebiyle, ilacın prospektüsü değiştirilerek

orta şiddetli kalp yetmezliğinde kullanımı yasaklanmıştır.¹¹

- **Hematolojik yan etkiler:** İnfliksimab almakta olan hastalarda, bazıları fatal sonuçlanan, nötropeni, trombositopeni ve pansitopeni olguları bildirilmiştir, ancak bunların infliksimab tedavisiyle nedensellik ilişkisi net değildir.¹¹

- **Malignansiler:** İnfliksimab ile tedavi edilen yetişkin ve çocuk Crohn hastalarında oldukça ağır seyirli ve sıklıkla ölümcül nadir görülen bir T lenfoma tipi olan hepatosplenik T hücreli lenfoma bildirilmiştir. Bu hastaların tümünde infliksimab tedavisi ile beraber azatiyopurin ve 6-merkaptopurin gibi immünsupresan bir tedavi kullanılmıştır.³⁵ Yoğun immünsupresan ve uzun süreli PUVA tedavisi hikayesi olan psoriasisli hastalarda nonmelanoma deri kanseri ve lenfoproliferatif malignite açısından dikkatli olunmalıdır.^{36,37}

- **Demyelizan hastalıklar:** İnfliksimab ve diğer anti TNF- α ajanlar, nadiren, optik nörit, nöropati, parestezi, myelit ve demiyelizasyon bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir. İnfliksimab multipl sklerozlu (MS) olgularda kullanılmamalıdır. MS'li hastaların birinci derece akrabaları da MS gelişimi için artmış riske sahip oldukları için bunlarda da anti TNF- α ajanlar kullanılmamalıdır.^{38,39}

- **Hepatotoksinite:** İnfliksimab alan hastalarda hepatotoksik yan etkiler bildirilmiştir. 2004 yılında FDA, ciddi hepatik yetmezliğin infliksimab tedavisini komplike edebileceği uyarısını eklemiştir. Sarılık belirtileri olan ve transaminaz düzeyleri normalin 5 katını aşan hastalarda infliksimab tedavisi kesilmelidir.^{8,40}

- **Lupus benzeri sendrom:** İnfliksimab tedavisi esnasında antinükleer antikor ve anti-DNA antikorları gelişimi olabilir. Lupus semptomları gelişmedikçe bu otoantikorların gelişimi tedaviyi değiştirmez. Ancak bir hastada infliksimab tedavisini izleyerek lupus benzeri sendrom gelişirse ve hastada çift sarmallı DNA'ya karşı antikorlar pozitif ise tedaviye son verilmelidir.^{28,38}

- **Diğer yan etkiler:** İnfliksimab ile lökositoklastik vaskülit, eritema multiforme, toksik epidermal nekroliz, büllöz lezyonlar, nekrotizan fasiit, purpura, ürtiker ve ödem bildirilmiştir. Th1 sitokinleri azaltan infliksimabın atopik dermatit gibi Th2 ilişkili hastalıkları arttıracığı iddia edilmiştir.^{11,31} TNF- α antagonistleri ile tedavi edilen spondiloartropati ya da inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda kilo artışı rapor edilmiştir. Benzer bulgular psoriasis hastalarında da bildirilmiştir.^{11,41} Literatürde anti-TNF- α ajanların kullanımı esnasında başlayan ya da alevlenen psoriasis olguları bulunmaktadır.⁴²

Çocuk psoriasisinde infliksimab: Etkinlik ve güvenlik verilerinin yetersiz olması nedeniyle infliksimab tedavisinin 17 yaş altındaki çocuklarda kullanılması, Crohn hastalığı dışında önerilmemektedir. İnfliksimab, Crohn hastalığı olan, 6 yaşından küçük çocuklarda incelenmemiştir.⁴³ Günümüzde çocuk yaş grubundaki psoriasisde infliksimab tedavisi ile ilgili klinik çalışma bulunmamaktadır. Püstüler psoriasis ve psoriatik artropati ile ilgili olgu sunumları çocuk yaş grubundaki psoriasis hastalarında

da infliksimabın etkili olduğunu bildirmektedir.⁴⁴⁻⁴⁶

Geriatrik kullanım: İnfliksımab alan 65 yaş üzeri, 181 romatoid artrit hastası ve 75 plak psoriasis hastasında, daha genç hastalara kıyasla etkinlik ve güvenlilik yönünden farklılık gözlenmemiştir. Ancak hem infliksımab hem de kontrol gruplarında 65 yaş ve üzeri hastalarda, daha genç hastalara kıyasla ciddi yan etki riski yüksektir. Yine de kesin bir kanı için hasta sayıları yeterli değildir. Genel olarak yaşlı popülasyondaki infeksiyon insidansı daha yüksek olduğu için yaşlıları tedavi ederken daha dikkatli olunmalıdır.⁴⁷

Gebelik ve infliksımab: İnfliksımab gebelik B kategorisinde listelenmektedir. İnfliksımab kullanmış yaklaşık 300 gebe kadın ile ilgili pazarlama sonrası raporlarda, gebelik sonucu üzerine beklenmeyen etkiler belirtilmemiştir. TNF- α 'yı inhibe ettiği için, infliksımabın hamilelikte uygulanması, yenidoğandaki normal immün cevabı etkileyebilir. Mevcut klinik deneyim, riski gözardı etmek için sınırlıdır ve bu yüzden hamilelik boyunca uygulanması önerilmemektedir. Gebe kalma olasılığı olan kadınların son infliksımab tedavisinden sonraki en az 6 ay boyunca uygun kontrasepsiyon yöntemlerini kullanmaları önerilmektedir.⁴⁸

Cerrahi ve infliksımab: İnfliksımab tedavisi görmüş hastalara cerrahi girişim uygulanmasının güvenliliği ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Cerrahi girişim planlanacağı zaman infliksımabın uzun yarılanma ömrü (8-9.5 gün) dikkate alınmalıdır. Operasyondan 15 gün önce ilaç kesilmeli ve yara yeri iyileşmesi tamamlanana kadar yeniden verilmemelidir. İnfliksımab alan hastada cerrahi girişim uygulandığında, hasta infeksiyonlar açısından yakından izlenmeli ve uygun önlemler alınmalıdır.⁴⁹

Aşılamalar: Anti-TNF tedavisi görmekte olan hastalarda canlı aşilar ile yapılan aşilamaya verilen yanıt ya da canlı aşilar tarafından sekonder infeksiyon bulaşması konusunda veri bulunmamaktadır. Tedavi sırasında canlı aşiların yapılmaması önerilmektedir.⁴⁹

Kombinasyon tedavileri: İnfliksımab ve metotreksat kombinasyon tedavisinin sinerjistik etkileri romatoloji literatüründe yayınlanmıştır. Bu sinerjik etkinin metotreksatın infliksımab ekskresyonu üzerine olan inhibitör etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca metotreksatın anti-infliksımab antikorlarının oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. İnfliksımab ile siklosporin veya PUVA kombinasyon tedavileri malignite riski sebebiyle önerilmemektedir.¹¹ Biyolojik ajanların sistemik retinoidlerle kombinasyonu ise önerilen bir yöntemdir.⁵⁰ Şiddetli ve inatçı bir psoriasis olgusunda infliksımab ve hidroksiüre kombinasyonu denenmiş ve başarılı olduğu bildirilmiştir.⁵¹

KAYNAKLAR

1. Schön MP, Boehncke WH. Psoriasis. *N Engl J Med* 2005;352:1899-1912.
2. Lee MR, Cooper AJ. Immunopathogenesis of psoriasis. *Australas J Dermatol* 2006;47:151-159.
3. Singri P, West DP, Gordon KB. Biologic therapy for psoriasis: the new therapeutic frontier. *Arch Dermatol* 2002;138:657-663.
4. Kruger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:1-23.
5. Gottlieb AB. Clinical research helps elucidate the role of tumor necrosis factor-alpha in the pathogenesis of T1-mediated immune disorders: use of targeted immunotherapeutics as pathogenic probes. *Lupus* 2003;12:190-194.
6. Emel Bülbül Başkan. Psoriasisste biyolojik ajanlar. *Turkderm* 2008; 42 Özel sayı 2: 42-50.
7. Graves JE, Nunley K, Heffernan MP. Off-label uses of biologics in dermatology: rituximab, omalizumab, infliximab, etanercept, adalimumab, efalizumab, and alefacept [part 2 of 2]. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:55-79.
8. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:826-850.
9. Sibel Alper, Nilgün Atakan, Mehmet Ali Gürer, Nahide Onsun, Güzin Özarmağan ve Kılavuz çalışma grubu. Türkiye Psoriasis Biyolojik Ajan Kullanım kılavuzu. *Turkderm* 2008; 42 Özel sayı 2: 66 – 73.
10. Reich K, Sinclair R, Roberts G, Griffiths CE, Tabberer M, Barker J. Comparative effects of biological therapies on the severity of skin symptoms and health-related quality of life in patients with plaque-type psoriasis: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1237-1254.
11. Leman J, Burden A. Treatment of severe psoriasis with infliximab. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4:1165-1176.
12. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1842-1847.
13. Schopf RE, Aust H, Knop J. Treatment of psoriasis with the chimeric monoclonal antibody against tumor necrosis factor alpha, infliximab. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:886-891.
14. Gottlieb AB, Chaudhari U, Mulcahy LD, Li S, Dooley LT, Baker DG. Infliximab monotherapy provides rapid and sustained benefit for plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:829-835.
15. Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:534-542.
16. Kalb RE, Gurske J. Infliximab for the treatment of psoriasis: clinical experience at the State University of New York at Buffalo. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:616-622.
17. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, et al; EXPRESS study investigators. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005;366:1367-1374.
18. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, et al. 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;56:1-15.
19. Tzu J, Kerdel F. From conventional to cutting edge: the new era of biologics in treatment of psoriasis. *Dermatol Ther* 2008;21:131-141.
20. Feldman SR, Gordon KB, Bala M, Evans R, Li S, Dooley LT, et al. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2005;152:954-960.

21. Reich K, Griffiths C, Barker J, Chimenti S, Daudén E, Giannetti A, et al. Recommendations for the long-term treatment of psoriasis with infliximab: a dermatology expert group consensus. *Dermatology* 2008;217:268-275.
22. Trent JT, Kerdel FA. Successful treatment of Von Zumbusch pustular psoriasis with infliximab. *J Cutan Med Surg* 2004;8:224-228.
23. Barland C, Kerdel FA. Addition of low-dose methotrexate to infliximab in the treatment of a patient with severe, recalcitrant pustular psoriasis. *Arch Dermatol* 2003;139:949-950.
24. Heikkilä H, Ranki A, Cajanus S, Karvonen SL. Infliximab combined with methotrexate as long-term treatment for erythrodermic psoriasis. *Arch Dermatol* 2005;141:1607-1610.
25. Antoni CE, Kavanaugh A, van der Heijde D, Beutler A, Keenan G, Zhou B, et al. Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *J Rheumatol* 2008;35:869-876.
26. Reich K, Sinclair R, Roberts G, Griffiths CE, Tabberer M, Barker J. Comparative effects of biological therapies on the severity of skin symptoms and health-related quality of life in patients with plaque-type psoriasis: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1237-1254.
27. Feldman SR, Gordon KB, Bala M, Evans R, Li S, Dooley LT, et al. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2005;152:954-960.
28. Zeichner JA, Lebwohl M. Potential complications associated with the use of biologic agents for psoriasis. *Dermatol Clin* 2007;25:207-213.
29. van de Kerkhof PC. Consistent control of psoriasis by continuous long-term therapy: the promise of biological treatments. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:639-650.
30. Orenstein R. Travel in patients receiving TNF-alpha inhibitors. *Travel Med Infect Dis* 2005;3:105-109.
31. Esra Adışen, Mehmet Ali Güner. Biyolojik ajanların yan etkileri. *Dermatose* 2006;5:174-180.
32. Ehlers S. Why does tumor necrosis factor targeted therapy reactivate tuberculosis? *J Rheumatol Suppl* 2005;74:35-39.
33. Hamilton CD. Infectious complications of treatment with biologic agents. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:393-398.
34. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP; British Society for Rheumatology Biologics Register. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006;54:2368-2376.
35. Rosh JR, Gross T, Mamula P, Griffiths A, Hyams J. Hepatosplenic T-cell lymphoma in adolescents and young adults with Crohn's disease: a cautionary tale? *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1024-1030.
36. Patel RV, Clark LN, Lebwohl M, Weinberg JM. Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:1001-1017.
37. Menter A, Reich K, Gottlieb AB, Bala M, Li S, Hsu MC, et al. Adverse drug events in infliximab-treated patients compared with the general and psoriasis populations. *J Drugs Dermatol* 2008;7:1137-1146.
38. Lin J, Ziring D, Desai S, Kim S, Wong M, Korin Y, et al. TNFalpha blockade in human diseases: an overview of efficacy and safety. *Clin Immunol* 2008;126:13-30.
39. Ruiz-Jimeno T, Carvajal A, Mata C, Aurrecochea E. Demyelinating disease in a patient with psoriatic arthritis and family history of multiple sclerosis treated with infliximab. *J Rheumatol* 2006;33:1457-1458.
40. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, et al; British Association of Dermatologists. British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol* 2005;153:486-497.

41. Gisondi P, Cotena C, Tessari G, Girolomoni G. Anti-tumour necrosis factor-alpha therapy increases body weight in patients with chronic plaque psoriasis: a retrospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:341-394.
42. Wollina U, Hansel G, Koch A, Schönlebe J, Köstler E, Haroske G. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol* 2008;9:1-14.
43. Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, Pfefferkorn M, Kugathasan S, Evans J, et al; Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Long-term outcome of maintenance infliximab therapy in children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:816-822.
44. Menter MA, Cush JM. Successful treatment of pediatric psoriasis with infliximab. *Pediatr Dermatol* 2004;21:87-88.
45. Pereira TM, Vieira AP, Fernandes JC, Antunes H, Basto AS. Anti-TNF-alpha therapy in childhood pustular psoriasis. *Dermatology* 2006;213:350-352.
46. Rott S, Küster RM, Mrowietz U. Successful treatment of severe psoriatic arthritis with infliximab in an 11-year-old child suffering from linear psoriasis along lines of Blaschko. *Br J Dermatol* 2007;157:191-192.
47. Product Profiler. Remicade. Vol.32, issue 2/ February 2007.
48. Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, Valeriano J, Vasey FB. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol* 2009;36:635-641.
49. Remicade ürün bilgisi.
50. Smith EC, Riddle C, Menter MA, Lebwohl M. Combining systemic retinoids with biologic agents for moderate to severe psoriasis. *Int J Dermatol* 2008;47:514-518.
51. Gach JE, Berth-Jones J. Successful treatment of recalcitrant psoriasis with a combination of infliximab and hydroxyurea. *J Dermatolog Treat* 2003;14:226-228.

GEÇMİŞTEN GÜNÜMÜZE DERİ TÜBERKÜLOZU

Cengizhan ERDEM

- Derimiz dış dünya ile hududumuzu çizen ehemmiyetli bir organdır.¹
- Deri tüberkülozlarının nispeti mazrufun tüberkülozunun miktarı ile alakalıdır.¹
- Deri tüberkülozu bahsi bir zamane meselesidir.¹

Ülkemizdeki ilk deri tüberkülozları kitabı Prof. Dr. Cevat Kerim İncedayı ve Dr. Lütfü Tat tarafından 1949 tarihinde yazılmıştır. (Prof. D. C.K. İncedayı, Dr. A.Lütfü Tat: *Deri Tüberkülozu. T.C. İstanbul Üniversitesi Yayınları No:375, Kader Basımevi, İstanbul, 1949*).

Prof. İncedayı ve Dr Lütfü Tat o yıllarda 'bu vahim hastalığın memleketimizde çok sayıda görüldüğünü', 'hastalıkla hususi olarak mücadele için hiçbir teşebbüsün olmadığını', 'başka memleketlerde olduğu gibi, 'ciğer veremi', 'kemik veremi' kliniklerine müvazi olarak, 'deri veremi' müesseselerinin lazım olduğunu' bu kitaplarında bildirmektedirler.

Prof. Cevat Kerim İncedayı'nın vurguladığı gibi, deri tüberkülozlarının nispeti mazrufun tüberkülozunun miktarı ile alakalı olduğu için, öncelikle, genelde tüberkülozun özelde deri tüberkülozunun, geçmişteki ve günümüzdeki durumunu bilmemizde yarar var.

Tüberküloz geçmişten günümüze uzanan ve insanlık tarihi kadar eski bir hastalık. Örneğin Thomas Daniai, *Captain of Death: The story of Tuberculosis* adlı kitabında, İsanın doğumundan 1000 yıl önce yaşamış olan rahip Nesperehan'ın mummyasında, Pott absesi saptandığını bildiriyor.²

Howard Haggard ise, *Doctor in History* adlı kitabında günümüzden 2500 yıl önce Bodrum'un karşısındaki Kos (İstanköy) adasında yaşamış olan Hippocrates'ın, tüberkülozun 18-35 yaşlarında sık görüldüğünü yazdığını söylüyor.³

Üç yüz milyon yıldan beri varlığını sürdüren tüberküloz mikrobu, doğada her yerde, örneğin sularda, otlaklarda, çamurda, samanda, bol miktarda bulunan bir bakteridir.

İnsanlara geçmesi, eski çağlarda sığırların evcilleştirilmesiyle başlamıştır. Bu hayvanların sütü ve eti aracılığıyla onlara özgü Mycobacterium bovis ile karşılaşan insanlarda, özellikle boyun lenf bezleri ve kemik veremi görülüyordu. Basil sonradan, domuz gribi virüsünde olduğu gibi, DNA'sını değiştirerek akciğerleri tutan ve damlacık enfeksiyonuyla bulaşan insan tipi tüberküloz basiline (Mycobacterium humanus) dönüşmüştür. Bu değişiklik insanları kırıp geçirmiş, 18. ve 19. yüzyıllarda, Avrupa'nın %70'i tüberküloz hastalığına yakalanmış ve bu hastaların yaklaşık 7 de biri hayatını kaybetmiştir.⁴

Günümüzde de önemini yitirmeyen bu hastalığa, tarihsel süreçte pek çok ad verilmiştir. Yakaladığı insanı eriterek öldürdüğü için "Tüketim Hastalığı" (Consumption), hastaları soldurarak yok ettiği için "Beyaz Ölüm" veya "Beyaz Veba" (White Death; White Plaque) ve asırlar boyu birçok kişinin yaşamını sonlandırdığı için de "Ölümün Kaptanı" (Captain of the Death) iyi bilinen adları arasındadır. Romalılar bu hastalığa, hırıltılı nefes alıp verme ve öksürükle balgam atma anlamında "Phthisis" adını koymuşlardır. O nedenle bugün de, veremle ilgilenen doktorlara Ftizyolog adı verilmektedir.

Halk arasında tüberküloz, verem, zafiyet, duman, yara, ince hastalık gibi farklı adlarla bilinir. Tüberkülozun böyle değişik adlarla anılmasının nedeni, hastalığın kendisinden yada adından korkan hastalar için, daha 'sevimli' alternatif bir ad yaratma isteğidir.

Verem adından kaçınmak için kullanılan sözcüklerden bir tanesi zafiyet: yani zayıflık, dermansızlık anlamlarına gelen bir sözcük. Zafiyet belirli bir hastalığı işaret etmeyen bir tanımlama. Herkes çok farklı nedenlerden dolayı zafiyet geçirebilir; her zayıflayanın da mutlaka verem olması gerekmez.

Ciğerde duman, yara gibi adlar da, gene tüberkülozu gizleme gereksiniminden doğmuştur. Duman, adı üstünde dumandır; bir rüzgâr esse dağılıp gider. Yara da öyle çok korkutucu bir sözcük değildir. Yara bu; eninde sonunda iyileşeceği sanılır.

İnce hastalık oldukça 'romantik' bir ad. Bu güzel terim, bir yandan hastalık dolayısıyla kişinin zayıflamasını anlatıyor; bir yandan da veremin 'ince' yani hassas ruhlu, duygusal insanların hastalığı olduğunu vurguluyor.

Recaizade Mahmut Ekrem'in Araba Sevdası adındaki ünlü romanının, kendi öz değer yargılarından koparak, bilinçsiz bir şekilde batılılaşmaya çalışan alafrangalığa meraklı, kahramanı Bihruz Bey, Periveş Hanım'a olan aşkı yüzünden kederlendiği bir anda öksürür ve çok sevinir. "Oh oh! Teverrüm ediyorum!" (yani verem oluyorum) diye geçirir aklından.

Verem olma olasılığı Bihruz Bey'i sevindirmiştir, çünkü geçen yüzyılın sonunda tüberküloz, 'bir ruh inceliği', 'bir asalet', ve 'aşk acısı' anlamına geliyordu.

Biliyorsunuz verem hastalığı geçen yüzyılda, romantizmin sembolü olarak romanlara şiirlere konu olmuş bir hastalık. Eskiden 'siyah saçlı, beyaz tenli, yeşil gözlü genç kız'

umutsuz sevgilisinin üstüne bir de vereme yakalanıp kan tükürmeye başladı mı, kitabın sayfaları, okurların gözyaşları ile sınırlıklam olurdu. Sevgisine karşılık alamadığı için buzlu suya atlayarak verem olan gençlere ait öyküler, Türk toplumunun yabancı değil.

Aslında bana sorarsanız, veremden ölmenin hiçbir romantik yönü yok. Ölüme zayıflayarak, kan kusarak, nefes almaya çalışarak gitmenin romantik bir tarafı olabilir mi? Ama işte sanatçılar, yazarlar, her nedense bu gerçeği görmezden geldiler ve romantizmi veremle bağdaştırdılar.

Tüberküloz hastası ünlü sanatçılar arasında ağır akciğer kanamasından ölen yazarlara örnek olarak Moliere, Anton Çehov, Franz Kafka, Anne/Emily/ Charlotte Bronte kardeşler ve Maxim Gorky; müzisyenlere örnek olarak da, Frederick Chopin, Frederich Schiller ve Nicolo Paganini verilebilir.

Ünlü Kanadalı yazar Nikiforuk, Türkçeye *Mahşerin Dördüncü Atlısı: Salgın ve Bulaşıcı Hastalıklar Tarihi* adıyla çevrilen, The Forth Horseman adlı kitabında 19. yüzyılda tüberkülozlu sanatçıların listesinin günümüzün Toronto telefon rehberinden daha fazla olduğunu savunmaktadır.⁴

Cahit Sıtkı Tarancı, Peyami Safa, Mahmut Yesari, Aclan Sayılğan, Mehmet Fuat ve Rüşti Onur ise, hayatının bir döneminde vereme yakalanmış ünlü yazar ve şairlerimizdendir. Bu edebiyatçılarımızın bir bölümü de, tüberküloza yenilmiştir.

Bu sanatçılarımızın eserlerinde de tüberkülozu bulabiliriz. Örn. Tüberkülozdan ölen şair, Muzaffer Tayyip Uslu "Kan" adlı şiirinde şöyle yazıyor:

KAN

Önce öksürüverdim
 Öksürüverdim hafiften
 Derken ağzımdan kan geldi
 Bir ikindi üstü durup dururken
 Meseleyi o saat anladım
 Anladım ama, iş işten geçmiş ola
 Şöyle bir etrafıma baktım
 Baktım ki yaşamak güzeldi hala
 Mesela gökyüzü
 Maviydi alabildiğince
 İnsanlar dalıp gitmişti
 Kendi alemine

Muzaffer Tayyip Uslu

Aclan Sayılğan ise “ Sanatoryum” adlı şiirinde şöyle sesleniyor:

SANATORYUM

*Burada
Her şey
Bir başka
Ağaçların bile
Ateşi
37,6*

Aclan Sayılğan

Gerçekten de veremin en önemli belirtisinin ateş yükselmesi olduğu, eski çağlardan beri bilinmektedir. Ancak ateşi ölçebilecek aletin buluşunu,1710 tarihinde Alman fizikçisi Gabriel Daniel Fahrenheit gerçekleştirdi. Daniel Fahrenheit'ın geliştirdiği termometre ile beden ısısını ölçmek için yaklaşık 50 cm boyundaki cihazı rektuma sokmak gerekiyordu.

Napoleon'a St. Helena adasında bakmakla görevli olan Dr. Archibald Arnott, diktatörün ölmeden önce rektal ateşini ölçmüş ve normalin altında bulunduğu için onda verem hastalığı olmadığına karar vermiştir.⁵

Avrupa'daki tüberküloz epidemisinden Osmanlı Hanedanı da nasibini almıştır. Topkapı sarayına veremin girmiş olduğu, Pott hastası I.Mahmut, III. Mustafa ile anlaşılmıştır.

III. Selim'in Safinaz isimli gözdesinin tüberkülozdan öldüğü tarih kitaplarına geçmiştir.

Osmanlı'nın en büyük padişahlarından olan II. Mahmut'un öz annesi ve ona analık yapan Nakşidil Kadın'ın veremli olduğu biliniyor. II. Mahmut'un 39 yaşında veremden ölen oğlu Abdülmecit'in 18 kadınının 9'u vereme yakalanmıştır. Bunların arasında, II. Abdülhamit'in annesi Tirimüjgan, Vahdettin'in annesi Gülüstü de vardır.

Son padişah Vahdettin'in İtalya'nın San Remo kentinde sürgündeyken Miyokart enfarktüsünden ölmesi üzerine yapılan otopside sağ akciğerinde tüberküloza bağlı tahrip edilmiş akciğer (destroyed lung) tespit edilmiştir.^{6,7,8}

Bugün dünyada her yıl 8-10 milyon yeni hasta ortaya çıkmakta, 2-2.5 milyon insan tüberkülozdan ölmektedir.

Bulaşıcı hastalıklardan ölüm nedenleri arasında [HIV/AIDS' den sonra] tüberküloz ikinci sırada gelmektedir.

Türkiye'de kayıtlara göre her yıl ortalama 20 bin kişi tüberküloz hastalığına yakalanmaktadır. Ülkemizde 10 ile 20 milyon arası bir nüfusun latent tüberküloz hastası olduğu düşünülmektedir.

Gelişmiş ülkelere göre, Türkiye'de tüberküloz oranı hala çok yüksektir. Örneğin Türkiye'de verem savaş dispanserlerine 2006'da kayıt edilen toplam hasta sayısı 20.526 dır. Bu sayının 18.544 ünü yeni olgular; 1982 sini de tedavi görmüş yineleme gösteren olgular oluşturuyor. Olgu hızı yüz binde 28.9'dur.

Ülkemizde tüberkülozun yerleşim bölgelerine bakarsak, %65 akciğer tüberkülozu, %11 lenf bezi tüberkülozu, %7 plevra tüberkülozu,%4 kemik-eklem tüberkülozu,%3 gastrointestinal tüberküloz,%3 milier tüberküloz,%2 tüberküloz menenjit,% 2 periton tüberkülozu ve %4 oranında da diğer tüberkülozlarla karşılaşılıyor. İşte deri tüberkülozu da, bu %4 oranındaki diğer tüberkülozların içinde yer alıyor.

1950 gelindiğinde Türkiye'de hala ciddi bir tüberküloz epidemisi yaşıyordu. Bu tarihte kurulan verem savaş dispanserleri ve BCG kampanyaları sayesinde 1950'lerden 1975'lere kadar, tüberküloz insidansında hızlı bir düşüş yaşandı.

Örneğin kendisi de tüberküloz hastalığı geçiren Prof. Dr. Türkan Saylan Hocamız 1989 yılında yayınladığı Deri Tüberkülozları adlı makalesinde.¹⁰

'Deri tüberkülozları bir toplumda akciğer tüberkülozunun yaygınlığı ile doğru orantılı olarak az ya da çok görülür. Son yıllarda ABD'de ve Avrupa ülkelerinde giderek azalmaktadır. Ülkemizde de deri tüberkülozu sık görülen hastalıklardan değildir, ancak tamamen ortadan kalktığı da söylenemez. Her dermatoloji kliniğinde yılda birkaç adet yeni tanı konmaktadır denilmektedir.

Oysa son yıllarda, Türkiye'de tüberküloz olgu hızlarında, hem tüm olgularda hem de yeni olgularda, bir artış görülüyor. Olgu hızlarında yüz binde 23- 24'lerden 26'lara - 28'lere doğru bir çıkış var.¹¹ Bu durum her ne kadar kayıt altına alınan olgu sayısının yükselmesiyle açıklanmaya çalışılsa da, kanımca, üzerinde önemle durulması gereken bir konu.

Verem savaşı dispanserlerine 2007 yılında kayıt edilen yeni olguların illere göre dağılımına baktığımızda yeni olgu hızının Trakya'da ve İstanbul, Sakarya, Zonguldak ve Bartın illerinde en yüksek olduğunu görüyoruz. (Yüzbinde 40 ve üzeri) . Çanakkale, Bursa, Batman ve Doğu Karadeniz illerinde, 2007 yılında yüz binde 30-39 arasında yeni olgu saptanmış. Yeni olgu hızının en düşük olduğu iller Karaman, Kırşehir, Tunceli ve Hakkari. Diğer illerde de, yeni olgu sayısı yüz binde 10 ila 29 arasında değişiyor.

Son yıllarda Türkiye'de, tüberküloz olgu hızlarındaki bu artışın, üzerinde önemle durulması gereken bir konu, çünkü sağlığa uygun olmayan koşullarda yaşamının, kötü beslenmenin ve düşük sosyo-ekonomik durumun, tüberkülozun oluşmasına uygun bir ortam yarattığı biliniyor.

O nedenle ülkemizde son yıllarda işsizlik oranının rekor düzeyde artması, gelir dağılımının daha da bozulmuş olması, yoksulluğun ileri derecede artması, tüberkülozun da artmasına ve ona bağlı olarak kliniklerimizde deri tüberkülozu olgularını , daha sık görmemize neden olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Prof. D. C.K. İncedayı, Dr. A.Lütfü Tat: Deri Tüberkülozu. T.C. İstanbul Üniversitesi Yayınları No:375, Kader Basımevi, İstanbul, 1949.
2. Daniel Thomas M. Captain of Death. The Story of Tuberculosis. University of Rochester Press. Rochester New York, 1997.
3. Haggard Howard W. Doctor In History. Dorset Press. New York 1989.
4. Nikiforuk A. Mahşerin Dördüncü Atlısı. İletişim Yayınları. İstanbul, 2001.
5. Dormandy T. A History of Tuberculosis. The Hambledon Press. London and Rio Grande, 1999.
6. Barış, Y.İ. Osmanlı Padişahlarının Yaşamlarından Kesitler, Hastalıkları ve Ölüm Sebepleri. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2003.
7. Unat,E.K. Osmanlı İmparatorluğunun Son 40 yılında Türkiye'nin Tüberküloz Tarihi Üzerine. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi. 1979;10:273-284,.
8. Uluçay M. Padişahların Kadınları ve Kızları. Türk Tarih Kurumu Basımevi, Ankara, 1992.
9. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı: Türkiye'de Verem Savaşı Raporu,2008.
10. Saylan T: Deri Tüberkülozları. Klimik Derg 1989;2,2:69-70,
11. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı: Türkiye'de Verem Savaşı Raporu,2009.

GEÇMİŞTEN GÜNÜMÜZE SİFİLİZ

Yalçın TÜZÜN

1494 yılında, Fransa VIII. Kralı Charles, İtalya'yı kuşattı. Aylar sonra, ordusu yenildi. Bu yenilginin sebebi ise İtalyan ordusu değil, bir mikroptu. Cinsel ilişki yoluyla bulaşan bu yeni gizemli hastalık Charles'ın birçok askerini öldürürken, kalanların çoğunu da güçsüz bıraktı. Fransız askerleri hastalığı Avrupa boyunca yaydılar ve sonrasında hastalık Afrika ve Asya'ya da yayıldı.¹ Günümüzde bu, çoğu kişi tarafından sifilizin ilk rapor edilen epidemisi olarak kabul edilir.² Bu epidemi modern hekimliğin gelişmesinde önemli rol oynamış olup, o dönemin hekimlerini boş inançlardan kurtararak gerçekler karşısında doğru düşünmeye yöneltmiştir. Esasen bu sıralarda Pusey'in dediği gibi 'insanların dimağı, ortaçağın prangalarını söküp atıyordu'.³

İlk epidemiden kısa süre sonra, bebekler sifiliz semptomlarıyla doğmaya başladılar. 1600'lü yılların başında, konjenital sifilizin erişkin sifilizinden farklı bir hastalık olduğu düşünüldü. İnsanlar bu hastalığın babalar veya hemşirelerden bulaştığını düşündü. 1900'lü yılların başına kadar sifilizin transplasental olarak geçtiğini anlamadılar. İkinci epidemi, ikinci dünya savaşından sonra gelişti.⁴

Sifilizin tarih sahnesine çıkışı yüzyıllar boyunca tartışılmıştır. Bazıları Cristopher Columbus'nun mürettebatının hastalığı Yeni Dünya'dan Avrupa'ya getirdiğini savunurken, bazıları da hastalığın virülans kazanmadan önce yıllar boyunca fark edilmeden Eski Dünya'da dolaştığını savunmaktadır.¹ Bu spekülasyonlar 2 hipotez olmak üzere incelenebilir: Sifiliz, Yeni Dünya'dan mı bulaştı (Cristopher Columbus hipotezi), veya bu zaten daha önce Avrupa'da mevcut olan bir trepenoma türünün mutasyonu ile mi bulaştı ? [Cristopher Columbus öncesi hipotez].2.hipotez, hastalığın Yeni Dünya'ya Eski Dünya'dan bulaştığını düşündürmektedir. Bu durumda anahtar soru şu oluyor: Cristopher Columbus öncesi dönemdeki Avrupa'da hiç trepenomal hastalık var mıydı ve eğer varsa bu trepenomal hastalık sifiliz miydi?⁵Cristopher Columbus'nun oğlu Ferdinand,1509 yılında yazdığı biyografide Haiti adasında sifilizin olduğunu

bildiriyordu. İspanyol kadın ve askerlerine bulaşan hastalığın askerler aracılığıyla tüm Avrupa'ya yayıldığı düşünülmektedir. Günümüz karantina yöntemlerine göre infeksiyöz durum geçene kadar hasta izole edildiği halde, o sıralarda hastaların başka yerlere sürülmesi hastalığın yayılmasını kolaylaştırıyordu.³ Patolojik treponematozlardan biri olarak sifiliz iskelet sistemini etkiler. Rothschild, Kolombiya-öncesi- Avrupalılar, Afrikalı ve Asyalılar'da sifilizin osseöz özelliklerinin bulunmadığını göstermiştir. Batı yarımkürede bu özellikler neredeyse 8000 yıl önce tanımlanmıştır ve bu durum sifilizin Cristopher Columbus'un geldiği dönemde Yeni Dünya'da mevcut olduğunu göstermektedir. Osseöz kanıtlar, sifilizin Cristopher Columbus geldiğinde Dominik Cumhuriyeti'nde bulunduğunu ortaya çıkarmaktadır. Cristopher Columbus'un ekibi bu zührevi hastalığı yaymak için yeterli fırsata sahipti.⁶

Halk, hastalığa olası kaynağına göre isim veriyordu. Kitap Çoğu kişi buna Fransız hastalığı derken, Fransızlar da İtalyan hastalığı dediler. Araplar Chiristian hastalığı dediler.¹ İspanyollar 'Hispanola hastalığı' diyorlardı. İngiltere'de ve bizde de 'Fransız hastalığı' olarak isimlendirilmekteydi ve bu yüzden bizde 'frengi' terimi kullanılıyordu. Rusya'da 'Polonya hastalığı' ismini alan bu tablo, yurdumuzdaki en büyük salgını Kırım seferinden sonra Karadeniz halkında görülmesine rağmen, 'Rus hastalığı' olarak isimlendirilmemiştir.³ Almanlar ve İngilizler 'Fransız çiçeği', Polonyalılar 'Alman hastalığı', Flamanlar, Flemenkler, Portekizliler ve Kuzey Afrikalılar 'İspanyol hastalığı' veya 'Kastilyalı hastalığı' ve Japonlar 'Kanton döküntüsü' veya 'Çin ülseri' olarak adlandırmışlardır. Rothschild'e göre sifilizin asıl adı "Syphilis" adındaki bir çobanla ilgili eski bir efsaneden gelmektedir; Rönesans doktoru Giralamo Fracastoro 1530'da bir şiirinde bunu vurgulamıştır "Syphilis, sive morbus Gallicus".⁶ (Resim I) Efsaneye göre bu çobanın küfürler saçması ve rüzgarları lanetlemesi yüzünden tanrılar gazaba gelerek dünyaya yeni bir hastalık göndermişler, buna da ilk defa çoban yakalanmıştır. Fracastoro hastalığın kaynağını havaya bağlamış ve hastalığın şiddetinin gittikçe azalacağını haber vermiştir. Bu hafiflemenin havanın değişikliği ile olacağını ve bundan sonra yalnız insandan insana geçebileceğini açıklıyordu. Bazıları da sifiliz kelimesinin, Yunanca beraber ile sevmek kelimelerinden yani sevişmekten geldiğini ileri sürerler. Yurdumuzda sifilizin ilk olarak ne zaman görüldüğü bilinmemektedir. 1526 senesinde yaşadığı bilinen Leon d'Africain'in 'Afrika'nın Tasviri' adlı Arapça eserinde frenginin İspanya'dan Fas'a gönderilen kadınlarla Fas'a; oradan da Şark limanlarına geçtiği yazılıdır, Abbas Vesimi'nin 'Düstur-ı vesim' isimli kitabında halk dilinde 'Frenk zahmeti' olarak isimlendirildiği, hicri 900 senelerine yakın bir zamanda ortaya çıktığı bildirilmektedir. Ancak o sıralarda yurdumuzda Avrupa'da olduğu gibi epidemi yapmadığı sanılmaktadır.³

Franken'de 1599'da 'Berber dükkkanı taunu', sülüklerle bulaşabilmesi nedeniyle de Bohemya'da 1577'de 'Morbus brunogallicus' gibi isimler de almıştır. Cinsel temasla yayılmış olduğunu ve babasının gemicilerinin bu hastalığın belirtilerini

gösterdiklerini, bulaşmanın daha sık görülmesi nedeniyle Venüs taunu veya 'Lues venenata' olarak da anılmıştır. Hekimler bir dönem 'Lues' ve Yunanca S harfini gösteren 'Sigma' kelimesini kullanmışlardır. Hastalığın çeşitli isimleri 18'inci yüzyılın sonuna doğru tıp biliminde 'sifilis' terimi kabul edilinceye kadar kullanıldı. Nihayet 1777'de William Cullen, kitabında 'syphilis' terimini kullandıktan sonra bu isim bütün dünyaca kabul edildi.³

Sifilizin farkına varıldıktan sonra doğal olarak çeşitli tedavi yöntemleri gündeme gelmiştir. 1500'lü yılların başlarında terletme ve guaiacum tedavisi üzerinde durulmuştur. Bu tedavi şöyledir:

- Guaiacum tahtası öğütülür
- Suda kaynatılır
- İçilir
- Sıcak bir odada terleyip, terle kötü sıvının dışarı atılması sağlanır.³

Sıcak tedavisi için çeşitli özel odalar ve kabinler yapılmış olup, 1945 yılındaki bir kitapta bile modern bir alet olarak resmi bulunmaktadır.³

Paracelsus, kükürt, civa ve tuz üzerinde durmuş, Arap tıbbının da etkisiyle civa tedavisi gündeme gelmiş ve 19. yüzyılın en popüler tedavisi olmuştur.³ Hatta bu konu ile ilgili Erasmus'un "Venüsle bir gece karşılığında Mercury [civa] ile bir ay geçirmek gerekir" şeklinde alaycı bir nüktesi vardır. Civa, sifilizin tedavisinde ilk kullanılan kimyasal ajandır. Giorgio Sommariva 1496 yılında sifiliz tedavisi için civayı ilk kullanan kişidir. Jacopo Berengario da Carpi daha sonra sifilitik hastalara civayı başarıyla kullandığından dolayı ünlü olmuştur. Civa merhem şeklinde, oral ve banyo tedavileri şeklinde kullanılmıştır. 1800'lü yıllarda artık neredeyse her tip ülser kullanılmaya başlanmış ve hastalar faydadan çok zarar görmeye başlamışlardır.⁴ Sifiliz'in infekte ettiği ünlü kişilerden biri olduğu düşünülen Shakespeare'in hayatının geç dönemlerinde sanatsal üretiminde azalma olmasının, tremorlarının, sosyal geri çekilmesinin ve alopesisinin sifiliz tedavisinden kaynaklanan civa zehirlenmesine bağlı olduğunu öne sürülmüştür.⁶

Sifiliz için kullanılan ikinci kimyasal tedavi 1840'larda kullanılan potasyum iodiddir. Bu tedavi sifilizin geç evrelerinde bile etkili olmuştur. 1905 yılında, Schmudinn ve Hoffman sifilize neden olan bakteriyi keşfedip izole ettiler. 1910 yılında Paul Ehrlich, sifiliz tedavisinde kullanılacak Savlarsan adını verdiği arsenik bileşiğini buldu. Kimyasal ajanlarla hastalığı yok etmek amaçlı 'gümüş mermi' terimini kullandı.⁴ Daha sonra yine 16. yüzyılda ateş tedavisi gündeme gelmiş, 1917'de malaryal tedavi kullanılmaya başlanmıştır:

- Plasmodium vivax ile infekte hastanın serumundan 5-100 cc sifilitik hastaya injekte edilir;
- Her biri 6-12 saat olan 10-12 ateş nöbeti olması beklenir;

- Tedavi için kinin verilir.³

Tam şifa oranının %20-30 olduğu belirtilen bu tedavi yöntemi, 1928 Nobel Tıp ödülünü almıştır.³

20. yüzyılın başlarında arsfenamin ve bizmut tedavileri kullanılmaya başlandı.³ 1929 yılında Alexander Fleming penisilin antibakteriyel etkisini buldu.⁴ Nihayet 1943 'te Mahoney, sifiliz tedavisinde ilk kez penisilin kullanmıştır.³

Ülkemizdeki sifiliz tarihi hakkında çeşitli kaynaklar vardır. Bu hastalıktan söz eden ilk hekimimiz Cerrah İbrahim B. Abdullah'tır. Sifiliz konusunda ilk eser veren hekimlerimizden biri Ankaralı Şaban Nidayi'dir(1509). Mualece-i Zahmet-i Frenk adlı şiirinde sifilizin tedavisini güzel bir dille bildirmiştir. Hayatizade Mustafa Fevzi 'Hayatizade'nin Beş Biryerdesi' adlı kitabında, 'Marazi Efrençin Fasılları' adlı eserde, Abbas Vesim'in 'Düsturu vesim fi tıb ül cedid vel kadim' adlı eseri ve Ahmed Said Bey'in 'Tarihçe-i İllet-i Efrenç' adlı eserinde sifiliz hakkında bilgi verilmiştir. Avrupa'da çok görülen bu hastalık Avrupa'dan kovularak Osmanlı ülkelerine sığınan Yahudi kadınlarla Fas'a gelmiş ve buradan doğu limanlarına yayılmıştır.^{3,7} Avrupa ile ilişkilerimizin azlığı, halkımızın fuhuşu ağır bir suç sayması nedeniyle bu tarihlerde ülkemizi etkilememiştir. Yurdumuzda sifiliz 1806-1812, 1828-1829 Osmanlı-Rus savaşlarından sonra işgal edilen yörelerimizde görülmeye başlamıştır. 1854 Kırım ve 1877-1878 Osmanlı-Rus savaşlarından sonra salgınlar ortaya çıkmıştır.^{3,7} (Resim II)

Bilhassa İstanbul'da başlayan hastalık artarak Bolu ve Kastamonu bölgelerine yayılmıştır. Diğer yandan Karadeniz sahilinden Rusya'ya çalışmaya gelen fırıncılar tarafından da Karadeniz liman şehirlerimizde hastalık görülmeye başlamıştır.^{3,7} İstanbul'da Kırım savaşından sonra 1856-1858 tarihlerinde fuhuşla mücadele etmek amacıyla ilk defa genelev açılmıştır. İstanbul'da fahişelerin kayıtlarının yapılmasına ve zührevi hastalıkların mecburi tedavilerine 1908 yılında başlanmıştır.^{3,7}

I. Dünya Savaşı yurdumuzda sefahat ve sefalet yaratmıştır. Bu nedenle ülkemizde fuhuş artmıştır. Fuhuş ve zührevi hastalıkları yok etmek için tedbir almak kaçınılmaz olmuştur. Hastaların parasız ve mahremiyetine özen gösterilerek tedavileri için şehrin çeşitli yerlerinde dispanserler açılmıştır ve frengi savaşında yeni bir adım atılmıştır.^{3,7}

İstanbul'da yapılan mücadele faaliyetine uygun olarak 1883 yılında ordumuzda görev alan Alman Generali Baron Von der Goltz birçok yeni erin frengili olduğunu görerek padişaha bu konuda bir rapor sunmuştur. Bunun üzerine ülkemize gelerek 1889-1902 yılları arasında görev yapan Mekteb-i Tıbbiye-i Sâhâne'nin Emrâzı-ı Cildiye ve Efrençkiye Hocası Dering Paşa başkanlığında bir sağlık komisyonu toplanmış ve ülke çapında bir frengi savaş raporu hazırlanmıştır.^{3,7}

1914 yılı frengi mücadele teşkilatının bu tarihe kadar görülmeyen başarı elde ettiği yıl olmuştur. İkinci Dünya Savaşından sonra yurdumuzda ekonomik, kültürel ve turistik

olarak dış ilişkilerin çoğalması nedeniyle, zaman zaman özellikle büyük şehirlerde sifiliz artışı olmuştur.³

Sifiliz tarihçesini şöyle özetleyebiliriz.

- 1497: Meningovasküler sifilizin tanımlanması
- 1530: Sifiliz adının ilk kez kullanılması
- 1550: Birinci ve ikinci evrelerin ilk kez tanımlanması
- 1700: Kardiyovasküler sifilizin tanımlanması
- 1837: Sifilizin gonoreden farklı tablo olduğunun tanımlanması
- 1880: Hutchinson triadının tanımlanması
- 1903: Maymunlara başarı ile sifiliz transferi
- 1905: Treponema pallidum'un gösterilmesi, karanlık saha incelemesinin bulunuşu
- 1906: Wassermann testi uygulaması
- 1907: Tavşanlarda deneysel sifiliz, temel flokülasyon testlerinin kullanılması savlarsan tedavisi
- 1912: Neosalvarsan tedavisi
- 1943: Penisilin tedavisi
- 1946: VDRL, daha sonra da RPR'nin kullanıma girmesi
- 1949: TPI testi [Nelson-Mayer] kullanılması
- 1957: FTA testinin kullanılması
- 1964: FTA-ABS testinin kullanılması
- 1965: TPHA testinin kullanılması
- 1966: MHA-TP [mikrohemaglutinasyon] testinin kullanılması
- 1969: 19S IgM FTA-ABS testinin kullanılması
- 1978: Sifiliz hemaglutinasyon testinin tanımlanması
- 1979: FTA-ABS-DS testinin kullanılması
- 1980: SPHA testinin kullanılması
- 1998: Treponema pallidum genomunun deşifre edilmesi

Epidemiyoloji

Günümüzde sifiliz bütün dünyada ana sağlık problemlerinden biri olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü başlıca Güney Doğu Asya ve Sahra'nın altındaki Afrika'da (3.5 milyon) olmak üzere, bütün dünyada her yıl 12 milyon yeni enfeksiyöz sifiliz olgusu ortaya çıktığını tahmin etmektedir. Batı Avrupa'da olgu sayısı azdır. İngiltere'de enfeksiyöz sifiliz olgu sayısı 1960 ve 1970'lerde bir artma gösterirken, 1980'lerin sonlarında ve 1990'ların başlarında düşmeye başlamıştır. İskandinav bölgesi özellikle olmak üzere diğer Avrupa ülkelerinde de benzer bir azalma gözlenmiştir.³ Doğu Avrupa'da eski Sovyetler Birliği'nden ayrılarak bağımsızlığını kazanan tüm yeni ülkelerde epidemik sifiliz gözlenmeye başlanmıştır. Özellikle buluş çağının ileri

yaşlarında olmak üzere tüm yaş gruplarında anlamlı artışlar olmuştur. Artış Rusya'da 20 kat, Estonya'da 6 kat, Latvia'da 12 kat, Litvanya'da 14 kattır. 1997-1998'de epidemiyi durmuş, ülkenin çoğu bölgesi ile birlikte Beyaz Rusya, Moldova ve Ukrayna'da bir azalma gözlenmiştir.³

Amerika'da 1990'lı yılların başlarında sifiliz oranları yükselmiştir.³ Sifiliz oranı 1947 yılında 106.000 vakaya ulaştı. Hastalığın prevalansı penisilin kullanılmasıyla yaygınlaşması ile azaldı. Sifiliz ve diğer veneryal hastalıklar tüm iletişim araçları kullanılacak şekilde toplum sağlık örgütlerince ele alındı. Program başarılı oldu ve yeni vaka sayısı azaldı. 1956-1957 yıllarında 100.00'de sadece 3.9 yeni vaka saptandı.⁶ 1940'lı yılların sonlarında penisilin kullanımıyla sifiliz olguları belirgin azalmış olmasına karşılık 1956'dan itibaren giderek artmıştır. Sonra 1999 yılında tekrar azalma olmuş, şimdiye kadar bildirilmiş en düşük sıklıkta erken sifiliz olgusuna rastlanmıştır.³ Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde sifiliz enfeksiyonları yüz binde 5.2 insidans ile Batı Avrupa'daki insidansına benzerlik göstermektedir. Son 10 yılın ilk yıllarından itibaren sifiliz morbidite hızlarında önemli bir değişim yaşanmamış olup bildirilen toplam olgu sayısı 2003 yılında 3.756'dır. En fazla tarama testi yapan Kızılay Kan Merkezlerinde 11 yıl içinde 4 milyon kan testi gerçekleştirilmiş ve seropozitivitesi 1985-89 yılları için 28.9 (her 100.000 muayenede) ve 1990-95 yılları için 73.0 olarak bulunmuştur. Bu rakamlar Türkiye'de 18-65 yaş arası nüfusta sifilizin artış gösterdiğini ortaya koymaktadır. Refik Saydam Hıfzısıhha Enstitüsü'nden sifiliz üzerine gelen veriler, hastalardan alınan örneklerin seropozitivite oranının 2002'den sonra önemli ölçüde düştüğünü göstermektedir. 2000-2001 yılları arasında, örnekler sadece şüphelilerden toplanmış olup 2000 yılında %30.0, 2001 yılında ise %23.8 seropozitif bulunmuştur.⁸

Ülkemizde Cumhuriyet öncesi başlayan zührevi hastalıklarla savaş, yıllar içerisinde artarak devam etmiştir. Alınan önlemlerle hastalıklarla mücadelede başarıya ulaşılmıştır.⁷

Sifilizde Tanı ve Takip

Sifiliz etkeni *T. Pallidum* 1905 yılında Fritz Schaudinn ve Paul E. Hoffmann tarafından tanımlanmış ve bu buluş sayesinde Nobel Tıp Ödülü kazanmışlardır. *Traponema pallidum* çok hareketli bir bakteridir. Üç özgün hareketi (burgu, dalgalanma ve ileri geri) bulunmaktadır. Bu hareketleri karanlık alan mikroskopunda çok net olarak görülür. Karanlık alan mikroskopisi *T. Pallidum*'un keşfinden beri kullanımdadır. Çabuk ve kolay kullanılabilir olması ve etken görüldüğünde kesin tanı koyucu bir yöntem olması avantajıdır.

1906 yılında Wasserman nontraponomal kompleman fiksasyon reaksiyonunu tanımlamıştır. Bu yöntem günümüzde rutin kullanımdan kalkmıştır.

İmmünolojik çalışmalar *T. Pallidum* enfeksiyonunda yirmiden fazla polipeptit

antijene karşı antikor oluştuğunu göstermiştir. Klinik belirtiler ortaya çıktığında hastalarda hem Ig G, hem de Ig M tipi antikorlar oluşmuştur. Ig M tipi antikorlar geç dönemde kaybolursa da Ig G tipi antikorlar var olmaya devam eder. Tedavi ile Ig G tipi antikor seviyeleri düşse de tespit edilebilecek düzeyde kalırlar.^{9,10} Serolojik testler treponemal ve non-treponemal testler olarak ikiye ayrılır. Daha basit olan non-treponemal testler tarama ve tedaviye yanıtı takip etmek için kullanılırken, treponemal testler tanı doğrulamada, erken, konjenital ve nörosifilizin tanısını kolaylaştırmada kullanılmaktadır.^{9,11}

Non-treponemal testler:

Standart non treponemal testler arasında VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) ve varyantları olan Rapid plasma reagin (RPR), unheated serum reagin (USR), Reagin screen test (RST), ve Toluidine red unheated serum test (TRUST) sayılabilir. Bu testler hasarlanmış konakçı hücrelerinden salınan lipoidal maddeye ve T. Pallidum'un lipoidal benzeri antijenlerine karşı gelişmiş Ig M ve Ig G tipi antikorları tespit eder. Reaktiflik treponemal infeksiyonu kanıtlamaz, vücutta doku yıkımı olduğunu gösterir.

VDRL yaygın olarak kullanılmaktadır ve ısı ile inaktive edilmiş serumda antijen antikor flokülasyonunun mikroskopik olarak gösterilmesine dayanır. Bu testler kantitatifdir. Ucuz ve hızlıdır. Taramadan ziyade tedaviye yanıtı değerlendirmek için daha uygundur. Reaktiflik primer sifilizde şankrın ortaya çıkışından 1-4 hafta sonra gelişir. En yüksek titre sekonder sifilizde görülür. Şankr çıkışından 1-4 hafta sonra en yüksek düzeyinde olan titreler daha sonra yavaş yavaş azalır ve geç latent sifiliz ve nörosifiliz gibi durumlarda spontan olarak negatifleşir.

Kantitatif yöntemde serum fizyolojik ile geometrik olarak artan oranlarda dilüe edilen örneklerden reaktiflik saptanan en seyreltik titrasyon kantitatif değeri verir. Yüksek titrasyon genelde aktif hastalığı gösterirken düşük titreler geç hastalığın tedavisinden sonra yıllarca değişmeden kalabilir. Tedaviden sonra titreler dörtte bir oranında düşmelidir. Bu azalmanın süresi primer ve sekonder sifilizde 6 ayken latent sifilizde 24 aydır. Tedavi sonrası testlerin negatifleşmesini etkileyen faktörler hastalık süresi, titrasyon yüksekliği ve hastalığın şiddetidir. İmmünkompetan bir kişide yeterli tedaviye rağmen reaktif titrasyonun devam etmesi tedavi başarısızlığını, reenfeksiyonu veya biyolojik yalancı reaktif reaksiyonu gösterir.

Sekonder sifiliz olgularının %1'nde sonuçlar antikor çokluğundan ve/veya bloke edici antikor varlığından yanlış non reaktif olarak bildirilebilir. Bu durum "Prozon fenomeni" olarak adlandırılır. Tedavi sonrası dörtte bir oranında azalmayan ayrıca artış göstermeyen titreye "serofast" denir.

Başlangıçta yüksek olan bir titre tedavi sonrası azalmıyorsa nörosifiliz yönünden tekrar değerlendirme yapılmalıdır. Zayıf reaktif testler tekrarlanmalıdır çünkü bunların

yaklaşık üçte biri zamanla reaktifleşir. ^{9,11-13}

Treponemal testler:

Non-treponemal testlerdeki yalancı reaktif sonuçların ayırt edilmesi, geç sifiliz olgularında klinik tanıyı doğrulamak, cinsel eşinde epidemiyolojik olarak sifiliz kuşkusu mevcutken non treponemal testlerin nonreaktif olduğu olgularda, sifiliz belirtileri göstermeyen, nontreponemal testleri nonreaktif bulunan buna karşın sifilitik bir bebek doğurmuş annede tanıyı kesinleştirmek için treponemal testler kesin olarak endikedir.

Spesifik treponemal testler treponemlerin antijenik özelliklerine karşı oluşan antikorları saptar. Reaktif non-treponemal testleri doğrulamak ve yalancı reaktiflikleri ayırt etmek amacıyla kullanılır. Duyarlılık ve özgünlükleri non-treponemal testlere göre daha fazladır.

T. Pallidum hemagglütinasyon assay (TPHA), T. Pallidum immobilizasyon (TPI), Treponemal enzim immün assay (EIA), Floresan treponemal antikor absorpsiyon (FTA-ABS) , Captia sifiliz Ig M treponemal testlerdir.

TPHA ilk kez 1967'de tanımlanmıştır. Çok duyarlı ve özgül bir testtir. TPHA diğer treponemal testlerin aksine taramada da kullanılır. Sifilitik hastaların serumunda kompleman varlığında T. Pallidum' un normal hareketlerini inhibe eden bir antikorun varlığı gösterilmiştir. TPI bu spesifik antikorun saptanmasında kullanılır. Özgüllüğü hemen hemen %100'dür. Yalancı reaktifliğin ayırt edilmesini sağlar. EIA ilk olarak doğrulama testi olarak geliştirilmiştir. Treponemlere dayalı enzim immunoassay tarama amaçlı kullanıldığında RPR den daha özgüdür. Floresan treponemal antikor absorpsiyon testi indirekt immünfloresan testidir. FTA-ABS primer sifilizde en duyarlı serolojik testlerden biridir. Reaktiflik enfeksiyonun 3. haftasında başlar. Erken evre hastalıkta en duyarlı test FTA-ABS'tır. En sık kullanılan doğrulama testidir. Halen altın standart olarak kabul edilmektedir. Yalancı nonreaktif sonuçlar çok nadirdir. Yalancı reaktiflik serumların %1'nde ortaya çıkabilir. Teknik hata, Lyme hastalığı, gebelik, genital herpes, HIV, alkolik siroz ve SLE, skleroderma gibi bağ dokusu hastalıkları nedeniyle olabilir. FTA-ABS -19-S-IgM testi reenfeksiyon ve relaps ayırımında veya konjenital sifiliz gibi özel durumlarda kullanılır. Captia sifiliz IgM gibi testler primer enfeksiyonda, reenfeksiyonun değerlendirilmesinde ve konjenital sifilizde ilk seçilecek testtir. Bu test ilk reaktifleşen testtir. Tedavi edilmemiş kişilerde reaktif sonuç tedaviye ihtiyacı gösterirken non reaktif sonuç enfeksiyonu dışlamaz. Tedaviden sonra reaktif sonuç tedavi başarısızlığını veya IgM tipi otoantikorlardan dolayı yalancı reaktifliği gösterir. ^{11,14}

IgM'ye yönelik testler aşağıdaki durumlarda endikedir. ¹²

- Yenidoğan sifiliz tanısı
- Tedavi etkinliğinin belirlenmesi

- Tedavi başarısızlığı veya reenfeksiyonun ayırt edilmesi
İmmünblot testler yalancı reaktif testleri doğrulamada ilk seçenektir. Sifiliz serolojisinde algoritma Tablo I'de gösterilmiştir.

Evrelere Göre Tanı ^{9-11,14}

Primer sifiliz kuşkusu olup şankr belirmediği dönemde araştırma gerekiyorsa en erken temastan iki hafta sonra 19S-IgM-FTA-ABS araştırılır. Negatif sonuç halinde iki hafta sonra tekrarlanması önerilir.

Şankr ortaya çıktıktan sonra karanlık saha mikroskopisi en hızlı ve duyarlı yöntemdir. Çabuk sonuç gerekmediğinde VDRL titrasyon testi ile araştırma yapılabilir. Doğrulama için FTA-ABS kullanılır. Primer sifiliz tanısında algoritma Tablo II'de gösterilmiştir. Sekonder sifilizde non-treponemal serolojik testler her zaman reaktiftir. Non-treponemal serolojik testler genellikle uygun tedavi sonrası 24 ay içinde nonreaktif olurken treponemal testler reaktif olarak kalırlar.

Sifiliz Taraması

ABD'de tarama amaçlı olarak hastane laboratuvarlarında RPR, kan merkezlerinde ise treponemal testler kullanılmaktadır. Avrupa'da ise treponemal testlerin taramada kullanılması tercih edilmektedir. VDRL ve TPHA kombinasyonu uzun yıllar tarama amacıyla kullanılmıştır. Bu kombinasyon çok erken evre primer sifiliz haricinde tüm evrelerdeki hastalığı yakalayabilmektedir.

HIV ve Sifiliz

Epidemiyolojik çalışmalar, cinsel temasla bulaşan hastalık öyküsü olan kişilerde HIV enfeksiyonu riskinin yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Sifiliz ülserleri, HIV için giriş kapısıdır ve sifilizin bulunması kronik HIV enfeksiyonunun AIDS'e geçişini hızlandırmaktadır. Patogeneizde HIV ile ortaya çıkan hücrel ve humoral immunitenin yetersizliği ve böylece T.pallidum'a karşı konağın savunmasının azalması rol almaktadır. Hayvan modellerinde sifiliz için inkübasyon sürelerinin kıaldığı, lezyonların çok sayıda ve yaygın olduğu ve iyileşmenin daha yavaş olduğu gözlenmiştir. HIV'e bağlı meninks inflamasyonu, spiroketlerin MSS'ne penetrasyonunu kolaylaştırmakta ve böylece nörosifiliz gelişim riski artmaktadır. HIV'li hastaların çoğunda sifilizin primer ve sekonder evresine ait klinik bulgular görülür ancak fissür veya sıyrık şeklinde şankırlar, ortasında nekroz gösteren nodüler veya ülseratif lezyonlar (sifiliz maligna) gibi klinik bulgular görülebilir. Fakat bu bulgular HIV (+) sifilizli hastalara özgün değildir. HIV (+) hastalarda bildirilen nörosifiliz olguları çoğunlukla akut sifilitik menejit veya meningoovasküler nörosifiliz formlarıdır. HIV (+) hastalarda sifilizin tanısı, yalancı + veya yalancı - olabilen testler ve atipik klinik görünüm nedeni ile güçtür. Bu nedenle şüpheli lezyonlarda karanlık alan mikroskopisi büyük önem taşır. Oral lezyonlardan

yapılan karanlık alan mikroskopisi + bulunduğu takdirde direkt floresan antikor boyaması ile tanının desteklenmesi gerekir çünkü ağız florasında bulunan nontreponemal spiroketler nedeni ile yanlışlıkla sifiliz tanısı konma riski vardır. HIV (+) hastalarda nontreponemal testler yüksek titrede pozitiflik verebilir. Sifilizi tedavi edilmiş HIV (+) hastalarda treponemal testler tedaviden sonra negatifleşebilir. HIV'li hastalarda nörosifiliz gelişimini önleyecek etkin bir tedavi yoktur. Primer ve sekonder sifiliz eğer nörolojik tutulum yoksa 2.4 MU benzatin penisilin ile tedavi edilir. Eğer penisilin alerjisi varsa desensitizasyon yapılmalıdır. Latent sifiliz olgularda nörolojik tutulum yoksa verilecek tedavi toplam 7.2 MU benzatin penisilin G'dir. Semptomatik nörosifilizde kristalize penisilin 14 gün süre ile 12-24 MU dozda uygulanır. Hasta yatırılarak tedavi edilemeyecek ise 14 gün süre ile 2.4 MU prokain penisilin ve 4x500 mg probenesid verilir.¹⁵

Sifiliz Tedavisi

Sifiliz tedavisinde ilk olarak tercih edilmesi gereken ilaç penisilindir. Bugüne kadar T. Pallidum'un penisiline karşı direnç geliştirdiğini gösteren bir bulguya rastlanmamıştır. Gebe olmayan HIV negatif erişkin bir hastada erken evre sifiliz tedavisi için 2.4 milyon ünite benzatin penisilin G'yi tek doz olarak değil, bir hafta ara ile iki kez olarak önerenler de vardır. Böyle bir hastada penisilin alerjisi varsa yerine seftriakson [1gr/gün 8-10 gün] veya azitromisin [2gr tek doz] önerenlerde vardır. Penisilin dışı bir tedavi uygulandığında hastalar yakın takip edilmelidir.

Gebe, HIV negatif hastada erken evre sifiliz tedavisi için 2.4 milyon ünite benzatin penisilin G'yi tek doz olarak değil, bir hafta ara ile iki kez uygulanmalıdır. Penisilin alerjisi varsa desensitizasyon sonrası tedavi penisilinle yapılmalıdır. Nörosifilizde tedavi kristalize penisilin G 4x1, 3-4 MU, 10-14 gün veya prokain penisilin 2.4 MU, 1x1, 10-14 gün ve probenesid (4x500mg/gün) bunlara ek olarak benzatin penisilin G 2.4 MU bir hafta ara ile 3 kez şeklindedir.

HIV pozitif erişkin bir hastada erken evre sifiliz tedavisi için 2.4 MU benzatin penisilin G bir hafta ara ile 2-3 kez uygulanmalıdır. Hastalar tedaviden sonra ilk yıl 3 ayda bir daha sonra yıllık değerlendirilmelidir. 6-12 ay içerisinde nontreponemal testleri 4 kat düşmeyenlerde BOS incelemesi yapılmalı ve tedavi tekrar gözden geçirilmelidir.

Konjenital Sifiliz

Aköz kristalize penisilin G 100000-150000IU/kg/gün 2x1 ilk 7 gün, daha sonraki 3 gün aynı doz 3x1 veya prokain penisilin G 50000 IU/kg 10 gün verilir. Çocuk ve büyük bebeklerin sifilizinde aköz kristalize penisilin G 200000-300000 IU/kg/gün 10 gün kullanılır.^{16,17}

Jarisch- Herxheimer Reaksiyonu

Sifiliz tedavisinde antibiyotiğin ilk dozundan 6-8 saat sonra gelişir. Üşüme, titreme, ateş, ağrı, taşikardi ve sifilitik lezyonlarda inflamasyon olarak kendini gösterir. Bu reaksiyona karşı antipiretikler ve kısa süreli steroid önerilir. ¹⁸

KAYNAKLAR

1. Zimmer C. Isolated tribes gives clues to the origins of syphilis. 2009; www.sciencemag.org.
2. Harper KN, Ocampo PS, Steiner BM, George RW, Silverman MS, Bolotin S, Pillay A, Saunders NJ, Armelagos GJ. On the origin of treponematoses: a phylogenetic approach. Plos Negi Trop Dis 2008;2 :1-13.
3. Serdaroğlu S, Tüzün Y. Cinsel ilişki ile bulaşan hastalıklar. Dermatoloji'de. Ed. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 459-553.
4. Marshall J. The history of syphilis and its treatment. 2000; http://www.allands.com/health/advice/syphilishisto_zkq_gn.htm
5. Rothschild BM. History of syphilis. CID 2005; 40: 1454-1463.
6. Heymann WR. Sifilizin Tarihçesi. J Am Acad Dermatol Türkçe Baskı. Türkiye Klinikleri; 2006; 3: 116-117.
7. Hot İ. Ülkemizde Frengi Hastalığı ile Mücadele. Tıp Etiği-Hukuku Tarihi. Türkiye Klinikleri, 2004; 12: 36-43.
8. Akın L. Türkiye'de Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonların Epidemiyolojisi.. J Med Sci. Türkiye Klinikleri; 2006; 26: 655-665.
9. Tüzün Y. Sifiliz Serolojisinde yenilikler. Dermatolojide Gelişmeler 7'de İstanbul Has Matbaacılık, 2008: 45-55.
10. Young H. Syphilis Serology. Dermatol Clin 1998;16:691-698.
11. 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, McGraw-Hill, 2003;2181-2183
12. Serdaroğlu S. Sifiliz serolojisinde yenilikler. Dermatolojide Gelişmeler4'de İstanbul, Gizben Tanıtım ve Organizasyon Ltd Şti, 1999.
13. Sary A. Sexually transmitted diseases. Dermatology'de Eds. Bologna JL, Jorizzo JL, Rappini RP. London, Mosby, 2003;1271-1272
14. Lautenschlager S. Diagnosis of syphilis: clinical and laboratory problems. J Dtsch Dermatol Ges 2006;1058-1072.
15. Küçüköğlü R. HIV ve Sifiliz. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005;1:25-27.
16. Acar A, Günaştı S, Özpoğraz M. Sifiliz tedavisinde yenilikler. Dermatolojide Gelişmeler 7'de İstanbul Has Matbaacılık, 2008: 56-58.
17. James WD, Berger TG, Elston DM. Sifiliz, Yaws, Bejel, Pinta Andrew's Disease of the Skin Clinical Dermatology'de 10.baskı. Philadelphia, Saunders Elsevier,2006;353-366.
18. Morton R, Kinghorn GR, Kerdel-Vegas F. The treponematoses. Rook's Textbook of Dermatology'de. Eds. Burns T, Breatnach S, Cox N, Griffiths C. 7. Baskı. Oxford, Blackwell Publishing, 2004;30.20-30.22.

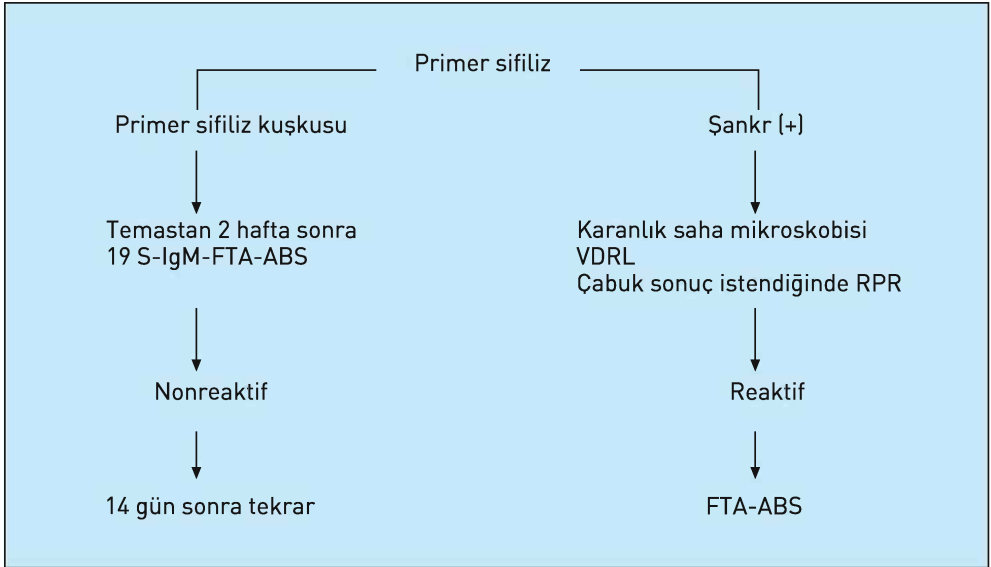
Resim I:



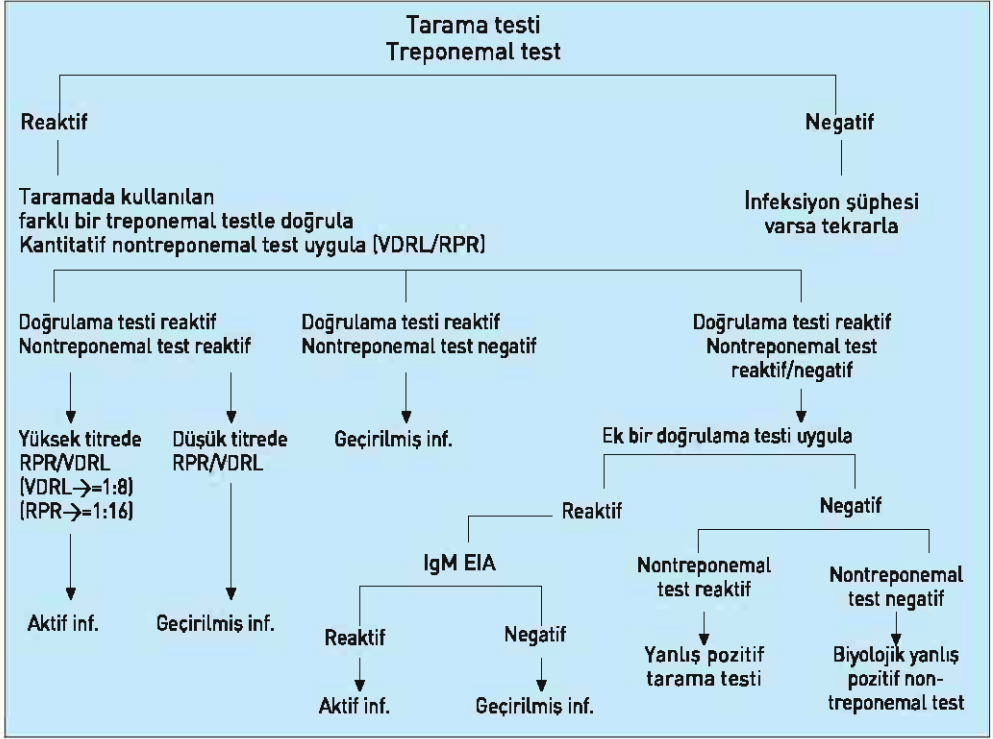
Resim II:



Tablo I:



Tablo II:



GEÇMİŞTEN GÜNÜMÜZE LEPRRA

Nihal KUNDAKÇI

Lepra , insanoğlunun bildiği en eski hastalıklardan birisidir. Hastalığı tarif eden en eski yazılı kaynakların M.Ö.5000 yıl önce Çin’de yazılması, lepranın ilk ortaya çıktığı bölgenin Asya kıtası olduğunu düşündürmektedir. M.Ö. 600 yılında Hindistan’da yazılan kaynaklarda hastalıkla ilgili bilgiler verilmektedir. Burada lepromatöz lepra “Şaraka”, tuberkuloid lepra “Kušta” adı ile tarif edilmektedir. Hastalığın Orta Asya ülkelerinden, göçler, savaşlar ve diğer sosyal hareketlerle Orta ve Yakın Doğu’ya, Afrika ve Avrupa’ya yayıldığı anlaşılmaktadır. Orta Asya kavimlerinin Buhara ve İran yolu ile Anadolu, Irak, Basra körfezi ve Arabistan’a yayılmaları ile lepra Orta ve Yakın Doğu’ya taşınmıştır.

M.Ö.200 yılına ait Mısırlı mumyalarda lepraya ait kemik lezyonlarının bulunması bu düşüncüyü doğrulamaktadır. Mısırdan dönen Pompeyli askerler aracılığı ile ve Filistin’in Romalılar tarafından işgalini takiben İbranilerin kaçarak İspanya, Fransa, Osmanlı İmparatorluğu ve Avrupa Ülkelerine sığınmaları ile lepra bu bölgelere de taşınmıştır.

Haçlı seferlerinden sonra lepra Avrupa’da endemik daha sonra da epidemik bir hal almıştır. Açlık, sefalet ve kalabalık gibi hazırlayıcı nedenlerle o yıllarda Avrupa’da büyük bir sağlık problemi oluşturuyordu. Sayılan bu kötü koşulların ortadan kalkması halkın hijyen standardının, yaşama, beslenme ve sağlık koşullarının düzelmesi ile hastalığın XIV ve XV yüzyıldan itibaren hızla azalarak XVI yüzyılda batı Avrupa ve İngiltere’de hasta kalmadığı görülmektedir. Yine Almanya, Danimarka, Fransa ve daha sonra Norveç’te hasta kalmadığı bildirilmiştir. İspanya, Portekiz, Baltık ülkeleri, Batı Rusya ve Doğu Avrupa’da halen hasta vardır.

Bazı yazarlar, Amerika kıtasının keşfinden önce de bu kıtada lepranın var olduğunu ileri sürmekte iken , Amerika kıtasına bu hastalığın İspanyol ve Portekizliler tarafından götürüldüğü genel kabul edilen bir görüştür. Kuzey Amerika ve Kanada’da görülüşü ise daha sonradır.

7 Avustralya'ya hastalık Çinliler ve pasifik adalarından gelen işçilerle taşınmıştır.¹

Lepranın Avrupa'dan eradikasyonu anti lepra tedavilerinin başarısı yanında daha çok bahsedilen kötü sosyoekonomik koşulların düzelmesine bağlanmaktadır. Çünkü bahsedilen yıllarda hastalığın etkili bir tedavisi olmadığı gibi etkeni bile henüz bilinmiyordu. 1873 yılında Dr. Hansen tarafından lepra basilinin gösterilmesi ile hastalığın etkeninin bulunması mümkün olabilmiş ve 1897 yılında Berlin'de yapılan I. Uluslararası Lepra Kongresinde ilk kez hastalığın bir infeksiyon hastalığı olduğu kabul edilmiştir. 1940'lara kadar bugün için etkinliğinin olmadığı bilinen Chalmoogra yağı dışında hastalığın etkili bir tedavisi bulunmamaktadır. 1940'lı yılların ortalarında dapsonun tedavide etkili olduğunun bulunmasının ardından 1950'lerde tedavide Dapson monoterapisi yaygın olarak kullanılmaya başlanmış ancak Dapson monoterapisine direnç geliştiği anlaşılınca çok ilaçla tedavi rejimleri kullanılmaya başlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü ; 1981 yılında tedavi rejimlerini değerlendirmek amacı ile bir çalışma grubu oluşturmuş ve bu çalışma grubu 1982 yılında çok ilaçlı bir tedavi protokolunu (Multi Drug Therapy: MDT) tüm dünyaya duyurmuştur. 1991 de WHO tarafından Lepranın bir toplum sağlığı problemi olmaktan çıkarılması için global çaba başlatılmış 14 milyondan fazla hasta tedavi edilmiştir.¹⁻³ Dünya Sağlık Örgütü Teknik Tavsiye Grubu; Şubat 2003 yılında uygulama prensiplerinde kabul edilen değişiklikleri dünyaya duyurmuştur. Buna göre çok basilli lepra tedavisi 12 aya indirilmiş, 12 ay sonunda hala basilli olan hastalarda ise 24 ay tedaviye devamı önerilmiştir. Tek başına Dapson ya da başka bir monoterapi kullanmanın etik olmayan bir uygulama olduğu bildirilmiştir. DSÖ; lepra tedavisindeki etkinliğini ve maliyeti de göz önüne alarak standart MDT'nin hala en iyi kombinasyon olduğu görüşündedir.^{1,7-20}

DSÖ verilerine göre lepranın endemik olduğu bölgelerde hastalık prevalansı belirgin olarak azalsa da insidansı aynı kalmaktadır.

Tablo I ve II'de 2008 yılı başında DSÖ bölgelerinde lepra prevalansı ve yeni tanı konulan olgular ve 2001-2007 yılları arasında (Avrupa hariç) yeni tanı konulan olguların sayıları verilmektedir.

Tablo III'de ise nüfusu 1 milyonun üzerinde olan ve henüz lepranın elimine edilemediği ülkelerde prevalans ve yeni tanı konulan hasta sayıları gösterilmektedir.²¹

Tablo I: 2008 yılı başında DSÖ bölgelerinde lepra prevalansı ve yeni tanı konulan olgular		
DSÖ Bölgesi	2008 yılı başında kayıt prevalansı (1/100.000)	2007 yılında yeni tanı konulan olgular (1/ 10.000)
AFRİKA	30 055 (0,47)	31 037 (4.85)
AMERİKA	49 388 (0,96)	41 978 (8.15)
GÜNEYDOĞU ASYA	120 967 (0,72)	171 552 (10.22)
DOĞU AKDENİZ	4 240 (0,09)	4 091 (0.85)
BATI PASİFİK	8 152 (0,05)	5 867 (0.34)
TOPLAM	212 802	254 525

Tablo II. 2001-2007 yılları arasında (Avrupa hariç) yeni tanı konulan olguların sayıları							
DSÖ Bölgesi	YENİ TANI KONULAN OLGULAR						
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Afrika	39 612	48 248	47 006	46 918	45 179	34 480	31 037
Amerika	42 830	39 939	52 435	52 662	41 952	47 612	41 978
GD Asya	668 658	520 632	405 147	298 603	201 635	174 118	171 552
D Akdeniz	4 758	4 665	3 940	3 392	3 133	3 261	4 091
B.Pasifik	7 404	7 154	6 190	6 216	7 137	6 190	5 867
TOPLAM	763 262	620 638	514 718	407 791	299 036	265 661	254 525

Tablo III: Nüfusu 1 milyon üzerinde olan ve henüz lepranın elimine edilemediği ülkelerde prevalans ve yeni tanı konulan hasta sayıları						
ÜLKE	Kayıtlı prevalans (1/10. 000)			Yeni olgular (1 / 100.000)		
	2006 yılı başı	2007 yılı başı	2008 yılı başı	2005	2006	2007
Brezilya	27 313 (1.5)	60 567 (3.21)	45 847 (2.40)	38 410 (20.6)	44 436 (23.53)	39 125 (20.45)
Nepal	4.921 (1.8)	3 951 (1.43)	3 329 (1.18)	6 150 (15.37)	4 253 (15.37)	4 436 (15.72)
Timor	289 (3.05)	222 (2.2)	131 (1.23)	288 (24.63)	248 (24.63)	184 (17.23)

Görülmektedir ki birçok ülkede giderek hasta sayısı düşmektedir. Lepranın endemik olarak görüldüğü ülkelerde hala az sayıda da olsa yeni olgular tespit edilmektedir. Brezilya, Nepal ve Timor'da henüz eliminasyon gerçekleşmemiş olup, önümüzdeki yıllarda eliminasyon hedeflerine ulaşmak için çalışmalar devam etmektedir.

Türkiye'deki durumu:

Anadolu, çok eski zamanlardan bu yana bir çok medeniyetin geçtiği topraklardır. Anadolu'ya bu hastalık İskitler ve Hititler ile taşınmıştır. Bu kavimler zamanında Kastamonu ilinde bir leprozöri kurulmuştur. Bu bölgeye hastalık Fenikeliler, Persler, Grek ve Romalılar tarafından da taşınmıştır. Bizans zamanında hastalık endemik ve epidemik hal almıştır. Osmanlı İmparatorluğu zamanında 600.000 den fazla hasta olduğu bildirilmektedir. İstanbul' da ve Anadolu'nun çeşitli şehirlerinde çok sayıda leprozöri inşa edilmiştir. Buralarda hastalar tecrit edilir fakat müslüman halk insanca muamele eder ve yardımlarda bulunurdu.

İstanbul' da Miskinler tekkesi olarak adlandırılan yer daha sonra harap olmuş, hastalar da dağılmıştır. Prof. Dr. Mazhar Osman Uzman hastaları Toptaşı Akıl hastanesinin bir koğuşuna kabul etmiştir. 1919 yılında bu hastane Bakırköy'e taşınınca, lepra hastaları da bu hastane kenarına yapılan bir barakaya alınmıştır. Daha sonra bugün İstanbul Bakırköy Lepra Hastanesi'nin iki pavyonu da inşa edilmiştir. 1941 yılında Sağlık Bakanlığı, Elazığ'daki Cüzam Hastanesi'ni inşa ettirmiştir. ⁴⁻¹⁶

Türkiye'de modern anlamda Cüzam Savaşı, 1957 yılında Doç. Dr. Etem Utku tarafından Ankara'da Cüzam Savaş ve Araştırma Derneği'nin kurulması ile başlar. Etem Utku, Ankara'da Lepra Eğitim Araştırma Merkezi binasını inşa ettirerek Cüzam konusunda modern klinik çalışma ve araştırmaların başlamasına ve eğitim faaliyetlerine öncülük etmiştir. Ankara Lepra Eğitim ve Araştırma Merkezi Binası 1962 yılında teslim alınarak Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'na bir protokol ile devredilmiştir. Ankara Merkez Cüzam Savaş Dispanseri, Ankara Cüzam Savaş Derneği de aynı bina içinde çalışmalarını sürdürmektedir.

Bugün ülkemizde Elazığ ve İstanbul'da Sağlık Bakanlığına bağlı iki tane Lepra Hastanesi, Ankara'da Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde Lepra Eğitim ve Araştırma Merkezi hizmet vermektedir.

Lepra savaşının başında; lepra eradikasyonunda tutulması gereken yol şu şekilde tespit edilmişti: ⁸⁻⁹

1. Türkiye'de mevcut lepra hastası sayısının tesbiti
2. Mevcut hastaların kayıt altına alınarak belirlenmesi
3. Yeni vaka oluşumunun önlenmesi için şüpheli muhitin/hasta çevresinin sıkı kontrolü
4. Hasta ve yakın çevresinin hayat standardının yükseltilmesi
5. Hastaların tıbbi tedavisi ile birlikte rehabilitasyonu

6. Basilli hastaların hastane takibi

7. İnaktif hastaların takibi ve kontrolü.

İlk beş yılda elde mevcut elemanlarla hasta sayısı tespit edilecek, bilinen hastaların tedavi ve takipleri yapılırken, ikinci beş yıllık plana giriş hazırlığı olarak tespit işi yürütülüp, sonlandırılacaktı. Bu amaçla tarama çalışmaları yapılacak, arşiv sistemi oluşturularak mevcut hastaların kayıta alınması ve kalifiye eleman yetiştirilmesine girişilerek kurslar açılması planlanmıştı.

Cüzam savaşında ilk adım Türkiye’de lepra hastası sayısının tespiti idi. Bu amaçla yurt sathında tarama çalışmaları düzenlenmiştir. Doç. Dr. Etem Utku bu tarama çalışmalarından birinden dönerken bir trafik kazasında hayatını kaybetmiştir. Etem Utku’dan sonra Prof. Dr. Ahmet Akçaboy ve Prof. Dr. Atif Taşpınar Türkiye’de cüzam savaşına öncülük etmişlerdir.

İkinci beş yılda artık hasta sayısının belli olacağı, bu rakam ile elde mevcut tesis ve personel imkanları karşılaştırılarak tıbbi, cerrahi tedavi ile yeterlik rehabilitasyonu hızlandırılacağı, taramaların mevzii kontrol halinde devam ettirileceği planlanmıştır.

Üçüncü beş yıl tıbbi tedavi ve yeterlik rehabilitasyonun bitim evresi olarak planlanmıştır. Devrenin sonunda basilli hasta sayısının sifıra yaklaşacağı, hasta rehabilitasyonunun gerçekleştirildiği aşama olacaktır.

Dördüncü beş yıl savaşın toplam evresi olacaktır. Basilli hasta kalmamış, hastalık eradike olmuştur. Son beş yılda kontaminasyon ve yeni vaka yoktur. Son vakanın ihbar tarihinden itibaren geçecek 10 yılda ihbar olmaması lepranın eradikasyonu için işaret olarak kabul edilebilir.

Türkiye’deki hasta sayısının tespiti için 1960-1970 yılları arasında on yıl süren taramalar ile ülkemizdeki hasta sayısının tespiti gerçekleştirilmiştir. Yine bu çalışmaları takiben belirlenen hastalar istatikselsel olarak değerlendirilerek, yaş grupları, cinsiyet ve tanıya göre ayrılmış, düzenli olarak arşiv kayıtları tutulmuştur.

Lepra konusunda kalifiye eleman yetiştirilmesine yönelik eğitim çalışmaları çerçevesinde; doktor, hemşire ve sağlık memurlarına dersler ve kurslar verilmiş, lepra seminerleri düzenlenmiştir .

Prof. Dr. Ahmet Akçaboy döneminde lepra savaşında tarama ve eğitim çalışmalarına hız verilmiştir.

1970 “Lepra Mecmuası” nın yayını başlatmıştır.

Prof. Akçaboy’un vefatından sonra , onun döneminde lepra savaş çalışmaları katılan Prof. Dr. Atif Taşpınar , görevi devralmıştır.

Prof.Dr.Atif Taşpınar, cüzam savaşında en önemli konulardan biri olduğuna inandığı halk eğitimi için cüzam ile ilgili toplantılar ve sergiler düzenlemiş, radyo-televizyon programları ve gazete ve dergilerde yazdığı yazılarla toplumun cüzam konusunda bilgilendirilmesi konusunda çalışmalar yapmıştır.

Dr. Atif Taşpınar 1976 yılından vefatına kadar Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Lepra Eğitim ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü, Lepra Mecmuası Başkanlığı, Ankara Cüzam Savaş Dispanseri Başhekimliği ve Cüzam Savaş ve Araştırma Derneği Başkanlığı görevlerini sürdürmüştür.

Bugün ülkemizde Elazığ ve İstanbul'da Sağlık Bakanlığına bağlı iki tane Lepra Hastanesi, Ankara'da Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde Lepra Eğitim ve Araştırma Merkezi hizmet vermektedir.

Ankara'da başlayan cüzam savaşının daha ileri gitmesinde ve lepranın Türkiye'den eradikasyonu çalışmalarında İstanbul Cüzam Hastanesi çalışanlarının katkıları da büyüktür. Uluslararası alanda Türkiye'de lepra savaşının duyurulmasında ve önemli uluslararası toplantıların düzenlenmesinde Prof. Dr. Saylan ve başta Dr. Mustafa Süttaş olmak üzere ekibi büyük başarılar sağlamıştır.

Elazığ Cüzam Hastanesi eski Başhekimleri Dr. Arif Edis , Dr. İlker Erden ve arkadaşları da özverili çalışmaları ile uzun yıllar Lepra savaşına katkıda bulunmuşlardır.

Tablo IV de Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Lepra Eğitim ve Araştırma Ünitesi Arşivi verilerine göre 1976-2000 yılları arasında Türkiye' de lepra hastalarının yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımı verilmektedir.

Tablo IV: Türkiye'de Lepra hastalarının yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımı (1976-2000, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Lepra Eğitim ve Araştırma Ünitesi Arşivi)H									
YILLAR	0-5 YAŞ	6-10 YAŞ	11-20 YAŞ	21-40 YAŞ	41-60 YAŞ	60 YAŞ ÜSTÜ	KADIN	ERKEK	TOPLAM
1976	0	6	135	1.232	1.365	408	1.038	2.108	3.136
1977	0	3	121	1.196	1.389	437	1.041	2.105	3.146
1978	0	3	102	1.130	1.426	469	1.042	2.088	3.130
1979	0	1	89	1.078	1.464	501	1.046	2.087	3.133
1980	0	0	82	1.120	1.614	679	1.146	2.249	3.395
1981	0	0	61	1.057	1.658	624	1.151	2.249	3.400
1982	1	0	41	952	1.722	678	1.146	2.248	3.394
1983	0	1	34	836	1.741	700	1.093	2.219	3.312
1984	0	2	40	848	1.816	712	1.164	2.254	3.418
1985	0	2	27	818	1.810	681	1.134	2.204	3.338
1986	0	4	27	731	1.738	632	1.067	2.065	3.132
1987	0	4	21	675	1.751	687	1.070	2.068	3.138
1988	0	1	20	608	1.695	732	1.049	2.007	3.056
1989	0	1	17	553	1.688	783	1.042	2.000	3.042
1990	0	1	23	513	1.637	837	1.029	1.982	3.011
1991	0	0	27	457	1.606	909	1.020	1.979	2.999
1992	0	0	27	392	1.543	982	1.007	1.969	2.976
1993	0	1	25	353	1.489	1.067	1.004	1.970	2.974
1994	0	0	21	333	1.403	1.198	1.007	1.968	2.975
1995	0	0	20	333	1.324	1.291	1.005	1.963	2.968
1996	0	0	20	333	1.324	1.292	1.005	1.964	2.969
1997	0	0	20	333	1.324	1.292	1.005	1.964	2.969
1998	1	0	21	334	1.323	1.292	1.005	1.966	2.971
1999	1	1	25	340	1.322	1.291	1.011	1.969	2.980
2000	0	2	26	344	1.322	1.290	1.012	1.972	2.984

Tablo V'de 2005 yılı itibariyle ülkemizdeki hasta sayısı gösterilmektedir.

Tablo V: Ülkemizde lepra hastalarının yaş ve cinsiyete göre dağılımı (İstanbul Cüzam Hastanesi-Elazığ Cüzam Hastanesi ve Ankara Lepra Eğitim ve Araştırma Merkezi verileri 2005)			
CİNS	Çok Basilli	Az Basilli	TOPLAM
Kadın	831	89	920
Erkek	1539	130	1669
Toplam	2370	219	2589

Tablo VI'de ülkemizde yeni tanı alan hastaların sayısını değerlendirmek üzere Ankara İstanbul ve Elazığ Cüzam hastanelerinin 1990-2006 yılları arasındaki verileri gösterilmektedir.

Tablo VI: Türkiyede 1990-2006 yılları arasında yeni tanı konulan olguların yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımı									
Yıllar	0-5	6-10	11-20	21-40	41-60	61 Y +	K	E	TOPLAM
1990	0	2	8	13	10	5	15	23	38
1991	0	0	6	6	7	4	9	14	23
1992	0	0	5	3	6	0	2	12	14
1993	0	0	7	5	5	0	4	13	17
1994	0	0	5	5	7	5	8	14	22
1995	0	0	2	1	11	1	5	10	15
1996	0	2	4	4	6	5	11	10	21
1997	0	0	1	3	5	3	7	5	12
1998	0	2	5	7	7	0	9	12	21
1999	0	0	1	5	6	2	9	5	14
2000	0	1	2	6	4	2	5	10	15
2001	0	0	4	6	2	4	7	9	16
2002	0	0	2	3	1	1	1	6	7
2003	0	0	1	2	2	2	2	5	7
2004	0	0	1	1	3	2	4	3	7
2005	0	1	0	0	0	2	0	3	3
2006	0	0	0	1	2	1	1	3	4
Toplam	0	8	54	71	84	39	99	157	256

Türkiye’de lepra savaşı 1964 yılında başlatılan taramalarla gerçek hasta sayısının tespiti ile başlamıştır.

O yıllardan itibaren yürütülen tarama ve doğrulama çalışmaları ve düzenli olarak tutulan istatistik kayıtları ile ülkemizde hastaların tespiti, hastalara ulaşılması ve tedavileri, rehabilitasyonları, hasta-kontakt kontrolleri ile hasta sayısı bugün ülkemizde belirgin bir azalma göstermiştir.

Lepra savaşında , özveriyle yapılan bu çalışmalar sonucunda çok önemli mesafeler katedilmiş ve bugün lepra ülkemizde sayıca azalarak önemli bir sağlık problemi olmaktan çıkarılmıştır. Ülkemizde lepra hastası sayısı giderek düşmektedir. Ancak az sayıda da olsa her yıl yeni tanı konulan olgular olmaktadır. Bu çağdışı hastalık yurdumuzdan tamamen yok edilene kadar lepra savaşı sürmelidir.

KAYNAKLAR:

1. Hastings : Clinical Leprosy.Edinburg:Churchill Livingstone 1985.
2. Rea HT, Modlin RL. Leprosy. in Dermatology in General Medicine 5Th edition . eds. Freedberg IM, Arthur EZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmitz LA, Katz SI,Fitzpatrick TB.Mc Graw-Hill 1999; 2306-2318.
3. Newell KW; An epidemiologist’s view of leprosy.Bull World Health Organ 1966; 34: 827.
4. Ethem Utku. Lepra tarihi. Merhaba Yaşamak.Cüzamla Savaş Derneği Yayını. 1998; 9-13.
5. Barutçu İ: Lepra. Lepra Mec 1973 ;4: 5-39
6. Onat F: Dünyada ve Türkiye’de Lepra’nın yayılışı. Lepra Mec 1971;2 :167-175.
7. Onat F: Türkiye’de Lepra Lep Mec1973; 4 : 111-115.
8. Taşpınar A; Lepra savaşında ana hatlar ve ilk beş yıllık plan.I. Lepra Mec 1970; 1: 40-45.
9. Taşpınar A: Lepra Savaşında birinci beş yıl II. Lepra Mec 1970 ;1:21-31.
10. Taşpınar A: Türkiye’de lepralı hastaların mahalli kayıtları ile enstitümüzdeki kayıtların karşılaştırılması sonucu elde edilen ilk bulgular. Lepra Mec 1978 ; 9 : 6-13.
11. Tat AL. Bugünkü lepra bilgisine göre Türkiye için Lepra. Lepra Mec 1976;7:7-29
12. Taşpınar A, Akçaboy A, Gürgey E: Lepralı olguların son 4 yılda yaş grupları ve cinse göre gösterdiği değişiklikler. Lepra Mec 1980;11: 307-317.
13. Taşpınar A, Erdem C: Lepralı olguların 1980-1983 yıllarında yaş grupları ve cinse göre gösterdiği değişiklikler.Lepra Mec 1984;15: 45-53.
14. Taşpınar A, Erdem C: 1984 yılı itibariyle Türkiye’de lepra hastalarının sayısal durumu. .Lepra Mec 1985;16: 117-122.
15. Taşpınar A: Türkiye’de Lepra hastalığının sayısal durumu. Lepra Mec 1987;18:133-140.
16. Taşpınar A, Kundakçı N; Lepra eradikasyonu yönünden son on dört yılın istatistik değerlendirilmesi. Lepra Mec 1990 ; 21: 201-210.
17. WHO Study Group: Chemoterapy of Leprosy for Control Programmes. in:WHO Technical Report Series,1982:18.
18. Jacobson RR. Treatment. In Hastings Rc. Ed. Leprosy. 1st ed. Newyork: Churhill Livingstone;1985:193.
19. Moschella SL: An update on the diagnosis and treatment of leprosy J Am Acad Dermatol 2004;51:417-426.
20. WHO-Technical Advisory Group, Latest Report, 2004.
21. WHO Weekly epidemiological record. 15 Augst 2008; 83 rd year, No 33, 2008, 83, 293-300, <http://www.who.int/wer>

ULCUS MOLLE

Server SERDAROĞLU

Genital ülserli hastalıklar toplumun temel bir sağlık sorununu oluştururlar. Bunların çoğu cinsel ilişki ile bulaşan hastalıklar sonucu gelişir. Ulcus molle'de genital bölgenin *Haemophilus ducreyi* ile oluşan ve cinsel ilişki ile bulaşan akut ülseratif bir hastalığıdır. 1850 yılına kadar hastalar hep sifiliz olarak kabul edildiği için tarihi çok eskilere dayanmamaktadır. Sifilizden ayırımı için Şankroid, ulcus molle –Yumuşak ülser- gibi isimlendirmeler yapılmıştır. 1889 yılında ise Ducrey etken organizmayı tanımlamıştır.

Hastalığın inkübasyon süresi oldukça kısadır. 3-7 ile 2-10 gün arasında değişmektedir. Etken gram negatif, fakültatif anaerop kokobasil olan *Haemophilus ducreyi*'dir. Yaymalarda balık sürüsü şeklinde görülür ve zincir yapmaya eğilimli karakteristik bir görüntüsü vardır. Dış ortamda 2-4 saat canlı kalır. Afrika, Karayipler, Güneydoğu Asya özellikle Hindistan'da ve bazı gelişmekte olan ülkelerde endemiktir. Bu ülkelerde 1990'lı yıllardan beri hastalardaki genital ülserlerin %50'sinden fazlasında *Haemophilus ducreyi* izole edilmektedir. Bu nedenle son 20 yıldır ülkemizde bu hastalık görülmemiş olsa da heran görülme ihtimali vardır ve bu nedenle sendromik bir genital ülserli hasta ile karşılaşıldığında her zaman ayırıcı tanılarımız içerisinde yer almalıdır.

Ülkemiz genel olarak bakıldığında hastalığın seyrek görüldüğü Amerika ve bazı kuzey ve batı Avrupa ülkeleri gibi ülkelerden sonra düşük sıklıkta görüldüğü ülkeler kategorisinde yer almaktadır. Özellikle sahra altı Afrika ve Hindistan ve doğu Asya ülkeleri ise hastalığın yüksek sıklıkta görüldüğü yerlerdir.

Ulcus mollenin sık görüldüğü ülkeler aynı zamanda HIV bulaşımının da sık görüldüğü yerlerdir. HIV bulaşıcılığı için yapılan en önemli savaş üç hastalık için söz konusudur. Ulcus molle, herpes genitalis ve trikomoniasisdir. Afrika'da yapılan çalışmalarda HIV'in heteroseksüel ilişkilerde yayılmasında şankroid ülserinin önemli

bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. 18-45 yaş grubu infeksiyona en açık gruptur. Erkek/Kadın: 10-27/1'dir. Şankroidin infekte kişiden infekte olmayan kişiye tek bir cinsel ilişkide bulaşma oranı %35'dir. Bu oran HPV'nin bulaşma oranı ile aynıdır. Ülkemizde de 2 kez Ulcus molle epidemisi bildirilmiştir. Birincisi 1976 yılında diğeri ise 1983 yılında bildirilmiştir. Ülkemizde 1984 yılından beri olgu bildirim olmamıştır. Ulcus mollede başlangıç lezyonu eritemli bir papüldür. Daha sonra püstül formuna geçiş olur. Bunu dermal kan damarlarının oklüzyonu sonucu gelişen ülser oluşumu takip eder. Oluşan ülser yumuşak ve ağrılıdır. Tipik olarak ülser kenarları yüksek ve belirgindir. Ülserin sınırları sıklıkla girintili çıkıntılı ve içe doğru kıvrıktır. Dar zonlu bir eritem (halo) ile çevrilidir. Sifilizin primer lezyonundan farklı olarak şankroid lezyonları indüre olmaz. Ülser sıklıkla nekrotik sarımsı gri bir eksüda ile örtülüdür. Ülser gergin ve dokunma ile kanamaya meğillidir. Lezyon sayısı birçok olguda multipl olup, lezyon sayısındaki artış otoinokülasyona bağlıdır. Öpüşen ülserler orijinal ülserlere benzerler otoinokülasyon ile oluşurlar. Çok çeşitli klinik varyantları mevcuttur. Küçük, dev, foliküler, geçici, serpiginoz, mikst, fadejenik şankroid ve şankroidal ülser gibi.

%50'den fazla hastada primer lezyondan ortalama birkaç gün ile 2 hafta içinde ağrılı inguinal adenit (bubo) oluşur. Çoğu hastada bubo tek taraflıdır ve üstünü örten deride eritem olması tipiktir. Gelişen bu lenfadenopatilerin yaklaşık olarak yarısında süpürasyon gelişir. İnfeksiyon devam ederse deriye açılarak sinüsler oluştururlar. İçerisinden çıkan irin kalın ve kremsidir. Nadiren sistemik semptomlarda eşlik edebilir. Ülserler genital bölgenin her alanında görülebilse de en çok dış genitallere yerleşir. Erkeklerde en sık sünnet derisinin iç yüzü, frenulum, koronal sulkus; kadınlarda ise labiumlar, üretral orifis ve arka komissürde yerleşir. Ekstragenital tutulumda kalça, anüs, karın, eller, göğüsler, ağız ve bacaklar etkilenebilir.

Cinsel ilişki hikayesi, genital ülser gelişimi için gereken inkübasyon süresi, tek taraflı, uniloküler fluktuan bubonlar, beraberinde sinüs formasyonu olması veya olmaması şankroid tanısında kullanılan klasik belirteçlerdir. Serum fizyolojik ile temizlenmiş ülserin kenarının altından kazınan yada bubodan aspire edilerek hazırlanan direkt yaymalarda metilen mavisi veya Giemsa boyası ile boyandığında birbirine paralel duran balık sürüsü görünümündeki H. Ducreyi saptanabilir. H. Ducreyi tanısında kültür standarttır. İzolasyon için gerekli olan sıvı/kanlı besiyerleri artık yerini vankomisin içeren özgün katı ortamlar ile yer değiştirmiştir. Kültürde etken gösterme oranı %70-80 kadardır. Prensipte uygun vasatlarda 34°C'de ve mikroaerofil atmosferde 48 saat veya daha uzun süre tutulduğunda ortalama 2 mm'lik ölçülerde koloniler ortaya çıkıyor ise H. Ducreyi'nin kültürel kanıtlanmasından söz edilir. Şankroid için serolojik testler bulunmasına yönelik birçok girişimde bulunulmuştur. H. Ducreyi'e karşı dolaşan antikor saptanmasındaki sınırlı duyarlılıktan dolayı, şankroidin rutin tanısında serolojik testlerin sınırlı bir kullanım alanı vardır fakat epidemiyolojik

çalışmalarda geçmiş infeksiyonları belirlemede kullanışlı olabilir. PCR şankroid tanısında kültüre göre daha duyarlı bir tanı yöntemidir. Duyarlılığı %98.4, özgünlüğü %99.6'dır. Şuan kullanılmayan eski bir intradermal testten tarihi değeri nedeniyle bahsedilmelidir. Ito- Reenstierna testi cansız hale getirilmiş H. Ducreyi'nin intradermal injeksiyonunu (Dmelcos aşısı) takiben 3-7 gün içerisinde papül gelişimi ile karakterizedir. En yeni olarak ise H. Ducreyi için çok duyarlı ve özgül bir yöntem olarak radyoaktif işaretli DNA probu geliştirilmektedir.

Histolojisinde üç vertikal zonda (yüzeysel nekrotik zon, yeni kan damar oluşumunun olduğu zon ve yoğun lenfosit ve plazma hücresinden oluşan derin zon) karakteristik histolojik özellikler tanımlanmıştır. Tanı yöntemi olarak doku biyopsisi önerilmemektedir fakat histolojik tanımlama iyileşmeyen ve atipik ülserlerde kullanışlıdır.

Ayırıcı tanıda genital ülserasyona yol açabilecek bütün ajanlar göz önüne alınmalı ve sifiliz bütün olgularda mutlaka ekarte edilmelidir. İki hastalık eş zamanlı birlikte de olabilir ve ulcus mikstum adını alır.

Tüm genital ülserli hastaların dolayısıyla ulcus molleli hastaların tedavisinde dikkat edilmesi gereken bazı noktalar vardır. Hastalar kendileri ve partnerleri tamamen tedavi olmadan korunmasız cinsel ilişkiye girmemelidir. Hastalar hastalıkları ve tedavi süreçleri hakkında bilgilendirilmelidir. H. Ducreyi taşıyıcılığı ve HIV bulaş riski açısından tedavi titiz takip edilmelidir. Eğer tedaviye başladıktan sonraki ilk bir haftada hiç iyileşme görülmez ise diğer mikroorganizmalarla koinfeksiyon, beraberinde HIV infeksiyonu, yanlış tanı, tedaviye uyumsuzluk veya H. Ducreyi'ye direnç düşünülmelidir. İnfeksiyon bağışıklık bırakmaz. Reinfeksiyon görülebilir.

Sülfonamidler veya tetrasiklinler uzun süre mono terapi olarak tercih edilmiştir fakat günümüzde direçli plazmidlerin yayılması nedeniyle tamamen kullanımdan kalkmışlardır. Hastalık kontrol ve önleme merkezinin 2006 yılına ait tedavi önerileri arasında;

- Azitromisin 1 gr oral tek doz
- Seftriakson 250 mg IM tek doz
- Siprofloksasin 500 mg oral 2x1 3 gün
- Eritromisin 500mg oral 3x1 7 gün yer almaktadır.

Azitromisin ve seftriaksonun tek doz olarak kullanımı tedavide avantajlarıdır. Dünya çapında eritromisin ve siprofloksasine orta düzeyde direnç bildirilmiştir. Hastalar sıklıkla tedaviden 3 gün sonra semptomatik, 7 gün sonra ise tam olarak iyileşirler. Ülserin büyüklüğüne göre tam iyileşme için daha uzun zaman gerekebilir. Fluktuant lenfadenopatinin iyileşmesi ülserlere göre daha yavaştır ve insizyon ve drenaj gerekebilir. HIV (+) şankroidli hastalarda tedavi daha yakından takip edilmelidir. Daha yavaş iyileşme görülmektedir. Hastalık kontrol ve önleme merkezi HIV(+)

şankroidlilerde seftriakson ve azitromisin tedavisini önermektedir. Azitromisinin gebe ve laktasyondaki kadınlardaki güvenli kullanımı bildirilmemiştir. Siprofloksasin gebe ve laktasyondaki kadınlar ve 18 yaş altı çocuklar için kontraendikedir. Hamile veya laktasyondaki kadınlar eritromisin veya seftriakson rejimini kullanabilir.

Hastalar tedavi başlangıcından 3-7 gün sonra tekrar muayene edilmelidir. Bu tedavi gelişimini gözlemeyi sağlar. Eşlerde mutlaka muayene ve tedavi edilmelidir. Doğru tedavi rejiminden sonra hastaların %5'inde tekrar ülser gelişir. Orijinal rejim ile tekrar tedavi edilmeleri önerilir. Sıklıkla relapsın nedeni tedavi edilmemiş olan cinsel partnerden reinfeksiyondur.¹⁻⁶

KAYNAKLAR

- 1- Kaliaperumal K. Recent advances in management of genital ulcer disease and anogenital warts. *Dermatol Ther* 2008;21:196-204
- 2- Sehgal VN, Srivastava G. Chancroid: contemporary appraisal. *Int J Dermatol* 2003;42:182-190
- 3- Serdaroğlu S, Tüzün Y. Cinsel ilişki ile bulaşan hastalıklar. *Dermatoloji'de*. Ed. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3. Baskı. İstanbul. Nobel tıp Kitapevi 2008;497-499.
- 4- Lautenschlager S. Chancroid. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine'de* Ed. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ. New York Mc Graw Hill 2008;1983-1987.
- 5- Sary A. Sexually Transmitted Diseases. *Dermatology'de*. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. London. Mosby.2003;1271-1294.
- 6- Kohl PK, Abeck D. Chancroid. *Braun-Falco's Dermatology'de*. Eds. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. 3. Ed. Heidelberg, Springer Medizin Verlag, 2009;277-279.

Kapanış Konuşması

Değerli Konuklar,

8. Prof. Dr. Faruk Nemlioğlu Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumunun bilimsel kısmını tamamlamış bulunuyoruz. Kurslar bittikten sonra saat 20:00'de Büyük Kervansaray Otelinde gala yemeğimiz var. Yarın da hep birlikte Mardin-Midyat gezisi ile simpozyumumuzu tamamlamış olacağız.

Simpozyumumuza 338 dermatolog kaydı yapılmıştır. Son oturuma kadar ilginin yoğun bir şekilde devam etmesi, bizlere kıvanç vermektedir.

Yoğun bir iş temposu ve yoğun bir kongre takviminin ardından gerek anlatarak, gerek yöneterek, gerekse katılarak simpozyumumuzu değerli kılan tüm dostlarımıza anabilim dallarımız ve Dermatoloji Akademisi Derneğimiz adına teşekkürü bir borç biliriz.

Başta Abbott, Bilim ve Assos Pharma olmak üzere Abdi İbrahim, Novartis İmmünoloji, UCB pharma ve tüm diğer ilaç şirketlerine desteklerinden dolayı teşekkür ederiz. Simpozyumumuzun gerçekleşmesinde büyük yardımları olan Sayın Levent Çubukçu ve Sayın Zeynep Özfırıncı başta olmak üzere tüm Halat Organizasyon görevlilerine; başta Sayın Prof. Dr. Server Serdaroğlu olmak üzere, Sayın Prof. Dr. Mehmet Harman, Sayın Prof. Dr. Sedat Akdeniz ve tüm diğer simpozyum düzenleme kurulu üyelerine teşekkür ederim.

8. Prof. Dr. Faruk Nemlioğlu Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumu ilk defa bu yıl Dermatoloji Akademisi Derneği ve Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalının katkılarıyla İstanbul dışında gerçekleşmiştir. Bundan sonra da simpozyumumuzu, sizlerin isteği de bu yönde olduğu için, İstanbul dışında sürdürmeyi planladık.

Derneğimizin de katılımıyla 1-4 Ekim 2009 tarihleri arasında Kıbrıs Girne'de yapılacak olan "Cinsel İlişkiyle Bulaşan Hastalıklar Simpozyumu"nda buluşmayı diliyoruz. Katılımlarınız için tekrar teşekkür eder, saygılarımı sunar, her şeyin gönlünüzce olmasını dilerim.

Prof. Dr. Yalçın Tüzün

*8. Prof. Dr. Faruk Nemlioğlu Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumu Başkanı,
İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı ve
Dermatoloji Akademisi Derneği Başkanı*

İNDEKS

- A**
- A vitamini 145, 222, 226
- abse 237, 259, 261
- acremonium spp 37, 203, 38
- ACTH 182
- adalimumab 198, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 271, 273
- adapalen 220
- adeno karsinom 277
- adezyon molekülleri 258
- adrenal androjen 241, 242
- adrenal androjen üretimi 242
- adrenal bez 240, 241
- adrenal hiperandrojenizm 241
- adrenal hiperplazi 240
- adrenal supresyon 241
- adrenal tümör 240
- adrenalin 69, 73, 165
- adrenerjik ürtiker 154, 155, 165
- aftöz stomatit 193
- AGEP 98
- agresif epidermotropik CD8+ T hücreli lenfoma 214, 217
- AIDS 262
- akar 82, 121
- akciğer tüberkülozu 289
- akne 157, 161, 166, 167, 199, 242, 243
- akne fulminans 222, 223, 241
- akne konglobata 223
- akne vulgaris 219, 221, 223, 240, 242
- akne vulgaris kombine tedavisi 221
- akne vulgaris sistemik tedavisi 219
- akne vulgaris tedavisi 219, 222, 241
- akne vulgaris topikal tedavisi 219, 220
- akneiform döküntü 252
- anksiyete 222
- akriyat 90
- akrodermatitis continua 53, 245, 246, 248
- akrofasyal vitiligo 210
- aktinik hasar 251
- aktinik keratoz 262
- Akuajenik ürtiker 69, 71, 154, 155
- akut faz reaksiyonu 258
- akut postinfeksiyöz ensefalit 226
- akut T hücreli lenfoma/leukemia 214
- akut tubuler nekroz 232
- akut Ürtiker 68, 69, 84, 152, 154, 158, 159, 160
- akut viral hepatit 228
- alefasept 54, 255, 269
- aleksitimi 165, 183
- Alexander Fleming 294
- α -hidroksi asit 237
- 5- α redüktaz 240
- alfa-MSH 182
- alkolik siroz 298
- allerjen spesifik IgE 80, 82
- allerji 153, 160, 163
- allerjik deri reaksiyonları 221
- allerjik kontakt dermatit 63, 64, 67, 86, 88, 89, 90, 92, 93, 245
- allerjik kutanöz reaksiyonlar 232
- allerjik rinit 82
- allilcil 198
- allilamin 40
- allogenik hemopoetik kök hücre nakli 217
- allopurinol 34, 252
- all-trans retinoik asit 247
- alopeci a deux 183
- alopesi 222
- alopesi areata 43, 47, 59, 155, 181, 182, 183, 184, 262
- alprazolam 169, 194
- alternaria spp 207
- altın tuzları 191
- amastigot 21, 27, 29
- amfoterisin-B 99
- aminoglikozid 252
- 5-aminolevulinik asit 247
- amitriptilin 171
- amleksanoks 196
- amlodipine 253
- amorolfin 205
- amphotericin B 34
- ampisilin 97, 227
- ANA 262, 270
- anafilaktik reaksiyon 33
- anafilaktik şok 278
- anafilaksi 69, 71, 97, 278
- anaplastik B hücreli lenfoma 215
- Andira araroba 50
- androjenetik alopeci 240, 242, 243

androjen 240, 242, 243
 androjen resör blokajı 241
 androjen reseptör blokleri 240, 242
 androjen sentezi 241
 androjen üretimini baskılayan ilaçlar 240, 242
 androjenik hormon 240
 anemi 222, 226
 anjiödem 68, 69, 71, 97, 152, 155, 160, 164, 166, 180
 anjiödem benzeri deri reaksiyonu 262
 ankilozan spondilit 259, 268, 274, 275
 anksiyete 159, 161, 162, 163, 167, 169, 170, 173, 184, 222
 anogenital kanser 236
 anogenital verrü 105
 anonişi 57, 58
 antep çıbanı 17
 anti-B19 227
 antibiyotik direnci 220, 221
 anti-CD4 MoAb-Humax 217
 antidepresan 223
 antidepresan tedavisi 150, 167, 169, 170, 171
 anti-DNA antikorları 280
 anti-ds DNA 262, 270
 antifungal 252
 anti H1 etki 171
 antihipertansif 253
 antihistamin 70
 antihistaminik tedavi 167, 168, 171, 172
 anti IGE 69, 84
 anti-inflksimab antikorları 278
 antijen sunan hücre 251
 antikimerik antikör 274.275
 antikönvülzan 252
 antikonvülzan hipersensitivite sendromu 98
 antilaysmanyal tedavi 32
 antilökotrien 70
 antimitotik tedavi 235
 anti-nükleer antikör 262, 280
 antipretik 301
 anti-TNF 248, 281
 anti-TNF a 262
 anti TNF alfa monoklonal antikör 273
 antralin 50, 246, 255
 antropotik kutanöz leishmaniasis 23
 aplastik anemi 262
 aplastik kriz 226, 227

apoptozis 258, 268
 arı sokması 69
 arpa-bıra mayası 252
 arsfenamin 294
 artralji 222, 226, 227, 228, 270
 artrit 226, 227, 231
 5-ASA 196
 aseptik menenjit 230, 233
 asetilsalisilik asit 191, 231
 ashy dermatoz 142
 asiklovir 198, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233
 asiklovir rezistansı 231, 232
 asitretin 53, 247, 253, 255
 askorbik asit 145
 aspergillozis 261
 aspergillus 38, 270
 aspergillus spp 207
 aspergillus terreus 203
 aspirin 196
 astım 82, 84, 157
 aşı 123, 130, 132
 ataksi 221
 atopiform dermatit 78, 79
 atopik deri diyatezi 87
 atopik dermatit 76, 77, 79, 92, 59, 63, 87, 157
 161, 166, 167, 173, 237, 251
 atopik ekzema 211.78
 atrofi 246
 Aureomisin 195
 Auspitz fenomeni 45
 avidite 267
 azatioprin 28, 54, 197, 199, 211, 212, 279
 azelastin 196
 azitromisin 221, 300, 315, 316
 azol 252

B

B hücre 270
 B1 194
 B12 194
 B2 194
 B6 194
 Back depresyon ve umutsuzluk ölçeği 183
 bakteriyostatik 268

bakteriyel endokardit 45
 balneoterapi 255
 Baran 46
 basamaklı psikiyatrik yaklaşım 184
 Basıncı ürtikeri 69
 basit aft 190
 bazal hücreli karsinom 251, 270, 277
 bazofil aktivasyon testi 98
 BCG aşısı 279
 BCNU 215
 Beau çizgileri 38,45,46,64
 bebek bezi dermatiti 106
 Behçet hastalığı 193
 benign serebellar ataksi 231
 benzamidler 217
 benzatin penisilin 69,199,300
 benzidamin hidroklorid 195
 benzodiazepin 169.171
 benzoil peroksit 220, 221, 224
 benzokain 195
 Berber dükkânı taunu 292
 Berloque dermatiti 106
 beta gluklan 196
 beta HCG 278
 beta karoten 70
 betadin 195
 β-hidroksi asit 237
 beta-endorfin 182
 betametazon 52
 Betametazon 17-benzoat 195
 Betametazon 17-valerat 195
 Betametazon dipropionat 195
 bexarotene 216
 beyaz ölüm 286
 Beyaz Süperfisyel Onikomikoz 38
 beyaz veba 286
 beyaz yüzeysel onikomikoz 203
 beyin-kıl folikülü aksı 181
 bilirubin 252
 biyofeedback tedavisi 170.173
 Biyolojik ajanlar 248, 253, 254, 255, 258, 260, 261, 273
 biyosid 90
 bizmut tedavileri 294
 Blaschko çizgileri 210
 blefarit 222

bleomisin 235
 Bone kriterleri 179
 botilinum toksin 196
 bowenoid papüloz 234
 bradikinin 153
 breslow kalınlığı 122.124
 bronkospazm 71, 236
 bubo 314
 BUN 252
 busserelin 241
 buspiron 169
 bül 235
 büllöz hastalıklar 60
 büllöz liken planus 58
 büyük B hücreli diffüz lenfoma 215, 218

C

C vitamini 194
 C.albicans 38
 C.krusei 38
 C.parapsilosis 38
 C.tropicalis 38
 campath-1h 216
 Captia sifiliz Ig M 298
 CD11 268
 CD3+ T hücresi 258
 cerrahi tedavi 122,123,126,132,136
 cerrahi tırnak avülziyonu 39
 cetirizine 71
 challenge 70.71
 challenge test 82
 Chalmoogra yağı 305
 chlorambucil 216
 Christian hastalığı 292
 cinsel istismar 119,120,164
 cisapride 207
 CMV 227, 228
 CMV retinitisi 228
 CO2 laser 235
 coccidioidomycosis 270
 CPG 7909 218
 CPG oligodeoxynucleotide 217
 C-reaktif protein 258
 Cristopher Columbus 291
 Crohn hastalığı 248, 259, 274, 275, 280

cryptococcosis 270
cüzam 308.309

Ç

Çin ülseri 292
çinko sülfat 194
çocuk hakları sözleşmesi 120.121
çocuk ihmal ve istismarı 120,158,164
çocuk istismarı 101, 103, 106, 113, 116
çocukluk çağı psoriasis 270
çözünür TNF-a 258

D

dakarbazin (DTIC) 120,127,133
danazol 71
Danimarka allerji araştırma merkezi kriterleri 78
dapson 34,70,197,199
dapson monoterapisi 305
dar band UVB 52, 247
Darier hastalığı 47
DC-MelVac 132
De Morbis Artificum Diatriba 86
debakterol 199
deksametazon 195,211, 241
deksantanol 196
demir 194
demiyeinizasyon hastalıkları 259, 262
dendritik hücre 268
depigmentasyon 233
depresyon 149,150,153,154,156,157,161,162,163,
167,168,169,170,172,173,184,189,222,223, 269
depsi-peptide 217
deri 227, 258
deri atrofi 222
deri frajilitesi 222
deri kanseri 252, 258
deri kuruluğu 222
deri layşmanyasisi 32
deri lenfoma 213
deri tüberkülozu 285.289
dermabrazyon 140
dermal hücre 268
dermal melanozis 103
dermatitis repens 246
dermatofit 36, 37

dermatofit infeksiyonu 246
dermatofitoma 205
dermatoloji yaşam kalite indeksi 184.278
dermis 258
dermografik ürtiker 69, 70
dermografizm 153,165,171
desensitizasyon 300
desipramin 170
deskuamasyon 226
desloratidin 70
dexpanthenol 222
dezagestrel 241
DHEA-S 153.154
diamino difenil sülfon 145
diazepam 194
Diepigen tanı kriterleri 78
difenhidramin 171
difensipron 235
diffüz kutanöz layşmanyazis 27.29
1,25 dihidroksi vitamin D3 49
dihidrotestosteron 241
diklofenak 196, 252
diltiazem 252
direkt floresan antikor boyaması 300
diskeratozis konjenita 60
diskolarasyon 44
displastik nevüs 136
dispne 71
dissemine hisoplazmozis 261
distal onikolizis 43
distal subungal onikomikoz 37
distal-lateral subungal onikomikoz 203
diş eti hipertrofisi 252
düretik 242
diyabet 70, 251, 253
diyabetik ülser 204
diyare 221, 226, 232
dizhidrotik dermatit 63
dizüri 229
Dmelcos aşısı 315
dofetilide 207
doksepin 170,171,172
doksisisiklin 69, 195, 221, 252
dopamin 165
dorsal kök gangliyonu 228
doxil 216

D-penisilamin 191
 DRESS 98
 drospirenon 241
 DSM-IV-TR 181
 Ducrey 313
 durumluk-sürekli kaygı envanteri 183
 dutasterid 243
 düstür-ıu vesim 292

E

E vitamini 222
 EBV 227, 228
 efalizumab 261, 269
 efektör B hücresi 262
 efektör T hücresi 262
 Ehlers-Danlos sendromu 103, 106
 eikosanoidler 81
 ekonazol 204
 ekovirüs 227
 eksfoliyatif deri reaksiyonları 221
 eksimer lazer 53
 ekstrakorporeal fotoferezis 216
 ekstranodal NK/T hücreli lenfoma 214, 217
 ekstrinsik atopik dermatit 76, 77, 78
 ektopik dermatit 64
 ekzantem 227, 228
 ekzantem subitum 225, 226
 ekzema 16, 45, 157, 236, 262
 ekzema tırnağı 63
 ekzematöz İlaç Reaksiyonları 97
 el-ayak-ağız hastalığı 193, 225, 227, 228
 elektron beam tedavisi 129
 elektron çekirdek tedavisi 53
 emolyen 255
 endotelial hücre lökosit adhezyon molekülü-1 258
 ensefalit 226, 231
 ensefalopati 226
 enterovirüs 225, 227, 228
 eozinofil kaynaklı proteinler 81
 epidermodisplazya verrüsiformis 233
 epidermolizis bülloza 60
 epidermophyton floccosum 37, 203
 epiglottit 270
 epoksi resin sistemler 90
 eponişyum 42

Epstein-Barr virüs 97, 225, 227
 ergosterol 205
 ergot alkaloidleri 207
 eritem 220, 226, 228, 235, 236, 237, 261
 eritema cinitensis perstans 142
 eritema diskromikum perstans 142
 eritema infeksiyozum 225, 226
 eritema kronikum figuratum dermikum 142
 eritema multiforme 98.28
 eritrodermik psoriasis 254, 270, 274, 278
 eritromisin 220, 221, 222, 223, 252, 315, 316
 eritrosit sedimentasyon hızı 258, 263, 268
 erizipel 204
 erken sifiliz 296
 erlotinib 99
 eroziv liken planus 79
 erozyon 228
 erüpsiyon 225
 escherichia coli 223
 eski dünya kutanöz laşmanyazisi 28
 eski dünya laşmanyazisi 27
 estron 241
 etanercept 54, 70, 198, 259, 260, 261, 267, 268, 269, 270, 271, 273, 274
 etinil östradiol 241, 242
 etinodiol diasetat 241
 etoposide 216
 etretinat 53, 198, 247, 255
 eupatorium laevigatum 196
 ev tozu akarı 83, 273
 evre III (eritrodermi) MF'de tedavi şeması 216
 evre IV MF deri dışı tutulum tedavisi 216
 excimer laser 212, 247
 Ex-lax 106

F

fadejenik şankroid 314
 faktitiyal ürtiker 154
 famsiklovir 230, 232, 233
 farenjit 227
 fasiyal paralizi 233, 270
 febril konvülsiyon 226
 fenelzin 170
 fenilalanin 211
 fenindion 191

fenitoin 252
fenobarbital 191, 252
fenol 140
fırsatçı infeksiyon 259, 261
fibrat 252
filiform verruka 235
finasterid 242, 243
fitofotodermatit 103
fiziksel istismar 101.119
fiziksel ürtiker 68, 69
flagrin 76, 80
Flagrin null alleli 80
flaşing 71
flebotom 17,21,23
floresan treponemal antikor absorbsiyon 298
5-florourasil 49
flukonazol 34,40,206, 252
flukortolon 211
flu-like sendrom 252
Flumeetazon pivotat 195
fluoksetin 171
fluosinolon asetonid 48
flusinonid 195
flutamid 242, 243
fokal onikolizis 46
fokal vitiligo 210
folik asit 194
folikül merkez hücreli lenfoma 215, 218
forchheimer lekeleri 226
foskarnet 226, 228, 231
fotemustin 127
fotodermatit 106
fotodinamik tedavi 53, 235, 247
fotoferez 70
fotohemoliz 52
fotoirritan 220
fotokemoterapi 248, 251, 255, 259
foto-onikolizis 53
fotosensitivite 221, 222
fototerapi 70, 251, 255, 259
fototoksik reaksiyon 247
Fransız çiçeği 292
Fransız hastalığı 292
frengi 292.294
frenk zahmeti 292
Fritz Schaudinn 296

FSH 241
FTA testi 295
FTA-ABS testi 295.299
FTA-ABS-DS testi 295
5-FU 235
fumarik asit esterleri 255
fumarik esterler 54
furokumarin 88
fusarium 38,37,207
Fusarium oxysporum 203
füzyon proteinleri 273
 γ/δ T hücreli lenfoma 217

G

gama bıçak radyocerrahi 129
gamma globulin 198
gansiklovir 226, 227
gastrointestinal tüberküloz 289
gebelik 251, 253, 254, 268
gebelik testi 222, 252, 268
gece körlüğü 222
gecikmiş tip hipersensitivite 262
geç basınç ürtikeri 69, 70,154
gemcitabine 216
gen tedavisi 123
generalize nörodermatit 77
generalize püstüler psoriasis 255, 261
generalize püstülozis 262
genital herpes 105, 229, 230, 298
gentamisin 39
gestoden 241
gevşeme tedavisi 185
gıda allerjisi 82
Gianotti-Crosti sendromu 225, 228
giemsa 21.29
gingivostomatit 229
gingko-biloba ekstraları 211
gliserofulvin 205
glucantime 33.34
gluten hipersensitivitesi 246
gluteraldehid 235
GnRH agonistleri 241
gonan 241
gonore 105.295
graft versus host hastalığı 60

gram negatif folikülit 221, 223
 granülasyon dokusu 222
 granülo-matoz hepatit 227
 granülosit-makrofaj koloni stimülen faktör 34
 granz ısın tedavisi 247, 248
 Grenz ışınları 53
 greyfurt suyu 252, 253
 griseofulvin 36,39,145,206
 grup B streptokok 231
 guaiacum tedavisi 293
 guillain-barre sendromu 227
 gümüş mermi 293
 gümüş nitrat 222
 güzellik yarası 17

H

H.pylori 246
 H1 antihistamin 68
 Haemophilus ducreyi 313
 Halep çıbanı 17
 hallopeau hastalığı 245
 halo nevüs 211
 Hanifin Rajka tanı kriterleri 77, 78
 HCV 270
 Helikobakter pilori 72.191
 helium-neon lazer 212
 hemaglütinasyon testi 295
 hemofili 103, 106
 hemolitik anemi 33, 227
 hemoliz 226
 Henoch-Schönlein 103, 106
 hepatit 221, 226, 227, 231, 232, 268
 hepatit B 228, 252, 261, 262, 263
 hepatit C 252, 262, 263
 hepatosplenik T hücreli lenfoma 280
 herpangina 227
 herpes 193
 herpes genitalis 313
 herpes labialis 229
 herpes simpleks 212
 herpes virüs 228
 herpes zoster 233
 herpetiform aftöz stomatit 193
 herpetik gingivostomatit 193
 HHV-4 227, 228

HHV-6 226
 HHV-7 226
 hırpalanmış çocuk sendromu 101
 HIV 191, 230, 231, 252, 262, 263, 298
 HIV enfeksiyonları 193
 HIV/AIDS 288
 hidradenitis süpürativa 242, 243
 hidrokinon 212
 hidrokolloid 246
 hidrokortizon hemisüksinat 195
 hidroksamik asit 217
 hidroksipropilselüloz 195
 hidroksisizin 71
 hidroksiüre 54, 248,281
 hidroksizin 171
 hidrops fetalis 226
 hijyen hipotezi 77
 hiperandrojenemi 240
 hiperestezi 252
 hiperglisemi 261
 hiperostozis 222
 hiperpigmentasyon 235
 hipersensitivite 227
 hipersensitivite reaksiyonu 221
 hipertansiyon 251, 252, 253
 hipertrigliseridemi 261
 hipertrikoz 252
 hipertroidi 70
 hipnoz 170,172,173
 hipokondriyazis 163
 hipomani 165
 hiponisyum 42
 hipopigmentasyon 235, 246
 hipopigmente nevüs 211
 hipotroidi 70
 hirsutismus 240, 241, 242, 243
 histamin 153,157,158, 251
 histeri 163
 histon deasetilaz inhibitörleri 217
 histoplazma 270
 histoplazmozis 279
 HLA 245
 HLA Cw6 42
 homeostazis 268
 hormon tedavisi 224, 240, 241, 242
 HPV 228, 233, 234, 236, 314

HPV aşısı 236
 HSV 228, 229, 232
 HSV-1 229
 HSV-2 229
 human alfa-2-interferon 196
 human papilloma virüs 228, 233
 human parvovirüs B19 226
 Hutchinson triadı 295
 hücrel immünite 236
 hyalürinik asit 196

I
 IFN 216
 IFN- α 248
 IgG1 258, 267
 IL-12 reseptörü 268
 IL-2 127, 128, 143, 251
 IL-23 268
 IL-31 81
 IL-6 258
 INF- α 271
 INF- γ 268
 INH 262
 ISAAC tanı kriterleri 78
 ışık ürtikeri 154
 Ito-Reenstierna testi 315
 IYIG 70, 72, 73, 227, 233

I
 idiyopatik guttat hipomelanozis 211
 idiosinkrazik reaksiyon 222
 idiyopatik onikoliz 39, 47
 idiyopatik trombositik purpura 103, 106
 idiyopatik eruptiv maküller pigmentasyon 142
 idiyopatik guttat hipomelanozis 211
 ikinci kuşak antihistamin 70
 iktiyozis vulgaris 59
 il antimon tedavisi 33
 ilaç döküntüsü 221
 ilaç erüpsiyonu 262
 imidazol 247
 imikimod 237
 imipramin 171
 imiquimod 34, 215, 217
 immersiyon yanıkları 104

immunoterapi 127, 129, 131
 immünblot testler 299
 immünglobulin 262
 immünosit 258
 impetigo 106
 ince hastalık 286
 ince tırnak 43
 incelmış tırnak plağı 46
 indometazin 70
 indüksiyon tedavisi 251
 infantil akne 223
 infantil akropüstüloz 245
 infeksiyon 228, 251, 252, 253, 261, 262, 263, 268, 270, 271
 infeksiyöz ekzantem 225
 inflamasyon 220
 inflamatuvar akne 241
 infliksimab 54, 198, 258, 260, 261, 262, 267, 269, 271, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281
 infrared ısı tedavisi 34
 infüzyon sendromu 276
 inguinal lenfadenopati 229
 interfaz dermatiti 144
 interferon 125, 127, 128, 143, 191, 270
 interferon gama 279
 interferon testi 279
 interferon-alfa (IFN- α) 198, 199
 intersellüler adezyon molekülü-1 258
 intestinal pnömoni 227
 intrakranial vaskülit 231
 intralezyonel immünoterapi 236
 intralezyonel kandida antijeni 236
 intralezyonel tedavi 51
 intrasit metastaz 125, 126, 130
 intravasküler büyük B hücreli lenfoma 215
 intrinsik atopik dermatit 76, 77, 78
 invitro IgE-RAST 98
 invizibl pigmente liken planus 142
 irritan kontakt dermatit 63, 64, 86, 87, 88, 90, 92, 93, 245
 irritasyon 235
 irsogladine maleate 196
 isotretinoin 222, 223
 İspanyol hastalığı 292
 isradipine 253
 İtalyan hastalığı 292

ito nevüs 211
 itrakonazol 40,205,206247, 252
 izoniazid 145

J

Jarisch- Herxheimer reaksiyonu 301
 jeneralize püstüloz 207
 jeneralize vitiligo 210
 Job sendromu 78

K

kalsinörin 51, 211
 kalsipotrien 246
 kalsipotriol 49, 211, 246
 kalsitonin gen ilişkili peptid 182
 kalsitriol 54
 kalsiyum kanal blokleri 252
 kan-beyin bariyeri 221
 Kandida Granüloma 38
 Kandida Onikolizis 38
 Kandida Onikomikozu 38
 Kandida Paronisiya 38
 kandidal onikomikoz 203
 Kang ve Tian tanı kriterleri 78
 kantaridin 237
 Kanton döküntüsü 292
 kapilleroskopik yöntem 45
 kaptopril 191
 karanlık alan mikroskopisi 296,299,300
 karbamazepin 54, 252
 karbenoksolon sodyum 195
 karboksimetilselüloz 195
 karbondioksit lazer 140
 kardiyak aritmi 33
 kardiyovasküler hastalık 258
 karmustin 127.128
 karyovasküler sifiliz 295
 Kastilyalı hastalığı 292
 katran 251
 keilit 53
 kemik iliği supresyonu 221
 kemokin 76.273
 kemoterapi 127.128
 keratinosit 240, 251
 keratinosit greftleme 212

keratokonjonktivit 222
 ketakonazol 34,36,39,206, 252
 ketotifen 69.71
 khamomile ekstrakt solüsyon 195
 kıl folikülü 242
 kısa semptom envanteri 183
 kıymık batması kanaması 41
 Kıymıksı kanamalar 45.47
 kızamık 225, 226, 228
 kızamıkçık 225, 226
 kimyasal yanıklar 104
 kinin 173
 klaritromisin 252
 klasik antihistamin 69
 klebsiella 223
 klindamisin 220
 klometazol propiyonat 195
 klofazimin 145
 klomipramin 171
 klorazol siyah E 39
 klorheksidin 195
 klorokin 61.145
 kloromfenikol 39
 klorpromazin 171
 klortetrasiklin 195
 klotrimazol 204, 252
 klozapin 171
 koagülopati 231
 koebner fenomeni 210.212
 KOH 39
 Koksaki virüs A 227, 228
 Koksaki virüs B 227, 228
 koksidiyoidomikozis 279
 kolesterol 222, 252
 kolinerjik ürtiker 69,71,153,154,155,158,165,170
 kolit 227
 kolşisin 70,197,199, 247, 248
 komedon 219, 220, 224
 kompleman 258
 kondiloma akümünata 234
 konjenital adrenal hiperplazi 241
 konjenital ektodermal defekt 47
 konjenital malformasyon 222
 konjenital nevüs 136,137,140
 konjenital rubella sendromu 226
 konjenital sifiliz 291

konjestif kalp yetmezliği 259, 261, 263, 277, 279
 konjonktivit 225
 konjunktiva 236
 kontakt dermatit 39,66, 220
 kontakt ısı ürtikeri 69
 kontakt soğuk ürtikeri 69
 kontakt ürtiker 69
 kontrasepsiyon 263
 koplük lekeleri 226
 kortikosteroid 227, 241
 kortikosteroid tedavisi 166,167,172
 kortikosteroidler 48
 kortikotropin salgılayıcı hormon (KSH) 181
 koryoretinit 227
 koterizasyon 222, 235
 köbner fenomeni 228
 kriyoterapi 34,141, 235, 237
 krizarobin 50
 kroma 92
 kromat 90
 kromoglikat 196
 kronik ekzema 43.47
 kronik idiyopatik ürtiker 69, 70, 72, 73
 kronik kutanöz layşmanyazis 18.28
 kronik kümülatif irritan kontakt dermatit 88, 89
 kronik mukokutanöz kandidiyazis 38.203
 kronik perioniksiz 47
 kronik ürtiker 68,72,152,153,154,155,156,157,158,
 159,160,161,162,166,168,171,172,173
 kroton yağı 87
 kuru göz 222
 kuşta 304
 kutanöz layşmanyazis 27,17,19,21,22
 kutanöz Leishmaniasis Epidemiyolojisi 19
 kutanöz Leishmaniasis Kliniği 18
 kutanöz vaskülit 227
 kutikula 42
 küf 82

L
 L.aethiopica 28.29
 L.amazonenesi 28
 L.braziliens 28.29
 L.donovani 27
 L.guyanensis 28.29

L.infantum 28.29
 L.major 28.29
 L.mexicana 27.28
 L.panamensis 28.29
 L.peruviana 28
 L.tropica 27,28,34
 laktasyon 221, 251
 laktik asit 237
 LAP 228, 229, 235
 layşmanyazis kutis 27.34
 latent tüberküloz 288
 layşmanyazis 27.28
 Layşmanyazis Kutis Tedavisi 32
 lazer 140.145
 leishmania 18.21
 leishmania infantum 18
 leishmania major 18
 leishmania major 270
 leishmania tropica 18
 leishmaniasis 22
 Leishmaniasis Kutis Epidemiyolojisi 17
 lenf bezi tüberkülozu 289
 lenfadenit 231
 lenfadenopati 225, 226, 227, 228
 lenfoma 251, 252, 258, 262, 270
 lenfoproliferatif hastalık 227
 lenfosit transformasyon testi 98.211
 lentigo 262
 lepra 304,305,308,309,312
 lepramatöz lepra 29.304
 leprozöri 307
 leuprolid 241
 levacetylmethadon 207
 levamizol 197, 198, 199, 236
 levonorgestrel 241
 LH 241
 liarazol 247
 Licorice 196
 lidokain 195
 liken pigmentozus 142
 liken planus 39,47,59,67,143
 liken planus tırnağı 57
 liken sklerotrofik 105
 liken sklerotrofikus 211
 liken striatus 60
 likenoid reaksiyon 262

likid fenol 237
 likid nitrojen 34, 235
 Lillehammer kriterleri 78
 lipofilik 221
 listeriyozis 261, 270, 279
 littmans oxgall 39
 liyofilize 268
 lizis 267
 lokal irritasyon 220, 221
 lokal PUVA 247
 lokalize palmopantar püstüler psoriasis 245
 lomustin 127
 longitudinal çizgilenme 59
 longitudinal melanonişi 58
 longo vital herbal 198
 loratidin 70
 lorazepam 169
 los cenicientos 142
 lovastatin 207
 lökonişi 37,43,46,47,58
 lökopeni 222, 262
 lökosit 258
 lökositoklastik vaskülit 280
 lökotrien 153
 lösemi 103, 106,270
 Lues venenata 293
 lunula 42
 lunula eritemi 46
 lupus benzeri reaksiyon 261
 lupus benzeri sendrom 262, 276, 277, 280
 lutzomyia 27
 Lyme hastalığı 298

M

magnezyum 252
 Mahoney 294
 majör aft 191
 majör aftöz stomatit 192
 makrofaj 262
 makrokomedon 222
 makrolid 252
 makülopapüler döküntü 226, 227
 makülo-ürtikeryal ekzantem 226
 malaryal tedavi 293
 malign melanom tedavisi 122

malignite 252, 253, 261, 262, 270
 marginal zon lenfoma 215, 218
 maruziyet-direnç modeli 86
 mast hücreleri 251
 Mathias tanı kriterleri 90
 matriks 42
 measles virüs 225
 meglumine antimoniate 33.34
 melacine 131
 melanoma başlı lökoderma 211
 melanoniği 52
 melazma 211
 melfalan 125
 meme kanseri 277
 meme karsinomu 270
 menapoz 70
 menenjit 231
 meningoensefalit 227, 231
 meningoensefalopati 226
 meningokoksemi 227
 meningovasküler sifiliz 295
 menoraji 261
 mepivacaine 195
 6-merkaptopurin 280
 meslek Ekzemaları 86
 meslek-deri indeksi 91
 mesleki allerjik kontakt dermatit 92
 Mesleki deri hastalıkları 86
 metamizol 252
 metastatik melanom 124,125,126,128,130,131
 methemoglobinemi 237
 metilprednizolon 52
 metoklopramide 252
 metoksalen 246
 4-metoksifenol 212
 metotreksat 54,72,73,198,216,274,275,278,279,281
 metotreksat 72, 73,248, 251, 255, 259, 260, 262, 274, 278
 MHA-TP testi 295
 mianserin 171
 midazolam 207
 migrasyon 258
 mikobakteri 268
 mikofenolat mofetil 54,72, 255
 mikotik infeksiyonlar 36
 mikozis fungoides 211

mikroabrazyon 140
 milenyum tanı kriterleri 78, 79
 milier tüberküloz 289
 miltefosin 34
 mineralokortikoid 241
 minigreft 212
 minosiklin 195, 221
 minör aftöz stomatit 192
 miyalji 222
 miyokardit 227
 miyopati 252
 MMP-1 258
 MMP-3 258
 mokasen tip 204
 molluskum dermatiti 237
 molluskum kontagiozum 228, 236
 mometozon foroate 195
 mongol lekeleri 103, 106
 monoklonal anti-IgE 84
 monoklonal antikorlar 258, 267, 268, 273
 mononükleoz 227
 monosit 262, 268
 monoterapi 219
 montelukast 69, 70, 71
 Morbus brunogallicus 292
 Mualece-i Zahmet-i Frenk 294
 mukokutanöz layşmanyazis 27
 mukoza 226, 227
 mukoza kuruluşu 222
 mukozal layşmanyazis 29
 multipl fiks ilaç erupsiyonu 143
 multipl skleroz 157,28, 261, 262
 Munchausen by proxy sendromu 107
 Munchausen sendromu 107
 mutajenik 253
 mycobacterium bovis 286
 mycobacterium humanus 286

N

nafarelin 241
 nail psoriasis severity index 46
 NAPSİ 41,46,276
 NAPSİ skortlaması 47
 nefazodon 171
 nefrotik sendrom 251

nefrotoksisite 252, 255
 nekrotizan fasiit 231, 280
 neonatal genital HSV 229, 230
 neonatal varisella infeksiyonu 231
 neosalvarsan tedavisi 295
 Netherton sendromu 78
 nevus anemikus 211
 Ng-monometil-L-arginin 128
 nikardipine 252
 nikel 90, 92
 niklumik asit 191
 Nikolsky belirtisi 98, 99
 nikorandil 191
 nistatin 204
 nitrojen mustard 215, 217
 nitrozüre 127
 NK hücresi 262
 nodül 227
 nodüler akne 222
 nodülokistik akne vulgaris 222, 224
 nonantibiyotik antimikrobiyal 221
 nondermatofitik küfler 36
 non-steroidal anti-androjen 242
 non-steroidal antiinflamatuvar ilaç 252
 nontreponemal spiroket 300
 nontreponemal testler 297
 noradrenalin 165
 noretindron asetat 241
 norgestimat 241
 norgestrel 241
 nortriptilin 170.171
 nöral teori 210
 nöralji 229
 nörodermatit 172
 nöropati 226
 nöropeptit 157
 nörosifiliz 297,299,300
 nörotik bozukluklar 184
 nötrofil 262
 nötrolizan antikor 262
 nötropeni 231
 NSAİİ 227, 231
 nükleer androjen reseptörü 242

O

obezite 253
 oblimersen 133
 obsesif kompulsif hastalık 160.161
 oje 65
 okronozis 212
 oktreotide 252
 olanzapin 171
 onikoatrofi 60
 onikodistrofi 64,202, 235
 onikogrifoz 202
 onikokriptozis 202
 onikoliz 37,41,47,58,59,65,202,203
 onikomadesis 38.57
 onikomikoz 36,37,39,47,67,203
 onikoreksis 43,45,46,60
 ontak 216
 opipramol 170
 optik nörit 262
 oral antibiyotik 220, 221, 224
 oral isotretinoin 221, 223
 oral kandidiazis 195
 oral kıllı lökoplaki 227
 oral kontraseptif 198, 240, 241, 242, 252
 oral kortikosteroid 241
 oral PUVA 248
 oral retinoid 247, 248
 oral steroid 222, 223
 oral ülser 261
 orofarenks 225
 osteogenezis imperfekta 103
 osteomyelit 231
 otitis media 226
 otoantikör 262, 263, 270
 otogenik hemopoetik kök hücre nakli 217
 otoimmün teori 210
 otoimmün troidit 72
 otoimmün ürtiker 72
 otolog epidermal greft transplantasyonu 212
 otoreaktif ürtiker 72
 otositotoksik teori 210
 over 242
 over androjen üretimi 242
 over kisti 270
 over tümörleri 240
 ovülasyon 241, 242
 oxolin 196

Ö

östrojen 145, 241
 özofajit 227

P

P. Acnes direnci 221
 P. Acnes taşıyıcılığı 221
 p55 reseptörü 258
 p75 reseptörü 258, 267, 268
 pakionisi konjenita 39.47
 palmar verruka 235
 palmoplantar dermatoz 245
 palmoplantar mikozis fungoides 245
 palmoplantar psoriasis 245, 254, 262
 palmoplantar püstüler psoriasis 245, 261, 278
 palmoplantar püstülozis 245, 246, 247, 248
 panik bozukluk 165
 pankreatit 221
 pap-smear testi 236
 papül 224, 228, 236
 papüler purpurik "eldiven-çorap" sendromu 225, 228
 parainfeksiyöz ekzantem 225
 parainfluenza virüs 228
 paramomycine 34
 paranoya 163
 parasetamol 172
 parestezi 252
 Parish 47
 parvovirüs B-19 228
 PASI 150, 251, 254, 255,259, 260, 263, 268, 270, 276
 patch test 67
 patetes dekstroza agar 39
 Paul E. Hoffman 296
 pedofili 120
 peibaldizm 211
 pemfigus 59
 penicillin G 195, 198
 penisilin 97.295
 pentamidine 34
 pentavalent antimon bileşikleri 33
 pentavalent antimon tedavisi 34
 pentoksifilin 70,197,199
 pentostam 33
 perianal ülser 227

- periorbital ödem 227
 periton tüberkülozu 289
 periungual hipopigmentasyon 48
 periungual verruka 235
 periyodik asit-Sciff 204
 pertinax cismi 202
 pestisit 89
 peteşi 227
 peteşiyal döküntü 227
 PFAPA sendromu 193
 phlebotomus 27
 phlebotomus perfilewii 17
 phlebotomus papatasi 17
 phlebotomus sergenti 17
 phlebotomus tobbi 18
 phthisis 286
 piebaldizm 211
 pikür-paterji reaksiyonu 191
 pilokarpin 158
 pimekrolimus 51.211
 pimoziye 207
 piroksikam 191
 pitriyazis alba 211
 pitriyazis rubra pilaris 47
 pitriyazis versikolor 211
 pitting 47
 pitüiter bez 241
 plak psoriasis 254, 259, 262, 268, 270, 274, 275, 276, 277, 281
 plantar püstülozis 262
 Plasmodium vivax 293
 plazmablastik lenfoma 215
 plazmaferez 70, 72, 73
 plazmin 160
 plazmositoid dendritik hücre 271
 pleconaril 227
 plevra tüberkülozu 289
 pneumocystis carinii pnömonisi 261
 pnömoni 226, 227, 231, 270
 pnömosistozis 279
 podofilin 235, 237
 podofilotoksin 235
 poikilodermik anaplastik büyük hücreli lenfoma 217
 poikilodermik CD30+ küçük/orta çaplı pleomorfik T hücreli lenfoma 214
 poikilodermik CD30+ lenfoproliferatif 214
 poikilodermik periferik T hücreli lenfoma 214
 poksvirüs 236
 polen 82
 poliartiküler tip juvenil romatoid artrit 268
 polikistik over 240, 242
 Polonya hastalığı 292
 post travmatik depigmentasyon 211
 postinflamatuar depigmentasyon 211
 postlezyonel hiperpigmentasyon 237
 posttravmatik stres bozukluğu 164
 potasyum 252
 potasyum hidroksit 204
 potent androjen 240, 241, 242
 potent kortikosteroid 246
 Pott absesi 285
 PPD testi 252, 268, 270, 278
 prednison 241
 prednizolon 53, 197, 211, 216, 222, 223, 252
 prednizolon tebutat 52
 prematür epifiz kapanması 222
 prick test 78, 82
 primer B hücreli lenfoma 214, 215
 primer bilier siroz 59
 primer sifiliz 299
 primer T hücreli lenfoma 214
 probenesid 300
 probiyotik 83
 progesterin 241, 242
 prokain penisilin 300
 proksimal subungal onikomikoz 37.203
 proksimal tırnak katlantısı 42
 prolaktin 165
 promastigot 27.29
 proopiomelanokortin 182
 propionibacterium acnes 219, 220, 221
 propranolol 71.165
 prostaglandin 153, 251
 prostaglandin E2 (PGE2) 196
 proteazlar 81
 proteinüri 261
 proteus 223
 prozon fenomeni 297
 pruritus 77, 157, 162, 163, 165, 168, 170, 261
 pseudomonas 223
 psikastenisi 163

psikiatri 147,148,149,152
 psikiyatrik duygu bozukluğu 222, 223
 psikoeğitim 185
 psikofarmasötikler 185
 psikokutanöz hastalıklar 181
 psikosomatik hastalık 156,157,163,167,173
 psikoterapi 158,169,170,172,185
 psoralen 246, 247, 248
 psoriasiform erüpsiyon 262
 psoriasis 39,41,59,67,147,148,149,150,155,157,
 160,161,162,166,167,173,211, 245, 248, 251, 252,
 254, 255, 256, 258,259, 260, 261, 262, 263,267,
 268, 270, 271, 273, 276
 psoriasis punctata unguium 43
 psoriasiste tırnak bulguları 46
 psoriatik artrit 41,45, 245, 254, 259, 267, 268, 271,
 273,274,278
 psoriatik artropati 280
 psödo-clupping 38
 psödokatalaz 211
 pterygium 57,58,59,60,61
 pulse dye laser 235
 purin nükleozid fosforilaz inhibitörü (PNPI-
 Foradesine HCL) 217
 purpura 227
 purpura fulminans 106
 purpurik döküntü 227
 PUVA 52,53,71,216, 251, 252, 253, 274,281
 püstül 223, 224
 püstüler erüpsiyon 245, 246
 püstüler lokalize vaskülit 245
 püstüler psoriasis 53, 254, 271, 274,275,280

Q

Q-switch Alexandrite 212
 Q-switch ruby lazer 212
 Quantiferon testi 279
 quinidine 207

R

radasyon 248
 radyoterapi 126,129,130, 251
 ranitidin 252
 RAST test 82
 raynoud fenomeni 235

reagin screen testi 297
 rekombinan sitokin 273
 rekombinant DNA 236, 267
 reküren melanom 124
 reküren nevüs (psödomelanom) 139
 rekürren respiratuar papillomatoz 233
 rekürren aftöz stomatit (RAS) 190, 191, 192
 renal tubuler atrofi 252
 RE-PUVA 280
 residivan laşşmanyazis 28
 retinoid 145, 246, 247, 259, 281
 retinoid analogları 220, 221, 222
 retinoik asit 50, 247
 retinoik asit reseptörleri 220
 retinoik asitlerle idame tedavisi 221
 reye sendromu 231
 rezidiv kutanöz leishmaniasis 18
 rezidivan deri laşşmanyasisi 34
 rezidivan laşşmanyasisi 34
 rifampin 207
 rifampisin 34, 252
 rituximab 218
 romatoid artrit 45,157, 248, 259, 261, 268, 274,
 275,278,281,295,297
 roseola 227, 295.297
 RSV 228
 rubella 225, 226
 rubeola 225, 226
 Rus hastalığı 292

S

Saboraud glukoz agar 39
 saçlı deri psoriasis 262
 SADBE 235
 salisilik asit 48, 232, 235, 237, 255
 salisilik asit bifonazol 206
 salmon patch 47
 SAPHO sendromu 246
 sarı tırnak sendromu 39,47,58,61
 Savlarsan 293.295
 scapulariopsis brevicealus 207
 Schulz-Larsen tanı kriterleri 78
 Scytalidium spp 37.207
 sebace bez 240, 242
 sebore 243

- sebum 241
 sefalosporin 97
 seftriakson 300,315,316
 segmental vitiligo 210
 sekonder sifiliz 297,299
 selektif IgA yetmezliği 59
 sellülit 231, 270
 semptomatik dermografizm 70, 71
 sentinel lenf nodu biyopsisi 122,123,126,127
 sepsis 227, 231, 259, 261
 serbest androjen 240
 serbest testosteron 241
 serofast 297
 serotonin 153
 sertralin 171
 servikal kanser 236
 setirizin 72
 sezary sendromu 214, 215
 SHBG 240, 241, 242
 sıcak sıvı yanıkları 104
 sıcak ürtikeri 154
 sıtma 21
 sidofovir 227, 237
 sifiliz 105,291,292,296,296,297,298,299,300,314
 sigara 246
 siğil 235
 sikatris 223, 228, 233, 235, 236, 237
 sikka 222
 sikloheksimid 37.39
 siklopiroksolamin 204, 205
 siklosporin 51,53,69, 70, 72, 73,196,198,211,212,
 213, 248, 251,252, 253, 254, 255, 270,274,275,281
 siklosporin hipersensitivitesi 251
 simetidin 171, 196, 207, 235, 238
 simvastatin 207
 sinderalla dermatozu 142
 sinnamaldehit 191
 sinüzit 246
 siprofloksasin 252, 315, 316
 siproheptadin 69
 siproteron asetat 242, 243
 siroz 262
 sisplatin 127,128,129,218
 sistemik amiloidoz 60
 sistemik antibiyotik 221, 223
 sistemik isotretinoin 221, 224
 sistemik PUVA 246
 sistemik retinoid 216, 248
 sistemik steroid 68, 222
 sitokin 76, 251, 273
 sitokrom p-450 247, 252
 sitoliz 258
 sitomegalovirüs 225, 227
 siyanoakrilat 195
 SJS 98
 skabies 70, 245
 skleroderma 211.298
 skopolamin butilbromid 71
 skuamöz hücreli karsinom 59, 252, 270, 277
 SLE 270, 298
 sodyum stibogluconate 33
 sodyum 252
 sodyum hipoklorid 191
 sodyum kromolin 196
 sodyum lauryl sülfat (SLS) 193
 sodyum loril sülfat 87
 sodyum tiyomalat 191
 soğuk ürtikeri 69, 70, 154, 155, 165
 solar keratoz 49
 solar lentigo 140.141
 solar ürtiker 69, 70
 solubl TNF alfa reseptör füzyon proteini 273
 somon lekesi 46
 spesifik immünoterapi 83
 SPHA testi 295
 spironolakton 242, 243
 spitz nevüs 137
 splenik rüptür 227
 splinter hemoraji 41,45,46
 split-skin 212
 spondilartropati 280
 spontan abortus 222, 228
 Spontan ürtiker 68, 69
 squaric asit dibutylester 235
 SSPE 226
 stafilkoksik haslanmış deri sendromu 106
 stanazolol 71
 staphylococcus aureus 80
 statin 252
 step-down tedavi 254
 steroid 232
 Stevens-Johnsons sendromu 207

stigma 18
 stomatit 261
 Streptococcus mitis 191
 Streptococcus sanguis 191
 streptokoksik sellülit 105, 106
 stres 157,158,159,160,161,165,167,168,169,170,
 173
 su çiçeği 231
 subklinik varisella 233
 subkutan abse 231
 subkutan pannikülit benzeri t hücreli lenfoma 214
 substans P (SP) 182
 substans P reseptör antagonistleri 185
 subungal hematom 48,52,202
 subungal hiperkeratoz 37,38,43,46,58
 subungal keratoz 44
 subungal korn 202
 sulfonamid 97, 99
 sülfosalazin 255
 suloksitin 198
 sükralfat 195
 sülfasalazin 54,70,73
 sülfonamid 315
 süperoksid dismutaz 211
 süperpotent kortikosteroid 246, 248

Ş

şankr 299
 şankroid 313,314,315
 şaraka 304
 şark çibani 17,19,21
 şizofreni 163,184

T

T hücreli deri lenfomalarında sistemik tedavi 216
 T hücreli 258, 268
 T hücrelerinden zengin büyük B hücreli lenfoma 215
 T.mentagrophytes 37,38
 T.rubrum 37,38
 T.tonsurans 37
 tagretin 216
 takalsitol 211
 takrolimus 51,54,72,211, 246
 talidomid 197, 199
 tatarcık 23,27,28

tazaroten 50, 51, 53, 220, 246
 tazarotenik asit 50
 temas ürtikeri 154
 temas yanıkları 104, 105
 temozolomide 127
 TEN 98
 tendinit 222
 teratojenik 253
 terbinafin 40, 204, 205, 206, 207
 termoplastik reçine 64
 termoradyoterapi 130
 testosteron 198, 241
 tetrakain 195
 tetrasiklin 195, 220, 221, 223, 247, 248
 Th-17 268
 tırnağın mantar hastalıkları 36
 tırnak ekzeması 63
 tırnak plağı 42
 tırnak plağı anomalileri 44
 tırnak psoriasis şiddet indeksi 46
 tırnak psoriasis 41,42
 tırnak yatağı 42
 tırnak yatağı dermatofitozu 37
 tırnak yatağı hiperkeratozu 47
 tiakonazol 39
 tiklopidin 252
 tinea 245
 tinea pedis 39,159,203,204,205
 tinea unguium 37
 tiokonazol 205
 tip 1 immün yanıt 268
 tip 1α redüktaz 243
 tip 2α redüktaz 243
 tiroid 246
 TNF 125
 TNF alfa 273
 TNF alfa antagonistleri 279
 TNF alfa inhibitörleri 54
 TNF-α 248, 258, 267
 TNF-α inhibitörü 267, 270, 271
 TNF-β 267
 toksik epidermal nekroliz 280
 tolerasyon 220
 tonsillit 246
 topikal analjezikler 194
 topikal antibiyotik 220, 221, 223, 224

- topikal antimikrobiyaller 194
 topikal kalsinörin inhibitörleri 51
 topikal kaplayıcılar-örtücüler 194
 topikal kortikosteroid 194, 246, 248, 255
 topikal PUVA 246, 248
 topikal retinoid analogları 220, 221, 224
 Toronto aleksitimi envanteri 183
 total distrofik onikomikoz 38
 Toxoplazma gondii 270
 TPHA testi 295.298
 TPI 295.298
 trakionişi 58,59,60,61
 transaminaz 222, 252, 262
 transfer faktör 198
 transmembran TNF- α 258
 transvers çizgilenme 43
 travma 158,160,164
 travmatik onikodistrofi 39
 treponema pallidum 295.296
 treponemal enzim immün assay 298
 treponemal testler 297
 treponematoz 292
 tretinoin 237
 triamsinolon asetonid 48, 51, 52, 53, 58, 61, 195, 246
 triamsinolon diasetat 52
 triazolam 207
 trichophyton mentagrophytes 203.204
 trichophyton rubrum 203
 trigliserit 222, 252
 triklorasetik asit peeling 140
 triklosan 195
 trikomonas 105
 trikomoniasis 313
 trikrom vitiligo 210
 trimetoprim 221
 trimetoprim-sülfametoksazol 221
 trimipramin 171
 trisiklik antidepresan 170.171
 trombositopeni 226, 227, 263
 TRUST 297
 tuberkuloid lepra 304
 tüberkülin deri testi PPD 277
 tüberkülin testi 270
 tüberküloz 226, 259, 261, 271, 274, 285, 286, 287, 289
 tüberküloz menenjit 289
 tüberküloz profilaksisi 262
 tüberoskleroz 211
 tüketim hastalığı 286
 tüm vücut electron beam tedavisi 216
 tyndall etkisi 143
 U
 U.K. Tanı kriterleri 78
 ulcus mikstum 315
 ulcus molle 313.314
 universal vitiligo 210
 urfa çibanı 17
 UV 229
 UVA 247
 UVB 71, 252
 uzun etkili antihistamin 69
 Ü
 ülser 262
 ülserasyon 228
 ülseratif kolit 157,274,275
 üre 206, 252, 255
 ürik asit 252
 üriner retansiyon 229, 230
 ürtiker 68, 278, 152, 180, 262, 278
 ürtiker tedavisi 68
 ürtikerya pigmentoza 154.155
 ürtikeryal döküntü 227
 ürtikeryal plak 261
 ürtikeryal vaskülit 154.155
 ÜSYE 261, 270
 V
 vaginal hemoraji 236
 vaginal kandidiyazis 221
 Vaksinya melanom onkolizat [VMO] 132
 valasiklovir 230, 232, 233
 valgansiklovir 227
 varisella 231, 232, 233
 varisella zoster virüs 227, 228, 231, 233
 vasküler endotelial hücre adezyon molekülü-1 258
 vaskülit 45, 231, 262
 vasoaktif intestinal peptid 182
 VDRL 295,297,299
 Venüs taunu 293
 verapamil 252
 verruka anogenitalis 233, 234, 235

verruka plana 233
verruka plantaris 233, 235
verruka vulgaris 233
vertigo 221
veziküler döküntü 227
veziküler palmoplantar ekzema 245
vibrasyon ürtikeri 154
vibratuar anjiyoödem 71
Vibratuar ürtiker 69
vinka alkaloidleri 127
viral ekzantem 225
viral hastalık 225
viral siğiller 172
viseral laysmanyazis 27
vit D3 analogu 246, 255
vitamin B5 analogu 222
vitamin D analogları 48,49
vitiligo 157, 166, 167, 210, 262
von Zumbuch tipi jeneralize püstüler psoriasis 278
vorinostat 217
VZIG 232
VZV pnömonisi 231

W

warfarin 207
Wasserman nontreponemal kompleman fiksasyon reaksiyonu 296
Wassermann testi 295
Wiskott-Aldrich sendromu 78

X

X ışını 247

Y

yağ damlası 44,46,47
yağ lekesi belirtisi 43
yama testi 92, 98
yapay tırnak 65
yaşam kalite indeksi 184
yeni dünya laysmanyazisi 27,28
yıl çıbanı 17
yirmi tırnak distrofisi 58.6
yiyecek alerjisi 83

yumuşak doku infeksiyonu 231
yumuşak doku karsinomu 270
yumuşak ülser 313
yüksek tırnak 41,43,46,47
yüzeysel-süperfisial radyoterapi (SRT) 53

Z

zilactin 195