

# DERMATOLOJİDE GELİŞMELER - 9

Y. TÜZÜN  
S. SERDAROĞLU  
B. ENGİN



İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı ve  
Dermatoloji Akademisi Derneği, İstanbul, 2011.



DERMATOLOJİDE  
GELİŞMELER-9

---

Yalçın TŪZŪN  
Server SERDAROĞLU  
Burhan ENGİN

ISBN-978-975-95676-8-2

**Matbaa**

Veritas Basım Merkezi Ltd. Őti.

Merkez Mahallesi Kemerburgaz Cad. Tatlı Pınar Sokak

No: 13 Mart Plaza Nurtepe-Kağıthane/ İstanbul

Tel: 0 212 294 50 20

Faks: 0 212 294 99 33



Koşuyolu Mahallesi Katip Salih Sokak

No:104 Kadıköy - İstanbul

Tel: (0216) 339 40 50 Fax: (0216) 339 38 39

info@halat.com.tr www.halat.com.tr

# DERMATOLOJİDE GELİŞMELER-9

Yalçın TÜZÜN  
Server SERDAROĞLU  
Burhan ENGİN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları  
Anabilim Dalı ve Dermatoloji Akademisi Derneğinin Yayınıdır

İstanbul 2011



## **EDİTÖRLER**

**Prof. Dr. Yalçın TÜZÜN**

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi*

*Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı*

**Prof. Dr. Server SERDAROĞLU**

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi*

*Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*

**Doç. Dr. Burhan ENGİN**

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi*

*Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*

## AÇILIŞ KONUŞMALARI

**D**eğerli Meslektaşlarım,  
Mezuniyet sonrası eğitim amaçlı “Prof. Dr. Faruk Nemlioğlu Dokuzuncu Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumu”na hoş geldiniz.

Tümü Anabilim Dalımız faaliyeti olmak üzere “Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumları” 1991 yılından beri gerçekleştirilmektedir. Simpozyumların düzenlenmesinde önceleri İstanbul Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği’nin; daha sonra da Dermatoloji Akademisi Derneği’nin katkıları bulunmaktadır. Yirmi yıldır yapılmakta olan bu simpozyumlar, arada iki tanesinin çeşitli nedenlerle yapılamaması sonucu bugüne kadar 8 kez başarıyla gerçekleştirilmiştir. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı olarak bu simpozyumları başarmaktan dolayı gurur duyuyoruz. 2005 yılında hepimizin hocası Prof. Dr. Faruk Nemlioğlu’nu kaybettiğimiz tarihten itibaren hocamızın anısına simpozyumun adının “Prof. Dr. Faruk Nemlioğlu Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumu” olmasına karar verdik. Bu simpozyumun en önemli özelliklerinden birisi de, tamamının tam metin olarak basılı kitaplarının bulunmasıdır.

Değerli arkadaşlarım, sevgili dostlarım, sizler gerek bilimsel program gerekse de sosyal program olarak en iyisine layıksınız. Sizlerden aldığımız bu güçle bundan sonra da elimizden gelenin en iyisini yapmaya devam edeceğiz. En kısa sürede, daha önceki simpozyumlarımızda olduğu gibi, bu simpozyuma ait kitabın da elinize geçmiş olacağını müjdelemek istiyorum.

Simpozyumu destekleyen başta İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı ve Dermatoloji Akademisi Derneği’ne, bilgi ve deneyimlerini bizlere aktaran değerli konuşmacılarımıza, delege ve misafir olarak bizleri onurlandıranlara ve bu simpozyumun gerçekleşmesi için emeği geçen herkese Dermatoloji Akademisi Derneği Başkanı olarak teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Prof. Dr. Yalçın TÜZÜN  
Simpozyum ve Dermatoloji Akademisi Başkanı

**S**ayın Hocalarım ve Kıymetli Meslektaşlarım,  
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim dalı ve Dermatoloji Akademisi Derneği'nin ortaklaşa düzenledikleri, Prof. Dr. Faruk NEMLİOĞLU anısına, ülkemizin birbirinden güzide şehirlerinde gerçekleştirdiğimiz “Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumu”nun dokuzuncusuna hoş geldiniz.

Simpozyumlar bilgileri yenilemenin, güncellenenin, perçinlemenin ve paylaşmanın yanında dostlukların da pekiştirildiği toplantılardır.

Yıl boyunca dermatoloji alanında birçok kongre, simpozyum, toplantının düzenleniyor olması ve her birinin ayrı ilgi görmesi, ülkemiz dermatolojisinin hızla gelişmekte olduğunun bir göstergesidir.

Konularında uzman ve deneyimli bilim insanları tarafından aktarılan bilgilerin uzmanlık sonrası eğitime katkıda bulunması hedeflenmektedir. Burada sunulacak olan konular ve konuşmacılar simpozyum düzenleme kurulu tarafından saptanmıştır. Simpozyumda işlenecek konular sizlere yine, her zaman olduğu gibi kitap halinde daha sonra ulaştırılacaktır. Ayrıca, [www.dad.org.tr](http://www.dad.org.tr) adresinden simpozyumun tüm konuşma video ve slaytlarına ulaşabilirsiniz.

Bundan sonraki simpozyumlarımızda işlenmesini arzu ettiğiniz konuları bize bildirirseniz daha kapsamlı ve daha ilgi çekici konuları tespit edebiliriz.

Geçmiş simpozyumlarda olduğu gibi bu simpozyumun da bilimsel ve sosyal açıdan doyurucu olması için ben ve arkadaşlarım elimizden gelenin en iyisini yapmaya çalışacağız.

Bu vesile ile; simpozyuma göstermiş olduğunuz ilgi nedeniyle gerek Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı olarak gerekse Dermatoloji Akademisi Derneği olarak çok kıvançlı olduğumuzu belirtmek istiyorum.

“Prof. Dr. Faruk NEMLİOĞLU 9. Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumu”nu hazırlamamız sırasında bizden her türlü yardımı esirgemeyen tüm kişi ve kuruluşlara ve siz değerli katılımcılara, arkadaşlarım adına teşekkür ederim.

Prof. Dr. Server SERDAROĞLU

İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

---

## YAZARLAR (ALFABETİK)

**Sedat AKDENİZ**

Dicle Tıp Fakültesi Dermatoloji AD-Diyarbakır

**Sibel ALPER**

Ege Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, Bornova-İzmir

**Özer ARICAN**

Trakya Tıp Fakültesi Dermatoloji AD-Edirne

**Nilgün ATAKAN**

Hacettepe Tıp Fakültesi Dermatoloji AD- Ankara

**İkbal AYDINGÖZ**

Acıbadem Hastanesi Dermatoloji Kliniği, Kozyatağı-İstanbul

**Didem BALCI**

Tayfur Sökmen Tıp Fakültesi Dermatoloji AD-Hatay

**Fezal BECERİK ÖZDEMİR**

Ege Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, Bornova -İzmir

**Hanri BENAZUS**

Araştırmacı Yazar-İzmir

**Cemal BİLAÇ**

Celal Bayar Tıp Fakültesi Dermatoloji AD-Manisa

**Nur BİRGEN**

Adli Tıp Kurumu

**Murat BORLU**

Erciyes Tıp Fakültesi Dermatoloji AD-Kayseri

**Ömer ÇALKA**

Yüzüncüyıl Tıp Fakültesi Dermatoloji AD-Van

**Tuğrul DERELİ**

Ege Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, Bornova-İzmir

**Emine DERVİŞ**

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği, Haseki-İstanbul

**Tuğrul DERELİ**

Ege Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, Bornova-İzmir

**Emine DERVİŞ**

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği, Haseki-İstanbul

**Bilal DOĞAN**

GATA Haydarpaşa Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Haydarpaşa-İstanbul

**Gonca ELÇİN**

Hacettepe Tıp Fakültesi Dermatoloji AD- Ankara

**Burhan ENGİN**

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji AD-İstanbul

**Ash ERDEMİR**

İstanbul Eğitim Hastanesi Dermatoloji Kliniği, Samatya-İstanbul

**Emel ERKEK**

Acıbadem Hastanesi Dermatoloji Kliniği, Maslak-Sarıyer-İstanbul

**Ayten FERAHBAŞ**

Erciyes Tıp Fakültesi Dermatoloji AD-Kayseri

**Adnan GÖRGÜLÜ**

Trakya Tıp Fakültesi Dermatoloji AD-Edirne

**Ülker GÜL**

Ankara Numune Hastanesi Dermatoloji-2 Kliniği- Ankara

**Serap GÜNEŞ BİLGİLİ**

Yüzüncüyıl Tıp Fakültesi Dermatoloji AD-Van

**Mehmet Salih GÜREL**

İstanbul Eğitim Hastanesi Dermatoloji Kliniği, Samatya-İstanbul

**Ash HAPA**

Hacettepe Tıp Fakültesi Dermatoloji AD- Ankara

**Başak KANDİ**

İzzet Baysal Tıp Fakültesi Dermatoloji AD-Bolu

**Rıdvan KARA ALİ**

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları AD-İstanbul

**Göksun KARAMAN**

Anđan Menderes Tıp Fakóltesi Dermatoloji AD-Aydın

**Osman KÖSE**

GATA Tıp Fakóltesi Dermatoloji AD, Etlik-Ankara

**Zekayi KUTLUBAY**

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Dermatoloji AD-İstanbul

**Rıfkiye KÜÇÜKOĞLU**

İstanbul Tıp Fakóltesi Dermatoloji AD, Çapa-İstanbul

**Fatih Selami MAHMUTOĞLU**

İÜ Hukuk Fakóltesi Ceza ve Ceza Usul Hukuku AD-İstanbul

**Tülin MANSUR**

Ahu Hetman Hastanesi Dermatoloji Kliniği, Marmaris-Muğla

**Oya OĞUZ**

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Dermatoloji AD-İstanbul

**Zerrin ÖĞRETMEN**

Onsekizmart Tıp Fakóltesi Dermatoloji AD-Çanakkale

**Meltem ÖNDER**

Gazi Tıp Fakóltesi Dermatoloji AD, Beşevler-Ankara

**Şebnem ÖZKAN**

Dokuzeylül Tıp Fakóltesi Dermatoloji AD, İnciraltı-İzmir

**Serap ÖZTÜRKCAN**

Celal Bayar Tıp Fakóltesi Dermatoloji AD-Manisa

**Ali Haydar PARLAK**

İzzet Baysal Tıp Fakóltesi Dermatoloji AD-Bolu

**Erdal POLAT**

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD

**Nurhan SARAÇOĞLU**

Osmangazi Tıp Fakóltesi Dermatoloji A.D. Eskişehir

**Server SERDAROĞLU**

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Dermatoloji AD-İstanbul

**Nilgün SOLAK TEKİN**

Karaelmas Tıp Fakültesi Dermatoloji AD-Zonguldak

**Mustafa Turhan ŞAHİN**

Celal Bayar Tıp Fakültesi Dermatoloji AD-Manisa

**Berna ŞANLI**

Pamukkale Tıp Fakültesi Dermatoloji AD-Denizli

**Mustafa ŞENOCAK**

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD-İstanbul

**Bircan ŞENTÜRK**

Ege Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, Bornova-İzmir

**Fehmi TABAK**

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları AD-İstanbul

**Şükran TUNALI**

Uludağ Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, Görükle-Bursa

**Yalçın TÜZÜN**

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji AD-İstanbul

**Erol UZUNALİ**

Trakya Tıp Fakültesi Dermatoloji AD-Edirne

**İdil ÜNAL**

Ege Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, Bornova-İzmir

**Gürkan YARDIMCI**

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji AD-İstanbul

**Tuba ZARA**

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji AD-İstanbul

## İÇİNDEKİLER

1. Yanan Ağız Sendromu. <i>Burhan ENGİN</i> .....	13
2. Mukozitler. <i>İkbal AYDINGÖZ</i>	
3. Rekürren Aftöz Stomatit. <i>Ali Haydar PARLAK</i> .....	19
4. Ağızda Hiperpigmentasyon. <i>Fezal BECERİK ÖZDEMİR</i> .....	29
5. Atopik Dermatitte Yaşam Kalitesi. <i>Nilgün SOLAK TEKİN</i> .....	37
6. Takrolimus (FK506) ve Atopik Dermatit. <i>Emel ERKEK</i> .....	49
7. Atopik Dermatitte Profilaksi. <i>Sibel ALPER</i> .....	57
8. Atopik Dermatit Tedavisindeki Yeni Gelişmeler. <i>İdil ÜNAL</i> .....	63
9. Melanositik Lezyonlarda Ne Zaman Tedavi? <i>Oya OĞUZ</i> .....	75
10. Hipopigmentasyonda Ne Zaman Tedavi? <i>Bilal DOĞAN</i> .....	87
11. Anogenital Bölge Dışı Verrukalarda Ne Zaman Tedavi? <i>Murat BORLU</i> .....	93
12. Yüzü Tutan Dermatozlar - Sarkoidoz. <i>Ömer ÇALKA, Serap GÜNEŞ BİLGİLİ</i> .....	97
13. Yüzde Gözlenen Lenfositik İnfiltrasyonlar. <i>Ülker GÜL</i> .....	105
14. Granülomatöz Rozase. <i>Berna ŞANLI ERDOĞAN</i> .....	117
15. Granüloma Fasiyale ve Aktinik Granüloma. <i>Zerrin ÖĞRETMEN</i> .....	121
16. Tırmaktaki Renk Değişikliklerine Algoritmik Yaklaşım. <i>Mustafa Turhan ŞAHİN</i> .....	127
17. Tırmak ve Çevresi Tümörlere Algoritmik Yaklaşım. <i>Tuğrul DERELİ</i> .....	135
18. Sistemik Hastalıklarda Tırmaktaki İpuçları. <i>Ayten FERAHBAŞ</i> .....	141
19. Onikomikoz Tedavisine Meta-analitik Yaklaşım. <i>Yalçın TÜZÜN,</i> <i>Burhan ENGİN, Zekayi KUTLUBAY, Gürkan YARDIMCI,</i> <i>Mustafa ŞENOCAK</i> .....	151
20. Psoriasisde Yaşam Kalitesi. <i>Serap ÖZTÜRKCAN, Cemal BİLAÇ</i> .....	159
21. Çocuk Psoriasis. <i>Yalçın TÜZÜN, Zekayi KUTLUBAY,</i> <i>Burhan ENGİN, Tuba ZARA</i> .....	169
22. Püstüler Psoriasis. <i>Tülin MANSUR</i> .....	187
23. Kronik Plak Tip Psoriasis: Sorundan Çözüme. <i>Nilgün ATAKAN, Aslı HAPA</i> .....	201
24. Dapson: Ne Kadar Güvenli? <i>Rıfkiye KÜÇÜKOĞLU</i> .....	207
25. Dermatolojide Sık Kullanılan Sistemik İlaçlar Ne Kadar Güvenli? <i>Tetrasiklinler. Mehmet Salih GÜREL, Aslı ERDEMİR</i> .....	215
26. Metotreksat. <i>Emine DERVİŞ</i> .....	221



---

27. Hidroksiklorokin. <i>Gonca ELÇİN BOZTEPE</i> .....	231
28. Medikal Araştırmalarda Yöntembilim ve Biyoistatistiksel Değerlendirme İlkeleri. <i>Mustafa ŞENOCAK</i> .....	235
29. Dekubitus Ülserine Dermatolojik Yaklaşım. <i>Adnan GÖRGÜLÜ</i> .....	251
30. Diyabetik Hastaya Dermatolojik Yaklaşım. <i>Didem BALCI</i> .....	259
31. Stoma Bakımı. <i>Başak KANDİ</i> .....	269
32. Ortopedik Protezlere Bağlı Dermatolojik Bulgular. <i>Meltem ÖNDER</i> .....	273
33. Eritrodermada Algoritmik Tanı. <i>Şebnem ÖZKAN</i> .....	277
34. Psoriasis Eritroderması. <i>Şükran TUNALI</i> .....	283
35. Deri Lenfoması Eritroderması. <i>Osman KÖSE</i> .....	291
36. İlaç Reaksiyonları Eritroderması. <i>Sedat AKDENİZ</i> .....	293
37. HPV Aşılıarı. <i>Server SERDAROĞLU</i> .....	301
38. Herpes Simpleks Virüs İnfeksiyonlarında Tedavi ve Güvenli Baskılama Tedavisi. <i>Özer ARICAN, Erol UZUNALI</i> .....	305
39. HIV/AIDS Epidemiyolojisi. <i>Rıdvan KARA ALİ, Burhan ENGİN, Fehmi TABAK</i> .....	315
40. Çocuklara Yönelik Cinsel İstismar Suçu ve Bu Yolla Bulaşan Hastalıkların Ceza Hukuku Açısından İrdelenmesi ve Bu Kapsamda Mağdur Çocukların Ceza Yargılamasındaki Özel Konumu- Bu Süreçte Hekimlerin Hak ve Yükümlülükleri Bağlamında Karşılaştıkları Birtakım Olası Hukuksal Sorunlar. <i>Fatih Selami MAHMUTOĞLU</i> .....	323
41. Kronik Kutanöz Ülser Tedavisinde Larva: Bilimsel veya Mit? <i>Erdal POLAT, Zekayi KUTLUBAY</i> .....	351
42. Adli Tıp Açısından Deri. <i>Nur BİRGEN</i> .....	355
43. Dermatolojide Vitaminler Ne Kadar Gerekli? <i>Nurhan SARAÇOĞLU</i> .....	363
44. Kronik Ürtikerde Tedavi Algoritması. <i>Göksun KARAMAN</i> .....	371
45. Çanakkale'den İnsan Manzaraları. <i>Hanri BENAZUS</i> .....	373
Kapanış Konuşması. <i>Yalçın TÜZÜN</i> .....	411

# 1. Yanan Ağız Sendromu

Burhan ENGİN

**Y**anan ağız sendromu'nda başlıca dil ve yanak mukozasında hastanın subjektif olarak bildirdiği yanma hissi ve bazen ağrı şikayeti bulunur. Klinik muayenede belirgin bir patolojik değişiklik görülmez. Dermatoloji literatüründe glossodinya olarak da bilinir.

Objektif tanı kriterlerinin bulunmaması nedeni ile yanan ağız sendromunun sıklığı konusundaki araştırmaların güvenilirliği azdır. Bununla beraber % 1.5–2.5 arasında bir sıklık bildirilmiştir. Hastaların çoğunluğu postmenapozal dönemdeki kadınlardır. Otuz yaşın altında nadir olarak bildirilen hastalık sıklıkla 40'lı ve 50'li yaşlarda ve bazen kadınlarda ileri yaşlarda görülmektedir. Kadınlarda görülme oranı erkeklere göre 3-4 kat daha fazla bildirilmiştir.<sup>1-8</sup>

## Etyopatogenez

Yanan ağız sendromunun nedenleri tam olarak bilinmemektedir. Psikolojik ve organik faktörler sendromun ortaya çıkmasında önemlidir. Herhangi bir nedene bağlanamayan olgular idyopatik veya primer olarak adlandırılır. Psikolojik, yerel veya sistemik nedenlerin saptanması durumunda ise olgular sekonder olarak gruplanır. Hastaların yarısından fazlasında psikolojik faktörler rol oynamaktadır. Anksiyete, depresyon ve kanser fobisi önemli bulgularıdır. Bu bulguların birincil mi yoksa ağrıya ikincil olarak mı oluştuğu konusunda tartışmalar devam etmektedir.<sup>1,9-11</sup>

Yerel neden olarak ağız sağlığının bozulması ve diş hijyen maddeleri ile temas önemli faktörlerdir. Allerjik veya iritan kontakt stomatit ve bağlantılı olarak protez materyaline bağlı mekanik irritasyon değerlendirilmelidir. Kandidiyazisin objektif bir bulgu vermeksizin dilde glossodinyaya neden olabileceği gösterilmiştir. Klinik bulgu olmamasına rağmen olguların yaklaşık % 10 kadarında yama testinde pozitiflikler tespit edilmiştir. Klinik muayenede bazı olgularda coğrafik dil saptanabilir.<sup>1,2,9,11-13</sup>

Yanan ağız sendromunun etyolojisinde farklı sistemik nedenler mevcuttur. Tükürük salgısında azalmaya neden olabilen çeşitli ilaçlar ve hastalıklar bulunabilir. İlaçlar arasında en sık hipertansiyon ilaçları ve özellikle de antiyotensin enzim inhibitörleri önemlidir. Ayrıca fluoksetin ve sertralin gibi antidepresanlar, antiepileptikler ve hormon replasman tedavisi de benzer yakınmalar oluşturabilir. Ağız kuruluğu saptanan hastalarda dehidratasyon, Sjögren sendromu, diabetes mellitus gibi endokrin hastalıklar, malnütrasyon, alkolizm, burun tıkanıklığı nedeniyle ağız solunumu, radyoterapi veya kemoterapi de sorgulanmalıdır. Ayrıca demir, folat, vitamin B12 ve çinko eksikliği de sistemik nedenler arasında incelenebilir.<sup>1,9,10,14-16</sup>

Hastalığın patogeneğinde epitelyal ve subpapiller sinir liflerinin kaybı ve akson dejenerasyonu trigeminal ince lif nöropatisinin varlığına işaret etmektedir. Bir başka hipoteze göre duysal sinir sisteminin zedelenmesine bağlı fantom tipi ağrı ağızda yanmaya neden olmaktadır.<sup>1,2,17</sup>

### **Klinik Belirtiler**

Yanan ağız sendromunda dilde yanma ön plandadır. Klinik olarak sıklıkla dil ucunda veya simetrik olarak dil laterallerinde, sert damağın ön 1/3 kısmı, alt ve üst dudak iç kısımlarında ağrı ve yanma şikayeti mevcuttur. Bazı olgularda tat bozukluğu ve %50 oranında ağız kuruluğu da eşlik etmektedir. Ağız kuruluğu şikayeti olan hastalarda tükürük bezi salgısı çoğunlukla normaldir. Bazı hastalarda, anogenital bölgede de ağrı ve yanma şikayeti mevcuttur.<sup>1,2,9,16,17</sup> Ağız içerisinde yanma şikayetinin ortaya çıkma şekli ve ilgili olduğu durumlara göre üç farklı tip tanımlanmıştır. Birinci tipte şikayetler gün içerisinde ortaya çıkar ve nöropatik bozukluklarla bağlantılı olabilir. İyileşme oranı bu tipte yüksektir. En sık görülen ikinci tip psikiyatrik bozukluklarla bağlantılıdır ve yanma şikayeti devamlıdır. Diğer tipte ise ağız içerisindeki yanmalar dönemsel artış ve azalmalar gösterir. Bu tipte koruyucu ve katkı maddesi gibi allerjenlerin rolü üzerinde durulmuştur.<sup>1,2,9,16,17</sup>

### **Tanı ve Ayırıcı Tanı**

Yanan ağız sendromu tanısında ağız mukozası ve özellikle de dilde yanma olması, birkaç aydır devam eden şikayetlerin gün boyu veya akşama doğru şiddetlenmesi önemlidir. Bu durum uyku bozukluğuna neden

olabilir. Sıklıkla yeme içme sonrası yanmada azalma olur.

Ayrırcı tanıda kandidiyazis ve kontakt stomatit özellikle araştırılmalıdır. Protez materyaline karşı gelişen reaksiyon ve gıda hipersensitivite reaksiyonları önemlidir. Bazı vitamin eksiklikleri atrofik mukozite neden olabilir. Lokalize yanma malin bir lezyonun ilk bulgusu olabilir. Temporal arterit dilde nekroz sonucu yanmaya neden olabilir.<sup>1,8,18</sup>

### **Tedavi**

Hastanın tedavisinin başarılı olması için ayrırcı tanının iyi yapılması ve hastanın doğru bilgilendirilmesi gereklidir. Hastalık seyri uzun olacağı ve tedavi ile tüm yakınmaların kaybolmayabileceği anlatılmalıdır. Bazı hastalarda kanser korkusu ile aşırı anksiyete görülebilir. Bu nedenle hastanın yakın ilgisi ve tedaviye katılımı sağlanmalıdır.

Başlangıçta ağız hijyeni her hasta için ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Yanma şikayetini arttırabilecek sıcak, baharatlı, asitli gıda maddeleri ve irritasyon yapabilecek ağız bakım ürünlerinden sakınılmalıdır. Alkol, tütün ve kafeinden zengin içeceklerden kaçınılması tedaviye yardımcı olacaktır. Semptomları gidermeye yönelik yerel benzidamin hidroklorür veya sukralfat kullanılabilir ancak etkinliklerinin sınırlı olduğu bilinmelidir. Alternatif yerel tedavi ajanları olarak kronik ağrı sendromlarında kapsaisin ve kapsaisine duyarlı afferent nöronları uyarıcı etkisi olan H2 reseptör blokörü lafutidin bazı olgularda denenebilir. Alfa-lipoik asitin etkisi çift kör randomize kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiş ve plaseboya göre üstün bulunmamıştır.<sup>1,19,21</sup>

Ağızda yanma sendromuna neden olabilecek etyolojik nedenler detaylı bir şekilde sorgulanmalıdır. Protezler kontrol edilmeli ve gerekli değişiklikler yapılmalıdır. Kontakt stomatitlerde allerjenin uzaklaştırılmasından sonra iyileşme hemen görülmeyebilir. Vitamin eksikliği tespit edilen hastalarda özellikle B vitamini takviyesi yapılmalıdır. Klinik olarak uygun hastalarda kandidaya yönelik tedavi verilebilir. Tükürük salgısını arttırmak için sitrik asitli veya pilokarpinli ağız çalkalama solüsyonları kullanılabilir.<sup>1,15,19</sup> İkincil bir neden tespit edilmeyen olgularda amitriptilin ve doksepin gibi oral trisiklik antidepresanlar başarı ile kullanılabilir.

Antidepresan tedavinin ağız kuruluğu yapabileceği ve bu nedenle semptomları arttırabileceği bilinmelidir. Antiepileptik ilaç grubundan gabapentin ve pregabalin nöropatik ve somatoform ağrıda etkilidir. Bazı olgularda yararlı bulunmuştur. Ancak yanan ağız sendromu primer nöropatik bir bozukluk olmadığı için her olguda etkili değildir. Klonozepam tableti ağız içerisinde eritilerek yerel tedavi şeklinde kullanılmış ve başarılı bulunmuştur. Antidepresan ve benzodiazepinlerin etkili olmadığı olgularda olanzapin alternatif tedavi olarak kullanılabilir. Menopoz dönemindeki kadınlarda tedaviye yanıt değişmekle beraber östrojen dengesizliğine yönelik hormon replasman tedavisi yapılabilir. Ayrıca alternatif tedavi yöntemi olarak yanan ağız sendromu tanısı alan 17 hastada 800 nm diode lazer uygulanmış ve hastaların %50'ye yakınında ağrı şikayetinin azaldığı tespit edilmiştir.<sup>1,19,22-26</sup>

Ağızda yanma sendromunda farklı tedavi alternatiflerine rağmen tedavi yanıtı hastadan hastaya değişmekte ve genellikle tam bir yanıt elde edilememektedir. Hastalık yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği için farklı tedavi yöntemlerinin hastanın durumuna göre birleştirilmesi ve uygulanması gereklidir.<sup>27</sup> Sıklıkla hastalar tarafından reddedilen psikiyatrik yaklaşım her olguda değerlendirilmelidir.

## Kaynaklar

1. Aydıngöz İE. Glossodinya (Yanan Ağız Sendromu). Dermatolojide Tedavi'de. Ed. Tüzün Y, Serdaroğlu S, Erdem C, Özpoyraz M, Önder M, Öztürkcan S. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2010; 279-281.
2. Mock D, Chugh D. Burning mouth syndrome. Int J Oral Sci 2010; 2: 1-4.
3. Torgerson RR. Burning mouth syndrome. Dermatol Ther 2010; 23: 291-298.
4. Reamy BV, Derby R, Bunt CW. Common tongue conditions in primary care. Am Fam Physician 2010; 81: 627-634.
5. Buchanan JA, Zakrzewska JM. Burning mouth syndrome. Clin Evid (Online). 2010. pii: 1301.
6. López-Jomet P, Camacho-Alonso F, Andujar-Mateos P, Sánchez-Siles M, Gómez-García F. Burning mouth syndrome: an update. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2010; 15: e562-568.
7. Minor JS, Epstein JB. Burning mouth syndrome and secondary oral burning. Otolaryngol Clin North Am 2011; 44: 205-219.
8. Rivinius C. Burning mouth syndrome: Identification, diagnosis, and treatment. J Am Acad Nurse Pract 2009; 21: 423-429.

9. Avcı O. Dudak ve ağız boşluğu hastalıkları. Dermatoloji'de. Ed. Tüzün Y, Güner MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 1377-1444.
10. Gao J, Chen L, Zhou J, Peng J. A case-control study on etiological factors involved in patients with burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med* 2009; 38: 24-28.
11. Al Quran FA. Psychological profile in burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 97: 339-344.
12. Marino R, Capaccio P, Pignataro L, Spadari F. Burning mouth syndrome: the role of contact hypersensitivity. *Oral Dis* 2009; 15: 255-258.
13. Terai H, Shimahara M. Glossodynia from Candida-associated lesions, burning mouth syndrome, or mixed causes. *Pain Med* 2010; 11: 856-860.
14. Cho GS, Han MW, Lee B, Roh JL, Choi SH, Cho KJ, Nam SY, Kim SY. Zinc deficiency may be a cause of burning mouth syndrome as zinc replacement therapy has therapeutic effects. *J Oral Pathol Med* 2010; 39: 722-727.
15. Suh KI, Lee JY, Chung JW, Kim YK, Kho HS. Relationship between salivary flow rate and clinical symptoms and behaviours in patients with dry mouth. *J Oral Rehabil* 2007; 34: 739-744.
16. Boy-Metin Z, Kayhan KB, Ünür M. Burning mouth syndrome. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg* 2008; 18: 188-196.
17. Fedele S, Fricchione G, Porter SR, Mignogna MD. Burning mouth syndrome (stomatodynia). *QJM* 2007; 100: 527-530.
18. Savage NW, Boras VV, Barker K. Burning mouth syndrome: clinical presentation, diagnosis and treatment. *Australas J Dermatol* 2006; 47: 77-81.
19. Marino R, Torretta S, Capaccio P, Pignataro L, Spadari F. Different therapeutic strategies for burning mouth syndrome: preliminary data. *J Oral Pathol Med* 2010; 39: 611-616.
20. Toida M, Kato K, Makita H, Long NK, Takeda T, Hatakeyama D, Yamashita T, Shibata T. Palliative effect of lafutidine on oral burning sensation. *J Oral Pathol Med* 2009; 38: 262-268.
21. Cavalcanti DR, da Silveira FR. Alpha lipoic acid in burning mouth syndrome—a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Oral Pathol Med* 2009; 38: 254-261.
22. Heckmann SM, Heckmann JG, Ungethüm A, Hujoel P, Hummel T. Gabapentin has little or no effect in the treatment of burning mouth syndrome - results of an open-label pilot study. *Eur J Neurol* 2006; 13: e6-7.
23. Amos K, Yeoh SC, Farah CS. Combined topical and systemic clonazepam therapy for the management of burning mouth syndrome: a retrospective pilot study. *J Orofac Pain* 2011; 25: 125-130.

23. Amos K, Yeoh SC, Farah CS. Combined topical and systemic clonazepam therapy for the management of burning mouth syndrome: a retrospective pilot study. *J Orofac Pain* 2011; 25: 125-130.
24. Ueda N, Kodama Y, Hori H, Umene W, Sugita A, Nakano H, Yoshimura R, Nakamura J. Two cases of burning mouth syndrome treated with olanzapine. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 62: 359-361.
25. Meurman JH, Tarkkila L, Tiitinen A. The menopause and oral health. *Maturitas* 2009; 63: 56-62.
26. Yang HW, Huang YF. Treatment of burning mouth syndrome with a low-level energy diode laser. *Photomed Laser Surg* 2011; 29: 123-125.
27. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Lucero-Berdugo M. Quality of life in patients with burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med* 2008; 37: 389-394.

## 2. Reküran Aftöz Stomatit

Ali Haydar PARLAK

**Y**unanca kelime olan aft sözcüğü ilk olarak Hipokrat (MÖ 460-370) tarafından ağız mukozasının yaralarını tarif etmek için kullanılmıştır.<sup>1</sup> Reküran aftöz stomatit (RAS), en sık rastlanılan oral mukozaya hastalıklardan biridir. Oral mukozada etrafı eritemli halka ile çevrili, zemini sarımsı renkte membranla kaplı, oval veya yuvarlak, küçük, ağrılı yüzeysel ülserler şeklinde görülür. Tipik olarak 1-2 hafta içinde iyileşmekle birlikte daha büyük ülserlerin iyileşmesi birkaç ayı bulabilir. En önemli özelliği ülserlerin ağrılı olmasından dolayı hastalarda konuşma ve yutma güçlüğüne neden olarak yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkisidir.<sup>1,2</sup>

### Epidemiyoloji

Dünyanın her yerinde görülebilen RAS'ın genel popülasyonun %20-25'i kadarını etkilediği düşünülmektedir.<sup>2,3</sup> Oral aft hikayesi sıklığı araştırılan gruba göre %5-60 arasında değişebilmektedir.<sup>2</sup> Erişkinlerde yapılan epidemiyolojik araştırmalarda kadınlarda, 40 yaşın altında, beyazlarda, sigara içmeyenlerde ve yüksek sosyoekonomik koşulları olanlarda RAS daha sık görülmektedir.<sup>3,4</sup>

RAS genellikle çocukluk ve adolesan dönemde başlamakta ve olguların %80'inde 30 yaşından önce görülmektedir.<sup>5</sup> Sıklığı 30'lu yaşlarda giderek azalmakta ve şiddeti hafiflemektedir. Aile hikayesi bulunan çocuklarda oral aft daha erken yaşta ortaya çıkıp, daha şiddetli seyrederken, ileri yaşlarda başlayan aftöz lezyonlarda alta yatan sistemik nedenlerle ilişki olasılığı daha yüksektir.<sup>2,5,6</sup>

### Etyopatogenez

RAS immünopatogenezinde henüz fikir birliğine varılmış bir teori bulunmamaktadır. Genetik yatkınlığın, minör immünolojik mekanizmaların ve çeşitli predispozan faktörlerin rol alabildiği multifaktöriyel bir etyolojiye sahip olduğu düşünülmektedir.<sup>1,7</sup>

RAS'ın otoimmün bir hastalık olduğunu gösterir herhangi bir bulgu bulunmadığı gibi bilinen sistemik otoimmün hastalıklar ile artmış bir birlikteliği de gösterilememiştir. IgA ve IgG bazen yükselebilmekte ve bazen immunkompleks bulunabilmekle beraber serum Ig düzeyleri genellikle normal seviyededir.<sup>7</sup>



## Genetik Yatkınlık

Olguların yaklaşık %40'ında ailesel hikaye söz konusudur.<sup>3,5</sup> Kardeşlerde aft çıkma sıklığı anne ve babanın RAS durumu ile korrelasyon gösterir. Anne ve babanın her ikisinde aft hikayesi var ise çocukta aft görülme olasılığının yüksek (%90) olması, ebeveynlerinde aft hikayesi olmayanlarda ise düşük olması (%20) genetik predispozisyonun önemini göstermektedir.<sup>1,5</sup> RAS ile HLA tip A2, A11, B12, DR2, DR7, DR5 ve DRw8; DQw1 gibi çeşitli HLA antijenleri arasında ilişki bildirilmekle beraber HLA-B51, ısı şok proteinleri ve bazı sitokinler ile ilişkili genler en çok üzerinde durulanlardır.<sup>1-3,6</sup> RAS ve Behçet hastalığının her ikisinin HLA-B51 ile ilişkili olması nedeniyle HLA-B51'e komşu olan ısı şok proteini ve tümör nekrozis faktörü (TNF) kontrol eden genlerin RAS etyolojisinde rol alabileceği düşünülmektedir.<sup>2,8,9</sup>

Bununla birlikte daha sonra yapılan çalışmada TNF ile ilgili genlerde polimorfizm gösterilememiş fakat interlökin-1 (IL-1 $\beta$ -51) ve IL-6 (IL-6174) alleli ile RAS arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır.<sup>2,10,11</sup> Bu güçlü ilişki nedeniyle lokal travmaya karşı aşırı miktarda IL-1 $\beta$  veya IL-6 üretilmesinin RAS gelişmesinde esas rol oynayabileceği ileri sürülmüş ve RAS'ın gerçekten genetik bir temelinin olabileceği vurgulanmıştır.<sup>2,11</sup>

## İmmünopatogenez

Hücrel immünite ve immün kompleks yapımı RAS gelişmesinde rol oynayabilir. RAS patogenezinde antikor bağımlı hücrel sitotoksistide rol aldıkları düşünülen  $\gamma\delta$  T hücrelerinde artış bulunmaktadır.<sup>2,6</sup> Bu T hücreleri TNF- $\alpha$  üretirler. Bu majör inflamatuvar mediyatör, endotelial adezyonu ve nötrofil kemotaksisini etkileyerek inflamatuvar sürecin başlamasından sorumludur. Talidomid, pentoksifilin ve levamizol gibi endojen TNF- $\alpha$  sentezini inhibe eden ilaçların aft tedavisinde etkili olması TNF- $\alpha$ 'nın önemli rolü olduğunu desteklemektedir.<sup>6,12-14</sup>

Ayrıca RAS hastalarında, lokal travmaya cevap olarak IL-2 ve IL-6 gibi diğer medyatörlerin seviyelerinde de artma tespit edilmiştir. RAS'ın aktif döneminde plazmada IL-2 seviyesinde artma olduğu ve IL-2 tarafından aktive edilmiş NK hücrelerinin hastalığın patogenezinde rol oynuyor olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>6</sup> Hastalığın aktif döneminde NK hücrelerinde artma bildirilirken, iyileşme döneminde ise azalma bildirilmektedir.<sup>1,6</sup>

RAS hastalarında, IL-10 seviyesinde ise azalma tespit edilmiştir. IL-10 iyileşme döneminde epitelyal proliferasyonu stimüle etmektedir. Düşük seviyede olması nedeniyle iyileşmenin uzamasında rol oynamaktadır.<sup>6,11-14</sup> Yukarıda belirtilen hücrel immün yanıtta değişikliklerin yanında, antikor bağımlı hücrel sitotoksitede ve immün kompleks oluşmasında rolü bulunan B lenfosit aracılı mekanizma da RAS etyolojisinde suçlanmıştır. RAS'te dolaşımında immün kompleks saptanmamak la birlikte lezyon dokusunda immün kompleks görülebilmektedir.<sup>6</sup>

### Predispozan Faktörler

Hastaların çoğu aft şikayetinin dışında sağlıklıdırlar. Bununla birlikte Tablo 1'de gösterilen bazı faktörler aftöz stomatiti tetikleyebilmektedirler.<sup>3,15</sup> *Travma*: Genetik olarak anormal sitokin döngüsüne sahip kişilerde oral mukozadaki hafif travmalara cevaben aft gelişebilmektedir. Sert gıdalar, çiğneme sırasında ısırma, diş fırçalama veya dental işlemler sırasında travmatize edilmesi aft gelişmesine neden olabilmektedir.<sup>2,16</sup>

**Tablo 1.**

Aftöz stomatit etyolojisinde rol alabilecek bazı faktörler

Travma
Sigara bırakmak
Stres
Hormonlar
Virtisler
Bakteriler
Gıda hipersensitivitesi
İlaçlar
Sodyum lauril sülfat

**Tablo 2.**

RAS etyolojisinde suçlanan bazı mikrobiyal etkenler

Herpes simpleks virtis
Varisella zoster virtis
Adenovirüs,
Sitomegalo virtis
HHV6-8
Kızamık virtüsü
Helicobacter pylori
Streptococcus sanguis
Streptococcus mitis

*Sigara*:Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda sigara içmeyenlerde RAS'in daha sık görüldüğü bildirilmektedir.<sup>17,18</sup>

Bazı hastalarda sigaranın bırakılması ile RAS başladığı sigara tekrar içildiğinde iyileştiği gözlenmektedir. Sigaranın oral mukozaya yapmış olduğu kimyasal ve termal travmanın keratinizasyonu arttırarak veya stres üzerine etkisi ile aft oluşmasını azaltabileceği düşünülmektedir.<sup>2</sup>

*Stres:* İlk kez aftöz lezyon çıkanların %60'ında, rekürren episodlarda ise yaklaşık %20 oranında stres öncülük edebilmektedir. <sup>1</sup> RAS'lı bazı hastalar antidepresan tedaviye cevap verebilmekle birlikte bu konuda yapılan çalışmalar aft ve stres ilişkisini açıklamakta yetersizdir.<sup>2</sup>

*Mikrobiyal faktörler:* Çeşitli virüs ve bakterilerin (Tablo 2) RAS etiyojisinden sorumlu oldukları ile ilgili teoriler genellikle sonuçsuz kalmıştır.<sup>7</sup> Streptococcus sanguis veya bunun ısı şok proteinleri ile bazı oral mukozaya antijenleri arasında benzerlik olduğu ve bu nedenle oral mukozaya karşı immünolojik reaksiyon geliştiği düşünülmele beraber bu konu da halen açıklığa kavuşmuş değildir.<sup>7</sup>

*Gıda allerjisi:* Yiyeceklerin aft etyolojisindeki rolü ile ilgili çalışmalar gelişkilidir. Ceviz, fındık, badem, yer fıstığı, domates, çilek, çikolata, peynir, kahve, tahıl gibi birçok yiyecek tüketildikten sonra aft oluştuğunu öne süren çalışmalar olsa da, bu bağlantı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu hastaların çok az bir kısmında yiyeceğin kesilmesi ile RAS geriler.<sup>2</sup>

*Hormonlar:* Kadın hastaların küçük bir kısmında menstrüel siklusun luteal fazında sıklık oral ülserasyon ortaya çıkar.<sup>2</sup>

*İlaçlar:* Çeşitli ilaçlar aft benzeri ülsere neden olabilirler. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, nicorandil, ACE inhibitörleri, antiaritmikler, penisilamin, altın ve metotreksat bildirilen başlıca ilaçlardır.<sup>2,6,19</sup> Ayrıca diş macunlarında bulunan sodyum lauril sülfat da afta neden olabilmektedir. İlaça bağlı aftöz lezyonlar daha çok yaşlılarda ortaya çıkarlar. Patogenezi ve prevalansı tam olarak bilinmemektedir.<sup>2,6</sup>

### **Eşlik Eden Hastalıklar veya Durumlar**

Aftöz ülserlerin küçük bir kısmı diğer hastalıklar veya durumlar ile birlikte bulunabilir. Behçet sendromu klasik RAS ile karakterizedir ve rekürren genital ülserler, göz, eklem, gastro intestinal sistem, santral sinir sistemi ve deri bulguları ile seyredabilen sistemik bir hastalıktır. Klasik aftöz lezyonlar, Behçet hastalığı dışında PFAPA (periodic fever, aphthae, pharyngitis, and adenitis) sendromu, Sweet sendromu, Reiter sendromu gibi sendromlarda bulunabilir.<sup>1,2</sup>

İmmün yetmezlik hastalıkları, miyelodisplastik sendromlar, sıklıkla nöropeni, milimetreküp CD4 T lenfosit sayısı 100'den az olan HIV pozitif hastalarda büyük aft benzeri ülserler meydana gelebilir. Vitamin B1, B2, B6, B12 eksikliği, folik asit ve demir eksikliği gibi hematolojik ek-

sikliklerde de aft benzeri oral ülserasyonlar görülebilir.<sup>1,2,20</sup> Ayrıca çölyak hastalığı veya gluten enteropatisi bulunan hastalarda, Chron hastalığı ve ülseratif kolit gibi inflamatuvar barsak hastalıklarında reküran oral ülserler görülebilir. Bu ülserlere “aft benzeri ülserler” de denir ve aft benzeri ülserlerin süresi, şiddeti, başlangıcı etkene veya hastalığa bağlıdır. Sorumlu faktörün düzeltilmesi ile iyileşebilirler ve nüksler önlenir.<sup>1</sup>

### Klinik Bulgular

Aftöz ülserler oral mukozada etrafı eritemli halka ile çevrili, zemini beyaz-sarımsı renkte psödomembranla kaplı, oval veya yuvarlaklar, küçük, ağrılı, yüzeysel ülserler şeklinde görülür (Resim 1, 2).



**Resim 1.**  
Etrafı eritemli oval ülser



**Resim 2.**  
Dil lateralinde minör aft

Nadiren başlangıçta kırmızı maktül veya papül şeklinde görülebilse de hızla klasik ülser şekline döner. Ülserler ağrılıdır, konuşmayı ve yutkunmayı güçleştirirler. Aft öncesinde lezyon yerinde yanma ve uyuşukluk bulunabilir. Aftöz ülserler genellikle keratinize olmayan serbest mukozada ortaya çıkarlar. Aft görülme sıklığı en sık görüldüğü yere göre sıralandığında, labial mukoza, bukkal mukoza, dilin ventral ve lateral yüzeyi, ağız tabanı, yumuşak damak, ve orofarenks şeklinde sıralanır.<sup>6</sup> RAS, klasik olarak morfolojik özelliklerine göre minör, majör ve herpetiform ülserler olarak üç şekilde görülebilmektedir (Tablo 3).<sup>1-6</sup>

Son yıllarda ise aftöz stomatit, şiddetine ve altta yatan sistemik durumun bulunmasına göre “basit aftöz stomatit” ve “kompleks aftöz stomatit” olarak sınıflandırılabilir.<sup>1,15</sup> Hastaların çoğunda ağızda sadece bir ila üç adet oral ülser bulunur ve yılda iki ila dört kez tekrar eder (basit aftöz stomatit). Bazı hastalarda ise aftın biri iyileşirken yenisi çıkar yani yıl boyunca sürekli aft çıkışı söz konusudur veya bir kısmında sistemik hastalığa eşlik edebilir

**Tablo 3.**  
Oral aft tipleri<sup>6</sup>

---

<b>Minör aft:</b> (%75-85)
1-5 adet <1 cm aft
10-14 gün içinde sikatrissiz iyileşir
<b>Major aft:</b> (%10-15)
1-3 adet >10 mm aft, derin ülser
iyileşmesi 6 haftadan uzun sürebilir, sikatris bırakır
<b>Herpetiform aft:</b> (%5-10)
5-100 adet küçük (1-3 mm) grube ülser

---

bu durumda “kompleks aftöz stomatit” olarak adlandırılmaktadır.<sup>1,5,21,22</sup>

## Tanı

Tanı daima hikaye ve klinik bulgulara dayanılarak konur. Muhtemel sistemik nedenler daima göz önünde bulundurulmalıdır. Tam kan sayımı, kırmızı hücre, folat, serum ferritin (veya eşdeğerleri) ve B12 düzeyleri genellikle pratikte incelenmektedir.<sup>2</sup> Bu tetkikler aynı zamanda oral ülserasyonun potansiyel gastrointestinal nedenlerini de ortaya çıkarabilir. Herhangi bir belirti olmadan gastrointestinal hastalık açısından tarama genellikle faydasızdır.<sup>1</sup> Ayırıcı tanıda öncelikle aftla seyreden hastalıkları (Tablo 4) düşünmek gerekir.<sup>1-7,15</sup> Ayrıca bunların dışında oral mukozada ülser neden olabilen diğer hastalıklar (Tablo 5) aftöz stomatit ile karıştırılabilecek hastalıklardır.<sup>1-7,15</sup> Özellikle uzun süreli aftöz lezyonlarda ve atipik görüntümlü şüpheli lezyonlarda biyopsi ve serolojik testler gerekebilir.

**Tablo 4.**  
RAS'a eşlik edebilen durumlar

---

Behçet hastalığı	HIV İnfeksiyonu
MAGIC sendromu	Hematolojik eksiklikler
PFAPA sendromu	Çölyak hastalığı
Reiter sendromu	(gluten sensitif enteropati)
Siklik nötropeni	Crohn hastalığı
Sweet sendromu	Ülseratif kolit

---

**Tablo 5.**  
Oral ülser ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken bazı hastalıklar

Oral maligniteler	İnfeksiyonlar
Mukozaal kontakt dermatit	Derin fungal infeksiyonlar
İlaç reaksiyonları	Sifiliz
Eritema multiforme	Gonore
Liken planus	Tüberküloz
Lupus eritematozus	Koksaki virüs infeksiyonu
Otoimmün büllöz hastalıklar	Herpes virüs infeksiyonları (CMV, EBV, HSV1, HSV2, VZV)

## Tedavi

RAS tedavisi ampiriktir ve genellikle semptomlara yöneliktir. Küratif tedavi bulunmamaktadır.<sup>1,2</sup> Tedavinin amacı, hastanın ağrısını gidermek, inflamatuvar yanıtı baskılamak, aft çıkma sıklığını ve süresini azaltmaktır.<sup>1-6,23,24</sup> RAS tedavisinde ilk basamak predispoze edebilecek faktörlerin araştırılması ve bunların düzeltilmesidir. Stresin azaltılması, travma, yanak ve dudağın ısırılması gibi alışkanlıkların bırakılması, demir eksikliği veya vitamin eksikliği gibi faktörlerin düzeltilmesi önemlidir. Bazı yiyecekler ile ilişkisi açıksa bunların uzaklaştırılması ve etyolojide rol alabilecek ilaçların bırakılması gerekir.<sup>1</sup> Sistemik hastalıklar ile ilişkili olanlarda primer olarak altta yatan hastalığa yönelik tedavi uygulanmalıdır. *Tedavi seçimi:* RAS'ın sistemik hastalıkla ilişkisi, klinik şiddeti ve yaşam kalitesine etkisinin tedavinin seçiminde anahtar rolü bulunmaktadır. RAS tedavisinde çok sayıda ilaç denenmiş olmakla birlikte randomize kontrollü çalışma oldukça azdır.<sup>2</sup> RAS tedavisinde birinci seçenek yerel ajanlardır.<sup>1,6</sup> Bunlar ucuz ve yan etkileri minimal olan seçeneklerdir. Bu ajanların RAS tedavisindeki başarıları ile ilgili kanıtlar primer olarak anektedotaldır.<sup>7</sup> Anestezikler, antihistaminikler, antimikrobiyaller ve antiinflamatuvar ajanlar yerel tedavide kullanılabilirler. Yerel kortikosteroidler, klorheksidin, amlexanox ve tetrasiklin dikkatli kullanıldıkları takdirde faydalı olabilmektedirler.<sup>2</sup> Yerel steroidler RAS tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardır. Erken dönemde uygulandıklarında aft süresini kısaltmaktadırlar.<sup>1,25</sup> Ağız mukozasının sürekli hareketi ve salya akımı yerel uygulamada ilacın etkisini sınırlar. Yerel ilaçlar orabaz gibi değişik adeziv taşıyıcılar ile uygulanabilmektedirler. Bununla birlikte pürüklü yapısı orabaz kullanımını sınırlayabilmektedir.

Jel formunda olan steroidler, hastalar tarafından kolay uygulanabilir ve iyi tolere edildiklerinden tercih edilebilirler.<sup>6</sup> Yerel ilaçların etkisini maksimize etmek için etkilenen mukozanın uygulamadan önce kurutulması uygulamadan sonra 30 dakika yemek, içmek ve aşırı konuşmaktan kaçınılması gerekir.

Şiddetli olgularda yerel tedavilere yanıt alınmıyorsa sistemik tedavi gerekebilir. Yerel tedaviye dirençli şiddetli olgularda sistemik kortikosteroidler, kolşisin, pentoksifilin, disodyum kromoglikat, azatiyoprin ve talidomid faydalı olabilmektedir.<sup>1</sup> HIV hastalarında görülen majör aftlarda sadece bir ilaç (talidomid) FDA tarafından ruhsatlandırılmıştır.<sup>6</sup> Son yıllarda şiddetli RAS olgularında TNF- $\alpha$  antagonistleri, infliksimab, etanersept ve adalimumab kullanımı ile ilgili bildirimler bulunmaktadır.<sup>26</sup>

*Hastaların eğitimi:* Hastalar iyi ağız hijyeni konusunda eğitilmelidirler. RAS'ın klinik özellikleri, tekrarlayabileceği, stres ve travmadan uzak durulması gerektiği (dudak ve yanağın ısırılması gibi) anlatılması önemlidir.<sup>6,23</sup> Hastalar aft oluşumunu tetikleyebilecek veya yeni aft ortaya çıkmasını uzatacak yiyecekler ve ilaçlar konusunda uyarılmalıdır. Oral hijyen için kullanılan ürünlerde sodyum lauril sülfat içermemesine özen gösterilmelidir.<sup>6,23</sup>

*Diyet:* Genel olarak, hastalar sert gıdalardan kaçınılmalıdır. Örneğin kızartılmış ekmek, fındık, fıstık, ceviz gibi katı gıdalar, fındıklı çikolata, asidik yiyecekler ve içecekler (meyvesuları, domates suyu), tuzlu yiyecekler, acı gıdalar, alkollü ve gazlı içecekler bazen aft oluşumunu tetikleyebilmektedirler.<sup>6,23</sup>

## Sonuç

RAS, sık görülen bir hastalık olmasına rağmen etyolojisi halen tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır. Seyri kişiden kişiye değişmekle birlikte genellikle iyi seyirlidir ve ileri yaşlarda iyileşme eğilimindedir. Bununla birlikte hiçbir tedavi ülser tekrarını engellememektedir. Günümüzdeki RAS tedavisi oral mukozaya fiziksel travmanın azaltılması ve inflamatuvar cevabın baskılanmasıdır. Bu amaçla kullanılan ilaçlar ile yapılmış randomize kontrollü çalışma sayısı oldukça azdır.

## Kaynaklar

1. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C ve ark. Guidelines for diagnosis and management of aphthous stomatitis. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 728-732.
2. Mock D, Chugh D. Burning mouth syndrome. *Int J Oral Sci* 2010; 2: 1-4.

3. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2006; 12: 1-21.
4. Scully C, Porter S. Oral mucosal disease: Recurrent aphthous stomatitis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008; 46: 198-206.
5. Scully C. Clinical practice. Aphthous ulceration. *N Engl J Med* 2006; 13: 165-172.
6. Scully C, Gorsky M, Lozada-nur F. Aphthous stomatitis: a consensus approach. *J Am Dent Assoc* 2003; 134: 200-207.
7. Messadi DV, Younai F. Aphthous ulcers. *Dermatologic Therapy* 2010; 23: 281-290.
8. Scully C, Hegarty A. Oral cavity and lips. Recurrent aphthous stomatitis. *Rook's Textbook of dermatology*'de. Ed. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Singapore, Wiley-Blackwell, 2010: 69.45-69.47.
9. Shohat-Zabarski R, Kalderon S, Klein T, Weinberger A. Close association of HLA-B51 in persons with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 455-458.
10. Mizuki N, Ohno S, Sato T ve ark. Microsatellite polymorphism between the tumor necrosis factor and HLA-B genes in Behcet's disease. *Hum Immunol* 1995; 43: 129-135.
11. Bazrafshani MR, Hajeer AH, Ollier WE, Thornhill MH. Recurrent aphthous stomatitis and gene polymorphisms for the inflammatory markers TNF-alpha, TNF-beta and the vitamin D receptor: no association detected. *Oral Dis* 2002; 8: 303-307.
12. Bazrafshani MR, Hajeer AH, Ollier WE, Thornhill MH. IL-1B and IL-6 gene polymorphisms encode significant risk for the development of recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Genes Immun* 2002; 3: 302-305.
13. Borra RC, Andrade PM, Silva ID ve ark. The Th1/Th2 immune-type response of the recurrent aphthous ulceration analyzed by cDNA microarray. *J Oral Pathol Med* 2004; 33: 140-146.
14. Sun A, Wang JT, Chia JS, Chiang CP. Levamisole can modulate the serum tumor necrosis factor-a level in patients with recurrent aphthous ulcerations. *J Oral Pathol Med* 2006; 35: 111-116.
15. Saulsbury FT, Wispelwey B. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome in a young adult who had features of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis as a child. *J Pediatr* 2005; 146: 283-285.
16. Rogers RS. Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and associated systemic disorders. *Semin Cutan Med Surg* 1997; 116: 278-283.
17. Wray D, Graykowski EA, Notkins AL. Role of mucosal injury in initiating recurrent aphthous stomatitis. *Br Med J* 1981; 283: 1569-1570.



18. Tuzun B, Wolf R, Tuzun Y, Serdaroglu S. Recurrent aphthous stomatitis and smoking. *Int J Dermatol* 2000; 39: 358-360.
19. Shapiro S, Olson DL, Chellemi SJ. The association between smoking and aphthous ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1970; 30: 624-30.
20. Köybaşı S, Parlak AH. Tekrarlayıcı Aftöz Stomatit. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006, 26: 319-329.
21. Köybaşı S, Parlak AH, Serin E ve ark. Recurrent aphthous stomatitis: investigation of possible etiologic factors. *Am J Otolaryngol* 2006; 27: 229-232.
22. 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.
23. Rogers RS. Complex aphthosis. *Adv Exp Med Biol* 2003; 528: 311-316.
24. Altenburg A, Abdel-Naser MB, Seeber H, Abdallah M, Zouboulis CC. Practical aspects of management of recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2007; 21: 1019-1026.
25. MacPhail L. Topical and systemic therapy for recurrent aphthous stomatitis. *Semin Cutan Med Surg* 1997; 16: 301-307.
26. Quijano D, Rodriguez M. Topical corticosteroids in recurrent aphthous stomatitis. Systematic review. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2008; 59: 298-307.
27. O'Neill ID. Off-label use of biologicals in the management of inflammatory oral mucosal disease. *J Oral Pathol Med* 2008; 37: 575-581.

### 3. Ağızda Hiperpigmentasyon

Fezal BECERİK ÖZDEMİR

**A**ğızda hiperpigmentasyon nedenleri çok çeşitli olup, melanositik orijinli olanları, diğer endojen ve eksojen nedenleri kapsar. Melanositik nedenler arasında melanositik maküller, melanositik nevuslar, melanoakantom ve en önemlisi oral melanom yer almaktadır. Sistemik hastalıkların yer aldığı endojen nedenler ve ilaçlar, amalgam tatuajı, kıllı dil ve hatta sigara kullanımını içeren eksojen nedenler de unutulmamalıdır (Tablo 1)

**Tablo 1.**  
Ağızda hiperpigmentasyon etyolojisi

<b>Melanositik*</b>	<b>Eksojen</b>
Melanositik maküller (% 85)	İlaçlar
Melanositik nevüsler (% 11)	Antimalaryaller
Melanoakantoma (% 0.9)	Minosiklin
Oral melanom (% 0.6)*	Amiadaron
	Ketokonazol
	Zidovudin
<b>Diğer Endojen</b>	ACTH
Fizyolojik	Fenolftaleyn
Postinflamatuvar	Klorpromazin
Sistemik hastalıklar ve sendromlar	Sitotoksik ajanlar
Addison hastalığı	Oral kontraseptifler
Akromegali	Fenotiazin
Hemokromatozis (Bronz dibet)	Amalgam tatuajı
Peutz-Jeghers sendromu	Ağır metaller
Albright sendromu	gümüş, cıva, arsenik
Kardiak miksoma sendromları (LAMB, NAME, Carney)	kurşun, altın, bizmut
B-Talasemi	Yabancı materyaller
Wilson hastalığı	kalem, boya, mürekkep,
Laugier-Hunziker sendromu	bitkisel ürünler
Akantozis nigrikans	Kıllı dil
Hiperpitüitarizm	Sigara kullanımı
Enfeksiyöz hastalıklar	
Aspergillus, Mukormikozis	

## Mukoza Melanozis

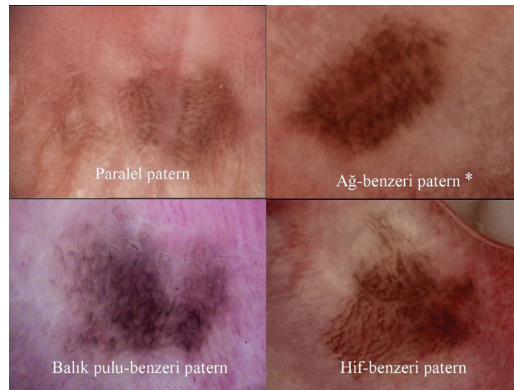
Oral melanotik maküller melanositik orijinli nedenler içerisinde % 85 oranıyla en sık görülen lezyonlardır.<sup>1</sup> Dudak, yanak, diş eti ve damak en sık olmakla birlikte, tüm ağız içinde görülebilen, genellikle soliter, 1cm'den küçük hiperpigmente maküllerdir. (Resim 1) Bazal tabakada, lamina propria da yada her ikisinde birden melanin pigmenti artmasına bağlı gelişirler.<sup>2</sup>



**Resim 1**

Oral melanozise ait çeşitli örnekler

Melanosit sayısı normal olduğu için benign lezyonlar olduğu ve tedavi gerekmediği bildirilmiştir.<sup>3</sup> Ancak problem, melanozis tanısını koyabilmek. Labial tutulumda karakteristik dermoskopik bulgular tanıya yardımcıdır. Bunlar 4 ana patern sergiler<sup>4,5</sup> (Resim 2)



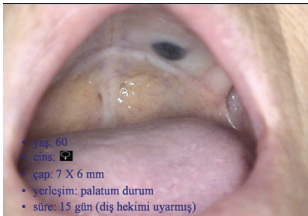
**Resim 2**

Labial melanozise ait 4 dermoskopik patern

1. Paralel patern rete uçlarında yoğunlaşmış pigmentasyona bağlı gelişen, mukozanın oluk ve kabarıklıklarına paralel seyreden pigmentasyon olup karakteristiktir.<sup>4</sup>
2. Ağ benzeri patern melanositik proliferasyonlarda olduğu gibi bal peteği benzeri bir pigmentasyon sergilediğinden tanının biopsi ile konfirme edilmesi gerekir.<sup>4</sup>
3. Balık pulu-benzeri patern “U” veya “V” harfi şekilli multipl, bükümlü, karakteristik bir pigmentasyon sergiler. Bu özel görüntünün nedeni pigmentasyonun dermal papilla uçlarını tutmamasıdır.<sup>5</sup>
4. Hif-benzeri patern ise bir fungus hifine benzer şekilde, farklı uzunluklar da, daha düzensiz, eğik-bükümlü bir pigmentasyondur. Karakteristik olan bu paternde pigmentasyon oblik şekilde uzanmış rete uçlarındadır.<sup>5</sup>  
Benign natürlü olduğu söylenilmesine rağmen literatürde gingival mela nozisten,<sup>6</sup> palatal melanozisten,<sup>7</sup> palatal tükrük bezi melanozisinden<sup>8</sup> ve lingual melanozisten melanom geliştiği<sup>9</sup> bildirilmiştir. Bu nedenle
  - benign oral pigmente maküller düzenli olarak takip edilmeli,
  - oral melanomun en sık yerleşim yeri damak olduğundan, palatal pigmente lezyonların tamamı eksize edilmeli ve
  - oral bölgede yeni başlangıçlı, çapı genişleyen düzensiz pigmente lezyonlarda biyopsi yapılmalıdır.

### Oral Melanositik Nevuslar

Oral melanositik nevuslar % 11 gibi bir oranla daha nadir görülürler.<sup>1</sup> Çoğu edinsel, 20-40 yaş arası, yassı jonksiyonel tipte ya da kubbe şekilli kompaund ya da intramukozal tipte görülürler. Mavi nevuslara da rastlanılabilir. Klinik olarak yuvarlak yada oval, maküler, papular, yada nadiren polipoid şekilli, kahverengi, mavi-gri yada siyah renkte görülürler. Sert damak, bukkal mukoza, diş etinde yerleşebilirler (Resim 3, 4). Melanoma dönüşümleri ispatlanmamıştır, ancak erken mukozal melanom ile ayırımları güçtür. Bu nedenle eksizyonları tavsiye edilir.<sup>10</sup>



**Resim 3**  
Oral mavi nevus

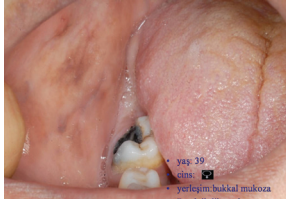


**Resim 4**  
Oral intramukozal nevus

## Melanoakantom

Melanosit-keratinosit proliferasyonu ile karakterize olan melanoakantom reaktif, inflamatuvar bir süreçtir. Kutanöz tiplere göre mukozal tip çoğunlukla siyah ırkta ve daha çok gençlerde görülür. Travma ile presipite olan melanoakantom, klinikte yassı ya da hafif eleve hiperpigmente bir lezyon şeklinde görülür. Mukozal yerleşimde hızla gelişerek, 1cm çapa ulaşabilir. %40 spontan rezolüsyon görülür, malign transformasyon bildirilmemiştir. Ayırıcı tanısında mukozal melanozis, melanositik nevüs ve hatta erken mukozal melanom yer aldığından, tanı için biyopsi zorunludur.<sup>10,11</sup>

Oral melanoma geçmeden önce diğer endojen nedenler arasında yer alan postinflamatuvar hiperpigmentasyon (oral liken planusa bağlı Resim 5) Addison hastalığı (Resim 6), Laugier-Hunziker sendromu (Resim 7) ve ekzojen nedenler arasında yer alan amalgam tatuajı (Resim 8) ve siyah kıllı dil (Resim 9) örneklerine yer verilecektir.



**Resim 5**  
Oral liken planusa bağlı postinflamatuvar hiperpigmentasyon



**Resim 6**  
Addison hastalığında görülen oral hiperpigmentasyon



**Resim 7**  
Laugier-Hunziker sendromunda görülen oral hiperpigmentasyon



**Resim 8**  
Amalgam tatuajına bağlı oral hiperpigmentasyon



**Resim 9**  
Siyah kıllı dil örnekleri

## Oral Melanom

Kötü prognozu nedeniyle oral mukozada yer alan her pigmente lezyon ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Tüm melanomların % 0.2-8'ini,<sup>12,13</sup> oral malignitelerin % 0.5-1'ini oluşturan oral melanom, kutanöz melanomdan 3 misli daha agresiftir. 5 yıllık yaşam oranı % 5-15 olup %36'sı metastaz yapar. Lokal nüksleri de sık görülür.<sup>13,14</sup>

Klinikte oral melanom için pigmente maküler, nodüler, miks tip, nonpigmente nodüler ve miks tip olmak üzere 5 tip tanımlanmıştır<sup>13,15</sup> (Resim 10). Çoğunlukla de novo gelişirler ve % 80'i sert damak lokalizasyonludur.<sup>12,13,16</sup> Genellikle asemptomatiktir.



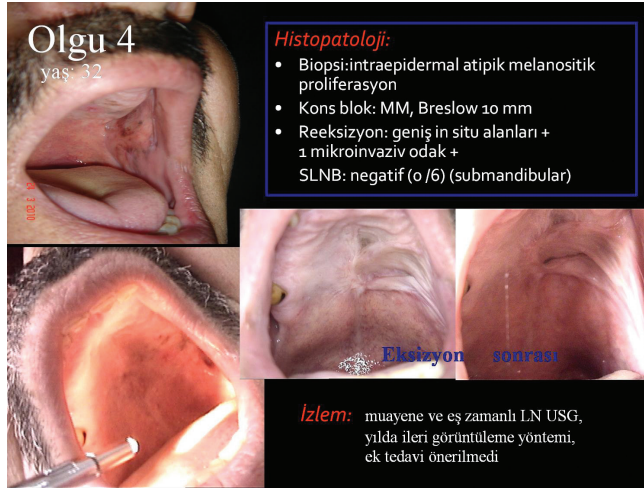
**Resim 10**  
Oral melanoma ait örnekler

Oral melanomun en yeni evrelemesinde evre 1 ve 2 bulunmamakta mukozada lokalize kaldığında evre 3, alttaki kemik, kırkırdak, derin yumuşak doku ve/veya lenf nodu metastazında evre 4a, lenf nodu metastazı ile birlikte olan veya olmayan beyin, dura, kranial sinirlere metastazda ileri evre 4b olarak sınıflanmaktadır.<sup>10,12</sup>

Oral melanom tanısında dermoskopi ancak ulaşılabilir alanda yardımcıdır. Kutanöz yerleşimlerdeki melanomlar için karakteristik olan özelliklere benzer bulgular mevcuttur. Global dermoskopik patern %75 multikomponent patern, %25 de homojenöz paterndir. En sık gözlenen bulgular yapısal asimetri, multipl renk, mavi-beyazımsı peçe yapısı, düzensiz nokta /globüller, regresyon yapıları, düzensiz blotch (leke yapısı) ve atipik

damar yapılarıdır.<sup>5</sup> Benign ve malign mukozal lezyonların dermoskopik ayırımı konusunda yapılan en yeni araştırmada, malignite lehine en kuvvetli belirtecin yapısız alanlar ve mavi, gri veya beyaz renkler olduğu bildirilmiştir.<sup>17</sup>

Oral melanoma yaklaşım 4 örnek ile pekiştirilecek (Resim 11) ve sonuç olarak biz dermatologların oral kaviteyi iyi araştırmamız gerektiği, yeni gelişen pigmente ya da nonpigmente kuşku lu lezyonlarda biyopsi yapma gerekliliğimizin vurgulanacaktır.



**Resim 11**

Oral melanomda preoperatif ve postoperatif görüntüler

## Kaynaklar

1. Buchner A, Merrell PW, Carpenter WM. Relative frequency of solitary melanocytic lesions of the oral mucosa. J Oral Pathol Med 2004; 33: 550-557.
2. Meleti M, Vescovi P, Mooj WJ van der Waal I. Pigmented lesions of the oral mucosa and perioral tissues: a flow-chart for the diagnosis and some recommendations for the management. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008; 105: 606-616.
3. de Giorgi V, Massi D, Carli P. Dermoscopy in the management of pigmented lesions of the oral mucosa. Oral Oncology 2003; 39: 534-535.
4. Mannone F, de Giorgi V, Cattaneo A, Massi D, de Magnis A, Carli P. Dermoscopic features of mucosal melanosis. Dermatol Surg 2004; 30: 1118-1123.
5. Lin J, Koga H, Takata M, Saida T. Dermoscopy of pigmented lesions on mucocutaneous junction and mucous membrane. Br J Dermatol 2009; 161: 1255-1261.

6. Taylor CO, Lewis JS. Histologically documented transformation of benign oral melanosis into malignant melanoma: a case report. *J Oral Maxillofac Surg* 1990; 48: 732-734.
7. Kahn MA, Weathers DR, Hoffman JG. Transformation of a benign oral pigmentation to primary oral melanoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 100: 454-459.
8. Meleti M, Mooj WJ, van der Waal I. Melanotic pigmentation of palatal salivary glands as a possible precursor to malignant melanoma: report of an unusual case. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68: 867-869.
9. Kaehler KC, Russo PA, Egberts F et al. Metastatic melanoma of the tongue arising from oral melanosis. *Arch Dermatol* 2008; 144: 558-560.
10. Müller S. Melanin-associated pigmented lesions of the oral mucosa: presentation, differential diagnosis, and treatment. *Dermatol Therapy* 2010; 23: 220-229.
11. Contreras E, Carlos R. Oral melanoacanthosis (melanoacanthoma): report of a case and review of the literature. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal* 2005; 10: 11-12.
12. Yang X, Ren GX, Zhang CP ve ark. Neck dissection and post-operative chemotherapy with dimethyl triazeno imidazole carboxamide and cisplatin protocol are useful for oral mucosal melanoma. *BMC Cancer* 2010;10: 623.
13. Fauzdar S, Rao DD, Arthanari KK ve ark. Malignant melanoma of the mandibular gingival. *Rare Tumors* 2010; 2: e25.
14. Gauwerky KJ, Ehrenfeld M, Bakos RM ve ark. A rare case of local relapsing oral melanoma. *JDDG* 2010; 8: 614-616.
15. Kruse AL, Riener MO, Graetz KW, Luebbbers HT. Mucosal malignant melanomas in head and neck surgery: a retrospective study of six patients and review of the literature. *Oral Maxillofac Surg* 2010; 14: 143-147.
16. Guarneri C, Vaccaro M. Primary melanoma of the oral cavity. *QJM* 2010 Nov 30 (Epub ahead of print).
17. Blum A, Simionescu O, Argenziano G, Braun R, Cabo H, Eichhorn A, Kirchesch H, Malveyh J, Marghoob AA, Puig S, Ozdemir F, Stolz W, Tromme I, Weigert U, Wolf IH, Zalaudek I, Kittler H. Dermoscopy of pigmented lesions of the mucosa and the mucocutaneous junction: results of a multicenter study by the international Dermoscopy Society (IDS). *Arch Dermatol* 2011; 147: 1181 - 1187





## 4.

## Atopik Dermatitte Yaşam Kalitesi

Nilgün SOLAK TEKİN

**A**topik dermatit (AD), genetik yatkınlığı olan bireylerde, genellikle bebek ve erken çocukluk çağında başlayan, çeşitli allerjenlerle tetiklenebilen, tekrarlayan, kronik, şiddetli kaşıntılı, inflamatuvar bir deri hastalığıdır.<sup>1,2</sup>

Atopi terimi, çevresel allerjenlere spesifik IgE yapımı ile yanıt vermeye kalıtsal eğilimi olan bireyleri tanımlamak amacıyla kullanılmaktadır. Atopik dermatit bu kişilerdeki deri belirtilerini kapsar. Atopinin deri belirtileri sıklıkla atopik marşın başlangıcıdır. Tipik bir atopik bireyde; atopik dermatit, serum IgE yüksekliği, allerjik rinokonjonktivit ve allerjik bronşial astım mevcuttur.<sup>3,4</sup>

Atopik dermatit bebek ve çocuklarda en sık görülen deri hastalıklarından biridir. İnsidansı giderek artmakta olup son 40-50 yıl boyunca her on yılda bir iki kat artış göstermiştir. Birçok ülkede yapılan çalışmalar hastalığın çocukların %5-20'sini etkilediğini göstermektedir. Hastalığın özellikle sanayi ülkeleri ve kentlerdeki yüksek sosyoekonomik sınıfta arttığı gözlenmiştir.<sup>4,5</sup>

Klasik çocukluk çağı atopik dermatiti genellikle ergen döneme kadar düzelmeye gösterir. İngiltere'de yapılan bir çalışmada, atopik dermatitli çocukların %74'ünde 16 yaşından sonra belirtilerin düzeldiği bildirilmiştir.<sup>6</sup> Bununla birlikte İsveçli çocukların 24 yıl izlendiği bir çalışmada, yatarak tedavi görenlerin %62'sinde, ayakta tedavi görenlerin ise %40'ında halen ekzemanın devam ettiği bildirilmiştir.<sup>7</sup> Prevelans çalışmalarında, atopik dermatitin 20 yaş üstü yetişkinlerde %2, 40 yaş üstü yetişkinlerde ise %0.2 görüldüğü bildirilmiştir. Son yıllarda yetişkinlerdeki atopik dermatit prevelansının %1 ile %3 oranında olduğu tahmin edilmektedir.<sup>8</sup>

Hastalığın ortaya çıkışında genetik yatkınlığın tartışılmaz rolünün yanı sıra, çevresel etkenlerin ve yaşam tarzı sonucu maruz kalınan solunumsal ve gıda allerjenlerinin atopik reaksiyonları tetiklediği bilinmektedir. Atopik dermatitin şiddeti bireyler arasında değişmektedir. Olguların çoğunda hastalık

hafif seyretmesine rağmen, orta ve şiddetli olarak değerlendirilen hasta sayısı da oldukça fazladır.<sup>9</sup> Genellikle şiddetli ve orta şiddetli atopik dermatitli çocuklarda bir yaşından sonra, ev tozu akarları, polen ve hayvan tüylerine karşı duyarlılık gelişmektedir. Yine aeroallerjenler, yiyecekler, yiyecek katkı maddeleri ve mikroorganizmalar da hastalığı olumsuz etkileyen diğer faktörlerdir. Psikolojik faktörler ve sosyal problemler erişkinlerde olduğu kadar çocuklarda da hastalığın alevlenmesinde önemli rol oynayabilmektedir.<sup>10</sup>

Atopik dermatit rahatsız edici ve dıştan görünebilir belirtileri, kronikliği, alevlenmelerin zamansızlığı, tedavilerin uzun süreli olması, ilaç yan etkileri sebebiyle hastaların ve ailelerinin yaşam kalitesini bozmaktadır. Hastaların ve ailelerinin günlük yaşamları, iş yaşamları, ilişkileri ve psikolojileri olumsuz etkilenmektedir.<sup>11</sup>

### **Atopik Dermatitin Hastadaki Etkileri**

Ekzeması olan hastalar, bu sık görülen deri hastalığının etkilerinden dolayı, bariz duygusal stres, anksiyete, utanç ve sosyal izolasyon yaşarlar. Kaşınan derinin yarattığı rahatsızlık sebebiyle, belirgin uyku bozukluğu, spor aktivitelerinde ve yakın ilişkilerde olumsuzluk, günlük aktivitelerde ve cinsel yaşamda performans bozukluğu görülür.<sup>12</sup>

Atopik dermatitli bireyler hem hastalığın kendisinden hem de görünebilir belirtilerinden olumsuz etkilenir. Atopik dermatitliler genel toplumla ya da benzer diğer tıbbi durumlarla karşılaştırıldıklarında daha kötü yaşam kalitesi ve daha büyük psikolojik stres tanımlamaktadırlar.<sup>13-18</sup> *Kiebert ve ark.* 4-70 yaş aralığındaki 318 atopik dermatit hastasının SF-36 (Short-Form-36) kullanarak yaşam kalitelerini değerlendirmişler; 16 yaşın üzerindeki hastalarda yaşama gücü, sosyal fonksiyonlar ve mental sağlıkla ilgili alt ölçeklerde, genel topluma göre anlamlı şekilde düşük skorlar elde etmişlerdir. Ayrıca atopik dermatitli hastaların mental sağlık skorları diyabetli ve hipertansiyonlulardan, sosyal fonksiyon skorları ise hipertansiyonlulardan anlamlı şekilde düşük saptanmıştır. *Kiebert ve ark.* daha uzun yaşam kalite ölçekleri kullanarak atopik dermatitli hastaları psoriasis ve diğer yaygın deri hastalıkları ile karşılaştırmışlar; atopik dermatitli hastalarda fiziksel ve duygusal durum, yaşama gücü, sosyal fonksiyonlar ve mental sağlıkla ilgili ölçeklerde daha düşük skorlar elde etmişlerdir.<sup>13</sup>

*Linnet ve ark.* atopik dermatitli yetişkinlerde DLQI (Dermatology Life Quality Index) uygulamışlar; kontrol grubundan anlamlı derecede düşük yaşam kalitesine sahip olduklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmada atopik dermatitli bireyler arasında anksiyete ve stres, sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiştir.<sup>15</sup> *Finlay ve ark.* dermatoloji polikliniklerinde ayaktan tedavi edilen yetişkin hastaları DLQI ile değerlendirmişler, en kötü skorları atopik dermatitlilerde bulmuşlardır.<sup>17</sup> Şiddetli atopik dermatit, anjina pektoris, kronik anksiyete, romatoid artrit, multipl skleroz veya bölgesel ösefagus kanseriyle eşit oranda yaşam kalitesini etkilemektedir.<sup>18</sup>

Atopik dermatitli çocuklar ve erişkinler aynı zamanda psikososyal güçlükler için risk altındadırlar. *Anderson* 559 atopik dermatitli yetişkinle yaptığı çalışmasında; olguların %47'si hastalıklarıyla ilgili sık sık veya daima yılmılık-bıkkınlık hissettiklerini, %39'u görünümünden utanıklarını, %35'i görünümüne kızdıklarını bildirmişlerdir.<sup>19</sup> Yine önceki çalışmalarda atopik dermatitli yetişkinlerin aşırı korunaklı, çocuk gibi disiplinsiz ve artmış psikiyatrik hastalık insidansına sahip oldukları belirtilmiştir.<sup>20,21</sup>

Atopik dermatitli çocuklar sık sık duygulanım ve davranış problemleri yaşarlar. Aşırı bağımlılık, hiperaktivite, ürkeklik, korkaklık, sinirlilik, huysuzluk, artmış ağlamalar atopik dermatitli çocuklarda sık görülen davranış şekilleridir. Bu davranış problemleri hastalığın şiddetiyle artış gösterir ve çocukların sosyal ve entelektüel gelişimlerini kötü yönde etkiler.<sup>22,23</sup> Ayrıca çocukların fiziksel görünümleri ve hastalığın bulaşabileceği korkusu arkadaş ve öğretmenleriyle ilişkilerini bozabilir ve spor aktivitelerini sınırlandırabilir. Atopik dermatitli çocuklarda zaman içerisinde okul fobisi gelişebilir. Hastalığın şiddetlendiği dönemlerde çocuklar okula gidemeyebilir ve bu durum eğitimlerini kötü etkiler.<sup>12,22,23</sup> 15 yaş üstü 429 atopik dermatitli ve ailesiyle yapılan çalışmada, hastaların %60'ı hastalık şiddetiyle ilişkili olarak okul performansında ve günlük aktivitelerde güçlükler tanımlamışlardır.<sup>24</sup> Başka bir çalışmada atopik dermatitli hastaların %38'i spesifik bir eğitim ve iş seçmekten kaçındıklarını bildirmişlerdir. Hastalık şiddeti hafif veya orta olsa bile, hastalık yüzünden devamsızlık ve erken emeklilik söz konusu olabilir.<sup>25</sup>

Atopik dermatitli ergenlerde psikososyal etkilerle ilgili veriler sınırlıdır. Öz kimlik ve öz saygının geliştiği çok önemli bir dönem olan ergenlik dönemi

deri hastalıkları yüzünden kötü etkilenmektedir.<sup>22</sup> Akne vulgarisli ergen ve yetişkinlerde artmış anksiyete, utanma, kişiler arası ilişkilerde bozulma, sosyal izolasyon tespit edilmiştir.<sup>26</sup> Benzer etkilerin atopik dermatitli ergenlerde daha da artmış olarak görülmesi muhtemeldir. Atopik dermatit hastaların cinsel yaşamlarını da etkiler. *Misery* ve ark.nın yaptıkları çalışmada hastaların %57.5'i, eşlerinin ise %36.5'i cinsel yaşamlarının hastalık yüzünden etkilendiğini bildirmişlerdir.<sup>27</sup>

### Uyku Bozukluğu

Atopik dermatitli çocuk ve erişkinler normal toplumdaki çok daha sık uyku problemleri yaşarlar. Bunun en önemli sebebi geceleri olan kaşınmadır.<sup>28</sup> *Yosipovitch* ve ark. 100 atopik dermatit hastasında yaptıkları bir çalışmada hastaların %84'ünde uykuya dalma güçlüğü, %79'unda kaşıntı sebebiyle uyanma bildirmişlerdir.<sup>29</sup> *Lawson* ve ark. yaptıkları çalışmada atopik dermatitli çocukların %38'inde uyku bozukluğu bulmuşlardır.<sup>30</sup> Reid ve ark.nın yaptığı retrospektif bir çalışmada atopik dermatitin alevlenme dönemlerinde hastaların %89'unda uyku bozukluğu olduğu, remisyon dönemlerinde uykuda düzelme olmasına rağmen pek çok olgunun normale dönmediği belirtilmiştir. Bu çalışmada çocuklardaki uyku kaybının bir gecede yaklaşık 2 saat olduğu düşünülmektedir.<sup>31</sup> Geceleri yaşanan uyku bozuklukları; uyanma güçlüğü, gün boyu uyuklama ve yorgunluk, dikkat eksikliği, davranış ve disiplin problemlerini beraberinde getirir. Çocuklar yanlışlıkla davranış bozukluğu ve öğrenme güçlüğü tanısı alabilirler.<sup>32</sup>

Kronik uyku bozukluğu yetişkinlerde de hem fiziksel hem de mental yorgunluğa sebep olur. Duygusal açıdan depresyon, konsantrasyon bozukluğu, iş ve cinsel yaşamda performans kaybı yetişkin atopik dermatitli-<sup>12,23,27</sup>lerde tanımlanmıştır.

### Atopik Dermatitin Aileye Etkileri

Atopik dermatit çoğunlukla çocukları etkilediği için anne-baba ve diğer aile üyeleri çocuğun bakımında rol alırlar. Bu aile dinamiklerini ve aile yaşamını büyük oranda etkiler.<sup>12</sup> Araştırmalar atopik dermatitli çocuğu olan ailelerin sağlıklı çocuğu olanlara göre daha düşük yaşam kalitesine sahip olduklarını göstermektedir. Hastalığın aileye etkisi hastalığın şiddetiyle doğru orantılıdır.<sup>14,30</sup>

Anne-babalar atopik dermatitli çocuğun hem tedavisi hem de bakımıyla ilişkili yüksek stres tanımlamaktadır. Atopik dermatitli çocuğun bakımı ev içinde hem karı-koca ilişkisini hem de evdeki diğer çocuklarla olan ilişkileri olumsuz etkiler.<sup>14,30</sup> Avustralya'da yapılan bir çalışmada; orta veya şiddetli atopik dermatitli bir çocuğun bakımının insülin bağımlı diyabeti olan bir çocuğun bakımından daha stresli olduğu gösterilmiştir.<sup>33</sup> 187 atopik dermatitli çocuğun aileleriyle bir çalışma yapan *Warschburger* ve ark., özellikle annelerde normalden daha fazla psikolojik stres bulunduğunu bildirmişlerdir.<sup>34</sup>

*Su* ve ark. ekzemalı bir çocuğun bakımı için her gün 2-3 saat gerektiğini bildirmektedirler.<sup>33</sup> Bu sebeple özellikle annelerin ev dışındaki işlerde çalışma oranı azalmakta ve sosyal yaşamları kısıtlanmaktadır. Aileler hastalığı tetikleyen sebepler ve tedaviler (özellikle steroidlerin yan etkileri) ile ilgili endişe duymakta, alternatif tedavi arayışları içerisine girmektedir. Bu büyük endişeler sebebiyle pek çok aile yaşam tarzlarını kısıtlamakta ve değiştirmektedir. Artmış çamaşır yıkama, ev temizleme, çocuğa özel kısıtlanmış diyetlerin hazırlanması, toz ve maytlarla savaş, özel sabun ve deterjanların kullanımı, sadece %100 doğal pamuk giysi ve çarşafların kullanımı, halıların kaldırılması ailelerin yaptıkları uygulamalardan bir kısmıdır.<sup>12,22,33,35,36</sup>

Atopik dermatitlilerdeki çevresel allerjenlere duyarlılık, kendilerinin ve ailelerinin yaşamlarını kısıtlamaktadır. Ev dışındaki sosyal hayatları, spor aktiviteleri, tatil seçimleri hasta bireye göre düzenlenmektedir.<sup>11,12,35</sup>

Hastalığın dıştan görünen belirtileri başka insanlarda bulaşma endişesi yaratabilir. Bu durum hasta ve ailesi için büyük bir stres faktörüdür ve sosyal izolasyonla sonuçlanabilir.<sup>22,35</sup>

Ailedeki en önemli stres sebeplerinden biri çocuklarının kaşınması sebebiyle uykusuz kalmalarıdır. Uyku bozukluğu kardeşler dahil olmak üzere tüm aileyi etkiler.<sup>12,14,30,33</sup> *Long* ve ark. yaptıkları çalışmada atopik dermatitli çocuğa sahip ailelerin %60'ında uyku problemleri saptamışlardır.<sup>37</sup> Başka bir çalışmada ailelerde her gece 1 veya 2 saat uyku kaybı olduğu belirtilmektedir. Uykusuzluk kişilerin hem iş hem de evdeki çalışma performansını etkilemektedir.<sup>31</sup>

Atopik dermatit aileye finansal olarak da bir yük getirir. Hastalığın tedavisi için gereken ilaçların maliyetleri, deri bakımında kullanılan ürünlerin maliyeti, özel giysiler, özel diyet, aşırı temizlik ve hasta çocuğun bakımı için işlerinden uzak kalan aile bireylerinin kazanç kaybı ortaya çıkan bu finansal yükü açıklar.<sup>23</sup> Hastalığın tedavisi için harcanan ve genellikle sigortalar tarafından ödenen harcamalar direkt maliyet, sigortalar tarafından ödenmeyen tedaviler, alternatif tıp tedavileri, özel giysiler, işten uzak kalınan günlerin kayıpları, vb. indirekt maliyet olarak hesaplanmaktadır.<sup>12,23,38</sup> Tüm bu finansal maliyetler hastalığın şiddetiyle doğru orantılı değişmektedir. Çocukluk çağının diğer kronik hastalıkları olan astım ve diyabetle karşılaştırıldığında atopik dermatitin daha fazla finansal yük getirdiği belirlenmiştir.<sup>33</sup> *Verboom* ve ark. atopik dermatit maliyetinin kişi başı yıllık 71 dolar ile 2559 dolar arasında değiştiğini bulmuşlardır.<sup>39</sup> *Lapidus* ve ark. ABD’de atopik dermatit için her yıl 364 milyon dolar direkt maliyet hesaplamışlardır.<sup>40</sup> *Ellis* ve ark. hastalığın uluslararası sınıflama programını (ICD-9-CM) kullanarak yaptıkları sistematik bir çalışmada, ABD’de atopik dermatitin yıllık direkt maliyetinin 900 milyon dolar olduğunu bulmuşlardır.<sup>41</sup> *Su* ve ark. Avustralya’da yaptıkları çalışmada atopik dermatitin yıllık direkt ve indirekt maliyetini hastalık şiddetine göre hesaplamışlar; hafif hastalıkta kişi başı yıllık 216 dolar, orta şiddette hastalıkta kişi başı yıllık 535 dolar, şiddetli hastalıkta ise kişi başı yıllık 821 dolar bulmuşlardır.<sup>33</sup> *Emerson* ve ark. hastalık için hesaplanan toplam maliyetin %36’sının aile bakım maliyetleri olduğunu bildirmektedirler.<sup>42</sup> Atopik dermatit ücretsiz sağlık hizmeti olmayan ülkelerde ve düşük geliri ailelerde büyük bir finansal sorun kaynağı olabilmektedir.<sup>35</sup>

### Yaşam Kalitesi Ölçümleri

Yaşam kalitesi kişinin yaşadığı kültür ve değer sistemleri içerisinde; amaçları, beklentileri, standartları ve ilgileri ile ilişkili olarak yaşamdaki pozisyonunu algılaması şeklinde tanımlanır ve sağlık durumunun ve uygulanan tedavilerin etkilerinin değerlendirilmesinde önemli bir ölçme metodudur.<sup>11</sup> Yaşam kalitesi ölçümleri anket şeklinde uygulanmakta; dermatolojide klinik değerlendirme, araştırma, denetleme, politik ve finansal amaçlarla kullanılmaktadır.<sup>43</sup>

Atopik dermatitte yaşam kalitesi ile ilgili çalışmalar hem hastalar hem de aileleri ile yapılmıştır. Atopik dermatitte kullanılan yaşam kalite ölçekleri ve özellikleri aşağıda özetlenmiştir.

**Dermatology Life Quality Index (DLQI):** Dermatolojide yaşam kalite indeksi, tüm dermatolojik hastalara uygulanabilen, basit, kısa, kolay anlaşılır ve uygulanabilir bir testtir. Son bir hafta içinde hastalığın fiziksel ve sosyal aktiviteleri etkileme şiddetini araştıran testte; her biri 0-3 arası derecelenen dört seçenekli on soru bulunmaktadır.<sup>44</sup> Birçok dile çevrilen bu testin Türkçe geçerliliği *Öztürkcan* ve ark. tarafından gösterilmiştir.<sup>45</sup>

**Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI):** Dermatolojide çocukların yaşam kalitesini değerlendirmek için geliştirilen bu test doğrudan çocuk hastadan bilgi alan yine on sorudan oluşmuş bir testtir. 4-16 yaş okul çocuklarına uygulanmaktadır.<sup>46</sup> Aynı testin okuma-yazma bilmeyen çocuklara uygulanabilen çizgi resim çeşidi de bulunmaktadır.<sup>47</sup>

**Infants' Dermatitis Quality of Life Index (IDQOL):** Deri hastalığı olan 0-4 yaş çocukları değerlendirmek için geliştirilmiştir. Daha çok atopik dermatitlilerde kullanılır. Ebeveynlerin yanıtladığı on sorudan oluşur.<sup>48</sup>

**Atopic Dermatitis Disability Index (ADDI):** Atopik dermatit işlev kaybı indeksi 15 soruluk "*Psoriasis Disability Index*" ten türetilmiştir.<sup>49</sup>

**Quality of Life Index for Atopic Dermatitis (QoLIAD):** Atopik dermatit yaşam kalite indeksi, önce 52, sonra 42 en son olarak da 25 sorudan oluşacak şekilde kısaltılarak pratikleştirilen bir testtir.<sup>50</sup>

**Dermatitis Family Impact Questionnaire (DFI):** Dermatit aile etki anketi hastalığın ailedeki etkilerini ölçer. Bir önceki haftayı sorgulayan on soruluk bir testtir.<sup>51</sup>

**Parents Index of Quality of Life in Atopic Dermatitis (PIQoL-AD):** Atopik dermatitli 0-8 yaş arası çocuğu olan aileleri değerlendiren bir testtir. Test yapıldığı andaki durumlarını sorgulayan 28 soruluk bir ölçektir. Ailelerin çocuklarının hastalığından kaynaklanan yaşam kalitesindeki olumsuzlukları tespit etmek için geliştirilmiştir.<sup>52</sup>

**Childhood Atopic dermatitis Impact Score (CADIS):** Çocukluk çağı atopik dermatitinin etki skoru, 0-8 yaş arası çocukları ve ailelerini değerlendirir. Son dört haftayı ilgilendiren 45 sorudan oluşur.<sup>53,54</sup>



## Kaynaklar

1. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2008; 358: 1483-1494.
2. Bos JD, Breninkmeijer EE, Schram ME, Middelkamp-Hup MA, Spuls PI, Smitt JH. Atopic eczema or atopiform dermatitis. *Exp Dermatol* 2010; 19: 325-331.
3. Ker J, Hartert TV. The atopic march: what's the evidence? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103: 282-289.
4. Spergel JM. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010; 30: 269-280.
5. Olesen AB. Role of the early environment for expression of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: S37-40.
6. Williams HC, Strachan DP. The natural history of childhood eczema: observations from the British 1958 birth cohort study. *Br J Dermatol* 1998; 139: 834-839.
7. Rystedt I. Long term follow-up in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1985; 114: 117-120.
8. Katsarou A, Armenaka M. Atopic dermatitis in older patients: particular points. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 12-18.
9. Diepgen TL. Atopic dermatitis: the role of environmental and social factors, the European experience. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: S44-48.
10. Caubet JC, Eigenmann PA. Allergic triggers in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010; 30: 289-307.
11. Lewis-Jones MS, Charman CR. Atopic dermatitis: Scoring severity and quality of life assessment. *Textbook of Pediatric Dermatology*'de. Ed. Harper J, Orange A, Prose N. Massachusetts: Blackwell publishing; 2006; 245-258.
12. Carroll CL, Balkrishnan R, Feldman SR, Fleischer AB Jr, Manuel JC. The burden of atopic dermatitis: impact on the patient, family, and society. *Pediatr Dermatol* 2005; 22: 192-199.
13. Kiebert G, Sorensen SV, Revicki D, Fagan SC, Doyle JJ, Cohen J, Fivenson D. Atopic dermatitis is associated with a decrement in health-related quality of life. *Int J Dermatol* 2002; 41: 151-158.
14. Lapidus CS, Kerr PE. Social impact of atopic dermatitis. *Med Health R I.* 2001; 84: 294-295.
15. Linnet J, Jemec GB. An assessment of anxiety and dermatology life quality in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1999; 140: 268-272.
16. Lundberg L, Johannesson M, Silverdahl M, Hermansson C, Lindberg M. Health-related quality of life in patients with psoriasis and atopic dermatitis measured with SF-36, DLQI and a subjective measure of disease activity. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 430-434.
17. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure

- for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 210-216.
18. Schmitt J, Meurer M, Klon M, Frick KD. Assessment of health state utilities of controlled and uncontrolled psoriasis and atopic eczema: a population-based study. *Br J Dermatol* 2008; 158: 351-359.
  19. Anderson RT, Rajagopalan R. Effects of allergic dermatosis on health-related quality of life. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001; 1: 309-315.
  20. Howlett S. Emotional dysfunction, child-family relationships and childhood atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1999; 140: 381-384.
  21. Hughes JE, Barraclough BM, Hamblin LG, White JE. Psychiatric symptoms in dermatology patients. *Br J Psychiatry* 1983; 143: 51-54.
  22. Chamlin SL. The psychosocial burden of childhood atopic dermatitis. *Dermatol Ther* 2006; 19: 104-107.
  23. Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 984-992.
  24. Paller AS, McAlister RO, Doyle JJ, Jackson A. Perceptions of physicians and pediatric patients about atopic dermatitis, its impact, and its treatment. *Clin Pediatr (Phila)* 2002; 41: 323-332.
  25. Holm EA, Esmann S, Jemec GB. The handicap caused by atopic dermatitis--sick leave and job avoidance. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 255-259.
  26. Krowchuk DP, Stancin T, Keskinen R, Walker R, Bass J, Anglin TM. The psychosocial effects of acne on adolescents. *Pediatr Dermatol* 1991; 8: 332-338.
  27. Misery L, Finlay AY, Martin N, Boussetta S, Nguyen C, Myon E, Taieb C. Atopic dermatitis: impact on the quality of life of patients and their partners. *Dermatology* 2007; 215: 123-129.
  28. Alanne S, Nermes M, Söderlund R, Laitinen K. Quality of life in infants with atopic dermatitis and healthy infants: a follow-up from birth to 24 months. *Acta Paediatr* 2011 Feb 22. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02229
  29. Yosipovitch G, Goon AT, Wee J, Chan YH, Zucker I, Goh CL. Itch characteristics in Chinese patients with atopic dermatitis using a new questionnaire for the assessment of pruritus. *Int J Dermatol* 2002; 41: 212-216.
  30. Lawson V, Lewis-Jones MS, Finlay AY, Reid P, Owens RG. The family impact of childhood atopic dermatitis: the Dermatitis Family Impact Questionnaire. *Br J Dermatol* 1998; 138: 107-113.
  31. Reid P, Lewis-Jones MS. Sleep difficulties and their management in preschoolers with atopic eczema. *Clin Exp Dermatol* 1995; 20: 38-41.

32. Camfferman D, Kennedy JD, Gold M, Martin AJ, Lushington K. Eczema and sleep and its relationship to daytime functioning in children. *Sleep Med Rev* 2010; 14: 359-369.
33. Su JC, Kemp AS, Varigos GA, Nolan TM. Atopic eczema: its impact on the family and financial cost. *Arch Dis Child* 1997; 76: 159-162.
34. Warschburger P, Buchholz HT, Petermann F. Psychological adjustment in parents of young children with atopic dermatitis: which factors predict parental quality of life? *Br J Dermatol* 2004; 150: 304-311.
35. Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 984-992.
36. McKenna SP, Doward LC. Quality of life of children with atopic dermatitis and their families. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 228-231.
37. Long CC, Funnell CM, Collard R, Finlay AY. What do members of the National Eczema Society really want? *Clin Exp Dermatol* 1993; 18: 516-522.
38. Fowler JF, Duh MS, Rovba L, Buteau S, Pinheiro L, Lobo F, Sung J, Doyle JJ, Swensen A, Mallett DA, Kosicki G. The direct and indirect cost burden of atopic dermatitis: an employer-payer perspective. *Manag Care Interface* 2007; 20: 26-32.
39. Verboom P, Hakkaart-Van L, Sturkenboom M, De Zeeuw R, Menke H, Rutten F. The cost of atopic dermatitis in the Netherlands: an international comparison. *Br J Dermatol* 2002; 147: 716-724.
40. Lapidus CS, Schwarz DF, Honig PJ. Atopic dermatitis in children: who cares? Who pays? *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 699-703.
41. Ellis CN, Drake LA, Prendergast MM, Abramovits W, Boguniewicz M, Daniel CR, Lebowohl M, Stevens SR, Whitaker-Worth DL, Cheng JW, Tong KB. Cost of atopic dermatitis and eczema in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 361-370.
42. Emerson RM, Williams HC, Allen BR. What is the cost of atopic dermatitis in preschool children? *Br J Dermatol* 2001; 144: 514-522.
43. Arıcan O. Dermatoloji hastalarında yaşam kalitesinin ölçümü. [Measuring of quality of life in dermatological patients.] *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2009; 2: 107-114.
44. Halioua B, Beumont MG, Lunel F. Quality of life in dermatology. *Int J Dermatol* 2000; 39: 801-806.
45. Oztürkcan S, Ermertcan AT, Eser E, Sahin MT. Cross validation of the Turkish version of dermatology life quality index. *Int J Dermatol* 2006; 45: 1300-1307.
46. Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *Br J Dermatol* 1995; 132: 942-949.
47. Holme SA, Man I, Sharpe JL, Dykes PJ, Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index: validation of the cartoon version. *Br J Dermatol* 2003; 148: 285-290.

48. Lewis-Jones MS, Finlay AY, Dykes PJ. The Infants' Dermatitis Quality of Life Index. *Br J Dermatol* 2001; 144: 104-110.
49. Finlay AY. Quality of life measurement in dermatology: a practical guide. *Br J Dermatol* 1997; 136: 305-314.
50. Whalley D, McKenna SP, Dewar AL, Erdman RA, Kohlmann T, Niero M, Cook SA, Crickx B, Herdman MJ, Frech F, Van Assche D. A new instrument for assessing quality of life in atopic dermatitis: international development of the Quality of Life Index for Atopic Dermatitis (QoLIAD). *Br J Dermatol* 2004; 150: 274-283.
51. Lawson V, Lewis-Jones MS, Finlay AY, Reid P, Owens RG. The family impact of childhood atopic dermatitis: the Dermatitis Family Impact Questionnaire. *Br J Dermatol* 1998; 138: 107-113.
52. McKenna SP, Whalley D, Dewar AL, Erdman RA, Kohlmann T, Niero M, Baró E, Cook SA, Crickx B, Frech F, van Assche D. International development of the Parents' Index of Quality of Life in Atopic Dermatitis (PIQoL-AD). *Qual Life Res* 2005; 14: 231-241.
53. Chamlin SL, Cella D, Frieden IJ, Williams ML, Mancini AJ, Lai JS, Chren MM. Development of the Childhood Atopic Dermatitis Impact Scale: initial validation of a quality-of-life measure for young children with atopic dermatitis and their families. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 1106-1111.
54. Chamlin SL, Frieden IJ, Williams ML, Chren MM. Effects of atopic dermatitis on young American children and their families. *Pediatrics* 2004; 114: 607-611.



## 5.

# Takrolimus (Fk506) ve Atopik Dermatit

Emel ÖZTÜRK (ERKEK)

**T**akrolimus (804 Dalton) ve pimekrolimus (809 Dalton) uzun süreli yerel kortikosteroid kullanımının mümkün olmadığı atopik dermatit (AD)<sup>1,4</sup>, kronik aktinik dermatit<sup>5,7</sup>, seboreik dermatit<sup>8,11</sup>, steroid rozase ve perioral dermatit<sup>1,12,13</sup>, SLE deri lezyonları<sup>14,15</sup> ve DLE<sup>16,18</sup> gibi deri hastalıklarında halen kullanılan immün yanıt modifiye edici yerel kalsinörin inhibitörleridir (TKİ).

Takrolimus % 0.03 ve % 0.1 pomad yetişkinde orta-şiddetli atopik dermatit tedavisinde onaylıdır.<sup>4</sup> Takrolimus % 0.03 pomad 2 yaştan büyük hastalarda orta-şiddetli AD tedavisinde, takrolimus % 0.1 pomad 16 yaştan büyük hastalarda orta-şiddetli AD tedavisinde onaylıdır.<sup>19</sup> 12 haftalık kısa dönemde ve 4 yıla dek uzun dönemde etkin ve güvenli oldukları gösterilmiştir.<sup>4,19</sup>

Her ne kadar takrolimus % 0.1 pomad takrolimus % 0.03 pomada göre daha etkili olsa da, % 0.1 takrolimusun yan etki profili daha kötü değildir, % 0.03 takrolimusdan daha pahalı değildir ve FDA kurallarına rağmen çocuklarda dahi güvenle kullanılabilir. O nedenle bazı indikasyonlar ve özel durumlar dışında % 0.1 takrolimusunu reçetelemekte fayda vardır.<sup>20</sup>

### Etki Mekanizması

Takrolimus T hücreleri içinde kalsinörine bağlı sinyal yolağını bloke eden immün baskılayıcı ve anti-inflamatuar makrolid laktondur.<sup>1,12-14,17</sup> Böylelikle gen transkripsiyonu ve T hücre aktivasyonunu kalsinörin fosfat az aktivasyonunun inhibisyonu ile bloke eder (IL-2,3,4,5, IFN- $\gamma$ , G-CSF ve TNF- $\alpha$ ).<sup>1,13,14,17,21-23</sup> Takrolimus mast hücrelerinden histamin salınımını da azaltır.<sup>13</sup> TKİ sitoplazmik proteinlere bağlanırlar ve bu kompleks kalsinörine bağlanarak NF-AT'yi defosforile etmesini bloke ederler.<sup>20,23-26</sup> Cyc-A için ligand siklofilin iken takrolimus ve pimekrolimus makrofilin-12'ye bağlanırlar.<sup>23,24</sup> NF-AT fosforile edilince nükleus içine girebilen bir transkripsiyon faktörüdür.<sup>24</sup>

## Yan Etkiler

Uzun dönemli (4 yıla dek) çalışmalarda takrolimusun güvenilirlik profilinin > 10.000 yetişkin ve pediatrik hastada mükemmel olduğu gösterilmiştir.<sup>27</sup> Takrolimus yerel steroidlerin aksine deri atrofisi yapmaz.<sup>1,20-22,25,28</sup> Yüzde ve boyunda rahatlıkla kullanılabilir.<sup>1</sup> En sık yan etkileri uygulama bölgesinde yanma, batma, kaşıntı, kızamıklık, iritasyon, sıcaklık hissi ve follikülitir.<sup>13,14,20,21,28,29</sup> Yanma hissi en sık bildirilen yan etkidir ve çalışmalarda % 0.1 takrolimus kullanan hastaların % 31-61'inde, % 0.03 takrolimus kullanan hastaların ise % 33-45'inde oluşmaktadır. Yanma hissi hafif-orta şiddetlidir ve kendi kendini sınırlar.<sup>20</sup> % 0.1 takrolimus kullanan hastaların % 90'ında yanma hissi 2 dakika ila 3 saat (median 15 dakika) sürmektedir ve tedavi sürdükçe 7-10 gün içinde 10 kat azalmaktadır.<sup>13,20</sup> Plasebo kontrollü çalışmalarda takrolimus veya pimekrolimusun lokal yan etkilerinin kontrol grubundan farklı olmadığı gösterilmiştir.<sup>29</sup> Tedavi başlangıcında takrolimusla birlikte yerel steroidlerin birkaç gün kullanımı veya takrolimus öncesi nemlendirici sürülmesi yan etkileri azaltmaktadır.<sup>21</sup> Takrolimusun fotoduyarandırıcı, fototoksik veya fotoallerjik olmadığı değişik çalışmalarda bildirilmiştir.<sup>20</sup>

Her ne kadar enfeksiyonlar (viral) TKİ ile oluşabilirse de fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.<sup>29</sup>

Hayvan modellerindeki prelinik çalışmalarda TKİ'nin kutanöz malignitelere yol açtığı bildirilmiştir.<sup>20,29</sup> Pimekrolimus ve takrolimus ile tedavi edilen hastalarda az sayıda kutanöz tümör oluşumu rapor edilmiştir.<sup>29</sup> FDA'ye şu ana dek takrolimus kullanan 21 olguda (3'ü < 16 yaş çocuk, 16'sı yetişkin) ve pimekrolimus kullanan 9 olguda kanser (SCC, kutanöz sarkom, Kaposi sarkomu, malign melanom ve diğer) ve lenfoma oluşumu bildirilmiştir.<sup>29-31</sup> Ancak halihazırda TKİ kullanan hastalarda bildirilen kanserlerin doğrudan TKİ kullanımına mı yoksa güneş veya AD'nin kendisi gibi diğer faktörlere mi bağlı olduğu tam olarak bilinmemektedir.<sup>29,31</sup> Prospektif kontrollü çalışmalarda TKİ kullanımı ile artmış malignite riski gösterilememiştir, ancak bu çalışmalar yeterli derecede uzun değildir. Hayvan çalışmalarında TKİ'nin mutajenik veya genotoksik olmadıkları (initiator değil) ve proliferasyonu artırmadıkları (promoter değil) gösterilmiştir. Bu nedenlerle TKİ'nin karsinogenezdeki majör teorik yolu lokal veya sistemik immünosupresif etkileri yolu ile olabilir.<sup>29</sup>

TKİ absorpsiyonu maruz kalınan ajana, doza ve deri alanına göre TKİ değişkenlik göstermektedir.<sup>29</sup> Yerel takrolimusun sistemik absorpsiyonu sistemik absorpsiyonu genel olarak düşük ancak değişkendir.<sup>17,20,25,28,29,32,33</sup>

Maksimum sistemik konsantrasyonu genel olarak 5 ng/ ml altındadır.<sup>29,32</sup> En yüksek bildirilmiş seviyeler bir çocukta 9.5 ng/ ml ve bir yetişkinde 20 ng/ ml'dir.<sup>29</sup> AD hastalarında yerel takrolimusun biyoyararlanımı IV takrolimusa göre < % 0.5, oral takrolimusa göre < % 5'tir.<sup>29,33</sup> Yani yerel takrolimusun sistemik emilimi, IV takrolimusdan 30-60 kat daha azdır.<sup>32</sup> Netherton sendromlu hastalarda ise yerel takrolimusun sistemik absorpsiyonu anormal olarak yüksektir ve kan seviyelerinin bu hastalarda takip edilmesi önerilmektedir.<sup>20,26,30</sup>

Pnömonok, hemofilus influenza veya tetanoz aşısı yapılmış çocuklarda immün parametrelerde takrolimusa bağlı anormallik gözlenmemiştir.<sup>29,32,34</sup> Açık uçlu bir çalışmada yerel takrolimusun 6 ay-1 yıl kullanımı ile gecikmiş tipte hipersensitivite reaksiyonlarının baskılanmadığı ve hücrel immünite üzerinde negatif etkisinin bulunmadığı gösterilmiştir.<sup>29</sup> Zaten takrolimus tedavisinin bırakılması sonrası lokal immün baskılayıcı etki 2-4 haftada sonlanmaktadır.<sup>28</sup>

## Pimekrolimus (Asm 981) ve Atopik Dermatit

Pimekrolimus % 1 krem 2 yaştan büyük çocuk ve yetişkinde hafif-orta şiddette atopik dermatit tedavisinde onaylıdır.<sup>4,19,23</sup> 12 haftalık kısa dönemde etkin ve güvenli olduğu gösterilmiştir.<sup>49</sup>

### Etki Mekanizması

Pimekrolimus T hücreleri ve mast hücreleri üzerinde selektif etki sahibidir.<sup>24,35</sup> T hücre proliferasyonunu inhibe eder, bazı GF ve sitokinlerin (IL-2, IL-4, 5, 10, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) salınımını bloke eder.<sup>23,24</sup> Mast hücrelerinden histamin, sitokin, triptaz ve eikozanoid salınımını da engeller.<sup>24</sup> Takrolimusun aksine Langerhans hücrelerinde ve dendritik hücrelerde apoptozise, diferensiyasyon, matürasyon veya aktivasyon bozukluğuna yol açmaz.<sup>23,24,35,36</sup> Endotel hücreler ve fibroblastlar üzerinde etkisi olmadığından telenjijektazi veya atrofi yapmaz.<sup>24</sup>

### Yan Etkiler

Uzun dönemli (2 yıla dek) çalışmalarda pimekrolimusun güvenilirlik profilinin tolere edilebilir olduğu gösterilmiştir.<sup>27</sup> Plasebo kontrollü çalışmalarda takrolimus veya



takrolimus veya hayvan modellerindeki prelinik çalışmalarda TKİ'nin kutanöz malignitelere yol açtığı bildirilmiştir. Pimekrolimus ve takrolimus ile tedavi edilen hastalarda az sayıda kutanöz tümör oluşumu rapor edilmiştir. 2004 Aralık'a dek pimekrolimus kullanan 10 olguda (4'ü < 6 yaş çocuk, 6'sı yetişkin) kanser (6 olgu) ve lenfoma (4 olgu) oluşumu bildirilmiştir. Ancak halihazırda TKİ kullanan hastalarda kanser insidansı tam olarak bilinmemektedir. Prospektif kontrollü çalışmalarda TKİ kullanımı ile artmış malignite riski gösterilememiştir, ancak bu çalışmalar yeterli derecede uzun değildir. Hayvan çalışmalarında TKİ'nin mutajenik veya genotoksik olmadıkları ve proliferasyonu artırmadıkları gösterilmiştir. Bu nedenlerle TKİ'nin karsinogenezdeki majör teorik yolu lokal veya sistemik immünosupresif etkileri yolu ile olabilir.<sup>29</sup>

TKİ absorpsiyonu maruz kalınan ajana, doza ve deri alanına göre değişkenlik göstermektedir.<sup>29</sup> Pimekrolimus absorpsiyonu da mümkündür, ancak genellikle tespit edilemez seviyededir.<sup>23,29,35,36,38</sup> Pimekrolimus absorpsiyonu genelde takrolimus absorpsiyonundan daha düşüktür. Pimekrolimus kan konsantrasyonları genellikle 1 ng/ ml altındadır.<sup>23</sup> Nadir hastalarda serum konsantrasyonu 2.6 ng/ ml kadar yüksek olabilmektedir.<sup>29</sup>

Aşı testlerinde pimekrolimusa bağlı immün anormallik saptanmamış, kontrollü bir çalışmada deri immünitesi üzerinde baskılayıcı rolü saptanmamıştır.<sup>24,29</sup>

### TKİ'nin Atopik Dermatitte Etkinliği

Bu konuşmada ulaşılabilen randomize, çift kör, kontrollü çalışmalar baz alınarak TKİ'nin plasebo ile, yerel steroidler ile ve birbirleri ile karşılaştırmalı etkinlik metaanalizi sunulacaktır.

### Kaynaklar

1. Antille C, Saurat JH, Lubbe J. Induction of rosaceiform dermatitis during treatment of facial inflammatory dermatoses with tacrolimus ointment. Arch Dermatol 2004; 140: 457-460.
2. Blauvelt A, Hwang ST, Udey MC. Allergic and immunologic diseases of the skin. J Allergy Clin Immunol 2003; 111: 560-570.
3. Dubertret L. Which steroids for the treatment of skin disorders on the face? J Eur Acad Dermatol Venereol 2002; 16: 121.
4. Abramovits W, Fleischer AB Jr, Jaracz E, Breneman D. Adult patients with moderate atopic dermatitis: tacrolimus ointment versus pimecrolimus cream. J Drugs Dermatol 2008; 7: 1153-1158.

5. Yap LM, Foley P, Crouch R, Baker C. Chronic actinic dermatitis: a retrospective analysis of 44 cases referred to an Australian photobiology clinic. *Australas J Dermatol* 2003; 44: 256-262.
6. Hawk JLM. Chronic actinic dermatitis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; 20: 312-314.
7. Dawe RS, Ferguson J. Diagnosis and treatment of chronic actinic dermatitis. *Dermatol Ther* 2003; 16: 45-51.
8. Gupta AK, Bluhm R, Cooper EA, Summerbell RC, Batra R. Seborrheic dermatitis. *Dermatol Clin* 2003; 21: 401-412.
9. Scheinfeld NS. Seborrheic dermatitis. *SKINmed* 2005; 4: 49-50.
10. Rigopoulos D, Ioannides D, Kalogeromitros D, Gregoriou S, Katsambas A. Pimecrolimus cream 1% vs. betamethasone 17-valerate 0.1% cream in the treatment of seborrheic dermatitis. A randomized open-label clinical trial. *Br J Dermatol* 2004; 151: 1071-1075.
11. Brownell I, Quan LT, Hsu S. Topical pimecrolimus in the treatment of seborrheic dermatitis. *Dermatol Online J* 2003; 9: 13.
12. Bamford JT, Elliott BA, Haller IV. Tacrolimus effect on rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 107-108.
13. Goldman D. Tacrolimus ointment for the treatment of steroid-induced rosacea: a preliminary report. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 995-998.
14. Kanekura T, Yashii N, Terasaki K, Miyoshi H, Kanzaki T. Efficacy of topical tacrolimus for treating the malar rash of systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2003; 148: 353-356.
15. Callen JP. Update on the management of cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2004; 151: 731-736.
16. Gasior-Chrzan B, Ingvarsson G. Periorbicular discoid lupus erythematosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 12: 278-280.
17. Walker SL, Kirby B, Chalmers RJG. The effect of topical tacrolimus on severe recalcitrant chronic discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2002; 147: 405-406.
18. Hojyo-Tomoka MT, Vega-Memije ME, Cortes-Franco R, Domínguez-Soto L. Diagnosis and treatment of actinic prurigo. *Dermatol Ther* 2003; 16: 40-44.
19. Paller AS, Lebwohl M, Fleischer AB Jr ve ark. Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream with a similar safety profile in the treatment of atopic dermatitis: results from 3 randomized, comparative studies. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 810-822.
20. Nghiem P, Pearson G, Langley RG. Tacrolimus and pimecrolimus: From clever prokaryotes to inhibiting calcineurin and treating atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 228-241.
21. Furue M, Uchi H, Moroi Y, Ogawa S, Nakahara T, Urabe K. Topical tacrolimus in the management of atopic dermatitis in Japan. *Dermatol Ther* 2006; 19: 118-126.

22. Kang S, Lucky AW, Pariser D, Lawrence I, Hanifin JM. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 58-64.
23. Wellington K, Noble S. Pimecrolimus. A review of its use in atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5: 479-495.
24. Gisondi P, Ellis CN, Girolomoni G. Pimecrolimus in dermatology: atopic dermatitis and beyond. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 969-974.
25. Bekersky I, Fitzsimmons W, Tanase A, Maher RM, Hodosh E, Lawrence I. Nonclinical and early clinical development of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 17-27.
26. Reynolds NJ, Al-Daraji WI. Calcineurin inhibitors and sirolimus: mechanisms of action and applications in dermatology. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 555-561.
27. Kirsner RS, Heffeman MP, Antaya R. Safety and efficacy of tacrolimus ointment versus pimecrolimus cream in the treatment of patients with atopic dermatitis previously treated with corticosteroids. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 58-64.
28. Nghiem P. "Topical Immunomodulators?": Introducing old friends and a new ally, tacrolimus. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 111-113.
29. Callen J, Chamlin S, Eichenfield LF, Ellis C, Girardi M, Goldfarb M, Hanifin J, Lee P, Margolis D, Paller AS, Piacquadio D, Peterson W, Kaulback K, Fennerty M, Wintroub BU. A systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2007; 156: 203-221.
30. Woo DK, James WD. Topical Tacrolimus: A Review of Its Uses in Dermatology. *Dermatitis* 2005; 16: 6-21.
31. Bigby M. Tacrolimus and pimecrolimus for atopic dermatitis: where do they fit in? *J Dermatolog Treat* 2010; 21: 144-156.
32. Beck LA. The efficacy and safety of tacrolimus ointment: A clinical review. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 165-170.
33. Alaiti S, Kang S, Fiedler VC, Ellis CN, Spurlin DV, Fader D, Ulyanov G, Gadgil SD, Tanase A, Lawrence I, Scotellaro P, Raye K, Bekersky I. Tacrolimus (FK506) ointment for atopic dermatitis: A phase I study in adults and children. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 69-76.
34. Stiehm ER, Roberts RL, Kaplan MS, Corren J, Jaracz E, Rico MJ. Pneumococcal seroconversion after vaccination for children with atopic dermatitis treated with tacrolimus ointment. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 206-213.
35. Papp KA, Breuer K, Meurer M, Ortonne JP, Potter PC, de Prost Y, Davidson MJ, Barbier N, Goertz HP, Paul C. Long-term treatment of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants does not interfere with the development of protective antibodies after vaccination. *J*

Am Acad Dermatol 2005; 52: 247-253.

36. Thaçi D, Salgo R. The topical calcineurin inhibitor pimecrolimus in atopic dermatitis: a safety update. Acta Dermatoven APA 2007; 16: 58, 60-62.
37. Papp KA, Werfel T, Folster-Holst R ve ark. Long-term control of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants and young children: a two-year study. J Am Acad Dermatol 2005; 52: 240–246.
38. Grassberger M, Steinhoff M, Schneider D, Luger TA. Pimecrolimus: an anti-inflammatory drug targeting the skin. Exp Dermatol 2004; 13: 721-730.



## 6. Atopik Dermatitte Proflaksi

Sibel ALPER

**A**topik dermatit (AD), genetik yatkınlığı olan bireylerde, bariyer defekti ve kronik inflamasyonla karakterize hastalıktır. Çocukların %15 - %30'unu ve genel popülasyonun %2-5'ini etkiler. Tetikleyiciler arasında; allerjenler, bakteriyel kolonizasyon, iritanlar, mevsimsel değişiklikler, stres yer alır.<sup>1</sup>

Yiyecek allerjenleri, özellikle tavuk yumurtası, inek sütü, soya fıstığı oral yolla veya temas ile AD'yi alevlendirebilir. 3 yaşından sonra gıda allerjilerinin çoğu kaybolur, inhalan allerjenler öne çıkar.<sup>2</sup> Aeroallerjenler ise daha çok erişkin dönemde önem kazanırlar. Aeroallerjenler ile intranazal ve bronşiyal inhalasyon sonrası AD'li olgularda pruritus ve dermatit bulguları gelişirken, epikutan uygulamanın ardından (Atopi Patch Test) lezyonsuz deride dermatit oluşumu saptanır. Bu olgularda ev tozu akarlarından korunma, tedavi için ilk basamaktır.<sup>1,3</sup> AD olguları kutanöz bakteriyel, fungal ve viral infeksiyonlara duyarlıdır ve olguların çoğunda kutanöz ve nazal *S. aureus* kolonizasyonu vardır. *S. aureus* infeksiyonu ile dermatit tablosu alevlenir, antibiyoterapi ile hafifler ve kolonizasyonun yoğunluğu ile kliniğin şiddeti doğru orantılıdır. Olguların çoğunda stafilokokal süperantijenlere özgü IgE antikorları bulunur ve bakteriyel süperantijenler T hücrelerini, makrofajları aktive ederler. AD'lilerde HSV ile dissemine infeksiyon görülebilir, bu nedenle de salgın tehlikesi dışında, çiçek aşısı kontrendikedir. *Malassezia* türleri de alevlenmelerde tetikleyici olabilir ve AD'li olgularda *Malassezia* spesifik IgE, pozitif SPT ve pozitif APT saptanabilir.<sup>3</sup> İnsan proteinlerine (epitel) ve mangan süperoksit dismutaza karşı spesifik IgE varlığı olguların bazılarında otoallerjenlerin de rolü olduğunu desteklemektedir.<sup>1</sup> Yün, sabun, deterjan, parfüm, kozmetikler, kimyasallar, toz ve kum, hayvan tüyü ise atakları tetikleyen başlıca iritanlardır.<sup>1</sup>

### **Korunma**

Kutanöz bariyer disfonksiyonu, AD patogenezinde temel rol oynamaktadır, bu nedenle bariyer fonksiyonunun düzeltilmesi allerjen penetrasyonunu önleyerek koruyucu olmaktadır.<sup>4</sup> AD olgularının çoğunda filaggrin mutasyonu sap-

tanmıştır ve bu mutasyonun bariyer defektinin gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir. Bariyer disfonksiyonu sonucu epidermiste Th2 sitokin profili ile karakterize inflamasyon oluşmaktadır.<sup>3</sup>

Yapılan çalışmalarda, gebelikte maternal diyetin (inek sütü, yumurta ve fıstık) bebekte atopik hastalık riskini azaltmadığını göstermiştir. Postpartum dönemde ise gıda allerjenleri anne sütüne geçmekte ve mukozal immün sistemi uyarak alerjik bebeklerde reaksiyona yol açabilmektedir. Emzirme döneminde süt, yumurta, balık gibi gıdaları almayan annenin bebeğinde ise AD riski düşüktür. Bu nedenle AAP (American Academy of Pediatrics) laktasyon döneminde diyet önermektedir.<sup>5</sup> Anne sütü, eksternal allerjenlere maruziyeti azaltmakta, intestinal florayı düzenlemekte ve immünmodülatör etki göstermektedir. AAP tarafından da ilk 4-6 ay sadece anne sütüyle beslenme ve katı gıdaların 6. aydan sonra eklenmesi önerilmiştir.<sup>6</sup>

Bebeklik döneminde, protein kaynakları (inek sütü, whey yani peynir altı suyu) allerji patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Buradan yola çıkarak geliştirilen hidrolize protein mamaları, inek sütüne oranla daha düşük moleküler ağırlıkta protein içermektedir ve allerji riskini azaltıkları öne sürülmektedir. Cochrane review'da PHF-W (% 100 whey protein partially hydrolyzed infant formula) alan bebeklerde, inek sütü alanlara kıyasla AD riski % 16 oranında azalmış bulunmuştur.<sup>7</sup>

Gıda allerjisi 6 – 9 ay arası en sık görülmekle birlikte ilk yıllardan itibaren tolerans gelişmekte ve AD'de gıda ile tetiklenme oldukça nadir karşımıza çıkmaktadır. Ancak ailelerin % 90'ı ve dermatolog dışı hekimlerin % 60'ı yiyeceklerin AD gelişiminde en önemli etken olduğu görüşündedir. Oysa AD tanılı çocuklarda gıda allerjisi sıklığı yaklaşık % 30'dur ve olguların % 40'ında gıda spesifik IgE değerleri yüksektir. Yiyecek ve aeroallerjen spesifik IgE varlığı ise erken ve şiddetli AD habercisidir. İlk 3 ayda AD gelişen olgularda yiyecek allerjisi riski, 12 aydan sonra ortaya çıkanlara göre daha yüksektir ancak benzer ilişki erişkin AD olgularında mevcut değildir. Gıda allerjisi tanısı koymadan önce sensitizasyon ve allerji ayrımını tam olarak yapmak gerekmektedir. Gıda spesifik IgE sensitizasyonun göstergesi iken bu durum her zaman gıda allerjisine dönüşmez ve klinik semptom görülmez. Aile anamnezi önemlidir ancak üretiker gibi ciddi tablolar oluşmadıkça allerji öyküsü çoğunlukla sağlıklı alınmaz. Gıda allerjisi ile ilişki semptomların çoğu IgE aracılıdır ve belirlenen tanı düzeyi üstü spesifik IgE düzeylerinin pozitif prediktif değeri vardır ancak prick testin negatif prediktif değeri, pozitif prediktif değerine göre daha yüksek ve dolayısıyla daha anlamlıdır.

Belirlenen değerler yumurta, inek sütü, balık, fıstık içindir ve 2 yaş altı çocuklarda da geçerlidir. Ancak buğday ve soya için bu değerler güvenilir değildir.

APT (atopi patch test); patch test ile benzer şekilde sırtta uygulanır ancak allerjen olarak küçük miktarlarda gıda allerjenleri veya aeroallerjenler kullanılır. APT'nin IgE seviyesi ile birlikte değerlendirilmesi testin pozitif prediktif değerini dolayısıyla tanı oranını artırmaktadır. Ancak henüz standardize edilemediğinden tanı testi olarak önerilmemektedir. OFC (oral food challenge) ise uygulaması zor ve riskli bir yöntem olması sebebiyle yetkin ve donanımlı merkezler dışında uygulanması önerilmemektedir.

Eliminasyon diyeti gıdaların içeriklerinin tam olarak bilinmemesi, aynı anda birkaç gıdanın çıkarılmasının sağlık sorunlarına yol açabilmesi nedeniyle dikkatli uygulanmalıdır. Tetikleyici olarak gıda allerjisinden şüphelendiğimiz AD olgularında öncelikle gıda alımı ile AD alevlenmesi arasındaki süreyi saptamalıyız. Eğer bu interval 2-6 saat arasında ise hastaya günlük tutması gerektiği anlatılmalı aynı zamanda prick test ve IgE ölçümleri yapılmalıdır. Eğer allerjen gıda kesin olarak belirlenmişse diyetten çıkarılmalıdır.

Günümüzde, aile hekimleri ve pediatrişter, dermatologlara kıyasla AD tetiklenmesinde yiyeceklerin rolüne daha fazla odaklanmakta ve dolayısıyla ailelerin de konuya ilgisi artmaktadır. Bu durum gerekli deri bakımını engellemekte, bazen tedaviye direnç gelişimine neden olabilmektedir.<sup>2</sup>

Probiyotik; konağını koruyan, hastalığı önleyen mikroorganizma olarak tanımlanmaktadır ve başlıca örneği laktobasilluslardır. Prebiyotik; bu mikroorganizma olmadan sindirilemeyen lifler ve oligosakkaridleri tanımlamaktadır. Probiyotikler intestinal bariyer stabilizasyonunda önemlidirler ve AD patogenezinde kilit rol oynayan Th2 sentezini azaltıp, IgA sentezini artırır, Treg hücrelerden IL-10 ve TGF salınımı artırır ve bu yolla immünmodülasyon sağlarlar. Ancak bu konudaki çalışmaların sayısı az ve sonuçları çelişkili olduğundan AD'de probiyotik tedavisi henüz kabul görmemiştir.<sup>8</sup>

Bebeklerde intestinal flora diyet, çevresel faktörler ve yaşam tarzı ile yakından ilişkilidir. Antroposofik yaşam tarzı, organik, biyodinamik besinlerle beslenme, antibiyotik ve aşı kullanımını kısıtlama ile karakterizedir ve son yıllarda AD'de koruyucu rolü olduğu üzerinde durulmaktadır.<sup>9</sup>

AD profilaksisinde bir başka önemli nokta da prenatal dönemdir. Gebelikte sağlıklı beslenme, sigara ve alkolden uzak durma, antiasit kullanımından mümkün olduğunca kaçınma, bebekte AD gelişme riskini azaltmaktadır.<sup>10</sup>

Stres, AD'de tetikleyici rol oynayabilen bir başka faktördür. Stresle birlikte nö-



ropeptidler, NGF (nerve growth factor) ve beyin kökenli büyüme faktörü salınımı artar ve bunun sonucunda eozinofil apoptozu azalırken, kemotaksis artar.<sup>1,3</sup>

AD, relaps ve remisyonlarla seyreden kliniği nedeniyle tedavide kısa süreli atak tedavisi ve remisyon periyodlarını uzatmayı hedef alan aktif idame tedavisi amaçlanmalıdır. Yerel takrolimusun uzun dönem intermitant kullanımının, relapsların azaltılmasında etkili ve güvenilir bir seçenek olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda yerel takrolimus ile 4 yıla kadar güvenlik verileri elde edilmiştir. Sublinik inflamasyonun kontrolü ve alevlenmelerin önlenmesi amacıyla haftada 2 gün yerel takrolimus veya flutikazon propiyonat kullanımının, emolient ile kombinasyonu en güncel aktif idame tedavi seçeneğidir.<sup>11</sup>

## Kaynaklar

1. Darsow U, Wollenberg A, Simon D ve ark. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2010; 24: 317-328.
2. Suh YK. Food allergy and atopic dermatitis: Separating fact from fiction. *Semin Cutan Med Surg* 2010; 29: 72-78.
3. Plötz GS, Ring J. What's new in atopic eczema? *Expert Opin Emerg Drugs* 2010; 15: 249-267.
4. Simpson LE, Berry MT, Brown AP, Hanifin MJ. A pilot study of emollient therapy for the primary prevention of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 587-593.
5. Greer RF, Sicherer HS, Burks WA. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: The role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008; 121: 183-191.
6. Yang WY, Tsai LC, Lu CY. Exclusive breastfeeding and incident atopic dermatitis in childhood : a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Dermatol* 2009; 161: 373-383.
7. Alexander DD, Schmitt DF, Tran NL, Barraj LM, Cushing CA. Partially hydrolyzed 100% whey protein infant formula and atopic dermatitis risk reduction: a systematic review of the literature. *Nut Rev* 2010; 68: 232-245.
8. Batchelor MJ, Grindlay CJD, Williams CH. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2008 and 2009. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35: 823-828.

9. Kummeling I, Thijs C, Penders J ve ark. Etiology of atopy in infancy : The KOALA birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 679-684.
10. Möhrenschrager M, Darsow U, Schnopp C, Ring J. Atopic eczema: What's new? *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2006; 20: 503-513.
11. Collum DA, Paik PA, Eichenfield FL. The safety and efficacy of tacrolimus ointment in pediatric patients with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2010; 27: 425-436.



## 7. Atopik Dermatit Tedavisindeki Yeni Gelişmeler

İdil ÜNAL, Bircan ŞENTÜRK

**A**topik dermatit (AD) çocukların %20 sini erişkinlerin ise % 3 ünü etkileyen, yoğun kaşıntı, deri kuruluğu, inflamasyon ve eksudasyon ile karakterize kronik, inflamatuvar deri hastalığıdır. Olguların % 40-60'ında allerjik rinit ve astım gibi allerjik solunum hastalıkları ile birlikte seyreder. Veriler AD'nin immünolojik ve çevresel faktörlerden önemli oranda etkilenen bir genetik hastalık olduğunu desteklemektedir. Daha önce Th1 ve Th2 yönetimli immünitinin ve Th2 yönetimli inflamatuvar yanıtın deri bariyer fonksiyonunu bozduğu düşünülürken bugün primer bariyer defektinin sekonder inflamasyonla sonuçlandığına dair kanıtlar vardır. Bariyer defekti epiderminin normal kornifikasyonunda rol oynayan ve stratum korneumda doğal nemlendirici faktör olarak hareket eden epidermal protein "filagrin" in mutasyonları sonucu oluşmaktadır.<sup>1,2</sup>

AD tedavisinin büyük bölümünü yerel immünomodülatuarlar ve steroidler oluşturmaktadır. Giderek potansi artan steroidlerin atrofi başta olmak üzere yerel yan etkileri alternatif tedavi arayışına itmiştir. Bu aşamada yerel kalsinörin inhibitörleri önemli bir boşluğu doldurmuştur. Sistemik kortikosteroidler başta olmak üzere azatiyoprin, siklosporin-A, metotreksat, mikofenolat mofetil gibi pek çok sistemik tedavi immünsupresif özellikleri ile AD tedavisinde önemli yer kaplamıştır. Bununla birlikte uç organ toksisiteleri, uzun dönem kullanımındaki sakıncalar ve nüks oranları, daha spesifik etkili sistemik tedavi ihtiyacını ortaya çıkarmaktadır. Biyolojik ajanlar daha hedefe yönelik ve daha az toksik bir tedavi yaklaşımını vaat etseler de etkinlikleri konusunda daha ileri çalışmalara gerek duyulmaktadır.<sup>3,4</sup>

AD'ye yaklaşımda klasik algoritmalar halen günlük pratiğimizde önemli bir yer kaplamaktadır. Öncelikle hastanın ayrıntılı değerlendirilmesi (anamnez, yaygınlık, şiddet, psikolojik stres gibi) gerekmektedir. Nemlendiricilerin kullanımı ve tetikleyici faktörlerden kaçınılması konularında hasta iyi eğitilmelidir. Alevlenmelerde kısa süreli yerel kortikosteroidlerin, yerel

kalsinörin inhibitörlerinin kullanılması, yine idamede yerel kalsinörin inhibitörlerinin uygulanması sık kullanılan tedavi yaklaşımlarıdır. Şiddetli hastalıkta potent yerel kortikosteroidler, fototerapi, oral kortikosteroid, siklosorin-A, metotreksat, azatiyoprin kullanılabilir. Her tedavide tetikleyici faktörlerden kaçınma, bakteriyel ve viral infeksiyonların tedavisi, uyku ve kaşıntı kontrolü için sedatif antihistaminikler, psikolojik yaklaşımlar tedaviyi desteklemelidir.<sup>2</sup>

## Yerel Tedavi

### Nemlendiriciler

Hafif AD'de nemlendiriciler tedavide önemli bir yer kaplamaktadırlar. Kuruluşu, kaşıntıyı düzeltmede yardımcıdırlar ve hasarlı deri bariyerini onarabilmektedirler. Hastalığın aktif olmayan dönemlerinde de nemlendirici kullanımı ekzema ataklarını seyrekletmektedir. Uygun nemlendirici kullanımının yerel kortikosteroid kullanımını da azalttığı gösterilmiştir.

### Yerel Kortikosteroidler

AD alevlenmelerinde birinci seçenek tedavi olarak önerilmektedir. Yerel kortikosteroidlerin stria, telenjektazi ve atrofi gibi kutanöz yan etkileri mevcuttur. Sistemik emilimine bağlı hipotalamik-pituitar-adrenal yolakta süpresyona yol açabilir. AD tedavisinde sık ve uzun süre kullanıma gereksinimi en az yan etki ve en fazla etkinlik ile ilgili kullanım alternatifleri arayışına yol açmıştır. Aralıklı tedavi (2 hafta kullanım 1 hafta ara vermek gibi) daha güvenlidir. Çalışmalarda günde 1 kez uygulamanın günde iki kez ile aynı etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir. 3 gün yüksek potensli yerel kortikosteroidin 7 gün düşük potensli kullanım ile aynı etkiyi gösterdiği belirtilmektedir. Oklüzyon da etkiyi artırmaktadır. Genel olarak AD ataklarında gövde ve ekstremitelere orta-yüksek potensli, yüze ve intertriginöz alanlara ve çocuklarda düşük potensli kortikosteroid kullanımı önerilmektedir.<sup>1</sup>

### Yerel Kalsinörin İnhibitörleri

Takrolimus ve pimekrolimus yaklaşık 10 yıldır mevcuttur ve AD tedavisi ile ilgili çok sayıda çalışma bildirilmiştir. Bu ajanlar kalsinörin'in fosfataz aktivitesinin inhibisyonu yolu ile sitokin salınımını inhibe ederler. Pimekrolimus %1 krem ve takrolimus %0.03 merhem 2 yaş üzeri hastalarda, takrolimus %0.1 merhem 16 yaş üzeri hastalarda onaylanmıştır. Monoterapi veya kom-

binasyon terapisinde kullanılabilirler.<sup>5</sup>

Son zamanlarda yapılan pimekrolimus ve takrolimus ile ilgili bir metaanaliz çalışmasında 7378 hasta değerlendirilmiş ve yerel kalsinörin inhibitörlerinin plaseboya göre daha efektif olduğu ve takrolimus'un düşük potent yerel kortikosteroid ve pimekrolimus'a göre daha etkili ve orta potent yerel kortikosteroid ile benzer etkinlikte olduğu sonucuna varılmıştır. 200 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ılımlı-orta fasiyal AD'de pimekrolimusun kontrol grubla karşılaştırıldığında (%74.5-%51.1) daha efektif olduğu gözlenmiştir.<sup>6</sup>

Yerel kalsinörin inhibitörlerinin ve yerel kortikosteroidlerin etkinliklerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda günde iki kez uygulanan yerel kortikosteroidin takrolimus %0.03'e göre aktif ekzemada daha etkin olduğu, bununla birlikte dermatit stabil olduğunda haftada 3 kez uygulanan takrolimus'un kontrol grubu ile karşılaştırıldığında etkili olduğu saptanmıştır.<sup>3,7</sup>

### **Bariyer Kremler**

Nemlendiricilerin ve bariyer kremlerin yardımcı tedavi veya primer tedavi olarak kullanımı ile ilgili yeni gelişmeler mevcuttur. Son zamanlarda 4 non-steroid bariyer krem üzerinde durulmaktadır. Bu ajanlar hasarlı deri bariyerini onarması ve anti-inflamatuar etkileri nedeni ile semptomları ve bulguları iyileştirme özelliklerine sahiptirler. Kimyasal veya reseptör tabanlı etkilerinden değil, yapısal kutanöz bariyer fonksiyonunda rolleri ile etkinliklerini gösterirler. Tetrix,<sup>®</sup> Mimyx,<sup>®</sup> Atopiclair,<sup>®</sup> Epicream<sup>®</sup> etkinliği bildirilen ajanlardır.

### **Atopiclair<sup>®</sup>**

İçeriğinde hiyaluronik asit, telmesteine, Vitis vinifera ve glycyrrhetic acid bulunur ve nemlendirici, antiinflamatuar ve antioksidan özellikleri mevcuttur. 248 hasta üzerinde yapılmış 2 çalışmada kontrol grupla karşılaştırıldığında 35-50 gün boyunca Atopiclair ile tedavi edilen olgularda klinik parametrelerde (şiddet indeksi, kaşıntı skoru ve yüzey alan etkilenmesi) önemli iyileşme gözlenmiştir. 202 pediyatrik hastada 6ay -17 yaş arasında benzer sonuçlar gözlenmiştir. Mimyx: İçeriğinde N-palmitoylethanolamine gibi lipidler mevcuttur. Mast hücre cannabinoid reseptörleri üzerinde agonist aktivite yolu ile negatif yönde inflamatuar cevabı düzenler. Çok merkezli gözlemsel kontrol grubu olmayan bir çalışmada Mimyx kullanımı ile klinik iyileşme ve yerel steroid kullanımında azalma gözlenmiştir. Epicream: Seramid, kolesterol ve serbest yağ asitlerini içeren üçlü lipid bariyer onarım kremidir. Çok merkezli randomize bir çalışmada

6 aylık ile 18 yaş grubunda 121 orta-şiddetli AD'de epicream kullananlarda klinik iyileşme gözlenmiştir (SKORAD şiddet indeksi, kaşıntı ve uyku skoru). 28 gün boyunca orta potent yerel steroid (fluticasone) ile karşılaştırma yapılmış ve yerel steroid kullananlarda daha hızlı iyileşme gözlenmiştir.<sup>1</sup>

### **Fototerapi**

Langerhans hücrelerini azaltması, immünomodülatör sitokinleri indüklemesi ve T lenfositlerin apoptozisini artırması gibi birçok mekanizması ile etkilidirler. Kronik AD yerel tedavi ile kontrol altına alınamazsa fototerapi ikinci seçenek tedavi olarak dikkate alınmalıdır. UVA, özellikle UVA-1, UVB veya kombine tedavi olarak uygulanabilir. UVA 1 akut atakların kontrolünde, dar bant UVB kronik AD'de daha etkili bulunmuştur.<sup>1,4</sup>

### **Besinsel Destekler**

Omega 6- esansiyel yağ asitleri ile besinsel destek AD tedavisinde ilgi odağı olmuştur. Esansiyel yağ asitleri deri yapısında ve fizyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Eksiklikleri AD semptomlarını arttırmaktadır. AD'li hastalarda linoleik asiti gamma linoleik asite çeviren delta-6-desaturaz aktivitesinde bozulma olduğu düşünülmektedir. Evening primrose oil bu amaçla gamma-linoleik asit desteği açısından kullanılmış ancak çalışma sonuçları tartışmalı bulunmuştur. Borage yağı daha fazla gamma-linoleik asit içerdiği düşünülerek AD dermatit tedavisinde çalışılmış ve hafif şiddetli hastalarda bir miktar düzelme saptanmıştır. Hem sistemik hem yerel formu iyi tolere edilmiştir.<sup>8</sup>

Ecsafe kapsül palmye meyve çekirdeği ekstresinden elde edilen bitkisel içerikli bir ürün olup, AD'li olan hastalarda sistemik olarak kullanılan bir gıda takviyesidir. Olgu sunumlarında AD'li hastalarda deri lezyonlarının aktivitesinde 4 hafta içerisinde belirgin gerileme, kaşıntıda azalma gözlenmiştir. Yaşam kalitesi parametrelerinde 5 hafta içinde anlamlı düzelme saptanmıştır. Yapılan pilot çalışmalarda ürünün uzun süreli kullanımlarında bile laboratuvar düzeylerinde değişiklik saptanmamış, invitro mutasyon testlerinde mutasyon veya genotoksite gözlenmemiştir. Etkinlik ve güvenilirlik değerlendirilmeleri için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **AD Tedavisinde Gelecek**

AD her kişi için farklı tetikleyici faktörler içeren, dayandığı temel patofizyolojik nedenleri bireye göre değişebilen bir dermatozdur. Bu nedenle tedavide

kişiselleştirilmiş akılcı yaklaşımlar AD'nin geleceğini belirleyecektir.

**Filagrin geninde “fonksiyon kaybı” mutasyonları;** AD'li hastaların 1/3'ünde vardır. Genetik yatkınlığın yanı sıra yüksek düzeyde Th2 sitokinler sekonder olarak filagrin ekspresyonunu azaltırlar. IL-4, IL-13, IL-25 filagrin ekspresyonunu deprese ederler.

IL-4, IL-13, IL-25 azalmasını sağlayacak tedavilere filagrin ekspresyonunu arttırmada yeni bir umut olarak bakılabilir. Hasta seçiminde özellikle filagrin mutasyon taşıyıcılarının saptanması doğru olsa da pratikte çok kolay bir yöntem değildir. Raman spektroskopisi bu amaçla kullanılabilir.<sup>9</sup>

#### **Anti-IL-4 stratejileri, soluble IL-4**

IL-4, B lenfositlerinden IgE sentezlenmesinde önemli bir rol oynar. Atopik hastalıklarda yeni tedavi yaklaşımlarından biri IL-4'ün değişime uğramış bir formu ile IL-4R'yi inhibe etmektir. Bu ajan IL-4R $\alpha$  ve IL-13R $\alpha$ 'ne bağlanır ve bloke eder ve sonuç olarak IL-4R $\alpha$  ve IL-13R $\alpha$ 1 inhibisyonu gerçekleşir.

Faz I ve faz II randomize plasebo kontrollü çalışmalarda soluble IL-4 reseptör'ün etkinliği astım tedavisi için tanımlanmıştır. Astım hastalarında iyi klinik yanıtlar alınmıştır ancak AD hastaları ile ilgili yayın yoktur.<sup>4</sup>

**Antimikrobiyal peptid (AMP) ekspresyonu;** human beta defensin 2, 3 (hBD-2, hBD-3), katelisinler (LL-37) AD'de azalmıştır. Bu AD'li hastaları bakteriyel ve viral enfeksiyonlara daha yatkın hale getirmektedir. LL-37 ve hBD-3'ün antiviral aktiviteleri de vardır, ekzema herpetikumlu hastalarda daha az bulunmaktadır.

Vitamin D3 ve pimekrolimusun AMP ekspresyonlarını upregüle ettiği gösterilmiştir. Endojen AMP üretimini arttırmak için bir alternatif olarak AMP yapı ve fonksiyonunu taklit eden “cerageninler” adı verilen sentetik antimikrobiyal bileşimler üretilmiştir. Yerel ceragenin (CSA-13) uygulamasının direkt antiviral etki gösterdiği ve endojen LL-37 ve hBD-3 ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir.

Sık bakteriyel ve viral enfeksiyon anamnezi veren hastalar böyle bir tedavinin hedefi olabilirler.<sup>9</sup>

#### **Antibakteriyel ve Antimikotik Tedavi**

AD'li hastalar deri enfeksiyonlarına daha yatkındırlar. Bakteriyel enfeksiyonlar krutlanma, sulanma ve eritemde artışla deri lezyonlarını kötüleştirirler. Şiddetli AD'li hastalar antistafilokokal tedavi ile düzelebilirler ancak tedavi olmazlar.



Triklosan, klorheksidin, kristal viyole gibi yerel antiseptikler, yerel antibiyotikli kremler, gerektiğinde sistemik antibiyotikler bakteriyel impetiginizasyon bulguları ile giden akut atakları kontrol altına almaktadır. Özellikle baş boyun bölgesindeki AD lezyonlarında *Malassezia* süper infeksiyonu, ketokonazol veya siklopiroksolamin kullanımını gerektirebilir. Antibiyotik direnci ve sensitizasyon riski nedeniyle süperinfeksiyon bulguları olmadan ve uzun süreli sistemik veya yerel antibiyotik kullanımı önerilmemektedir.<sup>4,10</sup>

**IL-31 ve H4 reseptörü;** IL-31 AD'de artmıştır ve kaşıntı patogenezinde etkili olduğu gösterilmektedir. AD'de histamin reseptör 4 (H4R) tarafından indüklenmiş Th2 stimülasyonu IL-31 üretimini arttırmaktadır. Dolayısıyla IL-31 inhibisyonu (direkt veya H4 reseptör yolu ile) AD tedavisinde özellikle kaşıntı kontrolünde yeni bir tedavi hedefi olarak düşünülmektedir.

Şiddetli kaşıntıdan şikayetçi her hasta bu tedavi için uygun bir aday olabilir.<sup>9</sup>

**Ig E yönetimli otoreaktivite;** Ekzojen, yabancı antijenlerin B-hücre epitopları ile endojen proteinler arasındaki moleküler benzerlik kişinin kendi antijenlerine IgE otoreaktivitesine neden olmaktadır. M. Sympoidalis'e spesifik IgE antikoru manganez süperoksit dismutaza (MnSOD) kros reaktif olabilmektedir ve şiddetli AD'li hastarda saptanabilmektedir. Erken allerjen teması IgE otoreaktivitesini tetikler. Siklosporin A IgE otoreaktivitesini azaltır. Bu hasta grubunda uygun bir tedavi seçeneğidir.

IgE otoreaktivitesi olan hastaların seçiminde immüno blot analizler, MnSOD gibi otoallerjenlerle atopi patch testler yol gösterici olabilmektedir.

**B hücreleri ve IgE;** B hücreleri antijen sunucu hücre olarak davranabilir, T hücre ve dendritik hücre ve sitokin/kemokin üreten yapısal hücrelerin aktivatörü olarak görev yapabilmektedir. IL-5, 13 stimülasyonu, CCL17 (TARC), CCL22 (MDC) ve IL-16 üretimi ile patogeneze katkıda bulunur.

Bir anti-CD20 antikoru olan Rituximab ile B hücrelerinin azaltılması ve anti-Ig E antikoru olan Omalizumab kullanılması bu hedefi karşılayabilen tedavi yaklaşımlarıdır.

Yüksek IgE düzeyleri ve astımla beraber seyreden şiddetli AD hastaları bu tedaviler için daha uygun adaylardır.<sup>9</sup>

### **Omalizumab**

IgE/IL-5 yolak inhibisyonu: IgE'ye karşı rekombinan insan monoklonal antikorudur. Selektif olarak serbest IgE'ye ve B hücrelerindeki membran bağlı

IgE'ye bağlanır. Prospektif bir çalışmada 21 AD ve orta-şiddetli persistan allerjik astım hastasına verilmiş ve istatistiksel olarak önemli derecede iyileşme olduğu gözlenmiştir.<sup>11</sup> Diğer bir retrospektif yayında 3 hasta omalizumab ile tedavi edilmiş ve 2-12 hafta içerisinde iyileşme olduğu gözlenmiştir. Serum IgE düzeylerinde hızlı ve anlamlı bir azalma sağlamaktadır. İnjesiyon bölgesinde ağrı ve anafaksi bildirilen yan etkilerindedir. AD'deki yüksek IgE düzeyleri nedeni ile astımda kullanılan doz yeterli gelmeyebilir. Daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.<sup>1,2,4</sup>

### **Rituximab**

Monoklonal anti CD20 antikorudur, B hücre baskılanması ile etki eder. AD'de deri inflamasyonunu hızlı ve uzun süreli baskılaması AD'de B hücrelerinin rolünü de desteklemektedir. IgE düzeyleri etkilenmemektedir. 6 şiddetli AD hastasına rituximab uygulanan bir çalışmada tüm hastalarda 4-8 hafta içerisinde klinik iyileşme gözlenmiştir.<sup>12</sup>

### **Mepolizumab**

IgE/IL-5 yolak inhibisyonu: Humanize monoklonal anti-IL 5 antikorudur. IL-5 eozinofillerin maturasyonu ve üretimini artırır. IL-5 inhibisyonu ile eozinofil infiltrasyonu inhibe olur. Preliminer çalışmalarda hipereozinofilik dermatitli ve atopisi olan hastalarda mepolizumab kan eozinofil düzeylerini azaltmış ve az sayıda yan etki gözlenmiştir. Kısa süreli çalışmalarda ekzema lezyonlarına etkisi orta derecedir ve daha uzun süreli çalışmalara gereksinim vardır.<sup>1</sup>

**Th9, Th17 ve Th22 hücreler;** Th1 ve Th2'ye ek olarak eksprese ettikleri başlıca sitokinlere göre isimlendirilen Th9, Th17 ve Th22 hücreleri gibi yeni T-hücre subgrupları son yıllarda identifiye edilmişlerdir. Artmış IL-9'un hastalarda eozinofil ve mast hücre infiltrasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Th17 IL-17, IL-21 ve IL-22 kaynağıdır, Th22 ise IL-22 ve TNF-  $\alpha$  üretirler. AD'de serum IL-22 düzeyleri hastalık şiddeti ile korele bulunmuştur.

Bugün halen anti IL-17, anti IL-22 ve anti IL-9 antikorları çalışılmaktadır. Proinflamatuvar Th9, Th17 ve Th22 hücrelerinin differansiyasyonunu regüle ettiği bilinen transforming growth faktör- $\beta$  da tedavi hedefi olarak düşünülmektedir.<sup>9</sup>

### **Biyolojik Ajanlar**

Soluble reseptörler, monoklonal antikorlar veya sitokinleri içeren protein

tabanlı tedavilerdir. Romatoid artrit, Crohn hastalığı, psoriatik artrit ve orta-şiddetli plak psoriasis gibi otoimmün inflamatuvar hastalıklarda endikedirler. Şiddetli AD tedavisinde biyolojik ajanlar indikasyon dışı olarak test edilmiştir. Bu ajanlar daha hedefe yöneliktir ve daha az toksik özellikler içerir. İnterferon en uzun ve en fazla klinik veri ile desteklenen tedavi seçeneğidir.<sup>1</sup>

### **Rekombinant İnterferon**

AD'de interferon (IFN)  $\gamma$  düzeyi düşüktür ve bunun interlökin-4 düzeylerini ve immünglobülin E upregulasyonunu artırdığı gösterilmiştir. IFN şiddetli AD'de güçlü bir tedavi seçeneğidir. Randomize plasebo kontrollü bir çalışmada 51 şiddetli AD hastasına 12 hafta boyunca haftada 3 kez subkutan IFN  $\gamma$  tedavisi verilmiştir. Düşük doz (500.000 U/m<sup>2</sup>) ve yüksek doz (1.5 milyon U/m<sup>2</sup>) verilen her iki grupta da hastalık şiddetinde azalma gözlenmiştir.<sup>13</sup>

Randomize kontrollü bir çalışmada 83 orta-şiddetli AD hastasına 50 $\mu$ g/m<sup>2</sup>/gün subkutan rekombinant IFN gama tedavisi verilmiş ve plasebo grup ile karşılaştırılmıştır. IFN verilen grubun %45'inde %50'den fazla klinik iyileşme, plasebo grubun ise %21'inde %50'den fazla iyileşme gözlenmiştir (p=0.016).<sup>1,14,15</sup>

İnterferon alfa 2a ve 2b ile yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar tatmin edici değildir. IFN gama ile bazı hastalarda başarılı sonuçlar elde edilse de grip benzeri sendrom insidansının yüksek olması, yüksek maliyet ve diğer tedavilere oranla düşük yanıt oranı nedeni ile kullanımı sınırlıdır.<sup>1,4</sup>

### **İntravenöz İmmünglobulin (IVIG)**

IVIG tedavisinin immünomodülatuar ve antiinflamatuvar özellikleri nedeni ile Kawasaki hastalığı ve idiyopatik trombositopenik purpura gibi immün aracılı hastalıklarda etkili olduğu gösterilmiştir. AD tedavisinde ise özellikle interlökin 4 üretimi olmak üzere T hücre fonksiyonlarını azaltarak düzenlemesi nedeni ile önerilmektedir. Baş ağrısı, ateş yüksekliği, miyalji ve halsizlik olarak kendini gösteren infüzyon reaksiyonları hastaların %6'sında gözlenmiştir. Hemoliz, akut böbrek yetmezliği virüslerin transmisyonu gibi nadir yan etkileri de mevcuttur.

Yapılan bir çalışmada 9 şiddetli AD hastasına 6 ay boyunca 2 mg/kg/gün aylık IVIG tedavisi verilmiş ve 6 hastada ılımlı klinik iyileşme gözlenmiştir. Otörler IVIG tedavisinin yararlı olmadığını not etmişlerdir. Karşılaştırmalı bir

çalışmada 12 şiddetli çocuk AD hastasından 5'ine IVIG 2mg/kg 3 ay boyunca aylık verilmiş, diğer hastalar sadece yerel steroid ile tedavi edilmiştir. 3 ay sonra IVIG tedavisi verilen hastalarda SCORAD indeksinde anlamlı iyileşme gözlenmiştir. 10 erişkin dirençli AD hastasına IVIG 1 mg/kg/gün 2 gün verilmiş ve 1 ay sonra SCORAD indeksi ve global şiddet ölçümlerinde anlamlı iyileşme olmadığı gözlenmiştir. Bu konu ile ilgili prospektif ve randomize çalışmalar yetersizdir.<sup>1,16,17</sup>

### **TNF İnhibitörleri**

TNF alfa ve TNF bağlı sitokinler AD etyolojisinde mevcuttur ve bu moleküllerin blokajı kronik ekzemanın tedavi hedefi olabilir. İnfliksımab, etanercept ve adalimumab TNF inhibitörleridir.

Prospektif bir çalışmada 9 AD hastasına infliksımab (5 mg/kg, IV 0, 2, 6. haftalarda ve sonrasında 8 haftada bir 38 haftaya kadar) verilmiştir. İzlem 46 haftaya kadar sürdürülmüştür. Tüm hastalarda klinik yanıt alınırken sadece 2 hastada iyilik hali 46. haftaya kadar sürmüştür. İnfliksımabın dirençli kronik AD hastalarında bir tedavi alternatifi olabileceği vurgulanmıştır. Etanercept ile ilgili sadece olgu bildirimleri mevcuttur. Bu tedavilerde infeksiyon ve malignite riskinde artış mevcuttur. Ekzema benzeri ilaç erüpsiyonu gözlenebilir.<sup>1,18</sup>

### **Alefacept**

Selektif olarak T hücre aktivasyonunu inhibe eden ve hafıza T hücrelerini azaltan human füzyon proteindir. 16 haftalık bir çalışmada 9 erişkin şiddetli AD hastasına haftalık intramüsküler enjeksiyon şeklinde alefacept tedavisi verilmiş, 3 hastada klinik iyileşme, 3 hastada ise klinik kötüleşme gözlenmiştir.<sup>1</sup>

### **Lökotrien Reseptör Antagonistleri**

Astım ile benzer patogenezi nedeniyle AD'de etkili olabileceği öngörülmüştür. Fakat bununla ilgili az çalışma vardır. 32 AD üzerinde yapılan bir çalışmada montelukast tedavisi ile SCORAD indeksinde ve serum eozinofilik katyonik protein (ECP) düzeylerinde azalma olduğu gözlenmiştir. 2005 yılında yapılan bir çalışmada ise etkili olmadığı gözlenmiştir. Daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.<sup>4,9</sup>

### **Sonuç**

Sonuç olarak AD tedavisi hastayı pek çok açıdan ele almayı gerektiren komp-

leks bir süreçtir. Yerel tedavilerden nemlendiriciler, yerel kortikosteroidler ve kalsinörin inhibitörleri uzun yıllar önemini kaybetmeyecek gibi görünmektedir. Klasik immüsupresif amaçlı kullanılan sistemik tedavilerin (kortikosteroidler, siklosporin A, azatioprin, metotreksat, mikofenolat mofetil) uzun dönem kullanımda yan etkileri ve nüks sıklıkları araştırmacıları daha spesifik etkili immünmodülatuar ilaçların arayışına itmektedir. Bu yerel immünmodülatuar ajanlar için de geçerlidir.

Bununla birlikte AD patogenezindeki karmaşık yapı çok spesifik, bir hedefe yönelik antiinflamatuvar ve immünmodülatuar ilaçların etkinliğini azaltmaktadır. Biyolojik ajanlar ile daha geniş serili çalışmaların yapılması gereklidir. Spesifik olarak disregüle yapısal veya immünolojik bozuklukların ve tetikleyicilerin belirlenmesi, daha bireye özgü ve etkili tedavi AD'li hastaların yaşam kalitelerini arttıracaktır.

## Kaynaklar

1. Walling HW, Swick BL. Update on the management of chronic eczema: new approaches and emerging treatment options. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2010; 3: 99-117.
2. Ellis C, Luger T, Abeck D ve ark. International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies. *Br J Dermatol* 2003; 148: 3-10
3. Jung T, Stingl G. Atopic dermatitis: therapeutic concepts evolving from new pathophysiologic insights. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1074 -1081.
4. Plötz SG, Ring J. What's new in atopic eczema? *Expert Opin Emerg Drugs* 2010; 15: 249-267.
5. Werfel T. Topical use of pimecrolimus in atopic dermatitis: update on the safety and efficacy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: 739-742.
6. Batchelor JM, Grindlay DJ, Williams HC. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2008 and 2009. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35: 823-827.
7. McCollum AD, Paik A, Eichenfield LF. The safety and efficacy of tacrolimus ointment in pediatric patients with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2010; 27: 425-436.
8. Foster RH, Hardy G, Alany RG. Borage oil in the treatment of atopic dermatitis. *Nutrition* 2010; 26: 708-718.
9. Novak N, Simon D. Atopic dermatitis - from new pathophysiologic insights to individualized therapy. *Allergy* 2011 Mar 3. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02571.x. [Epub ahead of print]
10. Cathcart SD, Theos A. Inpatient management of atopic dermatitis. *Dermatol Ther* 2011; 24: 249-255.

11. Sheinkopf LE, Rafi AW, Do LT, Katz RM, Klaustermeyer WB. Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29: 530-537.
12. Simon D, Hösli S, Kostylina G, Yawalkar N, Simon HU. Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 122-128.
13. Jang IG, Yang JK, Lee HJ, Yi JY, Kim HO, Kim CW, Kim TY. Clinical improvement and immunohistochemical findings in severe atopic dermatitis treated with interferon gamma. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 1033-1040.
14. Borchard KL, Orchard D. Systemic therapy of paediatric atopic dermatitis: an update. *Australas J Dermatol* 2008; 49: 123-134.
15. Hanifin JM, Schneider LC, Leung DY ve ark. Recombinant interferon gamma therapy for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 189-197.
16. Ong PY, Boguniewicz M. Investigational and unproven therapies in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010; 30: 425-439.
17. Sohn MH, Kim KE. Use of intravenous immunoglobulin in the treatment of childhood atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011; 3: 65-66.
18. Jacobi A, Antoni C, Manger B, Schuler G, Hertl M. Infliximab in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 522-526.



## 8. Melanositik Lezyonlarda Ne Zaman Tedavi ?

Oya OĞUZ

**M**elanositik lezyonların önemi melanositik nevus ve melanom ilişkisine dayanmaktadır. Erken melanom tanısının da başlıca 2 hedefi bulunmaktadır: 1- Melanositik lezyonları izlerken ve incelerken melanom kuşkusu olduğunda biyopsi yapmak ve 2- Melanositik lezyonlardaki gereksiz biyopsi ve eksizyonlardan kaçınmak.

Melanomun kaynaklandığı melanosit aynı zamanda pigmente benign lezyonların da ana hücresidir. Melanositlerin melanini oluşturmaları sayesinde deri güneşe maruziyetten korunurken, melanositler de ultraviyole etkisiyle çoğalırlar. Melanositik nevuslarda melanositler veya nevus hücreleri kendi büyüme özellikleri, yoğunlukları, morfolojileri ve melanogenezis anomalileri sergilerler. Bir nevus üzerinden melanom gelişiminin değerlendirilmesini güçleştiren parametrelerin başında gerek basit melanositik nevuslarda, gerek atipik melanositik nevuslarda gerekse malign melanomda saptanmış olan genetik instabilite gelmektedir. Melanositik nevus ve atipik nevus, melanomun da yer aldığı bir biyolojik süreçte yer almaktadır ancak transformasyon öncesi bir durum olduğunu belirten anlamlı kanıt yoktur. Yalnızca riski tanımlamakta kullanılan ko-faktörler mevcuttur.

Melanositik lezyonlar mavi nevuslar, kongenital nevuslar ve edinSEL nevuslar olarak sınıflanabilir. 1980'lerin sonlarından başlayarak bazı araştırmacılar<sup>1,3</sup> özellikle melanom hastalarında displastik olmasından kuşku duyulan lezyonların profilaktik eksizyonunun önemini vurgulamış ve tartışmışlardır. Sonuçta klinisyenlerin, gerçek melanom prekürsörlerini tanımlarının ve profilaktik olarak bu lezyonların eliminasyonunun zorunlu olduğu öne sürülmüştür. İlginç olan şudur ki, pigmente lezyonların tedavisi konusu halen güncelliğini koruyan, gelişmelere ve tartışmaya açık bir konudur. Eksizyon sonrası sikatrizasyonun hasta açısından önemi ve işlemin maliyeti düşünüldüğünde, konservatif, gözlemsel tedaviye kayılması daha uygundur. Dolayısıyla seçilmiş lezyonların erken eksizyonunun gerçek avantajları gözönüne alınmalıdır.



Bugün için özellikle familyal melanomla birlikte veya olmaksızın çok sayıda melanositik nevus bulunan bireyler için izlenecek yolun kanıta dayalı açıklaması şu şekilde olmaktadır:<sup>4</sup>

- Melanositik displastik nevusların malign melanom gelişiminde etyolojik bir öneminin bulunduğuna ilişkin kanıtlar mevcuttur.
- Melanositik displastik nevuslar etyolojik açıdan melanom oluşumuyla ilişkilidir: Genel anlamda, displastik nevusları bulunan hastalarda melanom riski daha yüksek bulunmuştur. Tüm familyal ve sporadik malign melanomların en az %60'ında displastik nevuslar mevcuttur. Displastik melanositik nevusların varlığı melanom riskinde 8 kat artışa neden olmaktadır. Burada ultraviyoleye maruziyetinin de gerek displastik nevus, gerekse melanom oluşumuyla ilişkili olduğu kayda değerdir.
- Melanositik displastik nevusların malin melanom ile örtüşen morfolojik özellikleri bulunduğundan adeta basit melanositik nevuslarla melanom arasındaki bir boşluğu doldurmaktadırlar.
- Moleküler düzeydeki çalışmalarla da melanositik displastik nevuslarda DNA anomalileri, allelik kayıplar, p53 ve ras geni mutasyonları gibi basit nevuslar ile melanom arasında yer alabilecek genetik aberasyonlar saptanmıştır.
- Displastik nevuslar doğrudan doğruya melanomagenezisin başlangıcıdır denilememekle birlikte morfolojik, moleküler biyolojik ve epidemiyolojik veriler açısından bu tip melanositik nevusları olan bireylerin dijital fotoğrafılamayla izlenmesi gereksiz eksizyonların önlenmesi ve melanomun erken tespiti açısından önemli bir uygulamadır.

Çıplak gözle muayene, dermoskopi ve fotoğraflarla kıyaslama her bir melanositik lezyonun niteliğini ve gelişimini değerlendirme amacıyla uygulanmalıdır.

Fotoğrafla izleme, 2 hedefin gerçekleştirilmesini sağlayabilmektedir. Bunlardan ilki, kişideki tüm melanositik lezyonların saptanabilmesi, ikincisi de seçilmiş lezyonlardaki değişimlerin karşılaştırılmasıdır. İki örnek çalışmada yalnızca yeni beliren lezyonlar veya ilk saptananlardaki değişimin gözlenmesi halinde eksizyonel biyopsi uygulanmasıyla in situ melanom yakalama oranı 11/16 iken, ilk dermoskopik değerlendirmede biyopsi kararı verilmiş lezyonlardaki in situ melanom sıklığı 2/18 bulunmuştur.<sup>5,6</sup>

Sekansiyel digital dermoskopik fotoğrafların kıyaslanmasıyla in situ melanom saptanma oranı çeşitli çalışmalarda 5/8- 9/18 arasında belirlenmiştir.<sup>7-10</sup> Kuşkusuz ki klinik muayene ve dermoskopiye kıyasla sekansiyel digital fotoğraflamayla hastayı izleme, isabetli biyopsi uygulaması açısından daha duyarlı bir yöntemdir. Öte yandan saptanan melanomların çoğunluğunun in situ olduğu gözlenmiştir. Atipik nevus olarak kaydedilen lezyonların da çoğunluğunun, izlendiği sürece değişmeden kaldığı, %1.6 oranında lezyonun değişime uğradığı kaydedilmiştir.<sup>11</sup> Bu oran çeşitli çalışmalarda % 4-6.4 oranında tesbit edilmiştir.<sup>7,9,12</sup> Değişime uğrayanların çoğu da basit veya displastik nevus olarak bulunmuştur. Fotoğrafla takip yönteminde 4 yıllık takip süresince her bir hasta için 1.1 nevus eksize edilirken, bazı dermatologların her vizitte birkaç atipik nevusu eksize ettikleri de gerçektir. Bu şekilde 4 yıllık sürede bir hastadan ortalama 17.7 nevus eksize edilebildiği görülmektedir.<sup>13</sup> Bu çalışmalar fotoğrafla kıyaslanmanın uygulanmadığı çalışmalardır. Bu şekilde 3361 atipik nevusun eksize edilmesiyle sadece 15 melanom saptanmıştır (biyopsilerin %0.4'ü). Bu oran önceden melanom öyküsü olanlarda %0.17'dir. Bir başka çalışmada bu oranlar %15.6, dermoskopi uygulananlarda %9, melanom öyküsü olanlarda %1 bulunmuştur.<sup>14</sup>

Fotoğrafla izleme gereksiz biyopsi uygulamasından kaçınmak için yeterlidir. Fotoğrafla izlem gereksiz biyopsi sayısını azalttığı için melanom saptanma oranı yükselmektedir. Displastik nevusların birçoğunda fotoğrafla takipte zaman içerisinde hiçbir değişiklik saptanmamaktadır.

Fotoğrafta değişiklik saptanan lezyonlar eksize edildiğinde melanoma dönüşüm aşamasındaki olası nevuslar elenmiş olacağından, melanom riski azalacaktır.

Ayrıca önceden bulunmayan bir melanositik lezyonun melanom olma olasılığı daha yüksek bulunmuştur.<sup>15</sup>

O halde genel tarama stratejisi:

1. Yalnızca atipik melanositik nevusların dermoskopik takibi üzerine yoğunlaşmamalıdır.
2. Yeni lezyonlar dikkate alınmalıdır.
3. Atipik olmayan nevomelanositik lezyonların değişime uğramış olması dikkati çekmelidir.

4. Dermoskopik kıyaslamaya dayalı takip benign lezyonların ve basit nevusların gereksiz eksizyonunu azaltmakta, in situ melanomların tanınmasını sağlamaktadır.
5. Dermoskopik değişim gösteren melanositik nevusların çoğu displastik nevustur.
6. Bölgesel fotoğraflama lezyonun eski mi, yeni mi olduğunu ayırmada ve belirli bir nevusun değişip değişmediğinin izlenmesinde yararlıdır. Bu fotoğrafların yüksek çözünürlükte olması oldukça önemlidir. Tüm vücut fotoğraflaması/ atipik nevusların bölgesel fotoğraflama ile takibi yeterli bir tarama yöntemidir,

Çocuklardaki melanositik lezyonlara yaklaşımın bazı özellikleri vardır. Genel olarak bakıldığında çocuklardaki melanositik lezyonların birçoğu benign niteliktedir. Çocuklarda 2 durum sorun yaratabilir. 1) Melanom ve Spitz nevus ayrımı. 2) Dev kongenital melanositik nevuslar için nasıl bir tutum izleneceği

Teorik olarak 2 yaşın altındaki çocuklar için en önemli melanom risk faktörü dev kongenital nevuslardır. Öte yandan kongenital nevusu bulunan çocuklarda melanom gelişme riski %1'in altındadır. Yaşamın ilk 10 yılı içinde yıllık melanom insidansı milyonda 0.8 olarak tespit edilmiştir.<sup>16</sup> Pratik uygulamada 12 yaşın altındaki çocuklarda melanositik nevusların sistematik olarak izlenmesinin gerekmediği, buna karşılık hızlı büyüyen yeni oluşumların ve boyut, şekil ve renk açısından farklılaşan bir kongenital nevusun eksizyonel biyopsiyi hak ettiği düşünülmektedir.

Kongenital melanositik nevuslar yenidoğanların %1-6'sında saptanabilmektedir. Daha ileri yaştaki çocuklarda ve erişkin dönemde %15 oranında saptanabilen klinik, histolojik ve dermoskopik özellikleri kongenital melanositik nevuslarinkiyile örtüşen, doğumla birlikte programlanmış 'tardiv' nevusların bulunduğu da bilinmektedir.<sup>17</sup>

Kongenital melanositik nevusların doğal gelişim sürecinde bebeklik döneminde proliferatif nodüller, erozyonlar, nörotizasyon, spontan regresyon, benekli lentiginöz yapı ve kongenital mavi nevus gibi klinik tipler ortaya çıkabilmektedir. Çapı 1.5 cm.'nin altındaki 'küçük çaplı' kongenital melanositik nevuslarda yaşam boyu melanom gelişme riski %1'in altında olup,

bu risk puberteden önce olasılıkla mevcut değildir. Deri veya deri dışı melanom riski, çapı 20 cm.'nin üzerindeki kongenital melanositik nevuslar için kayda değer olup, erişkin döneme kadar nihai çapın 40 cm.'ye kadar varabildiği durumlarda melanom ve nörokütanöz melanositozis söz konusu olabilmektedir. Bu olgularda çok sayıda satellit nevusun varlığı ve asıl lezyonun gövde yerleşimli olması karakteristiktir. 20 cm.'nin altındaki kongenital melanositik nevuslarda melanom olasılığının yarısı yaşamın ilk yıllarına isabet eder. Nörokütanöz melanositoz çok sayıda orta çaplı (1.5-20 cm.) melanositik nevusu bulunan olgular için de geçerli olup, 6 aylığa kadar gadolinium ile magnetik rezonans görüntüleme yapılması ve longitudinal nörolojik inceleme önerilmektedir.

Genel anlamda kongenital melanositik nevusların tedavisi, takip kolaylığına (nevus çapı, derinliği arttıkça ve koyulaştıkça güçleşir), eksizyonun ve diğer işlemlerin sağlayabileceği kozmetik ve psikolojik yararların tümü dikkate alınarak yapılmalıdır. Özellikle büyük kongenital nevuslar, çıkarılsalar bile, gerçekte tamamı uzaklaştırılmadığı ve en önemlisi melanom riski bertaraf edilemediği için bu tür olgular periyodik olarak tüm vücut incelemesine tabi tutulmalıdırlar.

Bilindiği üzere 'dev' kongenital nevus tanımı bazı araştırmacılara farklılık göstermektedir. Bu araştırmacılar 40-50 cm. çapındaki nevuslar için bu terimi kullanmaktadırlar.<sup>18</sup> Aslında bu çap, çocuğun büyümesiyle artacağından asıl çap ve dolayısıyla öngörülebilecek risk ve takip programı erişkindeki boyuta göre değerlendirilmelidir. Bu hesaplamada baş bölgesindeki kongenital nevusların 2 kat, diğer anatomik bölgelerde de 3 kat artış öngörülebilir.

Küçük ve orta çaplı nevusların tedavi indikasyonları:

- Tıbbi açıdan kuşku uyandırıcı değişiklik öyküsü
- Kozmetik ve fonksiyonel sorunlar
- Hasta veya ailesinin endişeli olmaları
- Hasta ve ailesinin hastalık kaygısı taşımaları
- Nevusun yerleşiminin cerrahi tedaviye uygun olması (kol, kalça gibi)
- Nevusun renk düzensizliği (homojen kahverengiden çok tamamı siyaha yakın renkte veya gri/kahve veya siyahımsı beneklerin varlığı)
- Nevusun topoğrafik özellikleri: Üniform şekilde, ince bir plak olmaktan çok düzensiz, nodüllü ve kalın bir plak olması
- Hipertrikozun bulunması (yoğun)

Bu koşullar dışında profilaktik anlamda küçük veya orta çaplı nevusların tedavisi önerilmemektedir. Özellikle puberteden sonra periyodik takip önemlidir. Hastaya veya ebeveyne kendini izleme yöntemi benimsetilmelidir.

Çok büyük çaptaki nevusların kısmen veya tamamiyle eksize edilmesinin melanom riskini azaltıyor gibi görünmesine karşılık<sup>19</sup> bunların çoğu operasyon için elverişli değildir. Bu mümkün olsa bile, tamamının opere edilmesinin tıbbi ve psikososyal birçok yükü getireceği de göz ardı edilmemelidir. Öte yandan tedaviye bağlı morbidite ve komplikasyonlar kadar, sağlanabilecek bazı yararlar da hesaba katılmalıdır.<sup>18,20</sup> Örneğin çok kaşıntıya neden olan veya kitlesel bir görünümü olan nevusların yalnızca sorunlu bölümünün cerrahi tedavisi de uygun bir yaklaşım olabilir. Altı aylıktan büyük çocuklarda genel anestezi komplikasyonlarının azaldığı ve bebeklerin daha elastik bir deri yapısına sahip olmaları dolayısıyla profilaktik eksizyona başlamanın en uygun zamanı 6-9 aydır.<sup>21,22</sup> Çok erken eksize edilen nevuslarda sikatris kenarından pigment yeniden oluşmaya başlayabilir. Bu durum olasılıkla kongenital melanositik nevusların 2 yaş ve hatta sonrasına kadar belirebilme özelliğinden kaynaklanmaktadır. Bu yüzden bir kongenital nevus tamamen çıkarılsa da eksizyon bölgesinin yakınında satellit nevuslar da oluşabilmektedir.<sup>18,23</sup> Büyük kongenital melanositik nevusların etaplar halinde çıkarılması çocuklarda estetik ve fonksiyonel anlamda daha tolere edilebilir ve iyi sonuçlara yol açtığından grefte göre daha uygun bir uygulamadır. Cerrahi eksizyonun uygun olmadığı hallerde küretaj, dermabrazyon, veya erbium YAG lazerle ablatif tedaviler gündeme gelebilir.<sup>24-26</sup> Bu tedaviler yalnızca epidermis ve üst dermisi uzaklaştırdığından uygulama için en avantajlı dönem, aktif ve pigment oluşturan nevomelanositlerin üst dermiste yoğunlaştığı neonatal dönemdir. Ayrıca sikatrizasyon da aza indirgenmiş olacağından, melanom gelişiminin izlenmesi daha kolaylaşacaktır.<sup>25,26</sup> Tüm bu uygulamalara karşın, dermiste kalan nevomelanositler, hem sıklıkla repigmentasyona, hem de tedavi görmüş olan alanlarda melanom gelişimine yol açabilmektedir.<sup>27</sup>

12 yaşına kadar oluşmuş olan klasik veya pigmente bir Spitz nevusun tanısı kolaydır ve çapı 1 cm'den küçükse ve atipik dermoskopik ve klinik özellikler göstermiyorsa, konservatif olarak tedavi edilebilir. Buna karşılık çapı 1 cm'den büyük, nodüler, ülseratif, süratle değişime uğrayan, kısacası atipik Spitz nevus eksize edilmelidir. Bu kriterlerin bulunmaması, klasik Spitz ne-

vusun piyojenik granülomdan ayırt edilmesini gerektirir ki, kesin tanı histopatolojik incelemeye dayalı olduğundan, özellikle piyojenik granüloma benzer yapıdakilerin eksizyonu önerilmektedir.

Çok sayıda kongenital melanositik nevus bulunan çocuklarda nörokütanöz melanositozis riski bulunduğu göz önüne alınmalıdır.

Gençlerde, herhangi bir nevusun melanoma dönüşme riski düşüktür. Bir nevus tamamen kaybolabildiği ve bu durum da özellikle genç yaşlarda görülebildiği gibi, ileri yaşlara kadar devam eden nevuslardan melanom gelişme riski artmaktadır. Dolayısıyla çok sayıda nevus bulunması dışında başka hiçbir risk faktörü taşımayan genç yaştaki bireylerde benign görünümlü lezyonların sistematik eksizyonu yarar sağlayan bir uygulama değildir.<sup>28</sup>

Bir nevusun yaşam boyu melanoma dönüşme olasılığı farklı yaş gruplarına göre farklılık gösterir çünkü her yaş diliminde 1) melanositik nevus eşliğindeki melanom fraksiyonu 2) melanom insidansı ve 3) ortalama melanositik nevus sayısı farklılık gösterebilmektedir. Herhangi bir melanositik nevusun yıllık melanoma dönüşebilme riski 40 yaş öncesinde yaklaşık % 0.0005 (veya 1/200.000'den az) iken, bu oran 60 yaşın üzerindeki erkeklerde %0.003 (1/30.000)' e yükselmektedir.<sup>28</sup> 20 veya altındaki yaşlardaki erkeklerde yaşam boyu herhangi bir nevusun melanoma dönüşme olasılığı 1/3165, kadınlarda 1/10.800 olarak tespit edilmiştir. Bazı sağlıklı bireyler malign melanom riskini azaltma düşüncesiyle nevusların cerrahi eksizyonunu talep edebilirler. Gerçek şudur ki, cerrahi tedaviyle gerçekten malign melanom riskinin anlamlı ölçüde azaltılmış olacağını öngörmek mümkün değildir. Çünkü eksize edilen nevusların pek çoğunun melanoma dönüşmeyeceği düşünülebilir. Ayrıca, genç ve düşük risk taşıyan olgularda tüm nevusların haritalanarak dermoskopik izleminin yapılması da maliyeti yüksek fakat aynı derecede efektif olmayan bir uygulamadır. Özellikle 30 yaş ve üzerindeki ve aşırı güneşe maruz kalmış olmak, ailede melanom öyküsü, kişinin geçmişinde melanom bulunması veya atipik nevus bulunması gibi melanom riskiyle paralellik gösteren risk bileşenlerine sahip bireylerde hedefe yönelik haritalama ve takibin yapılması daha efektiftir.

Bu bağlamda değişik tipteki nevusların ve displastik melanositik nevusların melanoma dönüşebilme riskleri tekrarlanabilir kanıtlara dayanmamaktadır.

Çünkü hiçbir kategorizasyon yapılmaksızın tüm nevusların melanom ilişkisi araştırıldığında melanoma transformasyonun özellikle displastik nevuslara ait bir risk olmadığı, eşit ölçüde banal ve kongenital nevusun da melanom zemininde saptanabildikleri gözlenmiştir.<sup>29-32</sup> Melanositik nevus kalıntısının saptandığı melanomların %43'ünün histolojik olarak displastik nevusa uyan histolojik bulgularla birliktelik gösterdiği bildirilmiştir.<sup>28</sup> Genel popülasyondaki displastik veya atipik nevus prevalansı bildirilmiş olmakla birlikte, bir bireyin yaşa göre displastik nevusa sahip olma olasılığı belirlenmemiştir. Displastik nevusları bulunan bireylerde melanom riskinin katsayısı 0.11 olarak tespit edilmiştir.<sup>33</sup> Buradan hareketle displastik melanositik nevusların bir yıl içinde melanoma dönüşme oranı erkekler için 1/30.089, kadınlar için 1/39.809 olarak öngörülebilir. Başka çalışmalarda bu oran 0.05-0.34 arasında bildirilmiştir.<sup>28,34</sup> Bu sayısal farklılıkların nedeni histolojik bulguların yorumlanmasındaki farklılık olabilir.

Epidemiyolojik çalışmalara göre malign melanomun en güçlü risk faktörü vücuttaki melanositik nevusların çokluğudur. Histolojik olarak tüm deri melanomlarının %20-60'ında benign melanositik nevusların kalıntılarına rastlanmaktadır. Melanositik lezyonların sayısı ile melanom riski arasındaki ilişki özellikle yüzeyel yayılan malign melanom için geçerli olup, lentigo malign melanom daha ziyade deri rengi ve saç rengi ile ilişki göstermektedir.<sup>35</sup> Yüzeyel yayılan malign melanomu, özellikle sayıca artış gösteren melanositik nevusların bulunduğu alanda gelişmesi de melanositik nevus sayısı ile melanom arasındaki ilişkiyi vurgulayan bir başka kanıttır.<sup>35</sup> Malign melanom gelişiminin rölatif riski 1-10 arası atipik nevusu bulunanlarda 2.4 iken, 10'un üzerinde atipik nevusu bulunanlarda 32'dir.<sup>35</sup> Genel kanıya göre 5 ve üzerinde atipik nevusu bulunanlarda malign melanom rölatif riski anlamlı derecede artmaktadır. Malign melanom kuşkusuyla daha dikkatli izlenmesi gereken olgular basit nevusların, atipik nevusların ve efelidlerin bulunduğu açık tenli bireyleri kapsayan bir çerçevede yer almaktadır. Buna karşılık basit bir melanositik proliferasyonun melanoma dönüşmesinin klinik göstergeleri ve risk faktörleri açık değildir.

Buraya kadar sözü edilen klinik parametreler dışında tedavi indikasyonu açısından dikkate değer özellikte ve yerleşimdeki bazı melanositik nevuslar da mevcuttur.<sup>36-38</sup> Bunlar:

1. Edinsel agmine nevuslar (agmine atipik nevuslar)
2. Çocuklardaki akrall melanositik nevuslar
3. Akrall nevuslar
4. Genital bölgedeki nevuslar
5. Göğüsteki nevuslar
6. İmmüsupresyon tablolarındaki erüptif displastik nevuslar
7. Çocukların saçlı deri ve alın bölgesindeki nevuslar

Bu tablolarda 1. Basamak algoritmasından hareketle melanositik lezyonlar, bunları karakterize eden dermoskopik özellikler dikkate alınarak ayırt edilmeli ve 2. Basamak algoritmasıyla da benign melanositik lezyon / malign melanom ayrımı bazında uygulanmalıdır. İkinci basamakta en pratik ayırdedici yöntem üç nokta ölçeğidir.

### Kaynaklar

1. Titus-Ernstoff I, Duray PH, Ernstoff PS et al. Dysplastic nevi in association with multiple primary melanoma. *Cancer Res* 1988; 48: 1016-1018.
2. Ackerman AB, Mihara I. Dysplasia, dysplastic melanocytes, dysplastic nevi, the dysplastic nevus syndrome and the relation between dysplastic nevi and malignant melanomas. *Human Pathol* 1985; 16: 87-91.
3. Cohen MH, Cohen BJ, Shotkin JD, Morrison PT. Surgical prophylaxis of malignant melanoma. *Ann Surg* 1991; 213: 308-314.
4. Hussein MR. Melanocytic dysplastic naevi occupy the middle ground between melanocytic naevi and cutaneous malignant melanomas: emerging clues. *J Clin Pathol* 2005; 58: 453-456.
5. Lucas CR, Sanders LL, Murray JC ve ark. Early melanoma detection: nonuniform dermoscopic features and growth. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 663-671.
6. Banky JP, Kelly JW, English DR ve ark. Incidence of new and changed nevi and melanomas detected using baseline images an dermoscopy in patients at high risk for melanoma. *Arch Dermatol* 2005; 141: 998-1006.
7. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital epiluminescence microscopy: patterns of modifications observed in early melanoma, atypical nevi, and common nevi. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 467-476.
8. Menzies SW, Gutenev A, Avramidis M, Batrac A, McCarthy WH. Short-term digital surface microscopic monitoring of atypical of changing melanocytic lesions. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1583-1589.
9. Robinson JK, Nickoloff BJ. Digital epiluminescence microscopy monitoring of high risk patients. *Arch Dermatol* 2004; 140: 49-56.



10. Haenssle HA, Krueger U, Vente C, Thoms KM, Bertsch HP, Zutt M, Rosenberger A, Neumann C, Emmert S. Results from an observational trial: digital epiluminescence microscopy follow up of atypical nevi increases the sensitivity and the chance of success of conventional dermoscopy in detecting melanoma. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 980-985.
11. Stanley R, Fuller, Glen M, Bowen, Ben Tanner, Scott R, Florell, Douglas Grossman. Digital dermoscopic monitoring of atypical nevi in patients at risk for melanoma. *Dermatol Surg* 2007; 33; 1198- 1206.
12. Bauer J, Blum A, Stohhacker U, Garbe C. Surveillance of patients at high risk for cutaneous malignant melanoma using digital dermoscopy. *Br J Dermatol* 2005; 152: 87-92.
13. Cohen MH, Cohen BJ, Shotkin JD, Morrison PT. Surgical prophylaxis of malignant melanoma. *Ann Surg* 1991; 213: 308-314.
14. Carli P, de Giorgi V, Chiarugi A, Nardini P, Weinstock MA, Crocetti E, Stante M, Gionetti B. Addition of dermoscopy to conventional naked eye examination in melanoma screening: a randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 683-689.
15. Lucas CR, Sanders LL, Murray JC, Myers SA, Hall RP, Grichnik JM. Early melanoma detection: nonuniform dermoscopic features and growth. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 663-671.
16. Moscarella E, Zalaudek I, Ferrara G, Manzo M, Savarese I, Argenziano G. Problematic Melanocytic lesions in Children. <http://www.medscape.org/viewarticle/703334>
17. Harper N, Schaffer JV. Congenital melanocytic nevi-when to worry and how to treat:facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28: 293-302.
18. Tromberg J, Bauer B, Benvenuto-Andrade C, Marghoob AA. Congenital nevi needing treatment. *Dermato Ther* 2005; 18: 136-150.
19. Marghoob AA, Agero AL, Benvenuto-Andrade C, Duzsa SW. Large congenital melanocytic nevi, risk of cutaneous melanoma and prophylactic surgery. *J Am Acad Dermatol* 2006; 53: 874-876.
20. Koot HM, Waard van der Spek F, Peer CD ve ark. Psychosocial sequelae in 29 children with giant congenital melanocytic nevi. *Clin Exp Dermatol* 25; 2005: 589-593.
21. Marghoob AA, Borrego JP, Halpern AC. Congenital melanocytic nevi: Treatment modalities and management options. *Semin Cutan Med Surg* 2007; 26: 231-240.
22. Backman BE, Kpf AW. Iatrogenic effects of general anesthesia in children: Considerations in treating large congenital nevocytic nevi. *Dermatol Surg Oncol* 1986; 12: 363-367.
23. Kinsler VA, Birley J, Atherton DJ. Great Ormond Street hospital registry for congenital melanocytic nevi. *Br J Dermatol* 2009; 160: 387-392.
24. Chong SJ, Jeong E, Park HJ ve ark. Treatment of congenital nevomelanocytic nevi with the CO2 and Q switched alexandrite lasers. *Dermatol Surg* 2005; 31: 518-521.

25. De Reave LE, Claes A, Ruiter DJ ve ark. Distinct phenotypic changes between the superficial and deep component of giant congenital melanocytic nevi: a rationale for curettage. *Br J Dermatol* 2006; 154: 485-492.
26. Ostertag JU, Quaedvlieg PJ, Kerhoffs FE ve ark. Congenital naevi treated with erbium YAG laser resurfacing in neonates. *Br J Dermatol* 2006; 154: 889-895.
27. Dragieva G, Hafner J, Künzi W ve ark. Malignant melanoma in a large congenital melanocytic nevus 9 years after dermabrasion in childhood. *Dermatology* 2006; 212: 208-209.
28. Tsao H, Bevona C, Goggins W, Quinn T. The transformation rate of moles (melanocytic nevi) into cutaneous melanoma. *Arch Dermatol* 2003; 139: 282-288.
29. Grober SB, Barnhill RL, Stern KS, Rousch GC. Nevomelanocytic proliferations in association with cutaneous malignant melanoma: a multivariate analysis. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 773-780.
30. Skender –Kalnenas TM, English DR, Heenan PJ. Benign melanocytic lesions: risk markers or precursors of cutaneous melanoma? *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 1000-1007.
31. Marks R, Dorevitch AP, Mason G. Do all melanomas come from ‘moles’. A study of the histological association between melanocytic nevi and melanoma. *Australas J Dermatol* 1990; 31: 77-80.
32. Gallagher RP, McLean DI, Yang CP ve ark. Anatomic distribution of acquired melanocytic nevi in white children. A comparison with melanoma: The Vancouver mole study. *Arch Dermatol* 1990; 126: 466-471.
33. Nordlund JJ, Kirkwood J, Forget BM ve ark. Demographic study of clinically atypical (dysplastic ) nevi in patients with melanoma and comparison subjects. *Cancer Res* 1985; 45: 1855-1861.
34. Massi D, Carli P, Franchi A, Santucci M. Naevus associated melanomas: Cause or chance? *Melanoma Res* 1999; 9: 85-91.
35. Bauer J, Garbe C. Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A Comprehensive Review of Epidemiological Data. *Pigment Cell Res* 2003; 16: 297-306.
36. Bragg JW, Swindle L, Halpern AC, Marghoob AA. Agminated acquired melanocytic nevi of the common and dysplastic type. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 67-73.
37. Marghoob AA, Blum R, Nossa R, Busam KJ, Sachs D, Halpern A. Agminated atypical (Dysplastic) nevi. Case report and review of the literature. *Arch Dermatology* 2001; 137: 917-920.
38. Evans MJ, Gray ES, Blessing K. Histopathological features of acral melanocytic nevi in children study of 21 cases. *Pediatr Dev. Pathol.* 1997; 1: 388-392.



## 9. Hipopigmentasyonda Ne Zaman Tedavi ?

Bilal DOĞAN

**H**ipopigmentasyonu kategorize etmek gerekirse üç ana başlıkta kategorize edebiliriz. Etyoloji, başlangıç yaşı ve yaygınlığa göre:

1. Etyoloji
  - a. Kongenital
  - b. Akkiz
2. Başlangıç yaşı
  - a. Çocukluk dönemi
  - b. Yetişkin dönem
3. Yaygınlık
  - a. Lokalize
  - b. Generalize

Bu konuyu bu kategoriler içinde detaylandırarak başlıklar halinde incelemek gerekirse.<sup>1-8</sup>

### **Doğum / Erken Çocukluk Dönemi Diffüz Hipopigmentasyon**

Doğumda veya erken çocukluk döneminde ortaya çıkarlar ve diffüz hipopigmentasyon belirgin olarak mevcuttur. Bu hastalıklar;

**Albinizm:** Otozomal resesif geçişlidir. Melanositler normal yapıdadır, fakat melanin sentezi yoktur. Tedavisi yoktur.

**Piebaldizm:** Otozomal dominant geçişlidir. Vitiligo-benzeri amelanotik alanlar ve beyaz perçem vardır. Melanosit ve melanozom yoktur. Doğumda vardır ve hayat boyu aynı kalır. Hipomelanotik alanlar içinde normal deri adacıkları bulunması tipiktir. PUVA, yerel steroide yanıt yoktur.

**Waardenburg sendromu:** Piebaldizm benzeri hipopigmentasyonla karakterizedir. İnterpupillar aralık artmıştır. İris heterokromisi ve sağırılık vardır. PUVA, yerel steroide yanıt yoktur.

## **Erken Çocukluk Dönemi, Depigmente/Lokalize**

Erken çocukluk döneminde lokalize depigmente lezyonlarla karakterizedirler. Bunlardan kısaca bahsedecek olursak;

### **Segmental Vitiligo**

Dermatomal vitiligo da denir. UV, yerel steroidlerle tedavi edilebilir.

### **Halo Nevus**

Sıklıkla çocuk ve genç yetişkinlerde görülür. Vitiligo gibi organ-spesifik otoimmün hastalığı olanlarda daha siktir. Çoğu “compound” nevüs tipindedir. Melanoma çok nadirdir. Nevüs zamanla kaybolur ve yıllar sonra repigmentasyon olabilir. Tedavi gerektirmez.

### **Nevus Depigmentosus**

Genellikle doğumda vardır ve çok az değişir. Tek, multipl, dermatomal, çizgisel olabilir. Melanosit N/I, melanozomlarda morfolojik anomali vardır. 308-nm “excimer laser”, DB-UVB tedavide denenmiştir.

### **Tuberosklerozis**

Multipl hipomelanotik maküller (ash leaf) %90 olguda vardır. Bu maküller Wood lambasıyla belirginleşirler. Melanosit N/I, melanozomlar daha küçük ve daha azdır. Tedavisi yoktur.

### **Ito Hipomelanozisi**

“Incontinentia pigmenti acromians of Ito” da denir. Nörokütanöz bir hastalıktır. Konvülsiyon, zeka geriliği birlikte görülebilir. Değişik, sarmal şekillerde, depigmente ya da hipopigmente alanlar şeklinde karşımıza çıkabilir. Genellikle doğumda vardır ve progresifdir. Spontan repigmentasyon görülebilir. Çok yaygın olgularda renk açıcılar (hidrokinon, kojik asit vb) denenebilir.

### Yetişkin Dönemde Ortaya Çıkan, Depigmente/Lokalize

Lokalize depigmente lezyonlarla karakterize olan hastalıklar da aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

	Vitiligo	Melanomaya bağlı lökoderma	Kimyasal lökoderma	Vogt-Koyanagi-Harada send.
<b>Depigmentasyon</b>	Simetrik	Asimetrik	Temasa uzak bölgelerde	Simetrik
<b>Başlangıç</b>	El, yüz, ayaktan, büyük depigmente yama tarzında başlar	Gövdeden başlar	Küçük maküller halinde başlar ve birleşir	Oküler inflamasyondan birkaç hafta/ay sonra başlar
<b>Diğer</b>			-Fenol, hidrokinon -Merkaptoamin vb -Lezyonlarda melanosit yok	Genellikle kalıcıdır -Korneanın perilibusunu tutar (Sugiura belirtisi)
<b>Tedavi</b>	UV Yerel kortikosteroidler- Minigreft vb		-Tedaviye yanıt yok -Spontan pigment?	Tedavi yok

### Yetişkin Dönemde Ortaya Çıkan, Hipopigmente/Lokalize

Özellikle koyu derili kişilerde problem oluşturur. Primer lezyon varlığında tanı kolaydır. Bazı inflamatuvar hastalıklarda lezyonlar başlangıçtan itibaren hipopigmentedir, öncesinde bir inflamasyon gözlenmeyebilir. Pullanma, epidermal atrofi, alopesi, indurasyon, infiltrasyon varlığı ek bir hastalığın olduğunu düşündürür.

#### *Lezyonda pullanma olması durumunda;*

**Pitiriyasis versikolor:** Lezyon kazındığında pullanma olur. Yüz, fleksural bölge tutulumu genellikle immünüstiprese hastalarda görülür. Malassezia furfur'un azelaik asit gibi metabolitleri hipopigmentasyonu indükler. Bunlar tirozinazı inhibe eder ve melanositlere fiziki zarar verir. Aktif değilse tedavi gereksizdir. Spontan pigmentasyon 6 ay içinde beklenebilir.

*Eğer epidermal yüzey atrofik ise;*

**Hipopigmente MF:** Kalça gibi ekspoz olmayan alanlarda bulunur. Dağınık ve belirsiz sınırlıdır. Hastalığa spesifik tedavi uygulanır.

*Eğer indurasyon var ise*

**Liken sklerozis:** Kronik ve kaşıntılıdır. Dermal indurasyon vardır. En sık 50-60 yaş ve kadınlarda siktir. Anogenital tutulum olabilir. Morfea ile yakın ilişkili olabilir.

**Morfea:** İndurasyon vardır. Vitiligoyu taklit edebilir. Morfeada perifolliküler hiperpigmentasyon vardır ve repigmente olan vitiligodan ayırtetmek zordur.

*Eğer infiltrasyon varsa*

**Tüberküloid lepra:** İnfiltrasyon vardır. Lezyonda hipoestezi, ileri olgularda pullanma, alopesi olabilir. Lezyonlar az sayıda ve belirgin sınırlıdır. Bazen eritemli ve yüksektir. "Indeterminate" leprada da gözlenebilir.

**Sarkoidoz:** Hipopigmente lezyonlar çok sık değildir. Daha çok koyu tenli-lerde ve ekstremitelerde gözlenir. Palpasyonda infiltrasyon, alopesi olabilir. Diaskopide sarımsı izlenir. Bu durum granülomlara bağlıdır.

**Folliküler müsinözis:** Alopesi müsinoza da denir. İnfiltrate plak ya da yama (bazen hipopigmente) içinde folliküler papüllerle karakterizedir. Saçlı deri ya da yüzde siktir. Malinitelerle, özellikle MF ile birlikte olabilir.

**Yetişkin Dönemde Ortaya Çıkan, Hipopigmente/Yaygın**

Bu gruptaki hastalıkları dört başlıkta inceleyebiliriz.

1. Progresif maküler hipomelanoz (PMH)
2. İdiyopatik guttat hipomelanozis (IGH)
3. Pitriasis Alba (postinflamatuar)
4. Psoriasis (postinflamatuar)

**Progresif maküler hipomelanoz:** Gövdede belirsiz sınırlı hipopigmente maküllerle karakterizedir. Lezyonlar sıklıkla orta hatta birleşir, nadiren proksimal ekstremit ve boyuna da yayılır. Yıllarca stabil kalır ve zamanla spontan düzelebilir. P.Versikolor, P.Alba ve MF ile ayırıcı tanı iyi yapılmalıdır.

**İdiyopatik guttat hipomelanoz:** Orta yaş ve üstünde daha sıktır ve ekstremitelerin güneşe maruz kalan alanlarında yoğundur. Yaygın, keskin sınırlı, beyaz maküller klinik bulgularıdır. Melanosit sayısı belirgin olarak azalmıştır. Diğer nedenler ekarte edilmelidir. (V.plan, PLC, guttat morfea, guttat vitiligo, Darier hastalığı, Grover hst, am, ioidozis diskromika kutis, PUVA tedavisine bağlı). Tedavide lezyon içi steroid denenebilir.

**P.Alba:** Beyaz, pullu, keskin olmayan sınırlı lezyonlardır. Daha çok esmer çocukların yanaklarında belirgindir (3-16 yaş). Atopik yatkınlık birlikteliği sıktır. Tedaviye gerek yoktur. Sıklıkla spontan düzelir (birkaç yıl), nemlendirici kullanılabilir.

**Psoriasis:** Düzelirken hipopigmente alanlar oluşabilir. Tedaviye gerek yoktur.

### **Yetişkin Dönemde Ortaya Çıkan, Depigmente/Generalize**

Yetişkin dönemdeki generalize depigmente alanlarla karakterize hastalık vitiligo vulgarisdir.

**Vitiligo vulgaris:** Epidermiste melanosit ve melanin yoktur. Herhangi bir yaşta başlar (sıklıkla <20y). Yavaş progresiftir ve ilk olarak güneşe maruz alanlarda fark edilir. Genellikle simetrik, bazen tek taraflı ya da dermatomaldır. Sınırlar ise genellikle hiperpigmente olarak gözlenir. Yamlardaki kıllar genellikle normal pigmentedir. %10-20 spontan düzelebilir. Tedavide UV, yerel steroidler kullanılabilir. Çok yaygın olgularda renk açıcı (%20 hidrokinon monobenzil eter) kullanımı düşünülebilir.

### **Yetişkin Dönemde Ortaya Çıkan, Hipopigmente/Generalize**

Yetişkin dönemdeki bazı durumlarda generalize hipopigmentasyonla seyreden hastalıklarda gözlenebilir. Bu durumlar yetişkinlerde nadirdir. Ana başlıklar aşağıdaki gibidir:

1. Endokrinopatiler
  - a. Panhipoptütarizm
  - b. Hipogonadizm
2. Beslenme yetersizliği
  - a. Bakır
  - b. Selenyum



**Panhipoptüitarizm:** ACTH ve MSH azalmasına bağlıdır.

**Hipogonadizm:** Hastalar soluk ve genital bölgeleri hiperpigmente değildir. UV ile bronzlaşma olmaz, ama testosteron verilmesiyle bronzlaşma sağlanır.

### Sonuç

Sonuç olarak bu gruptaki hastalıklar oldukça heterojendir ve araştırmalar da genellikle tanı koydurucu değildir. Hastaya tedavi uygulanıp uygulanmayacağı da kesin bir tanıdan sonra mümkün olduğuna göre, bu hastalıkların kesin tanıların konması için klinik bulgular, pigment kaybının miktarı ve birlikte olan diğer morfolojik bulgular birarada değerlendirilmeli ve tedavi planlanıp planlanmayacağına bundan sonra karar verilmelidir.

### Kaynaklar

1. Tey HL. Approach to hypopigmentation disorders in adults. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35: 829-834.
2. Fistarol SK, Itin PH. Disorders of pigmentation. *JDDG* 2010; 8: 187-202.
3. Tey HL. A practical classification of childhood hypopigmentation disorders. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 6-11.
4. Rose PT. Pigmentary disorders. *Med Clin N Am* 2009; 93: 1225-1239.
5. Dessiniotti C, Stratigos AJ, Rigopoulos D, Katsambas AD. A review of genetic disorders of hypopigmentation: lessons learned from the biology of melanocytes. *Exp Dermatol* 2009; 18:741-749.
6. Bologna JL. A clinical approach to leukoderma. *Int J Dermatol* 1999; 38: 568-572.
7. Lotti T, Prignano F, Buggiani G. New and experimental treatments of vitiligo and other hypomelanosis. *Dermatol Clin* 2007; 25: 393-400.
8. Bleehen SS, Anstey AV. Disorders of skin color. *Rook's Textbook of Dermatology*'de. Ed. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. 7. Baskı. Hong Kong, 2004; 39.46-39.60.

## 10. Anogenital Bölge Dışı Verrukalarda Ne Zaman Tedavi ?

Murat BORLU

**A**nogenital bölge dışı verrukalarda tedavi yapılıp yapılmayacağını, yapılacaksa bile hangi tedavinin seçileceği birçok faktöre bağlıdır. Verrukaların tipi ve lokalizasyonu, tedavilerin başarı oranı, spontan iyileşme şansının olması, uygulama zorlukları, bazı tedavilerde maliyetin yüksekliği, hem hastalığa hem tedavi komplikasyonlarına bağlı gelişen kozmetik kaygılar, verrukalara bağlı kanser riski, altta yatan hastalıklar, özellikle tedavilerin ağrı potansiyelleri bu seçimi etkilemektedir. Tüm anogenital bölge dışı verrukaların yarısından fazlası çocuklarda; 10 yaş civarında görülür. Okul çağı çocukların 1/3'ünde bulunmaktadır. Verrukaların 2/3'ü ilk 2 yıl içinde spontan iyileşmektedir. Plasebo tedavilerin başarı oranı %50'nin üzerindedir. Buna rağmen; iyileşmeyen, fiziksel kısıtlama yapan, görselliği bozan, rahatsızlık veren birçok hasta doktorlara başvurmaktadır. Verrukaların yerleşimi ve klinik özellikleri genellikle virusun tipine göre değişir. Deri lezyonlarında vulgar; palmar, plantar, mozaik verrüka 1,2,4, düz verrüka 3,10, Bowen, dijital yassı hücreli karsinom<sup>16</sup>, kasap verrükası<sup>7,12</sup>, epidermodisplaziya verrüsiformis (EV)<sup>3,5,8</sup>, EV-SCC5 tipleri ile primer olarak oluşturulur. Mukozal lezyonlarda ise şu tipler ön plandadır: kondülomata aktüminata<sup>6,11</sup>, yüksek dereceli intraepitelyal neoplaziler (servikal düz kondülom, bowenoid papulozis, Queyrat<sup>16</sup>, Buscke-Löwenstein<sup>6,11</sup>, rektürren respiratuar papillamatozis, konjunktival<sup>6,11</sup>, Heck<sup>13,32</sup>). Deri lezyonlarında ikincil, üçüncül etken olan 1,3,4,8,9,10,12,14,15,17,19-29,34,35,36,38,41,46,47,49,57,60,63,65 tiplerden 34,35,57 tipleri mukozal etken olabilir ve karsinojen etkileri de görülebilir. Erkekler üzerinde yapılan bir çalışmada el, kol ve gövdesinde verrukaları olan kişilerde genital herpes oranının normalde %1 beklenirken 5 kat arttığı gösterilmiş; otoinokülasyonun etkisine vurgu yapılmıştır. Verruka tedavisinde önemli problemlerden birisi de generalize verruka vakalarıdır. Generalize verruka<sup>1</sup> HPV'nin difüz infeksiyonudur ve epidermodisplaziya verrüsiformis ve diğer genetik hastalıkları da kapsar. Tiplendirme, histopatoloji, genetik araştırmalarla altta

yatan hastalık ortaya konabilir. HPV tipi görünümü altta yatan hastalığa, immunsupresyon derecesine ve lokalizasyona göre değişir. Klasik yerel tahribat yapıcı tedaviler başarısızdır. İnterferon, GM-CSF, imikimod gibi immünstimulan tedaviler ümit vericidir. Generalize verrukalarda eller her zaman tutulurken, baş, genital bölge, dizler ve ayaklar sıklıkla tutulur. Diğer bölgelerde ise tutulum nadirdir. Generalize verrukalarda HIV pozitifliğine bakılmalı eğer negatif ise ya konjenital immün yetmezlik ya da edinsel immün yetmezlik durumları araştırılmalıdır.

Generalize verrukalarda HPV pozitif hücrelerdeki artış onkoprotein artışı ile ilişkilidir. Bu nedenle epidemodisplazyaya verrusiformis'li hastalardaki SCC gelişiminden sorumlu olabilir.<sup>2-4</sup> EV ve organ nakli yapılan hastalarda; HPV 5,8,14,17,20,22,47 SCC gelişiminden sorumlu olabilir. 16,18,31 tipte HPV ekstrasjenital olarak saptansa da tedavi ve takip edilmelidir.

Generalize verruka vakalarında ilişkili olabilecek genler<sup>5,6</sup> EV:EV1,EV2 WHIM:CXCR4, SCID: JAK3, ADA yetm, IL-2 $\gamma$ , WAS:WAS, HIES: transcription 3,tirozin kinaz-2, DOCK8, Netherton Sendromu: SPINK5 araştırılabilir. Elektrokoter, kriyoterapi, bleomisin, 5-flourourasil, sidofovir, küretaj, difenilsiklopropenon, imikimod, interferon, intralezyonel kandida-kabakulak aşılı, lazer, fotodinamik tedavi, retinoid, salisilik asit, kantaridin, gümüş-tape uygulamaları, SADBE topikal olarak; sidofovir, simetidin, interferon, radyasyon terapi, retinoidler sistemik olarak tedavide kullanılabilir.<sup>7-10</sup> Kriyoterapinin salisilik asit tedavisine üstün olduğunu iddia eden ve eşit etkinlikte olduğunu iddia eden çalışmalar vardır. Bir çalışmada ise her iki tedavinin bekle gör politikasından etkin olmadığı gösterilmiştir. Tedaviler bağlı olarak bül oluşumu kalıcı ağrı, mallet parmak gibi komplikasyonlar, bleomisine bağlı çizgisel pigmentasyon, topikal sidofovire bağlı akut böbrek yetmezliği gelişimi bildirilmiştir. Çocuklarda tedavi planlanırken aile ile iletişim son derece önemlidir.<sup>7</sup> İlk vizit ağrısız, sadece konuşarak geçirilebilir. Ağrı-komplikasyonlar anlayacakları dilde anlatılmalıdır ve ortam çocuğa yönelik, resim, müzik vb. objelerle zenginleştirilmelidir. Çocuk tepkili ise tedavide ısrar edilmemelidir. Çocuklarda tedavi sanat ve bilimin birlikteliğini gerektirir. Halen verruka tedavisinde yaşanan problemlere gelince; randomize kontrollü çalışmalar azdır. Yan etki, maliyet, ağrı, uygulama zorluğu tüm tedavilerin kullanımını kısıtlamaktadır. Tedavilere yanıt değişkendir. Yaygın lezyonlarda yerel tedavi başarısı sınırlıdır. Antiviral tedavi başarısızdır ve aşılama generalize lezyonlarda başarısız olmuştur. Aşılama ile tedavi olan

vaka bildirimini tektir ve çalışma ile kanıtlanmaya ihtiyacı vardır. Generalize verrukada immunomodulatör tedavi ön planda tutulmalıdır. Antioksidan diyet, indinol isimli bitkisel ürünlerle tedaviler spekülattir. Sonuç olarak kanser riski taşıyorsa, yayılma eğilimi varsa ve kozmetik problem büyükse verrukalar her zaman tedavi edilmelidir. Yeni başlayan, tek stabil verrukalar, reaksiyon gösteren çocuklarda, sikatris-komplikasyon riski yüksek verrukalarda tedavi hiçbir zaman fazla zorlanmamalıdır. Generalize tiplerde dahil tüm verrukalarda, hastanın isteği, tedavi başarısı ve komplikasyon risklerinin formüle edilmesi ve en doğru sonucun bulunarak tedavi kararı ve seçimi deri ve zührevi hastalıklar uzmanının görevi olarak görünmektedir.

## Kaynaklar

1. Sri JC, Dubina MI, Kao GF. Generalized verrucosis: A review of the associated diseases, evaluation, and treatments. *J Am Acad Dermatol*. In Press. 1-19.
2. Majewski S, Jablonska S. Do epidermodysplasia verruciformis human papillomaviruses contribute to malignant and benign epidermal proliferations? *Arch Dermatol* 2002; 138: 649- 654.
3. Ramoz N, Rueda LA, Bouadjar B, Montoya LS, Orth G, Favre M. Mutations in two adjacent novel genes are associated with epidermodysplasia verruciformis. *Nat Genet* 2002; 32: 579-581.
4. Orth G. Genetics of epidermodysplasia verruciformis: insights into host defense against papillomaviruses. *Semin Immunol* 2006; 18: 362-374.
5. Akgul B, Kose O, Safali M ve ark. A distinct variant of epidermodysplasia verruciformis in a Turkish family lacking EVER1 and EVER2 mutations. *J Dermatol Sci* 2007; 46: 214-216.
6. Androphy EJ, Dvoretzky I, Lowy DR. X-linked inheritance of epidermodysplasia verruciformis: genetic and virologic studies of a kindred. *Arch Dermatol* 1985; 121: 864-868.
7. Boull C, Groth D. Update: Treatment of Cutaneous Viral Warts in Children. *Pediatr Dermatol* 2011; 28: 217-229.
8. Horn TD, Johnson SM, Helm RM ve ark. Intralesional immunotherapy of warts with mumps, Candida, and Trichophyton skin test antigens—a single-blinded, randomized, and controlled trial. *Arch Dermatol* 2005; 141: 589-594.
9. Gamil H, Elgharib I, Nofal A ve ark. Intralesional immunotherapy of plantar warts: report of a new antigen combination. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 40-43.
10. Clifton MM, Johnson SM, Roberson PK ve ark. Immunotherapy for recalcitrant warts in children using intralesional mumps or Candida antigens. *Pediatr Dermatol* 2003; 20: 268-271.



## 10.

## Yüzü Tutan Dermatozlar - Sarkoidoz

Ömer ÇALKA, Serap GÜNEŞ BİLGİLİ

**S**arkoidoz, nedeni tam bilinmeyen nonkazeifiye epitelooid granülomlar ile seyreden kronik, multisistemik granümatöz bir hastalıktır. İlk defa Jonathan Hutchinson tarafından, daha sonraki yıllarda da Besnier, Boeck ve Schaumann tarafından tanımlanmıştır.<sup>1,4</sup> Sarkoidoz, ismini Yunanca “et benzeri” klinik görüntüsünden alır.<sup>1,5</sup> Remisyon ve nükslerle giden ve özellikle akciğerleri, bu arada deriyi de tutan sarkoidoz birçok hastalık ile karışabilmektedir.

### Epidemiyoloji

Her iki cinste ve her yaşta görülebilen hastalık bimodal dağılım göstererek 25-35 ve 45-65 yaşları arasında iki pik yapar ve genellikle kadınlarda daha sık görülür. Çocuklarda da görülebilen sarkoidozda ise kız erkek oranı eşittir. 1-40/ 100.000 gibi değişken oranlardaki bir prevelansla tüm ırklarda görülebilmekle birlikte siyahlarda daha sıktır ve daha şiddetli seyreder, Avrupa’da ise en sık *İskandinav* ülkelerinde görülür.<sup>1,4,6,7</sup>

### Etyoloji ve Patogenez

Remisyon ve nükslerle giden kronik seyirli hastalığın kesin etyolojisi bilinmemektedir.<sup>1-3</sup> Sarkoidozda görülen özel granümatöz doku cevabı, tanımlanmamış bir antijene karşı hücreli immün bir cevap olarak düşünülmektedir. Makrofajlar veya dendritik hücreler tarafından fagosite edilerek CD4+ T lenfositlerine sunulan bir antijen ile bu lenfositlerin aktive olması sağlanır. Salgılanan INF- $\gamma$ , IL-2 ve TNF- $\alpha$  gibi faktörler ile monositler ve yardımcı T lenfositlerin aktivasyonu ile nonkazeifiye granülomların geliştiği düşünülmektedir.<sup>1,3,8,9</sup> Sarkoidozun granümatöz lezyonları vücudun herhangi bir organında ortaya çıkabilir. Tipik olarak granülom nekrotik değildir. Monositler, lenfositler ve fibroblastların karışımıyla çevrili epitel hücreleri, makrofajlar ve dev hücreler içerir. Granümatöz reaksiyonla antijenlerin sınırlanabilmesi remisyonla sonuçlanır (2/3 oranında), aksi takdirde kronik mononükleer hücre inflamasyonu devam eder (1/3 oranında). Granülomlar önce hiyalinize, sonra fibrotik hale gelirler, daha sonra sikatrileşirler. Bu arada granülomlar sebebiyle periferde kümelenen T lenfositler ve mono-

sitler nedeniyle lenfopeni gelişir gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonları zayıflar. CD4'ün CD8'e oranı 0.8'den azdır (normalde 0.9-2.5 arasındır). Hastaların 2/3'ünde sık kullanılan deri testi antijenlerine karşı anergi vardır (kandida, PPD gibi). Normal kişiler bununla mutlaka karşılaşmıştır ve sensitizedirler. B lenfosit aktivitesinde artış ve hipergamaglobülinemi de önemli oranda görülebilir.<sup>1,3,4</sup>

İmmünojen bir neden olarak infeksiyöz (mikobakteriler, atipik mikobakteriler, Herpes virüs-8, HCV, CMV, Epstein-Barr virüs, Propionibacterium acnes, Borrelia burgdorferi, mikoplazmalar, yersinyalar, klamidyalar, korinebakteryumlar ve mantarlar) ve çevresel (çam polenleri, talk, zirkonyum, alüminyum, berilyum, oksalozis inorganik ajanlar vs.) ile heat shock proteinler gibi birçok ajan düşünülmüştür fakat hiçbiri kanıtlanmamıştır.<sup>1,3,4,8</sup> 6. kromozom üzerinde bazı HLA class I ve HLA class II alellerine sahip insanlarda bu hastalığa yakalanma ihtimalinin fazla olduğu öne sürülmüştür.<sup>1</sup> HLA-1, HLA-B8 ve HLA-DR3 ile ilişkili ailevi olgular da bildirilmiştir.<sup>1,3,4,7</sup> HLA-DRB1\*1101'in hem beyazlarda hem de siyahlarda sarkoidoz için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.<sup>10</sup> Sarkoidoz granülomlarının içindeki makrofajlar normalde böbrekte üretilen ve vitamin D'nin aktif formu olan 1.25 hidroksi vitamin D üretirler ve sekrete ederler. Böylece sarkoidozlu hastalarda aşırı vitamin D, hiperkalsemi ve hiperkalsiüri ile sonuçlanır.<sup>7</sup>

### **Klinik Bulgular**

Çoğu sarkoidoz vakası asemptomatik olup hastaların 1/3'ünde ateş, halsizlik, kilo kaybı, kuru öksürük ve göğüs ağrısı gibi semptomlar görülür. Sarkoidozlu hastaların yaklaşık %90'ında pulmoner tutulum görülür. Genellikle bilateraldir ve metastazlarla karışır.<sup>1,3,7,8</sup>

Üst solunum yolları tutulumu %5-20 vakada görülür ve lupus perniyo ile birlikteliği sıktır. İntratorasik veya periferik lenfadenopati sarkoidozda sık olup hastaların %90'ından fazlasında hiler veya paratrakeal lenfadenopatiye rastlanır. Periferik lenf nodları sıklıkla asemptomatiktir. Sistemik sarkoidozlu vakaların yaklaşık %9-37'sinde, hastalığın herhangi bir evresinde deri belirtilerine<sup>1,3,8,9</sup> rastlandığı gibi sistemik hastalık olmadan da % 5.4-13.8 oranlarında deri tutulumu görülebilmektedir.<sup>4,7,11,12</sup> Bununla birlikte kronik ve asemptomatik olmaya meyilli olan deri tutulumu en sık hastalığın başlangıç aşamasında görülür. "Büyük taklitçi" karakteri gösteren sarkoido-

zun deri belirtileri spesifik ve nonspesifik olarak sınıflandırılır ve büyük çoğunluğu yüze de yerleşim gösterir.<sup>1-5</sup> Spesifik lezyonlar granülo-matoz infiltrat özelliği taşırken, nonspesifik olanlar reaktif oluşumlardır.<sup>1,13</sup> En sık rastlanan nonspesifik lezyon %30-40 oranlarında eritema nodozum olup iyi prognoz göstergesidir, çünkü akut ve spontan gerileyen sarkoidozla birlikte-lik gösterir. Ancak bir yıla kadar da uzayabilmektedir. Kırmızı, sıcak, hassas subkutan nodüllerle karakterize olup genellikle genç kadınlarda bacakların ön yüzünde ortaya çıkar. Yüz, kalçalar, üst ekstremitte ekstansör yüzleri daha az sıklıkla tutulur. Bunun yanında diğer rastlanabilen nonspesifik lezyonlar arasında eritema multiforme, prurigo, kalsifikasyonlar ve çomak parmak da bulunur.<sup>1,3,14</sup>

Sarkoidozda papüller/makülopapüller, nodüller, plaklar, subkutanöz nodüller, sikatrisyel lezyonlar, eritrodermi, ülserasyonlar, verrüköz, iktiyozi-form, hipomelanotik, psoriasiform ve alopesik lezyonlar da gözlenir. Spesifik deri lezyonları daha kronik bir seyir ve daha kötü bir prognoza işaret etse de her zaman sistemik tutulumun şiddeti ile korelasyon göstermezler.<sup>1,3</sup>

Papüller/makülopapüller en sık görülen lezyonlardan olup erken dönemde kırmızı kahve ya da morumsu renkte olabilen 1 cm'den küçük (2-5 mm) genellikle göz kapakları, periorbital bölge, boyun, nazolabial sulkus ve ekstremitelerde simetrik yerleşirler. Milyer sarkoidoz olarak da bilinir. Geçici olabileceği gibi şiddetli sistemik hastalığı olanlarda birleşerek plak ve annuler lezyonlar da oluşturabilirler.<sup>1,3-5</sup> Diaskopik olarak özellikle açık tenlilerde sarı-kahverengi "elma jölesi" görüntümü verirler. Bu görüntüm patognomonik olmayıp granülo-matoz rozasea, lupus miliaris disseminatus faciei ve granülo-matoz perioral dermatitte de görülebilir. Gerileyen lezyonlar bazen atrofik sikatrisler bırakabilir. Deri renginde olan lezyonlar trikoepiteliomalar, anji-ofibromalar, siringomalar ve ksantalezmalara benzer. Bazı hastalarda eritema multiforme benzeri targetoid lezyonlar da görülebilir.<sup>5,15</sup>

Baş, boyun, özellikle alın ve ensede sıklıkla kronik sarkoidoz ile ilişkili annüler sarkoidoz görülebilir. Hipopigmentasyon, atrofi, sikatris ve nadiren ülserasyon gösterebilen lezyonların ayırıcı tanısında granüloma annülare, tinealar ve nekrobiyozis lipoidika düşünülmelidir.<sup>1,2,5</sup>

Saçlı deri tutulumu seboreik dermatit benzeri eritemli skuamlı veya infiltrat plak ve nodüller şeklinde olup geçici ya da kalıcı alopesi ile sonuçlanabilir. Oral kavitede de lokalize şişlik, plak ve ülserler ile Fordyce spot benzeri lezyonlar görülebilir.<sup>1,3</sup> Nonkazeifiye granülom gösteren düz yüzeyli papüllerin



daha çok ekstremiteler ve el sırtında yerleşimleri “likenoid sarkoidoz” olarak bilinir.<sup>5</sup>

Sarkoidozda kırmızı-kahverengi, bazen telenjiyektazik nodüller görülebilir. Genellikle tek veya az sayıda sıklıkla gövde ve ekstremitte proksimallerinde, bazen de yüzde yerleşirler, merkezi regresyon gösterebilirler.<sup>1</sup> Bunun dışında genellikle ekstremitelerde, bazen de yüz ve gövde yerleşimi gösterebilen et renginde veya morumsu multipl, sert ve mobil 0.5-2 cm ebatlarında subkütan nodüller de görülebilir. Eritema nodosumdan farklı olarak ağrısız olup Darier-Roussy olarak da bilinen bu durum genellikle şiddetli sistemik tutulumla eşlik etmez.<sup>3,7,9,12,15</sup>

Deri sarkoidozunun en iyi bilinen, karakteristik formu lupus pernio'dur. Diffüz sarkoidozun özel bir tipi olup en sık Amerikalı zenci kadınlarda rastlanır. Lezyonlar tipik olarak, violase, düz ve parlak plaklardır. Net sınırları yoktur. Plağın üzerindeki deri ince ve gergin olup, pilosebase orifislerde genişleme bulunması önemli bir özelliğidir. Üzerinde telenjiyektazi veya genişlemiş venöz ağlar görülebilir. Genellikle yüzün orta hattında özellikle burun, yanaklar, dudaklar, alın ve kulaklar (massif tutulumla hindi kulağı benzeri görünüm) tutulurken el sırtı ve parmaklarda da görülebilir. Lupus pernio genellikle 4.-5. dekadadaki torasik ve solunum yollarında kronik hastalığı olan kadınlarda daha sık ortaya çıkar. Nazal tutulumda mukoza ve alttaki kemik tutulabilir ve septal perforasyon gelişebilir.<sup>1-5,7-9</sup>

Anjiyolupoid sarkoidoz, belirgin telenjiyektazili kırmızı-kahverengi yumuşak nodüler plakların genellikle orta yaşlı kadınlarda yüzün orta bölümünü tuttuğu nadir bir formdur. Genellikle 2 yıldan fazla hastalığı devam edenlerde görülmekte ve lupus vulgaris, psödolenfoma ve faysal granüloma ile karışabilmektedir.<sup>1,3-5,7</sup>

Varolan sarkoidoz lezyonlarında zamanla sikatris gelişebileceği gibi aşılama gibi çeşitli sebeplerle oluşan eski sikatrisler üzerinde de sikatrisyel sarkoidoz gelişebilir. Düz sikatris dokusu kabararak, daha sonra eritematöz veya violase bir hal alır ve sıklıkla keloidle karışır.<sup>1,7,11,16</sup>

Parotis bezinde büyüme %6 hastada bulunur. Diğer tükürük bezleri ve lakrimal bezler de tutulabilir. Heerfordt-Waldenström sendromu (Uveoparotid fever), tek ya da çift taraflı parotis şişliği, anterior üveit, ateş ve faysal paralizi birlikteliğinde ortaya çıkar. Letarji ve menengizm eşlik edebilir. Parotis, submandibuler, sublingual ve lakrimal bezlerin bilateral ödemi olan Mikulicz sendromu sarkoidozda da görülebilir.<sup>3,7,9</sup>

Göz tutulumu %30-50 hastada mevcuttur. Sarkoidozun klasik göz tutulumu akut anterior üveit şeklinde olup kronik üveit tarzındaki oküler lezyonlar da bulunur.<sup>7,15</sup>

Nörolojik sarkoidoz %5-10 vakada klinik bulgu verir. En sık bulgusu yedinci sinir felcidir. Nörolojik bulgu gösterenlerde yüksek mortalite gözlenir.<sup>9</sup>

### **Ayrırcı Tanı**

Klinik tutulum özeliğine göre kütanöz sarkoidozun ayrırcı tanısında özellikle düşünülmesi gereken hastalıklar şunlardır: deri tüberkülozu, ilaç reaksiyonları, granümatöz rozase, granuloma annulare, granuloma fasiyale, granümatöz keilit, LE (diskoid, subakut kütanöz), annuler ve elastolitik dev hücreli granülom, lepra, lupoid leishmaniazis, derin mantar enfeksiyonları, liken planus, psödolenfoma ve primer deri lenfomaları, keloid, nekrobiozis lipoidika, plak psoriasis, sifiliz, polimorf ışık erupsiyonu ve tinea korporis.<sup>3,4,7,15,17</sup>

### **Histopatoloji**

Karakteristik keskin sınırlı nonkazeifiye granülomun yapısında lenfosit ve plazma hücreleri yok ya da çok azdır (çıplak granülom). Periferik ark yapan Langhas tipi multinükleer dev hücreler görülür. Bu dev hücrelerde eozinofilik yıldız biçimli 10-15  $\mu\text{m}$  çaplı "asteroid" ve yuvarlak bazofilik 100  $\mu\text{m}$  çaplı "Schaumann" inklüzyon cisimcikleri (farklılaşmış lizozomlar) bulunur ama özgün değildir. Sarkoidozdaki granülom yapısı papüler lezyonlarda papiller ve üst dermiste iken plak lezyonlarda tüm dermiste yaygın olup bazen subkütan alanda da görülebilir. Epidermiste hiperkeratoz, akantoz, parakeratoz ve epidermal atrofi gözlenebilir.<sup>1,3,7</sup>

### **Laboratuvar İncelemeleri**

Radyolojik yöntem olarak, göğüs radyografisi ilk seçenektir. Hiler ve/veya paratrekeal lenf nodları sarkoidoz lehinedir. Dört derecede değerlendirilir: 1- Sadece adenopati, 2- Adenopati ve infiltrasyon, 3- Sadece infiltrasyon, 4- Fibrozis. Tedavi etkinliğini takip etmek için BT yararlıdır. Diğer yandan, parotis, lakrimal bez ve bileteral hiler lenf düğümlerini incelemede, nodüler deri sarkoidozlarını derin mantar, mikobakteri enfeksiyonları ve deri lenfomalarından ayırmada Galyum 67 sintigrafisi kullanılabilir. Akciğerler, göz, karaciğer ve kalp incelenmelidir.<sup>1,3,15</sup>

Sarkoidoz şüphesi bulunan hastalarda karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tam kan sayımı, sedimentasyon hızı ve serum kalsiyum ve “Angiotensin Converting” enzim (ACE) seviyesi incelenmelidir. Aktif fazda sedimentasyon hızı genellikle yüksektir. Hafif anemi, nötropeni veya lenfopeni saptanabilir. Pulmoner sarkodal histiositlerden 1,25-dihidroksivitamin D salgılanmasına bağlı olarak intestinal emilimin artışıyla hastaların yaklaşık yarısında hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve nefrolitiazis görülebilir. Persistan hiperkalsemide sistemik steroid endikasyonu vardır. Granulomlardan salgılanan ACE seviyesi hastaların %40-80’inde normal değerinin %50 üzerine çıkar. Tüberküloz, lepra, fungal infeksiyonlar ve kronik berilyozda da yükselebildiğinden tanıda değil izlemde yarar sağlar. Bronkoalveolar lavajda CD4/CD8 oranının 3.5’in üzerinde olması %94 oranında sarkoidoz için spesifiktir.<sup>1,3,4,7,15</sup>

### ***Kveim Testi***

Sarkoidozlu bir hastanın dalak veya lenf düğümlerinden alınan materyalin şüphelenilen hastanın ön koluna intradermal olarak injekte edilmesi ve 4-6 hafta sonra oluşan lezyonda biyopsi ile sarkoidoz granülomuna ait bulguların araştırılmasıdır. Hastalığın sebebi tam olarak bilinmediğinden, etkeni transfer etme riskinden dolayı pek kullanılmamaktadır.<sup>1-3,7,15</sup>

### **Tedavi**

Sistemik sarkoidoz tedavisinde birinci seçenek sistemik kortikosteroidlerdir. 0.5-1 mg/kg/gün dozunda 1-3 aylık tedavi sonrası kademeli olarak düşürülen doz ihtiyaca göre bir yıla kadar sürdürülebilir. Nüksler sıktır. NSAİ ilaçlar semptomatik rahatlamaya katkıda bulunur. Diğer kullanılan ajanlar antimalaryaller, metotreksat, azatiyoprin, klorambusil, siklofosamid ve siklosporindir. Deri lezyonları nadiren spontan gerileyebilir. Sınırlı deri sarkoidozları için en çok tercih edilen yüksek potent yerel kortikosteroidlerdir. İntralezyonel steroidler de çok sık kullanılmakta olup genellikle ayda bir 2-10 mg/mL intralezyonel triamsinolon asetonid şeklinde uygulanmaktadır. Topikal ve intralezyonel steroidlerin yetersiz kaldığı durumlarda fonofrez (hidrofilik pomad içinde %5’lik hidrokortizon pudrasının kullanılması), yerel takrolimus ve sistemik kortikosteroidler kullanılır. Hidroksiklorokin (200-400 mg/gün) ve klorokin (250-500 mg/gün) özellikle kronik sarkoidozu olan hastaların deri lezyonlarının kontrolünde etkilidir. 6-12 ayda bir göz muayenesi gerekir, 4-10 hafta içinde gerileme olur ancak idame tedavisi gerekir. Metotreksat

(10-25mg/hf), özellikle steroide dirençli lezyonlar ile fasyal ve ekstrasfasyal ülseratif lezyonlarda etkilidir. Talidomid (50-300 mg/gün), isotretinoin (1 mg/kg/gün, 3-8 ay), minosiklin, doksisisiklin (200 mg/gün, 12 ay), allopurinol (100-300 mg/gün), siklosporin (tek başına veya kortosteroid ile), klorambusil (4-12 mg/gün, orta derecede etkili), PUVA, pentoksifilin (25 mg/kg/gün, 6 ay, +KS) ve melatonin de kullanılmıştır. Son zamanlarda infliksimab, adalimumab, etanersept, leflunomid (20 mg/gün) ve levamizol ile ilgili başarılı sonuçlar bildirilmektedir. Fotodinamik tedavi, CO2 ve pulse dye lazer (özellikle lupus pernioda), kriyoterapi, dermabrazyon ve cerrahi eksizyon da (nüks ve hipertrofik sikatris riski var) uygulanabilir.<sup>1,3,4,7,15,17</sup>

### Prognoz

% 60 spontan remisyon, ve % 10-20 kortikosteroid ile rezolüsyon görülür (EN + ve akut inflamasyon bulguları olanlarda % 80 remisyon). % 10-30 kronik ve progresif hastalık, % 1-6 mortalite (kardiyak, pulmoner, nörolojik) ile sonlanır.<sup>1,4</sup>

### Kaynaklar

1. Tüzün Y, Arzuhal N. Sarkoidoz. *Dermatose*. 2002; 2: 47-56.
2. Braun-Falko O, Plewig G, Wolf HH, Burgdorf WHC. Blistering diseases. *Dermatology*'de. Springer-Verlag, Berlin, 2000: 1380-1387.
3. Özkan AŞ. Noninfeksiöz Granülomlar. Ed. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. *Dermatoloji*'de. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 1529-1574.
4. Gould KP, Callen JP. Dermatologic Manifestations of Sarcoidosis. <http://emedicine.medscape.com/article/1123970-overview> (Last updated Sep 8, 2009).
5. Lodha S, Sanchez M, Prystowsky S. Sarcoidosis of the Skin: A Review for the Pulmonologist. *Chest* 2009; 136: 583-596.
6. Kotoğyan A, Aydemir EH, Tanman B, Mat C. Lupus pernio: Olgu bildirisi. *Deri Hast Frengi Arş* 1983; 17: 191-198.
7. Gawkrödger DJ. Sarcoidosis. *Rook's Textbook of Dermatology*'de. Ed. Burns DA, Breathnach SM, Cox NH, Griffi CEM. Oxford, Blackwell Publishing Ltd. 2010: 61.21-61.23.
8. Joseph C, Purvisha J, Kenneth E Greer. Sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 725-743.
9. Vucinic VM, Sharma OP. Atlas of sarcoidosis: pathogenesis, diagnosis, and clinical features. London, Springer-Verlag 2005:4-112.
10. Rossman MD, Thompson BW, Maliarik M, et al and the ACCESS Research Group. HLA-DRB1\*1101: a significant risk factor for sarcoidosis in blacks and whites. *Am J Human Genet*

- 2003; 73: 720- 735.
11. Catta R. Cutaneous Sarcoidosis: A Dermatologic Masquerader. *Am Fam Physician* 2002; 65: 1581-1584.
  12. Sarıcı G, Koca R, Gün BD, Altınyazar HC. Subkutan Sarkoidoz. *Dermatoz* 2010; 1: 73-75.
  13. Gürler A, Türsen Ü. Sarkoidozda deri bulguları. Ed. Alper D, Kumbasar Ö. Güncel bilgiler ışığında sarkoidoz. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 1999; 89-94.
  14. Kang MJ, Kim HS, Kim HO, Park YM. Cutaneous sarcoidosis presenting as multiple erythematous macules and patches. *Ann Dermatol* 2009; 21: 168-170.
  15. Howard A, White CR. Non-infectious Granulomas. *Dermatology*'de. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. New York: Mosby, 2003: 1455-1468.
  16. Karaca N, Ertam İ, Kılınç-Karaarslan I, Kazandı AC, Dereli T. Çiçek Aşısı Skarı Üzerinde Gelişen Bir Sarkoidoz Olgusu. *Türk Dermatoloji Dergisi* 2007; 1: 27-28.
  17. Tekin NS. Sarkoidoz. *Dermatolojide Tedavi*'de. Ed: Tüzün Y, Serdaroğlu S, Erdem C, Özpoyraz M, Önder M, Öztürkcan S. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2010; 730-734.

## 11.

# Yüzde Gözlenen Lenfositik İnfiltrasyonlar

Ülker GÜL

**İ**mmun sistem organizmamızı ve tabii ki derimizi zararlı etkenlerden korur. Canlıların sağlıklı kalabilmeleri için immün sistem daima tetiktedir ve mücadele halindedir. Yaşam boyu devam eden, ancak genellikle fark edilmeyen bu koruma mücadelesi, hastalık durumlarında dikkat çekici olur. İmmün sistemin anahtar elemanlarından biri de lenfositlerdir. Lenfositler çeşitli deri hastalıklarının patogeneğinde rol oynayan, önemli fonksiyonları bulunan hücrelerdir.<sup>1,2</sup>

Lenfositik infiltrasyonlar birçok deri hastalığında bulunur. Lenfositik infiltrasyon ile karakterize deri hastalıkları, histopatolojik görünümündeki çeşitli bulgular eşliğinde değerlendirilirler. Bunlar hücrelerin tipi (T, B, ..), hücrelerin benign ya da malign karakterde olup olmaması, infiltrasyonun yerleşim yeri, infiltrasyonun özelliği (diffüz, nodüler gibi) ve başka hücrelerin bulunup bulunmamasıdır.<sup>3-8</sup>

Lenfositik infiltrasyon ile karakterize deri hastalıklarından bazıları özel anatomik lokalizasyon gösterirken, bazıları ise vücudun her alanında yerleşebilir. Yüzün lenfositik infiltrasyonları denildiğinde en önemli hastalıkların başında psödolenfomalar gelir. Bu yazıda öncelikle psödolenfomalar ve takiben yüzde yerleşebilen diğer lenfositik infiltrasyon ile karakterize deri hastalıklarından bahsedilecektir.<sup>3-8</sup>

### **Kutanöz Psödolenfomalar (Derinin Benign Lenfositik İnfiltratları)**

Bilinen ya da bilinmeyen uyarılara karşı gelişen inflamatuvar cevabın bir göstergesi olarak ortaya çıkan heterojen bir grup hastalığı içerir. Psödolenfoma gelişimine neden olan etmenler tablo 1'de yer almaktadır.<sup>3-8</sup>

**Tablo 1.**Psödolenfomaya neden olan etmenler<sup>8</sup>**İlaçlar**

**Yabancı ajanlar:** Dövme boya ları, böcek ısırığı, uyuz, artropod ısırıkları, aşılama, hiposensitizasyon enjeksiyonları, kontak tanlar, travma, akupunktur, altın küpe/pirsing

**İnfeksiyonlar:** B. burgdorferi, varisella-zoster enfeksiyonu, HIV enfeksiyonu

**Fotosensitivite**

Psödolenfomalar malign lenfomayı düşündüren klinik ve histolojik özellikler sergilerler. Ancak benign bir seyir gösterirler. Lezyonlar sıklıkla yüzde yerleşir, boyun ve sırtta da gözlenebilir. Histopatolojik olarak benign lenfomatöz hücreler vardır. İnflamatuvar infiltrat bant tarzında, nodüler veya difüz olabilir. Hücre tipine göre T ve B psödolenfomalar olarak ikiye ayrılırlar (Tablo 2). Ancak tablodan da görüldüğü gibi bu ayırım her zaman mümkün olmayabilir. Lenfomatoid ilaç erüpsiyonları gibi bazı hastalıklarda her iki tipte de infiltrasyon gözlenebilir.<sup>3,7,8</sup>

**Tablo 2.**Derinin psödolenfomalarının sınıflaması<sup>8</sup>

<b>I.Kutanöz T hücreli psödolenfomalar (KTHP)</b>	<b>II.Kutanöz B hücreli psödolenfomalar (Nodüler patern)</b>
A.Bant tarzında infiltrasyon gözlenen KTHP	• Lenfositoma kutis
• İdyopatik KTHP	- İdyopatik
• Lenfomatoid ilaç erüpsiyonu (olguların çoğu)	- Borelyal lenfositoma kutis
• Lenfomatoid kontak dermatit	- Dövmeye bağlı lenfositoma kutis
• Nodüler uyuz (Olguların azı)	- Post-herpes zoster sikatris lenfositoma kutis
• Aktinik retiküloid	- Antijen enjeksiyonu/akupunktura bağlı lenfositoma kutis
• Lenfomatoid papülozis tip B	• Persistan nodüler böcek ısırığı reaksiyonu (Az olgu)
• Klonal KTHP	• Lenfomatoid ilaç erüpsiyonu (Az olgu)
B.Nodüler KTHP	• Akral psödolenfomatöz anjiyokeratom (Olguların azı)
• Antikonvülzana bağlı psödolenfoma sendromu	
• Persistan nodüler böcek sokma reaksiyonu (Olguların çoğu)	
• Nodüler uyuz (Olguların çoğu)	
• Akral psödolenfomatöz anjiyokeratom (Olguların çoğu)	
• Lenfomatoid papülozis tip A	

**Lenfomatoid Kontak Dermatit**

Nadir gözlenen allerjik kontak dermatitin bu tipi 1976 yılında tanımlanmıştır. Bir çok allerjen neden olabilir. Temasin olduğu her lokalizasyonda gözlenebilir. Genellikle kaşıntılı üzeri skuamli eritemli lezyonlar şeklinde gözlenir, lezyonlar birleşme eğilimindedir. Nodüler bir infiltrasyon şeklinde de gözlenebilen nadir olgular bildirilmiştir. Eritrodermik hale gelebilir. Persistan seyirlidir. Genellikle T, nadiren de B lenfosit infiltrasyonu ile ortaya çıkar. T lenfosit infiltrasyonu varlığında histopatolojik olarak mikozis fungoidese benzer, bazen ayrımı için immünohistokimyasal inceleme gerekebilir. Yama testi ile etken allerjene karşı pozitif yanıt gözlenir. Etken allerjiden sakınma ve yerel/sistemik steroid tedavisine hızlı yanıt verir.<sup>3,8-13</sup>

**Aktinik Retiküloid**

Kronik ultraviyole maruziyeti sonrası ortaya çıkan kronik inflamatuvar bir durumdur. Yaşlı erkeklerde gözlenir. Güneş gören alanlarda, sıklıkla yüzde kırmızı-mor likenoid papüller ve plaklar gözlenir, eritrodermiye neden olabilir. Lezyonlara şiddetli ve inatçı kaşıntı eşlik eder. Bazı olgularda jeneralize lenfadenopati ve periferik kanda Sezary hücreleri bulunabilir. Genellikle yama/fotoyama testine birden çok pozitif yanıt alınır; ancak olguların 1/5'inde yama testinde pozitiflik gözlenmeyebilir. Lezyon biyopsilerinin immünohistokimyasal incelemesinde T supresör fenotipinde hücreler gözlenir. Bazı olgularda epidermotropizm, mitoz ve atipi gözlenebilir. Hastalığın prognozu iyidir. Olgulara güneşten korunmanın önemi ve güneşten korunma yöntemleri anlatılmalıdır. Olguların klinik özellikleri ve daha önce uygulanan tedavilere verdikleri cevap göz önüne alınarak steroidler başta olmak üzere çeşitli sistemik tedaviler (PUVA, AZA, CyA gibi) uygulanabilir. Ancak bazı olgularda tedavi yüz güldürücü olmayabilir.<sup>3-5,8,13</sup>

**İlaç ile indüklenen psödolenfomalar**

T veya B hücre hakimiyeti görülebilir. İlginç olarak da kişisel farklılıkların gözlenmesidir: Aynı ilaç farklı kişilerde farklı fenotiplerde reaksiyona yol açabilir (T veya B hücre). Psödolenfomalara neden olan ilaçlar tablo 3'de görülmektedir.<sup>3-5,8,14</sup>



**Tablo 3.**  
Psödolenfomalara neden olan ilaçlar<sup>8</sup>

Sınıf	İlaç
Antikonvülzanlar	Fenitoin, karbamazepin, mefenitoin, trimetadon, fenobarbital, pirimidon, butobarbital, metoksimid, fensuksimid
Antipsikotikler	Klorpromazine, tioridazin, prometazin
Antihipertansifler- Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri	Kaptopril, enalapril, benazepril
Antihipertansifler-Beta blokerler	Atenolol, labetalol
Antihipertansifler-Ca kanal blokerleri	Verapamil, diltiazem
Diüretikler	Moduretik, hidroklorotiazid
Sitotoksikler	Siklosporin, metotreksat
Antiromatizmal ilaçlar	Altın, salisilat, fenasetin, D-penisilamin, allopurinol, nonsteroid antiinflamatuar ajanlar
Antibiyotikler	Penisilin, dapson, nitrofurantoin
Antidepresanlar	Fluoksetin, doksepin, desipramin, antitriptilin hidroklorid, lityum
Anksiyolitikler	Benzodiazepinler (klonazepam, lorazepam)
Antihistaminikler	Difenhidramin
H2-antagonistler	Simetidin, ranitidin
Antiaritmikler	Meksiletin klorid, prokainamid
Yerel ajanlar	Mentol, eterik bitki yağı
Seks steroidleri	Östrojen, progesteron
Lipid-düşürücü ajanlar	Lovastatin

İlaç ile indüklenen psödolenfomaların hücre tipine göre özellikleri aşağıda yer almaktadır:

### 1. T hücreli ilaçla indüklenen psödolenfomalar:

Tek veya genellikle çok eritemli infiltrate yama ve/veya plaklar, nadiren eritrodermi gözlenir. En sık fenitoin (antikonvülzan reaksiyonu- lenfadenopati, ateş, eritrodermi) ve anjiotensin konverting enzim inhibitörleri ile oluşur. Mikozis fungoiden ayrımında papiller dermiste fibrozisin bulunmaması önemlidir. Histopatolojik olarak nodüler ya da diffüz infiltrasyon gözlenebilir. Malign lenfoma gelişimi bildirilmemiştir. İlaç kesildiğinde lezyonlar kaybolur. Yerel steroidler lezyonların gerilemesini sağlar.<sup>3-5,8,13,14</sup>

### 2. B hücreli ilaçla indüklenen psödolenfomalar:

Yaygın eritemli papül, plak veya nodüller; bazen eritrodermi gözlenebilir. Lezyonlar güneş gören alanlarda artma eğilimindedir. Histopatolojik olarak lenfositlerden oluşan yoğun dermal nodüller ve diffüz infiltrasyon gözlenir. Sıklıkla etken ilaç kullanımı bırakılınca lezyonlar geriler. Yerel steroidler tedavide en sık kullanılan ajanlardır.<sup>3-5,8</sup>

***Lenfositoma kutis***

Bir çok nedene bağlı ortaya çıkan yerel immünolojik reaksiyon şeklinde gözlenen B hücreli psödolenfomadır. Etmenler arasında böcek ısırıkları, UV ışınları, ilaçlar, Borelya burgdorferi infeksiyonları, dövme bulunmaktadır. Ancak bazen hiçbir neden bulunamayabilir, bu durum 'idyopatik lenfositoma kutis' olarak adlandırılır.<sup>3-5,8,15-18</sup>

Lenfositoma kutis kadınlarda daha sık ortaya çıkar. Lezyonlar baş, boyun ve omuzlarda eritemli papül, plak, nodül (ülseriz) şeklinde gözlenir. Histopatolojik incelemesinde kutanöz lenfoid hiperplazi, yoğun olarak CD20+ B hücre birikimi görülür. İnfiltrasyon diffüz yada nodülerdir. İnfiltrasyonda plazma hücresi ve histiyositler bulunabilir. Ayırıcı tanı klinik olarak Jessner'in lenfositik infiltrasyonu, lenfoma kutis, metastatik tümörler ve adneksiyal tümörler; histopatolojik olarak da B hücreli kutanöz lenfoma (farklı olarak reaktif germinal merkezler vardır), Jessner'in lenfositik infiltrasyonu (bunda T hücreleri var), polimorf ışık erüpsiyonu ve lupus eritematozus tumidus ile yapılmalıdır. Lenfositoma kutis benign seyirli bir hastalıktır, bu nedenle tedavide konservatif kalınmalıdır. Sıklıkla sikatrissiz kendiliğinden iyileşir. Yerel veya intralezyonel steroid yararlıdır. Nadiren eksizyon, kriyoterapi gerekebilir.<sup>3-5,8,15-18</sup>

Borelya burgdorferi'ye bağlı gözlenen lenfositoma kutis yüzde yerleşebilir. Bu etmen özellikle endemik bölgelerde akla gelmelidir.<sup>15,16</sup>

Dövme uygulama yerlerinde de psödolenfoma gözlenebilir. Dövmeye karşı gelişen bu reaksiyon genellikle kırmızı boya kullanımında gözlenir. Yüzde özellikle kırmızı renk dudak konturunu belirleme için kullanılır. Kırmızı renk ile yapılacak dövmelelerde görülen lezyonlarda psödolenfomalar da ayırıcı tanıda bulunmalıdır.<sup>17,18</sup>

***Böcek sokmalarına karşı lenfomatoid reaksiyon***

Böcek ısırığı sonrası persistan reaksiyonlar şeklinde gözlenir. Histopatolojik olarak yoğun lenfoid infiltrasyon vardır. En iyi örnek 'nodüler uyuz'dur. Nodüler uyuzda dirsek, genital bölge ve aksillada, belirgin kaşıntının bulunduğu kırmızı-kahverengi papül ve nodüller bulunur. Lezyonlar persistan seyirlidir, bazen aylarca sürebilir. Bazı lezyonlar zamanla kendiliğinden

gerileyebilir, bazı lezyonlar için intralezyonel steroid gerekli olabilir. Histopatolojik incelemede yoğun yüzeyel ve derin, perivasküler ve intersitsiyel lenfosit infiltrasyonu ve buna ek olarak histiyosit, plazma hücreleri, eozinofiller görülmür. Bazı olgularda Reed-Stenberg hücrelerine benzer hücreler görülebilir. İmmünohistokimyasal incelemede çoğunlukla T hücreler, bazen B hücreler gözlenir.<sup>8,13,19</sup>

### ***Lenfomatoid papülozis***

Kronik seyirlidir, etyopatogenezi bilinmemektedir. Klinik olarak papüller, papülonekrotik ve nodüler lezyonlar şeklinde gözlenir. Lezyonlar kendiliğinden iyileşip, nüksedebilir. Klinik tablo oldukça benign görünmesine rağmen histolojik olarak büyük hücreli anaplastik lenfoma, MF veya Hodgkin hastalığına benzeyen üç farklı tipi bulunur. Hastaların %10-20'si malign lenfomaya dönüşebilir.<sup>3-5,8</sup>

### ***Psödolenfoma ve lenfoma ayırıcı tanısı***

Psödolenfomalar ile benzerlik bulunan lenfomalar arasındaki ayırıcı özellikler Tablo 4 ve Tablo 5'de görülmektedir.<sup>8</sup>

**Tablo 4.**

Kutanöz T hücreli psödolenfoma ile kutanöz T hücreli lenfomanın ayırıcı özellikleri<sup>8</sup>

Ozellikler	Kutanöz T hücreli psödolenfoma	Kutanöz T hücreli lenfoma
Prezentasyon	Genellikle lokalize	Genellikle yaygın
Klinik seyir	Spontan remisyon	Progresif
Epidermotropizm	Yok/hafif	Belirgin
Spongiyoz	Baskın	Minimal
<i>Pautrier</i> mikroabsesi	Genellikle yok	Sıklıkla var
Lenfositler	Küçük/benign görünümlü	Büyük/atipik
CD2,CD3,CD5	Var	Bazen yok
CD7 kaybı	Nadir	Sık
TCR Gen rearanjmanı	%10-19	%90

**Tablo 5.**

Kutanöz B hücreli psödolenfoma ile kutanöz B hücreli lenfomanın ayırıcı özellikleri<sup>8</sup>

Ozellikler	Kutanöz B hücreli psödolenfoma	Kutanöz B hücreli lenfoma
Prezentasyon	Genellikle küçük, lokalize	Genellikle büyük, ülsere ve/veya yaygın
Klinik seyir	Spontan remisyon	Progresif
Hafif-zincir ekspresyonu	Politipik B hücreleri	Monotipik B hücreleri
Germinal merkezde	Az yoğun	Çok yoğun
MT2/CD45RA ekspresyonu	Nadir	%20-58
Germinal merkezde ekspresyonu	Bcl-2	%28
Immunoglobulin gen rearanjmanı	%28	%75

## **Diğer Lenfositik İnfiltrasyonlar**

Deri hastalıklarından bir çoğunda lenfositik infiltrasyon gözlenir. Bu hastalıklar ana başlıklar altında incelenecek olursa:<sup>3</sup>

### **I. Spongiyotik ve ekzematöz dermatitler**

- Allerjik kontak dermatit (KD)
- Fotoallerjik KD
- Pityriyazis rozea
- Pityriyazis rozea benzeri ilaç erüpsiyonu

### **II. Subakut ekzematöz dermatitler**

- Numuler ekzema
- Küçük plak parapsoriasis
- Gebeliğin pruritik ürtikaryan papül ve plakları
- Yüzeysel eritema anülare sentrifigum

### **III. İnterfaz dermatitleri**

#### **A. Hücreden fakir vakuoler**

- Eritema multiforme
- Gianotti-Crosti sendromu
- Akut graft versus host hastalığı
- Morbiliform viral ekzantem
- Morbiliform ilaç erüpsiyonu
- Kollagen vasküler hastalık

#### **B. Likenoid patern**

- Liken planus
- Sifiliz veya hepatobilyer hastalığa bağlı liken planus benzeri erüpsiyonlar
- Likenoid ilaç erüpsiyonu
- Likenoid konnektif doku hastalığı
- Kronik graft versus host hastalığı

### **IV. Diffüz ve nodüler dermal yerleşimli lenfositik infiltrasyonlar**

- Polimorf ışık erüpsiyonu
- Girat eritemler
- Diskoid lupus eritematozus
- Tumid lupus eritematozus
- Morfea
- Jessner'in lenfositik infiltrasyonu

#### IV. Diffüz ve nodüler dermal yerleşimli lenfositik infiltrasyonlar

- Polimorf ışık erüpsiyonu
- Girat eritemler
- Diskoid lupus eritematozus
- Tumid lupus eritematozus
- Morfea
- Jessner'in lenfositik infiltrasyonu

#### V. Kutanöz T hücreli lenfomannın prekürsör lezyonları

- Büyük plak parapsoriasis
- Pigmente purpurik dermatoz
- Pitiriazis likenoides kronika
- Alopesili siringolenfoid hiperplazi
- Atipik lobüler pannikülit

#### VI. Malign infiltrasyonlar

- Lenfomalar
- Lösemik infiltrasyonlar

Diğer lenfositik infiltrasyonlar içinde yüzde en sık yerleşim gösteren polimorf ışık erüpsiyonu ve Jessner'in lenfositik infiltrasyonu ayrıntılı olarak anlatılacaktır.

#### *Polimorf ışık erüpsiyonu*<sup>20-23</sup>

Polimorf ışık erüpsiyonunda (PIE), bozulmuş immünregulatuvar mekanizmalara bağlı olarak derinin güneş ışığına karşı anormal yanıt verdiğine inanılır. Olguların %14-52'sinde aile öyküsü bulunur. Bu durum hastalığın bir genetik zemininin bulunduğunu düşündürmektedir. Hastalığın başlangıç yaşı çocukluk döneminden geç erişkin dönemine kadar değişmektedir. Literatürde başlangıç yaşı ile ilgili çeşitli rakamlar bulunmaktadır: İskoçya'da olguların %20'sinde 10 yaş öncesi, %47'sinde 20 yaş öncesi; Finlandiya'da olguların %21'inde 15 yaş öncesi ve Macaristan'da ise olguların %4'ünde 5 yaş öncesi, %10'unda 6-14 yaş öncesi. Hastalık açık tenlilerde ve kızlarda daha sık ortaya çıkma eğilimindedir.

PIE'nun karakteristik klinik görünümü güneş ile temas eden deri bölgeleğinde yerleşen kaşıntılı polimorfik erüpsiyonlardır. Ancak çocuklarda monomorfik olma eğilimindedir. Lezyon özellikleri coğrafi koşullara ve genetik

faktörlere göre değişmektedir: Sık rastlanılan tip papüler formdur. Daha az olarak papüloveziküler ve ekzematöz lezyonlar ve prurigo benzeri erüpsiyonlar gözlenir. Lezyonlar ilkbahar ve yazın başlarında gözlenir. Güneş ile temas arttıkça desensitizasyon gelişir. Böylece yaz ilerledikçe lezyonların sıklığı ve şiddeti giderek azalır.

PIE tanısı diğer fotodermatozlar dışlanarak yapılır. Olgularda immün serolojik inceleme negatiftir. Hastalığın tanısında provokatif ışık testi kullanılabilir. Yayınlarda farklı şekilde ve dozlarda uygulamalar bildirilmektedir. Provokatif ışık testi olguların %70'inde pozitif olabilir. Ultraviyole spektrumu yayınlara göre farklılık göstermektedir: Macaristan'da olguların çoğunda UVA, Almanya'da olguların %80'inde UVB olarak bildirilmiştir. Bu test ile lezyonlar 1 hafta içinde gelişir: 2-3. ışınlama sonrası ekzematöz lezyonlar, 4-6. ışınlama sonrasında papüler tip lezyonlar gözlenir.

PIE sıklıkla hafif seyirlidir ve kendi kendini sınırlar. Hastalığın tedavisinde yerel steroidler ve oral antihistaminikler kullanılır. Profilaksi mikronize TiO2 gibi ürünler ile güneşten korunma ve mevsim öncesi küçük dozlarda UVA, UVB uygulamalarıdır. Ancak UVA ve UVB uygulama deneyimi çocuklarda yetişkinlerden azdır. Güneş ile temasın dereceli artırılması da desensitizasyon sağlayabilir.

### ***Jessner'in lenfositik infiltrasyonu*** <sup>3,6,24-26</sup>

Benign kutanöz T hücreli infiltrasyonun gözlendiği kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Etyopatogenezi bilinmemektedir. Erişkinlerde gözlenir. Lezyonlar yüz, boyun ve üst gövdede yerleşir. Bu yerleşim yeri nedeni ile hastalığın ortaya çıkışında güneş temasının rol oynayabileceği öne sürülmektedir. Lezyonlar kırmızı-kahve papül(ler), anüler veya arkiform plak(lar)dır. Plaklar ortadan iyileşirken çevreye doğru yayılabilir.

Sıklıkla semptomsuzdur, bazen yanma ve kaşıntı olabilir. Lezyonlar haftadan yıllara dek direngen olabilir. Genellikle tedavisiz bırakılır, klinik durumun özelliğine göre yerel/intralezyonal steroidlerden sistemik tedavilere dek tedavi uygulanabilir. Sekelsiz iyi olur, ancak nöksler görülebilir.

### ***Malign lenfositik infiltrasyonlar*** <sup>3, 27-29</sup>

Lenfoma ve lösemiler yüzde lezyon ile gözlenebilirler. Lezyon bazen tek olabilir ve hatta psödolenfoma görüntüsü ile benzer olabilir.

**Kaynaklar**

1. Pathak S, Palan U. Immunology: essential and fundamental. Second edition. Science Publishers Inc USA. 2005.
2. Badolato R, Sozzani S. Lymphocyte trafficking in health and disease. Birkhauser. 2006.
3. Magro CM, Crowson AN, Mihm MC. The cutaneous lymphoid proliferations: a comprehensive textbook of lymphocytic infiltrates of the skin. Wiley-USS. John Wiley and Sons. Inc. Publication. 2007.
4. Elder DE, Elenitsas R, Murphy GF et al. Lever's histopathology of the skin. Tenth edition. Walters Kluwer/Lippincott. Williams and Wilkins. 2009.
5. Weedon D. Skin pathology. Second edition. Churchill Livingstone. 2007.
6. Bergman R. Pseudolymphoma and cutaneous lymphoma: facts and controversies. Clin Dermatol 2010; 28: 568-574.
7. Bachelez H. The uncertain status of cutaneous pseudolymphoma. Actas Dermosifiliogr 2009; 100: 33-37.
8. Ploysangam T, Breneman DL, Mutasim DF. Cutaneous pseudolymphomas. J Am Acad Dermatol 1998; 38: 877-895.
9. Ayala F, Balato N, Nappa P, de Rosa G, Lembo G. Lymphomatoid contact dermatitis. Contact Dermatitis 1987; 17: 311-313.
10. Houck HE, Wirth FA, Kauffman CL. Lymphomatoid contact dermatitis caused by nickel. Am J Contact Dermat 1997; 8: 175-176.
11. Braun RP, French LE, Feldmann R, Chavaz P, Saurat JH. Cutaneous pseudolymphoma, lymphomatoid contact dermatitis type, as an unusual cause of symmetrical upper eyelid nodules. Br J Dermatol 2000; 143: 411-414.
12. Paley K, Geskin LJ, Zirwas MJ. Cutaneous B-cell pseudolymphoma due to paraphenylenediamine. Am J Dermatopathol 2006; 28: 438-441.
13. Bylaite M, Grigaitiene J, Lapinskaite GS. Photodermatoses classification, evaluation and management. Br J Dermatol 2009; 161: 61-68.
14. Gül U, Kiliç A, Dursun A. Carbamazepine-induced pseudo mycosis fungoides. Ann Pharmacother 2003; 37: 1441-1443.
15. Palmen C, Jamblin P, Florkin B, Hoyoux C. [Borrelia-associated lymphocytoma cutis]. Arch Pediatr 2010; 17: 1159-1161.
16. Colli C, Leinweber B, Müllegger R, Chott A, Kerl H, Cerroni L. Borrelia burgdorferi-associated lymphocytoma cutis: clinicopathologic, immunophenotypic and molecular study of 106 cases. J Cutan Pathol 2004; 31: 232-240.
17. Kuo WE, Richwine EE, Sheehan DJ. Pseudolymphomatous and lichenoid reaction to a red tattoo: a case report. Cutis 2011; 87: 89-92.

18. Shin JB, Seo SH, Kim BK, Kim IH, Son SW. Cutaneous T cell pseudolymphoma at the site of a semipermanent lip-liner tattoo. *Dermatology* 2009; 218: 75-78.
19. Czeschik JC, Huptas L, Schadendorf D, Hillen U. Nodular scabies: hypersensitivity reaction or infection? *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 10.1111/j.1610-0387.
20. Hönigsman H. Polymorphous light eruption. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008; 24: 155-161.
21. Stratigos AJ, Antoniou C, Katsambas AD. Polymorphous light eruption. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 193-206.
22. Fesq H, Ring J, Abeck D. Management of polymorphous light eruption: clinical course, pathogenesis, diagnosis and intervention. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 399-406.
23. Gruber-Wackernagel A, Byrne SN, Wolf P. Pathogenic mechanisms of polymorphic light eruption. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2009; 1: 341-354.
24. Castrì M, Silvestri T. [Clinical, histological and ultrastructural aspects of a case of Jessner-Kanof cutaneous lymphocytic infiltration]. *Pathologica* 1980; 72: 875-879.
25. Van Hale HM, Winkelmann RK. Nodular lymphoid disease of the head and neck: lymphocytoma cutis, benign lymphocytic infiltrate of Jessner, and their distinction from malignant lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 455-461.
26. Willemze R, Dijkstra A, Meijer CJ. Lymphocytic infiltration of the skin (Jessner): a T-cell lymphoproliferative disease. *Br J Dermatol* 1984; 110: 523-529.
27. Gül U, Soylu S, Aslan E, Yazar Z, Demiriz M. Uncommon presentation of mycosis fungoides: eyelid margin involvement. *J Dermatol* 2008; 35: 581-584.
28. Suchak R, O'Connor S, McNamara C, Robson A. Indolent CD8-positive lymphoid proliferation on the face: part of the spectrum of primary cutaneous small-/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma or a distinct entity? *J Cutan Pathol* 2010; 37: 977-981.
29. Cernea P, Szpirglas H, Brocheriou C et al. Inflammatory granuloma of the face with a malignant course. Atypical Hodgkin's disease (author's transl). *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1978; 79: 99-107.





## 12. Granüloamatöz Rozase

Berna ŞANLI ERDOĞAN

**G**ranüloamatöz rozase başlıca yüzün orta hattını tutan, sert, sarı-kahverengi veya kırmızı, yavaş büyüyen, sikatrise neden olabilen, asemptomatik kutanöz papül ve nodüllerle karakterizedir.<sup>1-3</sup> Bu lezyonlar papül ve püstüllerden daha az inflamasyona eğilimlidir ve nisbeten normal görünümlü deride yerleşirler.<sup>2</sup> Diaskopide sarı kahverengi elma jölesi nodülasyon gözlenir.<sup>1</sup> Büyüklükleri hastalar arasında farklılık gösterir, ama her bir hastada monomorfiktir.<sup>2</sup> Kulaklar, boyun, koltuk altı, gövde ve kasıkta da lezyon tanımlanmıştır.<sup>4</sup> Çoğu zaman klinik lezyonlara bakılarak biyopside granüloamatöz inflamasyon görülebileceği tahmin edilse de granülom terimi klinik değil histolojik bir tanımdır.<sup>3</sup> Granüloamatöz rozase tanısı için rozasenin diğer belirtilerinin olması gerekli değildir.<sup>2</sup> Daha çok orta yaşlı kadınlarda görülür.<sup>5</sup> Çoğu 9-11 yaş arasında olmak üzere nadiren çocuklarda görülebilmektedir.<sup>6</sup>

Yüzün granüloamatöz histopatoloji gösteren erüpsiyonları çeşitli hastalıklarda görülebilir. Çoğu zaman etyolojisi kesin olarak bilinmeyen granüloamatöz hastalıklar grubunda lupoid rozase, granüloamatöz rozase, Lewandowsky erüpsiyonu, lupus miliyaris disseminatus fasiyei, akne agminata, aktinit, mikropapüler tüberkülid, rozase benzeri tüberkülid gibi bir terimler bolluğunda tanıya gitmek gerekir.<sup>1</sup> Bazı yazarlar lupus miliyaris disseminatus fasiyei (LMDF) ve granüloamatöz rozase (GR)'yi aynı hastalık olarak kabul etmektedir.<sup>7</sup> Fasiyal granüloamatöz hastalıkların tanımlanması, morfolojileri, tutulumun yaygınlığı, klinik seyir ve tedavilerine göre yapılır. Daha az karmaşık ve anlamlı bir yaklaşım, bu idiyopatik granüloamatöz hastalıklardan granüloamatöz rozase, lupus miliyaris disseminatus fasiyei ve granüloamatöz perioral dermatitin (GPD) rozase ve sarkoidoz arasında bir spektrum oluşturdukları yönünde değerlendirilmesidir.<sup>1</sup>

Granüloamatöz fasiyal dermatitlerin başka varyantları da tanımlanmıştır ve her zaman rozase şemsiyesi altında yer almaz. Çok daha yeni tanımlanmış olan "Afro-Caribbean" çocukluk çağı erüpsiyonu (Afro-Caribbean childhood eruption, FACE), granüloamatöz perioral dermatitler ve lupus miliyaris disseminatus fasiyei buna örnek verilebilir.<sup>3</sup>

GR'li hastalarda genellikle persistan fasiyal eritem yoktur, hastalık yüzün konveks bölgelerine sınırlı değildir. Sıklıkla perioküler lezyonlar vardır, genellikle rozase hastalarındaki gibi "flush" görülmez ve hastalık tek taraflı olabilir. Bu nedenle bu durumu nozolojik ve patofizyolojik olarak rozase spektrumu içinde değerlendirmek güçtür.<sup>3</sup>

Granülatöz periorifisiyal dermatit de GR gibi kırmızı veya sarı-kahverengi kubbe şeklinde papüller ve perifoliküler lenfositik veya granülatöz bir infiltratla karakterizedir.<sup>4</sup> Bu iki hastalığın diğer benzerlikleri blefarit veya konjonktivit, GR'de nadir görülen yüz dışı lezyonlar ve tetrasiklin grubu antibiyotikler ve yerel metronidazole yanıt vermeleridir.<sup>4,1</sup> GR'yi GPD'den ayıran en önemli özellik lezyonlarda periorifisiyal yoğunlaşma olmaması ve rozasenin daha tipik özellikleri olan eritem, telenjiektaziler, püstüller ve ödemdir.<sup>4</sup> GPD daha çok çocuklarda görülür.<sup>1</sup>

LMDF'de yüz medial ve lateralinde kırmızı-kahverengi, kubbe şeklinde papüller GR'ye benzerse de, eritem ve telenjiektaziler gibi vasküler fenomen yoktur. Eski lezyonlarda "pitted" sikatrisler görülür.<sup>1</sup> Histopatolojide kazeifiye veya nonkazeifiye epitelooid hücreli granülomlar görülür.<sup>8</sup>

"National Rosacea Society's Expert Committee" 2002 yılında granülatöz rozaseyi bir rozase varyantı olarak tanımlamıştır. GR özgün histopatolojik bulguları ve klinik özellikleriyle ayrı bir hastalık varyantı olarak kategorize edilmiştir.<sup>2</sup>

Yüzün granülatöz erupsiyonlarında etyoloji tam olarak bilinmemektedir.<sup>1</sup> Demodex folliculorum ve UV radyasyon GR'de suçlanan etyolojik faktörler arasındadır.<sup>9,10</sup> HIV enfeksiyonlarıyla birliktelik bildirilmiştir. Granülom oluşumu rozasenin klinik varyantlarının çoğunda görülebilir. Atopik dermatit tedavisinde takrolimus merhem kullanan erişkin bir hastada rozase benzeri granülatöz erupsiyon geliştiği bildirilmiştir. Granülomlar Demodex organizmasına veya lipidlere bir yanıt olabilir. Granülomlar rozasenin uç bir formu olduğu düşünülen piyoderma fasiyale lezyonlarında da tanımlanmıştır.<sup>11</sup>

Granülatöz erupsiyonlarda başlangıçta lenfositlerin kıl folliküllerini hasara uğrattığı, follikül duvarının hasarı sonucu follikül içeriğinin çevreye dermise geçtiği, bu içeriğin antijenik komponentinin granülom oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir.<sup>1</sup>

Yüzün granülatöz dermatozlarında perifoliküler ve perivasküler epitelooid hücre granülomları veya diffüz bir lenfositik infiltrat görülür.

Granüloamatöz rozasede epiteloid histiyositler ve dev hücreler tüberküloid granüloamlar içinde organize edilmiştir. Granüloamlar genellikle sarkoidozun “çıplak” granüloamları gibi değil tüberküloid tiptedir.<sup>11</sup> Kazeifikasyon granüloamatöz rozasede nadirdir, daha çok LMDF'nin bir özelliğidir.<sup>1</sup> Bazı rozase olgularında inflamatuvar değişiklikler hasarlı kıl follikülü ile ilişkili olabilir. Belirgin vasküler dilatasyon rozase düşündürür.<sup>11</sup>

Bazen folliküler ve perifolliküler püstüller ve kıl follikülünün destrüksiyonuyla birlikte akut bir follikülit görülebilir. Granüloamatöz inflamasyon rüptüre kıl follikülünün merkezinde olabilir. Diğer durumlarda granüloamlar dermis boyunca diffüz dağılmıştır. Dermal ödem ve vasküler dilatasyon vardır. Epidermal değişiklikler eğer varsa hafif ve nonspesifiktir.<sup>11</sup>

Granüloamatöz rozase veya lupoid rozase nazal yapıları da tutabilir. Gerçekten granüloamatöz rozase lupus vulgarise benzeyebilir. Ayrıca sarkoidoz ve rozase birikteliği gösterilmiştir ve iki hastalık arasında benzerlikler belirgindir.<sup>12</sup>

## Kaynaklar

1. Makkar R, Rames V. On the diagnosis of facial granulomatous dermatoses of obscure origin. *Int J Dermatol* 2005; 44: 606-609.
2. Wilkin J, Dahl M, Detmar M et al. Standart classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 584-587.
3. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 327-341.
4. Urbatsch AJ, Frieden I, Williams ML et al. Extrafacial and generalized granulomatous periorificial dermatitis. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1354-1358.
5. Khokhar O, Khachemoune A. A case of granulomatous rosacea: sorting granulomatous rosacea from other granulomatous diseases that effect the face. *Dermatol Online J* 2004; 10: 6.
6. da Costa JB, Coutinho VS, de Almeida LS, Gomes MM. Granulomatous rosacea in infants. Report of three cases and discussion of the differential diagnosis. *Dermatol Online J* 2008; 14: 22.
7. Plewig G. Acne and rosacea. *Braun-Falco's Dermatology*'de. Ed. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. Berlin, Springer, 2009; 993-1018.
8. van de Scheur MR, van der Waal RIF, Staring TM. Lupus miliaris disseminatus faciei: A distinctive rosacea-like syndrome and not a granulomatous form of rosacea. *Dermatology* 2003; 206: 120-123.

9. Jang YH, Sim JH, Kang YH et al. Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinases in the granulomatous rosacea compared with the non-granulomatous rosacea. *J Eur Acad Dermatol* 2011; 25; 544-548.
10. Buechner SA. Rosacea: An Update *Dermatology* 2005; 210: 100-108.
11. Weedon D, Strutton G, Rubin AI. The granulomatous reaction pattern. *Weedon's Skin Pathology*. Philadelphia, Churchill Livingstone Elsevier, 2010, 169-195.
12. Zargari O, Elpern DJ. Granulomatous disease of the nose. *Int J Dermatol* 2009; 48: 1275-1282.

## 13.

## A- Granüloma Fasiyale

(Eozinofilik Granüloma) (Eozinofilik Fasiyal Granuloma)

Zerrin ÖĞRETMEN

**İ**lk kez Wigley tarafından tanımlanmıştır, ancak granüloma fasiyale adı Pincus tarafından verilmiştir.<sup>1,2</sup> Nadir görülür. Keskin sınırlı, kırmızı-kahverengi, viole renkli, papül, plak ve nodüllerle karakterizedir. Bazen yüzeyi telenjiyektazik, kenarları polisiklik olabilir. Lezyonların özelliği belirgin foliküler açıklığa sahip (portakal kabuğu gibi) olmalarıdır. Tek veya birden fazla olabilir.<sup>1,4</sup> Çoğunlukla yüzde, özellikle burunda yerleşir, %20 oranında yüz dışında yerleşim olabilir; hatta dissemine lezyonlar da görülebilir, yüz dışı yerleşimle ilgili pek çok bildirim mevcuttur.<sup>1,3,9</sup> Çok nadiren deri salim olup; deri dışı tutulum (akciğer) görülebilir.<sup>2</sup> Yüzün granümatöz histopatoloji gösteren erüpsiyonları çeşitli hastalıklarda görülebilir.

Granüloma fasiyale; yetişkinlerin hastalığıdır. 40- 60 yaş arasında ve erkeklerde daha siktir. Sistemik hastalıklarla birlikteliği yoktur. Diğer bir tipik özelliği de lezyonların yavaş büyümesidir. Çoğunlukla asemptomatiktir. Bazen kaşıntı ve yanma olabilir.<sup>1,3</sup>

Granüloma fasiyale'nin etyolojisi bilinmemektedir. İnfeksiyonlar suçlanmış ancak etken izole edilememiştir. Ultraviyole ışınları tetikleyici ajan olabilir. Ancak güneş görmeyen bölgelerde de lezyonların görülebilmesi bu hipotezi desteklememektedir.<sup>2,3,5,6</sup> Seyrinde kendiliğinden iyileşme görülebilir ama, sıklıkla kronik seyirli ve tekrarlama eğilimindedir.<sup>2</sup>

Granüloma fasiyale'nin histopatolojik bulgularında epidermis genellikle salimdir. Epidermis altında grenz zon görülür. Orta ve derin dermiste inflamatuvar infiltrat vardır. İnfiltratta nötrofiller, lenfositler, makrofajlar, plazma hücreleri ile çok sayıda eozinofil bulunur. Erken lezyonlarda lökositoklastik vaskülit görülebilir. Kollagen lifler normaldir. Direk immünofloresan incelemede derin damar duvarlarında IgG, IgM, IgA ve C3, C1q gözlenmiştir.<sup>1-3,5,7,9</sup> Teşhis klinik ve histopatolojik bulgularla koyulur. Klinik ve histopatolojik teşhisi zordur. Rutin laboratuvar testleri normaldir, eozinofili olabilir.

Ayrıncı tanıda sarkoidoz, fiks ilaç erüpsiyonu, lupus tumidus, lösemik infiltrasyon, lenfoma, diskoid lupus eritematozus, lepra, granülamatoz rozase,

eritema elevatum diutinum, sweet sendromu, bazosellüler epiteliyoma düşünülmelidir.<sup>1-3,7,10</sup>

Tekrarlayıcı özelliği ve kronik seyri nedeniyle granüloma fasiyale'nin tedavisi zordur. Tedaviye yanıt en iyi kriyoterapi ve intralezyonel kortikosteroid ile alınır.<sup>4,11</sup> Ancak bu tedaviye yanıt vermeyen olgular olabilir.<sup>6</sup> Yerel takrolimus ile de başarılı sonuçlar bildirilmiştir.<sup>12,13</sup> Bunun dışında yerel ve/veya intralezyonel kortikosteroid<sup>2</sup>, yerel pimekrolimus<sup>14,15</sup>, dapson<sup>1,2,6,8</sup>, antimalaryaller<sup>2,8</sup>, PUVA<sup>1</sup> da tedavide kullanılmıştır. Lezyon sayısı azsa kriyoterapi<sup>1,2,10,16</sup>, cerrahi tedavi<sup>1,6</sup>, lazer<sup>1,2,15</sup> kullanılabilir.

## Kaynaklar

1. Stetson CL, Leiferman KM. Eosinophilic Dermatoses. *Dermatology*'de. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Mosby Elsevier, 2008: 370-373.
2. Mrowietz U. Pappulosquamous disorders. Braun-Falco's *Dermatology*'de. Ed. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. Berlin, Springer-Verlag, 2009: 493-494.
3. Ortonne N, Wechsler J, Bagot M, Grosshans E, Cribier B. Granuloma faciale: a clinicopathologic study of 66 patients. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 1002–1009.
4. Nasiri S, Rahimi H, Farnaghi A, Asadi-Kani Z. Granuloma faciale with disseminated extrafacial lesions. *Dermatol Online J* 2010; 16: 5.
5. Rossiello L, Palla M, Aiello FS, Baroni A, Satriano RA. Granuloma faciale with extrafacial lesions. *Skinmed* 2007; 6: 150-151.
6. Verma R, Das AL, Vaishampayan SS, Vaidya S. Keloidal granuloma faciale with extrafacial lesions. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005; 71: 354–357.
7. Marcoval J, Moreno A, Peyr J. Granuloma faciale : a clinicopathological study of 11 cases. *J Am Acad Dermatol* 2004; 2: 269-273.
8. Roustan G, Sanchez yus E, Salas C, Simon A. Granuloma faciale with extrafacial lesions. *Dermatology* 1999; 198: 79–82.
9. Barnadas MA, Curell R, Alomar A. Direct immunofluorescence in granuloma faciale: a case report and review of literature. *J Cutan Pathol* 2006; 33: 508–511.
10. Kırtak N, İnalöz HS, Ergüven HG, Karakök M. Kriyoterapi ile iyileşen bir soliter granüloma fasiyale olgusu. *Türkderm* 2006; 40: B7-B9.
11. Mashood AA, Simeen-ber-Rahman. Granuloma faciale -- an unusual presentation. *J Coll Physicians Surg Pak* 2006; 16: 296 – 297.
12. Perez-Robayna N, Rodriguez – Garcia C, Gonzalez – Hernandez S, Sanchez R, Guimera F, Saez M. Successful response to topical tacrolimus for a granuloma faciale in an elderly patient. *Dermatology* 2009; 219: 359-360.

13. Patterson C, Coutts I. Granuloma faciale successfully treated with topical tacrolimus. *Australas J Dermatol* 2009; 50: 217-219.
14. Ertam I, Ertekin B, Unal I, Alper S. Granuloma faciale: Is it a new indication for pimecrolimus? A case report. *J Dermatolog Treat* 2006; 17: 238 –240.
15. Ludwig E, Alam JP, Bieber T, Novak N. New treatment modalities for granuloma faciale. *Br J Dermatol* 2003; 149: 634 – 637.
16. Panagiotopoulos A, Anyfantakis V, Rallis E, Chasapi V, Stavropoulos P, Boubouka C, Katsambas A. Assessment of the efficacy of cryosurgery in the treatment of granuloma faciale. *Br J Dermatol* 2006; 154: 357 – 360.





13.

## B- Aktinik Granüloma (Anüler Elastolitik Dev Hücreli Granüloma)

Zerrin ÖĞRETMEN

**İ**lk defa 1975 yılında John O'Brien adlı patoloğ tarafından tanımlanmıştır. Aktinik granüloma; güneş ve sıcak hasarına uğramış deride ortaya çıkan, halkalar oluşturan, eritemli papül ve nodüller olarak bildirilmiştir. Lezyonlar yavaş ilerler ve yıllarca kalıcıdır. Histopatolojik olarak granümatöz infiltrasyon, solar elastoz, elastofagositoz ile karakterizedir.<sup>1</sup> 1979 yılında Hanke benzer lezyonların güneşe maruz olmayan bölgelerde de görülebildiğini bildirerek aynı lezyonlara 'Anüler elastolitik dev hücreli granüloma' adını vermiştir. Günümüzde hastalığın adlandırılması konusunda tartışmalar devam etmektedir: (Miescher'in yüzdeki granülomu, dev hücreli elastofagositoz, yüz ve saçlı derinin atipik anüler nekrobiyosis lipoidikası, fasiyal nekrobiyosis lipoidika) gibi birçok sinonimleri mevcuttur.<sup>2-4</sup>

Aktinik granüloma klinik olarak anüler, kırmızı- kahverengi, düzensiz şekilli, etrafı eritemli duvarla çevrili, ortası hipopigmente, hafif atrofik geniş plaklardan ibarettir. Lezyonların ortasındaki hafif elastikiyet kaybı ve kırışıklık tipiktir. Lezyonların çapı 1-10 cm kadar olup, lezyon sayısı ondan azdır. Yavaş yayılmaya eğilimlidir. Özellikle güneş gören bölgelerde (yüz, boyun ve kollarda) güneş hasarına uğramış deri üzerinde yerleşir. Çoğunlukla asemptomatiktir, bazen kaşıntı olabilir.<sup>1-3,5,6</sup>

Aktinik granüloma dünyanın birçok bölgesinde, özellikle 40 yaş civarında kadınlarda görülür. Etiyolojisi bilinmiyor. Ultraviyole ışınlarının tetikleyici olduğu düşünülüyor, ancak güneş görmeyen bölgelerde yerleşmiş lezyonlar bu hipotezi desteklememektedir.<sup>2,3,7,8</sup>

Aktinik granüloma anüler lezyonlarının histopatolojik incelemesinde; dermiste multinükleer dev hücreler ve lenfositler hücrelerden oluşan granümatöz infiltrasyon vardır. Verhoeff-van Gieson boyası ile multinükleer dev hücrelerin anormal elastik lifleri fagosite ettiği görülür (elastofagositoz). Merkeze doğru elastik lifler azalır. Orta bölgeden alınan biyopside elastik liflerin çok azaldığı veya kaybolduğu görülür. Lezyon güneşe maruz alanda yerleşmişse solar elastoz görülebilir.<sup>1-9</sup> Tanı klinik görünüm ve histopatolojik bulgularla koyulur. Özel laboratuvar bulguları yoktur.

Ayrırcı tanıda granüloma anulare, eritema anulare centrifigum, sarkoidoz, fiks ilaç erüpsiyonu, anüler liken plan, sekonder sifiliz, tinea korporis, nekrobiosis lipidika, inflamatuvar anetoderma, subakut lupus eritematozus, nekrobiyotik ksantogranuloma, middermal elastolizis, granülamatöz infeksiyonlar, romatoid nodül sayılabilir.<sup>2,3,5,6,7,9</sup>

Aktinik granülomanın memnuniyet verici tedavisi yoktur. İntralezyonel steroid en etkili tedavidir<sup>2,3,7</sup>, Bunun dışında yerel ve sistemik kortikosteroidler<sup>2,3,6</sup>, antimalaryaller<sup>2,3</sup>, PUVA<sup>2,5</sup>, siklosporin<sup>2,3,5,6</sup>, isotretinoin<sup>6,10</sup>, asitretin<sup>11</sup>, klofazimin<sup>3</sup>, tranilast<sup>2</sup>, dapson<sup>3,5</sup>, tek lezyon varsa, lezyonların ekzizyonu ve deri grefti<sup>2</sup>, kriyoterapi<sup>2</sup>, elektrokoter<sup>2</sup> denenebilir. Spontan iyileşme bildirilmişse de çok nadirdir.<sup>12</sup> Sıklıkla kalıcıdır.

## Kaynaklar

1. O'Brien-Actinic granuloma. An annuler connective tissue disorder affecting sun- and heat-damaged skin. Arch dermatol 1975; 111: 460-466.
2. Howard A, Cliften R, White Jr. Noninfectious granulomas. Dermatology'de. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL Rapini RP. Mosby Elsevier, 2008: 1431-1433.
3. Goerdts S. Granulomatous Diseases. Braun-Falco's Dermatology'de. Ed. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. Berlin, Springer-Verlag, 2009: 556-557.
4. Moulin G, Moyne G, Franc MP, Barrut D. O'Briens actinic granuloma, Three cases. Ann Dermatol Venereol 1982; 109: 135-149.
5. Aktürk A, Bilen N, Yavuz M, Yıldız KD, Kıran R. Annuler elastolitik dev hücreli granülom: olgu sunumu. Turkderm 2007; 41: 101-104.
6. Üstüner P, Ada S, Güleç AT, Ünser A. Annuler elastolitik dev hücreli granülom: Bir olgu sunumu. Turkish Journal of Dermatology 2008; 2: 121-124.
7. Boneschi V, Brambilla L, Fossati S, Parini F, Alessi E. Annuler elastolytic giant cell granuloma. Am J Dermatopitol 1988; 10: 224-228.
8. Revenga F, Rovira I, Pimentel J, Alejo M. Annuler elastolytic giant cell granuloma—actinic granuloma? Clin Exp Dermatol 1996; 21: 51-53.
9. Steffen C. Actinic granuloma (O'Brien). J Cutan Pathol 1998; 15: 66-74.
10. Ratnavel RC, Grant JW, Handfield—Jones SE, Norris PG. O'Briens actinic granuloma: response to isotretinoin. JR Soc Med 1995; 88: 528-529.
11. Stefanaki C, Panagiotopoulos A, Kostakis P, Stefanaki K, Petridis A. Actinic granuloma succesfully treated with acitretin. Int J Dermatol 2005; 44: 163-166.
12. Hermes B, Haas N, Czametzki BM. Annular elastolytic giant cell granuloma with a spontaneous healing tendency. Hautarzt 1995; 46: 490-493.

## 14. Tırnaktaki Renk Değişikliklerine Algoritmik Yaklaşım

Mustafa Turhan ŞAHİN

**T**ırnaklar sıklıkla cansız yapılar olarak düşünülürler, ancak gerçekte durum bunun tersidir. Bu organlarımız derinin devamıdır, ve tırnak renk değişiklikleri sadece tırnak hastalıklarının değil, aynı zamanda pek çok diğer tıbbi durumun varlığına kanıt teşkil edebilmektedir.<sup>1</sup>

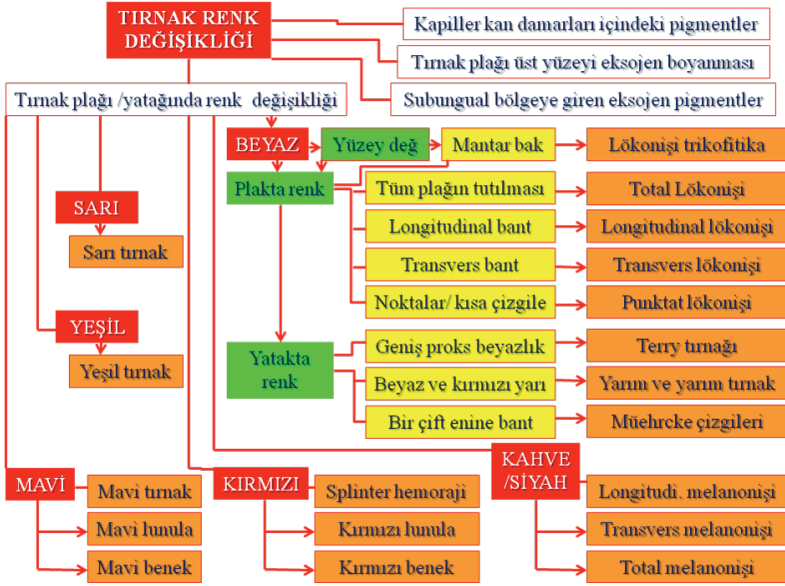
Tırnak renk değişikliği diskolorasyon olarak adlandırılmaktadır. Diskolorasyon eksojen nedenlerle, infeksiyöz ajanlarla, sistemik hastalıklarla, ve tırnak melanosit proliferasyonu ve melanin yapımı anormalliklerine bağlı gelişebilmektedir.<sup>1</sup> Bu renk değişikliğine algoritmik yaklaşımdaki ilk basamak hangi mekanizma ile oluştuğunu belirlemektir. Dört ayrı mekanizmanın varlığından söz edilmektedir. Bunlar: (1) Kapiller kan damarları içerisindeki pigmentler; (2) Tırnak plağı üst yüzünün eksojen boyanması; (3) Subungual bölgeye giren eksojen pigmentler; ve (4) Tırnak plağı veya yatağında renkli maddeler oluşması veya birikmesidir.<sup>2,3</sup>

Pigment methemoglobinemide olduğu gibi kan damarları içinde bulunuyorsa, tırnağa bası uygulamasıyla soldurulabilmektedir. Tırnak plağı üst yüzünün eksojen boyanması durumunda, diskolorasyonun proksimal kenarı, proksimal tırnak kıvrımının kenarına paralel olarak yer almaktadır. Eksojen boyalar, kutikulaya komşu dar bir bölgeyi boyamaz. Bu şekilde oluşmuş olan bir diskolorasyonda, bistüri kullanılarak boya tırnak üzerinden kolayca kazanabilmektedir. Ayrıca, aseton gibi bazı çözücüler de boyayı tırnak yüzeyinden temizlemede yardımcı olabilmektedir. Tırnak plağı üst yüzünü en sık boyayan eksojen maddeler: ojeleler, nikotin, saç boyaları, antralin, rezorsin, potasyum permanganat, hidrokinon, demir, civa, mepakrin, gluteraldehid, fotoğrafçılıkta kullanılan film banyo malzemeleridir.<sup>1,4</sup>

Subungual bölgeye eksojen pigment girmesi ile oluşan diskolorasyonlarda ise, tanı ancak öykü varlığında konulabilmektedir. Tırnaktaki ortaya çıkan renk değişiklikleri içerisinde öncelikle dikkate alınması gereken renk değişikliği, tırnak plağı veya yatağında renkli maddeler oluşması veya birikmesi sonucunda ortaya çıkan diskolorasyondur. Burada, başlıca beyaz, kahverengi-siyah, kırmızı, mavi, yeşil, ve sarı renk görülmektedir. Bu renkler

çoğunlukla tek renk olarak karşımıza çıkarken, kimi kez renk kombinasyonları şeklinde de görülebilirler.<sup>2,4,5</sup> Çok çeşitli renkler oluşturan hastalıkların başında onikomikoz gelmektedir.<sup>6</sup> Algoritmik yaklaşımda, tırnak diskolorasyonlarını oluşan renge göre değerlendirmek yararlıdır.<sup>1</sup> (Tablo 1)

**Tablo 1.**  
Tırnak renk değişikliklerine algoritmik yaklaşım



### Beyaz Renk Değişikliği

Lökonişi, tırnaktaki beyaz renk değişikliği anlamına gelmektedir. Tırnak distal matriksinin keratinizasyonunu bozan hastalıkların neden olduğu gerçek lökonişide olduğu gibi, tırnak plağının ventral yüzünde parakeratotik hücrelerin varlığı sonucunda gelişmektedir. Yanısıra, tırnak yatağı vaskülarizasyon anormalliklerinde de ortaya çıkabilmektedir. Ancak görünür lökonişi olarak adlandırılan ve sistemik hastalıklar ve yaşlılıkta görülebilen bu durumda, oluşan lökonişi, tırnak uzadıkça distale doğru hareket etmemekte ve basınçla solabilmektedir.<sup>7</sup> Lökonişi nedenlerini özetlemek gerekirse: idiyopatik, besin yetmezlikleri (çinko, kalsiyum), tırnak travması, hastalıklara bağlı (SLE, infeksiyonlar, zoster, ekzemalar, psoriasis, karaciğer ve böbrek hastalıkları), ve ilaçlara bağlı (sulfonamidler, pilokarpin, sitotoksik ajanlar) olanlar.<sup>2,8</sup> Lökonişi farklı klinik özelliklerde karşımıza çıkmaktadır. Bunlar:

(1) L.totalis (total lökonişi); (2) L.parsiyalis (subtotal lökonişi); (3) L.striata (transvers lökonişi); (4) L.longitudinalis (longitudinal lökonişi); ve (5) L.punktata (punktat lökonişi).<sup>2</sup>

**Lökonişi trikofitika:** Mantar infeksiyonuna bağlı olarak tırnak plağında beyazlık, yüzeyle kabalaşma ve kırılabilirlik ortaya çıkmaktadır. Etken olarak daha çok Trichophyton mentagrophytes, Trichophyton rubrum, Cephalosporium, Aspergillus, ve Fusarium grubu suçlanmaktadır. İnfeksiyon, distalden ya da lateralden başlayabilmekte, ve bir immun yetmezlik hastalığının belirtisi olabilmektedir.<sup>2,8</sup>

**Total lökonişi:** Yüzeyle herhangi bir değişiklik olmadan, bütün tırnak plağında beyaz renk hakim olmaktadır. Daha çok kalıtsal olduğu düşünülen bu rahatsızlık tüm tırnakları tutmakta ve süt beyazı renk oluşturmaktadır. Ayırıcı tanıda, tırnak yatağında solukluk yapan anemi, ödem ve vasküler hastalıklar gibi diğer nedenler dışlanmalıdır.<sup>1,2,8</sup>

**Longitudinal lökonişi:** Tırnak plağında uzunlamasına yerleşmiş olan bir beyaz bant izlenmektedir. Darier hastalığı, Hailey-Hailey hastalığı, ve peringual tümörlerde sıkça karşımıza çıkmaktadır. Özellikle Darier hastalığında görüldüğünde, bandın ucunda bir çentik bulunabilmektedir.<sup>2,7</sup>

**Transvers lökonişi (Mees çizgileri):** Tırnak plağının bir yanından diğer yanına enine geçen, tek ya da çok sayıda, 1-2 mm kalınlığında, eğri ve beyaz renkli bantlar şeklinde izlenmektedir. Transvers lökonişi nedenleri: konjenital defekt, akut sistemik infeksiyon, miyokard infarktüsü, dissekan aort anevrizması, böbrek yetmezliği (akut/kronik), lepra, AIDS, parazitözlükler, Hodgkin hastalığı, kemoterapi, arsenik intoksikasyonu, alkol nöriti, mikrotravmalar, radyoterapi hasarı, tırnak kıvrım yanığıdır.<sup>2,7</sup>

**Punktat lökonişi:** Tırnak plağında beyaz noktalar ya da kısa enine çizgiler şeklinde dizilim gösteren renk değişiklikleri izlenmektedir. Özellikle manikür gibi minör travma üreten girişimler ve alopesi areata etyolojik neden olarak suçlanmaktadır.<sup>2,7</sup>

**Terry tırnağı:** Tırnak yatağını etkileyen bir renk değişikliğidir ve süt beyazı renkte görünüm lunuladan itibaren distaldeki 1-2 mm'lik pembe-kahverengi onikodermal banda kadar tüm tırnağı kaplamaktadır. Tüm tırnakların uniform tutulduğu görülür. Terry tırnağı, sirozun en sık belirtisidir. Bunun dışında, konjestif kalp yetmezliğinde, erişkin tipi diabetes mellitusta, ve POEMS sendromunda da görülebilmekte, ayrıca ileri yaşlarda nedensiz de oluşabilmektedir. Konjestif kalp yetmezliğindeki Terry tırnağı, farklı olarak pembe renkli de olabilmektedir.<sup>1,2,7</sup>

**Lindsay tırnağı (yarım ve yarım tırnak):** Lökonishi, tırnağın proksimal yarısını etkilemekte ve bütün tırnaklar tutulmaktadır. Beyaz proksimal yarıya pembe, kırmızı, veya kahverengi bir distal yarı eşlik etmektedir. Yarım ve yarım tırnak, kronik renal yetmezlikli üremik hastaların %10'unda görülmektedir. Bunun dışında, kemoterapi alan hastalarda da gelişebilmektedir.<sup>2,7</sup>

**Muehrcke çizgileri:** Tırnakta, çok sayıda, transvers uzanan, lunulaya paralel yerleşmiş beyaz bantlar izlenir. Bu bantlar sıklıkla, ikinci, üçüncü, ve dördüncü parmak tırnaklarında yer almaktadırlar. Kronik hipoalbuminemi olan hastalarda daha sık görülmekte ve serum albumin düzeyi normale döndüğü zaman kaybolmaktadırlar. Muehrcke çizgileri, hipoalbuminemi dışında, kemoterapi alan hastalarda, ve travma sonrasında da ortaya çıkabilmektedir.<sup>2,7</sup>

### **Kahverengi Renk Değişikliği**

Tırnağın kahverengi-siyah renk değişikliği melanonişi olarak adlandırılmaktadır. Melanonişi diffüz olabileceği gibi, longitudinal kahverengi bantlar şeklinde kısmi de olabilmektedir.<sup>1,4</sup>

**Longitudinal melanonişi:** Tırnakta, uzunlamasına kahverengi-siyah bant şeklindeki renk değişikliği olarak tanımlanır. Tırnak plağındaki bu melanin pigmentasyonu matriksdeki melanositlerden kaynaklanmaktadır. En önemli nedeni subungual melanomdur. Buna karşın longitudinal melanonişinin pek çok benign nedeni de vardır. Melanom olasılığını dışlayacak hiçbir güvenilir histolojik ve klinik kriter yoktur. Tırnak, deri lezyonlarında tanıda kullandığımız hiçbir kurala uymadığı için, renk değişikliklerinde de her zaman şüpheyle yaklaşmakta yarar vardır. Siyah ırkda ilerleyen yaşla birlikte longitudinal melanonişinin görülme sıklığı %100'e ulaşmaktadır.<sup>1,2,4,9</sup>

Bu bahsedilen nedenler dışında etyolojide rol oynayan durumlar; Laugier-Hunziker sendromu, Peutz-Jeghers sendromu, BCC, SCC in situ, AIDS, Addison hastalığı, Cushing hastalığı, hipertroidi, folik asit eksikliği, vitamin B12 eksikliği, ilaçlar (hidroksiüre, bleomisin, doksorubisin, siklofosfamid, melalan, yerel 5-FU, zidovudin, minosiklin, antimalaryaller, altın), zehirlenme (arsenik), travma (onkofaji, onkotillomani, friksiyon), liken planus, onikomikoz ve subungual kanamadır.<sup>1,2,4,6,9-11</sup>

Longitudinal melanonişili tüm olgularda melanom kuşkusu uyanmalı ve mutlaka biyopsi alınmalıdır. Renkte birdenbire koyulaşma, lezyonun birdenbire genişlemesi, bulanık kenarlar, tırnak distrofisi, proksimal tırnak kıvrımına uzanan renk (Hutchinson bulgusu) ve melanom riski bulunan bir kişide gelişmiş olması melanom kuşkusu uyandırmalıdır.<sup>1,2,4,9,11-13</sup>

**Transvers melanonişi:** Tırnakta enlemesine kahverengi-siyah renkli bant izlenir. En sık kemoterapi alan hastalarda görülmektedir.<sup>2,11</sup>

**Total melanonişi:** Kahverengiliğin tüm tırnağı etkilemesi üzerine, tırnakta yaygın olarak görülen renk değişikliğidir. En çok kemoterapi alan hastalarda görülmektedir.<sup>2,11</sup>

### **Kırmızı Renk Değişikliği**

Tırnak yatağının normal rengi, açık kırmızı ya da pembedir. Bazı patolojik durumlarda tırnağın bir kısmı kırmızı renkte izlenebilmektedir.<sup>1</sup>

**Splinter hemoraji (Kıymık kanama):** Tırnak altındaki kanamaya bağlı ortaya çıkan, başlangıçta kırmızı ya da morumsu olan, daha sonra zamanla kahverenge dönen çizgilenmeler şeklinde görülmektedir. Eğer kanama distale yerleşmişse çoğunlukla travmaya bağlı gelişmiştir. Proksimal kanamalar ise daha çok sistemik nedenlerle ortaya çıkmaktadır. Kıymık kanamaya yol açabilen diğer nedenler arasında; bası, psoriasis, PRP, palmoplantar punktat keratoz, dermatit, pemfigus vulgaris, onikomikoz, Langerhans hücreli histiyositoz, onikomatriksoma, bakteriyel endokardit, antifosfolipid sendromu, trişinoz ve arteriyel kateterizasyon da sayılabilmektedir.<sup>1,2,5-8</sup>

**Kırmızı benek:** Tırnak yatağında 1 ila 5 cm çapındaki kırmızı lekeler görülebilmektedir. Bunun esas nedeni Glomus tümörüdür. Bu tümör ağrılıdır ve



dokunmaya ve ısı değişikliklerine duyarlıdır. Eğer glomus tümörü matrikse yerleşirse, tırnak plağında yarılma ve çarpıklığa yol açabilmektedir.<sup>1,2</sup>

**Kırmızı lunula:** Tırnağın lunulasına sınırlı kırmızı renk değişikliğidir. Kırmızı lunulanın görüldüğü hastalıklar; alopesi areata, psoriasis, vitiligo, kronik ürtiker, liken sklerotrofik, lenfoganüloma venereum, kalp yetmezliği, oral kortikosteroid kullanımı (romatoid artrit, SLE, dermatomyozit için), siroz, KOAH, CO zehirlenmesi, ve retikülosarkomdur.<sup>1,2,7</sup>

### Mavi Renk Değişikliği

**Mavi tırnak:** Tüm tırnağın mavi renk değişikliği olarak tanımlanır. Başlıca nedenleri; ilaçlar ve fiks ilaç erupsiyonudur. Özellikle 5-FU, zidovudin, me-pakrin, klorokin, ve minosiklin suçlanmaktadır. Tırnaklar değerlendirilirken, siyah ırkta normal renginin normal olarak biraz mavimsi olabileceği akıldta tutulmalıdır.<sup>1,2</sup>

**Mavi lunula:** Tırnakta lunulanın mavi renk değişikliğidir. Mavi lunula nedenleri; gümüş zehirlenmesi, ilaçlar (5-FU, zidovudin), hepatolitiküler dejen-erasyon, methemoglobinemi, ve herediter akrolabial telanjyektazilerdir.<sup>1,2</sup>

**Mavi benek:** Tırnağın benekli mavi renk değişikliğine bu ad verilir. En sık subungual kanama ve malign melanomda görülmektedir.<sup>1,2</sup>

### Yeşil Renk Değişikliği

**Yeşil tırnak:** Tırnağın yeşil renk değişikliğine bu ad verilir. Pseudomonas infeksiyonlarında ve küflere bağlı ortaya çıkan onikomikozlarda yeşil tırnak ortaya çıkabilmektedir. Etken Pseudomonas aeruginosa olduğunda paronişi, yeşil renkli enine çizgiler ve yeşil onikolitik bir bölge gelişmektedir.<sup>1,2</sup> Ayrıca hiperbilirubineminin de yeşil tırnağa yol açabildiği bildirilmiştir.<sup>14</sup>

### Sarı Renk Değişikliği

**Sarı tırnak:** Tırnağı sarı renk değişikliğine bu ad verilmektedir. Sarı tırnak nedenleri; Sarı tırnak sendromu, psoriasis, ve onikomikozlardır. Sarı tırnak sendromunda, tırnak değişiklikleri, lunulası ve kutikulası olmayan, sarı renkli ve yavaş uzayan tırnaklarla karakterizedir. Bu sendrom, genellikle plevral efüzyon, bronşiektazi, ya da kronik sitüs infeksiyonu gibi pulmoner sorun-

larla ilişkilidir. Bu durumun lenfatik drenajın bozulması sonucunda oluştuğu düşünülmektedir. Psoriasisde, tırnak plağı altında glikoproteinlerin birikmesi nedeniyle, onikolitik alanlar sarımsı görülmekte ve bu görünüm yağ lekesi olarak adlandırılmaktadır. Dermatofitlere bağlı onikomikozlarda, sarı diken olarak adlandırılan ve tırnağın proksimaline doğru uzanan, sarı renkli, hiperkeratotik longitudinal bantlar görülebilmektedir.<sup>1,2</sup>

## Kaynaklar

1. Rich P, Scher RK. An Atlas of Diseases of the Nail. New York, Parthenon, 2003; 47-60.
2. Aksungur VL, Alpsoy E, Baykal C, Uzun S. Dermatolojide Algoritmik Yaklaşım. İstanbul, Yelken Matbaası, 2007; 515-517.
3. Daniel CR. Nail pigment abnormalities. *Dermatol Clin* 1985; 3: 431-443.
4. Andre J, Lateur N. Pigmented nail disorders. *Dermatol Clin* 2006; 24: 329-339.
5. Lateu N, Josette A. Melanonychia: diagnosis and treatment. *Dermatol Ther* 2002; 15: 131-141.
6. Gupta AK, Ricci MJ. Diagnosing onychomycosis. *Dermatol Clin* 2006; 24: 365-369.
7. Tosti A, Lorizzo M, Piraccini BM, Starace M. The nail in systemic diseases. *Dermatol Clin* 2006; 24: 341-347.
8. Zaun H. Leukonychias. *Semin Dermatol* 1991;10: 17-20.
9. Baran R, Kechijian P. Longitudinal melanonychia (melanonychia striata): diagnosis and management. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 1165-1175.
10. Baran R, Haneke E, Drape' JL ve ark. Tumours of the nail apparatus and adjacent tissues. *Diseases of the nails and their management*'da. Ed. Baran R, Dawber RPR, de Berker DAR. Oxford, Blackwell Science Ltd, 2001; 607-630.
11. Ranawaka RR. Patterns of chromonychia during chemotherapy in patients with skin type V and outcome after 1 year of follow-up. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: e920-e926.
12. Dawber RPR, Colver GB. The spectrum of malignant melanoma of the nail apparatus. *Semin Dermatol* 1991; 10: 82-87.
13. Kawabata Y, Ohara K, Hino H ve ark. Two kinds of Hutchinson's sign: benign and malignant. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 305-307.
14. Roh M, Lee J, Lee K. A case of chromonychia with hyperbilirubinemia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 127-128.



## 15. Tırnak ve Çevresi Tümörlere Algoritmik Yaklaşım

Tuğrul DERELİ

**T**ırnak ünitesi; tırnak plağı, plağı oluşturan matris, plağın üzerine yapıştığı yatak ve tüm bunların proksimalini kapatan proksimal kıvrım ve her iki yanda lateral kıvrımlardan ibarettir. Tırnak ve çevresindeki tümörleri iyi değerlendirebilmek için öncelikle tırnak anatomisini iyi bilmek gerekir. Örneğin tırnak yatağındaki epidermal kreterler ve dermal papillalar, diğer deri bölgelerinden farklı olarak “oluk” şeklindedir. Yani diğer deri bölgelerindeki dermoepidermal ilişki yumurta viyollerine benzetilebilirken tırnak yatağında oluklu kiremit gibidir. Bu da tırnak yatağında meydana gelen bir kanamanın çizgi şeklinde (splinter hemoraji) görünmesine yol açar.

Tırnak tümörlerini değerlendirirken bazı püf noktalarına da dikkat etmek gerekir: Örneğin sadece tırnağa özgü tümör sayısı çok azdır. Ama diğer deri bölgelerinde görülen tümörler tırnağa yerleştiklerinde çok farklı bir klinik tablo yaratabilirler. Bunun bir nedeni tırnak plağının ışığı yarı geçirgen olmasıdır. Böylece tümör maskelenebilir. Yine tırnak kıvrımlarının yapısı ve ellerin gündelik işler nedeniyle su dahil çeşitli ortamlarla sık temas etmesi, keza ayağın çorap ve ayakkabı ile sürekli kapalı olması infeksiyon gelişimini kolaylaştırmaktadır. Tırnak ve çevresindeki tümörlerin sekonder olarak infekte olmaları yine gerçek klinik görünümü maskeleyebilir. Bu ve benzeri nedenlerden dolayı tırnak tümörlerinde tanı genellikle gecikmeli olarak koyulur.

Tırnak ve çevresindeki dokunun tümörlerine çeşitli algoritmik yaklaşımlar yapılabilir: Klinik görünüm, etyolojik faktörler, histopatolojik sınıflama vb... Ancak bu bölgede tümörden kaynaklanan objektif ve subjektif semptomlara dayanarak yapılacak bir algoritma, klinisyeni tanı koyma konusunda daha iyi yönlendirecektir. Tümörlerin bir veya daha fazla tırnakta meydana getirebileceği bu semptomlar:

- 1) Tırnak konturunda bozulma
- 2) Distal falanks hacminde değişiklik
- 3) Onikolizis
- 4) Tırnak plağı ve/veya periungual dokuda renk değişikliği
- 5) Ağrı

olarak sıralanabilir. Bu sunuda, bu semptomlar baz alınarak bir algoritma oluşturulmaya çalışılmıştır. Bir tümör bu semptomlardan bir veya birkaçını birlikte gösterebilir.

## **I. Tırnak Konturunda Bozulmaya Yol Açan Tırnak Ünitesi Tümörler**

Bu tümörleri, sıklıkla köken aldıkları anatomik bölgeye göre sınıflandırsak:

### **A. Proksimal ve/veya Lateral Tırnak Kıvrımından**

#### **Köken Alan Tümörler:**

##### **• Koenen tümörü:**

Tuberosklerozlu hastaların yaklaşık yarısında, en çok 12-14 yaşlarında ortaya çıkar. El tırnaklarına oranla ayak tırnaklarında daha çok görülür. Tırnak kıvrımları ya da subungual bölgeye yerleşebilir. Oldukça yavaş büyürler. Proksimal kıvrıma yerleştiğinde tırnaklarda oluklanma, subungual yerleşimde onikolizis kliniği gösterir. Histopatolojisinde fibrokeratom ile aynı özellikleri gösterir. Tedavisi cerrahidir.<sup>1,2</sup>

##### **• Edinsel digital fibrokeratom:**

“Sarımsak dişi” fibroma olarak da adlandırılır. Erişkinlerde nadir görülen bir tümördür. Etyolojisinde travmanın rol oynadığı düşünülmektedir. Parmağın herhangi bir yerinde oluşabilir. Ayırıcı tanısında fibroma, keloid, Koenen tümörü, dermatofibrosarkoma, fibrosarkoma, deri boynuzu, piyojenik granüloma, verruka, ekzositozis düşünülmelidir.<sup>2</sup> Tedavisi cerrahi eksizyondur.

##### **• Müköz kist (Miksoid psödokist)**

Distal interfalangeal falanks ekleminden köken alan fitiklaşma şeklindeki kistlerdir. Genellikle osteoartrozlularda, eklem yapısının bozulmasından kaynaklanır. Proksimal kıvrımda yerleşir, tırnakta depresyon yapar. Kist içeriğinin boşaltılması, intralezyonel triamsinolon injeksiyonu gibi yöntemler denenebilirse de asıl tedavisi cerrahidir.

##### **• Piyojenik granüloma**

##### **• Verrüköz epidermal nevus**

##### **• İnfantil digital fibromatosis**

##### **• Bowen hastalığı**

##### **• Epidermoid karsinoma.**

**B. Matriksten Köken Alan Tümörler:****• Onikomatrikoma:**

Oldukça nadir görülen tırnak matriksine özgü bir tümördür. Yaklaşık yirmi vaka tanımlanmıştır. Daha sık görüldüğü ancak çoğunlukla subjektif yakınmaya neden olmadığı veya bilinmediği için klinik olarak atlandığı düşünülmektedir. Daha çok el tırnaklarında görülür. Dört tanısal kriteri vardır:

- Tırnak altında sarı, longitudinal band şeklindedir,
- Splinter hemoraji eşlik edebilir,
- Sarı rengin belirgin olduğu yerde transvers eğimde artış vardır,
- Tırnak plağı çekildiğinde, matriksten tırnak yatağına doğru "villöz" eldiven parmağı gibi çıkıntılar görülür.<sup>2,3</sup>

Tedavisi cerrahi eksizyondur.

**C. Tırnak Yatağından Köken Alan Tümörler:****• Onikopapilloma:**

Tırnağın ürettiği papillomdur. Longitudinal eritronişi ile birlikte olabilir.<sup>4</sup> Histopatolojisinde tırnak yatağında akantoz ve papillomatoz görülür. Subjektif yakınmaya neden olmazsa tedavi gerektirmez.

- Distal digital keratoakantoma
- Glomus tümörü
- Bowen hastalığı
- Epidermoid karsinoma

**D. Kemik-Kıkırdak Dokudan Köken Alan Tümörler:****• Dupuytren'in subungual ekzositozu:**

Gerçek bir tümör olmaktan çok normal kemiğin dışarı büyümesi veya kalsifiye kıkırdak şeklinde değerlendirilmektedir. En sık ayak başparmak distal falankstan köken alır. Etyolojisinde dar ayakkabı giyilmesi gibi travmaların rol oynadığı düşünülmektedir. Tanı triadı: Ağrı, tırnak deformitesi ve radyografik olarak kuş gagası görünümünde opak çıkıntıdır. Tedavisi cerrahidir.<sup>1,2</sup>

- Osteokondroma
- Multipl ekzositozis sendromu
- Maffucci sendromu

## II. Distal Falanks Hacmi'nde Değişiklik Yapan Tümörler

### • Verruka periungualis:

Çeşitli HPV türlerinin neden olduğu benign, az bulaşıcı, keratotik tümördür. Bulaş, genellikle tırnak yeme, koparma gibi travmatik epitelyum zedelenmesi ile olur. Yerleşim yeri proksimal tırnak kıvrımı ise en sık tırnak konturunda bozulma, hiponişyum ise onikolizis, tüm tırnak ise global tırnak distrofisi meydana gelir. Ayırıcı tanısında tüberkülozis kutis verrukosa, onikolemmal boynuz, verrüköz epidermal nevus, İLVEN, ve özellikle 40 yaş üzeri hastalarda Bowen hastalığı akla getirilmelidir. Tedavisinde monoklorasetik asit, salisilik asit gibi asitler, kantaridin, 5 fluorourasil, intralezyonel bleomisin, kriyoterapi, küretaj + elektrofulgurasyon, pulse boya lazerleri ve cerrahi eksizyon düşünülebilir. Başarı oranı düşüktür.<sup>1,2</sup>

### • Fibroma (Edinsel unguall fibrokeratoma):

Edinsel, benign, ucu keratotik bir papül şeklindedir. Subungual olanı nadir görülür. Etyolojisinde travma gösterilmektedir. Ayırıcı tanıda keloid, Koenen tümörü, dermatofibrosarkom, deri boynuzu, piyojenik granüloma, verruka, ekzositoz düşünülmelidir. Tedavisi cerrahidir.

### • Distal digital keratoakantoma

### • Epidermoid karsinoma

## III. Onikolizis Yapan Tümör

### • Piyojenik granülom:

Benign, eruptif hemanjiomdur. Hızlı büyür, bezelye-kiraz büyüklüğüne ulaşabilir. Nedeni minör travmadır. Sistemik retinoid tedavisi gören hastaların el ve ayak parmak tırnak kenarlarında görülebilir. En çok proksimal tırnak kıvrımına yerleşir. Tırnak yatağına yerleşirse onikolizis yapar. Ayırıcı tanıda kavernöz angioma, hemangiosarkoma, amelanotik melanoma vardır. Tedavisinde melanom olasılığını da düşünerek eksizyon ve sonrasında elektroko-terizasyon uygulaması yapılabilir.

### • Bowen hastalığı:

İn situ epidermoid karsinomadır. Tırnak yatağı veya tırnak çevresine yerleşebilir. HPV 16, 34 ve 35 ile ilişki tanımlanmıştır.<sup>5</sup> Tırnak yatağında onikolizis yapar. Tırnak çevresine yerleşirse tırnakta kontur değişiklikleri

oluşabilir. Tedavisi cerrahidir.

- **Epidermoid karsinoma:**

İnvaziv epidermoid karsinomdur. Öncesinde çoğunlukla Bowen hastalığı olduğu düşünülmektedir. İleri yaşlarda görülür. Etyolojisinde X ışınları, HPV infeksiyonları ve travma vardır. Nadir metastaz yapan düşük biyolojik aktiviteli tümördür. El başparmak ve diğer tırnaklarında, ayak başparmak tırnağında daha sıktır. Paronişi şeklinde sekonder infeksiyon eşlik edebilir. Tırnak ünitesinde tırnak batması, tırnak plağında değişiklik, diskromi ve onkolizis yapılabilir. Tedavi olarak kemik invazyonu yapmış epidermoid karsinomlarda amputasyon, diğer durumlarda Mohs cerrahisi değerlendirilmelidir.<sup>2</sup>

- **Verruka periungualis**

- **Subungual egzozitoz**

#### IV. Tırnak Plağı ve/veya Periungual Dokuda Renk Değişikliği

- **Longitudinal melanonişi (Laugier-Hunziker Sendromu):**

Dudaklar ve ağız mukozasında melanozis, el ve ayak tırnaklarının çoğunluğunda longitudinal melanonişi bulunur.

- **Lentigo simpleks**

- **Subungual Malign Melanoma:**

Daha yaşlı hasta grubunda nadir görülür. Hutchinson belirtisi (pigmentasyonun proksimal ve/veya lateral tırnak kıvrımlarına da yayılması) tanı açısından önemlidir.

#### V. Ağrı

- **Glomus tümörü:**

Tırnak yatağının hamartomudur. Normal glomus, ısı düzenlenmesinde rol oynayan, kulak memeleri, burun ucu, el ve ayaklar gibi akrall bölgelerde yerleşen bir cisimcikdir. Glomus tümörü ise, mavimsi-kırmızı renkte, genellikle bir kaç mm boyutundadır. Travma ve soğuk ile ağrı tetiklenir, bazen spontan ağrı da olabilir. Tırnak plağında depresyon yapılabilir. Tırnak yatağında Glomus tümörünün nerede yerleştiği bazen tespit edilemeyebilir. Böyle durumlarda tanı koymak için yüksek çözünürlüklü manyetik rezonans görüntüleme gerekir. Tedavisi cerrahi eksizyondur.<sup>1,2</sup>

- **Koenen tümörü.**



**Kaynaklar**

1. Serdaroğlu S, Tüzün Y, Kotoğyan A. Tırnak tümörleri. Tırnak Hastalıkları'nda. Ed. Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, Onsun N. İstanbul, Teknografik Matbaacılık, 1993; 172-189.
2. Baran R, Haneke E, Drape JL ve ark. Tumours of the nail apparatus and adjacent tissues. Diseases of the Nails and their Management'da. Ed. Baran R, Dawber RPR, deBerker DAR ve ark. 3. Baskı. Milan, Blackwell Science Comp, 2001; 515-630.
3. Goutos I, Furniss D, Smith GD. Onychomatricoma: an unusual case of ungual pathology. Case report and review of the literature. J Plast, Reconstr Aesthet Surg 2010; 63: e54-e57.
4. Baran R, Perrin C. Longitudinal erythronychia with distal subungual keratosis. Onychopapilloma of the nail bed and Bowen's disease. Br J Dermatol 2000; 143: 132-135.
5. Riddel C, Rashid R, Thomas V. Ungual and periungual human papillomavirus-associated squamous cell carcinoma: a review. J Am Acad Dermatol 2011; 64: 1147-1153.

## 16. Sistemik Hastalıklarda Tırnaktaki İpuçları

Ayten FERAHBAŞ

**E**l ve ayak tırnaklarının dikkatli muayenesi alta yatan sistemik hastalıklar için önemli ipuçları verebilir. M.Ö 5. yüzyılda Hipokrat tarafından tanımlanmış olan çomak parmak sistemik hastalıkların tırnak bulgularına örnektir. O zamandan bu yana sistemik hastalıklara eşlik eden çok sayıda tırnak bulgusu tanımlanmıştır.<sup>1-3</sup>

### Şekil ve Büyüme Bozuklukları

#### Sarı Tırnak Sendromu

Tırnakların laterallerinde abartılı konveksite olup, lunula kaybolmuştur ve tırnak sarı renk almıştır. 1964 yılında tırnakların daha yavaş büyüdüğü ve kalınlaşmış olarak görüldüğü bu durum “Sarı Tırnak Sendromu” olarak tanımlanmıştır.<sup>1,2</sup>

Sıklıkla erişkinlerde görülür, 8 yaş kadar erken başlayan olgular da bildirilmiştir.<sup>3</sup> Bir veya birden fazla alanda genellikle lenfödem ve solunum veya nazal sinüs hastalığı eşlik eder. Tırnak büyümesi giderek yavaşlar, yirmi tırnağın hepsi tutulabilir ancak sıklıkla birkaç tanesi etkilenmemiştir.<sup>2,4</sup>

Sarı tırnak sendromu; yüz ve ekstremitelerin lenfatik drenajının bozuk olduğu hastalarda oluşması nedeniyle etyolojik mekanizmada lenf drenajının rolü olabileceği üzerinde durulmuş ancak bu teori kanıtlanmamıştır. Buna rağmen bazı yazarlar da hipoalbuminemi, plevral efüzyon ve lenfödem arasındaki bağlantı nedeniyle mikrovasküler permabilite artışına bağlı protein kaçağının ‘Sarı Tırnak Sendromu’ ile bağlantılı olabileceğini savunmaktadırlar.<sup>1-3,5</sup>

Bu sendromun eşlik ettiği sistemik hastalıklar; kronik bronşit ve bronşiektazi, sinüzit, plevral efüzyon, iç organ maligniteleri, immün yetmezlik sendromları (AIDS), bağ dokusu hastalıkları, diabetes mellitus, tiroid fonksiyon bozuklukları, hemokromatozis, uyku-apne sendromu, Guillain-Barre sendromu, pyelonefrit, tüberküloz, nefrotik sendrom, eksudatif enteropati, hipoalbuminemi, non-Hodgkin lenfoma ve romatoid artrit (RA)’te görülebilir. RA’de görüldüğü zaman hastaların, tiyol grubu ilaçlarla tedavi edildikleri (örn: Bucillamine, altın sodyum tiyomalat) görülmüştür.<sup>6-10</sup>

Tırnak değişikliği genellikle kalıcı olmasına rağmen birlikte olduğu

hastalık tedavi edildiğinde kendiliğinden tamamen normale dönebilir.<sup>11-13</sup> Tedavide oral ve yerel vitamin E, oral çinko ve diğer alanlardaki kronik infeksiyonların tedavisi yararlı olabilir. Oral azol grubu antifungaller ile oral alfa tokoferol (vitamin E) kullanılmasının da etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>14-17</sup>

### **Çomak Parmak (Clubbing)**

Tırnakların çomaklaşması proksimal tırnak plağının, yumuşak doku parçasının kalınlaşması sonucunda proksimal plakta spongiyozis ve dijital alanda kalınlaşma olur. Megakaryositlerin ve trombositlerin pulmoner yataktan filtrasyonu ile kaçarak sistemik dolaşıma katılmaları sonucunda bu bozukluk oluşabilmektedir. Kaçan trombositler tırnak plağında trombosit derive büyüme faktörü salgılayarak periosteal değişikliklere neden olmaktadır. Parmak proksimali ile tırnak plağı arasındaki açı düzleşmiştir, bu “schamroth işareti” nin oluşmasını sağlar. Bu işaret sağ ve sol elin distal falankları karşı karşıya getirildiği zaman oluşan normal elmas şeklindeki boşluğun daralmasıdır.<sup>1-3</sup>

Çomaklaşma özellikle akciğer ve plevranın neoplastik hastalıklarında görülür. Aynı zamanda bronşiyektazi, akciğer apseleri, amfizem, kistik fibrozis gibi diğer pulmoner hastalıklara eşlik edebilir. Arteriovenöz malformasyonlar ya da fistüller, çölyak hastalığı, hemiplejik ekstremiteler, siroz, inflamatuvar barsak hastalıkları, gibi pek çok hastalık ve bazı ilaçlar çomaklaşma ile bağlantılıdır.<sup>18,19</sup>

### **Kaşık Tırnak (Koilonişi)**

Tırnağın transvers ve longitudinal konkavlaşması sonucunda “kaşık tırnak” oluşur. El ve ayak parmakları etkilenebilir, en çok başparmaklarda belirgindir. Tırnaklar kalınlaşmış, incelmış, yumuşamış olabilir veya herhangi bir değişiklik görülmebilir. Bebeklerde bazen normal kabul edilebilir ve hayatın ilk yıllarında kendiliğinden düzelir. Trikotiyodistrofli bebeklerde sistinden zengin keratin eksikliğinin eşlik etmesi ile kalıcı olabilir.

Psöriasis ve dermatofit infeksiyonu gibi dermatozlarda tırnak yatağı hiperkeratozu tırnağı distale iterek kaşık görünümüne neden olabilir. En sık sistemik birliktelik demir eksikliği ve hemokromatozistir. Kaşıklanma ile bir hastalık arasında bağlantı kurulamadı ise hemokromatozisi ve demir eksikliğini dışlamak için hemogram ve ferritin düzeyi istenmelidir. Bazı ailelerde otozomal dominant kalıtmı ailesel koilonişi bulunabilir.

Koilonişi aynı zamanda travma sonrası, mesleki petrol bazlı çözücü maruziyeti (özellikle kuaförlerde) ve tırnak patella sendromunda görülebilir. Bu sendrom otozomal dominant kalıtmı, hipoplastik ve kolay ayrılan patella, böbrek ve iskelet anomalileri ve glokom ile karakterizedir.<sup>1-3</sup>

### **Yüksük Tırnak (Pitting)**

Tırnak plağında noktasal depresyon olarak görülür. Bu noktalar düzenli veya düzensiz dağılım gösteren yüzeysel veya derin yerleşimli olabilir.

Psöriasis özü olanlar alopesi areatada görülene göre daha az düzenlidir. Genelde %10-50 oranında psöriasisle birlikte görülür.

Lokale olarak tırnak plağında tam kat bir kayıp izole büyük bir çukura neden olur ve Reiter hastalığında görülür. Diğer bağ dokusu hastalıkları, sarkoidoz, pemfigus, inkontinensia pigmenti gibi çok sayıda hastalıkta da görülebilir. Büyümeyi durduran herhangi bir lokalize dermatit (atopik, kimyasal dermatit) proksimal tırnak matriksinin yüzeysel tırnak plağında defektif bir tabaka oluşturur. Histolojik olarak izole tırnak malformasyonunu yansıtan parakeratoz odağı görülür.<sup>1-3</sup>

### **Onikolizis**

Tırnak plağının tırnak yatağından distal veya lateral olarak ayrılması ile etkilenen alanın beyaz renk değişikliği ile kendini gösterir.<sup>1-3</sup>

Onikolizis primer (idiyopatik) veya sekonder olabilir.<sup>20,21</sup>

#### *Primer (idiyopatik)*

Belirgin bir neden olmaksızın ağrısız olarak tırnağın yatağından ayrılmasıdır. Sık manikür, uzun süre ıslak kalması ve çözücüler, minör travmalar ve tırnağın aşırı uzaması neden olabilir. Etkilenen tırnaklar hızla büyür.

#### *Sekonder*

En sık nedenleri arasında psoriasis, fungal infeksiyonlar, dermatitler ve travma bulunur. Psöriatik onikolizis tipik olarak distaldir, izole onikolizis adaları “yağ damlası” veya “salmon yamaları” olarak adlandırılır. Diğer nedenler arasında periferik dolaşım yetmezliği, hipotiroidizm, hipertiroidizm, hiperhidrozis, sarı tırnak sendromu ve kabuk tırnak sendromu, minör travmalar, sık sabun ve suya maruz kalmak, parmaklara 5-fluorourasil uygulanması, herediter parsiyel onikolizis, fotoonikolizis, retinoidler ve kanser kemoterapisi sayılabilir.<sup>1-3,22-26</sup>

### *Tedavi*

Mümkün olduğu kadar ayrılan tırnak kesilmeli ve hem fungus hem de bakterilere etkili geniş spektrumlu antimikrobiyal içeren yerel steroidli ürünler sürülmelidir. Bu tedavinin amacı ayrılmış tırnak altına yerleşecek infeksiyonu ve yapışmaya engel olmaması için tırnak yatağının kalınlaşmasını önlemektir. İnfeksiyonu önlemek için haftada birkaç gece sirke veya sodyum hipoklorit solüsyonu ile parmak banyosu yapmak başka bir seçenektir.<sup>1-3,22</sup>

### **Onikomadezis**

Tırnak plağının tırnak yatağından proksimal ayrılmasıdır. Tipik olarak tırnağın düşmesine neden olur. Travma en sık rastlanan nedendir. Daha az sıklıkla beslenme bozukluğu, ateşli hastalıklar ve ilaç reaksiyonları neden olabilir. Ayrıca pemfigus vulgaris, Kawasaki hastalığı, el-ayak-ağız hastalığında da onikomadezis gelişebilir.<sup>3,27-30</sup>

### **Transvers Lineer Lezyonlar**

Tırnak plağında lineer depresyon ile karakterize olan bu lezyonlar 1846 yılında tanımlanmıştır. İzole olarak travma, inflamasyon veya nörolojik durumlarda görülebilir. Generalize olduğunda sistemik bir neden düşünülür: ilaç reaksiyonu, koroner trombozis, kızamık, kabakulak veya pnömoni, Raynaud hastalığında soğuk maruziyeti gibi. Oluğun genişlik ve derinliği neden olan faktörün şiddeti ve süresi ile ilişkilidir.<sup>1-3</sup> Endojen bir nedene bağlı gelişmişse “Beau çizgileri” adını alır. Beau çizgisi tek bir tırnak plağında ya da tırnak gelişimini etkileyecek kadar ciddi hastalıklarda kişinin tüm tırnaklarında görülebilir. Tırnak 6-10 günde 1 mm büyür. Böylece tırnak yatağı ile çizgi arası ölçülürse hastalık zamanı bulunabilir.<sup>31,32</sup>

### **Longitudinal Çizilenmeler**

Boyuna çizilenmeler normal yaşlanmanın parçası olarak oluşabilir. Tırnak uzun eksenini boyunca tüm veya bir kısmını etkileyebilir. Oluklar tam veya kısmen kalınlaşabilir.<sup>1-3</sup> Heller’in medyan kanaliform distrofisi en ayırt edici formudur. Tırnak genellikle ortadan geriye doğru açılı köknar ağacı görünümünde bölünmüştür. En sık başparmaklar etkilenir. Travma, ailesel olgular ve retinoide bağlı gelişim bildirilmiştir.<sup>33-35</sup>

Fizyolojik oluklar ve sırtlar liken planus, romatoid artrit, periferik vasküler hastalıklar, yaşlılık ve Darier hastalığında görülebilir. Matrikse baskı yapan tümörler neden olabilir. Tedavi gerekmez, nemlendirici kremler uygulanabilir.

Eğer tırnaklar ince ve mat olursa “trakionişi” olarak adlandırılır (zimparalanmış görünüm). Tüm tırnaklar tutulursa 20 tırnak distrofisi denilir. Bağlantılı hastalıklar; alopesi areata, psoriasis, atopik dermatit ve liken planusdur. Vitiligo hastalarda da trakionişi görülebilir.<sup>1-3</sup>

## Renk Değişiklikleri

### Mee Çizgileri

Klinik olarak arsenik zehirlenmesinde görülen Mee’s çizgileri daha çok birden fazla tırnaktaki görülebilen, tek olarak da olabilen transvers beyaz bant şeklindedir. Eğer arsenik zehirlenmesinden şüpheleniliyorsa saç ya da doku örnekleri ile doğrulanmalıdır. Diğer nedenler: Hodgkin hastalığı, konjestif kalp yetersizliği, lepra, malarya, kemoterapi, karbonmonoksit zehirlenmesidir.

Mee çizgisi bulunan hastalarda tırnak yatağı normaldir, fakat tırnağın kendisi mikroskopik olarak parçalanmıştır. Muhtemelen hastalık sırasında tırnağın normal büyümesi bozulmuştur. Çizgilerin genişliği değişkendir. Sorun tırnağın kendisindedir ve zamanla distale ilerler. Kutikula ile çizgi arası mesafenin ölçülmesi hastalığın zamanını belirler.<sup>1-3</sup>

### Muehrcke Çizgileri

Tırnaktaki çok sayıda lunulaya paralel transvers beyaz çizgilenmenin görüldüğü durum Muehrcke çizgileridir. Çizgiler vasküler tırnak yatağının anormallığıdır ve tırnağa basıldığı zaman tırnak altındaki damarların sıkışmasına bağlı kaybolur. Lezyon tırnak yatağında damarlarda olduğu için tırnak büyümesi ile ilerlemez.

Bu karakteristik durum “Mee çizgisi” ile Muehrcke çizgilerinin ayrımını sağlarlar. Muehrcke çizgileri hipalbuminemi durumlarında (albumin değeri 2 gr/dl altında) oluşur. Albumin düzeyi normale gelince düzelir. Nefrotik sendrom, glomerülonefrit, karaciğer hastalığı, malnutrisyon ve kemoterapi alan hastalar, Peutz-Jeghers sendromu, kalp transplantasyonu geçirenlerde görülür.<sup>36-38</sup>

### **Lökonişi**

Çocuklar ve aktif yetişkinlerde bir ya da daha fazla beyaz çizgi ya da noktanın bir yada daha fazla tırnakta görülmesiyle oluşan duruma lökonişi denir. Çizgiler ve noktalar uniform değildir ve değişik tırnaklarda görülürler. Bunların proksimal tırnak yatağına minör travma sonucunda olduğu düşünülmektedir. Lökonişinin aksine, Mee ve Muehrcke çizgileri her zaman lunula köşesine paraleldir.<sup>1-3,39-41</sup>

### **Longitudinal Lineer Pigmente Lezyonlar (Boyuna Çizgiler)**

Yirmi yaşından büyük siyah ırka mensup kişilerde %77 oranında görülmektedir. Longitudinal pigmente bantlar genelde normal olarak kabul edilir. Fakat subungual melanom ayırımında bu lezyonlar önemlidir. Bu tür lezyonlar aksi biyopsi ile ispat edilene kadar melanom kabul edilmelidir.<sup>42,43</sup>

## **Tırnak Yatağı ve Vasküler Değişiklikler**

### **Splinter Hemorajiler**

Tırnak plağında görülen boyuna ince, kırmızı, kahverengi çizgilerdir. Epidermal retelerdeki kapiller sızıntıya bağlı görülürler. Splinter hemorajiler lokal travma, psöriasis, lokalize fungal infeksiyon gibi benign problemlerde de olabileceği gibi endokarditli hastaların klasik bulgusudur.

Proksimalde görülmesi endokardit açısından distalde görülmesine göre çok daha spesifiktir ve akut infeksiyona göre subakut infeksiyonda daha çok görülür. Fakat splinter hemorajiler endokarditi olmayan %20 kadar hastada görülür. Birçok başka hastalık benzer görünüme neden olabilir. Çok sayıda ve çeşitli hastalıklarda görülmesi nedeniyle bulgu olarak kullanımı tartışılmalıdır. Mitral stenoz, vaskülit, antifosfolipid sendrom, siroz, trişinozis, skorbit, kronik glomerülonefrit ve Darier hastalığı'nda da görülebilir. Tek taraflı splinter hemoraji arteryel kateterizasyon sonrası tutulan tarafta görülür. Dermoskopik muayene ile daha belirgin ve ayrıntılı olarak değerlendirilir.<sup>1-3,39-41</sup>

### **Lunulannın Renk Değişiklikleri**

#### ***Kırmızı lunula***

Lunula kırmızıdır. Alopesi areata, kollajen vasküler hastalıklar, romatoid artrit için oral prednizone kullanımı, kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, siroz, kronik ürtiker, psöriasis, ve karbon monoksit zehirlenmelerinde görülür.<sup>1-3,44</sup>

### ***Lunula yokluğu***

Lunula yokluğu hemodiyaliz hastalarında en sık görülen tırnak bozukluğudur, böbrek nakli olan hastalarda da görülmektedir.<sup>1-3</sup>

### ***Azure lunula***

Wilson hastalığında “azure lunula” (mavi gökyüzü lunula) denen mavi renk değişikliği olur. Aynı zamanda gümüş zehirlenmesi, 5-fluorourasil ve azidotimidin gibi ilaçlara bağlı da görülebilir.

Ayrıca çok fazla florid alımında tırnaklar kahverengi ya da siyah renk alır, tetrasiklin tedavisinde sarı renk değişikliği olur.<sup>1-3,45,46</sup>

### **Terry Tırnağı**

Terry tırnağında, lunula oblitere olur ve tırnak plağının büyük kısmının rengi buzlu cam benzeri beyaz renk alır. Bu durum genelde tüm tırnaklarda görülürken, sadece bir parmakta da görülebilir. Bu bozukluk ciddi karaciğer hastalarında çoğunlukla sirozda %80 oranında görülmektedir. Başka bir çalışmada çeşitli hastalıklar nedeniyle hastaneye yatan hastalıkların % 25’ inde görüldüğü gösterilmiştir. Bunlar siroz dışında kronik bağ dokusu hastalığı, tip 2 diabet, hemodiyaliz, renal transplantasyon ve HIV pozitifliği gibi sistemik hastalıklardır. Bu bozukluğun tırnak yatağında bağ dokusunun artmasına ve vaskülaritenin azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.<sup>1-3,47-49</sup>

### **Yarım-Yarım Tırnak (Lindsay tırnağı)**

Tırnak yatağı ödemi ve kapiller ağ yapısına bağlı olarak tırnak yatağının proksimal bölümü beyaz, distal bölümü ise pembe veya kırmızımsı kahverengidir. Tırnak plağı etkilenmemiştir.

Bu tırnak bozukluğu azoteminin eşlik ettiği böbrek hastalarında görülür, ayrıca hemodiyaliz ve böbrek nakli geçiren ve HIV’li hastalarda görülebilir.<sup>1-3,47-49</sup>

Hastalar tırnak görünüm bozuklukları için nadiren hekime başvururlar. Bu nedenle hekimlerin tırnak bulgularını bilmesinin yanı sıra fizik muayene sırasında dikkatli tırnak muayenesi yapmaları gerekir. Tırnak bulgularının sistemik hastalıkların tanısında, ayırıcı tanı ihtimallerinin azaltılmasında önemli yeri vardır.



## Kaynaklar

1. de Berker DAR, Baran R. Nail signs and systemic disease. Rook's Textbook of Dermatology' de. Ed. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Singapore, Wiley-Blackwell, 2010; 65.3.
2. Fawcett RS, Thomas M, Linford S, Stulberg DL. Nail Abnormalities: Clues to Systemic Disease. *Am Fam Physician* 2004; 69: 1417-1424.
3. Gregoriou S, Argyriou G, Larios G, Rigopoulos D. Nail disorders and systemic disease: what the nails tell us. *J Fam Pract* 2008; 57: 509-514.
4. Magid M, Esterly NB, Prendiville J, Fujisaki C. The yellow nail syndrome in an 8 year old girl. *Pediatr Dermatol* 1987; 4 : 90-93
5. Alessandro A, Muzi G, Monaco A, Filiberto S, Barboni A, Abbritti G. Yellow nail syndrome: does protein leakage play a role? *Eur Respir J* 2001; 87: 5435-5441.
6. Ilchyshin A, Vickers CFH. Yellow nail syndrome associated with penicillamine therapy. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1983; 63: 554-555.
7. Burrows NP, Russell Jones R. Yellow nail syndrome in association with carcinoma of the gall bladder. *Clin Exp Dermatol* 1991; 16: 471-473.
8. Stosiek N, Peters KP, Hiller D ve ark. Yellow nail syndrome in a patient with mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 792-794.
9. Cockram CS, Richards P. Yellow nails and nephrotic syndrome. *Br J Dermatol* 1979; 101: 707-709.
10. Scher RK. Acquired immunodeficiency syndrome and yellow nails. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 758-759.
11. Williams HC, Buffham R, du Vivier A. Successful use of topical vitamin E solution in the treatment of nail changes in yellow nail syndrome. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1023-1028.
12. Arroyo JF, Cohen ML. Yellow nail syndrome cured by zinc supplementation. *Clin Exp Dermatol* 1993; 18: 62-64.
13. Pang SM. Yellow nail syndrome resolution following treatment of pulmonary tuberculosis. *Int J Dermatol* 1993; 32: 605-606.
14. Tosti A, Piraccini BM, Iorizzo M. Systemic itraconazole in the yellow nail syndrome. *Br J Dermatol* 2002; 146: 1064-1067.
15. Baran R. The new oral antifungal drugs in the treatment of the yellow nail syndrome. *Br J Dermatol* 2002; 147: 189-191.
16. Baran R, Thomas L. Combination of fluconazole and alpha-tocopherol in the treatment of yellow nail syndrome. *J Drugs Dermatol* 2009; 8: 276.
17. Maldonado F, Ryu JH. Yellow nail syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15: 371-375.
18. Myers KA, Farquhar DR. The rational clinical examination. Does this patient have clubbing? *JAMA* 2001; 286: 341-347.

19. Abdelmalek NF, Gerber TL, Menter A. Cardiocutaneous syndromes and associations. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 161-183.
20. Daniel CR 3rd, Iorizzo M, Piraccini BM, Tosti A. Grading simple chronic paronychia and onycholysis. *Int J Dermatol* 2006; 45: 1447-1448.
21. Baran R, Juhlin L. Drug-induced photo-onycholysis. Three subtypes identified in a study of 15 cases. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 1012-1016.
22. Baran R, Dawber RPR, Richert B. Physical signs. *Diseases of the Nails and Their Management*'de. Ed. Baran R, Dawber RPR. Oxford, Blackwell Science, 2001: 76-77.
23. Shelley WB. Onycholysis due to 5-fluorouracil. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1972; 52: 320-322.
24. Franks SB, Coton HJ, Mirkin W. Photo-onycholysis due to tetracycline. *Arch Dermatol* 1971; 103: 520.
25. Baran R, Juhlin L. Photoonycholysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002; 18: 202-207.
26. Onder M, Oztas MO, Oztas P. Isotretinoin-induced nail fragility and onycholysis. *J Dermatol Treat* 2001; 12: 115-116.
27. Wester JP, van Eps RS, Stouthamer A, Girbes AR. Critical illness onychomadesis. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1698-1700.
28. Engineer L, Norton LA, Ahmed AR. Nail involvement in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 529-535.
29. Ciastko AR. Onychomadesis and Kawasaki disease. *CMAJ*. 2002; 166: 1069.
30. Clementz GC, Mancini AJ. Nail matrix arrest following hand-foot-mouth disease: a report of five children. *Pediatr Dermatol* 2000; 17: 7-11.
31. de Berker DAR. What is a Beau's line? *Int J Dermatol* 1994; 33: 545-546.
32. Lee YJ, Yun SK. Unilateral Beau's lines associated with a fingertip crushing injury. *J Dermatol* 2005; 32: 914-916.
33. Zelger J, Wohlfarth P, Putz R. Dystrophia unguium mediana canaliformis Heller. *Hautarzt* 1974; 25: 629.
34. Bottomley W, Cunliffe W. Median canaliform dystrophy associated with isotretinoin therapy. *Br J Dermatol* 1992; 127: 447.
35. Sweeney SA, Cohen PR, Schulze KE, Nelson BR. Familial median canaliform nail dystrophy. *Cutis* 2005; 75: 161-165.
36. Muehrcke RC. The fingernails in chronic hypoalbuminemia. *BMJ* 1956; 1: 1327.
37. Skoog S, Boardman L. Muehrcke's nails in Peutz-Jeghers syndrome with hepatic adenoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: XXIV.
38. Nabai H. Nail changes before and after heart transplantation: personal observation by a physician. *Cutis* 1998; 61: 31-3

39. Cribier B, Mena ML, Rey D ve ark. Nail changes in patients infected with human immunodeficiency virus. A prospective controlled study. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1216–1220.
40. Dupont AS, Magy N, Humbert P, Dupond JL. Nail manifestations of systemic diseases. *Rev Prat* 2000; 50: 2236–2240.
41. Piraccini BM, Iorizzo M, Starace M, Tosti A. Drug-induced nail diseases. *Dermatol Clin* 2006; 24: 387–391.
42. Levit EK, Kagen MH, Scher RK, Grossman M, Altman E. The ABC rule for clinical detection of subungual melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 269-274.
43. Daniel CR 3d, Zaias N. Pigmentary abnormalities of the nails with emphasis on systemic diseases. *Dermatol Clin* 1988; 6: 305-313.
44. Cohen PR. Red lunulae: case report and literature review. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 292.
45. Lawry M, Daniel CR. Nails in systemic disease. *Diagnosis, Therapy, Surgery'de*. Ed. Scher RK, Daniel CR III. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005: 147-176.
46. Tanner LS, Gross DJ. Generalized argyria. *Cutis* 1990; 45: 237.
47. Holzberg M, Walker HK. Terry's nails: revised definition and new correlations. *Lancet* 1984; 2: 896.
48. Saray Y, Seckin D, Gulec AT, Akgun S, Haberal M. Nail disorders in hemodialysis patients and renal transplant recipients: a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 197–202.
49. Dyachenko P, Monselise A, Shustak A ve ark. Nail disorders in patients with chronic renal failure and undergoing haemodialysis treatment: a case control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 340–344.

## 17. Onikomikoz Tedavisine Meta-Analitik Yaklaşım

Yalçın TÜZÜN, Burhan ENGİN, Zekayi KUTLUBAY,  
Gürkan YARDIMCI, Mustafa ŞENOCAK

**T**erbinafin, membran sterol sentezinde rol oynayan skualen epoksidaz enziminin selektif inhibitörü olan alilamin grubu bir antifungaldir. Bu enzimin inhibisyonu mantar hücresinde skualen birikimine neden olur ve böylece dermatofitlere karşı fungisidal etki meydana gelir<sup>1</sup>

### Yöntem ve Gereç

Klinik gözlem ve mikolojik inceleme sonunda onikomikoz tanısı konulmuş ve terbinafin ile tedavi edilmiş hastaların klinik takipleri sırasında tedaviye alınan yanıtlar mikolojik kür sonuçlarına göre incelendi. Tedavi edilen hastalarda tedavi süresi 12 hafta idi. Mikolojik kür oranları 48-52. hafta sonunda ve 72. hafta sonunda olmak üzere iki ayrı grup olarak değerlendirildi. Birinci grupta terbinafin ile tedavi edilen onikomikoz tanılı hastaların olduğu 9 farklı çalışmada süresi ve ilaç dozu aynı olan uygulama periyodları değerlendirilmeye alındı. Toplam 1354 hastanın değerlendirildiği çalışmalarda terbinafin dozu 250mg/gün idi. Hastaların tedavi süresi 12 hafta idi. Hastaların mikolojik kür sonuçlarının değerlendirildiği süre 48-52 hafta olarak seçildi.

Dokuz çalışmanın 4'ünde onikomikoz tanılı hastalarda terbinafin ve itrakonazol tedavileri süre ve doz olarak eşit olarak kullanılmıştı. İki ilacı etkinlik açısından birbiri ile karşılaştırdık.

İkinci grupta terbinafin ile tedavi edilen onikomikoz tanılı hastaların olduğu 6 farklı çalışmada süresi ve ilaç dozu aynı olan uygulama periyodları değerlendirilmeye alındı. Toplam 408 hastanın değerlendirildiği çalışmalarda terbinafin dozu 250mg/gün idi. Hastaların tedavi süresi 12 hafta idi. Hastaların mikolojik kür sonuçlarının değerlendirildiği süre 72 hafta olarak seçildi.

Altı çalışmanın 2'sinde onikomikoz tanılı hastalarda terbinafin ve itrakonazol tedavileri süre ve doz olarak eşit olarak kullanılmıştı. Bu çalışmalar değerlendirilmeye uygun bulundu.

## Bulgular

Bu çalışmada esas olarak onikomikoz tanısı klinik ve mikolojik incelemeler sonunda konulmuş hastalarda terbinafin tedavisinin etkinliği araştırıldı. Birinci grupta terbinafin 250mg/gün ile tedavi edilen toplam 1354 hastanın %67,1'nin 48-52 hafta sonra mikolojik olarak iyileşmiş olduğu saptandı (Tablo 1).

**Tablo 1.**

Onikomikoz tanısıyla terbinafin 250mg/gün ile tedavi edilen hastaların 48-52. haftadaki mikolojik kür oranları

Çalışma	Kür	Toplam hasta sayısı	P	SD	Üst %95 Güven Sınırı	Alt %95 Güven Sınırı
De Backer ve ark <sup>2</sup>	136	186	0,731183	0,063715	0.794898	0.667468
Tausch ve ark <sup>1</sup>	39	47	0,829787	0,107445	0.937232	0.722342
Bräutigam ve ark <sup>3</sup>	70	86	0,813953	0,082246	0.8962	0.731707
Sigurgeirsson ve ark <sup>4</sup>	226	390	0,579487	0,048993	0.62848	0.530494
Sommer ve ark <sup>5</sup>	15	24	0,625	0,19369	0.81869	0.43131
Tavakkol ve ark <sup>6</sup>	318	489	0,650307	0,042267	0.692574	0.608039
Bräutigam M <sup>7</sup>	72	86	0,837209	0,078026	0.915235	0.759183
Billstein ve ark <sup>8</sup>	11	15	0,733333	0,223792	0.957126	0.509541
Gupta ve ark <sup>9</sup>	22	31	0,709677	0,159789	0.869466	0.549889
<b>Ağırlıklandırılmış oranların ortalaması</b>	<b>909</b>	<b>1354</b>	<b>0.671344</b>	<b>0.02502</b>	<b>0.696364</b>	<b>0.646324</b>

Ayrıca incelenen çalışmaların 4'ünde terbinafin ve itraconazol tedavilerinin etkinliğinin karşılaştırıldığını gördük (Tablo 2). Toplam 389 hastaya terbinafin 250mg/gün ve toplam 386 hastaya itraconazol ayda 1 hafta olacak şekilde 2x200mg/gün şeklinde verilmiş. Tedavi süresi 12 hafta olarak bildirilmiş. Hastaların 48-52 hafta sonunda mikolojik kür oranları değerlendirilmiş. Terbinafin ile tedavi edilen hastaların mikolojik kür oranları sırasıyla %732, %813, %837 ve %709; itraconazol ile tedavi edilen hastaların mikolojik kür oranları sırasıyla %452, %633, %637 ve %739 olarak bildirilmiştir.

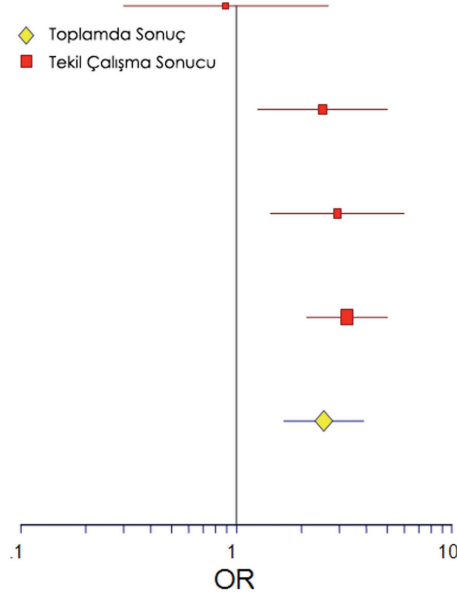
**Tablo 2.**

Terbinafin 250mg/gün ve itraconazol 200mg/gün kullanan hastaların 48-52 hafta sonunda mikolojik kür oranları

Çalışma	İyileşen hasta sayısı	P1	P2	OR	RR	Risk farkı
<b>De Backer ve ark<sup>2</sup></b>	136/186 85/188	0,7312	0,4521	3,2720	1,6136	0,2776
<b>Bräutigam ve ark<sup>3</sup></b>	70/86 53/84	0,8140	0,6310	2,5157	1,2875	0,1809
<b>Bräutigam M<sup>7</sup></b>	72/86 53/84	0,8372	0,6310	2,9439	1,3240	0,2039
<b>Gupta ve ark<sup>9</sup></b>	22/31 22/30	0,7097	0,7333	0,8947	0,9688	-0,0227
<b>Toplamda Sonuç</b>				<b>2,5498</b>	<b>1,3148</b>	<b>0,1913</b>

**Şekil 1.**

Terbinafin ile itraconazol tedavisinin 48-52 hafta sonunda mikolojik kür oranlarının grafiksel görünümü. Tekil ve toplam OR sonuçlar grafiği:



İkinci grupta toplam 408 hasta terbinafin 250mg/gün ile tedavi edilmiş ve 72 hafta sonunda %69,6 oranında mikolojik kür oranı sağlanmıştır. (Tablo 3). İncelenen çalışmaların ikisinde terbinafin ve itraconazol tedavilerinin etkinliği karşılaştırılmış (Tablo 4). Toplam 171 hastaya terbinafin 250mg/gün ve toplam 163 hastaya itraconazol 2x200mg/gün verilmiş.

**Tablo 3.**

Onikomikoz tanısıyla terbinafin 250mg/gün ile tedavi edilen hastaların 72. haftadaki mikolojik kür oranları

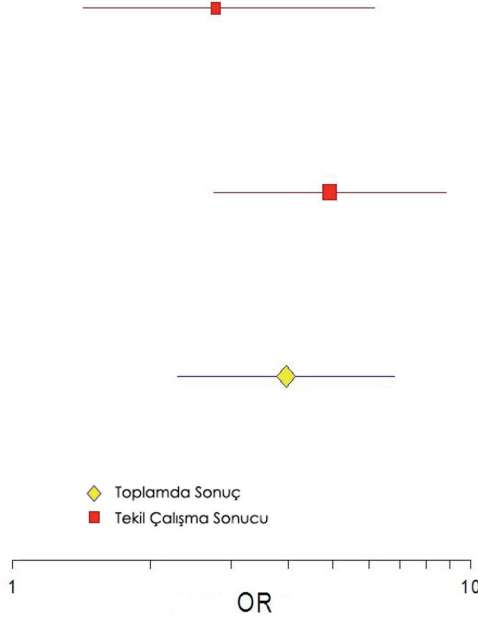
Çalışma	Kür	Toplam	İyileşme Oranı	SD	Üst %95 Güven Sınırı	Alt %95 Güven Sınırı
Evans ve ark <sup>10</sup>	81	107	0,757009	0,081266	0,838275	0,675743
Lebwohl ve ark <sup>11</sup>	23	31	0,741935	0,154036	0,895972	0,587899
Jansen ve ark <sup>12</sup>	28	64	0,4375	0,121539	0,559039	0,315961
Warsaw ve ark <sup>13</sup>	109	153	0,712418	0,71723	0,784141	0,640695
Billstein ve ark <sup>9</sup>	18	21	0,857143	0,149666	100	0,707477
Gupta ve ark <sup>7</sup>	25	32	0,78125	0,143235	0,924485	0,638015
<b>Ağırlıklandırılmış oranların ortalaması</b>	<b>284</b>	<b>408</b>	<b>0,696078</b>	<b>0,044631</b>	<b>0,740709</b>	<b>0,651448</b>

**Tablo 4.**

Terbinafin 250mg/gün ve itraconazol 200mg/gün kullanan hastaların 72. hafta sonunda mikolojik kür oranları

Çalışma	İyileşen hasta sayısı	P1	P2	OR	RR	Risk farkı
Evans ve ark <sup>10</sup>	81/107 41/107	0,7570	0,3832	4,9282	1,9639	0,3704
Jansen ve ark <sup>12</sup>	28/64 12/56	0,4375	0,2143	2,7797	1,9994	0,2192
<b>Toplamda Sonuç</b>				<b>3,9545</b>	<b>1,9701</b>	<b>0,3043</b>

Tedavi süresi terbinafin alan grupta 12 hafta olarak bildirilmiştir. İtrakonazol tedavisi verilen hastalar tedaviyi 1 hafta süreyle almış ve sonraki üç hafta süreyle ilaç kullanmamışlar. Bu siklus toplam 3 ay süreyle uygulanmıştır. Hastaların 72 hafta sonunda mikolojik kür oranları değerlendirilmiştir. Terbinafin ile tedavi edilen hastaların mikolojik kür oranları sırasıyla %75,710, %43,712; itrakonazol ile tedavi edilmiş hastaların mikolojik kür oranları sırasıyla %38,310, %21,412 olarak bildirilmiştir. Genel olarak terbinafin ile tedavi edilen hastalarda mikolojik kür oranı itrakonazol ile tedavi edilen hasta grubuna göre 3,95 kat daha yüksek bulunmuştur (Şekil 2).



Şekil 2.

Terbinafin ile itrakonazol tedavisinin 72 hafta sonunda mikolojik kür oranlarının grafiksel görünümü. Tekil ve toplam OR sonuçlar grafiği:

## Tartışma

Onikomikoz tüm tırnak hastalıklarının %50 kadarını oluşturan v oluşturan ve görülme sıklığı yaş ile artan bir hastalıktır. Ayak tırnağı mantarının %80-90'ında ve el tırnağı mantarının en az %50'sinde etken organizma dermatofitlerdir. Diğer vücut alanlarının aksine el ve ayak tırnağı mantarının tedavisi zordur.<sup>4</sup> Onikomikoz tanısı konulan hastalarda kullanılan yerel te-



çok etkili olmadığı bilinmektedir. Mantar infeksiyonu tırnak matrisine yayılırsa sistemik tedavi gerekir.<sup>3</sup>

Terbinafin dermatofitlere olan fungisidal etkisinden dolayı diğer tedavi ajanlarına göre daha etkili görünmektedir. Ayrıca uzun süreli kür oranları elde edilmesi daha muhtemeldir. Oral alımı takiben hızla emilir ve tüm vücut dokularına geniş bir şekilde yayılır. Standart günlük dozlardaki kullanımından sonra tırnaktaki terbinafin konsantrasyonu 1 hafta içinde tespit edilir ve tedavinin tamamlanmasının ardından en az 30 hafta süreyle bulunur.<sup>4</sup> Onikomikoz tedavisinde kullanılmaya ilk kez 1991 yılında İngiltere’de, daha sonra 1996 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nde başlanmıştır.<sup>6</sup> Etki spektrumu mayaları, küfleri ve dimorfik mantarları kapsar.<sup>8</sup> Onikomikozda standart uygulama 250mg/gün dozunda ve 12 hafta süreli kullanım şeklindedir.<sup>9</sup> Terbinafin karaciğerde 7 farklı sitokrom enzimi tarafından metabolize olurken majör ilaç metabolizatörü olan sitokrom p450 3A4 enzimini inhibe etmez.<sup>6</sup>

Terbinafinin onikomikoz tedavisinde etkili olduğu çeşitli çalışmalarda da gösterilmiştir. Standart tedavinin uygulandığı birinci gruptaki çalışmalarda 48-52 hafta sonunda yapılan mikolojik incelemelerde %57,9 ile %83,7 oranları arasında değişkenlik gösteren mikolojik kür oranları elde edilmiştir. Meta-analitik olarak yapılan değerlendirme sonunda toplamda 1354 hastanın %67,1’inde mikolojik kür elde edilmiştir.<sup>1-9</sup> Standart tedavi rejiminin kullanıldığı ikinci gruptaki çalışmalarda ise 72 hafta sonunda yapılan mikolojik incelemelerde %43,7 ile %85,7 oranları arasında değişkenlik gösteren mikolojik kür oranları bildirilmiştir. Meta-analitik olarak yapılan değerlendirme sonunda toplamda 408 hastanın %69,6’sında mikolojik kür elde edilmiştir.<sup>8-13</sup>

Bu çalışmaların bazılarında eşit süre tedavi uygulanmış terbinafin ve itrakonazol ile tedavi edilen hasta grupları etkinlik açısından karşılaştırılmış. Birinci grup içerisinde değerlendirilmeye alınan 4 çalışmanın 48-52 hafta sonundaki mikolojik kür oranlarının meta-analitik sonucuna göre terbinafin itrakonazole göre 2,54 kat daha etkili bulunmuştur.<sup>2,3,7,9</sup> İkinci grup içerisinde değerlendirilmeye alınan 2 çalışmanın 72 hafta sonundaki mikolojik kür oranlarının meta-analitik sonuçlarına göre de terbinafinin itrakonazol’e göre 3,95 kat daha etkili olduğu saptanmıştır.<sup>10,12</sup>

Meta-analitik olarak incelediğimiz toplam 13 çalışmada terbinafin ile tedavi edilen hastaların tedavi sonrası uzun dönem takiplerinde yüksek mikolojik kür oranları tespit edilmiştir. İtrakonazol ile tedavi edilen hastaların

ise tedavi sonrası uzun dönem takiplerinde elde edilen mikolojik kür oranları terbinafine oranla daha düşük bulunmuştur. Bu sonuçlara göre onikomikoz tedavisinde terbinafinin itraconazole göre daha etkili olduğu düşünülmektedir.

## Kaynaklar

1. Tausch I, Bräutigam M, Weidinger G, Jones TC. Evaluation of 6 weeks treatment of terbinafine in tinea unguium in a double-blind trial comparing 6 and 12 weeks therapy. The Lagos V Study Group. *Br J Dermatol* 1997; 136: 737-742.
2. De Backer M, De Keyser P, De Vroey C, Lesaffre E. A 12-week treatment for dermatophyte toenail onychomycosis: terbinafine 250 mg/day vs. itraconazole 200 mg/day--a double-blind comparative trial. *Br J Dermatol* 1996; 134: 16-17.
3. Bräutigam M, Nolting S, Schopf RE, Weidinger G. German randomized double-blind multi centre comparison of terbinafine and itraconazole for the treatment of toenail tinea infection. *Br J Dermatol* 1996; 134: 18-21.
4. Sigurgeirsson B, Elewski BE, Rich PA ve ark. Intermittent versus continuous terbinafine in the treatment of toenail onychomycosis: a randomized, double-blind comparison. *J Dermatolog Treat* 2006; 17: 38-44.
5. Sommer S, Sheehan-Dare RA, Goodfield MJ, Evans EG. Prediction of outcome in the treatment of onychomycosis. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 425-428.
6. 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.
7. Bräutigam M. Terbinafine versus itraconazole: a controlled clinical comparison in onychomycosis of the toenails. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 53-56.
8. Billstein S, Kianifard F, Justice A. Terbinafine vs. placebo for onychomycosis in black patients. *Int J Dermatol* 1999; 38: 377-379.
9. Gupta AK, Lynch LE, Kogan N, Cooper EA. The use of an intermittent terbinafine regimen for the treatment of dermatophyte toenail onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 256-262.
10. Evans EG, Sigurgeirsson B. Double blind, randomised study of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in treatment of toenail onychomycosis. The LION Study Group. *BMJ* 1999; 318: 1031-1035.
11. Lebowitz MG, Daniel CR, Leyden J ve ark. Efficacy and safety of terbinafine for nondermatophyte and mixed nondermatophyte and dermatophyte toenail onychomycosis. *Int J Dermatol* 2001; 40: 358-360.

12. Jansen R, Redekop WK, Rutten FF. Cost effectiveness of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in the treatment of dermatophyte toenail onychomycosis: an analysis of based on results from the L.I.ON. study. Lamisil versus Itraconazole in Onychomycosis. *Pharmacoeconomics* 2001; 19: 401-410.
13. Warsaw EM, Fett DD, Bloomfield HE et al. Pulse versus continuous terbinafine for onychomycosis: a randomized, double-blind, controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 578-584.

## 18.

## Psoriasisste Yaşam Kalitesi

Serap ÖZTÜRKCAN, Cemal BİLAÇ

**P**soriasis sık rastlanan, kronik ve tekrarlayan bir hastalıktır. Hastaların yaşam kaliteleri üzerine belirgin olumsuz etkilere sahip olduğu bilinmektedir.

Sosyal, ruhsal ve bedensel iyilik halini gösteren yaşam kalitesi kültür, değer yargıları, kişinin konumu ve amaçlarına bağlıdır. Bu kavram, yaşam şartları ile elde edilebilecek kişisel doyumun düzeyini etkileyebilen hastalıkların ve günlük yaşamın fiziksel, ruhsal ve toplumsal etkilerine verilen kişisel tepkileri kapsamakta ve günlük rolleri içeren işlevsel yeterlilik, toplumsal ilişkilerde iyilik hali, somatik yakınmalar ve yaşamdan alınan doyumunu ortaya koymaktadır.<sup>1</sup>

Deri hastalıkları diğer organ hastalıklarından farklı olarak çoğu zaman yaşamı tehdit etmemesine rağmen, kişinin dış görünümünü etkiledikleri için psikososyal durum, kişisel ilişkiler ve günlük aktiviteler açısından olumsuz değişiklikler yaratabilmektedirler.<sup>2</sup>

Psoriasis, kadınlarda ve erkeklerde eşit sıklıkta görülen, tüm dünyada popülasyonun yaklaşık olarak % 2'sini etkileyen bir hastalıktır.<sup>3</sup> Psoriasis yaşam süresini etkilemeyen, ancak hastaların yaşam kalitesinde belirgin bozulmaya neden olabilen bir hastalıktır.<sup>4</sup> Sosyal stigmatizasyon (damgalanma), ağrı, rahatsızlık (huzursuzluk), fiziksel işlev kaybı, psikolojik sıkıntı, depresyon ve intihar eğilimi ile ilişkilidir.<sup>4,5</sup>

Psoriasisste hastalık şiddeti klasik olarak lezyonların fiziksel görünüşü ve tutulan total vücut yüzey alanı bakımından ölçülür. Fakat doktor tarafından bu ölçümlere dayalı olarak belirlenen hastalığın klinik şiddeti, her zaman hastanın bildirdiği bozukluk derecesi ile korele değildir.<sup>6</sup> Hastalığın objektif klinik şiddeti, hastaların subjektif sıkıntıları ile her zaman lineer bir şekilde ilişkili değildir.<sup>7</sup> Fakat bu durum psoriasisin fiziksel bulgularının, hastanın morbiditesine katkıda bulunmadığı anlamına gelmez. Gerçekten de hastalığın fiziksel özellikleri, hastalar tarafından karşılaşılan psikososyal bozukluklara yol açar. Yapılan çalışmalarda hastalığın kaşıntı, kepeklenme, irritasyon, ağrı, acıma hissi gibi fiziksel semptomları ile derilerinin genel görünüşünün, hastalar tarafından hastalığın en kötü yönü olarak ifade edildiği bildirilmiştir.<sup>8</sup>

Kaşıntı ve deride acıma hissi gibi semptomlar sağlıklı yaşam kalitesinin mental bileşeninde azalmaya neden olur.<sup>9</sup>

Stigmatizasyon ve sosyal olarak reddedilme, psoriasis hastalarının sık olarak karşılaştıkları bir durumdur.<sup>10</sup> Hastalar, hastalıklarından dolayı utanma, sıklıganlık ve özgüven eksikliği hissederler.<sup>11</sup> Bu duygular belirgin düzeyde yaşam karışıklığı ve sosyal geri çekilmeye yol açar.<sup>12</sup> Hastalar en büyük zorlukları sosyalleşme, görünüş, meslek ve mali durumlarında yaşamaktadırlar. En büyük etki hastaların vücut imajları yerleşirken ve sosyal bağlantılar ve kariyerlerinin gelişimine başlarken, erken erişkinlik döneminde olur. Erkek ve kadınlar, hastalığın bu etkilerinden eşit olarak etkilenirler.<sup>13</sup>

Psoriasis hastaların önemli bir kısmında cinsel fonksiyonlarda azalma ile ilişkilidir. Hastaların yaklaşık olarak % 40'ında meydana gelen cinsel fonksiyonlardaki azalmanın, başta dış görünüş olmak üzere, eklem ağrısı, kepeklenme, kaşıntı ve depresyon gibi faktörlere bağlı olduğu bildirilmiştir.<sup>14</sup> Psoriasisli hastaların kişiler arası ilişkilerden ve halka açık yerlerden kaçınma eğiliminde olmaları, sosyal ve mesleki fırsatlarda azalmaya ve ayrıca yaşam kalitesinde azalmaya neden olur.<sup>15</sup>

Psoriasisin ikincil olarak hastaların aile üyeleri ve partnerlerinin de bakım görevleri, ekstra ev işleri (çamaşır ve yıkama gibi), psikolojik etki (anksiyete, rahatsızlık, mutsuzluk, sıkıntı), sosyalleşmede gerileme, spor ve boş zaman aktivitelerinin kısıtlanması, günlük aktivitelerinin kısıtlanması ve kişisel ilişkilerin etkilenmesi gibi nedenlerle yaşam kaliteleri üzerine belirgin etkisi bulunur. Yapılan araştırmalarda psoriasisin, hastaların aile üyeleri ve partnerlerinin yaşam kaliteleri üzerindeki etkilerinin psoriasisli hastaların yaşam kalitesi ve hastalığın şiddeti ile uyumlu olduğu bildirilmiştir.<sup>16</sup> Yaşam kalitesinde azalma, üretim kaybı ve iş devamsızlığı ile ilişkili olarak büyük mali külfetlere neden olabilir.<sup>3</sup>

Psoriasisle ilişkili olarak ortaya çıkan sağlıklı yaşam kalitesindeki azalmalar, hastalar için belirgin stresle sonuçlanabilir. Hastalıkla uğraşmak zorunda olmanın neden olduğu kronik günlük stres, sağlıklı yaşam kalitesinde azalmaya yol açar.<sup>17</sup> Hastalarda sıklıkla çaresizlik, utangaçlık, içine kapanıklık, kızgınlık hissi, hayal kırıklığı, özsaygı kaybı ve seksüel disfonksiyon görülür.<sup>18</sup> Psoriasisli hastalarda depresyon oranları yüksektir.<sup>19</sup> Hastaların önemli bir yüzdesinde sadece atak dönemlerinde değil, remisyonda da orta düzeyden şiddetli düzeye kadar anksiyete, depresyon ve kızgınlık bulunur. Sadece psoriasis tanısı konulması bile hastalarda belirgin psikolojik bozuk-

luklara neden olabilir.<sup>12</sup> Psoriasisli hastalarda alkol tüketimi, sigara içme ve tranquilizan, uyku hapları, antidepresanların kullanımı, yaşam kalitesindeki bozulma ile ilişkili olabilir.<sup>6</sup>

Güncel kanıtlar, seçilmiş hastalarda psikolojik yardım ve antidepresan tedavinin psoriasisin seyrini ve ilişkili ruhsal durum rahatsızlığını düzeltebileceğini desteklemektedir. Bu müdahalelerin rolünün açıklanabilmesi için daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Orta ve şiddetli düzeyde hastalığı bulunan hastalarda, doktor hastaya ruhsal durum, uyku kalitesi ve niceliği, enerji, keyif alınan aktiviteler ve cinsellik gibi hastalığın psikolojik yönleri hakkında sorular sormalıdır. Depresyon tanısı konulduğunda antidepresan tedavi verilmeli veya kısa süreli psikoterapi başlanmalıdır. Belirgin psikolojik morbidite, tedaviye dirençli depresyon veya intihar düşüncesi bulunması durumunda hasta psikiyatrist ile birlikte görülmelidir.<sup>20</sup>

Psoriasis, hastalarda sağlıklı ilgili yaşam kalitesi üzerine belirgin negatif etkiye ve belirgin psikososyal morbiditeye sahiptir.<sup>3,8</sup>

Deri hastalıklarının diğer hastalıklara göre daha az ciddi olduğu konusunda yaygın bir yanlış kanı bulunmaktadır. Bu, kısmen deri hastalıklarının sıklıkla kronik, fakat hayatı tehdit etmemesine bağlanabilir. Fakat, psoriasis hastaları tarafından yaşanan işlev kaybı, kalp hastalığı, diabet, kanser ve depresyon gibi diğer kronik hastalıklarla karşılaştırılabilir düzeydedir. Hastanın yaşam kalitesinin düzeltilmesi ve potansiyel psikososyal sekel için agresif müdahale gerekir. Psoriasis hastalarının klinisyen tarafından değerlendirilmesi ve tedavisinde, sağlıklı ilgili yaşam kalitesi ölçümlerinin geleneksel klinik değerlendirmelere eklenmesi gerekli hale gelmiştir.<sup>8</sup>

Psoriasisli olgularda, doktorlar sıklıkla hastalığı eşlik eden psikolojik ve sosyal morbiditenin derecesini küçümserler.<sup>21</sup> Hastalar bu durumun farkındadırlar ve hastalıklarının, yaşamları üzerindeki tüm etkilerinin doktorlar dahil olmak üzere diğer kişiler tarafından küçümsendiğini hissederler.<sup>18</sup>

Psoriasisli hastalarda, hastalığın yarattığı sıkıntının, hastaların yaşadığı fiziksel semptomların ötesine uzandığı açıktır. Psoriasisste tedaviler, hastalığı kontrol etmekte gerekli olduğu kadar, hastanın yaşamındaki kariyer, mali durum, boş zamanlardaki aktiviteler, ilişkiler ve fiziksel temas gibi alanları da etkileyebilir.<sup>11</sup> Hastaların günlük aktivitelerinde değişikliklerle, psoriasisli hastaların neredeyse % 75'inde yaşam kalitesinin orta dereceden şiddetliye kadar negatif olarak etkilendiğine inanılmaktadır.<sup>3</sup> *Krueger* ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada ise psoriasisli hastaların en azından % 20'sinde

intihar düşüncesi olduğu rapor edilmiştir.<sup>22</sup> Ayrıca çeşitli ölçeklerle (Work Productivity Assessment Index [WPAI], SF-8, Hospital Anxiety and Depression [HAD]) ve geçerli ölçüm yöntemleri ile psoriasisın fiziksel ve emosyonel etkilerinin, hastaların mesleklerini de belirgin olarak olumsuz etkilediği gösterilmiştir.<sup>23</sup>

Psoriasisli hastaların yaklaşık olarak % 60'ı, psoriasis bulunmayan iş arkadaşlarına göre yılda ortalama<sup>26</sup> gün direkt olarak psoriasisle ilişkili olarak işyerinden uzak kalmaktadır.<sup>24</sup> Psoriasisli hastaların tedavi masraflarına ek olarak iş kaybı da mali yüklerini artırmaktadır.<sup>3</sup>

Psoriasis ve depresyon arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar, aralarındaki karşılıklı ilişkiye işaret etmektedir. Yaş, eğitim düzeyi ve hastalık şiddetinin, psikolojik sıkıntı açısından önemli belirleyiciler olmak üzere, psoriasisli hasta grubunun normal popülasyona göre daha depresif olduğu görülmüştür.<sup>3</sup>

*Gupta* ve arkadaşlarının yaptıkları 127 psoriasisli hastanın yer aldığı bir çalışmada hastaların % 9.7'sinin ölmeyi istediği ve % 5.5'inin ise aktif intihar fikrine sahip oldukları saptanmıştır.<sup>25</sup> Bu çalışmaların sonucunda psoriasisli hastaların tedavisinde psikososyal stratejilere ve hastaların yaşam kalitelerinin iyileştirilmesine yardımcı olunmasının gerekli olduğu belirtilmiştir.<sup>3</sup>

### **Psoriasisli Hastalarda Yaşam Kalitesini Belirleyen Faktörler:**

Psoriasisli hastalarda çeşitli faktörler düşük yaşam kalitesine sebep olabilir. Hastalığın kronik ve tekrarlayıcı doğası, hastaların hastalığın iyileşmesi bakımından sıklıkla umutsuzluk hissine kapılmalarına sebep olur. Hastalığın semptomlarının beklenmedik şekilde ortaya çıkması, hastaların gelecek planları konusunda sürekli endişelenmesine neden olmaktadır. Hastalığın bulgularının ortaya çıkışının tam olarak kontrol edilememesi, hastaların en çok canını sıkan yönlerinden bir tanesidir.<sup>3</sup>

Psoriasisli hastaların çoğu, çevreleri tarafından yaratılan sosyal ve psikolojik zorluklar yaşar. Hastalar yüzme, ortak kullanılan duşlar gibi vücutlarının açıkta kaldığı durumlarda veya uygun gizliliğin sağlanamadığı koşullarda utanabilirler. Psoriasis hastalarının çoğu sıklıkla hastalıklarını gizleme ihtiyacı hisseder. Bu durum kendilerine güvenlerini şiddetli olarak etkiler. Psoriasisli hastalar doktorların ve bazen kendi doktorlarının, hastalığın kendi yaşamları üzerindeki negatif etkilerini değerlendirmede yetersiz kaldıklarını hissetmektedirler. Psoriasis sosyal yaşam üzerinde önemli etkilere sahiptir.

Hastalar sıklıkla sosyal zorluklardan ve aile fertleri ile anlaşmazlıklardan şikayetçidirler. Hastalar sıklıkla durumlarından mahcubiyet ve utangaçlık hissederler ve bu durumu hastalığın en kötü yönü olarak düşünürler. Bu hastalardaki ileri derecedeki stres, sıklıkla diğer kişilerin hastalığa gösterdikleri tepkiden veya aynı hastalığa yakalanma düşüncelerinden kaynaklanabilir.<sup>3</sup>

Psoriasis günlük aktiviteler, meslek ve cinsel fonksiyonların kısıtlanması ile de ilişkilidir.<sup>3</sup> *Türel Ermertcan* ve arkadaşları tarafından psoriasisın özellikle kadınlarda cinsel fonksiyonları etkilediği bildirilmiştir.<sup>26</sup>

### **Psoriasis Hastalarında Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi:**

Geliştirilen onaylanmış psikometrik araçlarla, psoriasisin sağlıkla ilgili yaşam kalitesi üzerine etkileri nispeten son zamanlarda değerlendirilmeye çalışılmaktadır. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ölçme yöntemleri hastaların kişisel tedavi seçeneklerinin seçiminde, morbiditenin ölçülmesinde ve yeni tedavilerin değerini kararlaştırmak için gereklidir.<sup>8</sup>

### **Yaşam Kalitesi Ölçme Araçları:**

Psoriasis hastalarında yaşam kalitesini değerlendirmek için çeşitli ölçekler kullanılmaktadır. Bu ölçekler psoriasis özü, dermatolojiye özü ve genel yaşam kalitesi ölçekleri şeklinde sınıflandırılabilir. Bunlar arasında psoriasis spesifik ölçekler en duyarlı olanlardır. Fakat daha genel ölçekler hastalıkların karşılaştırılmasını kolaylaştırır. Psoriasisli hastalarda yaşam kalitesinin ölçüldüğü çalışmalarda sıklıkla birden fazla ölçek kullanılır. Çeşitli ölçeklerin kullanımıyla, farklı klinik kontrollü çalışmalarda farklı farmakolojik tedavilerin psoriasisli hastaların yaşam kalitesi üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir.<sup>3</sup>

*Torres* ve arkadaşlarının yapmış oldukları psoriasisli 138 hastanın yer aldığı bir çalışmada, hastaların PASI (Psoriasis Alan Şiddet İndeksi) ile değerlendirilen klinik durumu ile DLQI (Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi) ve PDI (Psoriasis İşlev Kaybı İndeksi) ile değerlendirilen yaşam kalitesi düzeylerinin korele olduğu, DLQI ve PDI ölçeklerinin eşit düzeyde bu durumu yansıtılabildiği bildirilmiştir.<sup>27</sup>



**Tablo 1.**

Psoriasiste Yaşam Kalitesi Ölçümünde Kullanılan Ölçekler Sonunda Mikolojik Kür Oranları

<b>Psoriasise Özgü Ölçekler</b>	Psoriasis İşlev Kaybı İndeksi (Psoriasis Disability Index, PDI) Psoriasis Yaşam Kalitesi İndeksi (Psoriasis Index of Quality of Life, PSORIQoL) Psoriasis Yaşam Stres Envanteri (Psoriasis Life Stress Inventory, PLSI) Psoriasis Etki Anketi (Impact of Psoriasis Questionnaire, IPSQ) Salford Psoriasis İndeksi (Salford Psoriasis Index, SPI) Koo-Menter Psoriasis Aracı (Koo-Menter Psoriasis Instrument, KMPI) Psoriatik Artrit Yaşam Kalitesi Anketi (Psoriatic Arthritis Quality of Life, PsAQoL) Tırnak Psoriasis Yaşam Kalite Ölçeği (Nail Psoriasis Quality of Life Scale, NPQ10) Psoriasis Aile İndeksi (Psoriasis Family Index, PFI)
<b>Dermatolojiye Spesifik Ölçekler</b>	Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (Dermatology Life Quality Index, DLQI) Çocuk Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (Children's Dermatology Life Quality Index, CDLQI) Deri İndeksi (SKINDEX) Dermatolojide Yaşam Kalite Skalası (Dermatology Quality of Life Scale, DQOLS) İngiltere Hastalık Etki Profili (UK Sickness Impact Profile, UKSIP) Deri Şikayetleri ile Tecrübe Üzerine Anket (Questionnaire on Experience with Skin Complaints, QES) SCALPDEX Dermatolojide Yaşam Kalitesi (VQ-Dermato) Freiburg Yaşam Kalitesi Değerlendirmesi (Freiburg Life Quality Assessment, FLQA)
<b>Genel Yaşam Kalitesi Ölçekleri</b>	Kısa Form-36 (Short Form 36, SF-36) Hastalık Etki Profili (Sickness Impact Profile, SIP) Genel Sağlık Anketi (General Health Questionnaire, GHQ) Nottingham Sağlık Profili (Nottingham Health Profile, NHP) Subjektif İyi Olma Ölçeği (Subjective Well Being Scale, SWLS) EuroQoL 5D (EQ-5D)

Sonuç olarak psoriasis, yaşam kalitesi üzerine etkileri en çok araştırılan ve en iyi bilinen dermatolojik hastalıktır. Psoriasis ve yaşam kalitesi ile ilgili literatürler gözden geçirildiğinde, psoriasisin fiziksel, psikolojik, sosyal ve mesleki alanlardaki etkileri ile yaşam kalitesi üzerine belirgin olumsuz etkileri bulunduğu görülebilmektedir.

Psoriasis hastaların sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin ölçümünde ve psoriasis tedavisinde kullanılan ajanların etkinliklerinin belirlenmesi amacıyla hastaların yaşam kaliteleri üzerine etkilerinin değerlendirilmesinde genel, dermatolojiye özgü ve psoriasis özgü olarak geliştirilen çok sayıda yaşam kalitesi ölçüm yöntemleri kullanılmaktadır. Bununla birlikte psoriasisli hastalarda sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin ölçümünde hangi yöntemlerin kullanılacağı konusunda halen bir görüş birliği bulunmamaktadır. Tedavilerin etkinlikleri klinik olarak genellikle PASI skorları ile ölçülmektedir. Fakat birçok ilaç tedavisi deri lezyonlarının şiddetinde azalmaya neden olsa da hastaların psikososyal durumlarında istenen düzelmeyi sağlamayabileceğinden, sadece PASI ölçümü hastanın sağlık durumunu her zaman tam olarak göstermez. Bu nedenle psoriasisli hastaların yaşam kalitesinin ölçülmesinde, tedavilerin etkinliklerinin değerlendirilmesinde ve karşılaştırılmasında PASI ölçümü ile birlikte psoriasis spesifik ölçüm yöntem(ler)i ve ayrıca genel yaşam kalitesi ölçüm yöntemleri ve/veya dermatolojiye spesifik ölçüm yöntemlerinin kullanılması uygun olabilir.

## Kaynaklar

1. Öztürkcan S, Aydemir Ö, İnanır I. Akne vulgarisli hastalarda yaşam kalitesi. *T Klin Dermatol* 2002; 12: 131-134.
2. Morgan M, McCreedy R, Simpson J. Dermatology quality life scales; A measures of the impact of skin diseases. *Br J Dermatol* 1997; 136: 202-206.
3. Bhosle MJ, Kulkarni A, Feldman SR, Balkrishnan R. Health of life in patients with psoriasis. *Health and Quality of Life Outcomes* 2006; 4: 35.
4. Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 Suppl 2: ii1 8-23; discussion ii24-25.
5. Fortune DG, Richards HL, Griffiths CE. Psychologic factors in psoriasis: consequences, mechanisms, and interventions. *Dermatol Clin* 2005; 23: 681-694.
6. Zachariae R, Zachariae H, Blomqvist K ve ark. Quality of life in 6497 Nordic patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2002; 146: 1006-1016.

7. Fortune DG, Richards HL, Main CJ, Griffiths CE. What patients with psoriasis believe about their condition. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 196-201.
8. Choi J, Koo JY. Quality of life issues in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: S57-61.
9. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 401-407.
10. Schmid-Ott G, Kuensebeck HW, Jaeger B, Ott R, Lamprecht F. Dimensions of stigmatization in patients with psoriasis in a 'questionnaire on experience with skin complaints.' *Dermatology* 1996; 193: 304-310.
11. Wahl AK, Gjengedal E, Hanestad BR. The bodily suffering of living with severe psoriasis: in depth interviews with 22 hospitalized patients with psoriasis. *Qual Health Res* 2002; 12: 250-261.
12. Fried RG, Friedman S, Paradis C ve ark. Trivial or terrible? The psychosocial impact of psoriasis. *Int J Dermatol* 1995; 34: 101-105.
13. Gupta MA, Gupta AK. Age and gender differences in the impact of psoriasis on quality of life. *Int J Dermatol* 1995; 34: 700-703.
14. Gupta MA, Gupta AK. Psoriasis and sex: a study of moderately to severely affected patients. *Int J Dermatol* 1997; 36: 259-262.
15. Ginsberg IH, Link BG. Psychosocial consequences of rejection and stigma feelings in psoriasis patients. *Int J Dermatol* 1993; 32: 587-591.
16. Eghlileb AM, Davies EEG, Finlay AY. Psoriasis has a major secondary impact on the lives of family members and partners. *Br J Dermatol* 2007; 156: 1245-1250.
17. Gupta MA, Gupta AK. Quality of life of psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 241-242.
18. Koo J. Population-based epidemiologic study of psoriasis with emphasis on quality of life assessment. *Dermatol Clin* 1996; 14: 485-496.
19. Devrimci-Ozguven H, Kundakci TN, Kumbasar H, Boyvat A. The depression, anxiety, life satisfaction and affective expression levels in psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 267-271.
20. Russo PA, Ilchef R, Cooper AJ. Psychiatric morbidity in psoriasis: A review. *Australas J Dermatol* 2004; 45: 155-161.
21. Jobling RG. Psoriasis—a preliminary questionnaire study of sufferers' subjective experience. *Clin Exp Dermatol* 1976; 1: 233-236.
22. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol* 2001; 137: 280-284.

23. Pearce DJ, Singh S, Balkrishnan R, Kulkarni A, Fleischer AB, Feldman SR. The negative impact of psoriasis on the workplace. *J Dermatolog Treat* 2006; 17: 24-28.
24. De Arruda LH, De Moraes AP. The impact of psoriasis on quality of life. *Br J Dermatol* 2001; 144: 33-36.
25. Gupta MA, Schork NJ, Gupta AK, Kirkby S, Ellis CN. Suicidal ideation in psoriasis. *Int J Dermatol* 1993; 32: 188-190.
26. Türel Ermertcan A, Temeltaş G, Deveci A, Dinç G, Güler HB, Öztürkcan S. Sexual dysfunction in patients with psoriasis. *J Dermatol* 2006; 33: 772-778.
27. Torres RA, Silva SA, Magalhaes RH, Morcillo AM, Velho PE. Comparison of quality of life questionnaires and their correlation with the clinical course of patients with psoriasis. *An Bras Dermatol* 2011; 86: 45-49.



## 19. Çocuk Psoriasis

Yalçın TÛZÛN, Zekayi KUTLUBAY,  
Burhan ENGİN, Tuba ZARA

**P**soriasis çoğunlukla dirseklerde, dizlerde, saçlı deride ve gövdede keskin sınırlı eritemli skuamli plaklarla karakterize, yaygın görülen kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır.<sup>1</sup> Çocukluk çağı psoriasis iyi bilinen bir antitedir fakat kesin prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Bazı geniş çaplı çalışmalarda psoriasisli hastaların yaklaşık % 40'ı hastalıklarının çocukluk çağında başladığını belirtmişlerdir.<sup>2</sup> Çocuk psoriasisste erişkin psoriasisinden farklı olarak faranjit, stres ve travma daha yaygın görülen tetikleyici faktörlerdir.<sup>4,5</sup> Çocuk psoriasisste bazı farklılıklar görülmesine rağmen, tedavisi temel olarak erişkin psoriasisste aynıdır.<sup>6</sup> Bu yazı çocukluk çağı psoriasisinin epidemiyolojisi, etyolojisi, patogenezi, klinik özellikleri, tanısı ve tedavisini içeren bir derleme niteliğindedir. Kaşını ve deride acıma hissi gibi semptomlar sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin mental bileşeninde azalmaya neden olur.<sup>9</sup>

**Tarihçe** Psoriasis ile ilgili ilk bilgiler *Celsus*'a (MÖ 25-MS 45) aittir. *Hippocrates* (MÖ 460-MS 375) skuamöz döküntüler olarak sınıfladığı psoriasis benzer lezyonları tanımlamıştır ve bunları *lopoi* (*lepo*, deskvamasyon) olarak adlandırmıştır. Ondokuzuncu yüzyılın başlarında *Willian* psoriasisin tanımını yapmıştır ve farklı klinik tiplerini belirlemiştir. 1841'de *Ferdinand von Hebra* psoriasisin Hansen hastalığından ayırımını yapmıştır.<sup>7</sup>

**Epidemiyoloji** Psoriasisin toplumda görülme sıklığı % 1-3 arasındadır.<sup>8</sup> Psoriasis vulgaris olgularının yaklaşık üçte biri Çocuk yaş grubunda görülür.<sup>3</sup> Psoriasis insidansı hem çocuklarda hem erişkinlerde olmak üzere beyaz ırkta en fazladır.<sup>8</sup> *Raychaudri*'nin 2000 yılında 707 psoriasis hastasıyla yaptığı çalışmada hastaların % 31.5'u hastalığın 16 yaşından önce başladığını belirtmişlerdir.<sup>3</sup> Çocukluk psoriasisinde hastalığın başlangıç yaşı farklı çalışmalara göre değişiklik gösterir. Hindistan ve Danimarka'da yapılan çalışmalarda başlangıç yaşı 6-10<sup>5,9</sup> olarak Orta doğu ve Avustralya'da yapılan çalışmalarda 0-410,11 olarak bulunmuştur.

Bir çalışmada çocukluk psoriasisinde kız/erkek oranı 1.5/1 olarak bulunmuştur<sup>10</sup>, ancak yapılan başka geniş bir çalışmada cinsiyet dağılımı eşit bulunmuştur.<sup>3</sup> Almanya'da yapılan bazı çalışmalarda akrabası etkilenen kişilerde psoriasis gelişme riskinin arttığı bulunmuştur, pozitif aile hikayesi olanlarda prevalans % 14 iken pozitif aile hikayesi olmayanlarda prevalans % 3 olarak bulunmuştur.<sup>12</sup> Diğer bir çalışmada erişkin psoriasis hastalarının % 37' sinde, çocuk psoriasis hastalarının % 49'unda pozitif birinci derece akraba hikayesi olduğu görülmüştür.<sup>3</sup> İkizlerde yapılan çalışmalarda monozygotik ikizlerde % 75'e varan konkordans olduğu görülmüştür.<sup>12</sup> Çocuklarda erişkinlere benzer şekilde psoriasisın en çok plak tipi (%68.6) görülür, lezyonlar saçlı deride, kulak arkasında, dirseklerde ve dizlerde izlenir. Guttat tip çocuklarda erişkinlerden daha fazla görülür. Çin'de yapılan bir çalışmada 277 çocuğun % 28.9'unda guttat tip psoriasis görülmüştür. Çocuklarda görülen diğer tipler eritrodermik psoriasis (%1.4), püstüler psoriasis (%1.1) ve mukozal/glossit tipidir.<sup>13</sup> 1262 kişiyle yapılan bir çalışmada bez bölgesinde döküntüsü olanların % 27'sini iki yaşın altındaki çocuklar oluşturmuştur. İki yaşın altındaki çocuklarda psoriatik bez döküntüsü en sık görülen bulgudur.<sup>11</sup> Psoriatik bez döküntüsü analize dahil edilmezse saçlı deriyi tutan plak tipin psoriasisın en yaygın prezentasyon şekli olduğundan bahsedilmektedir.<sup>2,11</sup>

*Stefanaki* ve arkadaşlarının 2005-2008 yılları arasında Yunanistan-Atina'da yaptığı retrospektif çalışmada Andreas Sygros Deri Hastanesinin Pediatrik Dermatoloji birimine başvuran psoriasis tanılı yaşları < 1 ve 13 arasında değişen toplam 125 çocuk incelenmiştir. Bazı çalışmalarda çocukluk çağı psoriasisinin kız hastalarda daha yaygın olduğu bildirilmesine rağmen<sup>3,9</sup>, bu çalışmada -1.4:1- ve diğer bazı çalışmalarda benzer prevalans<sup>11</sup> veya hafif erkek baskınlığı görülmüştür.<sup>5,10</sup> Bu çalışmada erkeklerin kızlara göre hastalıktan daha şiddetli etkilendiği, daha büyük oranda deri tutulumu olduğu görülmüştür (p=0.008). Bu çalışmada çocukluk çağı psoriasisinin başlangıç yaşı çoğunlukla 9-10 olarak bulunmuştur (çalışma popülasyonunun % 40'ını oluşturur). Bu sonuç başlangıç yaşının en sık 8-12 olarak bulunduğu Çin, Danimarka ve Hindistan'da yapılan çalışmalarla benzerlik gösterir.<sup>5,9,13</sup> Orta doğu<sup>10</sup> ve Avustralya'da<sup>11</sup> yapılan çalışmalarda ise başlangıç yaşı çoğunlukla < 5 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada hastaların % 16'sında pozitif aile hikayesi bulunmuştur. Çocukların büyük kısmı (% 56.8) plak tipi psoriasisle prezente olmuştur bunu saçlı deri tutulumu izlemiştir (% 33.6), diğer çalışma-

larda da benzer sonuçlar bulunmuştur.<sup>11,13</sup> Diğer çalışmalara<sup>5,13</sup> benzer şekilde psoriyatik plaklar başlıca diz ve dirsekleri tutmuştur. Guttat psoriasis hastaların % 12'sinde ve fleksural psoriasis % 9.6'sında görülmüştür ve hastaların sadece dördünde bez bölgesi tutulumu vardır. Diğer çalışmaların aksine yüz tutulumu yaygın değildi (% 6.4). Kumar ve arkadaşları<sup>5</sup> çocukların % 4.7'sinde yüz tutulumu görmüştür ve tropikal bölgede yaşayan çocukların senenin büyük bölümünde ultraviole ışına maruz kaldığını bundan dolayı yüz gibi güneşe maruz kalan yerlerde tutulumun seyrek olduğunu öne sürmüşlerdir. 13 çocukta (% 10.4) pitting, diskolorasyon, subungual hiperkeratoz ve onikolizin olduğu tırnak tutulumu görülmüştür. Bu çalışmada çocukların çoğunda (%53.2) hastalığın hafif formu-<% 5-mevcuttu, % 3.2'sinde ise > %20 deri tutulumu vardı. Yaş ve aile hikayesi hastalığın şiddetini etkilemiyordu. Literatüre göre de çocukluk çağı psoriasis minimal deri tutulumu göstererek benign bir seyir gösterir.<sup>5,10</sup> Bu çalışmada çocukların sadece % 1.3'ünde psoriyatik artrit görülmüştür, bu oran diğer çalışmalarda benzerlik gösterir.<sup>5,10</sup>

### Etyopatogenez

Psoriasisın patogenezi tam olarak açıklığa kavuşmamıştır, ancak çocukların %23.4 ile % 71'inde pozitif aile hikayesi olması<sup>4,11</sup> ve monozygot ikizlerden birinde varsa diğerinde de çok yüksek oranda ortaya çıkması nedeniyle genetik bir temeli olduğu düşünülmektedir.<sup>12</sup> Genetik yatkınlık altıncı kromozom üzerinde bulunan sınıf 1 ve sınıf 2 major doku uygunluk antijenleriyle ilişkilidir.<sup>14</sup> Hastalığın başlangıç yaşına ve eksprese edilen insan lökosit antijeninin tipine göre psoriasisın iki alt tipi belirlenmiştir.<sup>15</sup> Tip 1 erken başlangıçlı ve HLA-Cw6, -B57 ve DR7 ile ilişkilidir fakat tip 2 geç başlangıçlı ve HLA-Cw2 ile ilişkilidir. Psoriasisın genetik temelinin inceleyen çalışmalar kromozom 6 dışındaki kromozomlarda da psoriasis yatkınlık genlerinin olduğunu ortaya çıkarmıştır.<sup>15</sup>

Monozygotik ikizlerde yapılan çalışmalar psoriasisın ortaya çıkışında çevresel faktörlerin rol aldığını göstermiştir. Bunlar arasında travma, enfeksiyonlar, ilaçlar, aşılar, psikolojik ve emosyonel faktörler, endokrin ve metabolik bozukluklar, sigara, alkol ve iklim ve mevsimsel değişiklikler yer alır.<sup>7,16</sup>

Çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonları psoriasis başlangıcında yaygın görülen bir faktördür. Çocukların % 14.8' inde<sup>4,11</sup> üst solunum yolu enfeksiyonları tesbit edilmiştir ve % 21.3'ünde farenks kültüründe grup A



beta hemolitik streptokok (streptococcus pyogenes) pozitifliği görülmüştür. Vakaların 2/3'ünde guttat psoriasis inflamatuvar bir odakla ilişkili bulunmuştur ancak bunlarda grup A beta hemolitik streptokokların özel bir alttipi saptanmamıştır, hastalığın konağa özgü bir cevap nedeniyle geliştiği tesbit edilmiştir.<sup>3,17</sup>

HIV enfeksiyonu psoriasis neden olabilir veya psoriasis şiddetlendirebilir. Normal deride travmaya bağlı yeni psoriatik lezyonlar oluşması izomorfik yanıt veya Köbner fenomeni olarak bilinmektedir. Fiziksel, kimyasal, termal, inflamatuvar veya cerrahi travmalar psoriasis şiddetlenmesine neden olabilir. Erişkin hastalarda B-bloker ajanlar ve lityum iyi bilinen tetikleyici faktörler iken çocuklarda antimalaryal ilaçlar ve oral ve yerel kortikosteroidlerin kesilmesi psoriasis gelişmesinde önemli rol oynar.<sup>1,18</sup>

Psoriasis başlangıcında veya alevlenmesinde psikolojik ve stres gibi psikosomatik faktörlerin de etkili olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>19</sup>

Psoriasis patogeneğinde aktive T hücreleri ve psoriatik plaklarda bulunan aktive dendritik hücreler merkezi rol alır. Bu hücrelerden proinflamatuvar sitokinlerden olan TNF-alpha, IL-17, IL-23 ve interferon gama salgınır, bu sitokinler de IL-1, IL-6, IL-8, nükleer faktör KB aktivasyon ürünleri, adezyon molekülleri ve vasküler endotelial büyüme faktörü salgınmasına neden olur ve sonuçta keratinosit hiperproliferasyonu oluşur.<sup>20</sup> Psoriatik plaklarda TNF-alfa düzeyi psoriasisden etkilenmemiş deriye ve normal kişilere göre artmıştır. Psoriatik hastaların T hücrelerinde normal kişilere göre artmış IFN-gama ekspresyonu olduğu ve IFN-gama'nın psoriatik plak gelişimine neden olduğu bildirilmiştir.<sup>21</sup> Psoriasis otoimmün bir hastalık olarak sınıflandırılır. Psoriasis hastalarının çoğunda özellikle deriyle ilgili otoimmün hastalıklardan olan morfea ve vitiligo ve diğer otoimmün hastalıklar da gelişebilir.<sup>22,23</sup> Psoriatik artritli hastalarla yapılan bir İtalyan çalışmasında bu hastalarda kendi yaş grubundaki sağlıklı kişilere göre tiroit hastalığı insidansında bir artış tesbit edilmiştir, bu artış cinsiyet erkekse veya romatoid artrit eşlik ediyorsa daha belirgin olmuştur.<sup>24</sup>

### **Klinik Özellikler**

Psoriasisin klinik tiplerinin sıklığı ve prezentasyonu erişkinlerde ve çocuklarda farklılık gösterir. Plak tipi erişkinlerde ve çocuklarda, psoriatik bez döküntüsü dışarda tutulursa, en sık (% 34-84) görülen tiptir.<sup>7</sup> Plak tip psoriasis keskin sınırlı, eritemli, üzeri sedef renkli skuamla kaplı plak ve plaklar en sık ekstansör yüzeyler, diz, dirsek, sakral bölge ve saçlı deride gö-

rülür.<sup>1</sup> Saçlı deri en çok etkilenen bölgedir ve 20 yaşın altındaki kişilerde % 40-60 oranında hastalığın başlangıç bölgesidir.<sup>8</sup> Çocuklarda el, ayak, genital bölge, yüz ve intertrijinöz alanlar (retroaurikular, genital, perianal, aksilla), periumbilikal bölge tutulumu yaygındır.<sup>11</sup>

Çocukluk çağında psoriasis, tek veya az sayıda eritemli plağın olduğu, hafif deskuamasyon gösteren ve yüz gibi (periorbital, perioral ve nazal bölge) yaygın görülmeyen bölgeleri tutan atipik karakterde prezente olabilir.<sup>7</sup>

Plakların üzerindeki skuam kaldırıldığında nokta şeklinde kanama odakları görülür buna auspitz belirtisi denir.<sup>25</sup> Erişkinlerdekinden farklı olarak lezyonlar daha küçük, ince ve az skuamlıdır bu yüzden kesin tanının konulmasında zorluk yaşanır.<sup>3,5</sup> Saçlı deride az eritemli zeminde kalın yapışık beyaz skuamaların oluşturduğu lezyon tinea amiantasea olarak bilinir ve geçici saç kaybına neden olabilir veya psoriyatik alopesiye yol açacak kadar şiddetli seyredebilir.<sup>26</sup> Yüz tutulumu ve fleksural bölgelerin tutulumu çocuklarda daha yaygın görülür. Fleksural alanların tutulumuna ters (invers) psoriasis denir.<sup>26</sup>

Lineer psoriasis çok az rastlanan bir tipdir ve varlığı tartışmalıdır. Blaško çizgilerini takip eden eritamoskuamöz lezyonlar doğuştan beri vardır, İLVEN (inflammatuar lineer verikoz epidermal nevüs ) den farklı olarak kaşıntı az olur veya yoktur, histolojisi psoriasisiform paterndedir ve psoriasis için aile öyküsü pozitifdir.<sup>27</sup>

Psoriatik bez döküntüsü özellikle 2 yaşından küçük çocuklarda görülen özel bir klinik tipdir. İrritan bez dermatitinden farklı olarak keskin sınırlıdır, açık kırmızı renklidir ve inguinal katlantılarda görülür, eritemli skuamlı lezyonlar tüm vücuda yayılabilir. *Morris* ve arkadaşlarının çalışmasında çocukların %13'ünde bez döküntüsünün disseminasyonu ve %4'ünde lokalize psoriatik bez döküntüsü görülmüştür, geri kalanların %26'sında da psoriatik bez döküntüsü hikayesi pozitif bulunmuştur. Ancak psoriatik bez döküntüsünün gerçekten psoriasis olup olmadığı tartışmalıdır.<sup>11</sup>

Guttat psoriasis çocuklarda görülen diğer bir tiptir, sıklığı % 6.4 (11), % 9.7 (5) ve % 44 (9) olarak bulunmuştur. Çoğu zaman grup A beta-hemolitik streptokokun neden olduğu faranjitden sonra veya daha az olarak perianal streptokok dermatitinden sonra ani olarak gelişir.<sup>2</sup> Guttat psoriasisde papüler lezyonlar özellikle gövdede, ekstremitelerin proksimalinde, yüzde ve saçlı deride görülür.<sup>26</sup> Genellikle 3-4 ayda geriler ancak bazen lezyonlar büyüyüp plak psoriasis karakterini alabilir.<sup>28</sup>

plak psoriasis karakterini alabilir.<sup>28</sup>

Püstüler psoriasis çocuklarda nadir görülen, lokalize veya generalize olabilen, eritematöz zeminde çok sayıda steril püstülle karakterize bir tipdir. Generalize tipi akut generalize püstüler psoriasis (von zombuch tipi) ve annüler püstüler psoriasis içerir. Generalize püstüler psoriasis, psoriasis vulgaris hastasında sistemik kortikosteroidin kesilmesi, hipokalsemi, enfeksiyon veya lokal iritanlar tetikleyebilir. Döküntü ani başlangıçlı ve generalizedir, genel durumda kötüleşme, yüksek ateş ve lökositöz eşlik eder, sıklıkla birkaç haftada geriler bazen eritrodermik psoriasis dönüşebilir.<sup>7</sup>

Lokalize püstüler psoriasis parmak ve tırnak tutulumu olan akrodermatitis continua, palmoplantar püstüler psoriasis (Barber-Koenigsbeck tipi) ve üzerinde püstüllerle karakterize plak psoriasisden oluşur.

Annüler psoriasis, kenarlarında eritem ve deskuamasyonun eşlik ettiği püstüllerden oluşan sirsine şekilli lezyonlardan oluşur ve çocuklarda erişkinlere göre daha sık görülür.<sup>29</sup> Çocuklarda akut generalize ve annüler püstüler psoriasis en sık görülen püstüler psoriasis tipleridir.

Psoriatik eritrodermi çocuklarda erişkinlerden daha nadir görülür, tüm deri yüzeyinde yaygın eritem vardır, ödem ve deskuamasyon da eşlik eder. Tetikleyici faktörlerin araya girmesi, tedaviye bağlı komplikasyonlar veya sistemik steroid tedavisinin kesilmesi neden olabileceği gibi direkt olarak da başlayabilir. Sedimentasyon artışı, lökositöz, lenfopeni, negatif azot dengesi, hipoalbuminemi görülebilir.<sup>1</sup> Hipertermi, hipotermi, kardiyak debide azalma, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozulma eşlik edebilir. Kardiyovasküler şok ve septik şok gelişme riski olduğu için bu vakaların hastanede yakın takip edilmesi gerekmektedir.<sup>1,14</sup>

Psoriatik artrit seronegatif artritlerin bir formudur, psoriasis hastalarında %5-42 oranında görülür ancak çocuklarda daha nadirdir.<sup>30</sup> En çok 9-12 yaşları arasında görülür ve kızlar erkeklerden daha sık etkilenir (K:E=3:2).<sup>31</sup> Psoriatik artritin en sık görülen formu asimetric mono veya oligoartrittir, başlıca el ve ayak eklemleri etkilenir. Tüm psoriasis formları artrite eşlik edebilir genellikle deri tutulumunun şiddetiyle artrit gelişim prevalansı birbiriyle doğru orantılıdır. Psoriatik üveit juvenil psoriatik artritli çocukların % 14-17'sinde görülür.<sup>30</sup>

Tırnak tutulumu 18 yaşından küçük çocukların % 7-40'ında görülür.<sup>11</sup> Tırnakta en fazla görülen değişiklik yüksük tırnaktır fakat başka birçok tırnak bulgusu olabilir bunlar: subungual hiperkeratoz, onikolizis (tırnak plağının

tırnak yatağından ayrılması), sarı kahverengi renk değişikliği olarak görülen ‘yağ damlası’ görünümü (hiponikyum ve tırnak yatağında biriken glikoproteine bağlı) ve longitudinal çizgilenmedir.<sup>2,8,25</sup>

Mukozal tutulum çocukluk çağı psoriasisinde nadirdir. Eritematöz lezyonlar ve erozyonlar genital ve oral mukozada görülebilir, ağız mukozasında annüler, kıvrımlı, beyaz yama tarzı lezyonlar (coğrafik dil şeklinde) ortaya çıkar.<sup>14,25</sup>

## Tanı

Tanı klinik görünüm ve histopatolojik inceleme ile konulur. Skuamlar künt bir cisimle kazınırsa beyaz lameller şeklinde dökülür buna ‘mum lekesi fenomeni’ denir, kazımaya devam edildiğinde skuamların altında eritemli bir zemin ve papillomatozis ve kapiller dilatasyonun neden olduğu kanama odakları ortaya çıkar buna ‘Auspitz belirtisi’ denir.<sup>25</sup> Perilezyonel hipopigmente alana ‘Woronoff halkası’ denir ve psoriasis için oldukça spesifiktir fakat nadiren görülür.<sup>28</sup> Lezyonsuz deriye travma uygulanmasıyla yeni lezyonlar oluşmasına izomorfik yanıt veya ‘Köbner fenomeni’ denir. Mum lekesi ve Auspitz fenomeni tanıda, Köbner fenomeni ise hastalığın aktivasyonunu belirlemede önemlidir.<sup>1</sup>

Psoriatik plağa travma uygulanmasıyla lezyonun gerilemesi ve yerini normal derinin almasına ‘Renbök fenomeni’ veya ‘Ters Köbner’ denir.

Psoriasisin tanısında özel bir laboratuvar bulgusu yoktur. Histopatolojik olarak hiperkeratoz, parakeratoz, akantoz, epidermal uzantıların düzenli biçimde parmakı uzaması (testere dişi görünümü), stratum granulozumda incelleme, papillomatozis, retelerde çomaklaşma, epidermisin suprapapiller bölgesinde incelleme görülür. Stratum korneumda Munro mikroabseleri (parakeratotik alanlarda polimorfonükleer lökosit birikimi) ve papiller dermiste lenfositik hücre birikimi karakteristiktir.<sup>25</sup>

## Ayrırcı Tanı

Çocuklardaki psoriasisin ayrırcı tanısına seboreik dermatit, atopik dermatit, numuler dermatit, sekonder sifilis, pitriyazis rubra pilaris, liken planus, tinea corporis, tinea kapitis, pitriyazis rozea, inflamatuvar lineer verüköz epidermal nevüs, kronik kutanöz lupus eritematozus, akrodermatitis enteropatika, iritan bez dermatiti, eritrazma, subkorneal püstüler dermatoz, eritema annulare santrifuj girer.

## Tedavi

Çocuk psoriasis tedavisinde başarılı olmak tedaviye uyuma bağlıdır bu da çocuk ve ebeveynlerinin eğitimiyle sağlanır.<sup>26</sup> Psoriasis kronik bir hastalık olduğu için çocuk ve bakımı üstlenen kişiler için önemli oranda stres kaynağı oluşturur, çocuğa ve ailesine hastalığın remisyon ve şiddetlenmelerle gittiği anlatılmalıdır. Tedavide amacın tam iyileşme değil hastalığı kontrol altına almak olduğu vurgulanmalıdır.<sup>14</sup>

Psoriasis çocuğun hayat kalitesini kozmetik ve ruhsal olarak etkilediği için ebeveynler psikiyatrik destek almak için yönlendirilmelidir.<sup>14</sup>

En uygun tedavi yöntemini belirlemek için hastanın yaşı, cinsiyeti, psoriasisin klinik şekli, yaygınlığı, süresi, tipi, eşlik eden semptomlar, hastalıklar, daha önce uygulanan tedaviler göz önüne alınmalıdır.<sup>7</sup>

Çocukluk çağı psoriasisinde tetikleyici faktörler erişkin psoriasisinden farklılık gösterdiği için klinik şekli farklı olabilir, çocuklarda ilaç kullanımı ve alkol alımı daha azdır ancak travma ve enfeksiyonlara daha çok maruz kalırlar.<sup>32</sup> Erken başlangıçlı psoriasisin daha sık olarak stresle tetiklendiği bildirilmiştir<sup>9</sup>, ancak çocuklarda enfeksiyon en önemli tetikleyici faktördür.<sup>32</sup>

Faranjit ve psoriasisin klinik aktivitesi arasında (özellikle guttat psoriasis) güçlü bir ilişki vardır. 245 kişiyle yapılan bir çalışmada 133 kişide boğaz ağrısından birkaç hafta sonra psoriasis şiddetlenmiştir.<sup>9</sup> Guttat psoriasis grup A beta-hemolitik streptokokun neden olduğu faranjitten sonra veya daha az olarak perianal streptokok dermatitinden sonra ani olarak gelişir.<sup>2</sup> Çocuklarda tedavide önemli noktalardan biri streptokoksik veya diğer infesiyon odaklarının tedavisidir.<sup>8</sup> Rekürren guttat psoriasisde profilaktik antibiyotik<sup>33</sup> veya tonsillektomi<sup>9</sup> önerilmektedir.

Çocuklarda psoriasis tedavisinde lityum, antimalaryal ilaçlar, beta blokerler ve sistemik steroidlerin kullanımını kısıtlamak gerekir.<sup>8</sup>

## Yerel Tedavi

Psoriasisin hafif formunda monoterapi veya kombine rejimler şeklinde kullanılan yerel tedaviler yeterlidir, orta veya şiddetli psoriasis vakalarında yerel tedavi fototerapi ve/veya sistemik tedavilerle kombine edildiğinde iyileşmeyi hızlandırır ve kaşıntıyı azaltır.<sup>7</sup>

Yumuşatıcılar ve /veya nemlendiriciler (vazelin, seramidler, amonyum laktat veya mineral yağı) ve hiperkeratozik lezyolarda keratolitik ajanlar (salisilik asit-%3-6, üre-% 5-20) tüm tedavi şekillerinde destekleyici olarak, aktif maddelerle dönüşümlü olarak veya asemptomatik evrede dahi kullanılmalıdır.<sup>7</sup>

### **Kortikosteroidler**

Çocukluk çağı psoriasisinde en yaygın kullanılan ve ilk olarak tercih edilen lokal tedavi ajanıdır. Antiinflamatuvar, antiproliferatif (antimitotik), immunsupresif, vazokonstriktör ve antipruritik etkileri ile etki ederler. Psoriasis tedavisinde kullanılan farklı potense sahip kortikosteroidler krem, merhem, solüsyon, losyon, jel veya sprey formlarında olabilir. Kullanılan kortikosteroidin potensi ve formu uygulanacak olan bölgeye göre seçilir, orta ve yüksek potent kortikosteroidler saçlı deri, ekstremiteler ve gövde lezyonlarında kullanılırken, düşük potensli olanlar yüz, periauriküler bölge, aksiler ve inguinal katlantılar ve genital bölgede kullanılır. Genel olarak yüksek potent steroidleri uzun süre kullanmamak gerekir çünkü deride atrofi, stria, telejiyektazi gelişimi, hipertrikoz, steroid aknesi, taşıflaksi ve sistemik etki ile hipotalamik-pitüiter-adrenal aksıta baskılanma gibi yan etkileri gelişebilir. Yan etkileri önlemek için klinik olarak iyileşme sağlandıktan sonra daha az potent steroidlere geçmeli, aralıklı veya dönüşümlü tedavi uygulanmalı veya diğer tedavi yöntemleriyle kombine olarak kullanılmalıdır.<sup>7,14,26</sup>

Çocuklarda psoriasis tedavisinde FDA tarafından onaylanan iki steroid mometazon furoate ve alkloketazon dipropionate'dir. Mometazon furoate 2 yaş ve üzerinde alkloketazon dipropionate 1 yaş ve üzerinde kullanılır. Yüz, bez bölgesi ve intertrijinal alanlarda düşük potent steroidler mesela % 1'lik hidrokortizon kullanılabilir.<sup>8,14</sup>

*Stefanaki* ve arkadaşlarının 125 çocukla yaptığı çalışmada kullanımı kolay olduğu, keratolitiklerle kombine edilebildiği ve diğer tedavilerin –kalsipotriol gibi- neden olduğu inflamasyonu azalttığı için 122 çocukta (% 98.4) yerel steroid kullanılmıştır.<sup>47</sup>

### **Katran**

Kömür katranı antipsoriatik, antiseboreik, antipruritik ve keratolitik etkilere sahiptir ve psoriasis tedavisinde kullanılan en eski ajandır ancak günümüzde hoş olmayan kokusu, rengi ve leke yapma özelliği nedeniyle kullanımı sınırlanmıştır. Katran kalın skuamli plaklarda ve saçlı deri psoriasisinde % 5-10 oranında şampuan şeklinde kullanılmaktadır. Akne, folikülit, iritasyon ve kontakt dermatit gibi yan etkiler gelişebilir. Katranın plak psoriasisde UVB ile birlikte kullanımı Goeckerman tekniği olarak bilinir. Kömür katranı çocuklarda kontrendike değildir ancak karsinojen potansiyeli olması nedeniyle Almanya'da kullanımı yasaklanmıştır.<sup>14,34</sup>

### **Antralin (Ditranol)**

Psoriasis tedavisinde 100 yılı aşkın süredir kullanılmaktadır, etkisini sitostatik olarak ve mitotik aktiviteyi azaltarak göstermektedir. Püstüler psoriasisde kullanılmamalı daha çok plak tipi psoriasisde kullanılmalıdır. Şimdilik FDA tarafından sadece yetişkin psoriasisinde onaylanmıştır. Katrandan daha etkilidir ancak ilacın yol açtığı irritasyon ve deri ve giysileri boyaması kullanımını kısıtlar. Düşük konsantrasyonlarda (% 0.1-0.5) 24 saat süreyle veya yüksek konsantrasyonlarda (%1-3) 15-30 dakika boyunca uygulanır. İrritan bir madde olduğu için intertrijinoz bölgelere, göz çevresine mukozalara ve perilezyonel sağlam deriye uygulanmamalıdır, erozyon, vezikül ve bül gelişebilir.

### **Kalsipotriol**

Kalsipotriol, kalsitriol ve takalsitol vitamin D3 analoglarıdır, keratinositlerin diferansiasyonunu indükleyerek ve proliferasyonunu inhibe ederek etki gösterirler. Kalsipotriol vücut yüzey alanının % 30'dan azı tutulan hafif veya orta derece psoriasis olan çocuklarda efektif ve güvenli bir tedavi seçeneğidir. Yerel steroidlerle kombine veya dönüşümlü kullanıldığında uzun süre remisyon sağlarlar ve yerel steroidlerle yapılan monoterapide görülen rebound etkisi görülmez. 2-14 yaşları arasında 66 çocukla yapılan bir çalışmada, günde iki kez kalsipotriolün merhem şeklinde 45 gr/hafta/m<sup>2</sup> olarak, 8 hafta boyunca uygulanması serum kalsiyum düzeyini bozmadan etkili olmuştur.<sup>35</sup> Psoriasisli 77 çocukla yapılan çift kör bir çalışmada kalsipotriol uygulanan çocuklarda PASI (Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi) % 52 kontrol grubunda ise % 37 oranında azalmıştır.<sup>36</sup> İngiltere'de kalsipotriolün krem ve merhem formu 12 yaşından büyük çocuklar için 75 gr/hafta/m<sup>2</sup> ve 6 yaşından büyük çocuklar için 50 gr/hafta/m<sup>2</sup> olarak lisans almıştır. Lezyonel, perilezyonel ve yüzde irritasyon en sık görülen yan etkilerdir<sup>8</sup>, yüze uygulanmamalıdır.<sup>7,14,26,34</sup>

*Stefanaki* ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 60 (% 48.4) çocukta kalsipotriol kullanılmıştır.<sup>47</sup>

### **Tazaroten**

Hafif ve orta şiddetli psoriasisde kullanılan üçüncü jenerasyon yerel retinoiddir, % 0.05 ve % 0.1'lik jel ve krem formları mevcuttur. Tazarotenin çocuk psoriasisinde kullanımı FDA tarafından onaylanmamıştır ancak 12 yaşından

büyük çocuklarda akne vulgaris tedavisinde onaylanmıştır. Çocuk psoriasisinde kullanımına dair yeterli etkililik ve güvenlik çalışmaları yoktur. İrritasyon, yanma hissi ve lokal eriteme neden olabilir. Tazaroten X kategorisindedir hamilelerde ve emziren annelerde kullanılmamalıdır.<sup>7,14,26</sup>

### **Topikal Kalsinörin İnhibitörleri**

Takrolimus ve pimekrolimus kalsinörin inhibitörleridir. 2 yaş ve üzeri çocuklar için % 0.03'lük formu, 15 yaş ve üzeri çocuklar için % 0.1'lik formu atopik dermatitte FDA onayı almıştır. Deride atrofiye neden olmadığı için inverse psoriasisde, yüz ve genital bölgelerde lokalize psoriasisde lokal kortikosteroidlere iyi bir alternatif olduğu düşünülmektedir.<sup>37</sup>

### **Fototerapi**

Fototerapi tek başına veya yerel ve sistemik tedavilerle kombine edilerek kullanılabilir. Antiproliferatif, antiinflamatuvar ve immunsupresan mekanizmayla etki gösterir. Püstüller ve eritrodermik psoriasisde vazodilatasyona yol açtığı ve hastalığı şiddetlendirdiği için kullanılmamalıdır. Fototerapi sadece bu tedaviye uyum sağlayabilecek çocuklarda kullanılmalıdır. Psoriasisde UVB ve PUVA kullanılır. UVB'nin çocuklarda güvenli ve etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>38</sup> Dar bant UVB plak tipi psoriasis olan erişkinlerde ilk tercih edilen yöntemlerdendir, çocuklarda yapılan çalışmalarda da iyi sonuç alındığı belirtilmektedir.<sup>39</sup> Ebeveynler fotoyaşlanma ve deri kanseri gelişiminde hafif bir artış olabileceği şeklinde uyarılmalıdır. Kumulatif UVB dozunu ve karsinojen etkiyi azaltmak için antralin ve vitamin D3 analoglarıyla kombine edilebilir. PUVA küçük çocuklarda kontrendikedir ancak zorunluysa adolesanlarda kullanılabiliceği belirtilmiştir. Palmoplantar püstüler psoriasisli çocuklarda da PUVA kullanılabiliceği bildirilmiştir.<sup>26,32</sup>

## **Sistemik Tedavi**

### **Metotreksat**

Metotreksat folat antagonistidir ve psoriasis tedavisinde 1950 yılından beri kullanılmaktadır. T ve B lenfosit replikasyonunu ve fonksiyonunu ve IL-1, IFN-alfa ve TNF-alfa sekresyonunu inhibe eder. Metotreksat romatoid artrit, juvenil romatoid artrit ve erişkin psoriasisinde FDA onayı almıştır. Pediatrik popülasyonda metotrksatın etkinliği ve güvenliği kanser kemoterapisinde ve juvenil romatoid artritte kullanımıyla sınırlıdır. Çocuklarda



şiddetli, inatçı, yaygın psoriasisde, psoriatik artritte, veya yerel tedaviye ve fototerapiye yanıt vermeyen eritrodermik ve generalize püstüller psoriasisde kullanılır. Çocuklarda önerilen doz 0.2-0.7 mg/kg/hafta'dır.<sup>40</sup> Kumar ve arkadaşları 3-16 yaş arasındaki 7 çocuğu 0.2-0.4 mg/kg/hafta dozunda başarıyla tedavi etmişlerdir, bulantı ve kusma dışında majör bir yan etki ortaya çıkmamıştır.<sup>41</sup> Metotreksata bağlı ülseratif stomatit, fotosensitivite, lenfoma, kemik iliği baskılanmasına bağlı lökopeni, anemi, trombositopeni, böbrek fonksiyon bozukluğu gibi yan etkiler oluşabilir. Uzun süreli kullanımda hepatotoksisite gelişebilir. Akut hematotoksisite ve hepatotoksisiteyi önlemek için düzenli laboratuvar izlemi yapılmalıdır.<sup>14,26,34</sup>

### **Siklosporin**

Siklosporin kalsinörini inhibe ederek T lenfosit aktivasyonunu önleyen immunsupresan bir ajandır. Şiddetli ve inatçı psoriasis olan immunsuprese olmayan erişkinlerde ve 6 aylıktan büyük bebeklerde ve çocuklarda transplant rejeksiyonunu önlemek için FDA onayı almıştır. Çocukluk çağı psoriasisinde kullanımına dair yeterli etkinlik ve güvenlik çalışmaları mevcut değildir, şiddetli psoriasis vakalarında mesela eritrodermik psoriasisde ve hızlı ilerleyen ve diğer tedavilere cevap vermeyen psoriasis hastalarında kullanılmalıdır. Sıklıkla başlangıç dozu 3-5 mg/kg/gün olarak kullanılır, doz yavaş yavaş azaltılarak hastalığı kontrol altında tutan minimum doza inilir. Nefrotoksisite, hipertasyon, bulantı, kusma, parestezi, hipertrikoz, diş eti hipertrofi, hiperlipidemi, malignite gelişimi gibi yan etkileri vardır. Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ve hemogram 2-4 haftada bir tekrarlanmalıdır. Siklosporin akut infeksiyon varlığında, malignite ya da malignite öyküsü olanlarda, kontrolsüz hipertansiyonu olanlarda ve renal fonksiyon bozukluğunda kullanılmamalıdır.<sup>14,26,34</sup>

### **Asitretin**

Asitretin ikinci jenerasyon aromatik retinoiddir ve keratinosit proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu düzenleyerek ve apoptozisi indükleyerek etki eder. Çocuklarda şiddetli generalize püstüller ataklarda aralıklı kurtarma tedavisi olarak, eritrodermik veya şiddetli plak psoriasisde monoterapi olarak veya yerel tedavilerle ve dar bant UVB ile kombine olarak kullanılabilir. Tedaviye 0.5-1 mg/kg/gün dozunda başlanır, önemli oranda düzelme olduğunda doz yavaşça 0.2 mg/kg/gün'e kadar düşülür ve tedaviye remisyonundan sonra

iki ay daha devam edilir.<sup>42</sup> Teratojenik potansiyeline ek olarak, keilit, kuruluk, soyulma, saç dökülmesi gibi yan etkileri olabilir. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve serum lipitlerinde artış diğer önemli yan etkileridir. Çocuklarda uzun süreli kullanımı epifizlerin prematür kapanmasına, kemik gelişiminin bozulmasına neden olur. Teratojen olduğu için hamile kalma riski olan kızlar asitretin kullanımı sırasında ve kesildikten 3 yıl sonrasına kadar oral kontraseptif kullanmalıdır.<sup>14,26,34</sup>

### **Biyolojik Ajanlar**

Biyolojik ajanlar canlı hücrelerden rekombinant biyoteknolojiyle elde edilen protein yapıda farmakolojik aktiviteye sahip maddelerdir. TNF antagonistleri erişkinlerde romatoid artrit ve psoriasis tedavisinde kullanılan yeni bir grup ilaçtır. Bunlar crohn ve juvenil idiyopatik artrit gibi bazı pediatrik otoimmün hastalıkta da kullanılır. Şimdilik çocukluk çağı psoriasisinde kullanılan üç tane anti-TNF-alfa ajan mevcuttur bunlar: infliksimab, etanercept ve adalimumab'dır. İnfiliksimab ve adalimumab anti-TNF-alfa monoklonal antikorudur, insan TNF-alfa'ya bağlanır ve onun reseptörlerine bağlanmasını engeller. İnfiliksimab kimerik bir monoklonal antikorudur fakat adalimumab tamamen insan kaynaklıdır. Adalimumab iki haftada bir kez subkutan enjeksiyon ile infliksimab intravenöz infüzyon yoluyla verilir. Etenerscept TNF-alfa'nın hücre yüzeyindeki reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek proinflatuar etkilerini önleyen füzyon proteindir. Haftada bir veya iki kez subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır.<sup>45</sup>

TNF-alfa inhibitörü alan hastalar enfeksiyonlar, lenfoma, solid organ maligniteleri, demiyelinizan hastalıklar, latent tüberküloz, melanom ve melanom dışı deri tümörleri açısından tedavinin başlangıcında ve takipte değerlendirilmelidirler.<sup>34</sup>

### **İnfiliksimab**

Yetişkinlerde psoriasis, psoriatik artrit, romatoid artrit, ülseratif kolit, ankilozan spondilitde ve yetişkinlerde ve çocuklarda crohn hastalığında FDA onayı almıştır. 2004'de Menter ve Cush 8 yıldır şiddetli psoriasis hastalığı olan 13 yaşında ve infliksimab ile başarılı bir şekilde tedavi edilen bir kız hasta bildirmiştir. Bu hasta yerel tedavilere, fototerapiye, asitretin ve mikofenolat mofetil'e yanıtız, metotreksat ve siklosporine minimal yanıtız imiş. 0, 2 ve 6. haftalarda 200 mg (3.3 mg/kg) infliksimab uygulanmış daha sonra 8

haftada bir infüzyon tekrarlanmış, 6 infüzyondan sonra gövde ve ekstremitelerdeki plaklar gerilemiş ve herhangi bir yan etki ortaya çıkmamış.<sup>43</sup> 2005'de *Farnsworth* ve arkadaşları 14 yaşında yerel ajanlara ve kortikosteroidlere yanıt vermeyen bir erkek hasta bildirmişlerdir. Bu hastaya 8 ay boyunca etanersept uygulanmış ancak düzelme görülmemiş sonrasında 5 mg/kg dozunda 0, 2 ve 6. haftalarda ve sonra 8 haftada bir tekrarlamak üzere infliximab uygulanmış, yapılan 3 infüzyondan sonra plaklar gerilemiş ve herhangi bir yan etki görülmemiş.<sup>44</sup> İnfliximab pediatrik crohn hastalığında başarıyla kullanılmasına ve çocuk psoriasisde başarılı olduğuna dair vaka bildirimleri olmasına rağmen çocuk psoriasisinde etkinlik ve güvenliğini tam olarak belirlemek için geniş klinik çalışmalar yapılması gerekmektedir.<sup>45</sup>

### **Adalimumab**

Yetişkinlerde psoriasis, psoriatik artrit, romatoid artrit, juvenil idiyopatik artrit, Crohn hastalığı, ankilozan spondilite FDA onayı almıştır. Pediatrik inflamatuvar barsak hastalığında ve üveitte indikasyon dışı olarak kullanılır. İki haftada bir subkutan enjeksiyonla uygulanır. Adalimumab'ın çocuk psoriasisde kullanımıyla ilgili literatür mevcut değildir ancak juvenil idiyopatik artritte başarılı bir şekilde kullanıldığı için çocuk psoriasisde adalimumabın kullanımıyla ilgili etkinlik ve güvenlik çalışmaları yapılacaktır.<sup>45</sup>

### **Etanersept**

Yetişkinlerde romatoid artrit, kronik, orta veya şiddetli plak psoriasis, psoriatik artrit, ve ankilozan spondilite, 2 yaş ve üzeri çocuklarda orta veya şiddetli juvenil idiyopatik artritte FDA onayı almıştır.<sup>45</sup> Etanerseptin pediatrik hastalarda etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için 4-17 yaşlar arasında orta veya şiddetli plak psoriasis olan 211 hasta ile 2008'de çift kör, çok merkezli faz 3 randomize kontrollü bir çalışma yapılmıştır. 12. haftada PASI'da % 75 ve üzerinde düzelme görülmüştür. 12. haftada etanersept uygulananların % 57'sinde PASI'da % 75'lik düzelme plasebo grubunda ise % 11'lik bir düzelme görülmüştür. Başlangıçta etanersept verilirken sonra kesilenlerin % 42'sinde terapötik cevap kaybolmuştur. Bu çalışma sırasında şiddetli gastroenterit, baziller pnömoni gibi ciddi yan etkiler de ortaya çıkmıştır ancak sekel bırakmadan düzelme olmuştur. Ölüm, kanser, ciddi fırsatçı enfeksiyonlar ve demiyelinizan hastalıklar gelişmemiştir. Bu çalışmanın sonucunda etanerseptin iyi tolere edildiği ve plaseboyla karşılaştırıldığında

nucunda etanerseptin iyi tolere edildiği ve plaseboyla karşılaştırıldığında orta- şiddetli çocuk plak psoriasisde önemli oranda hastalığın şiddetinde azalma sağladığı bulunmuştur.<sup>46</sup>

## Kaynaklar

1. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine' de. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff KK ve ark. New York, McGraw-Hill, 2003; 407-427.
2. Rogers M. Childhood psoriasis. Curr Opin Pediatr 2002; 14: 404-409.
3. Raychaudhuri SP, Gross J. A comparative study of pediatric onset psoriasis with adult onset psoriasis. Peidiatr Dermatol 2000; 17: 174-178.
4. Seyhan M, Coşkun BK, Sağlam H, Özcan H, Karıncaoğlu Y. Psoriasis in childhood and adolescence: evaluation of demographic and clinical features. Pediatr Int 2006; 48: 525-530.
5. Kumar B, Jain R, Sandhu K, Kaur I, Handa S. Epidemiology of childhood psoriasis: a study of 419 patients from northern India. Int J Dermatol 2004; 43: 654-658.
6. Nanette B Silverberg. Pediatric psoriasis: an update. Ther Clin Risk Manag 2009; 5: 849-856.
7. Romiti R, Maragno L, Arnone M, Takahashi M. Psoriasis in childhood and adolescence. An Bras Dermatol 2009; 84: 9-20.
8. Howard R, Tsuchiya A. Adult skin disease in the pediatric patient. Dermatol Clin 1998; 16: 593-608.
9. Nyfors A, Lemholt K. Psoriasis in children. A short review and a survey of 245 cases. Br J Dermatol 1975; 92: 437-442.
10. Al-Fouzan AS, Nanda A. A survey of childhood psoriasis in Kuwait. Pediatr Dermatol 1994; 11: 116-119.
11. Morris A, Rogers M, Fischer G ve ark. Childhood psoriasis : a clinical review of 1262 cases. Pediatr Dermatol 2001; 18: 188-198.
12. Schafer T. Epidemiology of psoriasis. Review and the German perspective. Dermatology 2006; 212: 327-337.
13. Fan X, Xiao FL, Yang S ve ark. Childhood psoriasis: a study of 277 patients from China. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007; 21: 762-765.
14. Lewkowicz D, Gottlieb A. Pediatric psoriasis and psoriatic arthritis. Dermatol Ther 2004; 17: 364-375.
15. Henseler T. The genetics of psoriasis. J Am Acad Dermatol 1997; 37: S1-S11.
16. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. Clin Dermatol 2007; 25: 606-615.
17. Nahary L, Tamarkin A, Kayam N ve ark. An investigation of ant streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. Arch Dermatol Res 2008; 300: 441-449.

18. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug- induced psoriasis. Recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1: 159-165.
19. Picardi A, Mazzotti E, Gaetano P ve ark. Stress, social support, emotional regulation, and exacerbation of diffuse plaque psoriasis. *Psychosomatics* 2005; 46: 556-564.
20. Sukhatme SV, Gottlieb AB. Pediatric psoriasis: updates in biologic therapies. *Dermatol Ther* 2009; 22: 34-39.
21. Gottlieb AB. Psoriasis. Immunopathology and immunomodulation. *Dermatol Clin* 2001; 19: 649-657.
22. Leitenberger JJ, Cayce RL, Haley RW, Adams-Huet B, Bergstresser PR, Jacobe HT. Distinct autoimmune syndromes in morphea : a review of 245 adult and pediatric cases. *Arch Dermatol* 2009; 145: 545-550.
23. Al-Mutairi N, Al-Doukhi A. Familial coexisting and colocalized psoriasis and vitiligo responding to alefacept. *J Cutan Med Surg* 2009; 13: 172-175.
24. Antonelli A, Delle Sedie A, Fallahi P ve ark. High prevalance of thyroid autoimmunity and hypothyroidism in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33: 2026-2028.
25. Tüzün B, Tüzün Y. Psoriasis vulgaris. *Pediyatrik Dermatoloji*'de. Ed. Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroglu S, Çokuğraş H, Tüzün B, Mat CM. İstanbul, Nobel Kitabevleri, 2005; 161-170.
26. Benoit S, Hamm H. Childhood psoriasis. *Clin Dermatol* 2007; 25: 555-562.
27. Atherton DJ, Kahana M, Russell-Jones R. Naevoid psoriasis. *Br J Dermatol* 1989; 120: 837-841.
28. Van der Kerkhof P, Schalkwijk J. Psoriasis. *Dermatology*'de. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. 2. Baskı. New York, Mosby, 2008;1135-1163.
29. Liao PB, Rubinson R, Howard R ve ark. Annular pustular psoriasis –most common form of pustuler psoriasis in children: report of three cases and review of literature. *Pediatr Dermatol* 2002; 19: 19-25.
30. Gladman DD, Brockbank J. Psoriatic arthritis. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9: 1511-1522.
31. Hogan A. Papulosquamous disease. *Pediatric Dermatology*'de. Ed. Schachner LA, Hansen RC. 3. Baskı. Edinburgh, Mosby, 2003; 643-646.
32. Burden AD. Management of psoriasis in childhood. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24: 341-345.
33. Rasmussen JE. Psoriasis in children. *Dermatol Clin* 1986; 4: 99-106.
34. Güner MA. Psoriasis. *Dermatolojide tedavi*'de. Ed. Tüzün Y, Serdaroglu S, Erdem C, Özpoyraz M, Önder M, Öztürkcan S. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2010; 703-710.
35. Darley CR, Cunliffe WJ, Green CM ve ark. Safety and efficacy of calcipotriol ointment (Dovonex) in treating children with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 1996; 135: 390-393.
36. Oranje AP, Marcoux D, Svensson A ve ark. Topical calcipotriol in childhood psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 203-208.

37. Steele JA, Choi C, Kwong PC. Topical tacrolimus in the treatment of inverse psoriasis in children. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 713-716.
38. Tay YK, Morelli JG, Weston WL. Experience with UVB phototherapy in children. *Pediatr Dermatol* 1996; 13: 406-409.
39. Jury CS, Mchenry P, Burden AD ve ark. Narrowband ultraviolet B (UVB) phototherapy in children. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 196-199.
40. Paller AS. Dermatologic uses of methotrexate in children: indications and guidelines. *Pediatr Dermatol* 1985; 2: 238-243.
41. Kumar B, Dhar S, Handa S ve ark. Methotrexate in childhood psoriasis. *Pediatr Dermatol* 1994; 11: 271-273.
42. Ruiz Maldonado R, Tamayo-Sanchez L, Orozco-Covarrubias ML. The use of retinoids in the pediatric patient. *Dermatol Clin* 1998; 16: 553-569.
43. Menter MA, Cush JM. Successful treatment of pediatric psoriasis with infliximab. *Pediatr Dermatol* 2004; 21: 87-88.
44. Farnsworth NN, George SJ, Hsu S. Successful use of infliximab following a failed course of etanercept in a pediatric patient. *Dermatol Online J* 2005; 11: 11.
45. Sukhatme SV, Gottlieb AB. Pediatric psoriasis: updates in biologic therapies. *Dematologic Therapy* 2009; 22: 34-39.
46. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG ve ark. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2008; 358: 241-251.
47. Stefanaki C, Lagogianni E, Kontochristopoulos G, Verra P, Barkas G, Katsambas A, Katsarou A. Psoriasis in children: a retrospective analysis. *J Eur Acad Dermatol* 2011; 25, 417-421.



## 20.

## Püstüler Psoriasis

Tülin MANSUR

**T**üm psoriasis tiplerinde lezyonlu derinin stratum korneumunda hastalığın evresine göre değişen miktarlarda nötrofil görülür. Çoğunlukla sadece mikroskopik bir bulgu olan nötrofil birikimi eğer yeterli miktara ulaşırsa püstüller oluşur ve klinik tablo püstüler psoriasis (PP) adını alır. Bu başlık altında jeneralize ve lokalize PP olmak üzere 2 temel hastalık mevcuttur. Jeneralize püstüler psoriasis (JPP) sıklıkla akut ve şiddetli bir seyir izler (von Zumbusch tipi). Gebelikte ortaya çıkan JPP'ye impetigo herpetiformis (İH) de denir. JPP bazen genel durumun daha iyi olduğu, subakut ve kronik seyir izleyen ve esas olarak gövdede yerleşen annüler, sirsine plaklarla da kendini gösterebilir. Lokalize püstüler psoriasis, palmoplantar püstülosis (PPP) ve akrodermatitis continua Hallopeau (AKH) olarak 2 alt tipe ayrılır.<sup>1</sup>

**Akut Jeneralize Püstüler Psoriasis****Klinik Bulgular**

Yaşamı tehdit edebilen bir PP tipi olan akut JPP her iki cinsiyeti eşit olarak etkiler. Psoriasis vulgaris için karakteristik olan deri lezyonları akut püstüllü hecmenin öncesinde veya onunla birlikte mevcut olabilir, ya da daha sonra gelişebilir. Hastalığın tanısıl damgasını deri ve diğer dokulardaki yoğun nötrofil infiltrasyonu oluşturur. Karakteristik bulgular hecmeler halinde ortaya çıkan ateş ve eritemli zeminde gelişen steril püstül kümeleridir. Özellikle kıvrım bölgelerinde hızla geniş, hassas, kaşıntılı eritemli yamalar ve bu zeminde püstüller ve irin gölcükleri ortaya çıkar. Yüz genellikle tutulmaz. Deri bulgularına yüksek ateş, titreme, baş ağrısı, kas ve eklem ağrıları, bulantı, genel durum bozukluğu eşlik eder. Deride tek tek püstüller, sirsine lezyonlar, püstüllerle çevrili eritemli plaklar veya jeneralize eritrodermi görülebilir. Coğrafya dili, oral ülserler, genital mukoza ve üst solunum yollarında püstüller, tırnaklarda subungual irin gölcükleri, ağrılı onikoliz ve tırnak kaybı gelişebilir. Hecmeler halinde ortaya çıkan püstüller birkaç gün içinde kurur ve deri tabakalar halinde soyulur; hastalık çoğunlukla haftalar içinde remisyona girer. Laboratuvar incelemelerinde lökositoz, lenfopeni, sedimentasyon yüksekliği, hipokalsemi, serum çinko düşüklüğü, hi pergamaglobuli-



nemi çoğunlukla mevcuttur. JPP'de konjestif kalp yetmezliği, solunum sıkıntısı sendromu, pnömoni, derin ven trombozu, akciğer embolisi, hepatit, nötrofilik kolanjit, tubuler böbrek nekrozu, akut böbrek yetmezliği, septik artrit, septik şok, malabsorbsiyon ve amiloidoz gibi sistemik komplikasyonlar gelişebilir.<sup>1,2</sup>

### Ayrırcı tanı

Akut JPP'den ayrılması gereken başlıca hastalıklar akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP), subkorneal püstüler dermatoz (SPD) ve infektif püstüllerdir.<sup>3</sup>

AGEP sorumlu ilacın başlanmasından sonra 1-3 hafta içinde gelişen, ateş, lökositoz ve yaygın püstüllerle seyreden bir ilaç döküntüsüdür. Lezyonlar sıklıkla yüzde ve kıvrım bölgelerinden başlar.<sup>4</sup> İlaçla tetiklenen JPP ile AGEP'i birbirinden ayırmak her zaman kolay değildir. Döküntü öncesinde psoriasis daha olağan şekillerinin bulunması, genel durumun daha ciddi olması, yaşamı tehdit edici komplikasyonların gelişmesi, akut evre sonrasında tablonun tekrar etmesi veya psoriasis diğer şekillerine dönüş görülmesi ve histopatolojik olarak psoriasis benzer bulguların varlığı JPP lehinedir. İlacın kesilmesiyle kendiliğinden düzelme, purpura, hedef, bül, vezikül gibi JPP için atipik belirtilerin bulunması, yüzde ödem, histopatolojik olarak psoriasis ait tipik bulguların yokluğu, inflamatuvar infiltratta eozinofil varlığı, bazen rastlanan masif dermal ödem ve nekrotik keratinositler ise AGEP lehinedir.<sup>5</sup>

JPP'yi tetikleyen etmenlerin başında sistemik steroid tedavisinin aniden kesilmesi gelir. En çok sorumlu olan ilaçlar beta blokerler, salisilatlar, steroid dışı antiinflamatuvar ilaçlar, lityum, antimalaryaller, katran ve ditranoldür. Diğer uyarıcı etmenler arasında gebelik, hipokalsemi, aşırı güneş ışığına maruz kalma, emosyonel stres, infeksiyonlar (özellikle streptokoklar) yer alır.<sup>1,2</sup> AGEP'te en sık suçlanan ilaçlar ise amoksisilin, ampisilin ve kinolonlar başta olmak üzere antibiyotikler, antimalaryaller, terbinafin ve diltiazemdir. Avrupa ülkelerinde 2007'de yapılan çok merkezli bir çalışmada AGEP'te infeksiyonların belirgin bir rol oynamadığı ve hastalarda psoriasis sıklığının artmamış olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>4</sup>

JPP ayrırcı tanısında ele alınması gereken bir diğer dermatoz olan SPD'nin nozolojik konumu ve psoriasisle ilişkisi hala net değildir. Son yıllarda klinik görünümü SPD'e benzeyen bazı olguların da desmokolliin 1'e karşı intraepidermal IgA birikimi gösteren IgA pemfigusunun bir alt tipi olduğu

gösterilmiştir. SPD esas olarak erişkinlerde görülen, nötrofillerle dolu steril püstüllerle karakterize, nadir, tekrarlayıcı bir dermatozdur. Tetikleyici etmenler JPP'deki kadar net değildir.

Lezyonlar daha çok kıvrım bölgeleri ve gövdede yerleşir ve sirsine, annüler desenler çizerler. SPD'da bazen püstül içeriği gözdeki hipopiyona benzer bir seviye oluşturabilir. Oldukça büyük olabilen püstüller subkornealdır ve psoriasisiste olduğu gibi spongiform intraepidermal püstüller görülmez. Hastaların genel durumu iyidir, sistemik belirtiler yoktur. Lezyonların dapsone tedavisine iyi cevap vermesi tanı için önemli bir kriterdir. SPD multipl myelom, IgA gamapatisi, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, Crohn hastalığı, multipl skleroz, hipertiroidizm gibi çeşitli sistemik hastalıklara eşlik edebilir.<sup>6</sup> Sekonder infekte atopik veya seboreik ekzema da JPP ile karıştırılabilir. Temel ayırıcı özellik JPP'de püstülerin steril olmasıdır. Lezyonların hecmeler şeklinde ortaya çıkıp çıkmaması, daha önce mevcut bir deri hastalığının bulunup bulunmaması da tanıda önemlidir.

### Tedavi

Akut JPP'de tedavinin temel amaçlarından biri püstül hecmelerinin süresini kısaltmak, diğeri ise uzun süreli remisyon sağlamak ve nüksleri azaltmaktır. Tedavi kurtarma, geçiş ve idame tedavisi olmak üzere 3 aşamalı olarak ele alınabilir.

**A.Kurtarma tedavisi:** Akut hecme yaşamı tehdit edebilen genel ve sistemik belirtiler oluşturduğundan, kurtarma tedavisinde ilk yapılması gereken hastanın hastaneye yatırılmasıdır. Böylelikle yatak istirahati, yeterli sıvı alımı, elektrolit dengesinin sağlanması, fazla ısı kaybının önlenmesi, kalp yükünün azaltılması ve sedasyon amaçlanır. Bu sırada hastaya ıslak pansumanlar, yerel kalsipotriol ve kortikosteroidler uygulanabilir. Ancak akut dönemde yerel ilaçlar genellikle tek başına değil, sistemik tedavilere ek olarak kullanılırlar. JPP'de akut, ateşli hecmeyi en etkili ve hızlı şekilde baskılayan sistemik ilaçlar asitretin (25-50 mg/gün), siklosporin (3-5 mg/kg/gün) ve metotreksatdır (15-25 mg/hafta).<sup>2,7-9</sup> JPP'nin kendisi de akut karaciğer fonksiyon bozukluğuna yol açabildiğinden, metotreksatın hepatotoksik etkisi konusunda dikkatli olunmalıdır. Kortikosteroidler hayatın tehdit altında olduğu şiddetli olgularda, ancak diğeri ilaçların kullanılamaması halinde bir seçenek olabilir. Günde 30-60 mg prednisonla başlanıp, belirtilerde gerileme gözlemlendiğinde

doz azaltılmalı ve tedaviye diğer ilaçlar eklenmelidir.

Sistemik kortikoterapiye bağlı en önemli sorunlar ilacın kesilmesi veya dozun azaltılmasıyla hızla nüks görülmesi ve uzun dönemli kullanımda çeşitli sistemik ve kütanöz yan etkilerin gelişmesidir.<sup>10</sup> Dirençli olgularda başta TNF alfa inhibitörleri (infliksımab, etanersept, adalimumab) olmak üzere biyolojik ajanlar da kullanılabilir. Bunlar içinde infliksımab daha hızlı etki göstermesi ve cevap oranının daha fazla olması nedeniyle diğer anti TNF ilaçlara üstün gözükmektedir.<sup>11,12</sup>

İnfliksımab ile akut hecme hızla, birkaç gün içinde, oldukça sınırlı yan etkiyle kontrol altına alınabilmektedir. İlaç intravenöz infüzyon şeklinde 4-5 mg/kg dozunda uygulanır. JPP tedavisinde kullanılmış ve tek tek olgu veya küçük olgu dizilerinde başarılı bulunmuş olan diğer ilaçlar hidrokortison, azatiyoprin, 6-merkaptopürin, mikofenolat mofetil, sülfasalazin, dapson ve kolşisinir.<sup>13</sup>

**B.Geçiş evresi:** İlk başlanan ilacın dozunun azaltılmasını ve hastalığın uzun dönemli kontrolü için diğer tedavilerin başlanmasını içerir. Bu evrede çoğunlukla siklosporinle birlikte asitretin veya fototerapi/fotokemoterapiyle birlikte asitretin uygulanır. Yaygın deri tutulumu olan hastalarda fototerapi/fotokemoterapi eritemi arttırabileceğinden, akut evrede başka tedaviler gerekir ve UVB/PUVA tedavisine durum asitretin ile stabilize edildikten sonra geçilir. Çoğunlukla asitretin 7-14 gün süreyle 0.2-0.5 mg/kg verilir; ardından haftada 3 gün UVB veya PUVA tedavisine başlanır. Lezyonlar düzelinece asitretin kesilebilir, UVB/PUVA'ya ortalama 2 ay veya gerekirse daha uzun devam edilebilir.

**C.Nükslerin önlenmesi:** İlk yapılması gereken sigara, alkol, güneş ışığı, stres, ilaçlar gibi tetikleyici faktörlerden kaçınmaktır. Lezyonları uzun süredir inaktif ve stabil kalan veya büyük ölçüde iyileşmiş hastada bu durumun devamı için gerekli idame tedaviler ise fototerapi, yerel kalsipotriol, yerel steroid, kalsinörin inhibitörleri, düşük doz asitretin veya düşük doz metotrekstat olabilir.

### **Bebek ve Çocuklarda Jeneralize Püstüler Psoriasis**

Bu yaş grubunda JPP'ye ender rastlanır. Ailede psoriasis veya JPP öyküsü sıklıkla mevcuttur. Hastalığın annüler-sirsine tipi erişkinlere oranla daha sıktır. Lezyonlar en sık infeksiyonlarla, bazen emosyonel stresle tetikle-

nir. Bakteriyel süperinfeksiyon, sepsis ve dehidrasyon en önemli komplikasyonlardır. Temel ayırıcı tanı erişkinlerde olduğu gibi AGEP'le yapılmalıdır.

Çocuklardaki JPP için görüş birliğine varılmış tedavi kılavuzları yoktur. Asitretin, isotretinoin, metotreksat, siklosporin, dapson, sülfasalazin, dar band (db)UVB kullanılabilir.<sup>14</sup> İsoetretinoin 1.5-2 mg/kg/gün dozunda, 3-5 gün gibi kısa sürede püstül çıkışını durdurur, ancak dozun azaltılmasıyla lezyonlar yeniden ortaya çıkabildiğinden, tedavinin birkaç ay sürdürülmesi ve diğer ilaçlarla birlikte kullanılması önerilir.<sup>13</sup> Biyolojik ajanların 18 yaşın altında kullanımıyla ilgili veriler henüz yeterli değildir.

### **Gebelikte Jeneralize Püstüler Psoriasis (İmpetigo Herpetiformis)**

Çoğunlukla gebeliğin 3. trimestrinde ortaya çıkan bu tabloda başlıca tetikleyici etmenler hipokalsemi, hipoparatiroidizm ve bakteriyel infeksiyonlardır. Hastalık daha sonraki gebeliklerde tekrarlayabilir ve bu durumda genellikle gebeliğin daha erken döneminde ortaya çıkar ve daha şiddetli seyredir. JPP'ye benzer şekilde lezyonlar sıklıkla kıvrım bölgelerinden simetrik olarak başlar, gövdeye ve ekstremitelerin proksimaline doğru ilerler. Annede sepsis, hipokalsemiye bağlı tetani, delirium, konvulsiyonlar, hipertermi gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Hatta ağır olgularda kalp ve böbrek yetmezliğine bağlı ölüm gelişebilir. Fetusla ilgili komplikasyonlar ise ölü doğum, düşük doğum ağırlığı ve plasenta yetmezliğine bağlı anomalilerdir. Erken tanı ve tedavi anne ve bebekteki sorunların en aza indirilmesi açısından önemlidir. Tedavide ilk yapılması gereken sıvı/elektrolit, serum albumin ve kalsiyum dengesinin korunmasıdır. Yerel/sistemik kortikosteroidler yararlı olabilir. Siklosporin veya dbUVB kullanılabilir.<sup>15,16</sup> Bu tedavilere cevap vermeyen veya plasenta yetmezliği gelişen hastalarda doğumun başlatılması düşünülebilir. Gebelikte sistemik steroid kullanımı teratojenik etki göstermez, ancak makrosomia, gestasyonel diabetes, erken membran rüptürü gibi istenmeyen etkilere yol açabilir. Gebelik kategorisi C olan siklosporin de teratojenik değildir ve ilaca in utero uzun süre maruz kalan bebeklerde böbrek fonksiyonlarının normal şekilde geliştiği gösterilmiştir. Son bazı yayınlar gebelikte siklosporin kullanımının erken membran rüptürü riski doğurduğuna işaret etmektedir. Bu nedenle gebelikte mümkün olan en düşük ilaç dozunun kullanılması, serum siklosporin düzeyinin sık ölçümü ve fetusun seri USG'lerle izlenmesi önerilmektedir. Doğumdan sonraya uzayan olgularda gerekli durumlarda

PUVA, retinoidler veya metotreksat da kullanılabilir. Halen kullanımda olan bütün biyolojik ajanların gebelik kategorisi B'dir. Biyolojik ajanlar bugüne dek az sayıda impetigo herpetiformis olgusunda kullanılmıştır ve kullanıldığı anne ve bebeklerde olumsuz bir etki gözlenmemiştir.<sup>17</sup> Bununla birlikte, bu ajanların gebelik ve süt verme sırasında kullanılmaması, gebe kalma olasılığı olan kadınlarda biyolojik tedavi sırasında ve tedavi kesildikten sonra en az 6 ay boyunca kontrasepsiyon uygulanması önerilmektedir.

### **Palmoplantar Püstüloz**

#### **Klinik Bulgular**

Püstüller psoriasisın lokalize tipleri içinde sayılan PPP avuç ve taban derisinde ortaya çıkan steril püstül kümeleriyle karakterizedir. Alevlenme ve gerileme dönemleriyle döngüsel ve kronik bir seyir izleyen hastalık çoğunlukla 40-50'li yaşlarda başlar; çocukluk ve ergenlik döneminde ender görülür. Esas olarak avuçların tenar, hipotenar ve orta bölümleri, topuk yanları ve taban orta kısımları çoğunlukla simetrik şekilde etkilenir. Normal görünümlü veya eritemli deri üzerinde birkaç saat içinde 2-4 mm.lik püstüller ortaya çıkar. Kaşıntı ve yanma lezyonlara öncülük veya eşlik edebilir. Bir-iki hafta içinde kuruyan püstüller geride kahve renkli küçük kabuklar bırakır.<sup>18</sup>

#### **PPP-Psoriasis İlişkisi**

Son yıllarda psoriasis-PPP ilişkisi tartışılmaktadır.<sup>19</sup> PPP'li bazı hastalarda Köbner fenomeni, avuç-taban dışındaki alanlarda psoriasis benzer ince, eritemli ve skuamlı plaklar ve psoriasis ilişkili pozitif aile öyküsü bulunabilir ve lezyonlar infeksiyon, stres veya ilaçlarla tetiklenebilir. Buna karşılık PPP'li hastalarda klasik psoriasis için bildirilen doku gurupları (HLA B13, B17, Cw6, DR7) ve PSORS1 bölgesindeki aday genlerin sıklığında artma yoktur.<sup>18</sup> Klasik psoriasis iki cinsiyette eşit dağılırken PPP kadınlarda 3 kat daha sıktır. PPP'li hastalarda atopi, metal allerjisi, tiroid hastalıkları, kalsiyum homeostazında bozukluklar, diabetes mellitus ve Çölyak hastalığı genel topluma göre daha sık görülür.<sup>19</sup> PPP'nin diğer önemli bir özelliği sigara içimiyle belirgin ilişki göstermesidir. Olguların %95'e varabilen bölümü çoğunlukla 20 yıldan fazla süredir günde 1 paketten fazla sigara içen kişilerdir. Klasik psoriasisli hastalarda sigara içme oranı ise %25'i geçmez. Son yıllarda PPP'nin sigaranın rol oynadığı bir otoimmün hastalık olduğu ileri sürülmektedir. PPP'deki nötrofilik inflamasyon avuç ve tabanlardaki

ter kanallarının intraepidermal kısmını (akrosiringiyum) hedefler ve onun tahribine yol açar. PPP'li hastaların yarıya yakınında akrosiringiyum ve papiller damar endotelindeki nikotik asetilkolin reseptörüne karşı antikorlar saptanmıştır. Sigara içmek muhtemelen sorumlu otoantijenlerin açığa çıkışını kolaylaştırmaktadır.<sup>20</sup>

### **Ayırıcı tanı**

PPP'nin ayırıcı tanısında ele alınması gereken temel hastalıklar reaktif artrit (Reiter) sendromu, sekonder infekte dishidro ve tinea pedisdir. Nadiren sekonder infekte uyuz lezyonları, püstüllü Sweet sendromu ve mikozis fungoides de PPP ile karıştırılabilir.

PPP, SAPHO sendromunun bir parçası olabilir. SAPHO, sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz ve osteitten oluşan bir akronimdir.<sup>21</sup> Püstüllü deri lezyonları içinde PPP, akne konglobata, akne fulminans, hidrozadenit, piyoderma gangrenosum, saçlı derinin dissekan sellüliti gibi ortak özelliği yoğun nötrofilik infiltrasyon olan dermatozlar vardır. Sendromun patogenezi tam belli olmamakla birlikte, reaktif artrit sendromunda görülene benzer şekilde immün sistemin bir enfeksiyon etkenine karşı yanlış yönlendirmesinin sorumlu olabileceği düşünülmektedir. PPP olgularının yaklaşık %10'unda görülen SAPHO sendromunda esas olarak sternokostoklaviküler, daha az oranda da sakroiliak eklemlerde inflamasyon ve ossifikasyon gelişir. Bu nedenle, bu alanlarda ağrı yakınması olan hastalarda kemik grafi ve sintigrafileri veya tüm vücut MR görüntülemesi istenmelidir.

### **Tedavi**

PPP çok inatçı bir hastalıktır. On yıllık bir izlem çalışmasında olguların sadece 1/3'ünün düzeldiği gözlenmiştir. Sigaranın bırakılması, enfeksiyon odaklarının tedavi edilmesi, tiroid fonksiyonlarının normale döndürülmesi ve glutensiz diyet bazen yarar sağlamaktadır. Psoriasis tedavisindeki geleneksel yerel antipsoriatik ilaçlar ise PPP'de çoğunlukla tatmin edici sonuç vermemektedir. Bunun bir nedeni, boynuzsu tabakanın kalın oluşu nedeniyle ilaçların emilim ve biyoyararlanımının düşük oluşudur. Aktif içeriklerin penetrasyonunu arttırmak için kapatıcı uygulamalar gerekebilir. Sistemik tedavi olarak klasik psoriasis tedavisinde kullanılan asitretin, metotreksat, siklosporin, biyolojik ajanlar gibi ilaçların yanısıra sistemik tetrasiklin veya itrakonazol ile başarılı sonuç bildiren çalışmalar vardır. Kronik PPP konusunda yapılan

bir meta analizde, sistemik retinoid ve oral PUVA'nın etkili olduğu ve bu tedavilerin birlikte kullanımının etkiyi güçlendirdiği sonucuna varılmış, düşük doz siklosporin ve Grenz ışınlarının da yararlı olabileceğine dikkat çekilmiştir. Kolşisin ve lokal PUVA'nın PPP'deki etkileri ise tartışmalıdır.<sup>13,22,23</sup>

## **Akrodermatitis Kontinua Hallopeau (AKH)**

### **Klinik Bulgular**

Lokalize püstüler psoriasisın diğer tipi olan AKH en sık orta yaşlı kadınlarda, nadiren çocuklarda görülür. Hastalık genellikle el parmaklarında, daha az sıklıkla ayak parmaklarında yerleşen steril püstüllerle seyredir. Püstüller önce parmak uç kısımları, tırnak yatağı ve kıvrımlarında belirir, daha sonra el ve ayak sırtına yayılabilir. Lezyonlar bir enfeksiyon veya yaralanma ile başlayabilir, ancak daha sıklıkla görünür bir neden olmadan ortaya çıkar. Uzun süren olgularda ve yaşlılarda hastalık JPP'ye ilerleyebilir. Kronik, tekrarlayıcı inflamasyon deri atrofisine, onikodistrofi ve tırnak kaybına, distal falanksta osteolitik lezyonlara ve parmağın serbest ucunda skleroderma benzeri şekil bozukluğuna yol açabilir.<sup>24</sup>

### **Ayrırcı tanı**

Sıklıkla karıştığı bakteriyel, viral, fungal paronişiler nedeniyle AKH'da tanı çoğunlukla gecikir. Kırk sekiz olguluk bir seride tanı konulmasına kadar geçen süre 2 ay-12 yıl (ort. 2.5 yıl) olarak bildirilmiştir.<sup>25</sup> Paronişiler dışında dishidrotik el ekzeması, allerjik kontakt dermatit ve infekte malignite de ayrırcı tanıda düşünülmelidir. Tek tırnak tutulumunda tanı daha güç olabilir. Bu nedenle, tekrarlayan subungal veya periungal püstüller, tekrarlayan ağrılı, onikolitik ve distrofik tırnakların varlığında AKH'u akla getirmeli ve gerekli mikrobiyolojik ve histopatolojik incelemeler yapılmalıdır.<sup>24,25</sup>

### **Tedavi**

AKH psoriasisın bir alt tipi olmasına karşın, standart psoriasis tedavileri çoğunlukla etkisizdir. Hastalığın nadir görülmesi dolayısıyla, AKH tedavisi konusunda kontrollü çalışmalar ve genel kabul görmüş kılavuzlar yoktur. Ayrıca etkili bulunan tedavinin kesilmesi veya dozun azaltılmasıyla lezyonlar kısa sürede tekrarlar. Tedaviye dirençli olmasıyla ünlü olan AKH'de kullanılan tedaviler olarak yerel tedavi (steroid, kalsipotriol, takalsitol, tazaroten, 5-florourasil, katran, antralin, takrolimus), fototerapi/fotokemoter-

api, sistemik/intralezyonel steroid, metotreksat, fumarik asit, siklosporin, retinoidler, dapson, tetrasiklinler, kolşisin, talidomid ve biyolojik ajanlar sayılabilir.<sup>26-28</sup> Bu tedaviler tek başına, çeşitli kombinasyonlar halinde veya dönüşümlü olarak uygulanabilir.

### **Palmoplantar Püstüloz ve Akrodermatitis Kontinua Haloapeau Tedavisinde Biyolojik Ajanlar**

Bu olgularda her zaman etkili olduğu bilinen belli bir biyolojik ajan yoktur. Bir ajana dirençli olan hasta bir diğerine cevap verebilmektedir. Biyolojik ajanlar tek başlarına veya diğer ilaçlarla birlikte, (özellikle asitretinle) kullanılabilirler. İnfliksımab, ilacın etkinliğini azaltan ve infüzyon reaksiyonlarına yol açan nötralizan antikör gelişiminin önlenmesi amacıyla düşük dozda (7,5-10 mg/hafta) metotreksatla birlikte verilebilir.<sup>28-30</sup>

### **Biyolojik Ajanlarla Tetiklenen Püstüler Psoriasis**

Son yıllarda çeşitli nedenlerle biyolojik ajan kullanan bazı hastalarda PP dahil olmak üzere çeşitli tipte psoriasis lezyonlarının ilk kez geliştiği ya da mevcut psoriasisın şiddetlendiği gözlenmektedir. Esas olarak TNF alfa inhibitörleriyle ortaya çıkan bu yan etki % 1.5-5 oranında gözlenmekte ve ilaca başlandıktan ortalama 6-9 ay sonra gelişmektedir. Bu reaksiyon romatoid artrit, ankilozan spondilit, Behçet hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı, psoriatik artrit gibi çeşitli hastalıklar için TNF alfa inhibitörü kullanan hastalarda görülebilir. Muhtemelen genetik olarak yatkın bireylerde TNF alfa inhibisyonu doku düzeyinde IFN alfa ekspresyonunu arttırmakta ve bu sitokin değişimi psoriasis lezyonlarının gelişimi veya şiddetlenmesine yol açmaktadır. Bu yan etkinin geliştiği olguların 2/3'ünde psoriasisine yönelik tedaviyle birlikte anti TNF tedavisine devam edilebilmiştir. TNF alfa inhibitörü tipinin değiştirilmesi de bazen yarar sağlamaktadır. Eğer psoriasisine yönelik tedaviler sonuçsuz kalırsa, anti TNF tedavisi kesilmelidir.<sup>31,32</sup>

### **Püstüler Psoriasisde Yeni Tedaviler**

Son birkaç yıldır tedaviye dirençli PP formlarında yeni tedaviler denenmektedir:

1. *Graniülosit-monosit adsorbsiyon aferezi*: . Patojenik graniülositleri ortadan kaldırmayı hedefleyen bu tedavi inflamasyon ve nötrofil infiltrasyonu ile karakterize ülseratif kolit ve piyoderma gangrenozumda etkili bulunmuş



olan yeni bir ekstrakorporeal aferez yöntemidir. Diğer tedavilere dirençli JPP ve AKH'lu birer hastada bu tedavi başarılı bulunmuş, ciddi yan etkiler gözlenmemiştir.<sup>33</sup>

**2. IL-8'e yönelik antikorlarla (HuMab 10F8) tedavi:** IL-8'in nötrofilik inflamasyon üzerindeki etkileri düşütülerek, PPP'li 31 hasta üzerinde farklı dozlarda IL-8 antikorları verilerek yapılan bir çalışmada hastalık aktivitesinde ve doku IL-8 düzeyinde dozla ilişkili anlamlı azalma saptanmıştır. Tedavi sırasında ciddi bir yan etki oluşmamıştır.<sup>34</sup>

**3. Hiperbarik oksijen tedavisi:** Bu tedavi, hiperbarik oksijenin seçici anti-inflamatuar ve immünöstresif etkileri olmasından yola çıkılarak, biri püstüller, diğeri kronik plak tipi psoriasis olan iki hastada denenmiş ve olumlu sonuç vermiştir.<sup>35</sup>

**4. Çeşitli ışık veya lazer tedavileri:** Düşük düzeyde polarize, polikromatik ışık veya lazer tedavileri, monokromatik excimer lazer ve hedefe yönelik fototerapi AKH ve PPP'li olgularda kullanılmış ve etkili bulunmuştur.<sup>36,37,38</sup>

Bu tedavilerden 308 nm dalga boyuna sahip excimer lazer 17 PPP olgusunda haftada bir kez kullanılmış, ortalama 5,3 hafta sonra olguların %79'unda düzelme sağlanmıştır.<sup>37</sup> Kronik plak tipi psoriasisde son yıllarda başarılı sonuçlarla kullanıma giren hedefe yönelik UVB fototerapisi de özellikle vücut yüzeyinin sınırlı bölümlerini tutan AKH ve PPP için ümit verici gözükmektedir.<sup>38</sup> Bunların dışında yukarıda belirtilen diğer tedaviler ise henüz deneysel aşamadır.

### **Püstüller Psoriasis ve Psikososyal Morbiditeler**

Kronik ve tekrarlayıcı seyir gösteren ve kalıcı sekillere yol açabilen hastalık psikolojik morbiditelere, yaşam kalitesinde bozulmaya ve iş gücü kaybına neden olabilmektedir.<sup>39</sup> Hastanın hastalığı hakkında bilgilendirilmesi, yani "eğitimi" bu açıdan yaşamsal öneme sahiptir.

Hasta ve ailesine şu noktalar açıkça belirtilmelidir:

- Hastalık kroniktir; gerileme ve alevlenmelerle seyredir.
- Tedavi hastalığı tamamen ortadan kaldırmayı değil, kontrol altında tutmayı hedefler.

- Hastalığın durumuna ve seyrine göre tedavi yöntemleri değiştirilebilir.

Bazı hastalarda psikolojik danışmanlık gerekli olabilir. Hasta ve yakınlarına psoriasis destek guruplarıyla nasıl bağlantı kurabileceği de anlatılmalıdır.

## Kaynaklar

1. Farber EM, Nall L. Pustular psoriasis. *Cutis* 1993; 51: 29-32.
2. Zelickson BD, Muller SA. Generalized pustular psoriasis. A review of 63 cases. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1339-1345.
3. Mengesha YM, Bennett ML. Pustular skin disorders: diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 389-400.
4. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavinck JN, Naldi L, Mockenhaupt M, Fagot JP, Roujeau JC. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol* 2007; 157: 989-996.
5. Kardaun SH, Kuiper H, Fidler V, Jonkman MF. The histopathological spectrum of acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) and its differentiation from generalized pustular psoriasis. *J Cutan Pathol* 2010; 37: 1220-1229.
6. Cheng S, Edmonds E, Ben-Gashir M, Yu RC. Subcorneal pustular dermatosis: 50 years on. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33: 229-233.
7. Ozawa A, Ohkido M, Haruki Y, Kobayashi H, Ohkawara A, Ohno Y, Inaba Y, Ogawa H. Treatments of generalized pustular psoriasis: a multicenter study in Japan. *J Dermatol* 1999; 26: 141-149.
8. Kiliç SS, Hacimustafaoğlu M, Celebi S, Karadeniz A, Ildirim I. Low dose cyclosporin A treatment in generalized pustular psoriasis. *Pediatr Dermatol* 2001; 18: 246-248.
9. van de Kerkhof PC. Update on retinoid therapy of psoriasis in: an update on the use of retinoids in dermatology. *Dermatol Ther* 2006; 19: 252-263.
10. Brenner M, Molin S, Ruebsam K, Weisenseel P, Ruzicka T, Prinz JC. Generalized pustular psoriasis induced by systemic glucocorticosteroids: four cases and recommendations for treatment. *Br J Dermatol* 2009; 161: 964-966.
11. Trent JT, Kerdel FA. Successful treatment of Von Zumbusch pustular psoriasis with infliximab. *J Cutan Med Surg* 2004; 8: 224-228.
12. Esposito M, Mazzotta A, Casciello C, Chimenti S. Etanercept at different dosages in the treatment of generalized pustular psoriasis: a case series. *Dermatology* 2008; 216: 355-360.
13. Halverstam CP, Leibold M. Nonstandard and off-label therapies for psoriasis. *Clin Dermatol* 2008; 26: 546-553.

14. de Oliveira ST, Maragno L, Arnone M, Fonseca Takahashi MD, Romiti R. Generalized pustular psoriasis in childhood. *Pediatr Dermatol* 2010; 27: 349-354.
15. Hazarika D. Generalized pustular psoriasis of pregnancy successfully treated with cyclosporine. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009; 75: 638.
16. Vun YY, Jones B, Al-Mudhaffer M, Egan C. Generalized pustular psoriasis of pregnancy treated with narrowband UVB and topical steroids. *J Am Acad Dermatol* 2006;54: S28-30.
17. Sheth N, Greenblatt DT, Acland K, Barker J, Teixeira F. Generalized pustular psoriasis of pregnancy treated with infliximab. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 521-522.
18. Yamamoto T. Extra-palmoplantar lesions associated with palmoplantar pustulosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23:1227-1232.
19. 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: 392-393.
20. Hagforsen E, Awder M, Lefvert AK, Nordlind K, Michaëlsson G. Palmoplantar pustulosis: an autoimmune disease precipitated by smoking? *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 341-346.
21. Boutin RD, Resnick D. The SAPHO syndrome: an evolving concept for unifying several idiopathic disorders of bone and skin. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170: 585-591.
22. Adışen E, Gürer MA. Therapeutic options for palmoplantar pustulosis. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35: 219-222.
23. Marsland AM, Chalmers RJ, Hollis S, Leonardi-Bee J, Griffiths CE. Interventions for chronic palmoplantar pustulosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 25; (1): CD001433.
24. Waller JM, Wu JJ, Murase JE, Dyson SW, Kelly KM. Chronically painful right thumb with pustules and onycholysis. Diagnosis: acrodermatitis continua of Hallopeau. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 619-620.
25. Piraccini BM, Tosti A, Iorizzo M, Misciali C. Pustular psoriasis of the nails: treatment and long-term follow-up of 46 patients. *Br J Dermatol* 2001; 144: 1000-1005.
26. Kiszewski AE, De Villa D, Scheibel I, Ricachnevsky N. An infant with acrodermatitis continua of Hallopeau: successful treatment with thalidomide and UVB therapy. *Pediatr Dermatol* 2009; 26: 105-106.
27. Nikkels AF, Nikkels-Tassoudji N, Piérard GE. Breaking the relentless course of Hallopeau's acrodermatitis by dapsone. *Eur J Dermatol* 1999; 9: 126-128.
28. Puig L, Barco D, Vilarrasa E, Alomar A. Treatment of acrodermatitis continua of Hallopeau with TNF-blocking agents: case report and review. *Dermatology* 2010; 220: 154-158.
29. Thielen AM, Barde C, Marazza G, Saurat JH. Long-term control with etanercept (Enbrel) of a severe acrodermatitis continua of Hallopeau refractory to infliximab (Remicade). *Dermatology* 2008; 217: 137-139.
30. Yawalkar N, Hunger RE. Successful treatment of recalcitrant palmoplantar pustular psoriasis

- with sequential use of infliximab and adalimumab. *Dermatology* 2009; 218: 79-83.
31. Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases. *J Dermatolog Treat* 2009; 20: 100-108.
32. Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 40: 233-240.
33. Seishima M, Mizutani Y, Shibuya Y, Nagasawa C, Aoki T. Efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis for pustular psoriasis. *Ther Apher Dial* 2008; 12: 13-18.
34. Skov L, Beurskens FJ, Zachariae CO, Reitamo S, Teeling J, Satijn D, Knudsen KM, Boot EP, Hudson D, Baadsgaard O, Parren PW, van de Winkel JG. IL-8 as antibody therapeutic target in inflammatory diseases: reduction of clinical activity in palmoplantar pustulosis. *J Immunol* 2008; 181: 669-679.
35. Butler G, Michaels JC, Al-Waili N, Finkelstein M, Allen M, Petrillo R, Carrey Z, Kolanuvada B, Lee BY, Riera AG, Michaels CC, Urteaga G. Therapeutic effect of hyperbaric oxygen in psoriasis vulgaris: two case reports and a review of the literature. *J Med Case Reports* 2009; 3: 7023.
36. Choi M, Na SY, Cho S, Lee JH. Low level light could work on skin inflammatory disease: a case report on refractory acrodermatitis continua. *J Korean Med Sci* 2011; 26: 454-456.
37. Aubin F, Vigan M, Puzenat E, Blanc D, Drobacheff C, Deprez P, Humbert P, Laurent R. Evaluation of a novel 308-nm monochromatic excimer light delivery system in dermatology: a pilot study in different chronic localized dermatoses. *Br J Dermatol* 2005; 152: 99-103.
38. Bordignon M, Zattra E, Albertin C, Belloni-Fortina A. Successful treatment of a 9-year-old boy affected by acrodermatitis continua of Hallopeau with targeted ultraviolet B narrow-band phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2010; 26: 41-43.
39. Sampogna F, Tabolli S, Söderfeldt B, Axtelius B, Aparo U, Abeni D; IDI Multipurpose Psoriasis Research on Vital Experiences (IMPROVE) investigators. Measuring quality of life of patients with different clinical types of psoriasis using the SF-36. *Br J Dermatol* 2006; 154: 844-849.



## 21.

## Kronik Plak Tip Psoriasis: Sorundan Çözümüne

Nilgün ATAKAN, Aslı HAPA

**K**ronik plak tip psoriasis keskin sınırlı eritemli papül ve plaklar üzerinde yerleşen beyaz renkli skuamlarla karakterize tekrarlayıcı, inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın tutulum yerleri sıklıkla saçlı deri, diz, dirsek, sakral bölge ve eklemlerin ekstansör bölgeleridir ve lezyonlar genellikle simetrik yerleşimlidir. Hastalık çoğunlukla yukarıda bahsi geçen tipik klinik bulguları nedeniyle kolayca tanınır. Tam ile ilgili süpheli durumlarda ise histopatolojik incelemelerden faydalanılabilir. Psoriasis histopatolojisi de klinikte olduğu gibi hiperkeratoz, parakeratoz, papillalarda uzama, dermal papillalarda kapiller dilatasyon, dermis ve epidermiste mononükleer ve polimorfonükleer hücre infiltrasyonu gibi tipik bulgularla karakterizedir. Kliniği ve histopatolojisi yukarıda da değinildiği üzere tipik bulgularla seyreden bu hastalıkta en önemli güncel sorun psoriasis hastasını ve hastalığını anlamaktır. Hastalığın doğru ve etkin bir şekilde tedavisi ancak bu anlayışla mümkün olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda hastaların  $\frac{3}{4}$ 'ünün güncel tedavilerden hoşnut olmadığı bilinmektedir ve hastaların % 78'i mevcut tedavilerin kendilerini hayal kırıklığına uğrattığını ifade etmektedir.<sup>1</sup>

Hastalığı anlama sürecinde en önemli konuları etyopatogeneze önemli rol oynayan faktörler ve hastalığa eşlik eden komorbiditeler oluşturmaktadır. Psoriasis genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin rol oynadığı karmaşık bir etyopatogeneze sahiptir. Özellikle erken yaşta başlayan tip 1 psoriasisde genetik bağlantı çok belirgindir. Diğer yandan infeksiyonlar, bazı ilaçlar ve travma ya hastalığı tetikleyen ya da şiddetlendiren çevresel faktörler olarak bilinir. Psoriasis patogenezinde hem doğal hem de kazanılmış immünitede disregülasyon mevcuttur. Genetik yatkınlığın mevcut olduğu bireylerde bilinmeyen bir antijen veya otoantijenik bir protein dentritik hücreler tarafından bölgesel lenf nodlarında patojen T lenfositlerine sunulur. Uyarılan T lenfositleri T1, T17 ve T22 alt gruplarına polarize olarak çoğalır ve dolaşıma geçer oradan da tekrar olay bölgesine doğru dermis ve epidermise geçerler. Psoriasisli hastalarda artmış sayıda olduğu gösterilen dermal plazmasitoid dentritik hücreler (pDH) yüksek düzeyde IFN-alfa salgılayarak inflamasyonu şiddetlendirir ve hücre göçünü stimüle eder. Bu hücrelerin salgıladığı IL-6,

IL-12, IL-17, IL-23, TNF-alfa keratinositlerden sitokin salınımı ve AMP (antimikrobial peptid) yapımını artırır. Bu olayın daha da şiddetlenmesine yol açar. IL-22 ile birlikte IL-23 anormal epidermal proliferasyona neden olurlar. Keratinositlerin harabiyeti ile ortaya çıkan nükleer artıklardan self DNA katelisinin (LL-37) ile kompleks yaparak pDH'lerin yüksek IFN-alfa sentezlemesine ve inflamasyonu şiddetlendirmesine neden olurken diğer taraftan self RNA LL-37 ile kompleks yaparak inflamatuvar DH'in sürekli ve güçlü bir şekilde T lenfositlerini uyarmasına neden olurlar. Böylece olay giderek şiddetlenir ve fasit bir daire oluşturur, hastalık kronik bir hale gelir.

Günümüzde psoriasis eşlik eden komorbiditelerin varlığı nedeniyle artık sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Psoriasisli hastalarda artmış oklüziv damar hastalığı riskinin arttığı ilk olarak 1973'de *Mc Donald* ve *Calabrese*<sup>2</sup> tarafından tanımlanmıştır. Sonrasında *Lingedard* psoriasisin alkol alımı, diabet, hipertansiyon ve obesite gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile birliktelik gösterdiğini bildirmiştir.<sup>3</sup> Yine yapılan çalışmalarda psoriasisin inflamatuvar barsak hastalıkları ile birlikteliği gösterilmiştir. Crohn hastalığının kontrol grubuna göre 7-10 kez daha sık görüldüğü tespit edilmiştir.<sup>4</sup> Lenfoma riskinin de psoriasisli hastalarda 3 misli arttığı bilinmektedir. Depresyon bu hastalarda sıklıkla görülen önemli bir sorundur. Yapılan çalışmalarda hastaların % 80'inde intihar düşüncesi, % 20'sinde ise intihar girişimi olduğu rapor edilmiştir. Günümüzde eklem tutulumu da hastaların yaklaşık % 6 ila % 39'unda mevcuttur.<sup>5</sup> Psoriatik artrit çoğunlukla asimetrik tutulumlu periferik oligoartrit olarak seyredir ve tüm psoriasis tiplerine eşlik edebilir. Klinik seyir çoğunlukla hafif olmakla birlikte bazı hastalarda ağır artrit bulguları da gelişebilir.

Hastayı anlamak sürecinde ise hastalık şiddetinin objektif olarak değerlendirilmesine olanak tanıyan ölçekler geliştirilmiştir. Vücut yüzey alanı ([body surface area]; BSA), psoriasis alan ve şiddet indeksi ve dermatoloji yaşam kalitesi indeksi (DLQI) pratikte de sık kullanılan ölçeklerdendir. Ancak bu ölçeklerin yanı sıra hastalığın yüz, el, ayaklarda, tırnaklarda ve genital bölge gibi alanlarda yerleşmesi, artrit semptomlarının olması ve eşlik eden komorbiditelerin varlığı da tedavi seçiminde önemli rol oynamalıdır. Çünkü yukarıda bahsi geçen durumlarda hastalık şiddeti indeksleri düşük olmasına rağmen hastaların yaşam kalitesi ileri derecede düşmektedir.

Psoriasis tedavisinde günümüzde basamaklı bir tedavi protokolu uygulanmaktadır. Hafiften şiddetli hastalığa kadar sırasıyla yerel kortikoster-

oidler, vitamin D analogları, yerel retinoidler ve nemlendiriciler kullanılırken ilerleyen basamaklarda fototerapi yöntemlerinin yanı sıra metotreksat, siklosporin, asitretin ve biyolojikler tercih edilmektedirler. Tedavi yaklaşımında daha önce de değindiğimiz üzere hastalık şiddetinin ve yaşam kalitesinin belirlenmesinin yanı sıra eklem tutulumu, eşlik eden komorbiditeler ve tırnak tutulumu da tedavi seçiminde göz önünde bulundurulması gereken hususlardandır. Geleneksel tedavi seçeneklerinden olan ve psoriasisde sıklıkla tercih edilen siklosporin, metotreksat, asitretin gibi ajanlarla PASI 75 yanıtı ortalama 8-12 haftalarda sağlanmaktadır. Ancak bu ilaçlarla ilgili bire bir karşılaştırmalı, plasebo kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Yine bu ilaçların hepatotoksisite, nefrotoksisite, hipertansiyon, kemik iliği toksisitesi, teratojenite, hiperlipidemi gibi sistemik yan etkileri uzun dönem kullanımlarını sınırlamaktadır.<sup>6-8</sup> Yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmeye çalışılması ise “biyolojik çağı” olarak bilinen 2000’li yıllarda hastalığın tedavisinde yeni bir sayfa açılmasına neden olmuştur. Biyoteknoloji ürünü olan biyolojik ajanlar inflamatuvar hastalıklar başta olmak üzere çeşitli hastalıkların patogenezinde kilit rol oynayan özel bölgeleri hedef almaları amacıyla geliştirilmişlerdir.<sup>9</sup> Ülkemizde de plak tip psoriasis için onay alan 3 biyolojik ajan mevcuttur. Hepsi anti-TNF ajan olan *adalimumab*, *infliksimab* ve *etanersept* orta ve şiddetli psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılmaktadır. Yerel ve geleneksel sistemik tedavilerin yetersiz olduğu, geleneksel sistemik tedavilerin tolere edilemediği veya kontrendike olduğu durumlarda ve yaşam kalitesi ileri derecede etkilenmiş hastalarda biyolojik ajanlarla tedavi gündeme gelmektedir. Türkiye’de 2008 yılında yayımlanan “Türkiye psoriasis biyolojik ajan kullanım kılavuzu” ile bu ajanların kullanılmasında dikkat edilecek noktalar, yan etki profilleri, hasta takibi ve seçimi belirlenerek, tedavilerde bir standartizasyon oluşturulmaya çalışılmıştır.<sup>10</sup>

İnfliksimab psoriasis tedavisinde kullanılan ilk anti TNF ajandır. Psoriasisli hastalarda gerçekleştirilen etkinlik ve güvenilirlik çalışmaları sonrasında kronik plak psoriasis tedavisi için 2006 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. İnfliksimab için psoriasis tedavisinde genel olarak önerilen doz 0., 2. ve 6. haftada ardından idamede her 8 haftada bir uygulamadır. EXPRESS I çalışmasında orta ve şiddetli psoriasisli olan 378 hastada plasebo kontrollü olarak gruplara ayrılmış ve hastalar 0, 2, 6 ve sonrasında da 8 haftada bir olmak üzere 46 hafta boyunca infliksimab tedavisi almışlardır. İnfliksimab alan grupta % 80 hastada 10. haftada PASI 75 olarak bulunmuş, bu oran plasebo



grubunda % 3 olarak tespit edilmiştir. 50. haftadaki yanıt değerlendirmesinde ise infliksimab alan grupta hastaların % 61'inde PASI 75 olarak bulunmuştur. Bu çalışma ile infliksimabın orta ve şiddetli psoriasisde uzun dönemde güvenli ve etkin olduğu kanıtlanmıştır.<sup>11</sup> Etanersept ise ülkemizde kronik plak tip psoriasisli hastalarda tedavi için onay alan ilk biyolojik ajandır. Ajanın önce psoriatik artrit daha sonra plak tip psoriasisde etkinlik ve güvenliliğini gösteren pek çok çalışma mevcuttur. *Leonardi* ve arkadaşları 2003 yılında 42 merkezde 672 hasta ile yürüttükleri çalışmada bir grup haftada bir 25 mg, bir grup haftada iki kez 25 mg, bir grup haftada iki kez 50 mg etanercept ve diğer grup plasebo almıştır. Bu gruplarda 12. haftada PASI 75 yanıtına ulaşım sırasıyla %14, %34, %49, %4 olmuştur<sup>12</sup> Aynı çalışmada tedavinin sürdürülmesi ile yanıtın artarak devam ettiği de gösterilmiştir. Tedavinin 24. haftasında PASI 75 yanıtına ulaşım sırasıyla %25, %44, %59 ulaşmaktadır. Tamamı insan monoklonal antikorlu olan adalimumab ise *Gordon* ve arkadaşlarının yaptığı ve 147 hastanın katıldığı çok merkezli, randomize ve plasebo kontrollü Faz III çalışmada kronik plak tip psoriasisli hastalarda klinik etkinlik, güvenilirlik ve tolerabilitesi araştırılmıştır. Bu çalışmada bir grup 2 haftada bir 40 mg adalimumab, bir grup her hafta 40 mg ve diğer grup plasebo almıştır. Bu gruplarda 12. haftada PASI 75 yanıtına ulaşım sırasıyla %53, %80, %4 bulunmuştur.<sup>13</sup>

Yakın zamanda kullanıma giren ve psoriasis tedavisinde geleneksel sistemik tedaviler kadar etkin oldukları gösterilen bu ajanlar için ise günlük sorun anti TNF tedavilerin güvenirliliğidir. *Schmitt* ve ark. yaptıkları<sup>14</sup>, psoriasis tedavisinde kullanılan biyolojikler ve geleneksel tedavilerin karşılaştırıldığı bir meta-analizde yan etki açısından biyolojikler (infliksimab, adalimumab, etanersept) ile siklosporin ve metotreksat arasında benzer sonuçlar elde edilmiştir. Her 3 biyolojik ajan arasında tedaviler sırasında çıkan ciddi yan etkiler açısından da herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir. *Naldi* ve ark.<sup>15</sup> yakın zamanda yaptıkları bir başka çalışmada ise fototerapi tedavisini 260 seansın üstünde alan hastalarda deride skuamöz hücreli karsinom riskinin 11 kat arttığı tespit edilmiştir. Yine benzer şekilde bu hastalarda melanom ve bazal hücreli karsinom riski de artmış olarak bulunmuştur. Siklosporin ile melanom dışı deri kanserlerinde artmış risk tespit edilmiştir. Biyolojik ajanlarda ise malignite ile ilgili olarak teorik olarak kesinleşmiş bir veri yoktur. Veriler vaka raporları, vaka serileri, gözlemsel çalışmalar, klinik araştırmalar ve meta-analizlerden elde edilmiştir.

Sonuç olarak, plak tip en sık görülen psoriasis tipidir ve hastaların %25'i şiddetli formda karşımıza çıkmaktadır. Şiddet belirlemede klasik ölçütlerin yanısıra yeni kriterler gözetilmeli ve komorbiditeler değerlendirilmelidir. Hastalık şiddetine uygun sistemik tedavi verilmeli ve bu tedaviler ile ilgili kılavuz önerilerine uyularak yan etkileri minimize edilmelidir.

## Kaynaklar

1. Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A ve ark. Br J Dermatol 2006; 155: 729-736.
2. Mc Donald CJ, Calabresi P. Oclusive vascular disease in psoriatic patients. N Eng J Med 1973; 288: 912.
3. Lindegard B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. Dermatologica 1986; 172: 298-304.
4. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. Clin Dermatol 2007; 25: 529-534.
5. Gladman DD, Antoni C, Mease P ve ark. Psoriatic arthritis: epidemiology,clinical features,course,and outcome. Ann Rheum Dis 2005; 64: ii14-ii17.
6. Geiger JM. Skin Therapy Lett. 2003 ; 8: 1. Efficacy of acitretin in severe psoriasis.
7. Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC ve ark. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. N Eng J Med 2003; 349: 658-665.
8. Flytstrom I, Stenberg B, Svensson A ve ark. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. Br J Dermatol 2007; 158: 116-121.
9. Mehlis SL, Gordon KB. The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. J Am Acad Dermatol 2003; 49: 44-50.
10. Alper S, Atakan N, Güler MA, Onsun N, Özarmağan G ve kılavuz çalışma grubu. Türkiye psoriasis biyolojik ajan kullanım kılavuzu. Türkderm 2008; 42 Özel sayı 2: 66-73.
11. Reich K, Nestle FO, Papp K ve ark. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis:aphase III, multicentre, double-blind trial. Lancet 2005; 366: 1367-1374.
12. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT ve ark. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. N Engl J Med 2003; 20: 2014-2022.
13. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C ve ark. 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.
14. Schmitt J, Zhang Z, Wozel G, Meurer M, Kirch W. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to severe psoriasis:meta-analysis of randomized controlled trials. Br J Dermatol 2008; 159: 513-526.

15. Naldi L. Malignancy concerns with psoriasis treatments using phototherapy, methotrexate, cyclosporin and biologics: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28: 88-92.

## 22.

## Dapson: Ne Kadar Güvenli ?

Rıfkiye KÜÇÜKOĞLU

**D**apson (4, 4'-diaminodifenil sülfon) 100 yıl önce (1908) sentezlenmiş olup 60 yıldan fazladır ilaç olarak kullanılmaktadır. Klinikte ilk kullanımı 1945'te lepranın ilerlemesini durdurucu etkisinin görülmesiyle başlamıştır. Dapsonun antibakteriyel ve antiinflamatuvar etkisinin olması, özellikle dirençli ve sıra dışı dermatolojik hastalıklarda kullanılmasını sağlamıştır.

Antibakteriyel spektrumu ve etki mekanizması sulfonamidlere benzer. Dapson, diğer sülfonlardan daha ucuz olması ve en az onlar kadar etkili olması nedeniyle lepra tedavisi için ilk seçenek olarak belirlenmiştir. Oral yolla emilimi, düşük dozlarda bile gayet iyi olup atılmadan önce karaciğerde asetile olur. Hastalar arasında yavaş veya hızlı asetilatörlerin olduğu bulunmuştur. Bu farklılık, dapsonun klinik kullanımını etkilememektedir. İlaç, karaciğerde aynı zamanda N-hidroksile de olmaktadır ve bu durum, hemodinamik yan etkilere yol açar. Yarılanma ömrü uzun olup 24-30 saattir. İlaç verildikten 2-6 saat sonra pik yapar ve 8 gün sonra sabit düzeye ulaşır.<sup>1</sup>

Lipofilik yapısı nedeniyle hücreye penetre olur. Dapson ve major metaboliti olan monoasetil dapson, proteine bağlanarak enterohepatik dolaşıma katılır. Tek doz verildikten sonra bile 1 ay süresince kanda bulunabilir.

Dapson, N-asetilasyon ve N-hidroksilasyon yoluyla karaciğerde metabolize olur. Asetilasyon ürünü olan monoasetil dapson sonra deasetile olarak dapsona çevrilir ve böylece dapson ve metaboliti eşitlenir. Sitokrom P-450 enzimi ile gerçekleşen hidroksilasyon sonucunda N-hidroksi dapson meydana gelir, ki bu yan etkilerden sorumlu tutulan üründür.

Dapson ve N-hidroksi dapson, karaciğerde glukuronidasyon ile suda eriyen bileşikler haline geçer ve büyük kısmı idrarla atılır.<sup>2</sup>

Dapson, piyasada 50 ve 100 mg'lık tabletler halinde bulunur. Lepra için erişkin dozu 50-100 mg/gün'dür.

**Kullanım Alanı**

Dapson, lepra, Pneumocystis jiroveci (carinii) pnömonisi ve malarya tedavisinde ilk kullanılacak tedavi ajanıdır. Pneumocystis jiroveci pnömonisinde trimetoprim ile birlikte verildiğinde, kotrimoksazol kadar etkili olduğu

bildirilmiştir.<sup>3</sup>

Dapson, 1953'ten bu yana dermatitis herpetiformis tedavisinde kullanılmakta olup nötrofilik dermatozlarda gösterdiği etki üzerine otoimmün büllü hastalıklar ve vaskülitik sendromlarda da kullanılmış ve etkisi kanıtlanmıştır. Ancak etki mekanizması tam olarak açıklanmış değildir.

Dermatitis herpetiformiste, glutensiz diyetin etkisi görülene kadar 1-2 yıllık bir süre 1mg/kg/gün dozunda dapson verilmesi, kaşıntı ve büll oluşumunu engellemektedir.<sup>4,5</sup>

Büllöz pemfigoid ve pemfigus vulgaris'te adjuvan tedavide kullanılan dapson, steroid azaltmada sağladığı etkisi nedeniyle özellikle yaşlı hastalarda seçilmektedir.<sup>6,7,8,9</sup>

Lokalize mukozal pemfigoidde veya yavaş ilerleyen yaygın mukozal pemfigoidde etkisinin görülebilmesi için en az 10-12 hafta kullanılması gerektiği bildirilmiştir.<sup>10</sup>

Dapsonun tek başına veya kortikosteroidlerle birlikte kullanılabileceği, istenilen etki gözlenmez ise başka immunsupresifler eklenebileceği, remisyon sağlandıktan sonra dapson tedavisi devam ederken öncelikle immunsupresiflerin azaltılması veya kesilmesi önerilmiştir.<sup>10</sup> Ayrıca lineer IgA hastalığı, çocukluğun kronik büllü hastalığında da etkili bulunmuştur.

Kutane lupus eritematozus, ürtikeryal vaskülit, lökositoklastik vaskülit, büllü sistemik lupus eritematozus'ta dapsonun 25-150 mg/gün (max.200 mg) dozlarda etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>11,12,13</sup>

Dapson, Behçet hastalığı<sup>14</sup>, piyoderma gangrenozum<sup>15</sup>, granulom fasiyal, romatoid artrit, tekrarlayan polikondrit, eritema elevatum diutinum, subkorneal püstüler dermatoz ve pemfigus herpetiformiste<sup>16</sup> de kullanılmıştır.

Aknede kullanıldığında, retinoik aside göre daha düşük etkisi olduğu bulunan dapson 17 son zamanlarda akne vulgariste yerel formda kullanılmaya başlanmıştır. %5'lik dapson jelin hafif veya orta şiddetteki akne vulgariste etkili olduğu ve glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği olan hastalarda bile güvenli olduğu bildirilmiştir.<sup>18,19</sup>

Dapsonun, lepra ve dermatitis herpetiformisten sonra akne vulgariste yerel olarak kullanımı için FDA onayı bulunmaktadır.

## Yan Etkikeri <sup>2</sup>

Dapsonun asıl toksik etkisi hemolizdir, bu yan etki G6PD eksikliğine bağlı olmadan da ortaya çıkabilir. Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği, dünyada 400 milyon insandan fazlasında bulunan ve en sık görülen enzim eksikliğidir. Pek çok biyokimyasal ve klinik fenotipleri bulunan G6PD genindeki mutasyonlar sonucu ve X'e bağlı ortaya çıkan bu enzim eksikliğinin en sık görülen klinik göstergesi, neonatal sarılık ve eksojen olarak tetiklenen akut hemolitik anemidir.<sup>20</sup> Bazı G6PD varyantları kronik hemolize ve konjenital non-sferositik hemolitik anemiye neden olur. G6PD eksikliği olan kişilerde ilaca bağlı hemoliz, en sık raslanan yan etkidir.<sup>21</sup> Dapsonun en sık raslanan yan etkisi hemoliz olduğu için G6PD eksikliği olan hastalarda kullanımı kontrendikedir (Tablo1).

**Tablo 1.**

Dapsonun kontrendikasyonları<sup>2</sup>

---

Daha önce dapsona bağlı aşırı duyarlılık  
Sulfonamid alerjisi  
Kardiyopulmoner hastalık  
G6PD eksikliği

---

Dapson başlanan hastalarda renal ve hepatik fonksiyonların yanı sıra en fazla 2 hafta içinde hemoliz kontrolü de yapılmalıdır, ki bazı hastalarda hemoliz daha da akut gelişebilir.<sup>5</sup> Dapson verilen hastalarda, hemoglobinin 1-2 g düşmesi beklenir. Çoğu hasta bu hafif anemiye tolere edebilir ve bu düşme, ilacı kesmeyi gerektirmez. Ancak hemoglobin düzeyinde 2 g dan fazla düşüş varsa dapson kesilmelidir. Tam kan sayımı ilk 4-6 haftada haftada bir, 12. haftaya kadar iki haftada bir, sonra her 3 ayda bir kontrol edilmelidir. Bu sıkı izlemin nedeni, hastaların, 1/400'ünde 8-12 haftalık tedaviden sonra agranulositozun görülmesidir.<sup>22,23</sup>

Dapson, folat sentezinde paroaminobenzoik asitin bir antagonisti gibi davranarak hematolojik reaksiyona neden olur. Bu yan etki, özellikle metemoglobinemidir ve doza bağlı olarak ortaya çıkar. Bazı enzimlerin genetik olarak eksikliği olan hastalarda, terapötik dozlarda bile hematolojik yan etkilerin ortaya çıkması daha fazla olasıdır.

Dapsonun hematotoksitesisi, N-hidroksilasyon sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Bu bioaktivasyon sırasında reaktif hidroksilaminler yerine daha reaktif nitroso türleri açığa çıkmakta ve bunlar hepatik enzimler ile katalize

edilmektedir. Hidroksilamin metabolitleri daha fazla oksidasyona giderek çeşitli hücre proteinlerini bağlayabilen nitroso-dapsonu meydana getirirler. Bu şekilde ortaya çıkan dapson-protein bağlantısını hastalarda göstermek zor olduğu için dapson toksisitesi için gösterge olarak methemoglobin düzeyi kullanılır.<sup>24</sup>

Methemoglobinemi oldukça sık görülür ve hastalarda morumsu dudaklar ile gözlenir. %3'lük methemoglobinemi önemsiz sayılabilir, ancak %12'nin üstünde ilacın kesilmesi gerekir. Dapsona bağlı methemoglobinemi tedavisi, acil koşullarda 1-2 mg/kg metilen mavisi IV yolla yavaş verilerek veya oral olarak 3-5 mg/kg her 4-6 saatte bir verilerek yapılır.<sup>25</sup>

Dapson hipersensitivite sendromu, nadir görülür ancak fatal seyrederek (Tablo 2). İdiyosenkrazik bir reaksiyon olup ateş, generalize döküntü, hepatit, lenfadenopati ve periferik eozinofili ile ortaya çıkar. Dermatitisi herpetiformisli hastaların %5'inde tedavi başlangıcından 2-6 hafta sonra ortaya çıktığı bildirilmiştir.<sup>26</sup> Bu durumda dapson derhal kesilmelidir.

Dapson verildikten 1 yıl içinde distal motor periferik nöropatiye neden olabilir, ancak ilaç kesildiğinde geri dönüşlüdür. Bu nedenle hastalar, aynı zamanda el ve/veya bacak güçsüzlüğü ile kas atrofisi yönünden de izlenmeli-

**Tablo 2.**  
Dapsonun yan etkileri

- 
- 1-Toksik/Farmakolojik
    - Methemoglobinemi
    - Hemolitik anemi
  - 2- İdiyosenkrazi/Allerjik
    - Dapson hipersensitivite sendromu
    - Genel halsizlik
    - Ekzantematöz erupsiyon, Stevens-Johnson send/Toksik epidermal nekroliz
    - Fotosensitivite
    - Nörolojik etkiler: Periferik nöropati, optik sinir atrofisi, psikoz, baş ağrısı, sinirlilik, uyuşukluk, depresyon
    - Hipotiroidi
    - Gastro-intestinal etkiler: Bulantı, kusma, gastro-intestinal düzensizlik
-

dir.<sup>27</sup> Ayrıca dapsona bağlı anterior iskemik optik nöropati ve sensoriyel periferik nöropati bildirilmiştir.<sup>28,29</sup>

Vietnam savaşı sırasında Avusturalya askerlerine malarya tedavisi olarak dapson kullanılmış ve bu topluluk üzerinde karsinojen etkisine bakıldığında dapson ile herhangi bir kanser arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir.<sup>25</sup>

### Gebelik ve Laktasyonda Kullanım

Dapson kullanımı fetüs için major bir risk oluşturmamakla birlikte gebelik kategorisi C'dir. Gebelik sırasında yararları risklerinden fazla ise kullanımı önerilir. Gebelik ve laktasyon sırasında kullanıldığında bebekte hemoliz ve methemoglobinemiye neden olabilir. Ancak anne sütündeki dapsonun lep-raya karşı profilaktik etkisi bulunmaktadır.<sup>30</sup>

### İlaç Etkileşimleri

Flukonazol, dapsonun toksik metabolitlerinin yapımını azalttığı için yan etkilerini de azaltır. Simetidin 400 mg günde 3 kez verildiğinde dapsona bağlı methemoglobinemiye düşürür. Didanosin, dapsonla birlikte verildiğinde periferik nöropati riskini artırır.

Diğer taraftan trimetoprim, probenesid ve folat antagonistleri, dapson düzeyini ve yan etkilerini artırır. Sulfonamidler ve hidroksiklorokin, eritrositlerin oksidatif stresini artırarak hemolizi kötüleştirir.<sup>2</sup>

### Kaynaklar

1. Gennaro AR. Remington: The Science and Practice of Pharmacy'de. 20. Baskı. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2000; 1543.
2. Wolverton S, Darst M. Medical Therapy: Systemic Drugs. Dermatology'de. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Edinburg, Mosby Co, 2003; 2077-2078.
3. Leoung G, Milles J, Hopewell P. Dapsone-trimethoprim for Pneumocystis carinii pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1986; 105: 45-48.
4. Leonard J, Fry L. Treatment and management of dermatitis herpetiformis. Clin Dermatol 1991; 9: 403-408.
5. Caproni M, Antiga E, Melani L, Fabbri P; Italian Group for Cutaneous Immunopathology: Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. JEADV 2009; 23: 633-638.
6. Jeffes E, Ahmed A. Adjuvant therapy of bullous pemphigoid with dapsone. Clin Exp Dermatol 1989; 14: 132-136.



7. Werth VP, Fivenson D, Pandya AG, Chen D, Rico MJ, Albrecht J, Jacobus D. Multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of dapsone as a glucocorticoid-sparing agent in maintenance-phase pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 2008; 144: 25-32.
8. Gürcan HM, Ahmed AR. Efficacy of dapsone in the treatment of pemphigus and pemphigoid: analysis of current data. *Am J Clin Dermatol* 2009; 10: 383-396.
9. Knudson RM, Kalaaji AN, Bruce AJ. The management of mucous membrane pemphigoid and pemphigus. *Dermatol Ther* 2010; 23: 268-280.
10. Rogers RS, Mehregan DA. Dapsone therapy of cicatricial pemphigoid. *Semin Dermatol* 1988;7: 201-205.
11. Hall R, Lawley T, Smith H, Katz S. Bullous eruption of systemic lupus erythematosus: Dramatic response to dapsone therapy. *Ann Intern Med* 1982; 97: 165-170.
12. Forstn JS, Zone J; Hammond ME, Groggel GC. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome response to dapsone. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 1137-1142.
13. Kuhn A, Ochsendorf F, Bonsmann G. Treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Lupus* 2010; 19: 1125-1136.
14. Ghatte J, Jorizzo J. Behcet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 1-18.
15. Brunsting L, Goeckerman W, O'Leary P. Pyoderma (ecthyma) gangrenosum: Clinical and experimental observations in five cases occurring in adults. *Arch Dermatol* 1930; 22: 655-680.
16. Jablonska S, Chorzeliski T, Beutner E, Chorzeliska J. Herpetiform pemphigus: A variable pattern of pemphigus. *Int J Dermatol* 1975; 14: 353-359.
17. Prendville J, Logan R, Russel-Jones R. A Comparison of dapsone with 13-cis retinoic acid in the treatment of nodular cystic acne. *Br J Dermatol* 1988; 13: 67-71.
18. Stotland M, Shalita AR, Kissling RF. Dapsone 5% gel: a review of its efficacy and safety in the treatment of acne vulgaris. *Am J Clin Dermatol* 2009; 10: 221-227.
19. Pickert A, Raimer S. An evaluation of dapsone gel 5% in the treatment of acne vulgaris. *Expert Opin Pharmacoter* 2009; 10: 1515-1521.
20. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2008; 5: 371: 64-74.
21. Youngster I, Arcavi L, Schechmaster R, Akayzen Y, Popliski H, Shimonov J, Beig S, Berkovitch M. Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an evidence-based review. *Drug Saf* 2010; 1: 33: 713-726.
22. Homsten P, Keisu M, Wiholm B. The incidence of agranulocytosis during treatment of dermatitis herpetiformis with dapsone as reported in Sweden, 1972 through 1988. *Arch Dermatol* 1990; 126: 919-922.

23. Raizman MB, Fay AM, Weiss JS. Dapsone-induced neutropenia in patients treated for ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1994; 101: 1805-1807.
24. Yang XX, Hu ZP, Chan SY, Zhou SF. Monitoring drug-protein interaction. *Clin Chim Acta* 2006; 365: 9-29.
25. Kannan G, Vasantha J, Rani NV, Thennarasu P, Kousalya K, Anuradha P, Reddy CU. Drug usage evaluation of dapsone. *Indian J Pharm Sci* 2009; 71: 456-460.
26. Sener O, Doğanci L, Safali M ve ark. Severe dapsone hypersensitivity syndrome. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2006; 16: 268-270.
27. Fleming TE, Korman NJ. Cicatricial pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 571-591.
28. Chalioulias K, Mayer E, Darvay A, Antcliff R. Anterior ischaemic optic neuropathy associated with dapsone. *Eye* 2006; 20: 943-945.
29. Mery L, Dega H, Prost C, Dubertret L. Dapsone-induced sensory peripheral neuropathy. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130: 447-449.
30. Breathnach SM, Griffiths CEM, Chalmers RJG, Hay RJ. Systemic Therapy. Rook's *Textbook of Dermatology*'de. Ed. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Oxford, Blackwell Sci, 2004; 72.39 ,72.47.



## 23.

## Dermatolojide Sık Kullanılan Sistemik İlaçlar Ne Kadar Güvenli? Tetrasiklinler

Mehmet Salih GÜREL, Aslı ERDEMİR

**İ**lk defa 1948'de *Streptomyces aureofaciens*'den elde edilen tetrasiklinler birbirleriyle kaynaşmış dört adet 6 üyeli halkadan oluşur. Geniş spektrumlu olan tetrasiklin grubu antibiyotikler doz ve etki sürelerine göre 3 gruba ayrılabilir. Kısa etkili grupta klortetrasiklin, oksitetrasiklin ve tetrasiklin; ikinci grupta yarı-sentetik demeklosiklin ve metasiklin; üçüncü grupta ise uzun etkili doksisiklin ve minosiklin gibi yeni türevler yer alır. Üçüncü gruptaki doksisiklin ve minosiklin artmış antibakteriyel aktivite ve gelişmiş farmakokinetik özellikleri nedeniyle ikinci nesil tetrasiklinler olarak da adlandırılmaktadır.<sup>1-5</sup>

Bakteriyostatik etki mekanizmasına sahip tetrasiklinler antiinflamatuvar ve immünmodulatör özellikler de gösterirler. Otoimmün büllöz hastalıklarda adjuvan tedavi olarak kullanılmıştır. Antipitotik etkiye sahiptir. Dermoeptidermal bileşkede kohezyonu artırır. Granülom oluşumunu, matriks metalloproteinazlarını, angiogenezi, nötrofil ve eozinofil kemotaksisini inhibe eder.<sup>6-12</sup>

Tetrasiklinler aç karına daha iyi emilir. Bu nedenle yemeklerden bir saat önce veya 2 saat sonra alınmalıdır. Süt, yoğurt gibi besinler ile antasid ve antianemik ilaçların içindeki kalsiyum, demir, çinko, alüminyum, magnezyum, bizmut gibi metallerle tetrasiklinler şelat oluşturduklarından emilimleri azalır. Doksisiklin ve minosiklinin emilimi besinlerden daha az etkilenir. Lipofilik özelliğe sahip tetrasiklinler dokuya iyi penetre olur ve deride, tırnakta, skleralada, konjonktivada, gözyaşında, sütte ve tükürükte yüksek konsantrasyonlara ulaşabilir. Minosiklin tetrasiklinlerin içerisinde en uzun etkilisidir. Tetrasiklin ve oksitetrasiklin böbreklerden atılırken, minosiklin ve doksisiklin karaciğerde metabolize edilirler.<sup>3,7,13-16</sup>

Tetrasiklinler geniş bir spektruma sahiptir. Ancak gram pozitif bakterilere gram negatif bakterilerden daha fazla etkinlik gösterir. Spiroket, riketsiya, mikoplazma, klamidya infeksiyonlarında ve protozoal hastalıklarda (malaria ve amibiyazis) etkilidir. Günümüzde stafilokokların bazı suşları, propionibakteriler ve grup A streptokoklar tetrasiklinlere karşı dirençlidir.

Doksisiklin, besinlerden etkilenmemesi, günde tek doz alınabilmesi, yan etkilerinin az olması ve düşük maliyet özellikleriyle dermatologlar tarafından en fazla tercih edilen tetrasiklidir.<sup>1,13,15</sup>

### **Tetrasiklinlerin Dermatolojide Kullanımı**

Tetrasiklinler 50 yılı aşkın bir süredir dermatoloji alanında birbirinden farklı hastalıklarda tedavi amacıyla kullanılmaktadır. En yoğun kullanıldığı akne tetrasiklinler lipofilik özelliği nedeniyle pilosebace ünitede yüksek konsantrasyonlara ulaşarak P.acnes sayısını, bakteriyel lipazı ve serbest yağ asidini azaltır. Akne tedavisinde tetrasiklin 1 g/gün, doksisiklin ve minosiklin 100 mg/gün dozlarında verilir.<sup>7</sup>

Tetrasiklinler rozase, perioral dermatitte, steroidle indüklenen rozase ve oküler rozase etkilidir. Büllöz pemfigoid, pemfigus vulgaris, dermatitis herpetiformis, lineer IgA dermatozu ve sikatrisyel pemfigoid tedavisinde tek başına ya da nikotinamid ile kombine kullanılır. Nötrofil ve eozinofil kemotaksisini inhibe ederek etki gösterir. Piyoderma gangrenozum, purpura pigmentosa, keilitis granülomatoza, pitiriazis likenoides et varioliformis akuta, palmoplantar püstüloz, konfluen retiküler papillomatoz, süngersi nevüs, morfea ve distrofik epidermolizis büllozanın tedavisinde kullanılmıştır. Tetrasiklinler AIDS ile ilişkili Kaposi sarkomunda tripsinojen-2 ekspresyonunun baskılanmasını ve migrasyonunu azaltarak etkili olurlar.<sup>6-11,16-18</sup>

Penisilin allerjisi varsa sifiliz tedavisinde ikinci seçenek olarak kullanılır. Granüloma inguinale tedavisinde ilk seçenektir. Bacillus antracis, P. multi-sida (köpek veya kedi ısırığı), Vibrio vulnificus (tuzlu su ile kontamine yaralarda), B. bugdorferi (Lyme hastalığı), Spirillum minus ve S.maniliformis(fare ısırığı ateşi) ve M.marinum'un (yüzme havuzu granulomu) neden olduğu primer deri infeksiyonlarında, basiller anjiomatoz ve Stevens-Johnson sendromu nedenlerinden Myocoplazma pneumonia'ya karşı etkilidir.<sup>5,7,13-15</sup>

### **Tetrasiklinlerin Yan Etkileri**

Tetrasiklinler küçük çocuk ve fetüste diş ve kemiklerde birikip diskolorasyon yapar ve kemik gelişimini bozar. Dişlerin mine ve dentin tabakalarında hipoplazi yapar. Bu nedenle hamile kadınlarda, emziren annelerde ve 12 yaşın altındaki küçük çocuklarda kullanımı kontrendikedir.

Tetrasiklinler 24-72 saat içinde bağırsak ve vajinanın mikroflorasını değiştirir ve enterokolit, stomatit, diyare yapar, oral ve vajinal kandidoza

zemin hazırlar. Ayrıca bulantı, kusma, dispepsi ve ağrıya neden olabilir. Stafilokok enteriti, psödomembranöz kolite yol açabilir. Özefageal ülserasyon ve irritasyon oluşumunu önlemek için ilaç bol su ile içilmelidir.<sup>4,13,19</sup>

Fotoduyarlılık, diskolorasyon ve onikoliz triadı tetrasiklinler için tipiktir. Fotoduyarlılık reaksiyonları solar eritemden şiddetli büllöz reaksiyonlara, fotoonikolize kadar değişebilir. Tırnaklarda deformasyon ve ağrı oluşur. Fototoksik reaksiyon doksisisiklin ve minosiklinde daha az meydana gelir.<sup>14-16,20</sup>

Tetrasiklinlerin uzun süreli kullanımına bağlı olarak yüzde, bacaklarda, kollarda, diş etlerinde, sikatrisyel dokularda, tırnaklarda ve sklerada diskolorasyon meydana gelir. Minosikline bağlı deri pigmentasyonu üç kategoriye ayrılabilir. Birinci tipte atrofik akne sikatrisleri veya derinin inflamasyon alanlarında koyu mavi-siyah maküller görülür. İkinci tipte bacakların distalleri ve ışığa maruz kalan alanlarda sınırlı veya diffüz hiperpigmente maküller şeklinde ortaya çıkar. Üçüncü tipte vücudun neredeyse tamamında ışığa maruz kalmayan alanlarda daha açık tonda diğer alanlarda koyu kahverengigri renk değişikliği olur.<sup>19,20</sup>

Gram negatif folikülit, yerel kullanımda klortetrasikline bağlı kontakt aşırı duyarlılık görülebilir. İlaç aşırı duyarlılık sendromu, Stevens-Johnson sendromu, fiks ilaç erüpsiyonu, likenoid döküntü oluşabilir. Özellikle minosiklinin uzun süreli kullanımıyla ilaca bağlı lupus eritematozus gelişebilir veya hepatotoksitesite oluşabilir. Süresi dolmuş tetrasiklin preparatlarıyla Fanconi sendromu benzeri bir tablo (proteinüri ve proksimal tübüler asidoz, azotemi ve akut interstisyel nefrit) gelişebilir.

Tetrasiklin veya diğer türevlerin kullanımı sırasında baş ağrısı, bulantı, kusma, fotofobi, görme bozukluğu, skotom ve diplopi ile karakterize intrakranial hipertansiyon (psödötümör serebri) görülebilir. Özellikle obez kadınlarda, çocuklarda ve gençlerde sık görülür. Benzer tabloya oral retinoidler de yol açabilmektedir. Bu nedenle tetrasiklin ve retinoid birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Minosiklin vestibüler bozukluk yapabilir ve vertigoya neden olabilir. Nöromusküler blokaja neden olabileceğinden miyastenia gravisde dikkatli kullanılmalıdır.<sup>1,3,13,14,19,21</sup>

### **Tetrasiklinlerin Diğer İlaçlarla Etkileşimleri**

Tetrasiklinler gentamisin ve diüretiklerle eş zamanlı kullanıldığında renal hasarı artırarak böbrek yetmezliğine yol açabilirler. Bu nedenle doksisisiklin dışındakiler böbrek bozukluğu olanlarda kullanılmamalıdır. Tetrasiklinler

hepatik sitokrom oksidaz ile direkt etkileşerek metotreksat, rifampisin ve siklosporin A'nın metabolizmasını etkiler. Özellikle minosiklin tek başına veya isotretinoinele birlikte alındığında psödötümör serebriye neden olabilmektedir. Oral kontraseptiflerin etkisini azaltır, ara kanamalara yol açar ve böylece gebelik riskini artırır. Antikoagülanların hipotrombinemik etkilerini, lityum karbonatın plazma seviyesini ve insülinin hipoglisemik etkisini artırır. Birlikte alındığında penisilin gibi bakterisid antibiyotiklerin etkilerini antagonize edebilir, antimalaryaların etkisini ise artırır.<sup>3,14,15</sup>

### Gebelik ve Emzirme Sırasında Kullanımı

Tetrasiklinlerin gebelik kategorisi D'dir. Süte geçer. Tetrasiklinler çocuklarda kalsifiye dokularda depolanarak kemik deformasyonu ve gelişme geriliği yapar. Bu nedenle gebelikte, emzirme döneminde ve 12 yaşın altında kullanımı kontrendikedir.<sup>3,13,14,16,20</sup>

### Kaynaklar

1. Gurel MS. Antibiyotikler ve antibakteriyel ilaçlar. Dermatoloji'de. Ed. Tüzün Y, Gürer M, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur V. İstanbul, Nobel tıp kitabevleri, 2008: 2147-2178.
2. Carrasco DA, Vander Straten M, Tyring SK. A review of antibiotics in dermatology. *Journal of cutaneous medicine and surgery* 2002; 6: 128-150.
3. Tsankov N, Broshtilova V, Kazandjieva J. Tetracyclines in dermatology. *Clin Dermatol* 2003; 21: 33-39.
4. Glamarellou H, Souli M. Antibacterial agents. *European Handbook of dermatological treatments*'da. Ed. Katsambas A, Lotti T. 2. Baskı. Berlin, Springer, 2003: 687-699.
5. Epstein ME, Amodio-Groton M, Sadick NS. Antimicrobial agents for the dermatologist. II. Macrolides, fluoroquinolones, rifamycins, tetracyclines, trimethoprim-sulfamethoxazole, and clindamycin. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 365-381.
6. Calebotta A, Saenz AM, Gonzalez F, Carvalho M, Castillo R. Pemphigus vulgaris: benefits of tetracycline as adjuvant therapy in a series of thirteen patients. *Int J Dermatol* 1999; 38: 217-221.
7. Humbert P, Treffel P, Chapuis JF, Buchet S, Derancourt C, Agache P. The tetracyclines in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 691-697.
8. Webster G, Del Rosso JQ. Anti-inflammatory activity of tetracyclines. *Dermatol Clin* 2007; 25: 133-135.
9. Sapadin AN, Fleischmajer R. Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 258-265.

10. Chaidemenos GC. Tetracycline and niacinamide in the treatment of blistering skin diseases. *Clin Dermatol* 2001; 19: 781-785.
11. Sadick NS. Antibiotics: unapproved uses or indications. *Clin Dermatol* 2000; 18: 11-16.
12. Griffin MO, Fricovsky E, Ceballos G, Villarreal F. Tetracyclines: a pleiotropic family of compounds with promising therapeutic properties. Review of the literature. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010; 299: 539-548.
13. Hirschmann J. Overview of antibiotics. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*'de Ed. Freedberg IM, Eisen A, Wolf K, Austen K, Goldsmith L, Katz S. 6. Baskı. New York, McGraw-Hill Medical Pub Division, 2003: 2426-2434.
14. Ashourian N, Cohen P. Systemic antibacterial agents. *Comprehensive dermatologic drug therapy*'de. Ed. Wolverson S. 2. Baskı. Saunders Elsevier Inc, 2007: 39-74.
15. Smilack JD. The tetracyclines. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 727-729.
16. Carter EL. Antibiotics in cutaneous medicine: an update. *Semin Cutan Med Surg* 2003; 22: 196-211.
17. Reiche L, Wojnarowska F, Mallon E. Combination therapy with nicotinamide and tetracyclines for cicatricial pemphigoid: further support for its efficacy. *Clin Exp Dermatol* 1998; 23: 254-257.
18. Lukkonen A, Sorsa T, Salo T ve ark. Down-regulation of trypsinogen-2 expression by chemically modified tetracyclines: association with reduced cancer cell migration. *Int J Cancer* 2000; 86: 577-581.
19. Shapiro LE, Knowles SR, Shear NH. Comparative safety of tetracycline, minocycline, and doxycycline. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1224-1230.
20. Leshner J, Woody C. Antimicrobial Drugs. *Dermatology*'de. Ed. Bologna J, Jorizzo J, Rapini R. 1. Baskı. Edinburg, Mosby, 2003: 2007-2019.
21. Friedman DI. Medication-induced intracranial hypertension in dermatology. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6: 29-37.





## 24.

## Metotreksat

Emine DERVİŞ

**M**etotreksat dermatolojide en sık psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılmakta olup sarkoidoz, dermatomiyozit ve piyoderma gangrenozum tedavisinde de kullanılabilir. Dihidrofolat redüktaz enzimini yarışmacı olarak inhibe eder ve böylece nükleik asitleri üretmek için gereken folat kofaktör sentezi azalır. Metotreksatın etkisi özellikle hızla bölünen hücrelerde dramatiktir. Psoriasisde epidermal proliferasyonun inhibisyonu ile faydalı etkiler sağlasa da aslında epidermal hücrelere etkisi çok fazla olmayıp lenfoid doku proliferasyonunun inhibisyonunda önemli etkileri vardır. Bu nedenlerle düşük doz metotreksatın psoriasisdeki terapötik etkisinin immün sistem üzerinden olduğu düşünülür. Psoriasisin sistemik tedavisinde 50 yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır. 1972’de FDA tarafından şiddetli, inatçı, fonksiyon kısıtlayıcı psoriasis tedavisinde onaylanmıştır. Bir ilacın kullanıma girebilmesi için ilaç etkinliği ve güvenliğinin yargılandığı randomize klinik çalışmaların gerekmediği bir dönemde kullanıma girdiği için, güvenliği ve etkinliği konusunda yeterli kalitede çalışmalar bulunmamaktadır. Metotreksat hakkındaki bilgilerin çoğu klinik deneyimlere dayanır ve klinik deneyimler etkinlik ve güvenlik verilerinden çok daha fazladır. Metotreksat etkin olduğunda uzun yıllar kullanılan bir ilaç olması nedeniyle uzun süreli kullanım emniyeti çok önemlidir.<sup>1,2</sup>

Metotreksat kullanımındaki en önemli endişe organ toksisitesi olup, başlıcaları miyelosupresyon, hepatotoksisite ve pulmoner fibrozdur. 1969-2004 arasında İngiltere’de 67’si miyelosupresyon, 30’u pulmoner fibroz, 8’i karaciğer toksisitesi ile ilişkilendirilen olası metotreksat bağlantılı 164 fatal olgu bildirilmiştir. İngiltere’de dermatologlar metotreksat ile ilgili en ciddi yan etkiyi miyelosupresyon olarak tanımlamışlardır. Pulmoner fibroz psoriasis hastalarında romatoid artritli hastalardan daha az sıklıkta görülür. Tedavi sürecinde pulmoner semptomlar gelişen hastalarda akla gelmelidir. Sık görülen bulantı, iştahsızlık, stomatit, alopesi, yorgunluk, kırgınlık gibi yan etkiler genellikle folat takviyesi, ilacın yatma zamanında verilmesi, oral kullanımdan intramusküler veya subkutan uygulamalara geçilmesiyle çözülebilir.<sup>1,2</sup>

Daha yeni bildiriler metotreksat tedavisinin diğer immunsupresiflere benzer risklerini ileri sürer. Epstein-Barr virusla ilişkili lenfoma, tüberküloz reaktivasyonu bildirimleri yanısıra malinite riskinde artış bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Ancak bu raporların çoğu romatoid artritli hastalara aittir.<sup>1</sup>

### **Hematolojik Toksikite**

Hematolojik toksisite için primer risk faktörleri; renal bozukluk, ileri yaş, folat verilmemesi, hipoalbuminemi, ilaç etkileşimleri ve ilaç verilme hatalarıdır. Normal üre, kreatinin seviyesi olan fakat yaşlı ve kas kitlesi azalmış kişilerde renal yetmezlik riski olabileceği için tedavi öncesi glomerular filtrasyon oranı hesaplanmalıdır. Miyelosupresyon verilerinin çoğu romatoid artritli hastalara aittir. Metotreksata bağlı lökopeni, trombopeni genellikle tedavi dozundan 7-10 gün sonra görülür. Belirgin azalma tedaviye ara verilmesini veya doz azaltılmasını gerektirir. Pansitopeni düşük doz haftalık metotreksat kullanan hastalarda nadir bir yan etki olmasına rağmen risk faktörü olan hastalarda tedavinin herhangi bir zamanında nadiren düşük dozlu tek bir uygulama sonrası bile görülebilir. Hematolojik risk faktörlerinin yokluğunda ilk kontrol tedavinin ilk 2 haftalık periyodu içinde mutlaka yapılmalıdır. Normal şartlarda her 4 haftada bir tam kan sayımının yapılmasını öneren uzmanlar yanısıra kontrol aralığını (1-3 ay) uzatanlar da bulunmaktadır. Tedavi sırasında doz artışı yapıldığında, yeni doz ikinci kez verilmeden kan tablosunun kontrol edilmesi önerilir. Hastalar ilacın düzenli-doğru kullanımı ve olası ilaç etkileşimleri konusunda mutlaka uyarılmalıdır.<sup>1,2</sup>

### **Hepatotoksikite**

Romatologların çoğu sağlıklı hastalarda karaciğer biyopsisinin gerekli olmadığını ileri sürerken dermatoloji kılavuzları hepatik toksisitenin psoriatik hastalarda romatoid artritli daha sık olduğuna dikkat çeker. Romatoid artritli hastaların çoğunun kadın olması ve alkol tüketiminin daha az olması hepatotoksisitenin daha az olması ile ilişkili olabilir. Öte yanda psoriasisli hastalarda obezite, diyabet ve alkollizmin yüksek sıklığı psoriasiste hepatotoksikite sıklığının fazla oluşunu açıklayabilir. Psoriasisli olgulardan oluşan bir hasta grubunda metotreksat öncesi yapılan karaciğer biyopsilerinde hücre hiperplazisi ve proliferasyon saptanmıştır ve bu bulgular psoriasis patogeneziyle ilişkilendirilerek psoriasisli hastalarda hepatotoksikite için uygun bir zemin varlığı olabileceği düşüncesine yol açmıştır. Metotreksata bağlı karaciğer tok-

sisitesinin histopatolojik özellikleri nonalkolik steatohepatiti (NASH) hatırlatır. NASH risk faktörleri bulunan psoriasis hastaları diğerlerinden daha düşük kümülatif metotreksat dozlarında karaciğer fibrozu geliştirebilir. Büyük olasılıkla metotreksat, psoriasisli hastalarda önceden mevcut NASH' u agrave etmektedir.

Bir hasta metotreksat için değerlendirilirken; alkol kullanımı, obezite, hiperlipidemi, diabet, önceden karaciğere toksin maruziyeti, hepatit gibi risk faktörleri araştırılmalıdır.<sup>1-4</sup>

Son metotreksat kullanım kılavuzu, karaciğer hasarı için risk faktörleri bazında hastaları ikiye böler. Karaciğer hasarı için risk faktörü olmayan hastalar düşük fibroz riskine sahiptir, takip için Amerikan Romatoloji Derneği kriterleri kullanılabilir. İlk 6 ay karaciğer fonksiyon testleri ayda bir sonra bir-iki ayda bir yapılır. Enzim seviyelerinde 3 kata kadar olan yükselmelerde 2-4 haftada bir tekrar yapılır, gereğinde ilaç dozu azaltılır. Enzim seviyelerinin 5 katına yükselmesi durumunda tedavi kesilir. 12 aylık dönemde 9 serum AST seviyesinin 5'inde sebat eden yükseklik saptanırsa veya serum albümininde azalma varsa karaciğer biyopsisi önerilir.<sup>1-4</sup>

En son 2009'da güncellenen Ulusal Psoriasis Kılavuzu'na göre hepatotoksitate risk faktörü olmayan, hikayesi, fizik muayenesi, karaciğer kimyasal testleri normal bulunan düşük riskli psoriasisli hasta grubunda 3, 5-4gr toplam metotreksat dozunda karaciğer biyopsisi önerilir veya metotreksat tedavisi kesilir.<sup>1</sup>

Hepatik fibroz için bir veya daha fazla risk faktörü olan psoriasisli hastaların takibinde ise eski kılavuz kullanılır. Tedavi risk/fayda açısından değerlendirildiğinde metotreksat yine de favori ilaç ise tedavi başlangıcında veya ilk 2-6 ay içinde karaciğer biyopsisi mutlaka yapılmalıdır. Risk faktörlü hastalarda tedaviye devam edildikçe 1-1, 5 gramlık total dozlarda biyopsi tekrarları planlanmalıdır. Karaciğer kimyasal testlerinde kalıcı anormalliği olan hastalarda da aynı yol izlenir.<sup>1,2</sup>

Karaciğer biyopsisi fibrozisi değerlendirmek için halen altın standart olup biyopsilerin yerini alabilecek emin ve etkin tarama yöntemleri bulunmamaktadır. Ultrason ve radyografik görüntüleme teknikleri bu konuda başarısız bulunmuştur. Ancak karaciğer biyopsisinin masum bir işlem olmadığı unutulmamalıdır. Subkapsüler hemoraji, safra kesesi perforasyonu, pnömotoraks ve hemoperitoneum riski olabilir. Komplikasyonların tahmini sıklığı 1000'de 1, 5 civarındadır. Ayrıca karaciğerden çok küçük örnekler

toplandığı için örnekleme hataları olabileceği gibi, patologun deneyimi, örnek boyutu, seçimi, kullanılan skor sistemi sonucu etkileyebilir. Bu nedenlerle biyopsinin de her zaman doğru tanıyı vereceği düşünülmemelidir.<sup>1</sup>

İngiltere’de dermatologlar hepatik fibrozu izlemek için prokollagen III aminoterminal propeptid (PIIINP ) ölçümünü kullanmaktadır. Tedaviye başlamadan ve 2-3 ayda bir yapılan ölçümlerde PIIINP’nin stabil kalması durumunda biyopsiden kaçınılabileceği ileri sürülmektedir. Tekrarlanan PIIINP düzeylerinin normal olması karaciğer fibroz riskinin minimal olduğunu gösterir. Yalnız negatiflik olasılığı çok düşüktür. Değerler sürekli yüksek ise belirgin fibroz riski vardır. Ancak serum PIIINP düzeyi karaciğer fibrozuna spesifik değildir. Kollagenin kemik ve diğer dokularda depolanmasına bağlı olarak çocuklar ve adolesanlarda yüksek bulunur. İnflamatuvar artritlerde de yüksektir. Amerika’da FDA bu testi onaylamamıştır ve ticari olarak bulunmamaktadır.<sup>5</sup>

Karaciğer fibrozunun tanısında invazif olmayan metodlar olarak transient elastografi (Fibro Scan) ve fibrotestin (serum fibroz belirteci) kombine kullanımının metotreksat toksisitesini izlemede yararlı olabileceğini bildiren çalışmalar vardır.<sup>6</sup>

### **Akut Metotreksat Toksisitesi**

Bozulmuş renal fonksiyon, ilaç kullanım hataları, birlikte alınan ilaçlara bağlı gelişebilir. Hayatı tehdit edici pansitopeni bulgularının hakim olduğu bir tablodur. Lökooverin metotreksatın hematolojik toksik etkileri için kullanılacak tek antidottur. Aşırı metotreksat dozundan şüphelenildiğinde derhal lökooverin başlanmalıdır. Akut doz 20mg (10mg/m<sup>2</sup>) parenteral veya oral verilebilir, 6 saatte bir uygulamaya devam edilir.<sup>1,2</sup>

### **Fertilite-Gebelik-Emzirme**

Metotreksat bölünen hücrelere toksiktir ancak mutajenik değildir. Kombine kemoterapide erkek fertilesine etkisi belirsizdir. Bazı çalışmalara göre metotreksat şiddetli oligospermiye neden olur. Bu etkiler geri dönüşlüdür. Bir spermatogenez siklusu 74 gün gerektirdiği için gebelik planlamasından önce 3 ay beklenmesi gerekir. Kadınlarda bazı yayınlarda tedavi bırakıldıktan sonra bir ovulasyon siklusu boyunca hamilelik olmaması yeterli bulunsa da dokulara yayılmış metotreksatın karaciğerde 3 aya yakın kalabileceği dikkate alındığında metotreksat kullanmış kadınların da tedaviyi bıraktıktan sonra 3 ay

gebe kalmamasý önerilir. Metotreksat abortusa neden olabilir, teratojendir. Gebelik kategorisi FDA'ya göre X'tir. İskelet, kardiyak ve santral sinir sisteminin fetal anomalilerine neden olabilir. Tedavi sürecinde kazaen bir hamilelik olursa genetik konsültasyon istenmelidir. Gestasyon periyodunun 6-8 haftasından önce maruziyet durumunda yakın takiple gebelik sürdürülebilir. Emzirme döneminde de kullanılmamalıdır.<sup>1,2</sup>

### **İlaç Etkileşimleri**

Bir çok ilaç çeşitli mekanizmalarla metotreksat ile etkileşir, bu etkileşim ilaç seviye artışına, metotreksat toksisite riskinde (pansitopeni-ölüm) artışa neden olur. En sık sorumlu ilaç trimetoprim-sulfametoksazoldür, bu kombine ilacın her iki komponenti metotreksat ile etkileşir. Trimetoprim folik asit antogonistidir, öte yandan sulfametoksazol yarışmacı olarak metotreksatın renal sekresyonunu inhibe eder. Buna karşılık metotreksat sulfasalazin kombinasyonu çok az toksiktir. Statinler, retionidler, izoniazid gibi hepatotoksik ilaçlar ile birlikte kullanılırken de dikkatli olunmalıdır. Nonsteroid antiinflatuar ilaçların bir kısmı metotreksat seviyelerinde yükselmeye neden olur (ibuprofen, salisilatlar, naproksen). Salisilatlar, indometasin, fenilbutazon ve probenesid ile metotreksatın böbrek atılımında azalma gösterilmiştir. Penisilinlerle azalmış renal klirens, sefalosporinlerle artmış renal klirens, siprofloksasinle gecikmiş eliminasyon bildirilmiştir.<sup>1,2</sup>

### **Pnömonit**

Akut hipersensitivite reaksiyonu olarak kabul edilir. Tedavinin erken dönemlerinde görülmektedir. Uzun süreli tedavilerde problem olmamaktadır. 21 prospektif çalışmanın sonuçlarına göre 3463 romatoid artritli hastanın 15'inde (% 0, 43) metotreksat pnömoniti gelişirken 84'ünde (%2, 4) çeşitli pulmoner fonksiyon bozuklukları, öksürük gelişmiştir.<sup>7</sup>

### **İnfeksiyon Eğilimi**

Romatoid artritli hasta grubunda 3 yılı aşan metotreksat tedavisinde %8, 3 hastada ciddi infeksiyon gelişmiştir. Bu risk artışı hastalık şiddeti, komorbiditeler ve kortikosteroid kullanımıyla ilişkilendirilmiştir. Genel olarak bakıldığında metotreksat tedavisinin ciddi infeksiyonlar için daha yüksek risk oluşturduğuna dair kanıt yoktur.<sup>7</sup>

## Lenfoma ve Malinite

Uzun yıllardır metotreksat tedavisi ve lenfoproliferatif hastalıklar arasında ilişki söz edilir. Epstein Barr virusla ilişkili lenfoproliferatif hastalıkta metotreksatın kesilmesinden sonra hastalığın gerilediği gözlenmiştir. Ancak özellikle romatoid artrit aktivitesi yüksek olan hastalarda lenfoma riskindeki artış dikkate alındığında, eldeki verilerle metotreksatın lenfoma ve malinite riskinde artış yaptığını söylemek mümkün değildir.<sup>7</sup>

## Metotreksat Kullanımında Kontrendikasyonlar<sup>1,2</sup>

### Mutlak Kontrendikasyonlar

- Gebelik, emzirme
- Belirgin anemi, lökopeni, trombositopeni

### Rölatif Kontrendikasyonlar

- Renal fonksiyonlarda anormallik. Metotreksatın %85'i böbrekler yoluyla atıldığı için renal fonksiyon bozukluklarında ilaç dozunun azaltılması gerekir.
- Karaciğer fonksiyon bozuklukları
- Aktif veya rekküran hepatit
- Siroz
- Aşırı alkol tüketimi
- Birlikte hepatotoksik ilaç kullanımı
- Aktif infeksiyonlarda tedaviye ara verilmelidir. Kronik infeksiyonlar metotreksatın immunsupresif etkisiyle alevlenebilir.
- İmmunsupresyon
- Erkeklerde ve kadınlarda tüm tedavi boyunca ve tedavi bırakılmasını izleyen 3 aylık sürede gebelik planlanmamalıdır.
- Yakın zamanda aşı (özellikle canlı aşı)
- Obezite (vücut kitle indeksi, 30 üstü)
- Diabetes mellitus
- İlaç kullanım talimatları ve takibine uyum sorunu olan hastalar

## Metotreksat Kullanımında Güvenlik

Metotreksatın kullanıma girdiği yıllarda ilaç güvenliliği yönünden randomize klinik çalışmaların yapılmıyor olması nedeniyle elimizde bulunan verilerin çoğu klinik deneyimlerle yıllar içinde elde edilmiştir.

Çalışmalardan elde edilen sonuçların, kanıta dayalılık prensibi ile, ilgili bilim dallarının uzmanları tarafından değerlendirilmesi sonucu güvenli, doğru tedaviyi hedefleyen kullanım kılavuzları geliştirilmiştir. İlk olarak 1972'de geliştirilen metotreksat kullanım kılavuzu yeni veriler doğrultusunda yıllar içinde değişerek günümüze gelmiştir.<sup>2</sup> Psoriasisde metotreksat kullanım kılavuzu en son 2009 uzlaşması ile güncellenmiştir.<sup>1</sup>

Metotreksat tedavisine karar verme sürecinde hastalarda endikasyon ve kontrendikasyon durumunun iyi bir şekilde belirlenebilmesi için ayrıntılı anamnez alınmalı ve iyi bir fizik muayene yapılmalıdır. Tedaviye başlamadan önce kan sayımı, kan üre azotu ve kreatinin, endike olduğunda glomerular filtrasyon oranı veya kreatinin klirensi, karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST, Alkalin fosfataz) bilirubinler, albuminler, lipit profili, gereğinde hepatit B-C serolojisi, gebelik testi, riskteki hastalarda HIV antikoruna bakılır.<sup>1</sup> Metotreksat toksisitesi için risk faktörleri verilerine göre; tahmini kreatinin klirensi 79ml/dakikanın altında olan kişiler pulmoner toksisiteye, hipoalbuminemi olanlar trombositopeni, karaciğer toksisitesi ve pulmoner toksisiteye aday hastalardır. Akciğer grafisinde anormallikler olan hastalar metotreksat pnömonitine adaydır. Özellikle romatoid artritli hasta grubunda pnömonit daha sık görüldüğü için Romatoloji grubu metotreksat tedavisine başlamadan önce son 1 yılda çekilmiş bir akciğer grafisini görmek ister.<sup>8</sup> Dermatoloji grubunda da bazı uzmanlar metotreksat tedavisi öncesi PPD testi veya latent tüberküloz tarama testlerinin yapılmasını önerir. Standart olmasa da özellikle hasta hikayesinde risk varsa yapılmalıdır.<sup>1</sup>

Metotreksat tedavi sürecinde; ilk tedavi dozunu takiben veya doz arttırımı yapıldığı zamanlar bunu takiben 7-14 gün içinde tam kan sayımı yapılmalıdır. İlk birkaç ay 2-4 haftada bir, sonra 1-3 ayda bir hemogram takibine devam edilmelidir. Kan üre azotu ve serum kreatinin seviyeleri 2-3 ayda bir değerlendirilmelidir. ALT, AST, AF ve albumin seviyeleri her 4-12 haftada bir kontrol edilmelidir. Karaciğer testleri son metotreksat dozundan en az 5 gün sonra yapılmalıdır. Tedaviyi takiben 1-2 gün yüksek bulunabilirler. Takip sırasında karaciğer testlerinde kalıcı yükseklik gelişirse tedaviye 1-2 hafta ara verilir. Eğer 2-3 ay boyunca anormal değerler devam ederse karaciğer biyopsisi düşünülmelidir. İzlemelerde karaciğer fonksiyon testlerinin normal bulunmasının hepatotoksisite yokluğu anlamına gelmeyeceği de unutulmamalıdır.<sup>3</sup>



Bazı yazarlar bu ilacın toksisitesinin folat tüketimi sonucu olduğunu ileri sürer ve tüm hastalarda folat takviyesi önerir. Bazıları ise gastrointestinal yan etkilerin görüldüğü veya erken dönemde kemik iliği toksisitesi bulguları saptanan (giderek artan MCV değeri) hastalara önerir. Folat takviyesi; folik asid veya folinik asid şeklinde verilebilir. Folik- Folinik asitle yapılan çalışmalarda kullanım şeklinde önemli oranda heterojenite vardır (1-5mg/hafta folinik asid veya 5-27, 5mg/hafta folik asid-haftada bir gün veya birkaç günlük uygulamalar). Bir çalışmada yüksek ve düşük doz folik asid arasında fark olmadığı gösterilmiştir. Metotreksatın verildiği günlerde verilmemelidir. İlk dozun son metotreksat dozundan 48 saat sonra verilmesi önerilir. Folat takviyesi hematolojik, hepatotoksik ve gastrointestinal yan etkilerin azalmasını sağlayabilir. Folat takviyesinin metotreksat etkisinde hafif bir azalmaya neden olduğunu ileri süren çalışmalar olsa da belirgin bir etki azalması söz konusu değildir. Ancak bazı hastalarda klinik etkinliği sağlamak için daha yüksek doz metotreksat gerekebilir.<sup>1,9</sup>

Yenilenen kılavuzlardaki bu bilgilere rağmen metotreksat hepatotoksitesinin ilaç kullanım süresi ve dozu ile ilişkisi, hepatotoksiteyi araştırma ve izlemenin optimal yolları, gerçek hepatotoksitesinin ne sıklıkta ve hangi zeminde geliştiği, karaciğer biyopsisinin rutinindeki yeri, optimal ilaç dozu ve verilmiş şekli konusunda halen soru işaretleri bulunmaktadır.<sup>3</sup>

Kişilerin genetik yapısı ile metotreksat toksisitesi- güvenliği- etkinliği arasında bağlantı vardır. Genetik belirteçler ilaç toksisite riskinde olan ve tedaviye cevap vermeyecek hastaları ayırabilir. Ancak psoriasisli hastalarda metotreksat farmakogenetiği ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır.<sup>3</sup>

Metotraksat kullanan hastalarda reçeteleme, hazırlama ve kullanma hataları da ilaç güvenliği ile ilgili ciddi sorunlara neden olabilmektedir. Bu yüzden doğru reçeteleme, hastaların takip formları ile izlenmesi, hasta bilgilendirmesinin detaylı bir şekilde yapılması konusunda özen gösterilmesi ilacın kullanım güvenliğini arttıracaktır.<sup>10</sup>

## Kaynaklar

1. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 824-837.
2. Menter A, Korman NJ, Elmets CA ve ark. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 451-485.

3. Barker J, Horn EJ, Lebwohl M ve ark. Assessment and management of methotrexate hepatotoxicity in psoriasis patients: report from a consensus conference to evaluate current practice and identify key questions toward optimizing methotrexate use in the clinic. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 758-764.
4. Carneiro SC, Cássia FF, Lamy F, Chagas VL, Ramos-e-Silva M. Methotrexate and liver function: a study of 13 psoriasis cases treated with different cumulative dosages. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 25-29.
5. Chalmers RJG, Kirby B, Smith A ve ark. Replacement of routine liver biopsy by procollagen III. aminopeptidase for monitoring patients with psoriasis receiving long-term methotrexate: a multicentre audit and health economic analysis. *Br J Dermatol* 2005; 152: 444-450.
6. Laharie D, Seneschal J, Schaefferbeke T ve ark. Assessment of liver fibrosis with transient elastography and fibro test in patients treated with methotrexate for chronic inflammatory diseases: A case-control study. *J Hepatol* 2010; 53: 1035-1040.
7. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1100-1104.
8. Visser K, Katchamart W, Loza E ve ark. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3 E initiative. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1086-1093.
9. Prey S, Paul C. Effect of folic or folinic acid supplementation on methotrexate-associated safety and efficacy in inflammatory disease: a systematic review. *Br J Dermatol* 2009; 160: 622-628.
10. Al-Niamı F, Cox NH. Methotrexate safety: from prescribing to labelling. *Br J Dermatol* 2009; 160: 1335-1362.



## 25.

## Hidroksiklorokin

Gonca ELÇİN

**H**idroksiklorokin aşağıda belirtilen indikasyonlarda oldukça yaygın kullanım alanı bulunmaktadır.<sup>1</sup>

- Lupus Eritematozus
- Romatoid Artrit
- Retiküler Eritematöz Müsinöz
- Porfiriya Kutanea Tarda
- Sarkoidoz
- Dermatomyozit
- Sjögren Sendromu
- Polimorf Işık Erüpsiyonu (Solar Ürtiker, Aktinik Prurigo)
- Granuloma Annulare
- Liken Planus (Liken Planus Pilaris, Frontal Fibrozan Alopesi)
- Nekrobiyozis Lipoidika

Antimalaryal ilaçlardan kinakrin 1930, klorokin 1934 yılında sentez edilmiştir. Klorokin beta hidroksilasyonu ile oluşan hidroksiklorokin ise 1950 yılında sentezlenmiştir. Dermatolojide antimalaryallerin yaygın olarak kullanıma girmesi ise 1951 yılında yayımlanan bir vaka serisinden sonra hızlanmıştır. Sözü geçen vaka serinde 18 DLE'li hastanın 17'si kinakrin tedavisine olumlu yanıt veriyor.

Antimalaryeller ile güntümüz modern kalite temelli çalışma kriterlerini içiren klinik çalışmaların yapılmamış olmasının temel nedeni antimalaryellerin eski ilaçlar olmalarıdır. Zaten klinik olarak etkili oldukları bilinen bu ilaçları ne diye araştırıyım düşüncesi ve iyi kalitede bir çalışma planlamak için gerekli olan finansal destek de düşünülürse yakın gelecekte de ufukta bu tür klinik çalışmaların olması ihtimalinin düşük olduğu öngörülebilir. Antimalaryellerle ilgili bugünkü verilerimiz açık çalışmalar, vaka serileri ve vaka raporlarından kaynaklanmaktadır. Eldeki veriler uygun şekilde kullanıldığında antimalaryellerin güvenli ilaçlar olduğunu düşündürmektedir.

Etki Mekanizması:

- İmmünmodülatör (TLR7/9 antagonisti)<sup>1-2</sup>
- Anti-inflamatuar
- Anti-proliferatif
- UV ile oluşan inflamasyonu baskılar
- Trombosit agregasyonunu inhibe eder
- Glukoz toleransını
- Porfirin atılımını

Antimalaryeller amfilik moleküllerdir yani molekülün bir ucu hidrofilik, öbür ucu hidrofobiktir. Bu yapıları nedeniyle fosfolipid membranlardan geçtikten sonra bu bazik moleküller asidik sitoplazmada protonlanıyorlar. Protonlanan kısım hücre içinde hücre dışına oranla 100-1000 kat fazla birikir. Bu birikme özellikle makrofaj ve lizozom sitoplazmasında yoğunlaşmaktadır. Antimalaryellerin etkilerinin büyük oranda bu lizozomotropik özelliklerinden kaynaklandığı tespit edilmiştir. Emilim ve dağılım özelliklerini gözden geçirecek olursak biyoyaralanımının %77 olduğunu, yağlı ve proteinden zengin yiyecekler emilimini arttırdığını, plazmadan ziyade eritrosit, trombosit, granülositlerde 3-10 kat fazla bulunduğunu, benzer şekilde plazmaya oranla deri ve gözde 100-200 kat fazla bulunduğunu söyleyebiliriz. İris ve koroide ise 480000 kat fazla birikiyor. Etkisi geç başlar, genellikle 8 haftadan önce yanıt beklenmez.<sup>1</sup>

Antimalaryellerin güvenliliği göz önüne alındığında en önemli yan etkileri aşağıda sıralanmıştır. Antimalaryeller gebelik kategorisi C'dir.

- Oküler yan etkiler (Geri dönüşsüz retinopati!)
- Dermatolojik yan etkiler (1/3 hastada, sık)
  - Saçta beyazlama
  - Alopesi
  - Ürtiker
  - Pruritus
  - Pigmentasyon
  - Döküntü (AGEP, TEN, ekfoliyatif dermatit)
  - Psoriasis alevlenmesi
- Gastrointestinal etkiler (sık)
- Santral sinir sistemi etkileri

- Nöromusküler etkiler
- Kardiyovasküler etkiler
- Hematolojik (Porfiriye tetikleyebilir!)
- Karaciğer üzerindeki etkileri

Hidroksiklorokin ile oluşabilecek geri dönüşsüz retinopati riskini etkileyen faktörler Tablo 1’de özetlenmiştir.<sup>3</sup>

**Tablo 1.**  
Retinopati riskini yükselten kriterler

Kriter	Risk ↓	Risk ↑
<b>Maksimum Günlük Doz</b>	<6-6.5 mg/kg	>6-6.5 mg/kg
<b>Süre</b>	<5 yıl	>5 yıl
<b>Beden Yapısı</b>	İdeal kilo	Kilo ↑
<b>Böbrek /Karaciğer Hastalığı</b>	Yok	Var
<b>Yaş</b>	<60	>60

Ocak 2010’da yayınlanan ve 1982 ile 2007 yılları arasında MEDLINE ve EMBASE veri tabanları kullanılarak randomize kontrollü çalışmaları ve gözlemsel çalışmaları gözden geçiren ve 340 makale arasından kriterlere uygun verileri barındıran 95 makaleyi inceleyen bir çalışmada ortalama 10 yıl hidroksiklorokin kullanan 2043 hastadan sadece 2’sinde (%0.1) buna karşılık ortalama 10 yıl hidroksiklorokin kullanan 647 hastadan 6’sında (%2.5) geri dönüşsüz retinopati geliştiği bildirilmiştir.<sup>4</sup> Bu sistematik derlemenin verileri hidroksiklorokinin retinopati açısından klorokinden daha avantajlı olduğunu düşündürmektedir.

Ancak hidroksiklorokin kullanan hastalarda retinopati riskinin kesintisiz 5-7 yıl tedavi sonrası ve/veya kümülatif doz 1000 gramın üzerine çıktığında artarak %1’e yaklaştığı bilgisi unutulmalıdır.<sup>5</sup> Hidroksiklorokin kullanan hastalarda retinopati riskini azaltmak için ideal vücut ağırlığına göre hesaplanan maksimum günlük dozların üzerine çıkmamaya özen gösterilmelidir.<sup>5-7</sup> Özellikle 400 mg/gün standart hidroksiklorokin dozu kullanmayı alışkanlık haline getiren hekimlerin, kısa boylu hastalar için vücut ağırlığından ziyade

boya göre hesaplanan ideal vücut ağırlığını göz önüne almaları gerekmektedir.<sup>5-7</sup>

Retinopati riskini en aza indirebilmek için tedavi öncesinde göz muayenesi rutin olmalıdır. Yeni yayınlarda gözü muayene eden doktorların Tablo 2’de belirtilen yöntemlerden en az birini mutlaka uygulamaları önerilmektedir. Aşağıda belirtilen yöntemleri içermeyen rutin göz muayeneleri ile oluşacak bir retinopatinin erken dönemde fark edilmesinin neredeyse imkansız olduğu vurgulanmaktadır.<sup>5-7</sup>

**Tablo 2.**

Antimalaryel kullanacak hastalarda tedavi öncesi ve tedavi süresince düzenli aralıklarla yapılacak göz muayenelerinde mutlaka kullanılması önerilen yöntemler

- 
- Multifokal elektroretinogram
  - Optik koherans tomografi
  - Fundus oto-floresans
- 

## Kaynaklar

1. Falk R, Ochsendorf. Use of antimalarials in dermatology. JDDG; 2010; 8: 829–845.
2. Sun S, Rao NL, Venable J, Thurmond R, Karlsson L. TLR7/9 Antagonists as Therapeutics for Immune-Mediated Inflammatory Disorders. *Inflammation & Allergy - Drug Targets*, 2007; 6: 223-235.
3. Yam JC, Kwok AK. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Hong Kong Med J* 2006, 12: 294-304.
4. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 20–28.
5. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Lyons JS, Mieler WF. Revised Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy. *Ophthalmology* 2011; 118: 415–422.
6. Aviña-Zubieta JA, Galindo-Rodriguez G, Newman S, Suarez-Almazor ME, Russell AS. Long term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 582–587.
7. Jones SK. Ocular toxicity and hydroxychloroquine: guidelines for screening. *Br J Dermatol* 1999; 140: 3–7.

## 26.

## Medikal Araştırmalarda Yöntembilim ve Biyoistatistiksel Değerlendirme

Mustafa ŞENOCAK

**B**ilimsel araştırma ancak tüm aşamaları doğru ve güvenilir bir sürecin basamakları olarak tasarlanmış ve gerçekleştirilmiş ise geçerli sonuçlar üretebilecek bir etkinliktir. Yöntembilim ve biyoistatistik ilkeleri bu sürecin her aşamasında, üstelik birbirlerini etkileyerek ve gelecek aşamayı biçimleyerek yer alırlar. Biyoistatistiksel sonuç değerlendirmeyi gerçekleştirmek ise aslında uzun ve karmaşık bu sürecin ancak son aşamasıdır ve kendisinden önce gelen basamaklar yanlış kurgulandı ise doğal olarak geçersiz bir çıktı üretecektir. Bilimsel çalışmada doğru ve güvenilir sonuçlar elde edilebilmesi için bu aşamaya kadar da uygun ve doğru ölçütlerle, verilerle, yollarla gelinmesi gerekir. Bu bağlamda biyoistatistiği araştırma yöntembiliminin bazı kavramlarından ayrı tutarak ele almak olanaklı değildir.

Canlılar evreninde, türler arasındaki nitel ve nicel farklılaşmaların varlığı bir tarafa, aynı türün örnekleri, hatta özellikle özdeş olarak yapılmaya çalışılırsalar bile farklılıklar gösterirler. Bu farklılaşmaları oluşturan nedenler en basit hali ile ikiye ayrılabilir:

*Bilinen, etkileri saptanan ölçülebilen etkenler, Bilinmeyen etkenler,*

Bilinen etkenler, bu özellikleri nesnel yaklaşımlarla kanıtlandığı için bililir özellik kazanmışlardır. Bilinmeyen etkenler, büyük etkili önemli etkenler olabilecekleri gibi önemsiz etkide ancak çok sayıda da olabilirler. Bu tip etkenlerin varlığı, katı yargıların yerine, “belli değerleri taşıyabilme” olasılığının belirmesine neden olur, böylece neden-sonuç ilişkilerinde bile katı durumlardan değil, “belli nedenlere bağlı olarak, belli farklılaşımdaki sonuçların ortaya çıkma olasılığının arttığından-azaldığından” bahsedilir. Bu tür, kesinliğe değil de “olasılığa” dayalı olayların incelenmesi, kuramlaştırılması, bağıntılarının kurulması yöntemleri bütünü “İstatistik” bilimini oluşturur. Bağlı olarak da Biyoistatistik; “Genelde tüm canlıların özelde insanların biyoloji ve sağlık tabanlı konularda, diğer canlı ve cansız “değişkenlerle” etkileşimlerinin, “nedensellik bağıntılarının” nesnel sonuçlarını sayısal olarak ve olasılık ilkeleri çerçevesinde değerlendirerek tanılama, yargılama ve yorumlama yapmak bilimidir”. Biyoistatistik günümüzde 3 alt özellikli olarak düşünülebilir:



bunlardan ilki verilerin toplanması ve dökümü, ikincisi ise çeşitli matematik yöntemlerle değerlendirilmesi biçimindedir. Bu süreçle olasılıklara dayalı olsa bile nedensel bağıntıların kurulması gerek tanı gerek tedavi yöntemlerinin gelişmesini de beraberinde getirir. Bu çerçevede daha ayrıntılı açıklamalara girmeden önce “Hangi nedenlerle bilimsel araştırma yapılır ?” sorusunun yanıtına değinmek gerekmektedir.

### Temel Araştırma Tiplemesi

Tıp dahil, herhangi bir uygun alanda, bir bilimsel araştırma kabaca iki amaçla üretilir :

**1. Tanımlama yapmak:** Eldeki bilgiler çerçevesinde bir konunun özelliklerini aktarmak (tanımlayıcı (betimleyici – deskriptiv) amacı ile gerçekleştirilen çalışmalardır. Bunlar belli bir durumun, hastalığın, tedavi etkinliğinin, vs nesnel ölçütlerle durumunu (yorumsuz-yargısız) sunarak “tanımlamayı” amaçlar.

Genellikle “sayısal” bilgilendirme bulunur, ama bu “nesnel yöntemlerle yargılayarak” bir durumu kanıtlam, yargılama özelliği değil sadece durumu nesnel sunma çabasıdır, bu tür bir değerlendirme bulunsa bile bir öngörünün kanıtı amacı ile değildir. Bazen çözümlene için ipuçları elde etmek için amacı ile sorgulayıcı-tanımlayıcı araştırma gerçekleştirilir.

**2. Çözümleme yapmak:**-Eldeki bilgileri temel alsa da, yeni bir bilginin geçerliliğini öne sürüp, bunun doğruluğunu kanıtlamaya çalışmak amaçtır. Çözümleyici (analitik) araştırmalar bilimin her alanında gerçekleştirilebilir. Bilimsel açıdan “çözümleme” bir önermenin, uygun yargılama koşulları ve tasarımı ile bilimsel geçerliliğinin, olasılık ilkeleri çerçevesinde değerlendirilmesidir. Önerme – hipotez-varsayım olarak; bir özelliğin varlığı veya düzeyini, bir diğer özelliğin varlığı ve/veya düzeyi ile yani “nedensellik bağıntısı” ile açıklamaya çalışmak anlamını taşır. Örnek kalıplar şu şekilde biçimlenebilir :

“A” etkeni varsa “B” sonucu ortaya çıkar,

“A” tedavisine göre , “B” tedavisi “C” sonucu açısından daha fazla [az, farksız, eşdeğer] sonuç sağlar,

“A” etkeninin düzeyi yükseldikçe , “B” özelliğinin ki düşer [artar].

Çözümleyici araştırmalar; “yeni, açıklayıcı bir düşüncenin” gerçekliliğini yargılamak için gerçekleştirilir ve bu kavramsal düşünce “Nedensellik bağıntısı” olarak adlandırılabilir.

Tıpta, bu özellikteki araştırmalar, insan sağlığı ile doğrudan ilgili konularda, kanıtlı-sorgulayıcı değerlendirmeler gerçekleştirmek üzere kurgulanır ve öngörülen tıpsal varsayımların “özümleyici” süreçlerde, nesnel koşullar içinde, bilimsel olarak kanıtlanmasını, yargılanmasını amaçlar. Bazı araştırmaların ise çözümlemelere bağlı olarak belli konuların tanılamasını, öntanılamasını yapmayı veya en azından ipucu değişkenlerin saptanmasını amaçladıkları söylenebilir, özellikle epidemiyolojik araştırmalar bu kavrama uyar.

Biyoistatistik hem tanımlayıcı hem çözümleyici çerçevede kullanılır, tanımlayıcı açıklayıcı olarak, özgün istatistik özet bilgiler kullanılır, çözümleme çalışmalarında ise tanımlayıcı istatistiklere ek olarak konunun ve araştırmanın özelliklerine göre çok farklılaşabilen uygun yargılama teknikleri kullanılacaktır.

### Nedensellik Bağıntısı

İki ayrı olgu veya duruma ilişkin; birinin, diğerinin var olması nedeni ile ortaya çıkması veya birbirlerine uyumlu olarak düzey değiştirmeleri biçiminde belirlenen, mantıklı, olabilir, ölçülebilir uyuma “nedensellik bağıntısı” denir. Anlaşılacağı üzere konuya iki açıdan yaklaşılabilmektedir :

**Nedensel (Causal) Bağ:** Bildiğimiz, farketdiğimiz, gözlediğimiz bir sonucun, öngördüğümüz bir “nedene” bağlılığının değerlendirilmesidir. İki yönden yaklaşılarak özümlelenebilir:

- *Öngördüğümüz bir sonuç farklılaşmasını üreteceğini düşündüğümüz bir “nedenin” geçerliliğini değerlendirmek,*
- *Gözlemlediğimiz bir sonuç farklılaşmasını ürettiğini düşündüğümüz bir “nedenin” geçerliliğini değerlendirmek.*

Görüldüğü gibi çözümleme nedenden sonuca veya sonuçtan nedene doğru yapılabilir. Konunun ve koşulların – etik dahil – biçimlendirmesi bu yönü belirler – retrospektiv (geri yönelik), prospektiv (ileri yönelik) araştırma tipleri-. Bağın varlığı genellikle “kıyas tabanlı” değerlendirmelerin sonuçlarına dayandırılır.

**Birlikte değişim (covariation) bağ:** Bir olayın düzey değişimine nesnel uyum gösteren bir diğer olayın düzey değişimini çözümlemeler (uyumun matematiksel belirtisini ve yapısallığını). Nedensel (causal) bağ Varlık/yokluk kıyaslamasına bağlı bir çözümleme iken birlikte değişim bağı mut-

lak neden-sonuç ilişkisi gerektirmez sadece bir değişkenin değerini bilip bir diğerininkini kestirmek – tahmin etmek – için gerekli modellemeyi – varsa - kurgular .

Bağın varlığı genellikle “matematiksel bir fonksiyonun” varlığı – veya biçimi - sonuçlarına dayandırılır. Özellikle epidemiyolojik değerlendirmelerde “Görel Risk” kavramı böylesi bağları yansıtmakta kullanılır.

Nedensellik bağıntısı tüm tıpsal alanlarda, farklı biçimlerde ortaya çıkarak da olsa ana araştırma konusunu belirler:

*Etiyolojik araştırmalar:* Genellikle nedensel bağlarla çözümlenir, birlikte değişim bağıntısının da eklendiği çok değişkenli çözümler en doğru çözümleri sunabilir.

*Terapötik veya prediktiv araştırmalar:* Genellikle nedensel bağlarla çözümlenirler, bunlar da birlikte değişim bağından yararlanabilirler.

*Ayrım değerlendirmeleri:* Genellikle nedensel bağlarla çözümlenirler. İkili durumların ayrımı için birlikte değişim bağının özel olarak yargılandığı teknikler kullanılır.

*Biyolojik özelliklerin kestirimsel bağıntıları:* İster fizyolojik ister patolojik olsun belli özelliklerin düzeylerinin diğerlerinininkine göre kestirilmesi için birlikte değişim bağının yargılanması gerekir.

*Epidemiyolojik araştırmalar:* Bazen herhangi bir bağı sorgulamaksızın tanımlayıcı olarak gerçekleştirilebilirlerse de nedensel veya birlikte değişim bağlarından yararlanılarak çeşitli açıklamaları sorgulayan, kaba varsayımların geçerliliğini irdeleyerek temel bağları bulmaya çalışan, toplumsal boyutta gerçekleştirilmiş araştırmalardır.

Sonuç olarak herhangi bir tıpsal araştırmanın bu iki bağ tipinden en az birini temel alarak çözümlenmeye gideceği açıktır. Dolayısı ile araştırmacı konusuna ilişkin ilk düşünceyi ürettiğinde bile bunu bağlantı kalıplarından biri çerçevesinde görmeye çalışmalıdır.

Son dönemlerde aynı anda hem nedensel bağın varlığını sorgulayan hem de bu bağ varsa açıklamasını matematiksel; “kat”, “güç”, “ayırdetme yetisi”, vs gibi ölçütlerle modelleyen yaklaşımlar çok sık kullanılmaya başlanmıştır. Gerçekten de yararları açısından iki bağın birlikte yapılandığı bu karmaşık konular çok daha uygun gözükmektedir.

## Bilimsel Araştırmada Varsayım ve Çözümleme

“Çözümleme”; bir “nedensel kavramın” farklı düzeyleri (*örneğin farklı tedavi yaklaşımları*) belli bir “sonuç” özellik açısından farklı düzeyler (*örneğin farklı sağkalım oranları/süreleri*) üretiyor mu sorusunun yanıtını bilimsel koşullar çerçevesinde vermektir. Anlaşılacağı üzere süreç “değişken” olarak adlandıracağımız – en az – iki farklı “kavramın” birbirleri ile ilintisini, varlık ve büyüklük olarak sorgulamaktadır. Tıpsal – özellikle klinik – araştırmalar, öngörülen tıpsal varsayımların “çözümleyici” süreçlerde, nesnel koşullar içinde, bilimsel olarak yargılanmasını amaçlar. Burada da yeni bir terim karşımıza çıkmaktadır: Varsayım .

**Varsayım;** öncü bilgilere, nesnel tabanlı beklentilere, deneyimlere, sezgilere dayanılarak öne sürülen, bilimsel koşul ve yöntemlerle, doğrulanana dek geçerliliği kesinleşmeyen ancak yargılama sürecinde, yöntembilimsel açıdan, kabaca “doğru kabul edilen” nesnel olarak tanımlanmış yeni önermelerdir. Bilimsel yöntem, belli bir “sorunun” belirlendiği, buna ilişkin bir “varsayımın” biçimlendirildiği – formüle edildiği, bu çerçevede gözlem veya deneylerle verilerin toplandığı ve varsayımın geçerliliğinin yargılandığı bir araştırma dizgesidir. Bilimsel yöntem, kabaca, varsayımı kanıtlamaya değil, “geçersizliğini kanıtlayamamaya” dayanır. Geçerliliğin yargılanmasında nesnel veriler ve bunlara uygulanan matematiksel yaklaşımlar yani biyoistatistiksel değerlendirme varsayımın tutarlılığı açısından zorunludur . Bu özellikleri taşıyabilmesi açısından da bir varsayımın , tanımlanmış , nesnel olarak ölçülebilir , geçerlilik açısından tekrarlı yargılanabilir olması gerekecektir. Çözümleyici araştırmanın temel amacı yapılandırılmış bir varsayımın geçerliliğinin kanıtlanmasıdır yani “tasarlanmış ve yanıt öngörölmüş bir soruya, nesnel kanıt getirmek” (yanıt doğrulanabilir veya geçersiz kabul edilebilir) amacı taşınır. Bu, “sezgi” aşamasından başlayıp , konu edinilen varsayımın geçerliliğine dek uzanan bir süreç boyunca gelişir. Sürecin bir basamağı sağlıklı oluşmamışsa bir sonrakini – ve araştırmanın genelini – zedeler , geçerliliğini ortadan kaldırabilir. Öngörölen varsayımın geçerliliğinin nesnel olarak denetlenebilmesi için gerekli araştırma tasarımının kurgulanması, uygun örneklem belirlenmesi , bunlardan verilerin eldesi-işlenmesi , koşullara uyan teknikle istatistiksel değerlendirmenin yapılması basamaklarının tümüne “Gerçekleme” adı verilir.

Bazı varsayımlar mantıksal belirteçlerle ama kavramsal olarak belirtilir, bazen verilerin sayısal düzeyinden, “yazılmamış” varsayımlar çerçevesinde

değerlendirme yapılır, bazı varsayımlar ise çok daha nesnel ölçütler, tanımlı klinik değerler ve mantıksal belirteçlerle tanımlanır ve bu yaklaşım özellikle örneklem sayısının öncül belirlenmesi açısından gereklidir.

Öngörülen bir varsayım doğru çıkmak zorunda değildir ve kanıtlanamamış – doğru çıkmamış- bir varsayımı konu alan araştırma da yayınlanmalıdır .

Bir varsayımın kurgulanması, konunun parçası olan özelliklerin “değişkenler” olarak belirlenmesi ile ortaya çıkar.

### Değişken

“Değişken”, bir bilimsel araştırmada konu veya taraf olan ve değerlendirilmeye sayısal olarak katılan , değişmez bir değer taşımayan özelliktir.

Anayapı olarak iki tip değişken bulunur: Nicel değişkenler ve Nitel Değişkenler. *Değişkenin yapısal özellikleri ve araştırmaya katılan değişken sayısı hem araştırma tasarımını hem de değerlendirme yöntemini belirleyen en temel öğelerdir. Bu nedenle çalışılan değişkenlerin özelliklerinin bilincinde olmak büyük önem taşır.*

### Nitel Değişkenler

Belli bir özel durumu, özelliği, konumu taşımak (veya taşımamak veya başka bir alt özelliği taşınmak) biçiminde tanımlanarak belirlenen ve tam sayılarla sayılarak saptanan, ölçülen değişkenlerdir. Tam sayılar arasında aslında sonsuz sayıda ondalıklı değer bulunabildiğinden bu değişken *Sürekli , Kesikli değişkenler* olarak adlandırılır (Discrete variable).

Üzerlerinde uygulanabilecek istatistiksel değerlendirme tekniklerinin farklılaşması da göz önünde bulundurulduğunda 4 tip Nitel değişken alttipinden söz edilebilir :

**1. İkili-ikicil (Dichotomous, Binary) Nitelikler:** Sadece 2 alt seçeneği (alttip / altbaşlık) bulunan niteliklerdir. Ör.:Erkek/ Kadın, Hasta/sağlam.

**2. Adsal, Kategorik (Nominal) Nitelikler:** Alt seçenek tiplerinin birbirleri ile bir “büyüklük sıralaması “ düzeni taşımadığı, sadece aynı ana başlığın alt seçenekleri oldukları niteliklerdir.

**3. Sıralı (Ordinal) Nitelikler:** Alttip başlıklarının kendi aralarında belli bir büyüklük dizimi özelliği gösterdiği niteliklerdir. Ör.: Ağrı Yok / Hafif / Orta / Dayanılmaz ağrı.

Niteliklerin altbaşlıklara göre ölçümlenmesi “**Kategorik ölçek**” adını alır.

**4. Zamanda ortaya çıkışlı Nitelikler:** Başlangıçta yokken zaman içinde belli bir özelliğin ortaya çıkması ile tanımlanabilen niteliklerdir , bazı koşullarda

niteliğe bakış ters yönden ele alınarak herkeste var olan bir özelliğin – örneğin “sağ” olmak - zaman için azalması,yok olması şeklinde de değerlendirilebilir.

### Nicel Değişkenler

Genellikle özel ölçü teknik ve birimleri ile düzeyleri saptanıp simgelenen – ölçülen - , ondalık değerler taşıyabilen özelliklerdir. Ölçüm olanakları izin verse birbirlerine sonsuz yakın ölçümlerin yapılabilmesi olanaklı olacağından bu değişkenler *Kesiksiz, Sürekli değişkenler* olarak adlandırılırlar (Continuous variable) .

Üzerlerinde uygulanabilecek istatistiksel değerlendirme tekniklerinin farklılaşması da göz önünde bulundurulduğunda öncelikle 3 tip nitel değişken alttipinden söz edilebilir:

**1. Yalın Nicelikler:** En sık rastlanan, en doğal olan nicel ölçümlerdir. Ondalıklı değerler alabilirler, özgün ölçüm birimleri ile ölçeklenirler. Bu tür ölçek “Oransal ölçek” adını alır çünkü önkabulsel bir temel birimin katları olarak değerlendirme yapar. Ör: Vücut ağırlığı : 87.6 kg , BKİ : 26.4 kg/m<sup>2</sup>

**2. Yapay Nicelikler:** Belli bir niteliği taşıyan olgu sayılarını değil özgün puansal ölçümleri yansıtan tam sayılardır. Genellikle skorlar notlar, puanlar olarak karşımıza çıkarlar ve sık olarak kullanılırlar.

**3- Kesir Nicelikler:** Bunlar yapay olarak üreyen, sürekli özellikte, belli niteliklerin taşınmasını bir referans kümeye göre “kat” olarak veren değerlerdir.

Nicel – sürekli- değişken değerleri, klinik olabilirlikler, ve araştırma protokollü çerçevesinde aralıklı veya ikincil (dikotom) nitel ölçeğe dönüştürülebilirler. Nicel – sürekli- değişken değerlerinden özellikle süreç içindeki değişimlerine bağlı olarak yeni nitel veya nicel değişkenler üretilebilir.

Değişkenlerin biyolojik özellikler çerçevesinde gösterebilecekleri “olasılık dağılımı” tipleri bulunmaktadır – en sık rastlanan ve önemlisi “normal” dağılım olmak üzere-. Öndeğerlendirme ile “normal” veya bilinen diğer kuramsal dağılımlara bunların özellikleri çerçevesinde olanak tanınan sınırlar içinde kalarak uyanlar adına “*Parametrik testler*” denilen tekniklerle yargılanabilirler. Bunlar temel istatistiksel ölçütlere (ortalama, SD gibi) ve kuramın getirdiği fonksiyonel özelliklere göre değerlendirme üretirler. Normal veya bilinen kuramsal dağılımlara uymayanlar veya bu konuda bilgi edinilemeyen diziler, kısıtlı sayıda örnekleme yapay nicelik ölçümü içeren diziler, aşırı uç değerler içerenler, küme dağılım değerleri arasında uyumsuz-

luk bulunan veri dizileri ise “*Parametrik olmayan (Non-parametric)*” tekniklerle yargılanır. Bu yaklaşımlar “sıra sayıları” (rank) tabanlı yaklaşımlardır.

Veri dizisinin hangi dağılım koşullarına uyduğunun saptanması ve sonuç yargılamada buna dayanılarak doğru yöntem seçilmesi çok önem taşır çünkü yanlış seçimlerle yapılmış değerlendirmelerin sonuç kararları güvenilir olmaz.

Değişkenlerden kaynaklanan ve yöntembilimsel açıdan önem taşıyan bir diğer kavram ilgilenilen bağ çerçevesinde değişkenlerin üstlendikleri durumdur.

*Araştırma değişkenlerinin tipi ve dağılım özelliği sonuç değerlendirme için seçilecek doğru yargılama yönteminin ana belirleyicisi olacaktır.*

Bir çözümlenici araştırmada, eğer bir “nedensel bağ” değerlendirmesi gerçekleştiriliyorsa, farklı özellikteki nedensel konumlar belli bir sonuç konu açısından kıyaslanarak değerlendirilir böylece farklı sonuç düzeylerinin farklı nedensel koşullardan ortaya çıktığı kanıtlanmaya çalışılır. Böylesi bir değerlendirmede kavramsal olarak farklı 2 değişken bulunur : 1- Konu değişkeni 2- Kıyasal ortam değişkeni

**Kıyasal ortam değişkeni:** Farklı nedensel konumların belli bir özellik açısından kıyaslanması söz konusu ise de aslında bu farklı nedensel konumlar tek bir değişken kavramı altında toplanmaktadır. Örneğin bir ilacın 3 farklı dozunun veya 2 farklı ilacın, belli bir tedavi etkinliğini kıyaslanmayı düşündüğümüzde kıyasal kavram “Tedavi” veya “ilaç” adı altında toplanabilir. Hangi özellik – konu değişkeni- açısından kıyaslanacakları önemsensemeden, farklı sayıda alttıpler içeren belli bir tip “nitelik” bu kıyasal ortamı oluşturur.

**Konu değişkeni:** Belli başlıkta toplanabilen farklı nitel alttıpler (ör.: Cinsiyet: Kadın/erkek, Risk etkeni :Var/Yok, Tedavi tipi : Kemoterapi / Cerrahi / Kemo.+Radyoterapi ) araştırmada konu edinilen bir diğer özelliğin – örneğin sağkalım - düzeyinde fark oluşturup oluşturmadıkları açısından irdelenebilirler. Bu durumda üzerinde değişiklik olduğu düşünülen sonuçsal konumdaki özellik “konu değişkeni” oluşturur. Konu değişkeni bir nitelik veya nicelik olabilir (Ör.: MI hastaları ile sağlıklıları HDL düzeyi açısından kıyaslamak, Erkeklerle kadınları solak sıklığı açısından kıyaslamak). Bir araştırmada aynı anda birden fazla konu değişkenle ilgilenilebilir. Sonuç olarak bir konu değiş-

deęiřken kendisini etkileyebildięi dūřünūlen alttip kūmeleri içeren bir kıyassal ortam deęiřkeni çerçevesinde irdelenmektedir yani en az 2 deęiřkenle nedensel baę sorgulanmaktadır.

Nedensellik bağı araştırmasında bir “birlikte değişim bağı” değerlendirmesi gerçekleştiriliyorsa, o zaman, kabaca bir değişkenin dūzeyini gerçek olarak belirleyip, bir diğerinininkini buna bağlı olarak, bir matematiksel model çerçevesinde kestirmek planlanmaktadır. Būyleyi bir değerlendirmede ise kavramsal olarak farklı 2 değişken bulunur: 1- Bağımsız değişken 2- Bağımlı ortam değişken.

**Baęımsız deęiřken:** Gerçek olūmsel durumu kullanılacak olan deęiřkendir.

**Baęımlı deęiřken:** Baęımsız deęiřkenin gerçek olūmsel durumuna gūre, bir matematiksel modelleme kullanılarak, durumu, dūzeyi tahmin edilecek, kestirilecek olan deęiřkendir. Bu modellemenin oluřturulması için Őnce hem baęımlı hem baęımsız deęiřkenlerin gerçek olūmsel deęerleri Őzerinde hesaplama yapılır. Devamında ise elde edilen oluřmuř olan model-matematiksel fonksiyon yardımı ile verilecek yeni Őneri baęımsız deęiřken dūzeyi için baęımlı deęiřkenin dūzeyinin ne olabileceęi hesaplanır. Doęal olarak Őnce bu modellemenin bilimsel varlıęının, gūcūnūn de kanıtlanması gerekecektir, tūm kestirimlerin de mutlak doęru olmayacaęı bilinecektir. Bu tip baęımlı modellemeleri temel olarak 2 nicelik arasında kurgulanabilir ancak bařka tipler de bulunmaktadır.

Sonuç olarak gerek nedensel bağ gerekse de birlikte değişim bağı kurgularında araştırma içindeki konumları farklı olsa da ikişer değişkenden oluşmaktadırlar:

**Nedensel Bağ ⇔ Kıyassal Ortam Değişkeni / Konu değişken**

**Birlikte değişim Bağı ⇔ Bağımsız Değişkeni / Bağımlı Değişken**

Buna gūre bir araştırma en az 2 değişkenle irdelenmek durumundadır. Bu tip araştırmalara , değerlendirmelere “ift Deęiřkenli (Bivariat) değerlendirme” denecektir – bazen “univariat” terimi de kullanılmaktadır ve sonuç – bağımlı- değişken Őzerinde sadece tek bir dışsal değişkenin etkinliğini gūsterir; yani aslında çift değişkenli bir kurgu bulunmaktadır.

Çift deęiřkenli arařtırmalarda ya doęal olarak sonucu sadece tek bir deęiřkenin etkileyebileceęi bir ortamda arařtırma sūrdūrūlür – ok ender ve zor !- ya da Őrneklem kurgulaması yapılandırılması esnasında sonucu etkileyebilecek tūm dięer etkenler ya engellenir veya etkileri “dengelenir”.



Dolayısı ile böylesi durumların varlığından emin olmaksızın, önlemler alınmadan doğrudan çift değişkenli değerlendirmeler girişmek tamamen yanlış sonuçlara götürebilir. Doğal koşullarda çift değişkenlilik nerede ise yok denecek kadar azdır. Buna karşılık araştırmalar kurgulanmak ve değerlendirilmek zorundadır bunu da “birden fazla nedenin -bağımlı değişkenin-, tek bir sonuç -bağımlı değişken- üzerindeki etkilerini” çözümlenecek düzenlemeler veya hesaplamalarla yaparlar. Bu tür, belli bir sonuç değişkeni etkileyen birden fazla dış değişkenin bulunmasına “Çok değişkenlilik” denecektir. Bir nedensel bağ değerlendirmesinde tek bir konu değişken,- başka konu değişkenler varsa ayrı ayrı ele alınır – birden fazla kıyasal ortam değişkeni olması veya bir nedensel bağ değerlendirilmesinde, bir bağımlı değişkeni biçimleyecek birden fazla bağımsız değişken bulunması “çok değişkenlilik”dir. Çözümlenmeler, etkileyen değişkenlerin birbirleri üzerindeki rollerini de göz önünde bulundurarak hesaplama yapar böylece her değişkenin gerçek yalın etkisini de saptanır. Bu değerlendirmeye “Çok değişkenli çözümlenme: “Multivariat analiz” denir. Çokdeğişkenli değerlendirme 2 farklı ana amaçlarla gerçekleştirilebilir :

- 1) Sonuç – veya bağımlı -değişkene etkisi olduğu zaten bilinen “Karıştırıcı-ikincil” etken(ler) in etkisini ortadan kaldırarak esas ilgilenilen nedensel etkenin özelliğini saptayabilmek,
- 2) Sonuç – veya bağımlı -değişkene etkisi olabileceği düşünülen bir dizi olası nedensel değişkenin gerçek özelliklerini – araetkileşimlerini de gidererek – saptayabilmek.

*Araştırma değişkenlerini; yapısı, dağılım özelliği, ilgilenilen bağdaki konuları, çift veya çokdeğişkenli araştırma olmak özelliklerine göre yargulamada kullanılacak biyoistatistiksel yöntemler tamamen özgün olarak belirlenecektir ve her araştırmanın kendi koşullarına göre sadece tek bir doğru değerlendirme yöntemi bulunacaktır.*

## Örnekleme

Araştırmanın üzerinde gerçekleştirileceği özelliği taşıyan tüm kişilerin oluşturduğu kümeye toplum denir ve çok büyük (N sayıda) hatta sonsuz ve-riden oluşabilir dolayısı ile de kendini oluşturan tüm birimlerin ele alınması, ölçülmesi olanaksızdır, bu yüzden topluma ait ölçütler, toplum içinden belli yöntemlerle çekilen ve toplumu simgelediği varsayılan, toplumdaki çok daha az sayıda (n) bir birim kümesi üzerinde incelenir. Bu özel kümeyi top-

lum içinden alma eylemine ‘‘ornekleme’’, kümeye ise ‘‘orneklem’’, ‘‘ornek grubu, kümesi’’, denir.

Bir varsayım değerlendirmesinin sonucunun doğruluğu , verileri üzerinden yargılamanın yapıldığı orneklemen sayısal yeterliliği ve içeriğinin yerine geçtiği toplumu doğru yansıtmasında yatmaktadır. Bu aşama;

#### • **Orneklem sayısının hesaplanması,**

Varsayımın biimlendirmesindeki özelliklere, klinik beklentiye, yapılması kabulenebilecek hata düzeylerine dayanarak hesaplanır. Çeşitli araştırma konumları, değişken ve nedensellik bağıntısı tipleri için uygun orneklem byklği hesaplama formülleri bulunmaktadır. Bu hesaplama yapılmaksızın başlanan araştırmalar güvenilmez özelliktedir. Hiç bir önkabulsel ‘‘uygun’’ orneklem sayısı yoktur, her araştırma kendi koşullarına göre kendi orneklem sayısının hesabına gereksinim duyar. Bazı araştırmalar , kendi koşulları nedeni ile -r.: ender hastalıklar -hesaplanan sayıya erişmeksizin yürütülürler. Bu zorunlu durum açıklanır ve sonuçlara daha temkinli yaklaşılması sağlanır. Bazı araştırmalarda çok değişkenlilik, toplum sayısının belirliliği, izleme sürecinde kayıplar oluşabileceğinin öngörülmesi, araştırmanın tüm orneklemle sonuçlanmasından önce ara değerlendirmeler planlanması gibi nedenlerle hesaplanan orneklem byklği düzeltmeler - arttırma, bazen azaltma, kıyassal küme sayılarını farklılaştırma yapılabilir.

*Yetersiz seçilmiş orneklemlemlerle II.Tip hata – gerçek bir varsayımın kanıtlanamaması - , gereksizce aşırı büyük alınmiş orneklemlemlerde I. Tip hata – geçerli olmayan varsayımların veya klinik açıdan değer taşımayan farklılaşmaların istatistiksel açıdan anlamlı bulunması - yapılacağı unutulmamalıdır.*

#### • **Orneklem içerik yapısının belirlenmesi,**

Sadece sayısı değil orneklem içeriği, deneysel kümelere dağılımı, varsa, ilgilenen konuyu etkileyen diğer değişkenlerin saptanması ve orneklem bunlar da göz önünde bulundurulacak yapılandırılması gereklidir.”*Katmanlama – stratification – ‘‘, ‘‘Kotalı ornekleme’’* bu yaklaşımlara ornek süreçlerdir. Olabilecek olgu kaybının da eklenmesi düşünülmelidir.

• **Örnekleme elde olanaklarının saptanması, yönteminin belirlenmesi, yansızlık sağlanarak eldesi,**

Örneklemin eldesinde bias önleyici önlemlerin - Randomizasyon , körlük , atama gizliliği , vs – sağlanması gerekebilir.

Bu özelliklere uyulmaksızın oluşturulan örneklemelerden elde edilen sonuçlar güvenilmez olacaktır.

### **Araştırma Düzeni Tasarımı**

Varsayımın “gerçekleme” (kanıtlama) düzeni araştırmanın pek çok koşulundan etkilenir. Bunların başında araştırma “konu değişkeninin” ortaya çıkışına araştırmacının etkisi gelir: Araştırmacının sadece, doğal süreçte gözlemci, veri sonuçlarını saptayıcı olmak gibi bir etkinliği varsa “Gözlemsel (observational) “ araştırma söz konusudur. Buna karşılık araştırmacı belli düzeyde biçimlediği, belirlediği hatta kısıtladığı koşullarda, oldukça denetimli olarak, ilgilendiği değişkenlerin farklılaşmaları üzerinde çalışıyorsa “DeneySEL (experimental)” araştırma söz konusudur. Klinik araştırmalar da bu alanda, “klinik deney – clinical trial-“ olarak yer alırlar.

Araştırmanın temel amacı “Bir farklılaşmanın temelinde öngörülen bir nedensellik bağıntısının bulunduğu” kanıtlamak olduğuna göre bu bağıntının oluşturacağı “farklılaşma” veya “birlikte değişim” tek bir olgu kümesi üzerinde (**Eşlendirilmiş dizi** : Ör.: Tek tip tedavi kümesinde belli bir süre sonunda PASİ skorunun tedavi başlangıcına göre azalmasının irdelenmesi ) veya farklı özellikteki olgulardan oluşan kümeler üzerinde (**Bağımsız kümeler** : Ör.: Akne vulgaris için 2 farklı tedavi tipinin kullanıldığı 2 farklı kümede tedavi sonunda lezyon sayılarının yüzde azalma oranlarının kıyaslanması) sorgulanabilir. Bağımsız küme sayısı 2 den fazla olabileceği gibi , tek – veya farklı – küme üzerinde yapılabilecek değerlendirmeler de 2 den fazla konum-tekrar durumu içerebilirler.

Araştırma tasarımını etkileyen diğer önemli özellik de etken-neden ve sonucun – veya bağımlı, bağımsız değişkenlerin – elde edilme sürecinin zaman açısından yönüdür.

Buna göre öncelikle: **İleri yönelik** (prospektif: önce nedenin varlığı sonra sonucun ortaya çıkışı), **geriye yönelik** (retrospektif: farklı sonuçların varlığını belirleyip geçmişte nedensel farklılaşma durumunu sorgulamak), kesitsel/ durumsal (cross-sectional: belli bir ansal duruma ilişki bağların veya tanımsal özelliklerin irdelenmesi) araştırma tipleri ortaya çıkar. Farklı amaçlarla gerçekleştirilecek araştırmalar için bu çerçevede şu basit liste öngörülebilir:

***Durumsal değerlendirmeler***

- İleri veya geri yönelik araştırmaların belli konularında bağımsız küme kıyaslamaları,
- Kesitsel durum değerlendirmelerinde tanımlama, ipucu arayışı (epidemiyo- lojik araştırmalar),
- Göreli yargılamalar,
- Ayrım sorgulamaları (ör.:tanı testleri),
- Birlikte değişim sorgulamaları,
- Yargılama ölçeklerinin kurgulanması, yargılanması

***İleri yönelik değerlendirmeler***

- Terapötik yöntem sonuçlarının farklılaşmaları,
- Belli nitel sonuç açısından izleme çalışmaları, (sağkalım, tam tedavi, rekürrens,vs)

***Geriye yönelik değerlendirmele.***

- Etiyolojik sorgulamalar

Araştırma tasarımı bu süreç çizgilerini izlerken değişkenlerin sayısı na göre (çift veya çokdeğişkenli) de farklı değerlendirme yöntemleri kullanılmasına neden olacaktır.

**Değerlendirmede Kullanılacak Biyoistatistiksel Yöntem**

Biyoistatistiksel değerlendirme, bilimsel bir araştırmanın amaca uygun elde edilmiş verilerinin, karar üretebilmek amacı ile, istatistik kuramları temel alan sayısal tekniklerle değerlendirilmesi olarak tanımlanabilir. Bu tip değerlendirme bilimsel araştırmanın zorunlu bir aşamasıdır; araştırma sürecinin tüm boyutlarından etkilenebilir, bunları da belli düzeylerde ve biçimlerde etkiler. Hem araştırma aşamalarının hem de bu etkileşimlerin doğru tanımlanması ve gerçekleştirilmesi sonuçların da doğru ve güvenilir olması açısından zorunludur. Görüldüğü gibi araştırmanın sonunda kullanılacak olan doğru değerlendirme yönteminin seçimini etkileyecek pek çok özellik bulunmaktadır:

En temel çizgileri ile :

- *Nasıl bir nedensellik bağıntısı sorgulanıyor?*
- *Çok veya çift değişkenli araştırma mı ?*
- *Değişkenler neler, yapısal özellikleri nedir ?*

- *Araştırma tasarımının düzeni ve kümeleri nedir ?*
- *Süreç içinde karşılaşılabilecek özel durumlar (veri kaybı, ara değerlendirme, vs) var mıdır ?*

sorularının yanıtlarına göre uygun test(ler) seçilir.

Her yargılama durumu için, tasarım ve değişken özelliklerine göre, sadece TEK BİR DOĞRU ÇÖZÜM yöntemi bulunur.

### **Biyoistatistiksel Yargı**

Araştırma varsayımı araştırmacının koşullarına göre oluşturulan bir düzen ve süreçte sorgulanır ve sonuçlar elde edilir. Sonuç, bilimsel ölçütlere göre varsayımın geçerli veya geçersiz olduğu yönünde bir karar-yorum üretir. Araştırmada elde edilmiş sonuç ile ilgilenilen varsayımın “evrensel gerçeği” farklı kavramlar olarak ele alınmalıdır yani araştırmada alınan sonuç “gerçeği” yansıtmakta mıdır? sorusu yanıtlanmalıdır. Basit bir açıklama ile “bir ilacın işe yarayıp yaramadığına ilişkin klinikte saptanan” sonuç ile o ilacın “gerçekte” işe yararlılığı birbirinden farklıdır. Biyoistatistiksel değerlendirme bu iki farklı kavramın birbirleri ile uyumunun değerlendirilmesidir. Kavramların birbirleri ile ilgisi aşağıdaki 4 gözlü tablodan anlaşılır. Anlaşılacağı gibi varsayım gerçekten geçersiz ise ve araştırma sonucu da bu yönde ise sorun bulunmamaktadır. Aynı şekilde varsayım geçerli bulunursa ve gerçekten de doğru ise yine sorun bulunmamaktadır. Aslında en büyük eksik “evrensel gerçeğin” bilinmeyeceği, kararların araştırmanın sonuçlarına göre verilecek olmasında yatmaktadır. Böylece 2 açıdan tutarsızlık ortaya çıkmaktadır:

**“α” hatası (I.tip hata):** Aslında var olmayan bir nedensellik bağıntısı için, var/geçerli diyerek yanlış yapmak yani “geçersiz bir varsayım”, hatalı olarak “geçerli demektir.

**“β” hatası (II.tip hata):** Aslında var olan bir nedensellik bağıntısı için yok/anlamsız diyerek yanlış yapmaktır. Bir anlamda “değerlendirmenin güçsüzlüğü” olarak düşünülebilir ve “1- β” değeri de yargılamanın “gücünü” (power) yansıtır. II. tip hata, “geçerli bir varsayım”, hatalı olarak “geçersiz demek” hatasıdır.

		EVRENSEL GERÇEK	
		VARSAYIM GEÇERLİ	VARSAYIM GEÇERSİZ
GÖZLEM / DENEY "GERÇEKLEME" SONUNDAKİ KARAR	VARSAYIM GEÇERLİ	√	$\alpha$ Hatası (Tip-I hata)
	VARSAYIM GEÇERSİZ	$\beta$ Hatası (Tip-II hata)	√

#### Gerçek-Yargı sonucu tutarlılık seçenekleri

Yöntem bilimsel-Biyoistatistiksel düzenleme ve yargılamaya tekniklerinin amacı araştırmanın nesnel sonucunu, gerçeğe olabildiğince yakın saptamak ve yapılabilecek hata düzeyini belirlemektir. Biyoistatistiksel değerlendirme araştırma verilerinden elde edilen sayısal sonuçların, olasılık kuramları çerçevesinde değerlendirilmesidir ve karar, bir olasılık düzeyi ; "p" değeri olarak yapılabilecek I.tip hata düzeyini yansıtmaktadır. (p) Aslında var olmayan bir nedenselliğın, yanlışlıkla doğru kabul edilme şansı, olasılığdır. Örneğın; tedavi değeri olmayan bir ilaca, bir operasyon tipine, bir etiyolojik neden'e gerçek durum + yöntembilimsel hatalar süreci ile; "sonucu" bağlamak yanılışının düzeyini yansıtır.

Tüm araştırmalar belli düzeyde "hata" içerebilirler . Hata yapılması kaçınılmaz olduğuna göre, bilimsel açıdan "göze alınabilir" hata düzeylerinin önkabulu "yargı" kararlarının yönü ve güvenilirliğini belirler. Bu hataların düzeyi görüneni gerçekten farklı olarak yansıtmayacak düzeyde ise kabullenilebilirler. Bu tip hatalar, yanılığlar için, biyolojik bilimlerde önkabulsel olarak " $\alpha= 0.05$ " sınır alınmıştır. Bu yanılığ düzeyinin, sınırının, altında kalacağı düşünölen durumlar; sonucuna güven duyulan, genel doğru olarak kabul edilebilecek, yani geçerliliği kabul edilerek yaşama geçirilecek varsayımlar durumlarıdır; "**p<0.05**". Tıbbın , biyolojinin farklı alanlarında bu sınır farklı düzeylerde kabul edilebilir - p<0.01 veya p<0.001 gibi-

Sonuç olarak bilinmelidir ki biyoistatistiksel değerlendirme, sadece- rastgele bir teknikle - bir "p" değeri hesaplaması değildir. Bir bilimsel öngörünün geçerliliğinin denetimi için gerekli olan:

- Bir sezgiyi-öngörüü denetlenebilir "biçime", varsayıma dönüştürmek;
- Olayın ölçütlerini ve bunların yapısını belirlemek, değişken seçmek,
- Denetim için uygun düzeni tasarlamak,

- Güvenilir sonuç için gerekli örneklem sayısını hesaplamak,
  - Verilerin toplanacağı “olguları” belirlemek,
  - Verileri olgulardan sağlıklı-doğru elde etmek ve işlemek,
  - Koşullara uygun “yargılama yöntemini” kullanmak,
  - Sonuçları doğru yorumlamak ve karar üretmek,
- aşamalarının tümü doğrudan veya dolaylı olarak sonuç “p” değerinin ortaya çıkmasını oluşturacağından, bir anlamda “Biyostatistiksel değerlendirme” tüm bu basamakların bütünü olarak düşünülmelidir.

### **Kaynaklar**

- Daniel WW. Biostatistics: A Foundation for Analysis in the Health Sciences. John Wiley and sons. New York, 1987.
- Dawson B, Trapp RG. Basic & Clinical Biostatistics. 3. Baskı. Boston: McGrawHill, 2001.
- Elston RC, Johnson WD. Basic Biostatistics for Geneticists and Epidemiologists. John Wiley & Sons Ltd.publication. Sussex, 2008.
- Motulsky H. Intuitive Biostatistics. Oxford University press. New York, 1995.
- Şenocak M. Özel Biyoistatistik. Çağlayan kitabevi, İstanbul, 1992.
- Şenocak M. Biyoistatistik. İstanbul,CTF yay., İ.Ü. Rekt. No.: 4053, 1998.
- Şenocak M. Klinik Biyoistatistik. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2009.

## 27.

## Dekubitus Ülserine Dermatolojik Yaklaşım

Adnan GÖRGÜLÜ

**D**ekubitus ülseri, aşırı ve uzun süreli baskıya maruz kalan kemik çıkıntılar üzerindeki deri ve derialtı dokularda kapiller dolaşımın bozulması sonucu ortaya çıkan yaralardır. Yatak yarası veya dekubitus yarası gibi adları olmakla birlikte bu olayı en iyi “bası yarası” terimi tanımlar.<sup>1</sup> Çünkü bu hastalığın oluşumunda ana etken basıdır. Sadece yatalak hastalarda değil, tekerlekli sandalyeye mahkum kişilerde de görülebildiğinden “yatmak” kelime kökünden kaynaklanan “dekubitus yarası” yerine bası yarası adı daha uygun görülmektedir. Biz de bası yaraları terimini tercih etmekle birlikte, yaygın olarak kullanılmakta olan dekubitus adını da kullanacağız. Bu yaralar genellikle tepesi deri yüzeyinde olan koni şeklindedir.<sup>1-3</sup>

**Epidemiyoloji**

Yoğun bakım ünitesindeki hastaların %3-4’ünde bası yarası gelişir. Paralejliklerde ise % 5-8 bası yarası saptanmıştır.<sup>4,5</sup> İngiltere’de her yıl 412.000 yeni dekubitus ülseri saptanıyor. Bu hastaların %34.9’u evre 1, % 41.2’si evre 2, % 12.9’u evre 3, % 11.0’i evre 4 grubundadır. Her bir hastaya komplikasyonlar da dahil evre 1’de yaklaşık senede 1.064 paund, evre 4’de 10.551 paund harcama yapılıyor. Bası yaraları hastalarına senede toplam 1.4- 2.1 paund harcanmaktadır.<sup>6</sup> 1998’de Almanya adli tıp enstitüsünde yapılan 10222 otopside, %11.2 dekubitus ülser saptanmış olup, bu hastaların %6.1’i evre 1, %3.0’ü evre 2, %1.1’i evre 3, %0.9’u evre 4 olarak gruplandırılmıştır.<sup>7</sup>

**Patogenezi**

Bası yaralarının oluşumunda en önemli faktör basıdır. Normal deride venöz kapiller basınç 12 mmHg, arterial kapiller basınç ise 32 mmHg’dir. Bası 12 mmHg’yi geçtiğinde, kapiller venöz akım durarak venöz dolgunluk oluşur.<sup>2,7</sup> Basının artarak devam etmesi arterial kapiller basıncı da durdurarak nekroz gelişimine yol açar. Bası yaralarının %95’i göbek düzeyinin altında oluşur. Bunların %75’i pelvik bölgede ve %20’si alt ekstremitededir. Normal bir insan sırt üstü yatarken sakrumda 40-60 mmHg, oksipital bölgede



40 mmHg, skapulada 30 mmHg, topuklarda 30-45 mmHg'lik bir bası oluşur. Yüzüstü yatan bir insanda, dizlerde 30-50 mmHg, sternal bölgede 30-40 mmHg, uyluk ön yüzde 20 mmHg'lık basınç oluşur. Ayakları ile destekli oturan bir kişide iskiümde 60-100 mmHg'lık bası meydana gelirken ayaklarının desteği olmadan oturan kişide iskiümde 40-60 mmHg ve uyluk posteriorunda 40-60 mmHg'lık basınçlar oluşur. Yatar pozisyon-daki hastanın yatak başının 20-30 derece kalkık olması, sakrumun daha fazla basıya maruz kalmasına neden olarak yara oluşma riskini artırır. Bu nedenle bası yarasına aday hastaların yatak başlarının düz olması gerekir.<sup>8,9</sup> Yara oluşması için gerekli olan zaman ve basınç arasında ters orantı vardır. Uzun süreli düşük şiddetli basınç, kısa süreli yüksek şiddetli basınçtan daha etkilidir ve bası yarası oluşumunda daha fazla rol alır.<sup>10-13</sup> 70 mmHg'nın 2-6 saat arasında uygulanması sonucu, geri dönüşümsüz doku hasarı oluşur. Şayet bası aralıklarla hafifletilirse bu hasar azalır.<sup>3</sup> En sık rastlanan lokalizasyonlar sakrum, topuk, sırttır.<sup>1-3,13-15</sup>

### **Kolaylaştırıcı Etkenler**

Bası yarası oluşumunda ana faktör basıdır. Basının yanında bazı faktörlerin bulunması yara oluşumunu kolaylaştırır:

**Yatak, çarşaf ve giysiler:** Yatak, çarşaf ve giyecekler katlantısız, kırışksız, kuru ve temiz olmalıdır. Giyeceklerdeki düğme ve ek yerleri lokalize bası yaparak yara oluşumuna neden olur. Hastanın pozisyon değişimi sırasında özellikle alt ekstremitelerin birbirine veya yatağa sürtünerek hareket etmesi ile deri altı kapillerde mikro yaralanmalar oluşabilir. Kan dolaşımının azalması ile bası yarası gelişimi riski artar.<sup>7,8</sup>

**Spastisite ve kontraktür:** Spazm, yirtıcı ve sıyrıcı hareketlere neden olduğu gibi pozisyon değişmelerine de kısmen engel olur. En güçlü fleksör kasların bulunduğu kalçanın uzun süre hareketsiz kalması kontraktür gelişimine neden olabilir. Paraplejik veya kuadriplejik hastalar gibi dokunma ve ağrı duygusu olmayan hareketsiz hastalarda bası yarası gelişimi daha sıktır.<sup>8,10,13</sup>

**Malnütrisyon ve anemi:** Anoreksik ve dehidrate hastaların çoğunda beslenme bozukluğuna bağlı kan protein düzeyleri ve hemoglobin düzeyi düşüktür. Bu durum mevcut yaraların iyileşmesini geciktireceği gibi genel durumu da bozar. Eğer ağızdan beslenmesi sağlanamıyorsa nazogastrik yolla

dengeyi beslenmelidir. Hastalarda kan transfüzyonu, eritrosit süpsansiyonu ile Hb yükseltmeli, A, C gibi vitaminler, çinko, kalsiyum, demir, bakır gibi elementler de günlük diyetle eklenerek bol proteinli ve bol kalorili diyet ile beslenmelidir. Albumini normal grupta bası yaraları hastaların %7'sinde görülürken, albumini düşük grupta %21 oranında görülmektedir.<sup>12-14</sup> Deri elastikiyetinin azalması, subkutan yağ dokusu azlığı da kolaylaştırıcı faktörler arasındadır. Ayrıca yaş grubu yükseldikçe bası yaralarının görülme oranı artar.<sup>5,6,14</sup>

**Komorbiditeler:** Diabetes mellitus, vaskülit ve periferik vasküler hastalıklar, konjestif kalp hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, maligniteler, obezite, demans, depresyon ve psikoz bulunan hastalarda bası yaraları daha sık gözlenir.<sup>8</sup> Birden çok hastalığın bir arada olduğu hastalarda dekubitus görülme oranı daha fazladır.<sup>6,14,15</sup> İnkontinans varlığı özellikle plejik hastalarda perianal bölgede maserasyona yol açarak yara oluşumunu kolaylaştırır. Dekubitus yarası görülme oranı inkontinansı olmayan grupta %10 iken, inkontinansı olan grupta %26 olarak saptanmıştır.<sup>15</sup>

### Klinik Bulgular

Bası yarası oluşumunda şu basamaklar gözlenir:

**a.Hiperemi:** Bası süresi 30 dakikadan az olduğunda görülür. Bası kaldırılırsa deri normale döner.

**b.İskemi:** Bası 6 saate kadar devam ederse iskemi gelişir. Geri dönüşü mümkün ama geç ve zordur. En erken 36 saatte normale döner.

**c.Nekroz:** Basının 6 saatten fazla sürmesi halinde nekroz gelişir. Geri dönüşü yoktur.

**d.Ülser:** Nekrozdan sonraki ikinci haftadan itibaren kaçınılmaz olarak ülser gelişir.

### Klinik Evreleme

**I. Evre:** Bu evrede deride eritem vardır, ancak deri bütünlüğü bozulmamıştır. Bu evre uyarı olarak algılanmalı ve gerekli önlemler alınmalıdır. Genellikle pozisyon değişikliği veya nemlendiricilerle yapılan masajla iyileşir.<sup>16-19</sup>

**II. Evre:** Epidermis ve/veya dermisin üst tabakasını etkileyecek şekilde bir doku kaybı vardır. Klinik olarak deride sıyrıma, su toplanması veya derin

olmayan çukur şeklinde gözlenir. Tedavide ilk adım yaranın dikkatlice değerlendirilmesidir. Çünkü yüzeysel gibi görünen bir basınç ülseri derin dokularda III. evre olabilir. Nedenler ortadan kaldırılır, yara enfeksiyondan korunursa, pansumanla iyileşir.<sup>16-19</sup>

**III. Evre:** Epidermisten başlayıp üst fasyaya kadar uzanan tüm dokuları içeren derinlikte doku kaybı ya da nekroz vardır. Burada ülser derin bir çukur şeklindedir. Tedavide yara dikkatlice değerlendirilir, nekrotik doku debride edilir, enfeksiyon önlenir (pansuman, antibiyotik), hastanın protein ve kloriden zengin beslenmesi sağlanır. Bu evredeki bir yaranın kendiliğinden kapanması aylarca süreceği için genellikle cerrahi müdahale yapılır.<sup>20,21</sup>

**IV. Evre:** Doku kaybı ve nekroz fasyanın altına, kemik dokuya, tendon ve eklem kapsülü gibi destekleyici yapılara kadar ilerlemiştir. Tedavisi III. evredeki yara gibidir, ancak kemik dokusu etkilendiği için genellikle radikal debridman gerekir.<sup>20-23</sup>

Dekubitusta ülserasyonu evrelemede Norton, Braden, Waterlow gibi skora sistemleri geliştirilmiştir.

Dekubitus ülserlerinin ayırıcı tanısı venöz ve arteriyel yetmezliklere bağlı ülserlerle, diyabetik ve nöropatik ülserlerle, malignite ülserleriyle, enfeksiyon ülserleri ve piyoderma gangrenozum ile yapılmalıdır.

Dekubitus ülserinin tedavisinde multidisipliner bir yaklaşım anlayışı benimsenmelidir. Bası oluşumunu etkileyen dış ve iç faktörler ortadan kaldırılmalıdır. Yara yeri temiz tutulmalıdır. Hastanın bakımıyla ilgilenen kişileri bu doğrultuda bilgilendirmek yararlıdır. Protein ve albumin eksikliği yara iyileşmesini geciktirir. Vitamin ve mineral desteği yapılmalıdır. Hastanın psiko-sosyal gereksinimleri karşılanmalıdır.<sup>15,16</sup>

**Deri Bakımı:** Derinin gözlenmesi ve bakımı, bası yarasının önlenmesinde önemlidir. Bu işlem hasta yakınlarınca da yapılabilir. Hastanın her pozisyon değişiminde deri gözlenmeli ve herhangi bir eritem görüldüğünde o bölgeden bası uzaklaştırılarak masaj ile o bölgenin kan dolaşımının artırılması sağlanmalıdır.<sup>24,25</sup>

Ayrıca deri kuru ve temiz olmalıdır. Terleme ile oluşan ıslaklıklar giderilmeli ve perianal bölge bakımı ihmal edilmemelidir. Deriye yapılacak masajlarda maserasyona ve irritasyona yol açacak hareketlerden kaçınılmalıdır. Alkollü ürünlerle yapılan deri bakımlarında deride kuruluk ve çatlaklar oluşarak yara oluşumu kolaylaşmaktadır.<sup>22</sup>

**İnfeksiyonla mücadele:** Bası yarasında infeksiyon sık görülür ve bası yarasını derinleştirir. İdrar kateterleri infeksiyon kaynağı olabilirler. Bası yaraları kronik kontamine yaralardır. Basıya uğrayan deride kan akımında, lenfatik drenajda bozulmalar ve ardından iskemi gelişerek mikroorganizmaların kolonize olmalarını kolaylaştırır. Genellikle deri florasındaki stafilokok, streptokok, korinobakter, proteus, E. koli ve psödomonas gibi mikroorganizmalar üreme yaparlar. İnfeksiyon bası yaralarında deri harabiyetini hızlandıran en önemli faktörlerden biridir. Bu mekanizmada immünitenin bozulmasının da rolü vardır. Bu hastaların yarası hem yerel hem sistemik antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. Gerekli debridmanlardan sonra, kültür sonucuna göre uygun antibiyotik ile tedaviye devam edilir. İnfeksiyonun saptanmasında sürüntü ile yapılan kültür yanıtıcı olabilir. Doku biyopsi kültürü yapılmalıdır.<sup>18</sup>

## Yara Örtüleri

Günümüzde yara bakımını kolaylaştıran pek çok hazır ürün bulunmaktadır. Piyasada bulunan çok sayıda yara bakım ürünü (Tablo 1) uygun yara örtüsünün seçimini bazen zor hale getirir. İdeal yara örtüsü, derinin kendi nemini koruyan, kontaminantlara karşı koruma sağlayan, aşırı eksudayı uzaklaştıran, kalıntıların uzaklaştırılması sırasında travma oluşturmayan, yara zemininde kalıntı bırakmayan, ağrıyı gideren ve herhangi bir allerjik reaksiyon oluşturmayan yarı-kapaticı veya yarı-geçirici bir yapıda olmalıdır. Yaranın rengi (sarı, kırmızı, siyah), nekroz bulunması, fibrin depolanması, granülasyon varlığı ve eksüdasyon derecesi pansuman materyalleri seçiminde rol oynar. Başlangıçta kontrol altında 3-4 gün kapalı pansuman denemesi yararlı olur.<sup>23,25</sup>

**Tablo 1.**  
Yara örtüleri

ÜRÜN	AVANTAJ LARI	DEZAVANTAJ LARI	ENDİKASYON LARI	KULLANIM SÜRESİ	ÜRÜNÜN PİYASA ADI
<b>Gazlı Bezler</b>	Ucuz	Kurutucu	Derin Yaraların Sarılması	1-2 günde bir değiştirilir	Curity Sargı Bezi, Kseroform
<b>Filmler</b>	Transparan	Emilim Yok	Eksudalı Yaralar	7 günde değiştirilir	Blisterfilm, Carrafilm
<b>Hidrojel</b>	Nontravmatik Çıkarma	Aşırı Sulandırabilir	Kuru ve Ağrılı Yaralar	1-3 günde değiştirilir	Curagel, Restore Hidrojel
<b>Hidrokolloidler</b>	Uzun Süre Kullanım	Kötü Kokulu	Hafif Eksudalı Yaralar	7 günde değiştirilir	Tegasorb, Exuderm
<b>Alginatlar Ve Hidrofiberler</b>	Çok Emici	Fibröz Kalıntı Bırakmakta	Çok Eksudalı Yaralar	Eksuda ile dolana kadar kalabilir	Sorbact, Tegagen
<b>Köpükler</b>	Çok Emici	Kötü Kokulu	Hafif Eksudalı Yaralar	3 günde bir değiştirilir	Polyderm, Lyofoam C

## Komplikasyonlar

Bası yaraları mortalite ve morbidite sebebi olabilmektedir. İnfeksiyonlar en önemli komplikasyondur. Yaralar infekte olduğunda lokal abseye, septi-semi, osteomyelit, sellülit, septik artrit, menenjit ve endokardite neden olabilir. Bundan başka amiloidoz, fistül, yalancı-anevrizma, heterotopik kemik oluşumu, skuamöz hücreli karsinom da görülebilir. Bu komplikasyonlar diyabet, kronik böbrek yetmezliği, anemi ve malignite gibi eşlik eden kronik hastalıkların varlığında daha sık görülür.

## Önlemler

En önemli tedavi yara oluşumunun önlenmesidir. Hastanın, hasta yakınlarının ve ilgili sağlık ekibinin bu konuda bilgili olması gerekir. Deri kuru ve temiz olmalıdır. Her gün bir defa derinin tamamı gözden geçirilmelidir. En fazla 2 saatte bir pozisyon değişimi ile basının hafifletilmesi veya giderilmesi gerekir. Paraplejik hastaların, kollarını güçlendirici egzersizler sonrası kendi başına yatakta pozisyon değişimi veya tekerlekli sandalyede basınç hafifletici hareketler yaparak bası yarası oluşumu engellenebilir. Uygun yerlere yumuşak yastıklar kullanılmalıdır. Tedavide kullanılan havalı yataklar basıyı tamamen ortadan kaldırmaz. Sadece 15-30 mmHg'lık bir hafifletme sağlar. Hava akışlı yatak, havalı yataklar, su yatakları, sünger destekler, koyun-kuzu derisi gibi basıyı hafifleten cihaz ve maddeler hiçbir zaman iyi

bir bakımın, hemşirelik hizmetinin yerini tutamaz. En iyi bakım 24 saat boyunca 2 saatte bir pozisyon değişimidir.

Tam bir iyileşme sağlansa bile, hasta pozisyon değişimine dikkat edilmediği, yeterli bakım yapılmadığı sürece bası yaralarının tekrarlaması kaçınılmazdır. Bası yaralarının nüks oranı %95 gibi çok yüksek bir rakamdır.<sup>19</sup>

## Kaynaklar

1. Kanj LF, Wilking SV, Phillips TJ. Pressure ulcers. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 517-536.
2. Yarkony GM. Pressure ulcers: A review. *Arch Phys Med Rehabil* 1994; 75: 908.
3. Bansal C, Scott R, Stewart D, Cockerell CJ. Decubitus ulcers: a review of the literature. *Int J Dermatol* 2005; 44: 805-810.
4. Bennett RG, O'Sullivan J, DeVito EM, Remsburg R. The increasing medical malpractice risk related to pressure ulcers in the United States. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 73-81.
5. Xakellis GC, Franz R. The cost of healing pressure ulcers across multiple health care settings. *Adv Wound Care* 1996; 9: 18-22.
6. Bennett G, Dealey C, Posnett J. The cost of pressure ulcers in the UK. *Age and Ageing* 2004; 33: 230-235.
7. Anders J, Heinemann A, Leffmann C, Leutenegger M, Profener F, von Renteln-Kruse W. Decubitus Ulcers: Pathophysiology and Primary Prevention. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 371-382.
8. Bluestein D, Javaheri A. Pressure Ulcers: Prevention, Evaluation, and Management. *Am Fam Physician* 2008; 78: 1186-1194.
9. Bell L, Birk C. Evaluation of and caring for patients with pressure ulcers. *Ajcc*. 2008. 17: 338-347.
10. Dolynchuk K, Keast D, Campbell K ve ark. Best practices for the prevention and treatment of pressure ulcers. *Ostomy Wound Manage* 2000; 46: 38-52.
11. Horn SD, Bender SA, Bergstrom N ve ark. Description of the National Pressure Ulcer Long-Term. Care Study. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1816-1825.
12. Thomas DR. Improving outcome of pressure ulcers with nutritional interventions: a review of the evidence. *Nutrition* 2001; 17: 121-125.
13. Grey JE, Enoch S, Harding KG. ABC of wound healing pressure ulcers. *BMJ* 2006; 332: 472-475.
14. National Pressure Ulcer Advisory Panel. Pressure ulcers prevalence, cost and risk assessment: consensus development conference statement. *Decubitus* 1989; 2: 24-28.
15. Daideri G, Berthier F, Brocker P, Darmon MJ, Mignolet F, Quaranta JF, Staccini P. [Prevalence of pressure sores in a university hospital in 2003]. *Rev Epidemiol Santé Publique* 2006; 54: 517-527.

16. Reddy M, Gill SS, Kalkar SR, Wu W, Anderson PJ, Rochon PA. Treatment of pressure ulcers: a systematic review. *JAMA* 2008; 300: 2647-2662.
17. Whitney J, Phillips L, Aslam R ve ark. Guidelines for the treatment of pressure ulcers. *Wound Repair Regen* 2006; 14: 663-679.
18. Agren MS, Stromberg H. Topical treatment of pressure ulcers. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1985; 19: 97-100.
19. Thompson JS, Brooks RG. The economics of preventing and treating pressure ulcers: a pilot study. *J Wound Care* 1999; 8: 312-316.
20. Black JM. Surgical management of pressure ulcers. *Nurs Clin North Am* 1994; 29: 801-808.
21. Bunt TJ. Successful management of decubitus ulcers by the general surgeon. *South Med J* 1993; 76: 453-455.
22. Cuddigan J, Frantz RA. Pressure ulcer research: pressure ulcer treatment: a monograph from the National Pressure Ulcer Advisory Panel. *Adv Wound Care* 1998; 11: 294-300.
23. Xakellis GC, Chrischilles EA. Hydrocolloid versus saline-gauze dressings in treating pressure ulcers: a cost-effectiveness analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 1992; 73: 463-469.
24. Gerding GA, Browning JS. Oxyquinoline-containing ointment vs standard therapy for stage I and stage II skin lesions. *Dermatol Nurs* 1992; 4: 389-398.
25. Gretener SB, von Siebenthal D, Huber T, Rüede P. Le traitement local des plaies chroniques: Aide au choix des pansements modernes. *Forum Med Suisse* 2001; 10: 237-242.

## 28.

## Diyabetik Hastaya Dermatolojik Yaklaşım

Didem D. BALCI

**D**iyabetes mellitus (DM) olgularının %80'inden fazlası tip 2 DM (kilolu, ileri yaşta, sedanter yaşama sahip olgular) dir. Pankreastan yetersiz insülin sekresyonu ve insülin direnci tip 2 DM'ye neden olur. İnsülin sekrete eden pankreatik  $\beta$  hücrelerinin otoimmün hasarı tip 1 DM'ye yol açar. DM'li olguların %5-10'u tip 1'dir. İki tipte de insülin anormallikleri ve yükselmiş kan glukozu metabolik, vasküler (makro-mikro anjiyopati), nöropatik ve immünolojik anormalliklere yol açmaktadır. Bu anormalliklerden kardiyovasküler, renal sistem, sinir sistemi, göz ve deri etkilenmektedir.<sup>1,2</sup>

DM'li hastaların yaklaşık %30'unda deri tutulumu izlenmektedir. Otoimmün deri lezyonları tip 1 diyabetiklerde sık iken, deri infeksiyonları tip 2 diyabetlilerde sık görülmektedir. Deri bulguları genellikle hastanın diyabet olduğunun bilindiği herhangi bir dönemde izlenmektedir. Ancak diyabetin ilk bulgusu ya da yıllar sonra başlayacak diyabetten önceki bulgu olabilmektedir.<sup>1</sup>

### Diyabet İle İlişkili Deri Bulguları

- A) Metabolik, vasküler, nörolojik ve immünolojik anormallikler ile ilişkili dermatolojik bozukluklar
- B) Patogenezi bilinmeyen, DM ile ilişkili dermatolojik bozukluklar
- C) DM ile birliktelik gösteren dermatozlar
- D) DM tedavisiyle ilişkili deri bulguları<sup>2</sup>

### A) Metabolik, Vasküler, Nörolojik ve İmmünolojik Anormallikler İle İlişkili Dermatolojik Bozukluklar

#### Akantozis Nigrikans

Sıklıkla aksilla, ense, kasık gibi katlantı alanlarına ek olarak umbilikus, areola, submammarian alan ve ellerde hipertrofik, hiperpigmente, kadifemsi plaklarla karakterizedir. Asemptomatik, ağrılı, kötü kokulu ve masere olabilir. Bazı olgularda oral, özefageal, faringeal, laringeal, konjunktival, anogenital mukozalar tutulabilir. Tutulan alanlar üzerinde akrokordonlar gelişebilir. Bazı olgularda el sırtları, parmak eklemlerinin üzeri ve palmar alanlar tutulabilir.



Palmar tutulum ‐işkembe avuç‐ olarak adlandırılır, genellikle malignansi varlığı ile ilişkilidir.

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi durumunda; aşırı insülin keratinosit ve fibroblastlar üzerindeki insulin growth factor (IGF-1) reseptörlerine bağlanarak bunları aktive eder ve aşırı keratinosit ve fibroblast proliferasyonuna yol açar. Ayrıca insülin kadında androjen düzeylerini de artırır. Yüksek insülin düzeyleri, ovaryan androjenlerin üretimine, ovaryan hipertrofiye ve kistik değişikliklere neden olur. Benign aktinik keratozda, sıklıkla insülin direnci izlenen tip 2 DM, obesite, total lipodistrofi, polikistik over sendromu akromegali ve Cushing’s sendromu durumlarında görülür. Nadiren internal malignansinin işareti (mide kanseri) ya da bazı medikasyonlara sekonder (nikotinik asit, kortikosteroidler) şekilde ortaya çıkabilir. Özellikle tip A insülin direnci olan hastalarda siktir. Afrika kökenli Amerikalılarda, Güneydoğu Asya’lılarda, İspanyollarda sık olup, obesite ile birliktelik gösterir.

Histopatolojisinde; papillomatoz, hiperkeratoz, hafif akantoz izlenir. Koyu renk; keratin içeren yüzeyel epitelin kalınlaşmasına bağlıdır, melanosit sayı ve içeriğinde değişiklik izlenmez. Tedavi; genellikle etkisizdir. Yerel kalsipotriol, salisilik asit, üre, sistemik ve yerel retinoid, alta yatan nedenin tedavisi, obez hastalarda kilo verme ve metformin tedavi seçenekleridir.<sup>1-4</sup>

### **Eklem Hareket Kısıtlılığı & Skleroderma Benzeri Sendrom**

Parmaklardaki deri ve periartiküler konnektif dokuda gerginlik ve kalınlaşma sonucu eklemlerde ağrısız hareket kaybı ile karakterizedir. 5. parmağın distal interfalangeal ekleminde başlar, proksimale doğru ilerleyerek tüm parmakları tutar. Dirsek, diz, ayak eklemleri de tutulabilir. Asıl eklem aralığı tutulmadığı için gerçek bir artropati değildir. ‐Prayer sign (Dua etme belirtisi)‐ parmaklar açılıp eller birbirine bastırıldığında; interfalangeal eklemlerin palmar yüzeylerinin birbirine yaklaştırılıp değdirilememesi izlenir.

Skleroderma benzeri deri değişiklikleri, parmak dorsal yüzlerdeki deride, proksimal interfalangeal ve metakarpofalangeal eklemlerde kalınlaşma ve indurasyon (sklerodaktili) ile karakterizedir. Skleroderma benzeri deri değişiklikleri tek başına görüldüğü gibi sıklıkla eklem hareketlerinde kısıtlılıkla beraber görülür. Bilateral, simetrik ve ağrısız, deri balmumu görünümündedir, ön kol, kol ve sırta yayılabilir. Sklerodermayı andırır ancak dermal atrofi, telangiektazi, ödem, Raynaud’s fenomeni, ağrı izlenmez.

%10-50 diyabetik hastada izlenir. Tip1 DM varlığı ve şiddetli skleroderma benzeri sendrom 2 kat artmış retinopati ve nefropati riskine sahiptir. Tip1 DM'lilerde daha sık ancak tip 2 DM' lilerde de sık izlenir. Artmış diyabet süresi ve zayıf glukoz kontrolü ile ilişkilidir. İleri derecede glikozilasyon ve son ürünler kollajenin sertleşmesine neden olmaktadır. Sıkı glisemik kontrol ve yoğun insülin tedavisi, aldoz redüktaz inhibitörleri ve fizik tedavi seçenekleridir.<sup>1-4</sup>

### **Huntley's Papülleri**

Sıklıkla tip 2 DM'lilerde görülen diğer bir diyabetik kalın deri varyasyonudur. Grube, minik papüller el dorsumlarında, periungual alanlarda ve parmak eklemlerinde yerleşir. Biraraya gelerek birleşmiş plaklar oluşturabilirler.<sup>4</sup>

### **Skleredema Diyabetikorum**

Sırt üst kısım ve boyunda bazen eritemin de eşlik ettiği diffüz, simetrik, ağrısız, gode bırakmayan deri indurasyonu ile karakterizedir. Genellikle kalıcıdır. Deri odunsu ve "portakal kabuğu" "peau d'orange" görünümündedir. Boyun, omuzlar, sırt dışında nadiren yüz, gövde ön kısım, kalçalar, abdomen ve bacaklar da tutulabilir. Ağrı duyusunda azalma, üst ekstremitelerde boyun hareketlerinde güçlük izlenebilir. Seyir önceden kestirilemez. Yıllar boyunca aralıksız ve yavaşça ilerler. Süreç mikrovasküler hastalık varlığı ve diyabet süresi ile koreledir.

Fibroblastlardan ekstrasellüler matris proteinlerinin kontrolsüz üretimi, kollajen demetlerinde kalınlaşmaya, glikozaminoglikanların depolanmasında artışa yol açar. Kalınlaşmış kollajen demetleri arasında mütin depolanmasıyla retiküler dermiste kalınlaşma izlenir.

%2.5-14 oranında diyabetli hastalarda izlenir. 40 yaş üstü erkek diyabetiklerde siktir. Kadınlarda görüldüğünde diyabetle ilişkili değildir. Tip2 DM'de daha sık, uzun süreli diyabet ve obezite ile ilişkilidir. Skleredema Buschke ile karışabilir. Bu durum, sıklıkla yüz, kol, ellerde streptokokal farenjit sonrası aniden oluşan dermal kalınlaşma ile karakterizedir. Aylar yıllar içinde spontan geriler. Kadınlar daha sık etkilenir. Etkili bir tedavisi yoktur. Lezyonlar genellikle asemptomatiktir, tedavi gerektirmez. Glisemik kontrol hastalığı etkilemez. Radyoterapi, düşük doz metotreksat, PUVA, ekstrakororeal fotoferez, faktör XIII, PG E1 tedavi seçenekleridir.<sup>1-4</sup>

### **Erüptif Ksantom**

Diyabetik hastaların %0.1'den azında izlenir. 1-4 mm, kırmızı- sarı renkli, kaça ve ekstremitelerin ekstensör yüzlerine yerleşmiş asemptomatik papüllerdir. Birleşerek plak oluşturabilirler. Trigliserid değeri 4000'in üzerinde ise fundusta soluk pembe-beyaz arteriol ve venül görüntümü "lipemia retinalis" görünümü izlenir.

Kandaki lipoproteinler damar duvarından geçip dermal makrofajlarda depolanır. İnsülin lipoprotein lipaz aktivitesinin en önemli düzenleyicisidir. Plazma lipoproteinlerinin temizlenmesi yeterli insülin varlığına bağlıdır. Kontrolsüz diyabette trigliseridden zengin şilomikron ve VLDL temizlenmesi ve metabolizasyonundaki yetersizlik plazma trigliserid seviyesinde artışa neden olur.

Diyette sıkı yağ kısıtlaması, altta yatan diyabetin kontrolü tedavi seçenekleridir. Lipoprotein lipaz aktivitesi uzun süreli insülin ya da oral anti-diyabetik ajanlarla normale döner. Erüptif ksantomlar tamamen 6-8 haftada geriler.<sup>1,4</sup>

### **Deri İnfeksiyonları**

%20-50 diyabet hastasında izlenir. Tip2 diyabette tip 1 den daha sıktır. Kontrolsüz diyabette daha sıktır. Diyabetik hastalarda çeşitli deri infeksiyonları daha sık, daha şiddetli ve daha yüksek komplikasyon riskine sahiptir. Hiperglisemi ve diyabetik ketoasidozda lökosit kemotaksisi ve fagositozda bozukluklar oluşur, kutan T hücre fonksiyonları ve antijene yanıt azalır. Zayıf mikrosirkülasyon, periferik vasküler hastalık, periferik nöropati, azalmış immun yanıt infeksiyona artmış yatkınlığa neden olur.

Grup B streptokoklar, hamilelerde ve neonatal dönemde majör morbidite nedeni olup normal erişkinde de invaziv bakteriyel infeksiyon kaynağıdır. Genç erişkinlerde diyabet varlığı grup B streptokokal infeksiyon varlığını 30 kat arttırmaktadır. En sık infeksiyon bölgeleri deri, yumuşak doku, kemik (selülit, ayak ülseri, dekübit ülseri) dir. İnvaziv grup A streptokokal infeksiyon riski diyabetiklerde 3.7 kat fazla olup yumuşak doku infeksiyonları en sıktır.

Diyabetik hastalar kuvvetle muhtemel metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) kolonizasyonu ve MRSA ile indüklenen büllöz erizipel olgularına sahiptir. Erizipel ve selülit diyabetik hastalarda daha sıktır. Toplum kökenli MRSA follikülitinde anlamlı artış mevcuttur.

Malign eksternal otitin etkeni; *Pseudomonas aeruginosa* (%95), *Aspergillus*, *S. aureus*, *P. mirabilis*, *C. parapsilosis*'tir. Olguların neredeyse tamamı yaşlı diyabetiklerde izlenir. Pürülan akıntı, unilateral yüz ödemi, ağrı, işitme kaybı, kulak kanalında granülasyon dokusu izlenir. Ateş yoktur. Tanı sıklıkla gecikir, %20-40 mortalite oranı vardır. Kranial kemik ve intrakranial tutulum (osteomyelit, menenjit, serebrit, intrakranial ven trombozu) izlenebilir. Cerrahi debridman ve antibiyotik tedavisi yapılır.

Nekrotizan fasit; diyabetli olguların %10-60'ında izlenir. Fasyaya yayılan hayatı tehdit eden yumuşak doku infeksiyonudur. Perine, gövde, abdomen, üst ekstremiteler sıklıkla tutulur. Eritem, ödem, indurasyon, nekroz, bül formasyonu izlenir. Etken; polimikrobiyal (*S. pyogenes*, *S. aureus*, *E. coli*, *Bacteroides*, *Peptostreptokok*, *Clostridium sp.*) dir. Mortalite oranı: %40'dır. Cerrahi debridman, geniş spektrumlu antibiyotik ile tedavi edilir.

Kontrol altına alınamayan diyabetlilerde mukokutan kandida infeksiyonu daha sıktır. İntertrigo, vulvovaginit, balanit, paronişi, onikomikoz, glossit, angular keylit, asemptomatik vaginal maya taşıyıcılığı DM'de sağlıklı olgulara göre daha sıktır. Postmenapozal kadında rekürren vulvovaginal kandida diyabet taraması gerektirir. Yerel ve oral antifungal, ıslak ortamdaki kaçınma tedavi seçenekleridir.

Diyabetlilerde sağlam popülasyona göre tüm dermatofit infeksiyonların da artmış prevalans gösterilememiştir. Ayak 1. tırnak onikomikozu diyabetlilerde sağlıklı popülasyona göre 2.77 kat daha sık bulunmuştur.

Rinoserebral mukormikoz; etken *Zygomycetes* (*Mucor*&*Rhizopus*) dir. Baş ağrısı, ateş, letarji, nazal konjesyon, yüz-göz ağrısı ve ödemi ile karakterizedir. Unilateral proptosis, oftalmopleji, damak ya da nazokutan nekroz izlenir. DM ve diyabetik ketoasidoz en önemli risk faktörüdür. %75-80 olgu diyabetlilerde görülür. Mortalite oranı %50 olup, tedavide amfoterisin B ve cerrahi debridman uygulanır.

Eritrazma; etkeni *Korinebakteriyum minutissimum*'dur. Obez diyabet hastalarda artmış sıklık mevcuttur. Terleme, friksiyon, maserasyon gelişimi artırır. İntertriginöz alanlarda pruritik, kırmızı-kahve yamalar, Wood ışığında mercan kırmızısı refle izlenir. Tedavide yerel eritromisin, klindamisin, klotrimazol, sistemik eritromisin uygulanır.<sup>1-4</sup>

### **Ayak Ülserleri**

Diyabetik hastaların %15-25'inde izlenir. Ayak ülserli diyabetik hastaların %14-24'ü amputasyona gider. Etyoloji ve patogenezi; periferik nöropati, aşırı plantar basınç, tekrarlayan ağrısız travmalar (uygunsuz ayakkabı kullanımı), önceki ayak ülseri, alt ekstremité amputasyonu, 10 yıl üzeri DM, onikomikoz, zayıf glisemik kontrol, bozuk görme keskinliği, ayak deformiteleri (Charcot ayağı) yer alır.

Ayak başparmağı ve ayak tabanında, kemik çıkıntılar üzerinde, 1 ve 2. metakarpfalangeal eklemler üzerinde nekroz ve dokuda delinme öncesi kallos formasyonu izlenir. Ülserler kallos halkası ile çevrili olup alttaki eklem ve kemiğe uzanabilir. Komplikasyonlar; yumuşak doku infeksiyonu ve osteomyelitir.

Tedavide; ülser formasyonuna katkıda bulunan staz dermatiti, bacak ödemi ve deri infeksiyonları gibi faktörlerin düzeltilmesi, kan şekerinin kontrolü, ekstremitéye yük binmesinin önlenmesi (total kontakt alçılama, kol-tuk değneğı, yatak istirahati), debridman, nemli tutmaya yönelik yara bakımı, gerekliyse vasküler rekonstrüksiyon ve amputasyon, koruyucu giyecekler (uygun ayakkabı), düzenli ayak muayenesi ve ayak bakımı eğitimi yer alır. Rekombinant trombosit kökenli büyüme faktörü (Beklaperrin), apligraf (neonatal deri kültüründen elde edilen epidermis ve dermis), dermagraft (insan fibroblastlarından elde edilen dermis) ve larva tedavisi deneysel tedavilerdir.<sup>1-5</sup>

### **Rubeosis Diyabetikorum Fasiyei&Akral Eritem**

Diyabetlilerde yüz ve ensede kronik eritem, muhtemelen dermal venöz pleksusta göllenme ile ortaya çıkar. Uzun süreli diyabette akral lokalizasyonlu, özellikle bacak ve ayaklarda keskin sınırlı, erizipele benzeyen sıcak olmayan, genel durum bozukluğu oluşturmayan kalıcı eritemli plaklar oluşur. Diyabetiklerin %3-59'unda izlenir.<sup>1-4</sup>

### **Karotenozis**

Palmoplantar alanda sarımsı renk değışikliğı bazı diyabetik hastalarda karoten alımı ve karaciğer hastalığı gibi risk faktörleri olmadan ortaya çıkabilmektedir.<sup>1-4</sup>

**Sarı Tırnak**

Tip 2 DM'li hastaların %40-50 sinde izlenir. Zaman zaman normal yaşlı bireylerde ve onikomikozlu bireylerde de sarı tırnak izlenebilir.<sup>1-4,6</sup>

**B) Patogenezi Bilinmeyen, Diyabet İle İlişkili Dermatolojik Bozukluklar****Nekrobiyozis Lipoidika**

Diyabetik hastaların %0.3-3'ünde izlenir. Başlangıç yaşı ortalama 30 olup, kadınlarda 3 kat daha sıktır. Patogenez açık değildir. Diyabet için kutan bir belirteçtir. Nekrobiyozis lipoidika hastalarının 2/3'ü insülin bağımlı diyabet hastasıdır. Tip1 DM' lilerde Tip2 DM ve normal olgulardan daha erken yaşta nekrobiyozis lipoidika görülür. Bilateral pretibiyal alanda yavaşça genişleyen oval viyolase yama şeklinde başlar. İlerleyen kenarı kırmızıya, merkezi sarı-kahverengiye döner. Merkezde atrofi, balmumu görünümü ve telangiektaziler kalıcı hale gelir. Ayak bileği, uyluk, ayaklar, üst ekstremiteler ve gövde de tutulabilir. En önemli komplikasyon %13-35 oranında ülserasyondur.

Histopatolojide; kollajen dejenerasyonu, subkutan dokuların granülo-matöz inflamasyonu, kapiller bazal membran kalınlaşması, damar lümeninde tıkanma izlenir.

%20 den az spontan remisyon izlenir, gidiş yavaştır. Benign seyir "önce zarar verme!", "ülserasyonun önlenmesine odaklan!". Yerel kortikosteroidler erken dönemde progresyonu önler. İntralezyonel steroid atrofiyi derinleştirip, ülser riskini artırabilir. Kısa süreli sistemik steroid, aspirin, dipiridamol, yerel retinoid, yerel PUVA, siklosporin, cerrahi eksizyon-greftleme denenebilir.<sup>1-4</sup>

**Granuloma Annulare (GA)**

El ya da ayakların lateral ya da dorsal yüzünde, oval şekilli, kabank kenarlı, deri renkli ya da eritemli papüller şeklinde başlar. Orta kısmı geriler ve oluşan halkanın çapı aylar içinde 0.5-5cm'e ulaşır. Diyabetle ilişkisi tartışmalıdır. Lokalize GA'lilerin %10'unda, generalize GA'lilerin %21'inde diyabet bildirilmiştir. Diyabet erişkin başlangıçlı, generalize ve perforan GA'da daha sık görülür. Bu hastalarda GA kronik ve tekrarlayıcı natürdedir. Spontan düzelme olabilir. Yerel, sistemik, IL steroid, izotretinoin, kryoterapi, klorokin, nikotinamid, dapson, PUVA tedavi seçenekleridir.<sup>1-4</sup>

### **Diyabetik Dermopati**

Mikroanjyopatinin patogenezi yer aldığı düşünülmektedir. Lezyonlar daha önceki travma ile ilişkilidir. DM'ye spesifik değildir. %30-60 oranında DM'de (%33 tip1 DM'lilerde, %39 tip2 DM'lilerde), %20 nondiyabetiklerde izlenir. Uzun süreli diyabette ve erkeklerde sık, ortalama görülme yaşı 50'dir. Pretibiyal alanlarda bilateral, asimetric yerleşmiş, <1cm, yuvarlak atrofik, pembe-kahverengi sikatris benzeri maküllerdir. Asemptomatik olup, 1-2 yılda hafif rezidüel atrofi ve hipopigmentasyonla iyileşir. Diyabetik dermopati varlığı retinopati, nefropati ve nöropati varlığı ile koreledir. Histopatolojide; kan damarlarında kalınlaşma, perivasküler lenfositik infiltrat, saçılmış hemosiderin depoları ve hemoraji izlenir. Tedavi gerekli değildir.<sup>1-4</sup>

### **Büllozis Diyabetikorum (Diyabetik Bül)**

Gergin, ağrısız, akut gelişen, inflamasyonla çevrili olmayan, 0.5-3 cm çaplı büllerdir. Parmaklar, eller, plantar yüz ve ayak kenarları, bacak ve ön kol- lar, nadiren gövde tutulur. Patogenezi bilinmiyor. Travma hikayesi olmadan oluşur. Uzun süreli ve şiddetli ya da yeni başlayan diyabette izlenebilir. Histopatolojide; intraepidermal ya da subepidermal ayrışma izlenir, im- münopatolojik incelemeler negatiftir. Kendini sınırlar, genellikle 2-4 haftada geriler. Drenaj ve yerel antibiyotik uygulanabilir.<sup>1-4</sup>

### **Edinsel Perforan Dermatozlar**

Değişen dermal içeriğin transepidermal eliminasyonu ile karakterize bir grup hastalıktır. Kyrle hastalığı, reaktif perforan kollagenoz, perforan fol- likülit, elastozis perforans serpiginoza bu gruptadır. KBY'li ya da diyabetik hastalarda, ekstremitelerin ekstensörlerinde izlenir. Gövde, el sırtları ve yüz de tutulabilir.

Perifoliküler, pruritik, santral keratotik tıkaç içeren kubbe şekilli papül ve nodüller görülür. Diyalize giren diyabetik hastalarda insidansı %5-10'dur. Tedavi genelde başarısızdır. Yerel keratolitik, PUVA, UVB, yerel ve siste- mik retinoid, yerel ve IL steroid, oral antihistaminik, kriyoterapi tedavide kullanılır.<sup>1-4</sup>

### C) Diyabet İle Birliktelik Gösteren Dermatoz

Akrokordonlar, prurigo diyabetikorum, pigmente purpurik dermatoz, prurigo pigmentoza, oral lökoplaki, oral liken planus, vitiligo, dermatitis herpetiformis, alopesi üniversalis, erüptif generalize “clear cell” siringoma, keratosis pilaris bu grupta sayılabilir.<sup>3</sup>

Bir çalışmada, akrokordonu olan hastaların %26.3’ünde diyabet, %7.9 bozulmuş glukoz tolerans testi saptanmıştır. Diğer bir çalışmada ise akrokordonu olan hastalarda (%23.07) sağlıklı kontroller (%8.51)’e göre diyabet sıklığı daha fazla bulunmuştur. Ayrıca 30’dan fazla lezyonu olan hastalarda özellikle artmış diyabet riski (%52) bildirilmiştir.<sup>7,8</sup>

%1-7 diyabetik hastada %0.2-1 oranında vitiligo izlenir. Altta yatan mekanizma poliglandüler otoimmün sendromdur. Diyabetiklerde 10 kez daha sıktır. Kadın tip 2 diyabet hastalarında daha sıktır.<sup>4,6</sup>

Oral liken planus olgularının %27.4’ünde tip2 DM, %17.7’sinde bozulmuş glukoz toleransı saptanmıştır.<sup>9</sup> Keratosis pilaris benzeri kazanılmış ihtiyoz erken dönem DM’de gelişebilir.<sup>4</sup>

### D) Diyabet Tedaviyle İlişkili Kutan Bulgular

İnsüline bağlı anafilaksi, ürtiker, serum hastalığı benzeri vaskülitik ürtikeryal lezyonlar, lokal injeksiyon yeri reaksiyonları (keloid, purpura), lipoatrofi, lipohipertrofi izlenebilir. Lipoatrofi, insülin injeksiyon alanlarında yuvarlak, deprese alanlar olup tedaviden 6-24 hafta sonra oluşur. Lipohipertrofi, yumuşak dermal nodüllerdir. Tip 1 DM’de %20-30, tip2 DM’de %4 izlenir.<sup>4,6</sup>

Oral hipoglisemik ajanlara bağlı olarak makülopapüler erüpsiyon, ürtiker, likenoid erüpsiyon, eksfoliyatif dermatit, eritema nodozum, fotosensitif reaksiyonlar, eritema multiforme, AGEP olguları bildirilmiştir.<sup>4,6</sup>

### Kaynaklar

1. Ahmed I, Goldstein B. Diabetes mellitus. Clin Dermatol 2006; 24: 237-246.
2. Kalus AA, Chien AJ, Olerud JE. Diabetes mellitus and other endocrine diseases. Fitzpatrick’s Dermatology in General Medicine’de. Ed. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ. New York, McGraw Hill, 2008; 1461-1484.
3. Özkan Ş. Diyabetik deri bulguları. Diabetes Mellitus 2009 Multidisipliner yaklaşımla tanı, tedavi ve izlem’de. Ed. İmamoglu Ş. İstanbul, Deomed, 2009; 352-359.



4. Namazi MR, Yosipovitch G. Diabetes mellitus. Dermatological signs of internal disease'de. Ed. Callen JP and Jorizzo JL. 4th edn. (é-book)
5. Yeşil S. Diyabetik ayak. Diabetes Mellitus 2009 Multidisipliner yaklaşımla tanı, tedavi ve izlem'de. Ed. İmamoğlu Ş. İstanbul, Deomed, 2009; 318-326.
6. Van Hattem S, Bootsma AH, Thio HB. Skin manifestations of diabetes. Cleve Clin J Med 2008; 75: 772-777.
7. Kahana M, Grossman E, Feinstein A, Ronnen M, Cohen M, Millet MS. Skin tags: a cutaneous marker for diabetes mellitus. Acta Derm Venereol 1987;67:175-177.
8. Rasi A, Soltani-Arabshahi R, Shahbazi N. Skin tag as a cutaneous marker for impaired carbon hydrate metabolism: a case-control study. Int J Dermatol 2007; 46: 1155-1159.
9. Romero MA, Seoane J, Varela-Centelles P, Diz-Dios P, Garcia-Pola MJ. Prevalence of diabetes mellitus amongst oral lichen planus patients. Clinical and pathological characteristics. Med Oral 2002; 7: 121-129.

## 29. Stoma Bakımı

Başak KANDİ

**S**toma “ Açıklık”, “ Ağız” anlamına gelmektedir. Stoma; barsağın geçici ya da sürekli olarak karın duvarına ağızlaştırılmasıdır. Ostomi; bir açılma ya da ağızlaştırma oluşturmak amacı ile yapılan cerrahi işlemlerin ortak adıdır. İleostomi; ince barsağın son kısmının karın duvarına ağızlaştırılmasıdır. Kolostomi; kolon lümenin karın duvarına ağızlaştırılmasıdır. Genel amaç; geçici veya kalıcı bir süre için barsak içeriğinin karın duvarından boşalmasını sağlamaktır.<sup>1-3</sup>

### **Kolostomi Neden Açılır?**

Distaldeki patolojik bir süreç bölgesinden dışkının geçmemesini sağlamak ( rektum yaralanmaları, rektal fistüller...).

Distalde tümör gibi yer kaplayan bir tıkanıklığa karşı boşalamayan kolonu acilen boşaltmak...

Anorektal kanserler nedeniyle çıkarılan anüsün görevini yapmaktır.

Kalıcı; anüs ve rektumun çıkarılmasında uygulanır.

Geçici; akut bir olayın iyileşmesi için zaman kazanmak veya kolon anostomozunu bir süre için korumak amacıyla yapılır.<sup>1-3</sup>

### **İleostomi Neden Açılır?**

Geçici;

Barsak yaralanmaları

Kalınbarsak tıkanmaları

Barsakta yapılan bir işlemin iyileşmesini sağlamak

Kalınbarsak tümörlerinin çıkartılması durumunda yapılır.

Kalıcı;

Kalınbarsak ve anüsün tamamen çıkarılması durumunda

Kalınbarsağın çıkarıldığı ve anüsün işlev kaybının geliştiği durumlarda

Kalınbarsağın tümünü tutan ve tıkayan hastalıklarda uygulanır.

Stoma sadece günlük yaşam aktivitelerinden biri olan eliminasyonu etkileyen bir durum değil;

- Bilinç altında benliğini,
- Kendine olan saygısını,
- Mahremiyetini,
- Bağımsızlık ve verimlilik duygusunu,
- Cinsel yaşamını,
- Beden imajını,
- Toplum içinde yaşamını etkiler.<sup>1-4</sup>

### **Stoma Bakımı**

Gerekli olan tüm malzemeler hazırlanır. Eller yıkanır. Cildin dışı ile temasını önlemek için stoma çapı ölçülür. Torbanın adapte edilecek kısmı bu ölçüye göre ayarlanmalıdır. Stoma üzerinde gaita artıkları yumuşak bir kağıt havlu ile temizlenir. Stomalar için hazırlanmış özel sabunlu yumuşak bezle stoma ağzı bastırılmadan tekrar temizlenir. En son duru su ile son kez aynı bölge silinir.

Daha sonra adaptör ile torbanın ağzındaki bariyer birbirine kilitletir. Tek kullanımlık torbalar 2/3 dolduğunda değiştirilmelir. Adaptör 2-3 gün kalabilir. Hasta torbalı ya da torbasız banyo yapabilir. Sıvı/katı yağ, pomad, dezenfektan gibi maddeler kullanılmamalıdır.<sup>3-6</sup>

### **Stoma ile İlgili Sorular**

- Dematitler
- Granülomlar
- İnfeksiyonlar
- Piyoderma gangrenozum
- Sızıntı
- Diyare
- Konstipasyon
- Kötü koku<sup>3-6</sup>

### **Kaynaklar**

1. Davenport R. Stoma care nurses: collaboration is key. Br J Nurs 2011; 20: 14-27.
2. Sökücü N. Stoma sorunları. Ostomi 2001; 3: 16-18.
3. Burch J. Stoma management: enhancing patient knowledge. Br J Community Nurs 2011; 16: 162, 164, 166.
4. D'Orazio M. Colostomy irrigation and peristomal skin complications. J Wound Ostomy Continence Nurs 2011; 38: 16.

5. Lyon CC. The skin disorders of abdominal stomas. *World Council of Enterostomal Therapists Journal* 2001; 21: 40-42.
6. Hanley J. Effective management of peristomal pyoderma gangrenosum. *Br J Nurs* 2011; 20: S12, S14-7.



## 30. Ortopedik Protezlere Bağlı Dermatolojik Bulgular

Meltem ÖNDER

**D**ünya nüfusu giderek yaşlanmakta, metalik ortopedik işlemlere ihtiyaç gün geçtikçe artmaktadır. Günümüzde kemik ve eklem ağrıları ve kırıklarla başvuran olgulara çok sayıda implant, internal fiksasyon, protez yöntemleri uygulanmaktadır.

Metal implant çelik ile reaksiyon gelişen ilk olgu 1966 yılında *Foussereau* ve *Langier* tarafından sunuldu.<sup>1</sup> Bu olguda nikel ve kromium'a karşı kuvvetli pozitif reaksiyon gösterildi. Normal popülasyonda nikel ve kromium'a karşı allerjik reaksiyon oranı kadınlarda %17 erkeklerde %3 olarak bildirilmektedir.<sup>2</sup>

Bütün metaller biyolojik sistemde elektrokimyasal etkiler ile metalik iyon yapısına neden olabilir. Bu daha çok inflamasyon şeklinde allerjik reaksiyon olarak hücrel immun sistem ile ilişkilidir. Bazen vaskülitik reaksiyon olarak humoral immun sistem ile ilişkili olabilir. Ancak metale bağlı allerji riski son derece düşük orandadır.

Ortopedik protezlerde kullanılan metaller ve özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

**Tablo 1.**  
Ortopedik Protezlerde Kullanılan Metaller<sup>2-3</sup>

Kobalt Kromium (Kobalt, silikon, manganez, titanyum)
Vitalium (Kobalt, kromium, manganez, molibdum, demir)
Titanyum (Titanyum, alliminyum, vanadium, eser oranda nikel)
Okside Zirconium (zirkonium, nobium, nikel)

Tablo 2'de diğer branşlarda kullanılan implant materyallerinin metal içeriklerinin karşılaştırılması görülmektedir. Kardiyoloji, dental protezler ve kadın doğum rahim içi araçları içerdikleri metaller açısından farklar göstermektedir. Kardiyak protezler titanyum ve nitrinol; jinekolojik olanlarda titanyum ve bakır içeriği kullanılır.

**Tablo 2.**  
İmplantlarda Kullanılan Metaller<sup>3</sup>

İmplant Tipi	Çelik	Vitalium	Titanyum	Merkuri	Cr-Co-Ni	Gold	Nitrinol	Bakır
Ortopedik	+	+	+	-	+	-	-	-
Dental	+	-	+	+	+	+	-	-
Kardiak	-	-	+	-	+	-	+	-
Jinekolojik	+	-	+	-	-	-	+	+

Metal allerjisi olanda ise implant allerjisi gelişmesi ilişkisi tartışmalıdır. Çünkü daha önce metal allerjisi olan pek çok kişide reaksiyon gelişmez iken, daha önce metal allerjisi olmayan kişilerde de implant sonrası kronik eklem ağrısı ve açıklanamayan deri döküntüleri olabilir.

Gecikmiş hipersensitivite mekanizması ile ilgili çeşitli görüşler bulunur. Birinci görüşe göre implantın vücuda yerleştirilmesinden sonra, metal iyonlarının korozyonu ve biyolojik sıvılarla teması ile endojen proteinlerle metal-protein kompleksleri oluşur. İkinci görüşe göre nikel direkt olarak T hücre reseptörlerini uyarır.

Reaksiyonun klinik bulguları allerjik ekzematöz reaksiyon, irritant reaksiyon, ürtikeryal lezyonlar, büllöz döküntü, vaskülitik erüpsiyon, kronik inflamasyon, ağrı, protezin kaybı şeklinde olabilir. Erüpsiyonlar generalize olabildiği gibi lokalize de olabilir.

Bir reaksiyonun protezle ilgili olduğunu kabul etmek için tanı kriterleri belirlenmiştir.

Bu kriterler Tablo 3' de görülmektedir.

**Tablo 3.**  
Metal ile ilişkili allerjik reaksiyonlarda tanı kriterleri<sup>3,4</sup>

1. Protez konduktan haftalar aylar sonra oluşan ekzema
2. Protez bölgesinde daha yoğun gelişen ekzema
3. Diğer kontakt alerjenlerin yokluğu
4. Yama testi ile kullanılan implant metallerine karşı pozitif reaksiyon
5. Yabancı protezin çıkarılması ile tam ve hızlı iyileşme

*Gautschi* ve arkadaşları kranioplasti sonrası allerji gelişen 39 yaş bir olguyu bildirmektedir. Olgu 42 sonra başağrısı ile başvurdu. Pariato oksipital eklemde eritem bulundu.Yama testinde kranioplastide kullanılan polymetil metakrilat (palacos) %0.6-1 ile allerji saptandı. Palacos kranioplastide kullanılan bir çimentodur. İnflamasyon etkisi ve toksisitesi çok düşüktür. Bioseramik implant ile değişim ile hasta rahatlamıştır.<sup>8</sup>

Sonuç olarak proteze bağlı allerji gelişme olasılığı çok düşüktür. Her olguya preoperatif yama testi yapılması gereksizdir. Şüpheli klinik olgular izlenmeli ve allerji varlığından kesin emin olunmalıdır.

### Kaynaklar

1. Foussereau J, Laugier P. Allergic eczemas from metallic foreign bodies. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1966; 52: 220-225.
2. Sánchez Olivas MA, Valencia Zavala MP, Sánchez Olivas JA, Sepúlveda Velázquez G. Hypersensitivity to metals in patients with orthopedic implants. *Rev Alerg Mex* 2010; 57: 127-130.
3. Basko-Pluska JL, Thyssen JP, Schalok PC. Cutaneous and systemic hypersensitivity reactions to metallic implants. *Dermatitis* 2011; 22: 65-79.
4. Merle C, Vigan M, Devred D, Girardin P, Adessi B, Laurent R. Generalized eczema from Vitallium osteosynthesis material. *Contact Dermatitis* 1992; 27: 257-258.
5. Perumal V, Alkire M, Swank ML. Unusual presentation of cobalt hypersensitivity in a patient with a metal-on metal bearing total hip arthroplasty. *Am J Orthop* 2010; 22: 65-79.
6. Cuckler JM. Unexplained pain after TKR: What should I do? *Orthopedics* 2010; 11: 112.
7. Song K, Seon JK, Jeong MS. Delayed type hypersensitivity reaction to piperacillin/tazobactam in a patient with an infected total knee replacement. *J Bone Joint Surg* 2010; 92: 1596-1599.
8. Gautschi O, Schlett CL, Fournier JY, Cadosch D. Laboratory confirmed palacos hypersensitivity after cranioplasty. *Clin Neurosurgery* 2010; 112: 915-916.





## 31.

## Eritrodermada Algoritmik Tanı

Şebnem ÖZKAN

**E**ritroderma ya da eksfoliyatif dermatit; inflamatuvar bir dermatoz olarak, vücut yüzeyinin %90'ından fazlasını kaplayan eritem ve değişik derecelerde deskuamasyon ile belirlenir. Kırmızı adam sendromu olarak da bilinen tabloya yaygın alopesi, keratoderma, tırnak distrofileri, ektropiyon, periferik ödem ve lenfadenomegali de eşlik edebilmekte, ateş, kırgınlık, halsizlik ve şiddetli kaşıntı eklenebilmektedir.<sup>1-3</sup>

Nadir görülmesine rağmen şiddetli sistemik bulgularla seyrederek yaşamı tehdit eden boyutuyla önem taşır. Derideki bariyerin bozulması hastayı ısı, protein kaybı ve sıvı elektrolit dengesizliğine götürür, dolayısıyla deri infeksiyonlarına duyarlı kılar. Kardiyak yetmezlik, kapiller tükenme sendromu en korkulan komplikasyonlar olmaktadır. Eritroderma olgularında mortalite oranlarıyla ilgili değişik veriler bulunmakta %1 ile 60 gibi oldukça geniş bir aralıkta farklı oranlar bildirilmektedir.

Akut ya da kronik olabilen dermatoz, birçoğu deri hastalığı olmak üzere çeşitli hastalıklar, maligniteler veya ilaçlara bağlı olarak gelişebilmektedir. Dolayısıyla eritrodermayı kontrol altına alabilmek için etyolojik faktörün ortaya çıkarılması esastır (Tablo 1a-b).<sup>1-6</sup>

**Tablo 1a.**  
Eritrodermada Etiyolojik Faktörler

	SIK	DAHA AZ	SEYREK	DİĞER
<b>ERİŞKİN</b>	Psoriasis	Kutanöz T hücreli lenfoma	Ofuji Papuloeritroderması	Hipererezinozofilik sendrom
	Atopik ekzema	Non atopik ekzema		Liken planus
	İlaç reaksiyonları	Kronik aktinik dermatit		Otoimmün konnektif doku hastalıkları
	İdiyopatik	Pitriasis rubra pilaris		Norveç uyuzu
		Paraneoplastik Büllöz dermatozlar Konjenital iktiyozlar		

**Tablo 1b.**

	Hereditör İktiyozlar	İmmün yetmezlikler	Primer Dermatozlar	İnfeksiyonlar	Diğer
<b>ÇOCUKLUK DÖNEMİ</b>	Büllöz konjenital iktiyoziform eritroderma	Omenn sendromu	Atopik ekzema	SSSS	İlaç reaksiyonları
	Nonbüllöz konjenital iktiyoziform eritroderma	Wiskott Aldrich sendromu	Psoriasis	Konjenital kutanoz kandidiyazis	Pitriasis rubra pilaris
	Netherton sendromu	Diğer şiddetli kombine immün yetmezlikler	Seboreik dermatit	Neonatal toksik şok benzeri ekzantematoz hastalık	GVH hastalığı
	Condradi Hünermann Happle sendromu				Diffüz kütanoz mastositoz

İlk kez *Hebra* tarafından 1868 yılında tanımlanan eritrodermanın insidansı çeşitli serilerde 100.000'de 0.9 ile 2 arasında değişmektedir. Hastaneye yatan dermatolojik olguların yaklaşık %1'ini oluşturur. Doğumdan doksanlı yaşlara kadar her yaşta ortaya çıkabilmektedir.

Erişkin dönemde genellikle 50 yaşlarında ortaya çıkmakta ve erkeklerde biraz daha fazla görülmektedir. Başlangıç sıklıkla, ilaca bağlı olmayan hastalarda tedrici ve sinsidir. İlaça bağlı olarak geliştiğinde ise tipik olarak ani başlar ve daha hızlı iyileşir. Akut formlarda skuam büyük, kronik formlarda ise küçüktür.

Klinik bulgular etyolojik faktörü belirleyici özelliğe sahip değildir. Psoriasisle ilişkili olarak geliştiğinde (Psoriatik eritroderma), öncesinde psoriatik deri lezyonları tanımlanabilir ayrıca pakioniki ve palmoplantar keratoderma, ilk klinik bulgu olabilmektedir. Bu olgularda psoriasis uzun süreli (on yıl veya daha uzun) ve tedaviye dirençlidir. Eritroderma birden fazla atak yapabilir. Birden fazla atak görülen olgularda psoriasis daha da uzun sürelidir (yirmiyil). Bir başka deyişle psoriasis ne kadar uzun süreliyse tekrarlayıcı eritroderma riski o kadar fazladır. Psoriasisde ilaçlar da eritrodermayı tetikleyebilmektedir. Malignite ilişkili eritroderma olgularında da öncesinde psoriasis olabilmektedir.<sup>7-9</sup>

Deri infiltrasyonu ve lenfadenomegali varlığında lenfoma etyolojik faktör olarak görülebilmektedir. İlaça bağlı gelişen olgular genellikle çocuklar ve HIV enfekte bireyler olabilmektedir. Birçok ilaç, özellikle karbamazepin, penisilin ve allopurinol, eritroderma nedeni olabilmektedir (Tablo 2). Bazı serilerde ilaca bağlı olgularda hipereozinofili görülmektedir. Buna rağmen hipereozinofili psoriasis, ekzema ve kutanoz T hücreli lenfoma ile de birlik-telik gösterebilmektedir.<sup>1,9,10</sup>

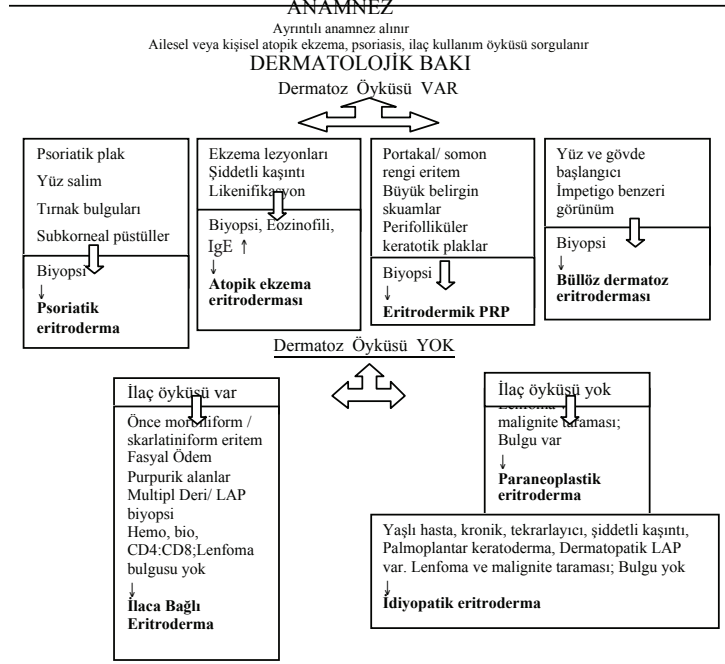
Herhangi bir etyolojik faktör bulunamayan olgular; idiyopatik eritroderma olarak bilinir ve genellikle yaşlı hastalarda görülür. Ancak bu hastaların bir çoğunda süreç içinde kutanoz T hücreli lenfoma gelişimi izlenir, bu nedenle idiyopatik eritroderma premalign bir tablo olarak değerlendirilmektedir. Özellikle kronik devam eden olgularda bu değişim daha belirgindir.

**Tablo 2.**Eritroderma Nedeni Olabilen İlaçlar<sup>9</sup>

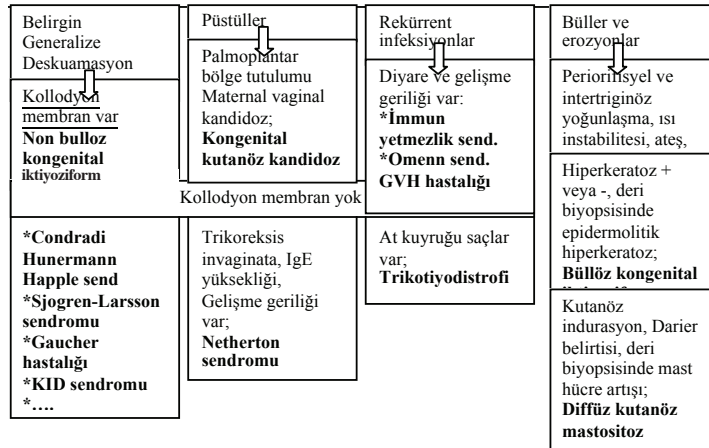
SIK	SEYREK	COK SEYREK
Allopurinol	Kaptopril	Abakavir
Beta laktam antibiyotikler	Sisplatin	Amiodaron
Karbamazepin	Sitokinler	Aspirin
Altın	Dapson	Aztreonam
Fenobarbital	Hidroksiklorokuin	Beta bloker
Fenitoinler	Izoniazid	Klorpromazin
Sulfasalazin	Izotretinoin/ asitretin	Simetidin
Sulfonamid	Lityum	Klofazimin
Zalsitabine	Minosiklin	Kodein
		Sitarabin
		Eritropoietin
		Flourourasil
		İndinavir
		Metotreksat
		Mitomisin
		NSAI
		Penisilamin
		Pentostatin
		Rifampin
		Sulfonilüre
		Terbinafin
		Tobramisin
		Tramadol
		Vinka alkaloidleri
		Zidovudin
		St John's wort
		Sulfonilüre

Eritroderma hastasında algoritmik tanı için; öncelikle demografik veriler, eritrodermanın başlangıç ve gelişim süreci, ilişkili bulgular, arttırıcı faktörler, öncesinde bir dermatozun varlığı ve/veya ilaç alım öyküsü araştırılmalıdır. Ardından dikkatli fizik muayene ve tırnaklar, mukozalar ve lenf nodlarını içeren dermatolojik bakısı yapılmalıdır. Laboratuvar veriler olarak; hemogram, sedimantasyon, CRP, açlık kan şekeri, serum proteinleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, deri ve lenf bezi biyopsisi, akciğer grafisi ve abdominal ultrasonografi, etyolojik faktörün belirlenmesi için çoğu hastada gerekecektir (Tablo 3 ve 4).<sup>1,9,10</sup>

**Tablo 3.**  
Erişkin Eritrodermasında Algoritmik Yaklaşım

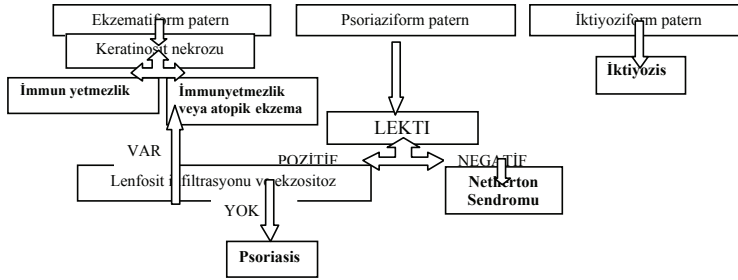


**Tablo 4.**  
Neonatal Eritrodermada Algoritmik Yaklaşım



Eritrodermada histopatolojik bulgular nonspesifik özellikler göstermektedir. Genellikle dermatoza ait bulgular eritrodermanın nonspesifik bulgularıyla maskelenir. Histopatolojik tetkikte belirli paternler üzerinden algoritmik tanıya gidilmeye çalışılır (Tablo 5).

**Tablo 5.**  
Eritrodermada Histopatolojik Algoritmik Yaklaşım<sup>6</sup>



## Kaynaklar

1. Camacho PT, Sanchez AT, Olivera RMP. Erythroderma: Clinical and laboratory follow up of 66 Mexican patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009; 75: 522-523.
2. Fraitag S, Bodemer C. Neonatal erythroderma. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22: 438-444.
3. Khaled A, Sellami A, Fazaa B, Kharfi M, Zeglaoui F, Kamoun MR. Acquired erythroderma in adults: a clinical and prognostic study. *J Eur Acad Dermatol* 2010; 24: 781-788.
4. Lancrajan C, Bumbacea R, Giurcaneanu C. Erythrodermic atopic dermatitis with late onset-case presentation. *J of Med and Life* 2010; 3: 80-83.
5. Lawhead FK, Randall MB, Skinner R. Juvenile Erythrodermic Dermatomyositis. *Pediatric Dermatol* 2010; 27: 417-419.
6. Mercier SL, Bodemer C, Lanoy EB, Larousserie F, Hovnanian A, Brousse N, Fraitag S. Early skin biopsy is helpful for the diagnosis and management of neonatal and infantile erythrodermas. *J Cutan Pathol* 2010; 37: 249-255.
7. Sarkar R, Garg VK. Erythroderma in children. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010; 76: 341-347.
8. Sehgal VN, Srivastava G. Erythroderma/generalized exfoliative dermatitis in pediatric practice: An overview. *Int J Dermatol* 2006; 45: 831-839.
9. Sterry W, Assaf C. Erythroderma. *Dermatology'de*. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. 2. Baskı. İspanya, Mosby-Elsevier, 2008: 149.
10. Yuan XY, Guo JY, Dang YP, Qiao L, Liu W. Erythroderma: A clinical-etiological study of 82 cases. *Eur J Dermatol* 2010; 20: 373-377.



## 32.

## Psoriasis Eritroderması

Şükran TUNALI

**P**soriasisli hastaların %2'sinde görülen, deri yüzeyinin %70-90'ını tutan ağır bir tablodur. Bu tablo özellikle guttat psoriasis, aktif psoriasis veya klasik psoriasisli hastalara uygulanan tedaviler sonrası akut olarak gelişir. Bu klinik tablo potent yerel kortikosteroidler, katran, salisilik asit içeren yerel preparatların kullanılması sonrası veya sistemik kortikosteroid, metotretsat, siklosporin, etretinat gibi sistemik ilaçların aniden kesilmesi sonrası da görülür. Ayrıca fototoksite, sistemik infeksiyonlar (HIV), gebelik, stres gibi etkenlerle de gelişir.<sup>1,2,3</sup> Bunun yanında generalize püstüler psoriasis tanılı olgularda da eritroderma görülebilir.<sup>2</sup>

Psoriasis eritroderması; deride yaygın ve canlı eritem, ödem, deskvamasyon yanında saç dökülmesi, tırnak bozuklukları ve ayrıca ateş, ağrı, lenfadenopati gibi genel durum bozukluğu ile seyreden ağır bir durumdur.<sup>4</sup>

“Psoriasis eritroderması”nın eritrodermalar içinde ortalama %20 oranında görüldüğü bildirilmektedir.<sup>3,4</sup> Psoriasis eritrodermasının görülme sıklığı değişik araştırmalarda %20, %23.5, %30, %37.8 gibi oranlarda görülmüştür.<sup>3,5-7</sup> Bu tablonun başlangıç yaş ortalaması 40 olup, kadın-erkek oranı 2:1'dir.<sup>4,7</sup>

Özellikle yaşlı hastalardaki eritroderma tablosuna ağır hemodinamik ve metabolik bozukluklar eşlik eder. Bu olgularda kalp yetmezliği gelişir. Deriden terleme ile aşırı sıvı ve elektrolit kaybı sonucu hastalarda hipotermi tablosu gibi önemli ve ağır bir tablo gelişir. Yine derideki aşırı soyulmaya bağlı olarak her gün 9 gr/m<sup>2</sup> bir hücre kaybı olur. Bu tabloya hipoalbuminemi ve ödem sıklıkla eklenir.<sup>4</sup> Gelişen bu ağır tablo sonucu mortalite oranı %18-64 oranında değişmektedir.<sup>2,4</sup>

Psoriasis eritroderması sıklıkla diğer eritrodermalarla karışır. Bu eritrodermalar ve görülme sıklıkları :

**-Önceden mevcut dermatozlar : %72**

Psoriasis %30

Dermatit %22

Pitriazis rubra pilaris %12.2



Konjenital iktyoziform eritroderma %1.2  
 Hipereozinofilik sendrom %3.7  
 Sarkoidoz %1.2  
 Dermatomyozit %1.2

**-Etyolojisi saptanamayanlar : %6.1**

İlaç alerjileri : %17.0  
 Maligniteler ( MF, Sezary, Diğer): %4.9  
 şeklinde sıralanabilmektedir.<sup>5</sup>

Psoriasis eritrodermasının ayırıcı tanısındaki püf noktalar içinde en önemlisi hastanın hikayesinde bu tablodan ortalama 14 yıl önceden mevcut psoriatik plakları ve tırnak tutulumu diğer eritrodermalardan ayırt edilmesinde önemli kriterlerdir.<sup>2</sup>

Psoriasis eritroderması histopatolojisi, kesin tanıda pek yardımcı değildir. Ancak akut dönemde spongiyoz ve parakeratoz, değişik derinliklerde non spesifik inflamatuvar infiltrasyon, kalın, ödemli dermis; kronik dönemde ise akantoz, retelerde uzama, papillomatoz ve papillalarda düzleşme görülür.<sup>4</sup> Bu amaçla yapılan bir çalışmada *Rym* ve ark.<sup>6</sup> psoriasis eritroderma klinik ve histopatoloji korelasyonunu %74 olarak bulmuşlardır.

Bu nedenle yaygın, tedaviye yanıt vermeyen psoriasis eritrodermalarında tanıda yanılmamak amacıyla deri biyopsilerinin tekrarı önemlidir. Bizim ta-kip ettiğimiz bir olguda 13'üncü biyopside mikozis fungoides eritroderması tanısı konmuştur.

Psoriasis eritroderma tedavisine gelince, özellikle yaşlı hastalarda öncelikle kaybedilen sıvı, elektrolit ve protein dengesinin tamamlanması tek tedavi seçeneğidir.

Bunu takiben :

**Birinci basamak tedavide**

-Siklosporin  
 -İnfliksımab  
 -Asitretin  
 -Metotreksat

**İkinci basamak tedavide**

-Etanercept

-Kombinasyon tedavileri

hastanın durumuna göre kullanılır.

Şiddetli psoriatik eritrodermalı hastaların ilk basamak tedavisinde bir kontrendikasyon olmadığı takdirde ve süratle yanıt almak amacıyla siklosporin veya infliksimab tedavisi uygulanmaktadır (Tablo 1.2).

**Tablo 1.**

Psoriatik eritroderma tedavisinde siklosporin

Olgu Sayısı	Doz	Etki Başlangıcı	Sonuç
33	4.2 mg/kg	2.Hafta	%76 tam iyileşme %27 anlamlı iyileşme 2-4 ay süreyle

Mazza.JEADV.2011;25(2) : 19-27 (9).  
SIMPSON. Dermatology.1993;183: 30-37(10).

**Tablo 2.**

Psoriatik eritroderma tedavisinde infliksimab

Olgu Sayısı	Doz	Etki Başlangıcı	Sonuç
5	5mg/kg/hafta 0-2-6-8 hafta	1.Hafta	%90 iyileşme 3 yıl süreyle

Poulhon N. Br J Dermatol 2007; 156: 329-336.<sup>10</sup>

Romero-Mate. Dermatol Online J 2010; 16/6: 1-3.<sup>11</sup>

Siklosporin ve infliksimabın kontrendike olduğu durumlarda yine birinci basamak tedavilerde yer alan asitretin veya metotreksat kullanılmaktadır (Tablo 3,4).

**Tablo 3.**

Psoriatik eritroderma tedavisinde asitretin

Olgu Sayısı	Doz	Etki Başlangıcı	Sonuç
12	25-35 mg/gün	Belli değil	%83.3 iyileşme

Rosenbach. J Am Acad Dermatol, 2010; 655-663<sup>12</sup>

**Tablo 4.**

Psoriatik eritroderma tedavisinde metotreksat üç ayı araştırma

Olgu sayısı	Doz	Sonuç
7	10 mg/hafta	4 olguda çok iyi 2 olguda iyi 1 olguda sonuç yok
10	7.5-15 mg/hafta	9 olguda iyi 1 olguda orta
36	7.5-40 mg/hafta	28 olguda iyi 6 olguda orta

Rosenbach. J Am Acad Dermatol, 2010; 655-663<sup>12</sup>

Psoriasis eritrodermasının tedavisinde birinci basamakta kullanılması önerilen: siklosporin, infliksimab, etretinat ve metotreksat ile iyi sonuç alınamayan veya bu ilaçlara bağlı kontrendikasyon gelişen hastalarda ikinci basamak tedavileri önerilmektedir. Bu önerinin başında etanersept yer almakla birlikte, psoriatik eritroderma tedavisinde yeri çok sınırlıdır (Tablo 5).<sup>13</sup>

**Tablo 5.**

Psoriatik eritroderma tedavisinde etanersept

Olgu Sayısı	Doz	Etki Başlangıcı	Sonuç
10	25 mg/sc Haftada 2 kez	12.hafta	6 olguda PASİ %75.2 2 olguda PASİ %50

Esposito M. Br J Dermatol 2006; 155-159.<sup>13</sup>

Psoriatik eritrodermanın tedavisinde monoterapiye göre, kombinasyon tedavileri ile daha etkili sonuçlar elde edilmiştir.

Bu kombinasyon tedavileri :

- Metotreksat + İnfliksimab<sup>14,15</sup>
  - İnfliksimab + Asitretin<sup>14</sup>
  - Siklosporin + Etretinat<sup>12</sup>
  - Siklosporin + Metotreksat<sup>16</sup>
- şeklinde sıralanmaktadır.

Bu kombinasyon tedavisi sonuçları Tablo 6, 7, 8 ve 9'da özetlenmektedir. Psoriatik eritroderma tedavisinde birinci ve ikinci basamak tedavileri dışında diğer sistemik ilaçlarla tek olgu sunumları şeklinde tedaviler önerilmektedir.

**Tablo 6.**

Psoriatik eritroderma tedavisinde metotreksat ve infliksimab

Olgu Sayısı	Methotrexate	Infliximab	Etki Başlangıcı	Sonuç
7	15 mg/hafta	5 mg/kg	6 hafta	Çok iyi
4	5-7.5 mg/hafta	2.7-4.4 mg/kg	2 hafta	Çok iyi

Yan Etki : Bir olguda stafilokokkal deri infeksiyonu

Takahashi MD. Br J Dermatol 2007; 157: 828-831.<sup>14</sup>Heikkila H. Arch Dermatol 2005; 141: 1607-1610.<sup>15</sup>**Tablo 7.**

Psoriatik eritroderma tedavisinde infliksimab ve asitretin

Olgu Sayısı	Infliximab	Acitretin	Etki Başlangıcı	Sonuç
7	5 mg/kg	0.3-0.6 mg/kg	6 hafta	4 olguda Tam iyileşme

Takahashi MD. Br J Dermatol 2007; 157: 828-831.

**Tablo 8.**

Psoriatik eritroderma tedavisinde siklosporin + etretinat

Olgu sayısı	Cylosporine	Etretinate	Etki Başlangıcı	Sonuç
1.	0.5 mg/kg	0.7mg/kg	1 ay	%90 iyi
3.	3.5-4 mg/kg	0.5-0.6 mg/kg	1 hafta	Çok iyi
2.	2 mg/kg	25-30 mg/gün	2 hafta	Çok iyi

Rosenbach M. J Am Acad Dermatol 2010; 62: 655-663.

**Tablo 9.**

Psoriatik eritroderma tedavisinde siklosporin ve metotreksat

Olgu Sayısı	Cylosporine	Methotrexate	Etki Başlangıcı	Sonuç
2	3.5 mg/kg	10 mg i.m/hafta	Belirtilmemiş	İyi ve çok iyi

Aydın A. Clin Exp Dermatol 2006; 31: 520-524.<sup>16</sup>

Bunlar alefasept, adalimumab, ustekinumab, mikofenolat mofetil şeklinde sıralanabilir.<sup>12,17</sup> Kesin bir sonuca varabilmek amacıyla daha geniş hasta serileri irdelenmelidir.

Psoriatik eritroderma tedavisine karar verildiğinde, altta yatan hastalığı alevlendirmesi nedeniyle sistemik kortikosteroidler asla kullanılmalıdır. Sistemik tedavide hastanın durumuna göre ilaç seçimi yapılmalı, yan etkiler dikkatli bir şekilde takip edilmelidir. Özellikle yaşlı hastaların %16-64 'ünde ölüm riski olduğu unutulmamalıdır.

Sonuç olarak psoriatik eritrodermalı hastanın tedavisinde öncelikle sıvı, elektrolit, protein dengesi düzeltilmelidir. Deri nemlendirilmeli ve sonra sistemik tedaviler içinde öncelikle birinci basamak tedavilerden siklosporin, infliksimab kullanılmalıdır. Kısa sürede etki göstermeleri birinci tercih nedeni. Bu tedaviye yanıt alınmayan olgularda diğer tedavi seçeneklerine geçilmelidir.

## Kaynaklar

1. Rothe MJ, Bialy TL, Grant-Kels JM. Erythroderma. *Dermatol Clin* 2000; 18: 405-415.
2. Rothe MJ, Bemstein ML, Grant-Kels JM. Life-threatening erythroderma: diagnosing and treating the "red man". *Clin Dermatol* 2005; 23: 206-217.
3. Milavec-Puretić V, Zorić Z, Zidanić M, Drcelić A, Stajminger G. Exfoliative erythroderma. *Acta Dermatovenerol Croat* 2007; 15: 103-107.
4. Berth-Jones J. Eczema, lichenification, prurigo and erythroderma. *Rook's Textbook of Dermatology*'de. Ed. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Singapore, Wiley-Blackwell, 2010; 23.1- 23.51.
5. Yuan XY, Guo JY, Dang YP, Qiao L, Liu W. Erythroderma: A clinical-etiological study of 82 cases. *Eur J Dermatol* 2010; 20: 373-377.
6. Rym BM, Mourad M, Bechir Z, Dalenda E, Faika C, Iadh AM, Amel BO. Erythroderma in adults: a report of 80 cases. *Int J Dermatol* 2005; 44: 731-735.
7. Pal S, Haroon TS. Erythroderma: a clinico-etiological study of 90 cases. *Int J Dermatol* 1998; 37: 104-107
8. Maza A, Montaudé H, Sbidian E, Gallini A, Aractingi S, Aubin F, Bachelez H, Cribier B, Joly P, Jullien D, Le Maître M, Misery L, Richard MA, Ortonne JP, Paul C. Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 19-27.
9. Studio Italiano Multicentrico nella Psoriasis ( SIMPSO) Management of erythrodermic psoriasis with low dose cylosporine. *Dermatology* 1993; 183: 30-37.

10. Poulalhon N, Begon E, Lebbé C, Lioté F, Lahfa M, Bengoufa D, Morel P, Dubertret L, Bachelez H. A follow-up study in 28 patients treated with infliximab for severe recalcitrant psoriasis: evidence for efficacy and high incidence of biological autoimmunity. *Br J Dermatol* 2007; 156: 329-336.
11. Romero-Maté A, García-Donoso C, Martínez-Morán C, Hernández-Núñez A, Borbujo J. Long-term management of erythrodermic psoriasis with anti-TNF agents. *Dermatol Online J* 2010; 16: 1-3.
12. Rosenbach M, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, Bebo BF Jr, Van Voorhees AS; National Psoriasis Foundation Medical Board. Treatment of erythrodermic psoriasis: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 655-662.
13. Esposito M, Mazzotta A, de Felice C, Papoutsaki M, Chimenti S. Treatment of erythrodermic psoriasis with etanercept. *Br J Dermatol* 2006; 155: 156-159.
14. Takahashi MD, Castro LG, Romiti R. Infliximab, as sole or combined therapy, induces rapid clearing of erythrodermic psoriasis. *Br J Dermatol* 2007; 157: 828-831.
15. 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.
16. Aydin F, Canturk T, Senturk N, Turanli AY. Methotrexate and cyclosporin combination for the treatment of severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 520-524.
17. Prossick TA, Belsito DV. Alefacept in the treatment of recalcitrant palmoplantar and erythrodermic psoriasis. *Cutis* 2006; 78: 178-180.



## 33.

## Deri Lenfoması Eritroderması

Osman KÖSE

**E**ritrodermi, klasik tanımı ile vücudun %90'ından fazlasını tutan değişik derecelerde skuamlanma ile karakterize olan terminal bir deri hastalığıdır. Yıllık eritrodermi insidansı 0.9-35/100.000 arasında değişmekle beraber bu sıklığın dünyanın doğusuna doğru arttığı görülmektedir. Genellikle 5. dekatta ve erkeklerde daha sık görülmektedir.

Eritrodermili hastaya genel yaklaşım eğer alınabilirse ve saptanabilirse önceki hastalığın yönelik değerlendirmelerle başlamalıdır. Ancak yapılan çalışmalar göstermiştir ki etyolojide hastalık belirgin değilse eritrodermi tedavisi ciddi güçlükler içermektedir.

Mikozis fungoides ve *Sezary* sendromunun neden olduğu eritrodermilerin görülme sıklığı değişik çalışmalarda %0-12 arasında bulunmuştur. Ancak eritrodermilerin büyük bir kısmını oluşturan idiyopatik tip eritrodermi grubunda takip edilen olguların büyük bir kısmının daha sonradan deri lenfomasına döndüğü ve bu gruptaki hastaların biyopsi takipleri ile kesin tanıların konulabileceği belirtilmiştir.

*Sezary* sendromu eritrodermi, lenfadenopati, hepatosplenomegali ve dolaşan *Sezary* hücreleri ile karakterize bir tablodur. Kaşıntı en önemli bulgudur. Hastaların önemli bir bölümünde ağrılı fissüre keratodermi, aslan yüzü ifadesi bulunmaktadır.

Bu tür hastaların laboratuvar incelemelerinde lökositoz, anemi, artmış sedimantasyon, lenfositoz, eozinofili, artmış IgE düzeyi önemlidir. *Sezary* hastalığında % 20'den fazla dolaşan sezary hücresi görmek tanıyı doğrular.

Mikozis fungoides ve *Sezary* sendromlu hastalara genel algoritmik bir yaklaşım için öncelikle tetikleyici faktörler ve geçmiş tıbbi öykü ayrıntılı alınmalıdır.

Genel deri muayenesine mutlaka tırnak, oral mukoza dahil edilmelidir. Lenf bezi ve organomegali muayenesi ilk sırada yapılmalıdır. Deri biopsisi tanıyı doğrular. Lenf bezi biopsisi özellikle tercih edilmeli ve MF sınıflaması yapılmalıdır.

Tedavide hastalar mutlaka hastanede tedavi edilmelidir. Öncelikle sıvı-elektrolit dengesi gözetilmelidir. Uygun banyolar, düşük potent steroidli



ilaçlar fayda sağlayabilir. Durum stabil hale döndükten sonra ise MF tedavisindeki sınıflamaya uygun olacak şekilde belirlenmelidir.

### **Kaynaklar**

1. Rothe MJ., Bernstein ML, Grant-Kels JM. Life-threatening erythroderma: diagnosing and treating the “red man” Clin Dermatol 2005; 23: 206-217.
2. Akhyani M, Ghodsi Zs, Toosi S, Dabbaghian H. Erythroderma: A clinical study of 97 cases. BMC Dermatology 2005; 5: 5-10.
3. Khaled A, Selami A, Faza B, Kharfi M, Zeglaoui F, Kamoun MR. Acquired erythroderma in adults: a clinical and prognostic study. J Eur Acad Demrrol 2010; 24: 781-788.
4. Pal S, Haroon TS. Erythroderma: a clinico-etiological study of 90 cases. Int J dermatol 1998; 37: 104-107.
5. Sigurdsoon V, Steegmans PH, Vloten W. The incidence of erythroderma: a survey among all dermatologists in the Netherlands. J Am Acad Dermatol 2001; 45: 675-678.

## 34. İlaç Reaksiyonları Eritroderması

Sedat AKDENİZ

Vücut yüzey alanının %90'ından fazlasında eritem ve deskuamasyon oluştuğunda eritrodermi olarak isimlendirilir. Eritrodermi nadir görülür ancak şiddetli olduğunda, sistemik semptomlar geliştiğinde hayatı tehdit edebilir. Eritrodermi deri hastalıklarına, ilaçlara ve nadiren kanserlere sekonder olarak da gelişebilir.<sup>1</sup>

Dermatoloji kliniklerine başvuran hastalarda eritroderminin yıllık insidansı 30-44/ 100.000'dir. Erişkinlerde gelişen eritrodermiler genellikle yaşamın 5. dekadında görülür ve erkeklerde daha sıktır.<sup>2,3</sup>

Yapılan çalışmalarda ilaçlar eritrodermilerin yaklaşık %8-40'ını oluşturmaktadır.<sup>1-11</sup> Eritrodermi genellikle yavaş ve sessiz bir şekilde başlar. İlaça bağlı eritrodermiler tipik olarak ani başlangıçlıdır ve doğru tanı konulduğunda daha hızlı bir şekilde iyileşir. Akut olarak gelişen eritrodermilerde skuamalar daha büyükken, kronik eritrodermilerde skuamalar daha küçüktür.<sup>4,12</sup> İlaça bağlı gelişen eritrodermiler akut başlar. Akut başlangıç ile ilaca bağlı gelişen eritrodermi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.<sup>1</sup> İlaça bağlı gelişen reaksiyonlarda fasyal ödem sık ve belirgindir.<sup>13</sup>

İlaç reaksiyonları genellikle ilaç alınmaya başladıktan 2-6 hafta sonra başlar. İlaç kullanımı kesildikten sonra bir hafta devam edebilir. Bazı olgularda hepatik nekroz ve ölüm gelişebilir. Antikonvülzanların neden olduğu eritrodermide steril püstüller gelişebilir.<sup>13-15</sup> Lenfadenopati ile birlikte organomegali ilaç reaksiyonu veya maligniteyi düşündürmelidir.<sup>14</sup>

İlaçlara bağlı papuloeritroderma gelişebilir. Bu hastalarda Th2, Th1' den daha yüksektir, eritrodermi Th2 hücreleri ile ilaç etkileşimi sonucu gelişir.<sup>16</sup>

İlaça bağlı gelişen eritrodermide ateş gelişebilir.<sup>5,6</sup> Bazı çalışmalarda ateş ile ilaca bağlı gelişen eritrodermi arasında belirgin ilişki saptanmıştır. Bazı çalışmalarda eozinofili ile ilaca bağlı gelişen eritrodermi arasında ilişki bildirilmiştir,<sup>1</sup> ancak diğer nedenlere bağlı eritrodermilerde de eozinofili gelişebilir.

İlaça bağlı gelişen eritrodermilerin en sık karbamazepin, penisilin ve

bağlı eritrodermi genetik duyarlılık veya ilacın sık kullanımına bağlı olabilir.<sup>10,12</sup>

**Tablo 1.**

Eritrodermiye neden olabilen ilaçlar.<sup>18</sup>

Allopurinol	Dapson	Penisilinler
Amiodaron	Diltiazem	Fenotiazinler
Antimalarialler	Fenitoin	Kinidin
Aspirin	Epoprostenol	Ranitidin
Kaptopril	Altın	Sulfonamidler
Karbamezapin	İsoniazid	Sulfanilüre
Sefalosporinler	Lityum	Tiazidler
Simetidin	Omeprazol	Trimetoprim
Kodein fosfat	Para-aminosalisilik asit	Vankomisin

İlaçlara karşı gelişen yan etkilerin sıklığı toplumun ilaca karşı var olan duyarlılığı ve ilacın kullanılma sıklığı ile güçlü ilişki gösterir.<sup>18</sup> İlaçların kutanöz yan etkileri ve buna neden olan ilaçlar toplumlar arasında farklılık gösterir.<sup>19-25</sup>

Eritroderminin görülme yaşı toplumlar arasında farklılıklar gösterebilir. Malezya'da ve Hindistan'da kutanöz ilaç reaksiyonları 20-59 yaşları arasında (ortalama 39 yaş) daha sık görülürken Fransa'da bu yaş ortalama 59.7, İtalya'da ise 54 yaş civarındadır.<sup>20-23</sup> Altmış yaşından daha büyüklerde kutanöz ilaç reaksiyonları daha sık görülmektedir. Bu durum yaşlılarda ilaç kullanımının artması ile ilişkilidir.<sup>20</sup>

Yapılan bir çalışmada sülfonamid özellikle kotrimoksazol antibiyotiklerin kullanımına bağlı gelişen kutanöz yan etkiler penisilin antibiyotiklerle gelişen yan etkilerden çok daha şiddetlidir.<sup>17</sup>

HLA-B\* 1502 karbamezapine bağlı gelişen SJS/TEN için genetik bir belirleyicidir. Hindistan'da içine alan Güney Asya'da %2-8 olduğu, Japonya'da ise %1'den az olduğu tahmin edilmektedir. HLA-B\*1502 prevalansındaki farklılık Asyalı'larda karbamezapine bağlı gelişen SJS/TEN'in yüksek oranda görülmesinin nedenini açıklayabilir.<sup>32-34</sup>

Tayland'dan yapılan bir çalışmada HLA-B\*1502 ile fenitoine bağlı gelişen SJS/TEN arasında güçlü bir ilişki bildirilmiştir. Bu durum Asyalı'larda fenitoine bağlı gelişen reaksiyonların sıklık nedenini açıklayabilir.<sup>32</sup>

HLA-B\*5801 geni farklı popülasyonlarda aynı sıklıkta gözlenmiştir. (%2-4 Afrikalılar, %1-6 beyazlar, %3-15 Asyalılar, %8-10 Çinliler). Alloptürinole bağlı gelişen ilaç reaksiyonlarının daha çok ilaç kullanım sıklığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.<sup>33</sup>

İlaçların neden olduğu reaksiyonların çoğu hafif ve kendiliğinden iyileşebilir. Ancak SJS (Stevens-Johnson sendromu), TEN (Toksik Epidermal Nekroliz) ve DRESS (*Drug Related Eosinophilia and Systemic Symptoms*) sendromunda morbidite ve mortalite oranı yüksektir.<sup>34</sup>

SJS'da mortalite oranı %5'ten az iken TEN'de yaklaşık olarak %30 civarındadır. Her iki durumda da uzun süren göz, mukoza tutulumuna bağlı sekeller gelişir. DRESS sendromunda hepatit, böbrek yetmezliği, miyokardit, pnömoni ve hematolojik tutulum gelişebilir. Sağ kalanlarda otoimmünite gelişebilir.<sup>19,33,34</sup>

İlaç reaksiyonlarında doğru tanı ve etken olan ilacı saptamak oldukça önemlidir. Akut başlayan ve çok sayıda ilaç kullanan hastalarda eritrodermiye neden olan ilacı saptamak zor olabilir. Kullanılan ilaçlar hayati önemde olabilir. Hastalık tanısı doğru konulmadığında hastalık şiddetlenerek hayatı tehdit edebilir. Abartılmış tanı gerekli olan ilaçların yerine daha az etkili veya daha pahalı ilaçların kullanımına neden olabilir. Anamnez ve klinik değerlendirme tanıda oldukça önemlidir.<sup>34</sup>

İlaçlara bağlı gelişen deri reaksiyonlarının tanısında deri testleri reaksiyon iyileştikten 6 hafta ile 6 ay sonra uygulanabilir.<sup>35,36</sup>

Geçikmiş tip IV reaksiyonu sonucu geliştiği düşünülen makülopapüler, ilaca bağlı ekzantem, AGEP, DRESS gibi hastalıkların tanısında yama testleri kullanılabilir.<sup>37</sup>

Bu testler şüpheli ilacın saptanmasında faydalı olabilir ancak yanlış sonuçlar risk oluşturur. İlaça bağlı reaksiyonların saptanmasında yama testlerinin duyarlılığı düşüktür; ekzantemlerin tanısında %50, AGEP için %50 ve SJS/TEN tanısında ise %9 pozitif bildirilmiştir.<sup>38-40</sup>

Negatif deri testleri sonrası oral provokasyon testi ile pozitiflik %13-17 oranında saptanmıştır. Etik nedenlerden dolayı oral provokasyon testi rutin uygulanmamalıdır. SJS, TEN ve DRESS gibi şiddetli ilaç reaksiyonlarında kontraendikedir.<sup>41,42</sup>

İlaç reaksiyonundan şüphelenildiğinde şüpheli ilaç kesilmelidir. Oral kortikosteroidler (1-2 mg/kg/gün) kullanılabilir.

Eritrodermide deri bütünlüğü bozulduğunda bakteri girişi kolaylaşır, termoregülasyon bozulur, sıvı kaybı artar, metabolik ve proliferatif aktivite arttığı için protein kaybı artar, kardiyak yetmezlik gelişebilir. Sağlıklı bireylerde bu durum tolere edilebilirken yaşlı ve çocuk hastalarda riskli olabilir. Şiddetli eritodermi olgularında sepsis ve ölüm gelişebilir.

Hastalığa neden olan ilacın kesilmesi oldukça önemlidir. Neden olan ilacın saptanması için ayrıntılı anamnez almak gerekir.

Hafif ilaç reaksiyonlarında yerel kortikosteroidler ve antihistaminikler yeterli olabilir. Şiddetli ilaç reaksiyonlarında yoğun bakım tedavisi gerekebilir. TEN olguları özel yoğun bakım ünitelerinde tedavi edilmelidir. Destekleyici tedavide ortamın ısısının ayarlanması, hasta elektrolit dengesinin düzeltilmesi, yüksek kalorili diyet ve sepsisi önlemek için gerektiğinde antibiyotik kullanılmalıdır.

İlaca bağlı gelişen reaksiyonlarda (immünolojik hipotezden dolayı) sistemik kortikosteroid, immünsüpresif ve antisitokin tedavileri kullanılabilir.

En önemli olan ise hastalığa neden olan ilacın hasta tarafından tekrar kullanılmaması için bilgi verilmesidir.<sup>43</sup>

## Kaynaklar

1. A Khaled, A Sellami, B Fazaa, M Kharfi, F Zeglaoui, MR Kamoun. Acquired erythroderma in adults: a clinical and prognostic study, *J Eur Acad Dermatol* 2010, 24, 781–788.
2. Benmously Mlika R, Mokni M, Zouari B et al. Erythroderma in adults: a report of 80 cases. *Int J Dermatol* 2005; 44: 731–735.
3. Sehgal VN, Srivastava G, Sardana K, MNAMS. Erythroderma/exfoliative dermatitis: a synopsis. *Int J Dermatol* 2004; 43: 39–47.
4. Botella-Estradas R, Sanmartin O, Oeiver V et al. Erythroderma – a clinical pathological study of 56 cases. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1503–1507.
5. Morar N, Dlova N, Gupta AK et al. Erythroderma: a comparison between HIV positive and negative patients. *Int J Dermatol* 1999; 38: 895–900.
6. El Euch D, Zeglaoui F, Benmously R et al. Erythroderma: a clinical study of 127 cases and review of the literature. *Exog Dermatol* 2003; 2: 234–239.
7. Sigurdsson V, Toonstra J, Hazemans-Boer M et al. Erythroderma – a clinical and follow-up study of 102 patients with special emphasis on survival. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 53–57.
8. Vascancelosc X, Damnigues PP, Aoki V et al. Erythroderma – analysis of 247 patients. *Rav Sande Public* 1995; 29: 177–182.
9. Nicolis GD, Helwig EB. Exfoliative dermatitis. A clinicopathologic study of 135 cases. *Arch Dermatol* 1973; 108: 788–797.
10. Akhyani M, Ghodsi ZS, Toosi S, Dabbaghian H. Erythroderma: A clinical study of 97 cases. *BMC Dermatol*. 2005; 9: 5.

10. Akhyani M, Ghodsi ZS, Toosi S, Dabbaghian H. Erythroderma: A clinical study of 97 cases. *BMC Dermatol* 2005; 9: 5.
11. Thestrup-Pedersen K, Halkier-Sørensen L, Sjøgaard H, Zachariae H. The red man syndrome. Exfoliative dermatitis of unknown etiology: A description and a follow up of 38 patients. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 1307–1312.
12. Zip C, Murray S, Walsh NMG. The specificity of histopathology in erythroderma. *J Cutan Pathol* 1993; 20: 393–398.
13. Chopra S, Levell NJ, Cowley G et al. Systemic corticosteroids in the phenytoin hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 1996; 134: 1109.
14. Nicolis GD, Helwig EB: Exfoliative dermatitis: A clinicopathologic study of 135 cases. *Arch Dermatol* 1973; 108: 788.
15. D'Incan M, Souteyrand P, Bignon YJ et al. Hydantoin-induced cutaneous pseudolymphoma with clinical, pathologic, and immunologic aspects of Sezary syndrome. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1371.
16. Kazunari Sugita, Kenji Kabashima, Motonobu Nakamura, Yoshiki Tokura. Drug-induced Pseudoerythroderma: Analysis of T-cell Populations and a Literature Review. *Acta Derm Venereol* 2009; 89: 618–622.
17. H.-Y. Huang, X.-Q. Luo, L.-S. Chan, Z.-H. Cao, X.-F. Sun and J.-H. Xu., Cutaneous adverse drug reactions in a hospital-based Chinese Population. *Clin Exp Dermatol* 2010; 36, 135–141.
18. Thomson M, Jones JB. Erythroderma. *Treatment of Skin Disease*'de. Ed. Lebwohl MG, Heymann WR, Jones JB, Coulson I. Elsevier Limited, 2010; 228-232.
19. Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology* 2005; 209: 123–129.
20. Naldi L, Conforti A, Venegoni M et al. Cutaneous reactions to drug: an analysis of spontaneous reports in four Italian regions. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 839–846.
21. Raksha MP, Marfatia YS. Clinical study of cutaneous drug eruptions in 200 patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74: 80.
22. Fiszenson-Albala F, Auzevie V, Mahe E et al. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1018–1022.
23. Sharma VK, Sethuraman G, Kumar B. Cutaneous adverse drug reactions: clinical pattern and causative agents: a 6 year series from Chandigarh, India. *J Postgrad Med* 2001; 47: 95–99.
24. Borch JE, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. Prevalence of acute cutaneous drug reactions in a University hospital. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 518–522.
25. Borch JE, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. Cutaneous adverse drug reactions seen at a University hospital Department of Dermatology. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 523–527.

26. Pudukadan D, Thappa DM. Adverse cutaneous drug reactions: clinical pattern and causative agents in a tertiary care centre in South India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2004; 70: 20–24.
27. Lim KS, Kwan P, Chong TT. Association of HLAB\* 1502 allele and carbamazepine-induced severe adverse cutaneous drug reaction among Asians, a review. *Neurology Asia* 2008; 13: 15–21.
28. Franciotta D, Kwan P, Perucca E. Genetic basis for idiosyncratic reactions to antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 144–149.
29. Lochareonkul C, Loplumlert J, Limotai C et al. Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with HLA B1502 allele in Thai population. *Epilepsia* 2008; 49: 2087–2091.
30. Chung WH, Hung SL, Chen YT. Human leukocyte antigens and drug hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 317–323.
31. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Eng J Med* 1994; 331: 1272-1285.
32. Brown R, Rother K, Artman H et al. Minocycline-induced drug hypersensitivity syndrome followed by multiple autoimmune sequelae. *Arch Dermatol* 2009; 145: 63-66.
33. Sekine N, Motokura T, Oki T et al. Rapid loss of insulin secretion in a patient with fulminant type 1 diabetes mellitus and carbamazepine hypersensitivity syndrome. *JAMA* 2001; 285: 1153-1154.
34. Lee HY, Tay LK, Thirumoorthy T, Pang SM. Singapore Cutaneous adverse drug reactions in hospitalised patients. *Med J* 2010; 51: 767.
35. Barbaud A, Goncalo M, Brunzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 321-328.
36. Bircher A. Approach to the patient with a drug hypersensitivity reaction – clinical perspective. *Drug hypersensitivity 'de*. Ed. Pichler WJ. Basel, Karger, 2007; 352-365.
37. Gruchalla RS, Pirmohamed M. Clinical practice. Antibiotic allergy. *N Eng J Med* 2006; 354: 601-609.
38. Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Techot P et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 1998; 139: 49-58.
39. Romano A, Di Fonso M, Papa G et al. Evaluation of adverse cutaneous reactions to aminopenicillins with emphasis on those manifested by maculopapular rashes. *Allergy* 1995; 50: 113-118.
40. Wolkenstein P, Chowsidow O, Flechet ML et al. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens- Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis.

Dermatitis 1996; 35: 234-236.

41. Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O. The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity. *Br J Dermatol* 2005; 152: 968-974.
42. Waton J, Trechot P, Loss-Ayav C, Schmutz JL, Barbaud A. Negative predictive value of drug skin tests in investigating cutaneous adverse reactions. *Br J Dermatol* 2009; 160: 786-794.
43. Revuz J, Valeyrie-Allanore L. Drug Reactions. *Dermatology'de*. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Toronto, Mosby Elsevier, 2008; 301-320.





## 35. HPV Aşıları

Server SERDAROĞLU

**G**enital bölgede görülen insan papilloma virüsü (HPV) cinsel yolla bulaşan hastalıklar içerisinde en sık görülen enfeksiyondur. HPV ile infekte insanların ancak %1'inde klinik lezyonlar görülür ve bulaşma genellikle klinik lezyonları olmayan insanlardan olur.<sup>1</sup>

HPV bulaşması neredeyse tamamen deri temasıyla olmaktadır. Cinsel ilişki kesin olarak gerekli değildir ve virüs ön sevişme sırasında da bulaşabilir. Bugüne dek HPV'nin cinsel olmayan yollardan bulaşabildiğine dair bilgi yoktur. HPV yalnızca epitel içerisinde barınabilen bir patojendir ve kültürü mümkün değildir. Temas sırasında epitelde meydana gelen mikroabrazyonlar veya yırtıklardan HPV bazal keratinositlere ulaşır ve latent fazda kalır. Bazal hücreler farklılaştıkça HPV genomu E1 ve E2 proteinleri aracılığıyla çoğalır. Ardından E6 ve E7 proteinleri eksprese edilir ve bunlar epitel hücrelerinin doğal farklılaşmasını geciktirirler. Ardından konak hücrenin DNA yapısı kullanılarak L1 ve L2 proteinleri sentezlenir ve viral yapılanma sağlanır. E6 ve E7'nin etkisinden dolayı infekte hücreler infekte olmayanlara göre daha fazla çoğalır ve displazi, siğil veya tümör oluşur. Bu olay sonucunda yeni virüs parçacıkları epitelden dökülürler. Dökülen her koilositte 50-100 viryon bulunmaktadır.<sup>1,2,3</sup>

İnfeksiyonların çoğu klinik semptomlara yol açmaz ve 6 aydan kısa sürede kendiliğinden iyileşmektedir, ancak onkojenik tipler ile oluşan enfeksiyonlar kadınlarda servikal kansere neden olabilir. Yüksek riskli HPV tipleriyle kalıcı enfeksiyon olması kanser gelişimi açısından en önemli risk faktörüdür. Onkojenik HPV tipleri ile oluşan servikal epitelyum enfeksiyonları, servikal karsinogenez için gerekli fakat yetersiz bir sebeptir. HPV 16 en kalıcı enfeksiyona yol açmaktadır. Kanserlerin %95'inden 8 tip sorumludur (HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, 25). HPV 16 ve 18 serviks kanseri olgularının %70'ine yol açmaktadır. 16 en onkojenik tiptir; 18 de ikinci sırada yer alır. Servikal kanser tüm dünyada kadınlarda kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık görülen nedenidir ve tüm servikal kanserlerin %99'dan fazlası HPV DNA içerir. HPV ve servikal kanser arasındaki iyi bilinen ilişki ve HPV enfeksiyonunun yüksek prevalansı, en yaygın görülen ve yüksek onkojenik riske sahip HPV tiplerine karşı profilaktik aşıların geliştirilmesine neden olmuştur.<sup>2,4,5</sup>

HPV aşuları major kapsid proteini olan L1'in ökaryotik hücreler tarafından ekspresyonu sonucu virus benzeri partikül, yani VLP'nin elde edilmesi ile geliştirilmiştir. VLP'ler baculovirusla infekte böcek hücreleri ya da maya hücreleri ile üretilmektedir. Morfolojik olarak doğal viryona benzerlik gösteren VLP, yüksek oranda immunojenik olup onkojen özelliği olan viral DNA'yı içermektedir, hücre yüzeyine yapışabilmektedir. Profilaktik aşular serviks sekresyonunda nötralizan antikor miktarını artırarak, virusun buradan içeri girmesini immunolojik olarak önlemektedirler. Günümüzde kullanılan 2 profilaktik HPV aşısı mevcuttur. Bunlar HPV tip 6, 11, 16, 18'e etkili kuadrivalan aşı Gardasil®, diğeri HPV tip 16 ve 18'e etkili bivalan aşı Cervarix®'tir.<sup>4,5,6</sup>

Kuadrivalan HPV aşısı ABD'de Haziran 2006'da lisans almıştır. Her iki aşı FDA ve Avrupa Birliği onayına sahiptir. Çeşitli Avrupa ülkeleri 11-12 yaşındaki kız çocuklarının rutin aşılmasına başlamıştır. Klinik çalışmalar kuadrivalan aşının yüksek immünojeniteye sahip olduğunu, güvenilir olduğunu ve iyi tolere edildiğini göstermiştir. Çeşitli faz III çalışmalarda aşılama sonrası en az 5 yıl etkinliğin sürdüğü görülmüştür. Aşının bu yaşta yapılmasının amacı cinsel hayatın başlangıcından önceki döneme denk getirmektir. Aşı intramüsküler olarak 0, 2 ve 6. aylarda yapılmaktadır. Aşı her tipe karşı korumadığı için aşılanan kişilerin rutin servikal sürüntü taramalarının devam etmesi önerilmektedir.

Aşılama sonrası yoğun bir immün yanıt gelişir ve serolojik olarak bu antikorlar ölçülebilir. 5 yıllık takip sonunda antikorların halen var olduğu gösterilmiştir. 10-15 yaş grubundakilerin antikor yanıtının daha büyük yaştakilere göre daha iyi olduğu gözlemlenmiştir. Aşının önemli bir özelliği de, içermediği diğer HPV tiplerine (ör: 31, 33, 45, 52, 58) karşı bir derece çapraz koruyuculuk sağlamasıdır. Kuadrivalan aşının yapılan çalışmalarda HPV enfeksiyonu ve HPV'ye bağlı prekanseröz lezyonların gelişimini önleme etkisinin %98-100 olduğu görülmüştür. Prekanseröz vulva ve vajina lezyonlarına etkisi de araştırılmış ve HPV 16/18'e bağlı vajinal ve vulvar yüksek dereceli intraepitelyal lezyonları önlemede %100 etkin bulunmuştur. Bivalan aşının etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalarda HPV 16/18'e bağlı yeni enfeksiyonları önlemede %92, persistan enfeksiyonları önlemede ise %100 etkin, CIN-2 lezyonlarını önlemede %90 etkili bulunmuştur. Ayrıca HPV 45 ve 31'e karşı da koruma sağladığı gösterilmiştir.<sup>4,7,8</sup>

Her iki aşı da iyi tolere edilebilir ve yan etki oranları plasebo ile benzerdir. En sık görülen yan etkiler injeksiyon yerinde ağrı, şişlik ve eritemdir. Sistemik yan etkiler ise baş ağrısı, halsizlik ve gastrointestinal semptomlar olabilmektedir. Aşıya bağlı ciddi istenmeyen olaylar bireylerin %0.1'inden azında görülür.

Aşı için en uygun uygulama yaşı birçok kadının ilk seksüel aktivite yaşında da önce olması gerektiği ve 9-15 yaş arası çocuk ve ergenler ve 16-26 yaş arası kadınlarda aşılamanın yapılması onaylanmıştır. Cinsel yaşam başlamadan önce aşı serisinin tamamlanmasına çalışılmalıdır. Ayrıca adolesanların antikor titrelerinin erişkinlerden daha yüksek olması bu dönemde yapılacak aşılamanın etkinliğini de arttıracaktır. Ayrıca aşı içerisinde yer alan suşlardan biri ile infekte olunması halinde diğer aşı suşları ile korunma sağlanacağından aşının yapılması önerilmektedir.<sup>1,4,7</sup>

Erkeklerde aşı uygulaması hala tartışılmaktadır. Erkeklerin immünizasyonu kadınların infekte olmasının ve geçişin engellenmesine yardım edebilir.

Mevcut HPV aşıları serviks kanserini önlemede çok etkili olmasına karşın tamamen eradikasyonu sağlayamazlar. Bu nedenle pap smear uygulaması ve kanser taraması düzenli olarak yapılmalıdır. Aşı yapıldığında da izleme devam edilmelidir. Aşılama; oluşmuş olan servikal sitolojik değişiklikler ve genital verrukalar için tedavi değildir. HPV aşıları pap smearın maliyetten dolayı uygulanmadığı ülkelerde aşı programının oturtulması ile servikal ve diğer anogenital kanserlerden olan mortaliteyi azaltmakta çok büyük bir adım olabilir.<sup>4,5,6,8</sup>

## Kaynaklar

1. Serdaroglu S, Tuzün Y. Cinsel ilişki ile bulaşan hastalıklar. Dermatoloji'de. Ed. Tuzün Y, Güner MA, Serdaroglu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 459-553.
2. Serdaroglu S, Kutlubay Z. Anogenital HPV infeksiyonları. Dermatolojide Tedavi'de. Ed. Tuzün Y, Serdaoğlu S, Erdem C, Özpoyraz M, Önder M, Öztürkcan S. 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 82-91.
3. Natunen K, Lehtinen J, Namujju P, Sellors J, Lehtinen M. Aspects of Prophylactic Vaccination against Cervical Cancer and Other Human Papillomavirus-Related Cancers in Developing Countries. Infect Dis Obstet Gynecol 2011; 2011: 675858.

4. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M ve ark. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 1693-1702.
5. Lu B, Kumar A, Castellsaque X, Giuliano AR. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2011; 11-13.
6. Dede M. Profilaktik HPV aşları: güncel yaklaşımlar. *Gülhane Tıp Dergisi*, 2010; 52: 148-156.
7. Castellsague X, Munoz N, Pitisuttithum P ve ark. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer* 2011; 105: 28-37.
8. Olsson SE, Kjaer SK, Sigurdsson K ve ark. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Hum Vaccin* 2011; 5: 696-704.

## 36.

# Herpes Simpleks Virüs İnfeksiyonlarında Tedavi ve Güvenli Baskılama Tedavisi

Özer ARICAN, Erol UZUNALI

**H**erpes virüs infeksiyonları, dünyada en sık rastlanan infeksiyonlardan biridir. Herpes simpleks virüsler (HSV), HSV-1 ve HSV-2 olmak üzere iki ayrı çift sarmal DNA virüs infeksiyonudur. HSV'ler mukokütanöz olarak primer ve rekürren infeksiyonlar oluştururlar. Deride eritemli zeminde grupe veziküllere yol açarlar. Herpes virüs grubu infeksiyonlarının bir özelliği olarak klinik iyileşmeden sonra virüsün eliminasyonu mümkün olmaz, virüs varlığını latent olarak devam ettirir. Özellikle immünsüpresyon gibi belli koşullar altında, virüs tekrar aktive olarak rekürren infeksiyonu başlatır. HSV-1 sıklıkla orofasyal, HSV-2 ise perigenital lezyonlara yol açar. Bilinen tek konağı da insandır.<sup>1-3</sup>

İnfeksiyon sıklıkla asemptomatik veya subklinik seyreder. Hastalığın sıklığını belirlemek için serolojik testler kullanılır.<sup>4</sup> Gelişmiş ülkelerde HSV-1 yaklaşık %80 oral, %20 genital lezyonlar oluşturur. Genç yetişkinlerde artan orogenital bulaşım nedeniyle bu oranlar %30-40'a yükselebilmektedir. Benzer şekilde HSV-2; yaklaşık %80 genital, %20 oral lezyonlar oluşturur. HSV-1 ile primer infeksiyon çoğunlukla çocukluk çağında oluşur. Çocukların %30-60'ı virüs ile karşılaşmıştır. Artan yaşla birlikte seropozitiflik de artış gösterir.<sup>5,6</sup> Ülkemizde yapılan bir çalışmada, HSV-1 seroprevalansı %85.3, HSV-2 seroprevalansı da %4.8 olarak saptanmıştır.<sup>7</sup> Gelişmiş ülkelerde HSV-2 seroprevalansı yaklaşık %20 civarındadır.<sup>5</sup> HSV-2 infeksiyon oranı, cinsel aktivite ile korelasyon gösterir. Cinsel aktivite öncesinde, HSV-2 antikorları nadir olarak saptanır. Toplumumuzda saptanan düşük HSV-2 seroprevalans oranlarından farklı olarak ülkemizde fuhuş sektöründeki kadınlarda %60 gibi yüksek oranlar saptanmıştır.<sup>7</sup>

HSV-1 infeksiyonları damlacık veya direkt temas ile bulaşırken HSV-2 infeksiyonları ise genital temas ile yayılır. Mukoza veya bütünlüğü bozulmuş deriden giren HSV'nin epidermis hücrelerine girmesi ile replikasyon ve sonuçta infeksiyon başlar. İnkübasyon zamanı 2-7 gün arasında değişir. Herpes virüsler sitolitik infeksiyonlara sebep olurlar.

Epidermotropik ve nörotropik olan HSV'ler retrograd olarak dorsal kök gangliyonlarına ilerleyerek orada latent infeksiyonu oluştururlar. Virüsü reaktivite eden ateş, güneş ışığı, travma ve stres gibi faktörler ile latent dönemde inaktif olan viral genom etkinleşerek viral gen ekspresyonu, replikasyon ve HSV salınımı gerçekleşir. Primer infeksiyonlar birçok olguda asemptomatik olmak üzere genellikle hafiftir. Özellikle bağışıklığı baskılanmış olgularda çok sayıda organ sistemlerini içeren ciddi infeksiyonlar gelişebilir. Rekürren infeksiyonlar gelişmiş olan hücresel ve humoral immünite nedeniyle daha hafif seyirli olma eğilimindedir.<sup>4,8</sup>

Yaş, immünite, infeksiyon yeri gibi özelliklere bağlı olarak Herpes simpleks virüsler, gingivostomatit, keratokonjunktivit, ensefalit, genital hastalık, yenidoğan infeksiyonları, herpetik dolama ve egzema herpetikum gibi çeşitli klinik durumlara neden olurlar. Bazen de özellikle oral bölgeye yerleşen hastalıkta nüksü takiben 5-14 gün sonra eritema multiforme gelişebilmektedir.<sup>8</sup>

Primer herpetik gingivostomatitte hastalar genellikle 1-5 yaş arasındaki çocuklardır. İnkübasyon süresinin sonunda çocukta ateş, kırgınlık ve ağızda ağrı olur. Genellikle ilk karşılaşılan belirti çocuğun yemeği reddetmesidir. Herpetiform olarak adlandırılan grupe veziküller görülür, ancak bunlar hızla patlayarak erozyon haline gelir. Ağızın arka kısmı daha az tutulma eğilimindedir. Salya artmıştır ve tipik olarak ağızda kötü bir koku vardır. Bölgesel lenfadenopatiye hemen hemen her zaman rastlanır. Bu tablo çoğu kez 1-2 hafta içinde bir sorun gelişmeksizin iyileşir. Ancak nadiren meningoensefalit oluşabileceği unutulmamalıdır. Özellikle kanser için kemoterapi gören çocuklarda immün sistemin baskılanması sonucu oldukça ağır seyreden primer herpetik gingivostomatit görülebilir. Ayırıcı tanıda angüler keilit, kandidiyazis, impetigo, aftöz stomatit, viral enanemler ve Stevens-Johnson sendromu da akla gelmelidir.<sup>9,10</sup>

Herpes simpleks virüs, diğer deri bölgelerine de inoküle olabilir. HSV, özellikle diş hekimlerinde, ağız ile uğraşan tıp dallarındaki hekimlerde, hasta bebekleri besleme girişiminde bulunan annelerde veya sağlık personelinde tınak çevresine inoküle olarak herpetik dolamaya neden olabilir. Sıkı vücut teması bulunan spor dallarında görülen herpes gladyatorum, orolabial herpesi olan bir kişiden herhangi bir vücut alanına HSV inokülasyonu nedeniyle ortaya çıkar.<sup>11</sup>

Primer genital herpesin kliniği, rekürren herpes genitalise oranla daha ağır

seyreder. Genital herpes genellikle cinsel aktivite sırasında deriden deriye temas ile yayılır. Kondom kullanımının bulaşma riskini azalttığı bildirilmektedir. Başlangıçta bir veya daha fazla küçük eritemli papüller ile başlar ve daha sonra hızla veziküller ortaya çıkar. Ortalama 3-5 gün sonra veziküller açılarak ağrılı ve krutlu ülserler gelişir. Ülserler erkeklerde en sık glans, prepisyum ve penis shaftında yerleşir. Kadınlarda vulvaya ek olarak vajina ve serviks de tutulabilir. Kadınlarda ilk genital herpes atağı sıklıkla daha yoğun inflamasyona yol açar. Ayrıca kadınların genital bölgelerinde daha geniş deri ve mukozal alan bulunması nedeniyle semptomlar daha yoğundur. HSV-2 infeksiyonunda asemptomatikten yaygın genital ülserlere kadar geniş bir klinik spektrum gözlenir. Primer HSV-2 infeksiyonları sıklıkla asemptomatik olmakla birlikte, HSV-1 infeksiyonları daha semptomatiktir. HSV-2 oluşan infeksiyonlarda HSV-1'e göre nüks etme oranı daha yüksektir. Küçük çocuklarda kendisi ya da bakıcısından herpetik dolama veya gingivostomatitten otoinokülasyon ile, cinsel olmayan yakın temas veya cinsel istismar ile genital HSV infeksiyonu bulaşabilir.

Gebelik sırasında genital herpesin en ciddi komplikasyonu, primer neonatal herpes infeksiyonu gelişmesidir. Neonatal herpes infeksiyonu olgularının %85'i doğumda, %5 in-utero olurken %10-15 oranında herpetik dolama gibi aktif infeksiyonun bulaşmasından dolayı oluşur. In-utero infeksiyonlar fetal anomaliler ile sonuçlanabilir. Aktif genital herpes simpleksi bulunan veya gebelik sırasında pozitif kültür saptanan kadınlarda sezaryen önerilebilir. Ancak maalesef, neonatal primer herpes simpleks infeksiyonunun geliştiği bebeklerin çoğunun annesi o sırada asemptomatiktir, fakat virüs saçmaktadır.

Rekürren mukokütanöz herpes çoğu kez dudakları etkiler. Bazen sert damak, dil ve oral mukoza da etkilenebilir. Çoğunlukla yanma ve batma gibi prodromal semptomlar lezyonların ortaya çıkışından önce görülür. Grupe veziküller açılıp kurutlanarak, 7-14 gün içinde kaybolur.

Rekürren herpes genitaliste, HSV-2 ile infekte hastaların hemen hemen tümünde nüksler oldukça sık gelişir. HSV-2 infeksiyonu genital bölgede HSV-1'den altı kat daha fazla görülmektedir. Yanma, kaşıntı gibi prodromal semptomlar sonrası lezyonlar ortaya çıkar ve bir atak yaklaşık bir hafta kadar sürer. Lezyonların genellikle aynı anatomik bölgede tekrarlama eğilimi vardır. Ayırıcı tanıda fiks ilaç erüpsiyonu, uyuz, Behçet hastalığı, şankr, şankroid ve lenfgranuloma venerum gibi hastalıklar düşünülmalıdır.



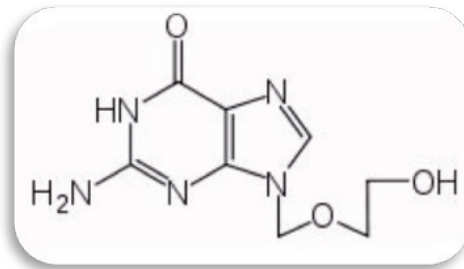
Herpes simpleks virtüs infeksiyonlarının tanısında altın standart virtüs kültürüdür, ancak bu yöntem çoğu zaman ulaşılabilir değildir. Tzanck testi kolaylıkla uygulanabilen ve hızlı bir testtir. Multinükleer dev hücrelerin görülmesi tanıda yardımcıdır, ancak spesifik bir test değildir. Ayrıca, HSV antijeninin direkt immünfloresan, ELISA, immünperoksidaz gibi immünolojik yöntemler ile saptanması hızlı tanı sağlar. Tanıda yine ulaşılabilirliği düşük olan bir tanı metodu elektron mikroskopisidir. Fakat, bu metod ile HSV diğer herpes virtüslerden ayırt edilemez. Primer infeksiyonlar serokonversiyon ile tanıya yardımcı iken, sekonder infeksiyonlar antikor titresinde sadece hafif artışlara sebep olduğundan yararlı değildir. HSV, ayrıca polimeraz zincir reaksiyonu ile tespit edilebilir. Özellikle bu test, herpes ensefaliti ve aseptik menenjitte oldukça faydalıdır. Epidermal nekroz, multinükleer dev hücreler ve infekte hücrelerin çelik grisi rengindeki sitoplazması tipik histopatolojik değişikliklerdir.

Hafif herpes simpleks infeksiyonları tedavi gerektirmez, şiddetli primer infeksiyon veya rekürren hastalıkta antiviral tedavi verilmelidir. Günümüzde herpes infeksiyonlarında düşük toksisiteye ve spesifik antiviral etkiye sahip ve güvenli antiviral tedaviler bulunmaktadır. Bunların arasında en önemlileri asiklovir, valasiklovir ve famsiklovirdir. Asiklovire göre diğer ikisinin biyoyararlanımı daha iyi olmakla beraber her üç ajan da benzer antiviral aktiviteye sahiptir.

Antiviral tedavide en sık kullanılan ilaç olan asiklovir, bir sentetik purin nükleozid analogudur (Şekil 1). Asiklovir önce viral timidin kinaz aracılığı ile asiklovir monofosfata dönüştürülür, daha sonra hücrel enzimler olan guanilat kinaz ve guanozin difosfat kinaz ile difosfat ve trifosfat formlarına dönüştürülür. Oluşan asiklovir trifosfat, HSV DNA polimerazın selektif inhibitörüdür (Selüler DNA polimeraza oranla 100 kat fazla afinitesi vardır). Asiklovir trifosfat, viral DNA'ya katılır ve zincir sonlanmasına yol açar. Etki mekanizmasından tahmin edilebileceği gibi, asiklovir aktif replikasyon sırasında etki eder. Asiklovir tedavisi primer infeksiyonunun latent hale geçmesini ve nükslerin sıklığını etkilemez. Asiklovir, tüm herpes ailesine karşı etkilidir (En çok HSV-1 ve 2'ye, en az da Sitomegalovirüs ve Epstein-Barr virtüse karşı etkilidir). Asiklovir ile tedavi genellikle beş gün uygulanır, hastanın yanıtına ve immün durumuna göre uzatılabilir. HSV ensefalitinde en azından on günlük tedavi gereklidir. Asiklovir ile çok sayıda veya uzun süreli tedavi alan bazı olgularda direnç rapor edilmiştir. Bilinen direnç

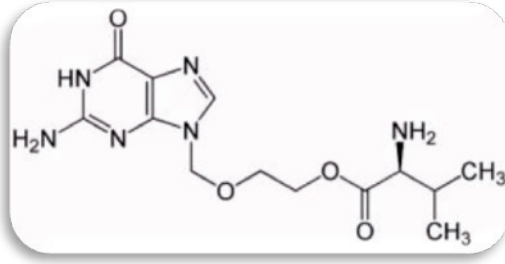
mekanizmaları viral timidin kinaz eksikliği, viral timidin kinaz ve/veya DNA polimeraz mutasyonlarıdır. Oral asiklovirin düşük (%15-30) biyoyararlanımı vardır. Bu yüzden yüksek konsantrasyonlar gerektiğinde intravenöz uygulama yapılmalıdır. Oral alındığında, zirve plazma konsantrasyonuna 1-2 saat içinde ulaşır. Asiklovir yüksek dağılım oranına sahiptir, plazmada sadece %30'u proteine bağlıdır. Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık üç saattir. Renal yoldan, glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyon ile atılır. Renal yetmezlikte, tedavi sırasında yeterli hidrasyon sağlanmalı ve yetmezliğin derecesine göre doz azaltılmalı ve yavaş infüzyon uygulanmalıdır. Asiklovirin en sık bilinen yan etkileri bulantı, kusma, diyare ve baş ağrısıdır. Yüksek dozlarda halüsinasyon rapor edilmiştir. Daha az görülen yan etkileri ajitasyon, vertigo, konfüzyon, ödem, artralji, boğaz ağrısı, konstipasyon, karın ağrısı, halsizlik, saç dökülmesi ve döküntüdür. Nadir görülen yan etkiler koma, nöbetler, nötropeni, lökopeni, kristalüri, anoreksi, hepatit, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz ve anafilaksidir. Ayrıca, intravenöz uygulamada %1 ensefalopati ve injeksiyon yeri reaksiyonu rapor edilmiştir. Yüksek dozda, hızlı verilen asiklovir böbreklerde asiklovirin kristalleşmesine bağlı olarak renal yetmezliğe sebep olabilir.

Antiviral ilaçların hiçbiri gebelikte kullanım için onaylanmamıştır. Gebelik kategorisi C olan asiklovirin gebelikteki güvenilirliği ile ilgili bilgiler, gebelik sırasında istemeyerek veya bilerek asiklovir kullanan kadınların gebelikleri ile ilgili sonuçlara dayanmaktadır. Bu şekilde yapılan çalışmalarda; gebelik sırasında asiklovire maruz kalan kadınların doğurduğu çocuklarda doğumsal kusur riskinin artmamış olduğu görülmektedir.



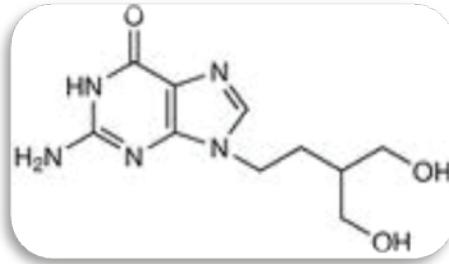
**Şekil 1.**  
Asiklovir

Valasiklovir, asiklovirden daha iyi biyoyararlanımı (%55) olan, hepatic ilk geçişinde esterazlar ile asiklovire dönüşen bir ön ilaçtır (Şekil 2).



Şekil 2.  
Valasiklovir

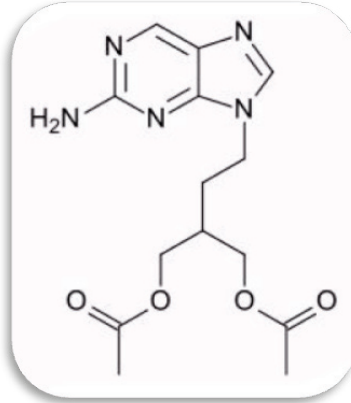
Pensiklovir, HSV ile infekte hücrelerde viral timidin kinaz ile aktive edilerek pensiklovir trifosfata dönüşen asiklik nükleoziddir (Şekil 3). Asiklovire benzer antiviral spektruma sahip olan pensiklovirin antiviral etkisi uzun sürede sonlanır. Sadece yerel formu olan bu ilaç, diğer yerel ilaçlardan daha etkilidir.



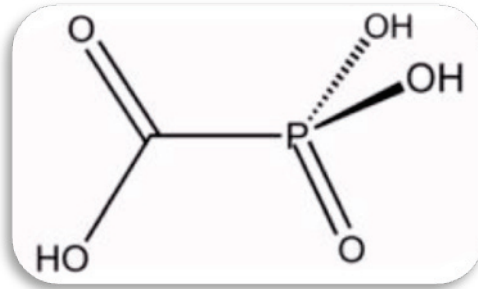
Şekil 3.  
Pensiklovir

Famsiklovir, büyük çoğunlukla herpes zoster tedavisinde kullanılan bir guanin analogudur ve pensiklovirin oral biyoyararlanımı olan bir ön ilaçtır (Şekil 4). Gastrointestinal sistemde ve karaciğerde pensiklovire dönüşür ve infekte hücrelerde asiklovirden 100 kat daha yüksek konsantrasyonlara ulaşır.

Foskarnet, asiklovire dirençli HSV infeksiyonu olan immün yetmezlikli hastalarda ve yeni doğanlarda kullanılan bir ilaçtır. Yapısal olarak pirofosfatı taklit eden foskarnet direkt viral DNA polimeraz inhibitörüdür (Şekil 5). Viral kinazlar tarafından aktiveştirilmediğinden, mutant timidin kinazı olan olgularda kullanılabilir. Sadece intravenöz yolla uygulanan ilacın toksisitesi yüksektir. Renal yetmezliğe yol açabilir. Foskarnet, hastalarda ortalama %45 oranında kreatin artışına neden olur. Elektrolit bozuklukları gözlenebilir. Özellikle erkek hastalarda genital ülsera sebep olabilir. Ülserasyonun idrardaki foskarnet nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir.



Şekil 4.  
Famsiklovir



Şekil 5.  
Foskarnet

Herpes simpleks virüs infeksiyonları için tavsiye edilen antiviral ilaç dozları Tablo 1'de gösterilmektedir.

**Tablo 1.**

Herpes simpleks virüs infeksiyonları için tavsiye edilen antiviral ilaç dozları

Hastalık formu	İlaç	Doz (Süre immün duruma göre belirlenir)
Primer Herpes Simpleks	Asiklovir	400 mg PO, günde 3 kez, 7-10 gün 200 mg PO günde 5 kez, 5-10 gün
	Valasiklovir	1000 mg PO, günde 2 kez, 7-10 gün
	Famsiklovir	250 mg PO, günde 3 kez 7-10 gün
Rekürren Herpes Simpleks	Asiklovir	400 mg PO, günde 3 kez, 5-14 gün
	Valasiklovir	500 mg PO, günde 2 kez, 5-10 gün
	Famsiklovir	125 mg PO, günde 2 kez, 5-7 gün
Baskılama	Asiklovir	400 mg PO, günde 2-3 kez
	Valasiklovir	500 mg PO, günde 1-2 kez
	Famsiklovir	250 mg PO, günde 2 kez
İmmün Yetmezlikli Hasta	Asiklovir	5 mg/kg IV, günde 3 kez, 1-2 hafta (400 mg PO, günde 5 kez şeklinde değiştirilebilir)
Neonatal İnfeksiyon	Asiklovir	10 mg/kg IV, günde 3 kez, 2-3 hafta

### Baskılama Tedavisi

Rekürren infeksiyonları azaltmak için veya genital herpesli olgularda cinsel yolla bulaşımı azaltmak için baskılayıcı tedavi önerilmektedir. Ayrıca nöksler konusunda veya cinsel buluşma konusunda endişeli hastalarda baskılayıcı tedavi kullanılabilir. Bu durumda, antiviral ilacın günlük alımı ile virüsün reaktivasyonu engellenir. Baskılayıcı tedavi yılda altıdan fazla atak geçiren olgularda kullanılır ve bu hastalardaki atakları %70-80 oranında azaltır. Fiziksel ya da psikolojik olarak çok etkilenenlerde, nöks sonrası ciddi sistemik komplikasyon (eritema multiforme, egzema herpetikum, ensefalit gibi) yaşayanlarda, transplantasyon sonrası dahil immünsüpresif tedavi görenlerde ve seronegatif partnerleri korumak amacıyla da önerilebilir. Ayrıca, baskılayıcı tedavi hastanın yaşamındaki örneğin doğum yapma gibi belli bir zamanda oluşması muhtemel atakların sıklığını azaltmak için aralıklı olarak kullanılabilir. Viral replikasyonun, infeksiyonun ilk yirmi dört saatinde maksimum düzeyde olduğundan aralıklı tedavi kullanacak olgular, prodromal semptomları fark eder etmez tedaviye başlamaları konusunda eğitilmelidir.<sup>12</sup>

Epizodik terapi seçeneklerinde kullanılan asiklovir tedavi seçeneklerinde beş gün kullanım önerilirken, sadece iki günlük tedavinin de etkili olduğu

bulunmuştur.<sup>13</sup> Bilindiği üzere asiklovir etkili olmasına rağmen düşük biyoyararlanımı nedeniyle sık uygulama gerektirir; valasiklovir asiklovire göre daha iyi biyoyararlanıma sahiptir ve epizodik tedavi için üç günlük tedavi rejimi onaylanmıştır.<sup>13,14</sup> Famsiklovir ile yapılan bazı çalışmalarda genital herpesin epizodik salgınlarında (1 gr - günde iki kez) ve herpes labialiste (1.5 gr - günde bir kez) etkili olduğu bulunmuştur. Diğer antiviral tedaviler ile famsiklovirin karşılaştırıldığı çalışmalar olmamasına rağmen, famsiklovirin günde bir kez kullanımının semptomları benzer şekilde azalttığı görülmüştür.<sup>15-18</sup> Valasiklovir tedavisi ile epizodik valasiklovir tedavisi karşılaştırıldığında, her iki tedavinin de etkili olduğu görülmüştür. Ayrıca, valasiklovirin viral saçılımı azaltmak konusunda biraz daha iyi olduğu gösterilmiştir.<sup>19,20</sup>

## Kaynaklar

1. Fatahazadeh M, Schwartz RA. Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 737–763.
2. Corey L, Spear PG. Infections with herpes simplex viruses (1). *N Engl J Med* 1986; 314: 686–691.
3. Corey L, Spear PG. Infections with herpes simplex viruses (2). *N Engl J Med* 1986; 314: 749–757.
4. Dolar N, Serdaroğlu S. Herpes virüs ve deri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2: 8-15.
5. Malkin JE. Epidemiology of genital herpes simplex virus infection in developed countries. *Herpes* 2004; 1: 2-23.
6. Smith JS, Robinson NJ. Age-specific prevalence of infection with herpes simplex virus types 2 and 1: a global review. *J Infect Dis* 2002; 186: S3–28.
7. Dolar N, Serdaroğlu S, Ergin S, Yılmaz G, Turkoğlu S. Seroprevalance of HSV-2 infection in Turkey. Conference on Sexually Transmitted Infections. 7-9 Ekim, Greece: Island of Myconos; 2004.
8. Tabak F. Herpes virüs infeksiyonlarında etyoloji ve patogenezi. Herpes simpleks/zoster'de. Ed. Tüzün Y, Kotoğyan A. İstanbul, Arset Matbaası, 2002; 9-20.
9. Tüzün Y, Uysal S. Herpes simpleksin dermatolojik belirtileri ve ayırıcı tanısı. Herpes simpleks/zoster'de. Ed. Tüzün Y, Kotoğyan A. İstanbul, Arset Matbaası, 2002; 27-40.
10. Faden H. Management of primary herpetic gingivostomatitis in young children. *Pediatr Emerg Care* 2006; 22: 268-269.

11. Habif TP. Clinical dermatology. 5. Baskı. New York: Mosby Elsevier, 2010, 181-216.
12. Martin JM, Villalon G, Jorda E. Update on the treatment of genital herpes. *Actas Dermosifiliogr* 2009; 100: 22-32.
13. Wald A, Selke S, Warren T ve ark. Comparative efficacy of famciclovir and valacyclovir for suppression of recurrent genital herpes and virüs shedding. *Sex Transm Dis* 2006; 33: 529-533.
14. Whitley RJ. New approaches to the therapy of HVS infections. *Herpes* 2006; 13: 2.
15. Tyring S, Richwald G, Hamed K. Single-day therapy: an expert opinion on a recent development for the episodic treatment of recurrent genital herpes. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 275: 1-3.
16. Spruance SI, Bodsworth N, Resnick H ve ark. Single-dose, patient-initiated famciclovir: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial for episodic treatment of herpes labialis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 47-53.
17. Whitley R, Diaz-Mitoma F, Hamed K. Single-day famciclovir therapy for recurrent genital herpes. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1307-1310.
18. Aoki FY, Tyring S, Díaz-Mitoma F, Gross G, Gao J, Hamed K. Single-day, patient-initiated famciclovir therapy for recurrent genital herpes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 8-13.
19. Fife KH, Almekinder J, Ofner S. A comparison of one year of episodic or suppressive treatment of recurrent genital herpes with valacyclovir. *Sex Trasm Dis* 2007; 34: 297-301.
20. Fife KH, Warren TJ, Ferrera RD ve ark. Effect of valacyclovir on viral shedding in immunocompetent patients with recurrent herpes simplex virus 2 genital herpes: a US-based randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1321-1327.

## 36. HIV/AIDS Epidemiyolojisi

Rıdvan KARA ALİ, Burhan ENGİN, Fehmi TABAK

**İ**lk defa 1981 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde eşcinsel erkeklerde tanımlanan Edinsel İmmun Yetmezlik Sendromu (Acquired Immunodeficiency Syndrome-AIDS) son otuz yılda tam anlamıyla yirminci yüzyılın en ciddi salgınını gerçekleştirmiştir. HIV enfeksiyonu bugüne kadar 35 milyondan fazla kişinin kaybına neden olmuştur. Dünya genelinde hemen hemen her toplumda kültürel, ekonomik ve siyasi etkisini gösterir hale gelmiştir.

Ne yazık ki salgın yeni alanları da içine alacak şekilde amansızca yayılmaya devam etmektedir. AIDS salgınının, Sahra altı Afrika'da bazı ülkelerde, nüfusun ve doğurganlığın azalması bakımından dramatik etkisinin olduğu bilinmektedir.<sup>1</sup> HIV enfeksiyonu sadece erişkinleri değil, bebek, çocuk, genç, yaşlı demeden herkesi etkileyebilen, henüz virüsün vücuttan atılmasını sağlayabilecek tedavisinin ve aşısının bulunamadığı bir hastalıktır. Yan etkileri fazla ve ekonomik olarak büyük yük getiren (aylık 1500-2000 TL) tedavisine rağmen, hastalıktan ölüm hemen hemen tamamen ortadan kalkmış, HIV enfeksiyonu ölümcül hastalık olmaktan çıkıp, yaşam boyu ilaç kullanımını gerektiren bir tür kronik hastalığa dönüşmüştür.<sup>2</sup> Kısaca HIV enfeksiyonu bugün için baskılanabilir bir hastalık konumuna gelmiştir.

### Dünyada HIV/AIDS

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve HIV/AIDS konusunda ortak birleşmiş milletler programı (UNAIDS) Aralık 2010 verilerine göre dünyada 33 milyondan fazla HIV enfekte kişi yaşamakta olduğu, hastalığın tanımlandığı günden beri 35 milyondan fazla kişinin bu hastalık nedeni ile hayatını kaybettiği bildirilmiştir (Resim 1, Tablo 1).<sup>3</sup> Tüm HIV enfekte olguların yaklaşık 22.5 milyonunun sahra altı Afrika'da olduğu, yarısından fazlasının kadın, 2.5 milyon çocuk hasta olduğu ve yaklaşık 25 milyon çocuğun ebeveynlerinin bu hastalığa bağlı ölümünden dolayı yetim kaldığı bildirilmektedir.

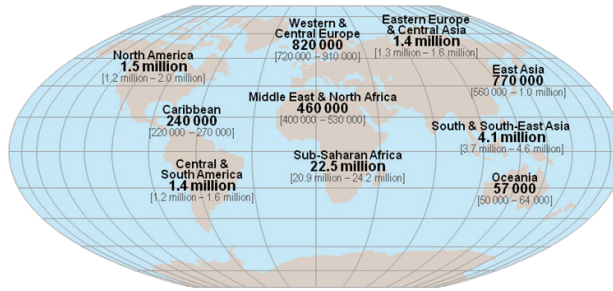
Salgın hakkında son verilere bakılacak olursa, 2009 yılında yaklaşık 2.6 milyon yeni olgu tanımlandığı ve bu olguların çoğu perinatal kaynaklı bulaş olduğu düşünülen 370.000 bin çocuk hasta olduğu bildirilmiştir. HIV enfekte çocukların %70'i sahra-altı Afrika, %25'i Güneydoğu Asya ve geri



kalanların Latin Amerika ve Karayipler’de olduğu bildirilmiştir.

2009 yılında bu hastalık nedeni ile yaklaşık 1.8 milyon kişinin öldüğü, ölenlerin 260.000’inin çocuk olduğu bildirilmiştir. Her gün 7.000’den fazla yeni olgu tanımlandığı, yeni olguların %97’sinin gelişmekte olan ülkelerde olduğu, 1000’den fazla yeni olgunun 15 yaşın altında olduğu, % 51’i kadın ve % 41’inin 15-24 yaş arası olduğu bildirilmiştir (Resim 2, Tablo 1, 2).<sup>3,4</sup>

#### 2009 küresel HIV ve AIDS tahminleri - 2009



Total: 33.3 million [31.4 million – 35.3 million]



Tablo 1.

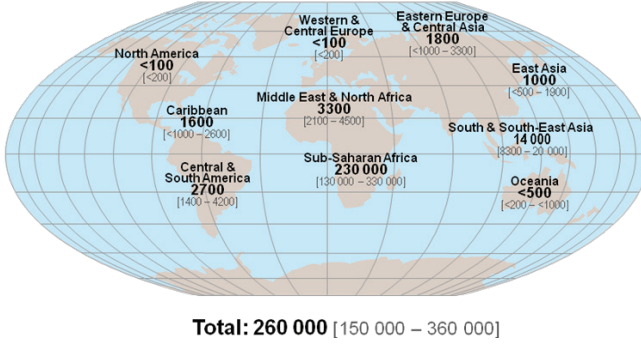
#### AIDS salgınının küresel özeti - 2009

Global summary of the AIDS epidemic | 2009

Number of people living with HIV	Total	33.3 million [31.4 million–35.3 million]
	Adults	30.8 million [29.2 million–32.6 million]
	Women	15.9 million [14.8 million–17.2 million]
	Children (<15 years)	2.5 million [1.6 million–3.4 million]
People newly infected with HIV in 2009	Total	2.6 million [2.3 million–2.8 million]
	Adults	2.2 million [2.0 million–2.4 million]
	Children (<15 years)	370 000 [230 000–510 000]
AIDS deaths in 2009	Total	1.8 million [1.6 million–2.1 million]
	Adults	1.6 million [1.4 million–1.8 million]
	Children (<15 years)	260 000 [150 000–360 000]



## 2009 küresel HIV ve AIDS tahminleri Çocuklar (15 yaş)



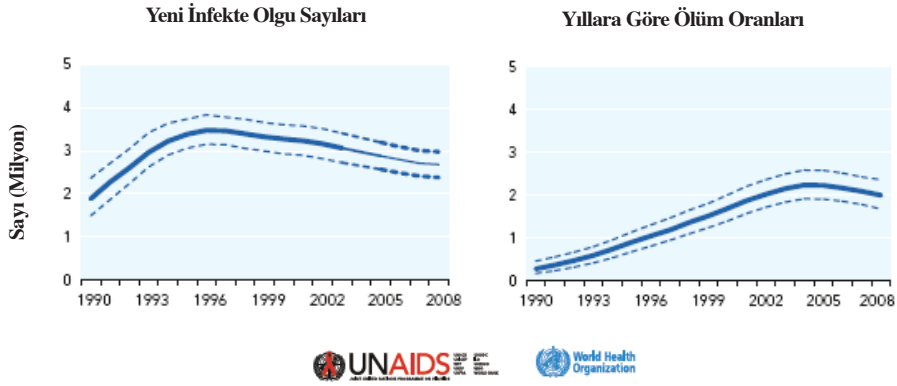
Tablo 2.

## 2009 küresel HIV ve AIDS tahminleri Çocuklar (15 yaş)

Children living with HIV	2.5 million [1.6 million – 3.4 million]
New HIV infections in 2009	370 000 [230 000 – 510 000]
Deaths due to AIDS in 2009	260 000 [150 000 – 360 000]



İlk olguların görüldüğü Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde 1994 yılından beri her yıl tanı konan yeni olgu sayıları bir önceki yıldan fazla değilken, Hindistan, Afrika gibi ekonomik seviyeleri düşük ülkelerde olgu sayıları katlanarak artmaktadır. Bu farklılığın esas nedeninin eğitimden kaynaklandığı düşünülmektedir, çünkü gelişmiş ülkeler etkin eğitim programları ile hastalığı ve korunma yollarını halkına öğretebilmeyi başarmış gözükmektedir. Eğitimde bir diğer önemli faktör de ekonomik güçtür. Gelişmekte olan ülkeler kısıtlı bütçeleri ile giderek artan sayıdaki hastalarını tedavi için gerekli masrafı yapmakta zorlanırken, beraberinde eğitim programlarını yürütememektedirler (Resim 3).<sup>2,5</sup>



Resim 3.

### Türkiye’de HIV/AIDS

Tüm dünyada HIV/AIDS olgularının hızla arttığı gözlenirken Türkiye’ nin bu salgının dışında kalması beklenmemektedir. Ülkemizde ilk defa 1985 yılında bir HIV pozitif hasta ve bir AIDS basamağında hasta bildirilmiş, daha sonra her yıl HIV/AIDS olgularında giderek artma gözlenmiştir.

Ülkemizde Aralık 2010 T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 4525 HIV/AIDS olgusu vardır. Bunların 841’i AIDS basamağına ulaşmış, 3684 kişi ise HIV infektidir. Ancak özellikle cinsel yolla bulaşan infeksiyonlar konusunda kişilerin sağlık kurumlarına yeterli başvurularının olmamaları, kayıt sistemlerinin yeterli çalışmaması gibi nedenler ile bu sayının gerçekleri yansıtmadığını düşündürmektedir.

Türkiye’de en sık 20-49 yaş arası HIV/AIDS olgularına rastlanmaktadır ve cinsiyete göre dağılımına bakıldığında %70.6 erkek, %29.3 kadın olduğu gözlenmektedir. Türkiye’deki bulaşma yollarına göre HIV/AIDS olguları incelendiğinde; %55 heteroseksüel cinsel temas, %8.4 homoseksüel cinsel temas, %3.2 damar içi madde bağımlıları, %1.2 kan nakli yapılanlar, %1.4 anneden bebeğe geçiş, % 0.24 hemofili hastaları ve %29.6 ise bilinmeyenlerden oluştuğu görülmektedir. %29.6 gibi büyük bir oran eksik bildirimini göstermektedir ki bu da salgının boyutunu öğrenmedeki güçlüğü gözler önüne sermektedir (Tablo 3-5).<sup>2,6</sup>

**Tablo 5.**  
Olası Bulaşma Yoluna Göre Aids Olgu ve Taşıyıcılarının Dağılımı

<b>OLASI BULAŞMA YOLU</b>	
Romo/biseksüel cinsel ilişki	382
Damar içi madde bağımlılığı	147
Romseksüel/biseksüel cinsel ilişki + damar içi madde bağımlılığı	7
Hemofili hastalığı	11
Transfüzyon	55
Heteroseksüel cinsel ilişki	2493
Anneden bebeğe geçiş	65
Nozokomiyal bulaşma	23
Bilinmeyen	1342
<b>TOPLAM</b>	<b>4525</b>

## HIV İnfeksiyonunun Bulaşma Yolları

### Cinsel yolla bulaşma

HIV'in en önemli bulaşma yolu korunmasız yapılan cinsel temastır. Korunmasız yapılan her türlü cinsel temasta (vajinal, oral, anal) HIV bulaşabilmektedir. Bu tür bulaşmaya bağışık kimse yoktur. Ancak kan, kadın ve erkeğin cinsel salgıları ile temasa neden olabilecek her türlü cinsel aktivitede bulaşma riski bulunmaktadır. Bulaşma için HIV pozitif kişi ile yapılan tek bir cinsel temas bile yeterlidir, cinsel temas sayısı arttıkça bulaşma olasılığı artmaktadır. Yapılan araştırmalar, yaptıkları doku hasarı nedeniyle cinsel yolla bulaşan diğer hastalıkların varlığının HIV'in bir kişiden diğerine geçişini 2-9 kez artırdığını göstermektedir. Cinsel yolla bulaşan diğer infeksiyonların çoğu zaman doğru ve erken tedavi edilebildiği Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa ülkelerindeki HIV infeksiyonu görülme sıklığı Afrika ülkeleri ile kıyaslandığında bu ilişki daha net olarak görülebilmektedir. Gelişmiş ülkelerde yeterli tanı ve tedavi olanaklarının cinsel yolla bulaşan diğer infeksiyonlar lehine kullanılması ile hem bu hastalıkların yayılması kontrol edilebilmekte, hem de HIV infeksiyonunun geçişi azaltılmaktadır. Hastalığın tanımlandığı 1980'li yılların başlarında en sık rastlanan bulaşma yolunun korunmasız yapılan homoseksüel cinsel temas olduğu bildirilirken, bugün HIV'in pek çok ülkede %60-65 oranında korunmasız yapılan heteroseksüel cinsel temas ile bulaştığı bilinmektedir.

**Tablo 3.**  
Türkiye’de Bildirilen Aids Olgu ve Taşıyıcılarının Yıllara Göre Dağılımı

TEMEL SAĞLIK HİZMETLERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ, BULAŞICI VE SALGIN HASTALIKLARIN KONTROLÜ DAİRE BAŞKANLIĞI, ZÜHREVİ HASTALIKLAR ŞUBESİ			
YILLAR	OLGU	TAŞIYICI	TOPLAM
1985	1	1	2
1986	2	3	5
1987	7	27	34
1988	9	26	35
1989	11	20	31
1990	14	19	33
1991	17	21	38
1992	28	36	64
1993	29	45	74
1994	34	52	86
1995	34	57	91
1996	37	82	119
1997	38	105	143
1998	29	80	109
1999	28	91	119
2000	46	112	158
2001	40	144	184
2002	48	142	190
2003	52	145	197
2004	47	163	210
2005	37	295	332
2006	35	255	290
2007	24	352	376
2008	49	401	450
2009	75	453	528
2010	70	557	627
<b>TOPLAM</b>	<b>841</b>	<b>3684</b>	<b>4525</b>

**Tablo 4.**  
Türki’ye’de Bildirilen Aids Olgu ve Taşıyıcılarının Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı

Yaş Grupları	Erkek	Kadın	Toplam
0	17	7	24
1-4	10	17	27
5-9	7	10	17
10-14	6	4	10
15-19	31	42	73
20-24	240	242	482
25-29	432	265	697
30-34	536	214	750
35-39	508	128	636
40-49	666	138	804
50-59	348	118	466
60+	191	46	237
Bilinmeyen	205	97	302
<b>TOPLAM</b>	<b>3197</b>	<b>1328</b>	<b>4525</b>

### **Kan ve Kan Ürünleri ile Bulaşma**

Kanda virüsün yoğun miktarda bulunması nedeni ile, virüsü taşıyan kişilerden alınmış kan ve kan ürünleri ile hastalık bulaşabilmektedir. 1985 yılında HIV'a karşı yapılan antikor testlerinin bulunması ile dünyanın her yerinde kan ve kan ürünlerinin hastaya verilmeden önce HIV yönünden test edilmesi zorunlu bir hale getirilmiştir. Ülkemizde 1987 yılından beri tüm kan ve kan ürünlerine antikor testi yapıldıktan sonra hastaya verilmektedir. Bu nedenle 1987 yılından beri kan ve kan ürünleri ile olan bulaşma azalmıştır. Ancak hastalığın 10–12 hafta süren pencere döneminin olması ve acil durumlarda test yapılmadan kan ve kan ürünlerinin kullanılabilmesi az da olsa (1/1.800.000) bu yolla geçiş olabileceğini göstermektedir.

### **Anneden Bebeğe Bulaşma**

HIV gebelik süresince, doğum sırasında ve emzirme ile bebeğe geçebilmektedir. Bu olasılık %20-30'dur. Ancak HIV pozitif anne gebeliği süresince tedavi alır, doğum 38. haftada sezaryen ile yapılır, bebek doğumdan sonra belli süre tedavi alır ve hekim kontrolü altında olursa ve anne bebeğini emzirmez ise bu oran %1-2'lere kadar düşebilmektedir.

HIV birçok vücut sıvısında bulunmasına rağmen yoğun olarak bulunduğu kan, kadın ve erkeğin cinsel salgıları ile bulaşabilmektedir. Dokunmak, el sıkışmak, sarılmak, aynı yerde oturmak, aynı saunayı, havuzu, banyoyu, tuvaleti paylaşmak, aynı tabağı, bardağı, çatalı, kaşığı kullanmak, aynı giysileri giymek, telefon kulaklığı, gözyaşı, ter, tükürük, sivrisinek, böcek, arı sokması ile HIV bulaşmamaktadır.

Ülkemizde henüz sayıları binlerle ifade edilen HIV infekte olgular için, hasta sayıları milyonları bulan ülkelerden örnek alarak korunmayı öğrenmek, öğretmek ve davranış değişikliğinde bulunulmasını sağlamak hepimizin görevi olmalıdır.<sup>2,5</sup>

### **Kaynaklar**

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). The Global HIV/AIDS pandemic, 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2006; 55:841.
2. Hacettepe Üniversitesi HIV/AIDS Tedavi ve Araştırma Merkezi(HATAM). HIV/AIDS Epidemiyolojisi ve Korunma, 2011, www.hatam.hacettepe.edu.tr/EpidwebAT2011
3. UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic, 2010. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS And World Health Organization, December 2010.

4. UNAIDS: 2009 AIDS epidemic update. UNAIDS/09.36E/JC1700E. Geneva, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS and World Health Organization, November 2009.
5. <http://www.unaids.org/en/dataanalysis/epidemiology/2009aidsupdate>
6. T.C. Sağlık Bakanlığı HIV/AIDS Veri Tabloları; 01 Ekim 1985 – 31 Aralık 2010; Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Bulaşıcı ve Salgın Hastalıkların Kontrolü Daire Başkanlığı, Zührevi Hastalıklar Şubesi.

37.

## Çocuklara Yönelik Cinsel İstismar Suçu ve Bu Yolla Bulaşan Hastalıkların Ceza Hukuku Açısından İrdelenmesi ve Bu Kapsamda Mağdur Çocukların Ceza Yargılamasındaki Özel Konumu- Bu Süreçte Hekimlerin Hak ve Yükümlülükleri Bağlamında Karşılaştıkları Birtakım Olası Hukuksal Sorunlar

Fatih Selami MAHMUTOĞLU

### I. Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar Hakkında Genel Açıklamalar

**C**insel yolla bulaşan hastalıklar (CYBH), temelde bakteriyel, viral, parazitik, mantar enfeksiyonları olmak üzere dört gruptan oluşmaktadır ve her grubun içerisinde farklı hastalıklar yer almaktadır. Bu rahatsızlıklar, hastalığı olan veya taşıyıcı (hastalık belirtisi göstermeden virüsü taşıyan) insanların kan, meni ya da vajinal sıvı gibi vücut sıvıları ile sağlıklı bireylere bulaşır.

Bunları başlıklar halinde sırasıyla nakledecek olursak<sup>1</sup>;

#### **Bakteriyel CYBH**

- Bel soğukluğu (Gonore)
- Bakteriyel vajinoz
- Yumuşak yara
- Kasık granülomu
- Sifiliz (Frengi)
- Klamidya
- Mikoplazma



**Viral CYBH**

- Genital herpes
- Genital siğiller (HPV)
- Molluscum contagiosum virusü (MCV) enfeksiyonu
- Hepatit B
- Hepatit C
- Sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonu
- İnsan bağışıklık eksikliği virusu sendromu (HIV)

**Parazitik CYBH**

## Protozoonlar

- Trichomonas vaginalis
- Entamoeba histolytica
- Giyardiya (Giyardiyoz)

## Ektoparazitler

- Kasık biti
- Uyuz

**Mantar İnfeksiyonları****II. Çocukların Korunmasına İlişkin Türk Ceza Kanunundaki Düzenlemeler**

Ceza Kanunumuz, Birleşmiş Milletler Çocuk Hakları Sözleşmesi ile de uyumlu olarak, çocuğu, henüz on sekiz yaşını doldurmamış kişi şeklinde tanımlamıştır ve bu sınıflandırma üzerinden bir taraftan yaş küçüklüğünün sorumluluk üzerindeki etkisini çeşitli yaş gruplarına göre belirlemiş (0-12, 12-15, 15-18), diğer taraftan da çok sayıdaki suçta çocuğun mağdur sıfatını dikkate alarak daha ağır yaptırımlar öngörmüştür. Hatta iştirak hukuku bakımından da genel esaslar içersinde bazı özel kurallara yer vermiştir.

Bu başlık altında biz de söz konusu hükümlerden mağdur açısından önemli gördüklerimizi sıralamak isteriz. Örneğin; Kasten Öldürme (TCK m.82/1-e), İşkence (TCK m.94/2-a), Eziyet (TCK m.96/2-a) ve Kişiyi Hürriyetinden Yoksun Kılma (TCK m.109/3-f), İntihara Yönlendirme (TCK m.84/4), Kumar Oynanması İçin Yer Ve İmkân Sağlama (TCK m.228/2) suçları böyledir.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Sağlık Müdürlüğü, <http://www.istanbulsağlık.gov.tr/w/sb/bh/cybh.asp>

<sup>2</sup> Ceza Kanunumuzda çocukları korumak amacıyla yer alan başkaca örnekler; Dilencilik (TCK m.229), Fuhuş (TCK m.227), Sağlık İçin Tehlikeli Madde Temini (TCK m.194), Müstehcenlik (TCK m. 226/3), İnsan Ticareti (TCK m.80/3), Terk (TCK m.97/1) ve Yardım veya Bildirim Yükümlülüğünün Yerine Getirilmemesi (TCK m.98/1) suçlarıdır. Bunların yanı sıra aşağıda açıklayacağımız çocukların cinsel

Öte yandan yukarıda değindiğimiz gibi iştirak hukuku yönünden çocukların suçta kullanılması, özel olarak dikkate alınmış ve bu bağlamda çocukta herhangi bir suçu işlemesi iradesinin oluşturulması, azmettiren bakımından daha ağır bir yaptırımla karşılanmıştır (TCK m.38/2).<sup>3</sup> Dolayısıyla faillik müessesesi bakımından da, kusur yeteneği olmayanların suçun işlenmesinde araç olarak kullanması gözetilerek, yine yasada öngörülen cezanın fail yönünden bir miktar artırılması yoluna gidilmiştir (TCK m. 37/2).<sup>5</sup>

### III. Tck'daki Çocuğa Yönelik Cinsel İstismar Suçlarına Genel Bakış

5237 sayılı TCK'nın İkinci Kitabının "Kişilere Karşı Suçlar" a yer veren İkinci Kısmının "Cinsel Dokunulmazlığa Karşı Suçlar" başlıklı Altıncı Bölüm'ünde düzenlenen, "**Çocukların Cinsel İstismarı (TCK 103. Madde)**" ve "**Reşit Olmayanla Cinsel İlişki (TCK 104. Madde)**" suçlarıyla, çocuklara yönelik cinsel fiiller<sup>6</sup>, yaptırım altına alınmıştır.<sup>7</sup>

Bu düzenlemelere genel olarak bakıldığında; kanun koyucunun, yaş ve algılama yeteneğini esas alarak, çocuklara yönelik cinsel davranışları; üç gruba ayırdığı görülmektedir. Bunlar; **1-** Onbeş yaşını tamamlamamış veya tamamlamış olmakla birlikte, kendisine yöneltilen fiilin hukuki anlam ve sonuçlarını algılama yeteneği gelişmemiş çocuklara karşı gerçekleştirilen her türlü cinsel davranış, **2-** Onbeş yaşını tamamlamakla birlikte cebir, tehdit, hile veya iradeyi etkileyen başka bir nedene dayalı olarak gerçekleştirilen cinsel davranışlar, **3-** Cebir, hile, tehdit olmaksızın onbeş yaşını tamamlamış çocuklarla cinsel ilişkidir.

İlk iki grupta belirtilen fiiller cinsel istismar, üçüncü grup fiiller ise reşit olmayanla cinsel ilişki suçunu meydana getirecektir. Her iki suç tipi açısından da failin, çocuğun vücuduna temas eden hareketleri cezalandırılmaktadır. Çocuğa yönelik temas içermeyen cinsel içerikli sözler veya hareketler ise, bazı hukuksal tartışmaları bir tarafa bırakacak olursak, Yüksek Mahkeme'nin

---

Getirilmemesi (TCK m.98/1) suçlarıdır. Bunların yanı sıra aşağıda açıklayacağımız çocukların cinsel istismarı suçu da çocuklar bakımından önemli diğer bir düzenlemedir.

<sup>3</sup> **ÖZBEK Veli Özer, KANBUR M. Nihat, BACAKSIZ Pınar, DOĞAN Koray**, Türk Ceza Hukuku Genel Hükümler, Ankara, 2010, s.497

<sup>4</sup> Dolayısıyla faillik hallerinden biri de kusur yeteneği bulunmayan kişilerin bir suçun işlenmesinde kullanılmasıdır. TCK 6'ya göre çocuk, 0-18 yaş grubunda bulunan kişilerdir. 0-12 yaş grubunda bulunanlar, kusur yeteneğine sahip değildir. O halde çocuk 0-12 yaş grubuna mensup olup, bir suçta kullanılmak üzere azmettirilmişse dolayısıyla faillik(m. 37/2), 12- 18 yaş grubundaki çocuklar suça azmettirilmişse azmettirme hükümleri(m.38/2) uygulanmalıdır." **ÖZBEK-KANBUR-BACAKSIZ-DOĞAN-TEPE**, Türk Ceza Hukuku Genel Hükümler, s.492

<sup>5</sup> **MAHMUTOĞLU Fatih Selami** " Kusurluluk Prensibi Açısından Azmettirenin Ceza Sorumluluğu", İstanbul Üniversitesi Hukuk Fakültesi Mecmuası, Cilt: LXIII, Sayı: 1-2, 2005, s. 68-69

de içtihatları doğrultusunda, TCK 105. Maddedeki Cinsel Taciz suçunu sonuçlamaktadır. Fakat çalışmamızın esasını; istismar sonucu çocuğa, cinsel yolla bulaşan

<sup>6</sup>“Yetişkinler ile çocuklara karşı yapılacak hukuka aykırılık içeren cinsel davranışların ayrı maddelerde öngörülmesinin sebebini, mağdur rızasının yetişkinlerde ön plana çıkması, fakat rıza varlığının çocuklar bakımından prensip olarak önem taşımamasına dayandırmak mümkündür”, **ŞEN Ersan**, Yeni Türk Ceza Kanunu Yorumu, 2006, İstanbul, s.395

<sup>7</sup> Böyle bir düzenleme yoluna gidilmesinin nedeni, çocuğun erken cinsel deneyimden uzak tutularak, engelsiz bir biçimde cinsel gelişimini tamamlamasını sağlamaktır. **TEZCAN Durmuş, ERDEM Mustafa Ruhan, ÖNOK Murat**, 5237 Sayılı Türk Ceza Kanunu’na göre Teorik ve Pratik Ceza Özel Hukuku, Ankara, 2008, s.316

<sup>8</sup> TCK 102. Maddede “vücut dokunulmazlığının ihlali” kavramına yer verilmesine karşın, TCK 103/1-a’da “her türlü cinsel davranış” ibaresinin kullanılması haklı bazı tereddütlere neden olmuştur. Daha açık bir anlatımla, **cinsel istismar suçunun oluşması için bedensel temas varlığının gerekli olup olmadığı, bu nedenle de çocuklara yönelik taciz eylemleri söz konusu olduğunda 103. maddenin mi, 105. maddenin mi uygulanacağı** doktrinde tartışmalı hale gelmiştir.

**Birinci görüşü savunanlar, çocuklar yönünden cinsel istismar suçunun oluşması için bedensel teması aramaktadırlar.**

**ARTUK- GÖKÇEN- YENİDÜNYA**; “Kanaatimizce 103 üncü maddenin 1 inci fıkrasında yer alan cinsel davranış, cinsel ilişki boyutuna ulaşmayan ancak mağdurun vücuduna temas etmek suretiyle gerçekleştirilen cinsel arzuların tatminine yönelik eylemlerdir. 105 inci maddede düzenlenen cinsel taciz niteliğindeki eylemler bu kapsamda değerlendirilemez.” **ARTUK, Mehmet Emin - GÖKÇEN, Ahmet - YENİDÜNYA, Ahmet Caner, Türk Ceza Kanunu Şerhi Özel Hükümler, madde 76-131, 3.Cilt Ankara, 2009, s.2612.**

**MALKOÇ**: “TCK madde 105 gerekçesinde cinsel taciz ‘vücut dokunulmazlığının ihlali niteliği taşımayan cinsel davranışlar olarak tanımlanmıştır. Bilindiği üzere madde gerekçeleri de TCK’ da metne dâhildir. 105 inci madde gerekçesi aynen şöyledir: ‘cinsel taciz, kişinin vücut dokunulmazlığının ihlali niteliği taşımayan cinsel davranışlarla gerçekleştirilebilir.’ Bu itibarla 15 yaşını tamamlamamış veya tamamlamış olmakla birlikte fiilin hukuki anlam ve sonuçlarını algılaya yeteneği gelişmemiş olan çocuklara karşı gerçekleştirilen cinsel taciz eylemlerinin TCK 103 üncü maddesinin 1/a fıkrasına göre cezalandırılacaklarını aklı getirirse de bu nitelikteki eylemler bize göre kapsamda sayılamazlar...” demektedir. **MALKOÇ, İsmail; Türk Ceza Kanunu Uygulamasında Cinsel Suçlar; Ankara;2009; s. 1692.**

**İkinci görüşü savunanlar ise, çocuklar yönünden cinsel istismar suçunun oluşması için bedensel teması aramamaktadırlar. Bu görüşü savunanlar;**

**ÖZBEK**: “Cinsel taciz niteliğindeki davranışların çocuklara karşı işlenmesi halinde çocukların cinsel istismarı suçunu oluşturacaktır. Çünkü cinsel istismar suçunun oluşması için çocuğa yönelik olarak cinsel bir davranışın gerçekleşmesi yeterlidir. Öğretide bazı yazarların aksine, kanaatimizce bu davranışın mutlaka çocuğun vücut dokunulmazlığını da ihlal etmesi gerekmektedir. **YTCK m.102 kapsamında cinsel saldırı niteliğindeki fiillerde daha önce de belirtildiği üzere, cinsel davranışın mutlaka vücut dokunulmazlığını ihlal etmesi gereklidir. Dolayısıyla çocuklara yönelik cinsel istismarda yapılan cinsel davranışın mutlaka mağdur üzerinde temas eder nitelikte gerçekleşmesi şart değildir.**” **ÖZBEK, Veli Özer; TCK İzmir Şerhi, Yeni Türk Ceza Kanununun Anlamı; Cilt 2; Özel Hükümler Madde 76- 169; s. 630**

**TEZCAN- ERDEM- ÖNOK**: “Cinsel saldırı suçundan farklı olarak, cinsel istismar suçunun oluşması için çocuğa yönelik olarak ‘cinsel bir davranış’ın gerçekleştirilmesi yeterli görülmüştür, bunun aynı zamanda ‘vücut dokunulmazlığının’ da ihlal etmiş olması gibi bir zorunluluk aranmamıştır. Bu durumda **YTCK m.105 kapsamında ‘cinsel taciz’ niteliğindeki davranışların çocuğa karşı gerçekleştirilmesi durumunda çocukların cinsel istismarı suçu oluşacaktır.**” demektedir. **TEZCAN- ERDEM- ÖNOK, s. 319, 320**

Vurgulamalıyız ki; kanunda yer alan kavramların farklı kullanılmasıyla, çocuğa yönelik cinsel taciz

hastalığın geçmesi oluşturduğundan, biz burada, bu niteliğe uygun düşmeyen cinsel taciz suçuna değinmeyeceğiz. Başka bir ifadeyle, konuyu sadece cinsel istismar ve reşit olmayanla cinsel ilişki suçları bakımından değerlendireceğiz. Ancak konunun daha iyi anlaşılabilmesi için anılan suç tipleriyle ilgili daha detaylı bilgi vermek isteriz. İlk planda da vurgulanmalıdır ki; bu suçların faili kadın veya erkek, herkes olabilir. Mağdur bakımından da bu kural geçerlidir. Çocuğun faille aynı ya da farklı cinsiyette olmasının bir önemi yoktur.<sup>11</sup> Çocuklara karşı gerçekleştirilen bu fiillerin cezaları, yetişkinlerinkine nazaran daha ağırdır. Hatta 103. Madde'ye göre suçun; vücuda organ veya sair bir cisim sokulması, üst soy, ikinci veya üçüncü derecede kan hısımları, üvey baba, evlat edinen, vasi eğitici, öğretici, bakıcı, sağlık hizmeti veren veya koruma ve gözetim yükümlülüğü bulunan diğer kişiler tarafından ya da hizmet ilişkisinin sağladığı nüfuz kötüye kullanılmak veya birden fazla kişi tarafından birlikte, bir kısım çocuklara karşı cebir veya tehdit kullanılmak suretiyle gerçekleştirilmesi nitelikli hallerinin varlığı durumunda, temel ceza daha da artacaktır. Bunların yanı sıra, suç sonucu mağdurun beden veya ruh sağlığının bozulması, bitkisel hayata girmesi veya ölmesi neticesi sebebiyle ağırlaşmış hallerinin oluşması da cezanın artmasına etki edecektir.

suçunun da, cinsel istismar suçu kapsamında olduğu düşünülmüşse de, uygulamada böyle bir problem çıkacağı öngörülememiştir. Gerçekten de 103. Maddedeki gerekçe ister istemez 102. Maddedeki cinsel saldırı suçunun tipik hareketinin de aynı nitelikte olacağı düşüncesini hâkim kılmış, yüksek mahkemenin içtihatları da bu yönde gelişmiştir. Ne var ki ulaşılan bu sonuç da çocuğa yönelik taciz suçunda çocuğun gereği gibi korunmasını engellemiştir.

Bizce de, ceza yaptırımının bu denli farklı olduğu düzenlemeler karşısında Kanun'un gerekçesini de dikkate aldığımızda, birinci görüş ceza hukukunun temel ilkeleriyle daha uyumludur. Kaldı ki, 105. Maddeye göre mağdurun çocuk olamayacağını söylemek mantıklı değildir. Nitekim Yüksek Mahkememiz vermiş olduğu kararlarda; doktrinde ortaya çıkan tereddüdü gidermiş ve cinsel saldırı suçunun hareket kısmının vücut dokunmazlığının ihlali suretiyle gerçekleştirilebileceğini, buna karşılık bu dokunulmazlığı ihlal etmeyen ancak rahatsız edici cinsel içerikli davranışların ise çocuklar bakımından 105. maddenin ihlali olduğunu belirtmiştir. 105. Maddeye mağdurun çocuk olması halinde cezayı arttırıcı bir nedenin konulması isabetli olur.

<sup>9</sup>Cinsel istismar suçunun oluşabilmesi için failin mağdurun vücuduna temas etmesi gerektiğini düşünen Yüksek Mahkeme'nin bu yöndeki kararlarına örnek vermek isteriz.

*"Sanığın, olay günü apartmanın önünde oynayan mağdureleri yanına çağırdığı, gelmemeleri üzerine kendisinin apartmana girip dışarıdaki mağdurelere yönelik olarak yalnızca cinsel organını gösterdiği, bedensel temasın söz konusu olmadığı dikkate alındığında; eylemin birden fazla kişiye karşı tek bir fiille işlenmiş olması nedeniyle 5237 sayılı TCK. nun 105/1 ve 43/1-2. maddeleri uyarınca cezalandırılması gerekirken suç niteliğinde yanlışlıkla çocuğun basit cinsel istismarı suçundan yazılı şekilde hükme varılması, nedeniyle BOZULMASINA" YARGITAY 5. CEZA DAİRESİ, 06.05.2009 tarih, 2009/5763E, 2009/5363K,*

*"Sanığın oluşu kabul edilen 15/03/2006 günü mağdurenin kalçasını sıkmak şeklinde gerçekleşen ve vücut temasını da içeren eyleminin çocuğun basit cinsel istismarı vasfında bulunduğu ve TCK.nun 103/1. maddesi uyarınca cezalandırılması gerektiği gözetilmeyerek cinsel taciz olarak kabulü ile yazılı şekilde hüküm kurulması, nedeniyle BOZULMASINA" YARGITAY 5. CEZA DAİRESİ, 19.02.2009 tarih, 2008/15019E, 2009/1909K,*

Fakat belirtmeliyiz ki; kanun koyucu, TCK 103. Madde'de temel cezayı arttıran nitelikli ve neticesi sebebiyle ağırlaşmış hallere yer verirken, TCK 104. Madde' de böyle bir düzenleme yapmamıştır.

TCK 104. Madde bakımından dikkat çeken husus ise; 15-18 yaş arası küçüklerin rızaya dayalı cinsel ilişkilerinin hukuksal açıdan sorun teşkil etmesidir. Bizce bu gibi hallerde, kişilerin aynı anda fail ve mağdur olamayacağı dikkate alınarak, suçun oluşmadığı sonucu çıkartılmalıdır. Söz konusu madde, taraflardan birinin 18 yaşından büyük olması halinde tatbik imkân bulmalıdır.<sup>12</sup> Şüphesiz 18 yaşından küçüğün cebir, tehdit, kullanılarak bir yetiškine karşı bu suçu işlemesi verilen bu örneklerin dışındadır.

Cinsel istismara yönelik fiillerin hukuki niteliği genel hatlarıyla böyleyken, bunların her zaman sadece yasaları ilgilendirmeyeceğini vurgulamak isteriz. Zira yukarıda ana hatlarıyla anlattığımız cinsel hastalıklardan bir veya birkaçı, failin cinsel davranışlarıyla birlikte mağdura bulaşmışsa, artık tıp bilimi de ilave hukuksal sorunlarla birlikte devreye girecektir.

Gerçekten de cinsel yolla bulaşan hastalığın sonuçları ve failin kasti doğrultusunda da, ayrıntılarını aşağıda anlatacağımız yeni hukuki problemler ortaya çıkacaktır. Çalışmamızda, bu hukuki sorunlar, temelde failin kasıtlı ve taksirli hareketleri çerçevesinde incelenecektir.

---

*"İddianame içeriğine, mağdurenin anlatımlarına ve dosya kapsamına nazaran sanığın işlediği iddia edilen mağdureye elle tacizde bulunma, öpmeye ve üstünü çıkarmaya çalışma eylemlerinin bedensel temas içermesi nedeniyle, nüfus kaydı getirtilerek saptanacak yaşına göre 5237 sayılı Yasanın 102/1 veya 103/1. maddelerinde düzenlenen basit cinsel saldırı veya cinsel istismar suçlarını oluşturabileceği, nedeniyle BOZULMASINA."* **YARGITAY 5. CEZA DAİRESİ, 09.02.2009 tarih, 2008/13305E, 2009/1340K**

<sup>10</sup> Cinsel Taciz suçuyla ilgili ayrıntılı bilgi için bkz; YOKUŞ SEVÜK Handan, "5237 Sayılı Türk Ceza Kanunu'nda Cinsel Saldırı ve Cinsel Taciz Suçları", Türkiye Barolar Birliği Dergisi, Sayı:57, Mart/Nisan 2005, s.269-280, **ARTUK Mehmet Emin**, Cinsel Taciz Suçu(TCK m. 105), Hukuki Perspektifler Dergisi, Sayı:7, Temmuz, 2006, s.70-76, **MALKOÇ**, s.299-348

<sup>11</sup> Hatırlatmak isteriz ki; 765 sayılı TCK'da terminolojik olarak ırza geçme, ırza tasaddi kavramları kullanılmıştı. Irza geçme suçu bakımından mahkeme kararlarının da istikrarlı içeriğiyle fail sadece erkek olarak kabul edilmişti. Yine mağdurun kız olması gibi cinsiyet ayrımını içeren ve buna sonuçlar bağlayan hükümlere yer vermişti. Bu suçların yanı sıra sarkıntılık ve söz atma suçları da mevzuatta yer almaktaydı. 5237 s.TCK 'da 765.s.TCK'dan farklı olarak gerek fail gerek mağdur bakımından herhangi bir fark yaratmamıştır

<sup>12</sup> Bkz; **MAHMUTOĞLU Fatih Selami**, "TBMM Adalet Komisyonu'nda Kabul Edilen Türk Ceza Kanunu Tasarısı Hakkında Görüş", Türk Ceza Kanunu Reformu, İkinci Kitap, Makaleler, Görüşler, raporlar, 2. Kitap, Ankara, 2004, s.373

### III. Karşılaşılabilecek Olası Sorunların Farklı İhtimallere Göre Ceza Hukuku Açısından Değerlendirilmesi

#### A. Failin, İstismar Suçunun Yanı Sıra, Kendisinde Mevcut Olan Cinsel Yolla Bulaşıcı Hastalığını da Çocuğa Kasıtlı Biçimde Geçirmesi:

Ceza Kanunumuza göre, kast, bir suçun kanuni tanımındaki unsurların bile- rek ve isteyerek gerçekleştirilmesidir (TCK 21. Madde). Ayrıntılarına konu anlatımı içinde yer vereceğimiz kastın, doğrudan ve olası kast şeklinde iki türü olduğu hukuk çevrelerince bilinmektedir. Çocuklara yönelik cinsel istismar suçu ve bu yolla geçen bulaşıcı hastalıklarda kastın her iki türüyle işlenebilir.

*İlk olarak cinsel istismar suçu failinin, cinsel yolla bulaşan hastalığı olduğunu bilmesi ve cinsel saldırıya yönelik iradesi dışında hastalığını da mağdura bulaştırmayı istemesi ihtimalini değerlendirelim.* Burada failin, bir taraftan cinsel istismarda bulunmak, diğer taraftan hastalığı mağdura bulaştırmak şeklinde iki ayrı ve doğrudan kastı mevcuttur. Doğrudan kast olarak nitelendirmemizin nedeni, failin bu suçların kanuni tanımındaki maddi unsurların gerçekleşeceğini ve özellikle suç tipinde aranan neticenin meydana geleceğini kesin olarak öngörmesi ve istemesidir.<sup>13</sup>

Failin, istediği sonuçların gerçekleştiği düşünüldüğünde; dış dünyada hem cinsel istismar (TCK 103. madde) hem de kasten yaralama (TCK 86. madde) suçları oluşacaktır. Bu iki suç tek fiille gerçekleştiğinden, suçun özel görüntüş biçimlerinden biri olan fikri içtima kuralının tatbiki gündeme gelecektir. Hatırlatmak gerekirse fikri içtimada kişi, işlediği tek fiille birden fazla farklı suçun oluşmasına sebebiyet verecek ve bunlardan en ağır cezayı gerektiren suçtan dolayı cezalandırılacaktır.<sup>16</sup> İncelemiş olduğumuz ihtimalde de, cinsel

<sup>13</sup> İÇEL Kayıhan, SOKULLU AKINCİ Füsun, ÖZGENÇ İzzet, SÖZÜER Adem, MAHMUTOĞLU Fatih Selami, ÜNVER Yener, İÇEL Suç Teorisi, İstanbul, 2000, s.234, 235, DEMİRBAŞ Timur, Ceza Hukuku Genel Hükümler, Ankara, 2009, s.354, ÖZGENÇ İzzet, Türk Ceza Hukuku Genel Hükümler, Ankara, 2009, s. 234

<sup>14</sup> Yüksek Mahkeme de bir kararında; “Mağdura uygulanan testler sonucu (HIV 1-2) AIDS hastalığına yakalandığının anlaşılması karşısında, bu hastalığın kesin veya muayyen olarak iyileşmesinin mümkün olup olmadığı, hastalığın süreklilik gösterip göstermediği hususlarının adli tıp ihtisas kurullarından rapor alınması ve sonuçlarına göre HIV- AIDS hastalığına askerlik sürecinde yakalandığını bilen ve bu durumu açıklamayarak mağdur ile evlenip cinsel ilişkileri sonucu onun hastalığına yakalanmasına bilinçle neden olmuş bulunan sanığın eyleminin TCK.’nın 456/3(YTC 86/3) üncü maddesine uyup uymadığını tartışılması gerekirken, eksik soruşturma ile hüküm kurulması yasaya aykırıdır” demektedir.

istismarın cezası kasten yaralamaya göre daha ağır olduğu için, fail sadece bu suçtan ötürü cezai yaptırımla karşılaşacaktır.<sup>17</sup> Bu noktada TCK 103/5. maddeye de değinmek gerekir. Bu olasılıkta cinsel istismar için başvurulmuş cebir ve şiddetin kasten yaralama suçunun ağır neticelerine neden olması halinde, ayrıca kasten yaralama suçuna ilişkin hükümler uygulanacaktır. Başka bir anlatımla bu ihtimalde iki ayrı suçun varlığı kabul edilerek suçların içtimai esasları uygulanmayacaktır.<sup>18</sup>

Aynı örnekler üzerinden olası kast bağlamında da irdeleme yapmak gerekir. Ancak konunun hukukçular dışında kalan meslek alanları bakımından da daha iyi kavranabilmesi için kısaca olası kast kavramını ortaya koymakta yarar vardır. Ceza kanununda yer alan tanıma göre; olası kast, failin, suçun kanuni tanımındaki unsurların gerçekleşebileceğini öngörmesine rağmen, fiili işlemedir (TCK 21/2. Madde). Daha anlaşılır bir şekilde ifade etmemiz gerekirse; failin öngörülebilir bir neticeyi tam olarak istemese de göze almasıdır. Gerçekten de burada eylemi gerçekleştiren kişinin, yasa da öngörülen neticeyi isteyip istemediğinden tam olarak söz edilemezse de, olası sonuçlar bakımından adeta vurdumduymaz bir tutum izleyerek, gerçekleşme ihtimali olan neticeyi kabullendiği anlaşılmaktadır. Yine bu kast türü bakımından karşımıza çıkan önemli bir hususta, göze alınan neticeler açısından sorumluluğun ne şekilde saptanacağıdır. Doktriner tartışmalar bir tarafa bırakılacak olursa, bizce bu sorumluluk somut bir biçimde ortaya çıkan neticeye göre belirlenir. Bu nedenle de olası kastın mevcut olduğu hallerde teşebbüs hükümlerinin uygulanması kanımızca olanaklı değildir.

---

765 Sayılı TCK döneminde verilen bu karar bakımından ulaşılan sonuç, bugün için de geçerlidir. Doğaldır ki, böyle bir eylemin mağduru çocuk olduğunda, yukarıda değindiğimiz iki ayrı suçtan söz edilecektir. Ancak çocuk yasal şartları yerine getirmek suretiyle evlenmiş ve cinsel ilişki sırasında rızası da varsa, bu taktirde fail sadece cinsel yolla bulaşan hastalık, yani kasten yaralama suçundan sorumlu olacaktır. **YARGITAY 1.CD.'nin 15.10.2002 tarih ve 3171/3584 sayılı kararı.** Karar için bkz. KAYMAZ Seydi-GÖKCAN Hasan Tahsin, 5237 sayılı Türk Ceza Kanunu'nda Taksirle Adam Öldürme ve Yaralama Suçları, Ankara 2006, s.53.

<sup>15</sup>Gerek kavramsal olarak gerekse koşulları ve sonuçları açısından bkz; **İÇEL Kayıhan**, Suçların İçtimai, İstanbul, 1972, s.57-83

<sup>16</sup>**KOCA Mahmut, ÜZÜLMEZ İlhan**, Türk Ceza Hukuku Genel Hükümler, Ankara, 2009, s.432- 441, ÖZGENÇ, s.527, DEMİRBAŞ, s.500-502

Hatırlatalım ki fikri içtima kuralı burada da geçerlidir. Biraz önce değindiğimiz 103/5 bu ihtimalde ortaya çıkabilir.

İkinci ihtimal ise; cinsel istismar suçu failinin, cinsel yolla bulaşan hastalığı olduğunu bilmesi ve cinsel saldırıya yönelik iradesi dışında, hastalığını bulaştırarak mağdurun ölümünü istemesidir. Burada da hiç şüphesiz ilk ihtimaldeki gibi, cinsel istismar ve kasten öldürmeye yönelik iki ayrı kast vardır. Failin her iki kastı da doğrudandır. Tek fille iki ayrı suç ortaya çıkacağından yine fikri içtima söz konusudur. Bu iki suçtan, kasten öldürmenin cezası, cinsel istismardan daha ağır olduğu için, fail yalnızca kasten öldürmeden cezalandırılacaktır.

Failin, kendisinde mevcut cinsel yolla bulaşan ölümcül hastalığı bilmesine ve cinsel istismar fiili sonrası bu hastalığın mağdura bulaşarak ölümüne sebebiyet verebileceğini öngörmesine rağmen, sonucu önemsemeyip kabullenerek, fiili işlemeye devam etmesi ve mağdurun bu nedenle ölmesi halinde ise, fail, olası kastla öldürme suçundan sorumlu olacaktır.

<sup>17</sup> Hatırlatmalıyız ki gerek zincirleme suçta gerekse fikri içtimada her bir eylem aslında bağımsız suç olma vasfını korumaktadır. Şayet daha ağır yaptırımı öngören suçtan dolayı herhangi bir hukuksal nedenden ötürü(söz gelimi af) faile ceza verilemezse daha hafif cezayı içeren eylemden dolayı fail cezalandırılabilir. İstisnaide olsa bu tür olasılıklarla karşılaşmak mümkündür.

**İÇEL** bu durumu şöyle izah etmektedir; “Genel af kanunlarının uygulanmaları bakımından da fikri içtima halindeki suçların ayrı ayrı göz önünde tutulmaları gerekir. Suçlardan biri genel affın kapsamına girmişse, fikri içtima ilişkisi diğer suçlar arasında söz konusu olur. Sadece bir suçun genel affın kapsamı dışında kalması halinde ise, fikri içtimadan bahsedilemez. Affa tabi tutulmuş suçun diğer suçlardan daha ağır bir cezayı gerektirmesi durumunda dahi diğer suçlara ilişkin kovuşturmanın yürütülmesi ve failin cezalandırılması mümkündür. Çünkü kanunda yer alan hükümler dışında da her suçun bağımsızlığının kabul edilmesi zorunluluğu genel af kanunlarının uygulanmaları yönünden de mevcuttur.” **İÇEL**, Suçların İçtimalı, s.74,75

<sup>18</sup> TCK 87/2 maddeye göre kasten yaralama suçunun ağırlaştırılmış halleri; mağdurun iyileşmesi olanağı bulunmayan bir hastalığa veya bitkisel hayata girmesi, duyularından veya organlarından birinin işlevinin yitirilmesi, konuşma ya da çocuk yapma yeteneklerinin kaybolması veya yüzünün sürekli değişikliğidir.

<sup>19</sup> **ÖZGENÇ**, s. 234-238, **CENTEL Nur, ZAFER Hamide, ÇAKMUT Özlem**, Türk Ceza Hukukuna Giriş, İstanbul, 2005, s.400-402, Olası kast konusunda uygulamadaki örnek yargı kararları açısından bkz; **GÜNAY Erhan**, Teori ve Uygulamada Olası Kast- Bilinçli Taksir Öldürme ve Yaralama Kastı, Ankara, 2005

<sup>20</sup> **ÖZGENÇ**, s. 423,424



Bu noktada öneminden dolayı doğrudan kast bağlamındaki teşebbüs elverişsiz teşebbüs örneklerine de ayrıca değinmek gerekir. Çünkü failin iradesi, hastalığın bulaşması sonucu mağdurun ölmesine yönelik olsa da, her zaman bu isteği gerçekleşmeyebilir. Kimi zaman hastalık bulaşsa da ölüm meydana gelmeyebilir veya kişiye hastalık dahi bulaşmayabilir. Bu olasılıkların izahı bakımından hastalığın niteliğine göre bir elverişlilik tartışması yapılmalıdır.

Eğer fail, cinsel yolla bulaşan ölümcül nitelikteki hastalığını birilerine bulaştırabilme yetisine haizse fakat buna rağmen ölüm sonucu meydana gelmemişse, teşebbüs derecesinde kalan eyleminden sorumlu olacaktır. Zira TCK 35. Madde uyarınca teşebbüste, fail, işlemeyi kastettiği bir suçu elverişli hareketlerle doğrudan doğruya icraya başlayıp da elinde olmayan nedenlerle tamamlanamamaktadır. Söz konusu olasılıkta da failin, cinsel yolla bulaşan ölümcül nitelikteki hastalığı, aslında gerçekleşmesini istediği kasten öldürme suçuna elverişlidir. Fakat failin elinde olmayan bir nedenle ölüm sonucu oluşmamıştır ve fiili teşebbüs aşamasında kalmıştır.

Diğer taraftan, fail hasta olmamasına rağmen, kendisini öyle zannederek, cinsel yolla bulaşan bir hastalığı mağdura geçirebileceğini düşünebilir. Doğaldır ki, bu olasılıkta failin mağdura hastalık bulaştırması ve onun yaralanmasına ya da ölümüne neden olması mümkün değildir. Daha teknik bir anlatımla, eylem kasten yaralama ve öldürme suçuna elverişli olmadığından, failin cezalandırılması yoluna gidilmeyecektir. Sadece çocuğa karşı cinsel istismar suçundan dolayı sorumluluk olacaktır. Bu kapsamda akla gelebilecek başka bir örnek ise, faildeki bulaşıcı olmayan bir hastalığın mevcudiyetine karşın, failin bu rahatsızlığı başkasına geçirebileceğini düşünmesidir. Burada da şüphesiz ilk örnekte ulaştığımız hukuksal sonuç aynen geçerlidir.

Üzerinde durmak istediğimiz diğer bir husus ise kastı kaldıran hata<sup>23</sup> hal-leridir. TCK'nun 30/1 Maddesinde bu durum doğrudan dikkate alınmıştır.

<sup>21</sup> Aynı yöndeki görüşler için bkz; **ARTUK Mehmet Emin – GÖKÇEN Ahmet – YENİDÜNYA A. Caner**, Ceza Hukuku Genel Hükümler, Gözden Geçirilmiş 4. Baskı, Ankara 2009, s. 394-395.

<sup>22</sup> Teşebbüsün unsurları ve bu unsurlar arasında yer alan elverişlilik bakımından bkz; SÖZÜER Adem, Suça Teşebbüs, İstanbul, 2004, s. 185-193, **ÖZBEK Veli Özer**, Kazancı Hukuk, İşletme Ve Maliye Bilimleri Dergisi, Sayı:5, "5237 Sayılı Yeni Türk Ceza Kanunu'nun Teşebbüs ve Kusurluluğa İlişkin Hükümlerinin Değerlendirilmesi, s.16-39

leridir. TCK'nun 30/1 Maddesinde bu durum doğrudan dikkate alınmıştır.<sup>24</sup> Cinsel saldırı suçları bağlamında da tipik olarak akla gelen ilk örnek, kişinin cinsel ilişkide bulunduğu kimseyi reşit sanması ve onunla rızasıyla birlikte olmasıdır. Bu durumda fail, esaslı kabul edilen yanılığsından yararlanacaktır, kastlı davranmamasından ötürü de suçtan sorumlu tutulmayacaktır. Ancak yukarıda naklettiğimiz olasılıklar çerçevesinde, şayet kendisinde bulaşıcı bir hastalık varsa, kastının türüne göre yaralama ve insan öldürme suçlarından cezai bir yaptırımla karşılaşabilecektir.

Burada tersine unsur yanılığsı diyebileceğimiz başka bir hata hali de ortaya çıkabilir. Şöyle ki, kişi cinsel ilişkiye girdiği kimsenin küçük olduğunu düşünmekte ve suç olacağını bildiği bu eylemi kasten gerçekleştirmektedir. Ne var ki somut olayda rıza gösteren kişinin yetişkin olduğu anlaşılmaktadır. Böyle durumlarda teşebbüse ilişkin düzenlememizde dikkate alınarak, failin bu davranışından ötürü ceza sorumluluğunun olduğunu söyleyemeyiz. Fakat bu olasılıkta da hastalık bulaşırsa, sorumluluk yukarıda değindiğimiz gibidir.

Akla gelebilecek diğer hata halleri ise şunlardır; kişiye ait tahlil sonuçlarının karışması nedeniyle teşhisin yanlış konulması, hasta olduğu halde teşhiste hata yapılarak hasta olmadığı şeklinde bilgilendirilmesi ya da hasta olmadığı halde hastaymış gibi bilgilendirilmesi veya hastalığıyla ilgili gereği gibi ya da hiç bilgilendirilmemesidir. Tüm bu hallerde de birinci örneğe uygun tarzda çözümler üretilmelidir. Ancak bir sonraki bölümde değineceğimiz taksirli haller de mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Öte yandan yanılığsı bazen de TCK 37/2. Madde de düzenlenen dolayısıyla faillik şeklinde oluşabilir. Kısaca bilgi verecek olursak dolayısıyla faillikte arka plandaki kişi, iradesi üzerinde hâkimiyet kurduğu aracı kişiye bir suç işlemeye kararı vermektedir. Aracı kişi ise, suçta araç olarak kullanıldığını ve hukuk düzeniyle çatışma halinde olduğunu bilmemektedir. Suç tipini bu şekilde gerçekleştiren de, bir başkasını buna sevk ettiği için sorumludur.

Konumuz bakımından dolayısıyla failliğin akla gelen örnekleri şunlardır; arka plandaki kişi, aracı kişinin, cinsel istismar suçunu işlemesini isteyip, yaşı küçük olan birini yetişkin gibi göstererek, onunla cinsel ilişkiye girmesini sağladığında, oluşan suçtan sorumlu tutulacaktır. Aynı örnek üzerinde, aracı

kişinin kendisinin bilmediği fakat arka plandaki kişinin bildiği cinsel yolla bulaşan hastalığı olduğu varsayıldığında ve bu hastalık çocuğa bulaştığında, arka plandaki kişi hem istismardan hem de hastalığın bulaşmasından sorumlu olacaktır.

Son olarak fuhuşla ilgili düzenlemeye de değinmek isteriz. Şöyle ki; TCK 227. Maddede yetişkinlerin ve çocukların fuhuşa teşviki, sürüklenmesi fiillerinin hangi koşullarda suç oluşturduğu düzenlenmiştir. Bu sisteme göre yetişkinleri fuhuşa teşvik eden kişi, sadece fail olarak kabul edilmektedir. Cinsel ilişkiye giren kişi ise bu suçun faili değildir. Ancak çocuklar fuhuşa teşvik edildiğinde, yetişkinlerinkinden farklı olarak, çocukla cinsel ilişkiye giren kişi de fail olacaktır. Daha açık bir anlatımla fuhuşa sevk eden TCK 227'den, sözü edilen ilişkiye giren ise TCK 103'den sorumlu olacaktır. Genel durum böyle olmakla birlikte, her ikisinin beraber sorumlu olabileceği durumlarla da karşılaşabiliriz. Şöyle ki, çocukla cinsel ilişkiye giren failin bulaşıcı hastalığından fuhuşa teşvik eden kişi de haberdarsa ve hastalık çocuğa geçtiyse, onun da sorumluluğu doğacaktır.

<sup>23</sup> Bilindiği gibi hata, failin tasavvuru ile gerçeğin birbirine uymamasıdır. Hata konusunda ayrıntılı bilgi için bkz; ÖZBEK Veli Özer, "Türk Ceza Kanunu'nda Hata", Ceza Hukuku Dergisi, Yıl:3, Sayı:7, Ağustos, 2008, s.83-99

<sup>24</sup> Söz konusu madde'ye genel olarak baktığımızda, birinci, ikinci ve üçüncü fıkralarda hatanın, suçun oluşmasına, dördüncü fıkra ise kusur üzerinde etki ettiği görülmektedir. Başka bir deyişle, kanunumuzda yer verilmiş hata hallerinden bazıları, kastı kaldırarak suçun oluşmasını engellemekte, diğer hata halleri ise kusurluluğu etkilemektedir.

<sup>25</sup> "Sağlığın aşamalarda -mağdurun yaşının küçük olduğunu bilmiyordum, görüntüş olarak askerlik yapmış gibiydi ve özürülü olduğunu fark etmedim- şeklindeki savunması ile oluşu uygun olarak nitelikli cinsel istismar eyleminin mağdurun rızasıyla gerçekleştiğinin kabulü karşısında; suçların oluşumuna ve niteliğine etkisi bakımından nüfusa tescil edilen mağdura ait doğum tutanağı getirilip, resmi bir sağlık kuruluşunda doğmamış olması halinde yaş tespitine esas olacak kemik film ve grafilerinin çektilerle suç tarihinde kaç yaşında olduğuna dair Sağlık Kurulundan rapor alınması gerekir. " YARGITAY 5.CD. 20.05.2009 tarih, 2009/3077E., 2009/5972K.

<sup>26</sup> Gerek dolayısıyla faillikle ilgili gerekse bu kavramın azmettiren farkı hakkında ayrıntılı bilgi için bkz; MAHMUTOĞLU Fatih Selami, "Kusurluluk Prensibi Açısından Azmettirenin Ceza Sorumluluğu", s.68-76

**B. Failin, İstismar Suçunun Yanı Sıra, Kendisinde Mevcut Olan Cinsel Yolla Bulaşıcı Hastalığına da Çocuğa Taksirli Biçimde Geçirmesi:**

Bilindiği gibi TCK'da taksir biçimindeki davranışlar, kastta olduğu gibi ikili bir ayrıma tabi tutulmuştur. Bunlar basit ve bilinçli taksir şeklinde isimlendirilir. Biraz daha detaylı bilgi vermek gerekirse, istenilmeyen neticeden sorumluluk biçimlerinden biri olan taksir şeklindeki kusurda fail, toplumun kendisine yüklemiş olduğu dikkat ve özen yükümlülüğüne aykırı davranmaktadır. Bu şekilde davranan failin hareketi iradi olmakla birlikte, hareketinin neden olduğu sonuç, failce istenmeyen bir sonuçtur. Neticenin istenilmemiş olması da, gerek bilinçli, gerekse bilinçsiz taksirdeki ortak alanlardan bir tanesidir.

Durum böyle olunca, aralarındaki temel farkı açıkça belirlemek gerekir. Bu noktadaki temel ayırım, doktrinde de baskın bir şekilde kabul gördüğü üzere, bir neticenin öngörülebilirliği noktasındadır. Basit taksirde, fail, öngörülebilir bir neticeyi somut olayda öngörememekte, bu dikkat ve özen eksikliğinden ötürü de istemediği netice gerçekleşmektedir. Buna karşın bilinçli taksirde fail, olayda açıkça nelerin olabileceğini somut bir biçimde algılamakta, buna rağmen yasanın öngördüğü yasaklara aykırı bir tutum izleyerek yoluna devam etmekte, istemediği neticeyi becerileriyle engelleyebileceğini düşünmekte hatta inanmaktadır. Ancak göstermiş olduğu bu gayrete rağmen istemediği sonuç yine de gerçekleşmektedir.

Çalışmamız bağlamında da fail, yasada öngörülen istismar suçunu kasten<sup>29</sup> işlerken, taksirli davranışlarıyla istemediği daha ağır sonuçların ortaya çıkmasına neden olabilir. Şöyle ki, istismar sonucu failin cinsel yolla bulaşan hastalığı mağdura geçmişse, fakat fail kendisinde böyle bir rahatsızlığın bulunduğundan kendi dikkat ve özen eksikliğinden dolayı haberdar değilse, failin basit taksirle hareket ettiği söylenir. Ancak fail, cinsel yolla bulaşan hastalığının bilincindeyken, becerilerine güvenerek bunu mağdura geçirmeyeceğine inanırsa<sup>30</sup>, ancak yine de hastalık geçerse, fail, bilinçli taksirle hareket etmiş olacaktır.

<sup>27</sup> Fuhuşa Teşvik ve Kolaylaştırma, Aracılık, Fuhuş İçin İnsan Temini hakkında bkz; **SOYARSLAN Doğan**, Ceza Hukuku Özel Hükümler, Ankara, 2010, s.553-562

<sup>28</sup> Bkz; İÇEL Kayıhan, Ceza Hukukunda Taksirden Doğan Sübjektif Sorumluluk, İstanbul, 1967, s.191-194., **İÇEL- SOKULLU AKINCI-ÖZGENÇ-SÖZÜER-MAHMUTOĞLU-ÜNVER**, s.244-257., **ÖZGENÇ**, s. 246-265.

<sup>29</sup> 103/5 bu olasılıkta da gündeme gelebilir ve faile ayrıca kasten yaralamadan ceza verilir.

Failin bu şekildeki taksirli hareketlerine, TCK 103. ve 104. Maddeler bakımından farklı sonuçlar bağlanmaktadır. Eğer fail cinsel istismar suçunu işlemişse hastalığın sonucuna göre TCK 103. maddenin 6. ve 7. fıkralarında düzenlenen neticesi sebebiyle ağırlaşmış haller uygulanacaktır. Daha açık bir anlatımla fail, taksirli hareketiyle mağdura sadece hastalığını bulaştırmışsa, 103. Maddenin 6. Fıkrasındaki ‘*suç sonucunda mağdurun beden veya ruh sağlığının bozulması*’, mağdura geçirdiği hastalık sonucu onun ölümüne yol açmışsa, 7. Fıkrasındaki ‘*suçun mağdurun bitkisel hayata girmesine veya ölümüne neden olması*’ netice sebebiyle ağırlaşmış halinin oluşması nedeniyle daha ağır ceza alacaktır. Unutulmamalıdır ki, istenilmeyen daha ağır sonuçlardan faili sorumlu tutabilmek için TCK madde 23 deki ‘*bir failin, kastedilenden daha ağır veya başka bir neticenin oluşumuna sebebiyet vermesi halinde, kişinin bundan dolayı sorumlu tutulabilmesi için, bu netice bakımından en azından taksirle hareket etmesi gerekir*’ ana kuralına bağlı kalmak gerekir. Zaten bu hükmün temel amacı objektif ceza sorumluluğunun önüne geçmektir.<sup>31</sup>

Ancak TCK 104. Madde bakımından kanun koyucu herhangi bir neticesi sebebiyle ağırlaşmış hal düzenlemediği için hastalığın yarattığı etkiye göre taksirle yaralama (TCK 89.madde) veya taksirle ölüme neden olma suçları oluşacaktır. Şöyle ki; burada da fail yalnızca hastalığını bulaştırmışsa basit ya da nitelikli taksirle yaralama, hastalığını bulaştırarak mağdurun ölümüne neden olmuşsa da taksirle öldürme suçları gündeme gelecektir. Şüphesiz bu olasılıkta da fikri içtima kuralları dikkate alınacak ve duruma göre bazen 104. Madde, bazen daha ağır yaptırım içerebilen 89. Madde uygulanabilecektir.<sup>33</sup>

Ceza Hukuku analizleri böyle olmakla birlikte, bir suç olgusuna bağlı olmaksızın, sadece bu hastalıklara müptela kişiler bakımından birtakım kamusal sorumluluklar öngören 1593 sayılı Umumi Hıfzısıhha Kanunu’ndaki

<sup>30</sup> Söz gelimi cinsel ilişkideki becerisine güvenen fail, kendisinde mevcut olan hastalığın somut olayda mağdura geçebileceğini öngörmesine rağmen, penetrasyon sırasında kendisini kontrol edip, harici bir boşalmayı düşünür ancak başarılı olamaz. Değindiğimiz bu örnek tipik bir bilinçli taksir örneğidir. Daha öncede belirttiğimiz gibi böyle bir iradenin saptanması halinde ortaya çıkan istenmeyen neticeden sorumlulukta ceza basit taksire göre daha ağır olmalıdır.

<sup>31</sup> Öncelikle belirtelim ki, maddenin yazımından ötürü ortaya çıkan ilk neticenin bizce kasten olması gerekir. Taksirli bir davranıştan kaynaklanan ve devamında daha ağır neticeler çıktığında bu madde uygulanamaz. Burada yer alan en azından taksirli davranış ibaresi ise soruludur. Sanki taksir dışındaki iradelerde

düzenlemelere de yer vermek isteriz. Belirtmeliyiz ki; cinsel yolla bulaşan hastalıklar, bulaşıcı ve salgın hastalıklarla mücadeleyi amaçlayan Umumi Hıfzısıhha Kanunu'nda, "zührevi hastalıklarla mücadele" başlığı altında, özel olarak ele alınarak, hasta kişilere ve onları tedavi edecek hekimlere bir takım yükümlülükler getirilmiştir.

Biz bu yükümlülüklerden bazılarını nakledecek olursak; öncelikle firengi, belsoğukluğu ve yumuşak şankr hastalığına müptela kişiler açısından tedavi zorunluluğu öngörülmüştür. Eğer kişi çocuksa, onları tedavi ettirmek mecburiyeti ana-babalarına veya bu çocuklara bakan ve himaye eden kimselere verilmiştir (Madde 103). Bu kimselerin hastalıklarını başkalarına bulaştırabileceğinden şüphe ediliyorsa, zorla tedavi ettirilmesi veya hastalığın bulaştırılmasına mani olmak için bir hastanede tecrit ve tedavisi sağlanacaktır (MADDE 107). Anılan hastalıkların tedavisi ise bütün resmi sağlık kuruluşları veya hükümet ve belediye hekimleri tarafından parasız yapılacaktır (Madde 105).

Tedaviyi yapacak hekim bakımından ise, her ayın sonunda protokol defterlerindeki kayıtlara göre, o ay içinde kendisine müracaat eden firengili hastaların ismini, yaşını ve hastalığının devrini, evvelce bir tabip tarafından tedavi edilip edilmediğini Sağlık Bakanlığı'na bildirmek üzere, bulunduğu bölgedeki Sağlık ve Sosyal Yardım Müdürlüğüne yazı ile bildirmesi zorunlu

---

bu kapsamdaymış gibi bir izlenim ortaya çıkabilmektedir. Şayet ağır neticeler için doğrudan ya da olası kast varsa ağır neticeden ötürü failin kastına bağlı sorumluluğuna gitmek bakımından hukuksal hiçbir engel yoktur. Bilinçli taksire bağlanan doğrudan bir sonuç bulunmasa da, faile verilecek cezada daha üst sınıra çıkmak imkânını vermektedir.

Konunun ayrıntılı bir biçimde inceleyen ve Türk Ceza Hukuku literatürüne önemli katkılar sağlayan çalışma için bkz; **DOĞAN Koray**, Neticesi Sebebiyle Ağırlaşmış Suçlar, Ankara, 2011. Ayrıca netice sebebiyle ağırlaşmış suçlar bakımından benzer yaklaşımlar ve diğer olasılıklar için bkz; **ARTUK Mehmet Emin – GÖKÇEN Ahmet – YENİDÜNYAA. Caner**, s. 388-394.

<sup>32</sup> 104 kapsamında cebir niteliğinde davranışlar olmadığından 103/5'deki ihtimal burada yoktur.

<sup>33</sup> Hekimler açısından da mesleki ilgili olduğunu düşündüğümüz bazı nitelikli halleri nakletmek isteriz; **mağdurun fiil nedeniyle; duyularından veya organlarından birinin işlevinin sürekli zayıflaması, vücudunda kemik kırılması, konuşmasında sürekli zorluk, yaşamını tehlikeye sokan bir durum, çocuğunun vaktinden önce doğması, iyileşmesi olanağı bulunmayan bir hastalığa veya bitkisel hayata girmesi, duyularından veya organlarından birinin işlevini yitirmesi, konuşma ya da çocuk yapma yeteneklerinin kaybolması, çocuğunun düşmesidir.**(TCK )

tutulmuştur. Gizli tutulması gereken bu kayıtların memur tarafından ifşası da ayrıca suç olarak kabul edilmiştir. (Madde 104).

#### **IV. Mağdur Çocuklara İlişkin Ceza Muhakemesi Kanunundaki Korumaya Nitelikteki Özel Düzenlemeler- Bu Süreçte Hekimlerin Hak ve Yükümlülükleri Bağlamında Karşılaştıkları Birtakım Olası Hukuksal Sorunlar**

5271 Sayılı Ceza Muhakemesi Kanunumuza bütün olarak baktığımızda, failin<sup>35</sup> ya da mağdurun çocuk olması halinde, onları korumaya yönelik özel düzenlemelere yer verildiğini görmekteyiz.<sup>36</sup> Fakat çalışmamızın esasını; cinsel istismara uğrayan mağdur çocuk oluşturduğu için, biz bu başlık altındaki incelememizi sadece onunla sınırlı tutacağız. Sırasıyla açıklayacak olursak;

Dikkat çekici ilk hüküm savunma hakkı kapsamında karşımıza çıkmaktadır. Şöyle ki; yetişkin olan mağdur veya şikâyetçi, vekili yoksa baro tarafından kendisine bir avukat görevlendirilmesini isteme hakkına sahiptir (CMK 234/1). Ancak mağdur çocuksa ve bir avukatı bulunmazsa, istemi aranmaksızın kendisine bir vekil görevlendirilir. Başka bir ifadeyle çocukların mağduriyetinde, vekil görevlendirmek zorunludur (CMK 234/2).<sup>37</sup>

<sup>34</sup> Zorunlu tedavi, hekimler bakımından oldukça sorunlu bir alandır. Hatta bu sorun sadece burada değil, suç olgusuyla karşılaşıldığında, beden muayenesi ve diğer kontrollerde de karşımıza çıkar. Böyle bir durumda karşılaşıldığında dikkat edilmesi gereken husus; kişinin sağlığına zarar vermeden yasanın öngördüğü koşullar gözetilerek, savcı veya hâkim kararıyla bu uygulamaların yapılmasıdır. Bu nedenle bizce söz konusu ihtimalde de karşımıza çıkacak tedaviye direnç gösterildiğinde, zorunlu tedavi, sağlığa zara vermeme koşuluyla yapılmalıdır. Beden Muayenesi bakımından ayrıntılı bilgi için bkz; **MAHMUTOĞLU Fatih Selami**, “Beden Muayenesi ve Vücuttan Örnek Alınması”, Max Planck- Institut Criminal Law in the Global Risk Society (Hans-Heinrich Jescheck), Risk Altındaki Global Dünya Toplumu ve Ceza Hukuku, Bahçeşehir Üniversitesi, Prof. Dr. H.c. mult. Hans- Heinrich Jescheck Onuruna 27-29 Eylül 2009 Tarihlerinde İstanbul’da Düzenlenen Kolokyumun Kitabı, Ocak 2011., **HOT İnci**, **MAHMUTOĞLU Fatih Selami**, **YORULMAZ Coşkun**, “Attitudes of The Turkish Medical Profession and Jurist Towards New Turkish Legislation Concerning Body Examination Without Consent in Criminal Procedure”, Romanian Society of Legal Medicine, 2009, 17(1), s. 139-146.

<sup>35</sup> Birçok ülkede olduğu gibi bizde de çocukların yargılanması, yetişkinlerin yargılanması usulünden farklı rejime tabi tutulmuştur. 2005 yılında yürürlüğe giren Çocuk Koruma Kanunu(ÇKK)’da bu esastan

Diğer taraftan tanıklık yapacak tanık ve/veya mağdur çocuğun<sup>38</sup> olayı her anlatımı kendisine o anı bir kez daha yaşatacağı için suçun kişi üzerindeki psikolojik etkisi devam edebilir. Ceza Muhakemesi Kanunu'nun "Mağdur ile Şikâyetçinin Dinlenmesi" başlıklı 236. Maddesi, bu etkiyi esas alarak, suç mağdurlarının özellikle de çocukların yargılama esnasında korunması ve tanık olarak dinlenmesi bakımından bir takım tedbirlere yer vermiştir.

yola çıkılarak hazırlanmıştır. Hemen vurgulamalıyız ki; temel amaç çocuğu korumak ve desteklemek yönünde olduğu için yasa sadece suç işleyen çocukları değil, korunmaya muhtaç tüm çocukları uygulama alanı içerisinde kabul etmiştir. İlgili yasaya genel olarak baktığımızda ön plana çıkan düzenlemelerden bazıları şöyledir. Suçun ağırlığı dikkate alınarak mahkemenin görevleri bakımından Çocuk Mahkemeleri ve Çocuk Ağır Ceza Mahkemeleri şeklinde ikili bir ayrıma gidilmiştir.

Bu mahkemelerin görev alanına giren suçlarda soruşturma aşaması da bir takım koruyucu farklılıklar içermektedir. Söz gelimi çocuklar tarafından işlenen suçların soruşturması çocuk bürosunda görevli Cumhuriyet Savcısı tarafından bizzat yapılacak, Cumhuriyet Savcısı bu yetkisini kolluğa devredemeyecektir. Yine gözaltına alınan çocukların kolluğun çocuk biriminde tutulması ve ifadelerinin alınması sırasında ve diğer işlemlerde yanlarında sosyal çalışma görevlisinin bulunması zorunludur.

Bu gruba yönelik olarak, cezanın bireyselleştirilmesi amacıyla getirilen kurumlarda özel hükümlere yer verilmiştir. Buna göre, kısa süreli hapis cezasına seçenek yaptırımlara çevrilmesi zorunludur (TCK m.50/3). Etelemeye esas olan suçun üst sınırı çocuklar bakımından yetişkinlerden farklı olarak 3 yıldır (TCK. m.51/1). Aynı şekilde hükmün açıklanmasının çocuklar bakımından geri bırakılmasında denetim süresi 3 yıl ile sınırlıdır. Uzlaşma kurumu da ÇKK'nin 24. maddesi gereğince, Kamu davasını ertelenmesi ÇKK'nin 19. maddesi gereğince bu kesim için de uygulanır. Kamu davasının açılmasının ertelenmesinde öngörülen süre, CMK'nin 171. maddesi gereğince yetişkinler için 5 yıl iken; çocuklar bakımından 3 yıl olarak ÇKK'de kabul edilmiştir. Yine çocuklar bakımından hükmün açıklanmasının geri bırakılması kurumunda belirtilen süre ÇKK gereğince 3 yıldır. İnfaz bakımından ise; Ceza ve Güvenlik Tedbirlerinin İnfazı Hakkında Kanun(CGTİK), yaş küçükleri için bazı özel düzenlemeler öngörmektedir. Buna göre; çocukların cezaları, çocuk kapalı ceza infaz kurumları ve çocuk eğitim evlerinde yerine getirilecek, tutuklu ve hükümlü çocuklara kurumlarda iyileştirme programları uygulanacaktır ve çocukların gelişimine paralel olarak kişisel özellikleri, bedensel ve zihinsel sağlık durumları, göz önüne alınarak durumlarına uygun infaz kurumlarına ayrılmaları gerekir. Bu kurumlarda çocuklara eğitim ve öğretim verilmesi ilkesine bütünüyle uyulması zorunludur( CGTİK. m.11), Çocukların Muhakemesi hakkında bkz; **ÖZTÜRK-TEZCAN-DURMUŞ-ERDEM-SIRMA-SAYGILAR-ALAN, 770-790, ÖZDEMİR Hande, "Türk Hukukunda Çocukların Yargılanması" İstanbul, 2006, Yayınlanmamış yüksek lisans tezi, s.59-65, 85-113, 113-122, 126-130**



Bunlara göre, suçun etkisiyle psikolojisi bozulmuş çocuk veya mağdur, suçla ilişkin soruşturma veya kovuşturmada tanık olarak bir defa dinlenecektir.<sup>39</sup> Ancak istisnai olarak maddi gerçeğin ortaya çıkarılması zorunlu olduğunda, suçun etkisi ile psikolojisinin bozulup bozulmadığına bakılmaksızın çocuk veya mağdurun tekrar dinlenmesi mümkün olacaktır.<sup>40</sup>

<sup>36</sup> CENTEL Nur, ZAFER Hamide, Ceza Muhakemesi Hukuku, İstanbul, 2008, s. 803-805

<sup>37</sup> ÜNVER Yener, HAKERİ Hakan, Ceza Muhakemesi Hukuku, Ankara, 2011, s. 726, 728, ÖZBEK Veli Özer, KANBUR M. Nihat, DOĞAN Koray, BACAKSIZ Pınar, TEPE İlker, Ceza Muhakemesi Hukuku, Ankara, 2011, s. 236, 237.

Öte yandan, "Mağdur çocuklar açısından istem aranmaksızın bir vekil görevlendirilir." hükmü kapsamında Yargıtay Ceza Genel Kurulu'nda, küçüğün yasal temsilcilerinin mağdur lehine katılma taleplerinin olmaması durumunda, vekilin davaya katılma hakkı olup olmadığı tartışma konusu olmuş ve sonuçta YCGK, ilk derece mahkemesinin vekilin davaya katılma hakkı olmadığı yönündeki görüşüne itibar etmeyerek; "...mağdure için atanan zorunlu vekil ile yaşı küçük mağdurenin iradelerinin çelişmesi halinde, hangisinin iradesine üstünlük tanınacağı hususunda CYY'nin 234. maddesinde açık bir düzenlemeye yer verilmemiştir. Ancak benzer bir konuda CYY'nin 266/2. maddesinde düzenleme yer almaktadır. Anılan maddede yasa yollarına başvurma konusunda, 150/2. maddeye göre atanan zorunlu müdafî (sanık çocuk, kendisini savunamayacak derecede malul veya sağır ve dilsiz ise) ile asilin iradesinin çelişmesi halinde zorunlu müdafinin iradesinin esas alınacağı kuralı getirilmiş olup, olayımızda da kıyasen uygulanma olanağı bulunmaktadır.

Gerek 5237 sayılı TCY'nin 103 ve 109. Maddelerinde, 15 yaşından küçük mağdurlarının iradelerinin göz etilmemesi olması, gerekse CYY'nin 266/2. maddesinin kıyasen uygulanma olanağı nazara alındığında, CYY'nin 234. maddesi uyarınca mağdure için atanan zorunlu vekilin iradesine üstünlük tanınarak davaya katılma yönündeki isteminin kabulüne karar verilmesi yerine, 15 yaşından küçük mağdurenin iradesi kabul edilerek katılma isteminin reddine karar verilmesi yasaya aykırıdır." hükmüne varmıştır.

<sup>38</sup> Yaş küçüklüğü sanık ve mağdur sıfatının dışında da yasa koyucu bakımından dikkate alınmaktadır. Tanıklıktan çekinme hallerine ilişkin tanık çocuğun özel konumu da böyledir. İlgili maddeye göre, tanıklıktan çekinmenin önemi anlayamayacak durumda olan çocuk kanuni temsilcisinin rızasıyla tanıklık yapabilecektir. Ancak kanuni temsilci şüpheli veya sanıksa küçüklerin çekinmeleri konusunda karar vermeleri mümkün olmayacaktır(CMK 45/2) Aynı nitelikte bir hükme diğer kişilerin beden muayenesini düzenleyen CMK 76/4. Maddede de rastlamaktayız.

15 yaşını doldurmamış çocukların yeminsiz dinleneceğine ilişkin düzenlemedir.

<sup>39</sup> ŞAHİN Cumhuriyet, Ceza Muhakemesi Hukuku I, Ankara, 2007, 127-130

<sup>40</sup> ÖZTÜRK Bahri, TEZCAN Durmuş, ERDEM Mustafa Ruhan, SIRMA Özge, SAYGILAR Yaşemin F., ALAN Esra, Nazari ve Uygulamalı Ceza Muhakemesi Hukuku, Ankara, 2010, s.223

Maddede bahsi geçen kişilerin tanık olarak dinlenmesi sırasında psikoloji, psikiyatri, tıp veya eğitim alanından uzman bir kişi bulundurulacaktır (CMK md. 236/2-3). Bunlar hakkında bilirkişilere ilişkin hükümler uygulanacaktır (CMK md.236/3). Bu kişilerin bir defa dinlenmesini sağlamak açısından da tanıklık sırasında görüntü ve ses kaydı alınacaktır (CMK md. 52/3). Hatırlatalım ki; mağdurun tanık olarak dinlenmesi esnasında yemin hariç<sup>41</sup> tanıklığa ilişkin kurallar burada da geçerliliğini koruyacaktır.

Belirtmeliyiz ki; cinsel istismar suçu mağduru çocuğun bedeninde yapılacak incelemeler veya vücudundan alınacak kan, cinsel salgı örneği gibi materyaller (şeyler), sanığa veya şüpheliye ulaşmak bakımından önemlidir. Ceza muhakemesi kanunumuz da bu incelemelerin öneminden dolayı mağdurun beden muayenesi ve vücudundan örnek alınmasına ilişkin usulü CMK 76. Maddede ayrıca düzenlemiştir. Ancak vurgulamalıyız ki bu hüküm çocuk mağdurlara özel değildir. Burada genel olarak mağdurdan yola çıkılmıştır. Kısaca açıklayacak olursak; mağdurun iç ve dış beden muayenesi ve vücudundan örnek alınmasının bir takım koşulları vardır.<sup>42</sup>

Bunlar sırasıyla şunlardır; 1- İsnat edilen suçla ilgili delil elde etme amacı olmalıdır, 2-Bir sınırlama olmaksızın bütün suçlar için bu tedbire başvurulabilir. 3-Hâkim veya savcının kararı ya da ilgilinin rızası olmalıdır<sup>43</sup> 4-Sağlığa zarar verme tehlikesi olmamalıdır<sup>44</sup> , 5-Cerrahi müdahale söz konusu olmamalıdır<sup>45</sup> , 6-Hekim tarafından icra edilmelidir.<sup>46</sup> Dikkat çekmek isteriz ki, bu iç ve dış beden muayenesine<sup>47</sup> yönelik ortak olan bu koşullar

<sup>41</sup> Bilindiği üzere 15 yaşını doldurmamış tanık çocuklar yeminsiz dinlenecektir(CMK 50/1-a).

<sup>42</sup> Diğer kişilerin beden muayenesi konusunda ve bu bağlamda 49-53. dipnotlarda yer verdiğimiz bilgiler hakkında ayrıntılı bilgi için bkz, **MAHMUTOĞLU**, *Beden Muayenesi...*, s.408-415

<sup>43</sup> Üçüncü kişilere yönelik beden muayenesi veya vücuttan örnek alınmasına, C. Savcısının istemiyle ya da re'sen hâkim veya mahkeme tarafından karar verilir. Gecikmesinde sakınca bulunan hallerde, C.Savcısı tarafından da karar verilebilir. Bu durumda C.Savcısının karar, 24 saat içinde hâkim veya mahkemenin onayına sunulur. Hâkim veya mahkeme 24 saat içinde kararını verir. Onaylanmayan kararlar hükümsüz kalır ve elde edilen deliller kullanılamaz(CMK 76/1).

Bunun dışında, mağdurun rızasının olması durumunda bu işlemlerin yapılabilmesi için karar alınmasına gerek yoktur(CMK 76/2). Bu bağlamda geçerli rızadan söz edebilmek için rızanın ilgilinin serbest iradesine dayanması ve rıza göstermeme hakkının ilgilie bildirilmiş olması gerekir Ayrıca hangi muayene veya örnek alma işlemlerinin yapılacağı konusunda da ilgilie bilgilendirilme yapılmalıdır. Aksi takdirde

şüpheli veya sanığın beden muayenesinde farklılık arz etmektedir.<sup>48</sup>

Diğer taraftan aile çocuğu herhangi bir nedenle hastaneye götürdüğünde, muayene esnasında vücutta görülen izlerden çocuğun istismara uğramış olduğu anlaşılırsa, hekim, bunu yetkili makamlara bildirmek zorundadır. Çünkü TCK 279 (Kamu Görevlisinin Suçu Bildirmemesi) ve 280. (Sağlık Mesleği Mensuplarının Suçu Bildirmemesi)<sup>49</sup> Maddeler uyarınca bu bildirim yapmamak suçtur.<sup>50</sup> Anılan maddeleri kısaca açıklayacak olursak; 279. Madde; sağlık mesleği mensubu olsun veya olmasın kamu görevlisi herkese, 280. Maddede ise sadece sağlık mesleği mensubu kişilere ilişkin bir hükümdür. Bu nedenle hekim, eğer kamu görevlisiyse; 279. Madde, kamu görevlisi değilse sağlık mesleği mensubu olması dolayısıyla; 280. Madde'den yükümlü tutulacaktır.<sup>51</sup>

Ayrıca kamu görevlisi hekimlere ilişkin 279. Madde'de sadece kamu adına

---

geçerli rıza söz konusu olmaz. Eğer kişi ayırt etme gücünün yokluğu nedeniyle rıza açıklama ehliyetine sahip değilse, kanuni temsilcisi rıza göstermelidir. Rızanın ilgili kişi tarafından her aşamada geri alınması mümkündür.

Ayrıca soybağının araştırılması hususu ise, sadece hâkim ve savcı kararıyla mümkün olmaktadır. Bu nedenle vücuttan örnek alınması, çocuğun soybağının araştırılması amacıyla gerçekleştiriliyorsa, ilgilinin rızası geçerli değildir. Buna göre, örneğin cinsel saldırı suçunun açıklığa kavuşturulması için, suç sonucunda mağdurun hamile kalması durumunda, hamile kalınan çocuğun soybağının tespitine ihtiyaç duyulduğunda, mutlaka hâkim ya da savcı kararı gerekir.

<sup>44</sup>CMK 76/1.maddeye göre muayene ve örnek almanın kişinin sağlığına zarar verme tehlikesi olmamalıdır. Ayrıca muayene veya örnek alma için yapılabilecek tıbbi müdahale, hekimlik sanatının ve tıp biliminin kabul ettiği yöntem ve araçlarla gerçekleştirilmelidir(Yön 8/3). Bu sebeple tıpta henüz kabul edilmemiş yeni metotlar kullanılarak, mağdur deney konusu yapılamaz. Kişiyeye narkoz verilerek müdahale yapılması dahi bu açıdan kabul edilemez.

<sup>45</sup> Şüpheli veya sanığın beden muayenesi ve vücutundan örnek alınmasında cerrahi müdahaleye izin verilirken, diğer kişiler açısından bu müdahaleye izin verilmemiştir. Yönetmeliğe göre cerrahi müdahale, tıbbi aletler yardımıyla vücutta yapılan tanı ve tedaviye yönelik operasyonlardır.

<sup>46</sup> Diğer kişilerin muayenesi ve onlardan örnek alınması, hekim veya diğer bir sağlık mesleği mensubu tarafından yapılmalıdır. Kanun, hekim dışındaki diğer sağlık mesleği mensuplarına da beden muayenesi yapma yetkisi vermekle birlikte, yönetmelik bu yetkiyi sadece hekime vermiştir(Yönetmelik m. 4/2). Vücuttan örnek alınması ise, hekim tarafından yapılabileceği gibi onun gözetiminde sağlık mesleği mensubu diğer kişi tarafından da yapılabilir. Tıbbi müdahaleler, hekimlik sanatının ve tıp biliminin kabul ettiği yöntem ve araçlarla yapılır(Yönetmelik m. 8/2,3).

soruşturma veya kovuşturmayı gerektiren bir suçun işlendiğini bildirme öngörülmektedir. Kamu görevlisi olmayan hekimleri ilgilendiren 280. Madde de ise şikâyete tabi olanlarda dâhil bütün suçlar açısından bir bildirim yükümlülüğü getirilmektedir. Bu nedenle hekim kamu görevlisi olduğunda şikâyete bağlı suçları yetkili mercilere bildirmek gibi bir zorunluluğu bulunmayacaktır.<sup>52</sup>

Bu doğrultuda çocuğa yönelik cinsel istismar suçunun işlenmiş olabileceğinden şüphelenen hekim, ister kamu görevlisi olsun ister olmasın

---

Son olarak, daha evvel şüpheli ve sanık kadının muayenesinde belirtmiş olduğumuz CMK md. 77 hükmüne burada da değinmek istiyoruz. Buna göre, mağdur veya diğer kişi kadın ise istemi halinde ve olanaklar elverdiğinde muayenesi bir kadın hekim tarafından yapılır(CMK. m.77). Kadının vücudundan kan ve benzeri biyolojik örneklerin alınmasında da bu husus geçerli olmalıdır. Ayrıca kadına, istemi halinde ve olanaklar elverdiğinde kadın hekim tarafından muayene edilmeyi isteme hakkının bulunduğu hatırlatılmalıdır.

<sup>47</sup>Bu bağlamda beden muayenesinin özel bir şekli olan "Genital Muayene Suçu"na da kısaca değinmek gerekir; Genital Muayene kavramı, cinsel organlar veya anüs bölgesinde yapılan muayene olarak değerlendirilmelidir. Böylelikle kızlık zarı muayenesi de genital muayene kapsamında olmakla beraber, TCK md. 287, yalnızca kızlık zarı muayenesiyle sınırlı değildir.

Genital muayene suçuyla ilgili olarak tartışılması gereken husus, özellikle 18 yaşından küçük çocukların, aileleri tarafından rızaları hilafına muayeneye götürüldükleri durumlarda ortaya çıkmaktadır. Çünkü CMK md. 76/2. Maddeye göre, mağdurun rızasının varlığı halinde beden muayenesi ve örnek alınması işlemleri, başka bir izin aranmaksızın yapılabilecektir. Bu düzenlemeler dikkate alındığında söz konusu genital muayenenin de bir beden muayenesi olduğu açıktır. Ancak mağdur olan çocuğun, anne ve babasının aksine konuya ilişkin rızası yoksa ve tıbbi bir zorunluluk da bulunmuyorsa, bizzat burada çocuğun anlama ve kavrama yeteneğinin olup olmamasına göre bir ayırım yapılması gerekir. Eğer çocuk anlama ve kavrama yeteneğine sahipse, iradesine aykırı bu tıbbi girişim, genital muayene(TCK md. 287) suçunu oluşturacaktır. Anlama ve kavrama yeteneğine sahip değilse, bahsi geçen suç oluşmayacaktır.

<sup>52</sup> Suç ihbarına ilişkin yükümlülüğün bu denli geniş tutulması, bazı hallerde şikâyete tabi suçlar bakımından da geçerli olması, tüm bunların tanıklıktan çekinme hakkı ile bağdaşmadığı şeklindeki eleştirilerde haklılık payı bulunmaktadır. Bu yükümlülüğün hiçbir biçimde olmadığı söylenemezse de, bir taraftan toplum düzenini çok ağır biçimde tahrip eden suçlarla sınırlamak, diğer taraftan da somut olayın özelliği dikkate alınarak öne çıkan üstün hukuksal yararı gözeterek bir çözüm üretmek daha isabetli bir yaklaşım olabilir. Öte yandan bizzat kanunda yapılacak düzenleme ile gerek kamu görevlisi olan gerekse olmayan hekimlerin sadece kamu adına soruşturmayı gerektiren suçları bildirim zorunluluğu bulunmalıdır. Şikâyete tabi suçlar her iki grup açısından da yükümlülük dışına çıkarılmalıdır.

bu suçu yetkili makamlara bildirmek durumundadır. Çünkü söz konusu suç şikâyete bağlı olmayan re'sen kovuşturulan bir suçtur.

Belirtmeliyiz ki; maddede bahsi geçen suçun bildirileceği yetkili makamlardan anlaşılması gereken CMK 158/1 gereğince savcılık ve kolluk makamlarıdır. Valilik, kaymakamlık veya mahkemeye yapılacak bildirimler de geçerli olacaktır.<sup>53</sup> Ayrıca hekimin çalıştığı kurumun idaresine durumu bildirmesi de yetkili makama bildirme olarak değerlendirilecektir.

Tüm bunların yanı sıra yargılama hukuku bakımından sorunlu ve sıkıntılı bir alan, cinsel suç mağdurunun ruh sağlığının bozulup bozulmadığının saptanması noktasında karşımıza çıkmaktadır. Mağdur çocuk olduğunda problem daha da büyükmektedir. Böyle bir düzenlemenin doğal sonucu, yargılama aşamasında hekime zorunlu olarak başvurulması gereğidir.<sup>54</sup> Ülkemizde adli tıp kurumunun işleyişi ve zaman zaman uzman kişilerin eksikliği tartışma konusu bu alanı daha da karmaşık hale getirmektedir. Aslında bu hükmün yürürlükten kaldırılarak hâkime çocuk psikiyatristine de danışmak koşuluyla takdir hakkının tanınması daha isabetli bir çözüm olabilir. Şüphesiz ciddi akademik tartışmalardan geçerek daha doğru çözümler üretilebilir. Önemli olan yetişkinlerin bu özel durumu kavramasıdır.

Kaldı ki tıp çevrelerince dillendirilen cinsel saldırının doğal sonuçları arasında bu nitelikte bir bozulma zaten var olduğu şeklindeki görüşe de itibar edilmelidir.<sup>55</sup>

<sup>53</sup> ARTUK-GÖKÇEN-YENİDÜNYA, s.5539,5540.

<sup>54</sup> Bu aslında yasamın da ifadesiyle çözümü uzmanlığı ve özel veya teknik bilgiyi gerektiren bir alanı, yani bilirkişiliği ifade etmektedir. Hatırlatalım ki, bu görevin gereği gibi yerine getirilmemesinden kaynaklanan bazı suç tiplerine de mevzuatımızda bulunmaktadır.; Bunlar dan bazıları Görevi Köttiye Kullanma (TCK m.257/2), Gerçeğe Aykırı Bilirkişilik veya Tercümanlık (TCK m.276), İrtikâp (TCK m.250) veya Rüşvet(TCK m.252/2)

Rüşvet(TCK m.252/2) suçlarıdır. Hekimlerin işlediği İrtikâp Suçu ve benzer suçlardan farkları hakkında ayrıntılı bilgi için bkz; **MAHMUTOĞLU Fatih Selami**, "Etik ve Hukuksal Açından(Kamu Görevlisi) Hekimlerin İşlediği İrtikâp Suçu", 2. Uluslar arası Tıp Etiği ve Tıp Hukuku Kongresi-Bildiri Kitabı, 21. Yüzyıl Başında Yaşama Destek Tedavileri Etik ve Hukuksal Yönler, Ankara, 2009, s.721-747

<sup>55</sup> Bu noktadan yola çıkan, 08.02.2011 tarih ve 430 sayılı numaralı Bazı Kanunlarda Değişiklik Yapılmasına Dair kanun teklifi, mağdurun ruh sağlığının bozulması halini 103. maddeden çıkarmayı öngörmektedir.

## V. Sonuç

Görülüyor ki, çocuklara ilişkin bu özel ve sıkıntılı alanda hukukçuların yanı sıra hekimlere de önemli yükümlülükler düşmektedir. Zira hekimler de bu sürecin içerisinde yetişkinlerin yargılanmasına nazaran daha aktif bir işlev üstlenmekte, deyim yerindeyse söz konusu alanın bilirkişisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Örneğin mağdur çocukların ifadelerinin alınmasında, koruma tedbirlerinin uygulanmasında (beden muayenesinde), bazı suçların nitelikli hallerinin belirlenmesinde (beden ve ruh sağlığı, yaşamsal tehlike gibi), yaş tespitindeki rolleri bunlardan bazılarıdır. Konumuz bağlamında ise kişinin bulaşıcı bir hastalığı olup olmadığı, bu hastalığını daha önceden bilip bilmediği, hastalığını bilmesine rağmen yeterli aydınlatmanın yapıp yapılmadığı, kişide hastalığa ilişkin bir yanığı varsa buna hangi tespit ya da bilginin yol açtığı gibi hususların ortaya konulması da değindiğimiz bu fonksiyonun başkaca bir görünümüdür.

Yargılamaya taraf tüm sùjelerin özellikle de hâkimlerin bu ve benzeri bilgilere ihtiyacı vardır. Gerçekten de incelediğimiz konu çerçevesinde, failin taksirli veya kasıtlı hareket edip etmediği, kasıtlı bir hareket sonucu istenilmeyen daha ağır bir neticenin mevcudiyeti halinde, irade dışı kalan bu sonucun öngörülebilirliği, böyle bir sonucun ortaya çıkmasında mağdurun olası rolünün nedensellik değeri, failde suçun konusuna ya da hukuka uygunluk sebeplerine ilişkin bir yanığı varsa, bu yanığın kaçınılmaz olup olmadığı, yine gerçekleştirilen eylemin konu ve araç bakımından elverişliliği, gibi ceza hukukuna özgü temel kurumların olaya uygulanabilirliği anılan tıbbi bilgilerle mümkün olabilmektedir. Şüphesiz söz konusu veriler kesin hâkimi bağlayıcı nitelikte değildir. Fakat mutlaka dikkate alınması, irdelenmesi, farklı düşünüldüğünde bu farklılığın gerekçelendirilmesi bakımından da yine başkaca hekimlere başvurulması gerekir. Kısacası bazı suç tipleri hukukçularla tıpçıların zorunlu ortak çalışma alanlarını oluşturmaktadır.

Bu hususun düzenlendiği fıkranın çıkarılması ve buna ilave olarak 103. maddelerde bu suçların temel şeklini düzenleyen ilk fıkralarında ve nitelikli halini düzenleyen ikinci fıkralarında öngörülen cezaların artırılması hedeflenmektedir. Teklifin gerekçesinde dile getirildiği üzere, akademik çevrelerde bu suçlara maruz kalanların ruh sağlığının mutlaka bozulmuş olacağı fikri kabul edilmektedir. Bu düşünceden hareketle yapılan değişiklik neticesinde daha ağır bir ceza verilmesi için artık mağdurun ruh sağlığının bozulup-bozulmadığı yönünde araştırma yapılmayacaktır.

Ortaya koyduğumuz ve birbirini destekler nitelikte olan bu faaliyet alanı dışında hukuk ve tıp çevrelerinin yoğun tartıştığı çok derin, anlayış farklılıklarının olduğu konularda bu kapsamda gündeme gelmektedir. Bunlardan ilki tanıklıktan çekinme hakkına sahip hekimlerin yine mevzuat gereği suç olgusuyla karşılaştıklarında ihbar yükümlülüğüyle zorunlu tutulmaktadır. Bizce tıp çevrelerince ciddi eleştirilere neden olan ve çelişkili olduğu ileri sürülen iki hükmün yorumunda eleştiriler dikkate alınmalı, ancak somut olaylardan hareket ederek ve bu olaylardaki üstün hukuksal yarar gözetilerek çözüm üretilmelidir.

Tartışmalı bir diğer alan beden muayenesinde karşımıza çıkmaktadır. Hekimler bu muayene sırasında da gerek şüpheli ve sanığın gerekse mağdurun rızasının esas alınması suretiyle beden muayenelerinin yapılmasını meslek etiğine ve ilkelerine daha uygun düşüğünü belirtmektedirler. Vurgulamalıyız ki; bu muayene sırasında şüpheli-sanık-mağdur hekimin önüne hasta sıfatıyla gelmemektedir. Buradaki işlem bu kişilere yönelik tedavide değildir. Durum böyle olunca yargı kararlarına uyulmalı ancak yasanında doğru bir biçimde ifade ettiği üzere bu muayene sırasında kişilerin sağlığına zarar verilmemelidir. Zarar olasılığında artık hekimlik fonksiyonu ve görüşü ön planda tutulmalıdır.

Son olarak yine beden muayenesi ile bağlantılı olan ‘‘cinsel saldırı sonucunda beden ve ruh sağlığının bozulması’’ şeklindeki ağır neticenin saptanmasına ilişkin uygulamamıza da değinmek isteriz. Keza bu konuda Ceza Kanunumuzun düzenlenme biçiminden ötürü hem hukukçuların hem de hekimlerin yoğun eleştirilerine maruz kalmıştır. Bizce mağdurların özellikle de çocukların tekrarlanan mağduriyetine yol açan bu sistem terk edilmelidir. Öyle ki böyle bir değişiklik, değinilen yararın yanı sıra, yargıçların muhakeme bitmeden önce neticeye yönelik bir görüşü ortaya koymalarının da önüne geçecek ve bu hukuk dalının temel ilkesiyle örtüşecektir.

## Kaynaklar

1. ARTUK Mehmet Emin, Cinsel Taciz Suçu (TCK m. 105), Hukuki Perspektifler Dergisi, Sayı:7, Temmuz, 2006
2. ARTUK, Mehmet Emin - GÖKÇEN, Ahmet - YENİDÜNYA, Ahmet Caner; Türk Ceza Kanunu Şerhi Özel Hükümler, madde 76-131, 3.Cilt Ankara, 2009

3. ARTUK Mehmet Emin – GÖKÇEN Ahmet – YENİDÜNYA A. Caner, Ceza Hukuku Genel Hükümler, Gözden Geçirilmiş 4. Baskı, Ankara 2009
4. CENTEL Nur, ZAFER Hamide, ÇAKMUT Özlem, Türk Ceza Hukukuna Giriş, İstanbul, 2005
5. CENTEL Nur, ZAFER Hamide, Ceza Muhakemesi Hukuku, İstanbul, 2008
6. DEMİRBAŞ Timur, Ceza Hukuku Genel Hükümler, Ankara, 2009
7. DOĞAN Koray, Neticesi Sebebiyle Ağırlaşmış Suçlar, Ankara, 2011
8. GÜNAY Erhan, Teori ve Uygulamada Olası Kast- Bilinçli Taksir Öldürme ve Yaralama Kastı, Ankara, 2005
9. HAKERİ Hakan, Tıp Hukuku, Ankara, 2007
10. HOT İnci, MAHMUTOĞLU Fatih Selami, YORULMAZ Coşkun, “Attitudes of The Turkish Medical Profession and Jurist Towards New Turkish Legislation Concerning Body Examination Without Consent in Criminal Procedure”, Romanian Society of Legal Medicine, 2009, 17(1)
11. İÇEL Kayıhan, Ceza Hukukunda Taksirden Doğan Sübjektif Sorumluluk, İstanbul, 1967
12. İÇEL Kayıhan, SOKULLU-AKINCI Füsün, ÖZGENÇ İzzet, SÖZÜER Adem, MAHMUTOĞLU Fatih Selami, ÜNVER Yener, İÇEL Suç Teorisi, İstanbul, 2000
13. İÇEL Kayıhan, Suçların İçtimaı, İstanbul, 1972
14. İstanbul Sağlık Müdürlüğü, <http://www.istanbulsağlık.gov.tr/w/sb/bh/cybh.asp>
15. KAYMAZ Seydi-GÖKCAN Hasan Tahsin, 5237 sayılı Türk Ceza Kanunu'nda Taksirle Adam Öldürme ve Yaralama Suçları, Ankara, 2006
16. KOCA Mahmut, ÜZÜLMEZ İlhan, Türk Ceza Hukuku Genel Hükümler, Ankara, 2009
17. MAHMUTOĞLU Fatih Selami “ Kusurluluk Prensibi Açısından Azmettirenin Ceza Sorumluluğu”, İstanbul Üniversitesi Hukuk Fakültesi Mecmuası, Cilt: LXIII, Sayı: 1-2, 2005
18. MAHMUTOĞLU Fatih Selami, “Beden Muayenesi ve Vücuttan Örnek Alınması”, Max Planck- Institut Criminal Law in the Global Risk Society (Hans-Heinrich Jescheck), Risk Altındaki Global Dünya Toplumu ve Ceza Hukuku, Bahçeşehir Üniversitesi, Prof. Dr. H.c. mult. Hans- Heinrich Jescheck Onuruna 27-29 Eylül 2009 Tarihlerinde İstanbul'da Düzenlenen Kolokyumun Kitabı, Ocak 2011
19. MAHMUTOĞLU Fatih Selami, “Etik ve Hukuksal Açından(Kamu Görevlisi) Hekimlerin İşlediği İrtikâp Suçu”, 2. Uluslar arası Tıp Etiği ve Tıp Hukuku Kongresi-Bildirisi Kitabı, 21. Yüzyıl Başında Yaşama Destek Tedavileri Etik ve Hukuksal Yönler, Ankara, 2009
20. MAHMUTOĞLU Fatih Selami, “TBMM Adalet Komisyonu'nda Kabul Edilen Türk Ceza Kanunu Tasarısı Hakkında Görüş”, Türk Ceza Kanunu Reformu, İkinci Kitap, Makaleler, Görüşler, raporlar, 2. Kitap, Ankara, 2004



21. MAHMUTOĞLU Fatih Selami, "Türk Ceza Mevzuatındaki Düzenlemelere Psikiyatristlerin Fâil ve Uzman Sıfatıyla Genel Bakış", Türk Tıp Etiği ve Hukuku Araştırmaları Yılığının yeni sayısında yayınlanacaktır. MAHMUTOĞLU Fatih Selami, "Sır Saklama Yükümlülüğü Kapsamında Hastaya Ait Kişisel Verileri Hukuka Aykırı Olarak Verme veya Yayma Suçu", Pi Pazarlama ve İletişim Kültürü Dergisi yeni sayısında yayınlanacaktır.
22. MALKOÇ İsmail, Türk Ceza Kanunu Uygulamasında Cinsel Suçlar, Ankara, 2009
23. ÖZBEK Veli Özer, "Türk Ceza Kanunu'nda Hata", Ceza Hukuku Dergisi, Yıl:3, Sayı:7, Ağustos, 2008
24. ÖZBEK Veli Özer, KANBUR M. Nihat, BACAKSIZ Pınar, DOĞAN Koray, Türk Ceza Hukuku Genel Hükümler, Ankara, 2010
25. ÖZBEK Veli Özer, KANBUR M. Nihat, DOĞAN Koray, BACAKSIZ Pınar, TEPE, İlker, Ceza Muhakemesi Hukuku, Ankara, 2011
26. ÖZBEK Veli Özer, Kazancı Hukuk, İşletme Ve Maliye Bilimleri Dergisi, Sayı:5, "5237 Sayılı Yeni Türk Ceza Kanunu'nun Teşebbüs Ve Kusurluluğa İlişkin Hükümlerinin Değerlendirilmesi"
27. ÖZBEK, Veli Özer; TCK İzmir Şerhi, Yeni Türk Ceza Kanununun Anlamı; Cilt 2; Özel Hükümler Madde 76- 169
28. ÖZDEMİR Hande "Türk Hukukunda Çocukların Yargılanması" İstanbul, 2006, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi
29. ÖZGENÇ İzzet, Türk Ceza Hukuku Genel Hükümler, Ankara, 2009
30. ÖZTÜRK Bahri, TEZCAN Durmuş, ERDEM Mustafa Ruhan, SIRMA Özge, SAYGILAR Yasemin F., ALAN Esra, Nazari ve Uygulamalı Ceza Muhakemesi Hukuku, Ankara, 20
31. SOYARSLAN Doğan, Ceza Hukuku Özel Hükümler, Ankara, 2010
32. SÖZÜER Adem, Suça Teşebbüs, İstanbul, 2004
33. ŞAHİN Cumhur, Ceza Muhakemesi Hukuku I, Ankara, 2007
34. ŞEN Ersan, Yeni Türk Ceza Kanunu Yorumu, İstanbul, 2006
35. TEZCAN Durmuş, ERDEM Mustafa Ruhan, ÖNOK Murat, 5237 Sayılı Türk Ceza Kanunu'na göre Teorik ve Pratik Ceza Özel Hukuku, Ankara, 2008
36. ÜNVER Yener, HAKERİ Hakan, Ceza Muhakemesi Hukuku, Ankara, 2011
37. YOKUŞ SEVÜK Handan, "5237 Sayılı Türk Ceza Kanunu'nda Cinsel Saldırı ve Cinsel Taciz Suçları", Türkiye Barolar Birliği Dergisi, Sayı:57, Mart/Nisan 2005

## 38. Kronik Kütanöz Ülsere Tedavisinde Larva: Bilimsel veya Mit?

Erdal POLAT, Zekayi KUTLUBAY

### Özet

**L***ucilia sericata*'nın I.ve II. dönem larvaları ile yapılan Larva Debridman Tedavisi (LDT) son 20 yıldan beri derideki pürülan, kabuklu yaraların tedavisinde alta yatan hastalıklardan bağımsız olarak kullanılmaktadır. Hastanemizde LDT TÜBİTAK'ın desteklediği "*Lucilia sericata*'nın larvaları ile zor iyileşen yaraların tedavisi" başlıklı proje kapsamında kurulan "Biyoterapi Araştırma ve Geliştirme Laboratuvarı"nda 14-06-2007 tarihten itibaren yapılmaya başlamıştır.

### Giriş

ABD, İsrail, Britanya Krallığı, Almanya, İsveç, İsviçre, Ukrayna ve Tayland'da; 1990 yılından itibaren basınç ülserleri, venöz staz ülserleri, temporal mastoiditis, Fournier gangreni, nekrotize tümör kitlelerinin ve diğer yumuşak doku yaralarının tedavisinde kullanılmaktadır.<sup>1,2</sup> Tedavide kullanılan *Lucilia sericata* sinek türüne ait larvalar sadece ölü dokulara saldırır ve yaranın temizlenmesine yardımcı olurlar.<sup>3</sup> Hareketli larvalar yaradaki tüm nekrotik alana tutunabilirler. Larvalar, ürettikleri enzimler ile yara üzerindeki ölü dokuyu eriterek çıkarır, yarayı dezenfekte eder, dokuyu granülasyon oluşturması için uyarırlar (Tablo 1).

Larva salgılarının hidrofobik peptid benzeri 3-10 kDa ve hidrofilik 1 kDa olmak üzere en az iki anti-bakteriyel özellikte madde içerdiği tespit edilmiştir. Huberman ve arkadaşları 2007 yılında *L. sericata* larvalarının salgıladıkları 138, 152 ve 194 kDa ağırlığındaki maddelerin; Gram pozitif [(Metisilin'e duyarlı *S. aureus* (MSSA), Metisilin'e dirençli *S. aureus* (MRSA)] ve Gram negatif (*P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *E. coli* ve *K. pneumoniae*) bakterilere karşı anti-bakteriyel aktiviteye sahip olduklarını belirlemişlerdir.<sup>4</sup>

Enzimler	Maddeler	Spesifik aktivitesi ( $\mu$ mol Min <sup>-1</sup> Mg <sup>-1</sup> )	K <sub>m</sub> (M)	V <sub>max</sub> ( $\mu$ mol Min <sup>-1</sup> )	Moleküler Ağırlığı
Genel proteazlar	<b>Kazein</b>	<b>0.688 -</b>	-	-	
Kollagenaz	<b>Kollajen 0</b>	-	-	-	
Tripsin	<b>BApNA 0</b>	<b>.010 0</b>	<b>.2 0</b>	<b>.5 2</b>	<b>6±2,9</b>
Lösin aminopeptidaz	<b>LpNA 0</b>	<b>.043 0</b>	<b>.1 2</b>	<b>.7</b>	<b>280±37</b>
Karboksi peptidaz A	<b>HPA</b>	<b>0.034 0</b>	<b>.02</b>	<b>2.7</b>	<b>40±9.4</b>
Karboksi peptidaz B	<b>HA 0</b>	<b>.015 0</b>	<b>.08</b>	<b>1.5</b>	<b>42±5.9</b>
Elastaz	<b>Elastin Congo kırmızısı</b>	<b>0.002</b>	-	-	-
Kimotripsin	<b>GPpNA</b>	<b>0 -</b>	-	-	

BApNA: N-benzoil-DL-arginine-p-nitroanilid; LpNA: leucin-p-nitroanilid; HPA: hippüril-L-fenilalanin; HA: hippüril-L-arginin; GPpNA: giutaril-L-fenilalanin nitroanilid

**Tablo 1.**

*Lucilia sericata* larvalarının salgıladıkları enzimler ve aktiviteleri<sup>3</sup>

## Larva Debridman Tedavisi

Ortalama 1 cm<sup>2</sup>'lik yaraya 6-7 adet *L. Sericata*'nın genellikle I. dönem veya II. dönem steril larvaları; genellikle yara üzerine direkt olarak konur. Bu şekilde hareketli larvalar yaradaki tüm nekrotik alana tutunabilir ve nekrotik dokunun derinliklerine girebilirler. Yüzeysel ağırlı yaralarda larvalar steril cibinlik şeklinde larva sekresyonlarının yaraya ulaşabileceği bir poşet içerisinde yara üzerine konur. Böylece yarada larvaların hareketinden kaynaklanabilecek ağrı önlenmiş olur. Buna rağmen ağrı oluşumu var ise larva ve yaranın üzerine steril serum fizyolojik sıklı olarak ağrı giderilir böylece larvaların yara üzerinde daha uzun süre kalması sağlanır. Yaradaki nekrotik dokunun durumuna göre larva tedavisi; günlük, haftalık veya haftada 1-2 kez uygulanır. Laboratuvarımızda larva tedavisi genellikle haftada iki kez uygulanmaktadır. Larvalar yara üzerinde 48-72 saat tutulduktan sonra yaradan uzaklaştırılır. Bu işleme yaradaki nekrotik doku tamamen temizlene kadar devam edilir. Nekrotik doku tamamen temizlendikten sonra hastaların takipleri yaranın iyileşmesine göre iki haftada veya ayda bir yapılır. Kontrollerde yara kapanmamışsa genellikle larva tedavisine devam edilir. Çünkü larvalar ürettikleri enzimler ile yarayı dezenfekte eder ve dokuyu granülasyon oluşturması için uyarırlar.<sup>5</sup>

## Sonuç

Diyabet hastanelerine başvuran hastaların % 25–50'sinde, yapılan tedaviye rağmen iyileşmeyen diyabetik ayak ülserleri olduğu bilinmektedir. Diyabetik hastaların % 15'inde bir veya daha fazla ayak ülserasyonu gelişir ve hastaların %15–25 kadarında amputasyon gerçekleşebilir. Bunun sonucu olarak Amerika'da yıllık 60.000 ile 70.000 ayak amputasyonu yapılmaktadır.<sup>6,7,8</sup> Gelişmiş ülkelerde diyabetik hastalardaki amputasyonun önüne geçmek için LDT yaygın olarak kullanılmaktadır. Çünkü diyabet hastası olan insanlardaki yaraların iyileşmesi diyabet hastası olmayanlardaki yaraların iyileşmesine göre daha zordur. Zayıf iyileşme kapasitesi yüzünden, bu yaralar kolaylıkla infekte olabilir ve bakteriler kan dolaşımına geçerek sepsise neden olur. Larvaların ürettikleri bol miktarda proteolitik enzimler, anti-bakteriyel aktiviteye sahip salgılar ve dokunun granülasyonunu geliştiren değişik maddeler üretirler. Bu maddeler ile yaradaki bakterileri eriterek, öldürerek veya üremesini durdurarak yarayı dezenfekte ederler.<sup>1,2</sup>

*Sherman*'a göre özellikle antibiyotiklere dirençli bakterilerle infekte kronik yaraların tedavisinde LDT çoğu kez başarılı olmuştur. Canlı larvaların özellikle *S. aureus*, A ve B grubu streptokok gibi patojen bakterileri öldürdüğü yada büyümelerini inhibe ettiği in-vitro çalışmalarla ortaya konmuştur.<sup>1</sup> *Thomas* larvaların antibiyotiklere dirençli etkenlerle infekte değişik tip yaraların tedavisinde kullanılabileceğini; Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) ile infekte 3 basınç ülseri, 1 pilonidal sinüs ve 1 geniş apsenden oluşan 5 lezyonu tedavi ederek göstermiştir.

Bizim çalışmalarımızda *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, MRSA, MSSA, Metisiline dirençli plazma koagülaz negatif stafilokoklar, *S. agalactiae*,  $\beta$  hemolitik Streptokoklar ve Gram pozitif çomakların tümü yaralara larva konulduktan 48 saat sonra bakteri üremesi gözlemlenmemiştir. Osteomyelit gelişmiş MRSA ve *P. aeruginosa* ile mikst infekte ve MRSA ile infekte olmak üzere toplam iki olgunun yaraları LDT ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir.<sup>9-13</sup>

*L. sericata*'nın II. dönemden III. döneme geçmek üzere olan steril larvalarının salgıladıkları salgılar *Leishmania tropica*'nın promastigot şekillerine in-vitro, amastigot şekillerine ise in-vivo koşullarda etkili olduğu dünyada ilk kez tarafımızdan tespit edilmiştir.<sup>14</sup>

Yapılan çalışmalar ve bizim çalışmamızdaki bulgulara göre; basınç ülserleri, venöz staz ülserleri, temporal mastoidit, Fournier gangreni, nekrotize

tümör kitlelerinin ve diğer yumuşak doku yaralarının tedavisinde altta yatan nedenlerden bağımsız olarak LDT başarılı bir şekilde kullanılabilir.

### Kaynaklar

1. Vistnes LM, Lee R, Ksander G. Proteolytic activity of blowfly larvae secretions in experimental burns. *Surgery* 1981; 90: 835-841.
2. Huberman L, Gollop N, Mumcuoğlu KY ve ark. Anti-bacterial substances of low molecular weight isolated from *Lucilia sericata* (Diptera Mucidae). *Vet Med Entomol* 2007; 21: 127-131.
3. Sherman RA. A new dressing for use with maggot therapy. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100: 451-456.
4. Sherman RA. Maggot Therapy for Treating Diabetic Foot Ulcers Unresponsive to Conventional Therapy. *Diabetes Care*, 2003; 26: 446-451
5. Mumcuoğlu KY, Ingber A, Gilead L, Stessman J, Friedmann R, Schulman H, Bichucher H, Uspensky II, Miller J, Galun R, Raz I. Maggot therapy for diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 1998; 21: 2030-2031.
6. Frykberg RG. Epidemiology of the diabetic foot: Ulcerations and amutations. *Adv Wound Care* 1999; 12: 139-141.
7. Bonn D. Maggot therapy: an alternative for wound infection. *Lancet*, 2000; 356: 1174.
8. Mumcuoğlu KY. Clinical applications for maggots in wound care. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 219-227.
9. Polat E. *Lucilia sericata*'nın larvaları ile zor iyileşen yaraların tedavisi. XV. Ulusal Parazitoloji Kongresi (18-23 Kasım 2007, Kayseri ve Ürgüp) Kongre program ve bildiri özet kitabı konferans- II, 2007; 57-60.

- 
10. Polat E, Çakan H, Çalışkan R, Kondakçı G.O, Darı S, İpek T (2009). *Lucilia sericata* 'nın larvalarının kronik yaralarda uygulanması. Türkiye Parazitoloji Derneği Ulusal Parazitoloji Kongresi (1-7 Kasım 2009, Adana) Program ve özet kitabı KONF-150 s. 83-85.
11. Polat E, Çakan H, İpek T (2010). Larva debridman tedavisi. *Türk Aile Hek Derg* 14: 188-191.
12. Polat E (2010). Larva Debridman Tedavisi (LDT). *Güncel Yönleriyle Kronik Yara* 'da. Ed. Murat Topalan, Şamil Aktaş. İstanbul Tıp Fakültesi Kronik Yara Konseyi. 1. baskı. s: 181-193.
- Staphylococcus aureus (MRSA) ve metisiline duyarlı Staphylococcus aureus (MSSA) üzerine antibakteriyel etkilerinin in-vivo ve in-vitro koşullarda araştırılması. Yüksek lisans tezi, İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
14. Polat E, Çakan H, Aslan M, Sirekbasan S, Kutlubay Z, İpek T, Özbilgin A (2011). Detection of anti-leishmanial effect of *Lucilia sericata* larva secretions on *Leishmania tropica* parasites: in vitro and in vivo studies. International symposium on Phlebotomine Sandflies, 25-30 April
13. Bolaban D (2009). *Lucilia sericata* larvaları ve salgılarının metisiline dirençli Staphylococcus aureus (MRSA) ve metisiline duyarlı Staphylococcus aureus (MSSA) üzerine antibakteriyel etkilerinin in-vivo ve in-vitro koşullarda araştırılması. Yüksek lisans tezi, İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
14. Polat E, Çakan H, Aslan M, Sirekbasan S, Kutlubay Z, İpek T, Özbilgin A (2011). Detection of anti-leishmanial effect of *Lucilia sericata* larva secretions on *Leishmania tropica* parasites: in vitro and in vivo studies. International symposium on Phlebotomine Sandflies, 25-30 April 2011 Kuşadası-Turkey, p. 144-145.



## 39. Adli Tıp Açısından Deri

Nur BİRGEN

**T**ıptaki uzmanlık dallarının hepsinde olduğu gibi dermatoloji açısından da adli tıp uygulamaları büyük önem taşımaktadır.

Dermatoloji pratiğinde adli tıbbi açıdan değerlendirmeler, tıbbi uygulamalar ile ilgili hata iddiaları, lezyonların suç teşkil edecek bir eylem sonucu ortaya çıkması halinde gerekmektedir.

Dermatolojide tıbbi uygulama hatalarını incelemeyen önce hekimlerin sorumluluğu yönünden mevzuatı hatırlatmak gerekmektedir. Sağlık personelinin, kusur veya ihmal ile standart uygulamayı yapmaması, bilgi veya beceri eksikliği ile yanlış veya eksik teşhiste bulunması veya yanlış tedavi uygulaması veya hastaya tedavi vermemesi ile oluşan ve zarar meydana getiren fiil ve durum, tıbbi uygulama hatası olarak tanımlanmaktadır.<sup>1,2,3</sup>

Hatalı uygulama iddiası olduğunda farklı makamlara başvurular olabilir. İdari soruşturmalar yapılabileceği gibi mağdur olduğunu iddia eden kişiler Cumhuriyet Başsavcılıklarına şikâyet dilekçesi verebilir veya tazminat talebi ile Hukuk Mahkemeleri, Ticaret Mahkemeleri ya da İdare Mahkemelerine başvurabilirler.

### **Ceza Sorumluluğu**

Ceza sorumluluğunun tayininde temel kavram 5237 Sayılı Türk Ceza Kanununun 22. maddesinde tanımlanan “taksir” dir.<sup>4</sup> Taksir, dikkat ve özen yükümlülüğüne aykırılık dolayısıyla, bir davranışın suç tipinde belirtilen neticesi öngörülmeyerek gerçekleştirilmesidir. Yani sağlık personeli tıbbi işlem sonucunda bir zarar olabileceğini öngörüp gerekli tedbirleri almak ve her türlü tedbire rağmen zararlı sonuç ortaya çıkarsa bunu hemen tespit ederek gerekeni yapmakta gerekli dikkat ve özeni göstermekle yükümlüdür. Tıbbi uygulama ile ilgili olarak Cumhuriyet Başsavcılığına başvurulduğunda soruşturmayı yürüten Cumhuriyet savcısı şikâyeti değerlendirmek amacıyla bilirkişiden görüş alır ve rapor sonucunu değerlendirerek ya kovuşturmayaya yer olmadığı yönünde karar verir ya da iddianame hazırlayarak Ceza Mahke-



mesinde yargılanma sürecini başlatır. Ceza mahkemeleri tıbbi uygulama hatalarını T.C.K. nun 85 ve 89.maddesi kapsamında değerlendirmektedir. T.C.K. nun 85. maddesi taksirle eylem sonucu ölüm ortaya çıkması hallerini düzenlemektedir. Bu maddeye göre, taksirle bir insanın ölümüne neden olan kişi, iki yıldan altı yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılır. T.C.K. 89. madde-si ise “Taksirle yaralama” sonucu ortaya çıkan kayıpları değerlendirmektedir. Hekimin eylemi ile kişinin,

- İyileşmesi olanağı bulunmayan bir hastalığa veya bitkisel hayata girmesine,
- Duyularından veya organlarından birinin işlevini yitirmesine,
- Konuşma ya da çocuk yapma yeteneklerinin kaybolmasına,
- Yüzünün sürekli değişikliğine,
- Yaşamını tehlikeye sokan bir duruma,
- Gebe bir kadının çocuğunun düşmesine neden olup olmadığı değerlendirilir.

Dermatoloji uygulamaları ile ilgili olarak genellikle kozmetik uygulamalar şikâyet edilmektedir. Adli Tıp Kurumu 3. Adli Tıp İhtisas Kurulu bu konuları değerlendiren resmi bilirkişiler arasındadır.<sup>5,6</sup> Kurula intikal eden 2 olgu örnek olarak verilmektedir.

### **Olgu 1**

30 yaşında kadın, koltuk altı ve pubis bölgesindeki kılların giderilmesi amacıyla başvurduğu güzellik merkezinde kendisine estetisyen tarafından uygulanan 4. doz lazer sonrası yanık oluştuğunu belirterek Cumhuriyet Başsavcılığına başvurmuştur.

Güzellik Merkezinde sorumlu müdür olarak pratisyen bir hekim, dört estetisyenin çalışmakta olduğu görülmüştür.

Muayenesinde, bilinç açık, koopere olduğu, genital bölgede labium, majus ve minuslarda yüzeysel yanık-sikatrix dokusu mevcut olduğu, plastik cerrahi muayenesinde lazerle epilasyona bağlı genital bölgede her iki inguinalde 3x3 cm boyutlarında sınırları düzensiz 2. derece derin yanık, sağ labium minusta 0,5-1 cm.lik 2. derece derin yanık saptandığı (Resim 1), Betadine®, Furacin®, Rifampicin® başlandı, hayati tehlikesi bulunmadığı kayıtlıdır. İl Sağlık Müdürlüğü'nün raporunda, “Yapılan incelemede Epilasyon (CE 0543,



**Resim 1.**

Lazer epilasyon sonrası genital bölgede meydana gelen yanık alanları

Ref: 9DER0797-1.20 SN-05091202) Cihazının kullanıldığı tespit edilmiştir. — 12/5/2003 tarihli ve 25106 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan “Güzellik ve Estetik Amaçlı Sağlık Kuruluşları Hakkında Yönetmelik” esaslarına göre bu cihazın Medikal Estetik Hekim tarafından Güzellik Merkezlerinde kullanılması gerekmektedir.” kaydı bulunmaktadır.

Bilirkişi raporunda, “..... Güzellik Merkezinde genital bölgeye uygulanan lazer epilasyon işleminden sonra erken dönemde oluşmuş yaralanmaya bağlı iyileşme gecikmesinin aşırı lazer dozu kullanılması ya da ayın bölgeye kısa aralıklarla tekrarlanan lazer uygulamasından ortaya çıktığı, görülen yanığın uygulama hatasına bağlı olduğu” bildirilmiştir. Uygulamayı yapan kişi de ehliyetsizdir.

“Güzellik ve Estetik Amaçlı Sağlık Kuruluşları Hakkında Yönetmelik” hükümlerine göre, lazer uygulaması sadece güzellik ve estetik amaçlı olarak kişilere uygulayacakları tıbbi işlemlerle ilgili olarak Sağlık Bakanlığınca veya Bakanlık tarafından yetki verilen kuruluşlarca açılan eğitimi başarı ile tamamlayan tabiplerce ya da Dermatoloji ile Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi dallarından birinde uzmanlık belgesine sahip tabipçe yapılmasını öngörmektedir.<sup>7</sup>

15.02.2008 tarih ve 26788 sayılı Resmi Gazetede yayımlanarak yürürlüğe

giren “*Ayakta Teşhis Ve Tedavi Yapılan Özel Sağlık Kuruluşları Hakkında Yönetmelik*” ile Güzellik ve estetik veya bu amaçla açılan merkezlerin ve ünitelerin uyumu belirlenmiştir. Merkezlerin ve ünitelerin uyumu belirlenmiştir. Merkezlerin ve ünitelerin uygunluk belgelerinin geçerlilik ve faaliyet süresinin 1/1/2010 tarihinde sona ereceği, sağlık kuruluşu statüsü sona eren ve işleteni tabip olan müstakil merkezler, güzellik salonuna veya ilgili mevzuat ile belirlenen şartlar ve standartlar sağlanarak muayenehane veya polikliniğe dönüştürülebileceği, yürürlükten kaldırılan Yönetmelikte sayılan tıbbî işlemlerin tamamının, sertifika veya buna benzer yetki belgesine dayanılarak unvanlarda, “estetik” veya bu anlama gelecek herhangi bir ibare kullanılmaksızın tıp mesleğini icra yetkisi sahasına göre tabip veya uzman tabiplerin tıbbi uygulaması şeklinde yürütüleceği kaydedilmiştir.<sup>8</sup>

## **Olgu 2**

25 yaşında kadın, güzellik merkezinde 2 seans lazer epilasyon nedeniyle yüzünün yandığı bu nedenle şikâyetçi olduğunu belirterek Cumhuriyet Başsavcılığına başvurmuştur.

Uygulamayı yapan hekim ifadesinde, kişinin ilk seans epilasyon sonrası bir şikâyetinin olmadığı bir ay sonra ikinci seans için geldiğini epilasyon sırasında başını sağa sola çok çevirdiği, canının yandığını söyleyerek başını sağa sola çevirmeye devam ettiği, o sırada ağzının alkol koktuğunu hissettiğini, sorduğunda bu konuda yorum yapmadığı, kişinin yüzündeki şişliklerin alkollü olmasından ve yüzünü sağa sola çevirmesinden kaynaklandığını söylediği,

..Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalında yapılan muayenesinde; glabellar alanda 7x7mm boyutlarında, eşkenar şeklinde, normal deri renginden daha hipopigmente görünümde atrofik sikatris dokusu, üst dudak sol köşesinde nazolabial sulkus medialinde ve buna paralel yerleşimli 15x5mm boyutlarında kahverengi hiperpigmente maküler lezyonu olduğu, glabellar alanda yerleşen lezyonun atrofik nedbe dokusu görünümünde olduğu, üst dudak sol köşesindeki lezyonda atrofik ya da keloidal bir görünüm olmadığı (Resim 2), hastanın verdiği anamneze göre belirtilen işlemin 16 ay önce yapılmış olması nedeniyle gerek geçen süreye gerek de lezyonların kliniğine göre oluşan yaraların iyileşme sürecini tamamladığını, glabellar alandaki



**Resim 2.**

İşlem sonrası alt dudak çevresi ve glabellada ortaya çıkan lezyonlar

lezyonun deri bütünlüğünü bozduğu ve kozmetik deformiteye neden olduğu, dudak sol köşesindeki lezyonun deri bütünlüğü göz önünde tutularak kozmetik deformiteye neden olmadığı kayıtlıdır.

Bilirkişi raporunda, “kişide oluşan lezyonların lazer epilasyona bağlı olabileceği, inatçı olgularda lazer epilasyonun aynı yere birkaç kere uygulanması veya yüksek dozda uygulanmasının bu sonuca yol açabileceği, hastanın deri yapısının da bu tip sorunlara zemin hazırladığı düşünüldüğünde lazer epilasyonuna bağlı olabilecek riskler ile ilgili hastadan onam alınmış ise hekimin eylemlerinin tıp kurallarına uygun olduğu” bildirilmiştir.

Uygulama öncesi lazer epilasyonun risklerinin açıklandığı bir onam formu kişiye imzalatılmıştır.

Bilgilendirilmiş onam zorunluluğu her tıbbi müdahalede olduğu gibi burada da önem taşımaktadır. Ayrıca “Güzellik ve Estetik Amaçlı Sağlık Kuruluşları Hakkında Yönetmelik” hükümleri incelendiğinde, Çalışma Usul

ve Esaslarını düzenleyen bölümde, “Sağlık kuruluşlarında, tabipler ve/veya güzellik uzmanları tarafından kişiye yapılacak işlemler ve sonucunda ortaya çıkabilecek komplikasyonların anlatılması gereklidir” kaydı bulunmaktadır.

### **Tazminat Sorumluluğu**

Dermatolojide kozmetik uygulamalarında bu nedenle daha çok tazminat davaları söz konusu olmaktadır. Tazminat davası açılmış ise hâkim bilirkişiden hekimin neden olduğu maluliyeti ortaya koymasını talep etmektedir. Herhangi bir travma (iş kazası, trafik kazası, ateşli silah yaralanması, darp, yüksekte düşme vb.) sonucunda meydana gelen ve insan vücudunun bütünlüğünü farklı ağırlık derecelerinde bozan yaralanmaların uygulanan tüm tedavilerden sonra tamamen iyileşemeyip, bu arızanın sekel halinde devam etmesi durumuna malul olma hali veya kısaca maluliyet adı verilmektedir. 11 Ekim 2008 tarihinden önce meydana gelen olaylarda, 85/9529 karar sayılı Sosyal Sigortalar Sağlık İşlemleri Tüzüğü, bu tarihten sonra ortaya çıkan olaylarda ise, 11 Ekim 2008 gün ve 27021 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan “Çalışma Gücü ve Meslekte Kazanma Gücü Kaybı Oranı Tespit İşlemleri Yönetmeliği” hükümlerine göre maluliyet hesabı yapılmalıdır.<sup>9</sup> Burada da önemli olan husus, ceza davalarında olduğu gibi, hekimin eksikliğini ve bu eksikliğin ortaya çıkardığı maluliyeti belirlemektir.

Hakim, maluliyet oranı, iyileşme süresi, tedavi giderleri hesaplandıktan sonra buna bağlı maddi tazminat ile yine kendisinin takdir edeceği manevi tazminatın ilgili sağlık personeli tarafından ödenmesine karar vermektedir.

Dermatoloji ve adli tıp arasındaki ilişki adli rapor düzenlenmesi sırasında da karşımıza çıkmaktadır. Adli rapor düzenlenmesi amacıyla gönderilen mağdurun adli tıp uzmanı ya da adli tabiplik hizmeti yürüten hekim tarafından yapılan muayenesi sırasında tespit edilen lezyonların değerlendirilmesi açısından dermatoloji konsültasyonu talep edilebilir. Muayene sonuçları, Sağlık Bakanlığı’nın “Adli tabiplik hizmetlerinin yürütülmesinde uyulacak esaslar” hakkındaki 2005/143 sayılı genelgesi doğrultusunda rapor formlarına yazılmalıdır.<sup>10</sup>

Gözaltı muayenesi için getirilen sanıklarda özellikle elektrik giriş lezyonu şüphesi olduğunda dermatoloji konsültasyonu talep edilebilmektedir. Bu durumda, anamnez ve şikayetler muayene olan kişinin anlattığı şekilde yazılmalıdır. Anamnezde belirtilen şikayetler fizik muayenede saptanmaya çalışılmalıdır. Vücutta farklı bölgelerde çok sayıda lezyon mevcutsa, resim çekilmeli ya da vücut diyagramları kullanılmalıdır. Resim çekilirken ölçüleri

Histo-patolojik inceleme için örnek alınmalıdır. Muayenede kullanılacak formların örnekleri ve kullanım şekilleri Sağlık Bakanlığınca belirlenmiştir. Yine küçük çocuklarda özellikle kötü muameleye bağlı yanık lezyonu olabilir. Vücutta sigara söndürülmesine bağlı olduğu düşünülen yanık lezyonu görüldüğünde adli makamlara ihbarda bulunulmalıdır. T.C.K. nun 280. maddesinde “[1] Görevini yaptığı sırada bir suçun işlendiği yönünde bir belirti ile karşılaşmasına rağmen, durumu yetkili makamlara bildirmeyen veya bu hususta gecikme gösteren sağlık mesleği mensubu, bir yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılır. [2] Sağlık mesleği mensubu deyiminden tabip, diş tabibi, eczacı, ebe, hemşire ve sağlık hizmeti veren diğer kişiler anlaşılır.” denilmektedir.<sup>4</sup> Bu nedenle, kötü muamele düşünüldüğünde adli makamlar hemen haberdar edilmelidir.

Bulaşıcı hastalıkların tespiti de dermatoloji uzmanları açısından karşılaşılan adli sorunlardan biridir. “Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi Hakkında Tebliğ” hükümlerindeki listelere göre ilgili makamlara ihbarın yapılması suçlu duruma düşmemek açısından büyük önem taşımaktadır.<sup>11</sup>

## Kaynaklar

1. İçel K, Ünver Y. Tıp ve Ceza Hukuku. Birinci Baskı. Ankara, Seçkin Yayıncılık, 2004; 27.
2. Alver C. İdari Yargılama Usulü Kanunu. Üçüncü Baskı. Ankara, Şafak Matbaacılık, 1993; 45.
3. Armağan T. İdarenin Sorumluluğu ve Tam Yargı Davaları. Birinci Baskı. Ankara, Seçkin Kitabevi, 1997; 25.
4. Özgenç İ. Türk Ceza Kanunu Gazi Şerhi. Birinci Baskı. Ankara, Seçkin Kitabevi, 2005; 305-307.
5. Adli Tıp Kurumu Kanunu. <http://www.atk.gov.tr>
6. Birgen N, Mahmutoğlu FS, İcmeli ÖS, Anolay NN, Kaptanoğlu K. Tıbbi Uygulama Hatalarını Değerlendirmede Karşılaşılan Yasal Sorunlar. 11. Ulusal Adli Tıp Günleri Poster Sunuları Kitabı'nda. İstanbul, Adli Tıp Kurumu Yayınları, 2004; 303-306.
7. Güzellik ve Estetik Amaçlı Sağlık Kuruluşları Hakkında Yönetmelik. 12/5/2003 tarihli ve 25106 sayılı Resmî Gazete. <http://www.rega.gov.tr>
8. Ayakta Teşhis Ve Tedavi Yapılan Özel Sağlık Kuruluşları Hakkında Yönetmelik. 15.02.2008 tarih ve 26788 sayılı Resmî Gazete. <http://www.rega.gov.tr>
9. Çalışma Gücü ve Meslekte Kazanma Gücü Kaybı Oranı Tespit İşlemleri Yönetmeliği. 11 Ekim 2008 gün ve 27021 sayılı Resmî Gazete. <http://www.rega.gov.tr>
10. Adli Tabiplik Hizmetlerinin Yürütülmesinde Uyulacak Esaslar. <http://www.adlitabiplik.saglik.gov.tr>
11. Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi Hakkında Tebliğ. 6 Kasım 2004 tarih ve



## 40.

## Dermatolojide Vitaminler Ne Kadar Gerekli

Nurhan SARAÇOĞLU

**S**ağlıklı deri görünümü genel vücut sağlığının göstergesidir. İyi beslenme sağlıklı uzun bir yaşam ve güzel deriye sahip olmanın anahtarıdır. Vitaminler vücutta metabolik olayların normal bir şekilde meydana gelmesi ve sağlıklı durumun sürdürülmesi için gerekli olan ve besinler içinde ufak miktarlarda alınan maddelerdir. Yerel ve oral vitaminler dermatolojinin birçok alanında kullanılmaktadır. Belirli vitaminlerin vücut fonksiyonlarının sağlanması için gerekli olduğu bilinmektedir. Fakat vitaminlerin yüksek dozda tüketilmesi veya yerel kullanımları hakkındaki klinik veriler hala yeterli değildir.<sup>1</sup>

**Vitamin A**

Oral ve yerel vitamin A türevleri hafif ve şiddetli akne vulgaris, rozase, solar keratoz, melazma, iktiyozis, psoriasis, Kaposi sarkomu, kutanöz T-hücreli lenfoma, melanom-dışı deri kanseri ve liken planus da kullanılmaktadır.<sup>2</sup>

Doğada bulunan retinol ve karotenoidler vitamin A'nın iki esas formudur. Retinol karaciğer, süt ve yumurtada bulunur. Karotenoidler (Provitamin A) havuç, domates, diğer renkli sebzeler ve meyvalarda bulunur. Güçlü antioksidan etkiye sahiptirler. Vitamin A yağda çözünen bir vitamindir ve karaciğerde depo edilir.<sup>3</sup>

**Karotenoidler**

Karotenoidler diğer antioksidanlar gibi meyve ve sebzelerden zengin bir diyet ile elde edilir. Stres, yüksek doz ultraviyole radyasyonu, alkol tüketimi ve sigara derideki karotenoid konsantrasyonunu azaltır. Karotenoidlerin alında, avuç içinde ve ekzansör yüzeylerde konsantrasyonları yüksektir. Normal deri renginin oluşmasında karotenoid içeriğinin rolü vardır. Karotenoidlerin aşırı tüketimi sonucu deri sarı, turuncu renk alır.<sup>4</sup> Karotenoidlerin MED (minimal eritem doz) dozunu artırıcı etkisi deride belli konsantrasyona ulaşıldığında mümkün olabilmektedir.<sup>5</sup> FDA 1975 yılında beta-karoteni eritropoetik porfiryra tedavisi için onaylamıştır.<sup>6</sup>



### Yerel Retinoller

Retinol vücutta doğal olarak retinaldehid, retinil ester ve bir grup oksoretinoidler gibi birçok türevlere dönüşür.<sup>7</sup> Tazaroten, asitretin, etretinat ve adapalen retinolun sentetik türevleridir.<sup>8</sup> Retinoidler, retinolun doğal ve sentetik türevlerinin oluşturduğu bir sınıftır. Retinoidler etkilerini nükleer reseptörlere bağlanarak gösterirler. Kligman ve ark.larının 1986 yılında yerel tretinoin ile fotoyaşlanma gösteren deride anlamlı iyileşme elde ettikleri çalışma bu alanda yapılan birçok çalışmanın öncüsü olmuştur.<sup>9</sup> Weiss ve ark.larının 16 haftalık randomize çift-kör plasebo kontrollü bir çalışmasında da 30 hastanın tümünde ön kollarda, 15 hastanın ise 14'ünde yüzde fotoyaşlanma belirtilerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme kaydedilmiştir.<sup>10</sup> Yerel retinoidler fibroblastların büyümesini ve kollajen üretimini artırırlar. İnce kırışıklıklar üzerine olumlu etkisi vardır. Kollajeni katalize eden elastik degradasyona yol açan metalloproteinazları azaltırlar. Keratinosit ve melanosit atipisi üzerine etkileri vardır.<sup>11</sup>

### Vitamin C

Vitamin C (L-askorbik asit) insan organizmasında major antioksidan rolü olan ve suda eriyen bir vitamindir. Vücutta sentez edilemez. Turunçgiller, koyu yeşil yapraklı sebzeler, siyah üzüm, kırmızı biber gibi besinlerden diyet ile alınır. Oral yolla çok yüksek dozda alınsa bile deride C vitamini optimal düzeye ulaşamaz. Yerel C vitamini kullanımı antioksidan etki için gereklidir. Fakat L-askorbik asit stabil bir ürün değildir. Hava ile temas edince okside olur. Askorbil- 6-palmitat ve magnezyum askorbil fosfat genellikle yerel preparatlarda kullanılır. Vitamin C kollajen biyosentezi için gerekli iki enzim için kofaktör rolü oynar. Prolil hidroksilaz (kollajen molekülünün stabilizasyonu için); Lizil hidroksilaz (yapısal dayanıklılık için).<sup>12,13</sup> Yerel vitamin C insan derisinde kollajen sentezini artırır. Postmenopozal kadınlarda ön kola %5 vitamin C uygulanması sonucu kollajen I ve III mRNA düzeylerinde ve metalloproteinaz-1 (MMP-1) inhibitör düzeylerinde artış görülmüştür. Fakat elastin, fibrillinin mRNA düzeyleri ve metalloproteinaz 2 (MMP-2) nin doku inhibitör düzeyleri değişmemiştir.<sup>14</sup> Vitamin C ultraviyolenin indüklediği serbest radikalleri inaktive eder ve UVB'ye bağlı eritemi %12 düzeyinde azaltır. Tümör nekrozis faktör  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )'yı inhibe ederek transkripsiyon faktör nükleer faktör kappa beta (NF $\kappa$  $\beta$ )'yı baskılar. Proinflamatuvar sitokinler TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 ve IL-8 üretilemez.<sup>15</sup>

Akne vulgaris ve rozasede anti-inflamatuar etkisi dolayısıyla kullanılmıştır. Lazer abrazyon tedavisinden sonra eritemi azaltmak için kullanılmıştır.<sup>16</sup> Vitamin C tirozinaz enzimini inhibe ederek melanin sentezini azaltır. Melazma ve solar lentigoda %15 C vitamini iki ay uygulamadan sonra etkili bulunmuştur.<sup>12</sup>

### **B3 Vitamini (niasinamid, nikotinamid)**

B3 vitamini niasinin bir türevi olup et, balık, süt ve yumurta gibi gıdalardan alınır. Niasin eksikliğinde pellagra gelişir. Dermatolojide anti-inflamatuar etkisi dolayısıyla akne vulgarisde kullanılmıştır.<sup>17</sup> Derinin yaşlanma belirtilerine karşı geliştirilen ürünlerde %3.5 ile %5 konsantrasyonlarda bulunabilir. Yüzdeki hiperpigmentasyon üzerine düzeltici etkisi melanositlerden keratinositlere olan melanozom transferini baskılamasına bağlanmıştır.<sup>18</sup> Nikotinamidin derideki ince kırışıklıklar ve elastisite üzerinde olumlu etkisi fibroblast kültürlerinde kollajen artışı artırıcı etkisi ile açıklanmıştır.<sup>19</sup>

### **D Vitamini**

D vitamini ultraviyoleye (UVB) maruz kaldığı zaman deride sentez edilir. Ayrıca eksojen olarak gıdalardan alınır. Vitamin D2 (ergokalsiferol) bitkiler tarafından sentez edilir. Vitamin D3 (kolekalsiferol) ise somon, balık yağları gibi hayvansal besinlerden elde edilir. Epidermal keratinositlerde bulunan 7-dehidrokalsiferolun UV ışını ile etkileşmesi sonucu D3 vitamin sentezi gerçekleşir. Vitamin D sentezi için optimal dalga boyu 285-300 nm arasındadır. D vitamini karaciğerde 25-hidroksi-vitamin D (kalsidiol) ye dönüşür. Bu metabolit kolay ölçülebilmesi ve insandaki D vitamini durumunu belirlemesi açısından önemlidir. Paratiroid hormonun etkisi ile 25-hidroksivitamin böbreklerde biyolojik aktif form olan vitamin 1,25-dihidroksivitamine (kalsitriol) dönüşür. D vitamininin hücrel proliferasyon ve farklılaşma üzerine etkisi vardır. Deride keratinositler, Langerhans hücreleri, melanositler, fibroblastlar, dermal dendrositler, T ve B lenfositler, endotelial hücreler, vitamin D reseptörü (VDR) ekspres ederler. D vitamini bu hücre içi reseptörlere bağlanır. Reseptör-ligand kompleksi nükleusda spesifik DNA sekanslarına bağlanarak, hücrel proliferasyonu etkileyen belli hedef genlerin transkripsiyonuna yol açar. D vitamini ikinci bir mekanizma olarak hücrel farklılaşma ile ilgili olan hücre içi kalsiyum düzeylerini artırır. Bu iki yolun kombinasyonu sonucu hedef hücrelerde proliferasyonda azalma, differansiyasyonda artış görülür. D vitamini immunregülasyonda da rol oynar.

Bu etki mekanizmaları nedeniyle D vitamini ve analogları psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır.<sup>20-22</sup> Yerel kalsipotrien psoriasisın bölgesel tedavisinde sık kullanılır. İmmunregülasyon, fibroblast proliferasyonu, kollajen sentezi, ve endotelial hücre fonksiyonu üzerine olan etkisi nedeni ile morfea tedavisinde kalsipotrien ve oral kalsitriol kullanılmaktadır.<sup>23</sup>

Son yıllarda güneşten koruyucuların yoğun olarak kullanılmasına bağlı gelişen D vitamini eksikliği hakkında birçok değişik görüşler öne sürülmüştür. Bu konuda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar vardır. Tip 3 deri rengi olan kişilere tüm vücuda güneşten koruyucu uygulanmış ve UVB ye bağlı D3 vitamini sentezinin tamamen bloke olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak vitamin D3 sentezinin artması için vücudun en az %19 una güneşten koruyucu uygulanmaması gerektiği öne sürülmüştür.<sup>24</sup> Fakat günlük hayatta genel popülasyonda güneşten koruyucular gereken miktarda ve sıklıkla kullanılmadığı için D vitamini eksikliğine neden olabilecekleri şüphelidir.<sup>25</sup>

## E Vitamini

Doğal vitamin E plazma, membran ve dokularda bulunan yağda çözünen önemli bir antioksidandır. Sekiz moleküler formu (4 tokoferol, 4 tokotriol) mevcuttur. Alfa-tokoferol en aktif form olup, serbest radikallerin yol açtığı lipid peroksidasyonundan hücre membranlarını korur. E vitamini diyet yolu ile alınır. Taze sebzeler, bitkisel yağlar, tohumlar, tahıllar, bazı et ve süt ürünlerinde bulunur. Deride E vitamini konsantrasyonu stratum korneumun alt tabakalarında en yüksektir. Oral vitamin E hastalıkta sarı tınak sendromunda, epidermolizis büllöza, deri ülserleri ve yara iyileşmesi gibi birçok dermatolojik hastalıkta kullanılmış olmakla birlikte hala spesifik olarak d- $\alpha$ -tokoferol formu ile yapılmış ileriye dönük plasebo kontrollü çalışmalar mevcut değildir.<sup>26</sup> Atopik dermatiti olan 96 hastada sekiz ay boyunca oral E vitamini 400 IU/gün veya plasebo verilen bir çalışmada hastalarda iyileşme veya remisyon saptanmış ve hastaların %62 sinde IgE düzeyleri düşmüştür.<sup>27</sup> Yerel vitamin E alfa-tokoferol ve tokoferol asetat formunda %1- %5 konsantrasyonlarda kullanılır. Yerel vitamin E melazma ve pigmente kontakt dermatitte etkili bulunmuştur. Vitamin E esterleri özellikle vitamin E asetat ultraviyoleye bağlı deri hasarını azaltmaktadır. Yerel vitamin E ultraviyoleye maruz kalmadan uygulandığında eritem ve ödemin azaldığı fakat ultraviyole sonrası bir etkisi olmadığı görünmektedir.<sup>28</sup> Stratum korneumun hidrasyonunu ve su tutma kapasitesini arttırabilir. Alfa- tokoferol vitamin A (retinol) ve vitamin

C (askorbik asit) ile kombine ürünlerde sinerjistik etki göstererek fotoyaşlanma ve deri kanserine karşı koruyucu rol oynayabilir.<sup>29,30</sup>

## K Vitamini

K vitamini yeşil yapraklı sebzeler, bitkisel yağlar (soya, pamuk, kanola, zeytinyağı) ile diyet ile alınan yağda çözünen bir vitamindir. İntestinal bakteriyel flora da K vitamini kaynağıdır. Protein biyosentezi sürecinde glutamik asiti, gamma glutamik asite dönüştüren enzimatik reaksiyonda kofaktör olarak rol oynar. Gamma glutamik asitin dahil olduğu proteinler kalsiyuma bağlanarak pıhtılaşma faktörleri II, VII, IX ve X'i aktive ederler. Vit K eksikliği koagülasyon bozukluğuna neden olur.<sup>31</sup> Yüzdeki telenjektaziler için uygulanan lazer tedavisi sonrası çift-kör plasebo kontrollü yapılan bir çalışmada on bir hastanın yüzünün yarısına %5 oranında K vitamini günde iki kez iki hafta boyunca uygulanmış ve plasebo uygulanan tarafa göre ekimozun daha hızlı gerilediği saptanmıştır.<sup>32</sup> Periorbital deride koyulaşma için de kullanılan ürünlerin içeriğinde vitamin K bulunabilir.<sup>33</sup>

## Vitamin H (Biotin)

Dermatolojide biotin saç ve tırnak hastalıklarında kullanılmaktadır. Kırılğan tırnaklarda yapılan bir çalışmada 2.5 mg/gün biotin 6-15 ay boyunca kullanılmış ve tırnak plağında % 25 oranında kalınlaşma saptanmıştır.<sup>34</sup> Başka bir çalışmada biotin 1.0 ve 3.0 mg günlük doz kullanımı ile tırnaklarda klinik olarak düzelme ortalama iki ayda kaydedilmiş fakat hastalar kullanımı bıraktıklarında tırnaklar yine kırılğan olmuştur.<sup>35</sup>

## Kaynaklar

1. Draelos ZD. Nutrition and enhancing youthful-appearing skin. Clin Dermatol 2010; 28: 400-408.
2. Kligman AM. The growing importance of topical retinoids in clinical dermatology: a retrospective and prospective analysis. J Am Acad Dermatol 1998; 39: 52-57.
3. Prinz JC. Nutritional diseases. Braun-Falco's Dermatology' de. Ed. Burdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landhaler M. Üçüncü baskı. Heidelberg, Springer, 2009; 91.
4. Lademann J, Meinke MC, Sterry W, Darwin ME. Carotenoids in human skin. Exp Dermatol 2011; 20: 377-382.
5. Richelle M, Sabatier M, Steiling H, Williamson G. Skin bioavailability of dietary vitamin E, carotenoids, polyphenols, vitamin C, zinc, and selenium. Br J Nutr 2006; 96: 227-238.

6. Sies H, Stahl W. Nutritional protection against skin damage from sunlight. *Annu Rev Nutr* 2004; 24: 173-200.
7. Sorg O, Antille C, Kaya G, Saurat JH. Retinoids in cosmeceuticals. *Dermatol Ther* 2006; 19: 289-296.
8. Lupo MP. Antioxidants and vitamins in cosmetics. *Clin Dermatol* 2001; 19: 467-473.
9. Kligman AM, Grove GL, Hirose R, Leyden JJ. Topical tretinoin for photoaged skin. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 836-859.
10. Weiss JS, Ellis CN, Headington JT, Tincoff T, Hamilton KK, Voorhee JJ. Topical tretinoin improves photoaged skin: a double-blind vehicle-controlled study. *JAMA* 1988; 259: 527-532.
11. Cho S, Lowe L, Hamilton TA, Fisher GJ, Voorhees JJ, Kang S. Long-term treatment of photoaged human skin with topical retinoic acid improves epidermal cell atypia and thickens the collagen band in papillary dermis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 769-774.
12. Burke KE. Interaction of vitamins C and E as better cosmeceuticals. *Derm Therapy* 2007; 20: 314-321.
13. Junkins-Hopkins JM. Antioxidants and their chemopreventive properties in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 663-665.
14. Humbert P, Rougier A, Colige AC ve ark. Topically applied vitamin C enhances the mRNA level of collagens I and III, their processing enzymes and tissue inhibitor of matrix metallopeptinase 1 in the human dermis. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 853-859.
15. Farris PK. Topical Vitamin C: A useful agent for treating photoaging and other dermatologic conditions. *Dermatol Surg* 2005; 31: 814-818.
16. Alster T, West TB. Effect of vitamin C on postoperative CO2 laser resurfacing erythema. *Dermatol Surg* 1998; 24: 331-334.
17. Griffiths CEM. Nicotinamide 4% gel for the treatment of inflammatory acne vulgaris. *J Dermatol Treat* 1995; 6: 8-10.
18. Hakozaki T, Minwalla L, Zhuang J ve ark. The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and melanosome transfer. *Br J Dermatol* 2002; 147: 20-31.
19. Bisset DL, Oblong JE, Berge CA. Niacinamide: a B vitamin that improves aging facial skin appearance. *Dermatol Surg* 2005; 31: 860-866.
20. Shahriari M, Kerr P, Slade K, Grant-Kels JE. Vitamin D and the skin. *Clin Dermatol* 2010; 28: 663-668.
21. Zussman J, Ahdout J, Kim J. Vitamins and photoaging: Do scientific data support their use? *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 507-525.
22. Shapiro SS, Saliou C. Role of Vitamins in skin care. *Nutrition* 2001; 17: 839-844.
23. Cunningham BB, Landella IDR, Langman C, Sailer DE, Paller AS. Topical calcipotriene for morphea/linear scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 211-215.

24. Matsouka LY, Wortsman J, Hollis B. Use of topical sunscreen for the evaluation of regional synthesis of vit D3. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 772-775.
25. Norval M, Wulf HC. Does chronic sunscreen use reduce vitamin D production in sufficient levels?. *Br J Dermatol* 2009; 161: 732-736.
26. Thiele JJ, Hsieh SN, Ekanayake- Mudiyansele S. Vitamin E: critical review of its current use in cosmetic and clinical dermatology. *Dermatol Surg* 2005; 31: 805-813
27. Tsourelis Nikita E, Hercogova J, Lotti T, Menchini G. Evaluation of dietary intake of vitamin E in the treatment of atopic dermatitis- a study of the clinical course and evaluation of the immuno-globulin E serum levels. *Int J Dermatol* 2002; 41: 146-150
28. Manela-Azulay M, Bagatin E. Cosmeceuticals vitamins. *Clin Dermatol* 2009; 27: 469-474.
29. Sorg O, Tran C, Saurat JH. Cutaneous vitamins A and E in the context of ultraviolet or chemically-induced oxidative stress. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001; 14: 363-372.
30. Lin JY, Selim MA, Shea CR ve ark. UV photoprotection by combination topical antioxidants vitamin C and vitamin E. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 866-874.
31. Furie B, Bouchard BA, Furie BC. Vitamin K-dependent biosynthesis of gamma- carboxy glutamic acid. *Blood* 1999; 93: 1798-1808.
32. Shah NS, Lazarus MC, Bugdodel R ve ark. The effects of topical vitamin K on bruising after laser treatment. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 241-244.
33. Mitsuishi T, Shimoda T, Mitsui Y, Kuriyama Y, Kawana S. The effects of topical application of phytonadione, retinol and vitamins C and E on infraorbital dark circles and wrinkles of the lower eyelids. *J Cosmet Dermatol* 2004; 2: 73-75.
34. Hochman LG, Scher RK, Meyerson MS. Brittle nails: response to daily biotin supplementation. *Cutis* 1993; 53: 303-305.
35. Colombo VE, Gerber F, Bronhofer M ve ark. Treatment of brittle fingernails and onychoschizia with biotin: scanning electron microscopy. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 1127-1132.



## 41.

## Kronik Ürtikerde Tedavi Algoritması

Göksun KARAMAN

**K**ronik ürtikerde hastaya yaklaşım; nedenin veya tetikleyici faktörlerin saptanması ve uzaklaştırılması, semptomların ortadan kaldırılması ve tekrarların önlenmesi olarak özetlenebilir. Hastaya yaklaşımın ve yakınmaların kontrolünün ana öğelerinden birisi olan nedenin veya tetikleyen faktörün saptanması ve uzaklaştırılması her zaman mümkün olamamaktadır. Detaylı bir öykünün alınması ve gerekli tetkiklerin yapılmasının ardından özellikle fiziksel ürtikerlerde tetikleyici olabilen aşırı nem ve sıcak ortam, stres, alkol, aspirin gibi ilaçlardan kaçınmak gerektiği hastalara anlatılmalıdır.

Ürtikerdeki yakınmaların büyük bir kısmı histaminin endotel hücreleri ve duysal lifler üzerindeki H1 reseptörlerine bağlanması ile ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle H1 antihistaminlerin ürtiker tedavisinde çok önemli bir yeri vardır. Antihistaminlerin dışında lökotrien antagonistleri ve immüsüpresif tedavi ajanları kullanılabilir.<sup>1,2</sup>

Kronik ürtikerde önerilen tedavi algoritmasında ilk adım sedatif olmayan bir antihistaminin standart dozda verilmesi ile başlamaktadır. Setirizin, levosetirizin, loratadin, desloratadin ve feksofenadin kullanılabilir. Yakınmalar birkaç gün içinde gerilemezse başlanmış olan antihistamin tedavisinde kullanılan doz iki katına çıkarılır, gerekli görülürse desloratadin ve levosetirizin standart dozun 4 katına kadar yükseltilebilir. Bu dozlarda semptomlar gerilemezse, kullanılmakta olan tedaviye sedatif etkili bir antihistamin eklenebilir veya tedavi başka bir antihistaminle değiştirilebilir. Bu tedavilere yanıt vermeyen hastalarda tedaviye bir lökotrien antagonisti eklenebilir. Lökotrien antagonisti eklenmesine rağmen yanıt alınamayan hastalarda tedavinin immüsüpresif bir tedavi ajanı ile değiştirilmesi önerilmektedir. Yakınmaları kontrol altına alınan hastalarda tekrarların önlenmesi için en az 1-3 aylık idame tedavisi düşünülmelidir.<sup>1,2</sup>

Kronik ürtiker, semptomları ile hastaların günlük yaşantılarını zorlaştıran, biz hekimler için de tedavide son derece zorlayıcı olabilen bir hastalıktır. Hastaların hastalıkları konusunda bilgilendirilmeleri büyük önem göstermektedir. Her hastanın ayrı değerlendirilmesi ve yaklaşımın her hastada ayrı planlanması gerekebilmektedir.



**Kaynaklar**

1. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau A et al; Dermatology Section of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. *Allergy* 2009; 64: 1417-1426.
2. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau AM et al. Dermatology Section of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. *Allergy* 2009; 64: 1427-1443.

42.

## Çanakkale'den İnsan Manzaraları

Hanri BENAUS

**S**on yıllarda Çanakkale Savaşları ve zaferi konusunda toplum olarak biraz daha heyecanlı ve hassas olmaya başlamışsak da, bu hassasiyetin altında yatanın aslında her yıl yenilgilerini dahi büyük bir anlayış ve insancıl duygularla sergileyen Anzak'ların özellikle yurdumuzu ziyaretlerindeki etkinliklerine borçlu olduğumuzu kabul etmek durumundayız.

Genelde bizlerin uzun yıllardır yalnız bazı sembolik törenlerden ileri gitmeyen kutlamaları toplumumuzun ve özellikle Ulusu ile daha barışık bir ortam oluşturma çabasında olan gençliğimizin bu konuya gösterdikleri ve göstermeğe devam ettikleri özen ve hassasiyeti beni gerçekten çok duygulandırmaktadır.

“Çanakkale Savaşları” ve sonucunda kan ve can bedeli ödenerek yazılan “Çanakkale Destanı” bir devin uyanışının, yeni bir devrin ve hatta yeni çağın başlangıcını teşkil eden bir “Ulusal Milat”tır.

Ve en önemlisi tüm dünya toplumları ve insanları için, örnek olacak kanın, canın yok bahasına harcandığı ve fakat insanlığın, hümanizmin her şart ve ortamda nasıl ortaya çıkabileceğinin en güzel örneği olmasıdır.

Bu öykü 213.882 şehidimizin kanı ile yazılmış bir destan öyküdür.



Bazı yetersiz ve yeteneksiz devlet adamlarının bir yerde kendi ihtiraslarına kapılarak Türk Milletini sürükledikleri bu acımasız savaşın başlangıcı, Birinci Dünya Savaşı fitilinin ateşlendiği tarihten iki ay sonraya dayanır.

Zaten kısa bir süre önce Balkan Savaşı yenilgisinden çıkan Avrupalıların deyimi ile “Hasta Adam”; sırf Alman çıkarlarını savunmak, küçük bireysel tatminler peşinden koşmak uğruna Galiçya, Çanakkale, Kafkasya, Suriye, Filistin, Irak, Hicaz, Yemen ve İran Cephelerinde neredeyse tüm genç erkek nüfusunun yok oluşu ile noktalanacak çok acıklı bir macera içinde bulur.

O kadar ki aciz ve küçük hesaplar peşinde koşan Osmanlı yönetimi sırf Avrupa’da Almanya karşısında savaşan Rus güçlerine zayıflatmak gayesiyle 22.Aralık.1914 te Sarıkamış hareketını başlatır ve yapılan bu sözde jest karşılığında 90.000 Türk gencini Allahuekber Dağlarında karlar ve buzlar arasına gömer.

Yine aynı düşünce ile 20.000 askerini de Süveyş Kanalına gönderir ve sonu yine hüsrarla noktalanır. İngilizler de Süveyş, Filistin, Hicaz, Yemen gibi yerlerdeki Türk Ordusunun baskısını güçsüzleştirmek ve kaldırmak gayesi ile o zamanların Denizcilik Bakanı olan Winston Churchill’in baskıları ile Çanakkale Cephelerini açarlar. Boğaza ilk saldırıları 3.Kasım.1914 tarihinde yapılan Seddülbahir Kalesi bombardımanı ile başlar.

Doğaldır ki bu konuşmamda sizlere bir tarih dersi vermek iddiası içinde olmayacağım.

Zaten istesem de buna ne bilgim ve ne de yeteneğim yeterli olamaz.

Ancak, Çanakkale Destanının Türk Tarih sayfalarına bir büyük zafer olarak yazılmasında çok büyük rol alan Mustafa Kemal’i dışlayan her türlü görüş ve yorumlara karşı konuşmamı savaş günlerinden yansıyan iç ve dış bilgi ve belgeleri bilginize sunmak isterim.

Bu bilgiler en azından Çanakkale Destanının yazılmasında Mustafa Kemal’in rolünü hiç mertebesine indirmeye çalışanlara, bu destanı “Evliaların Yardımı”na bağlayanlara cevap olur kanaatindeyim.

Yalnız böyle bir şartlanma içinde olanlara bir tek sual sormak isterim: madem ki bu savaşı evliyalar kazandırmıştır, peki bu evliyalar devreye girmek için bizim 250 bin, karşı cephenin 300 bin kayıp verdikten sonra devreye girmişlerdir?

Tarihe “Çanakkale Geçilmez” deyimini yazdıran bu savaş Türk insanı üzerinde nasıl sonuçlar üretmiştir. Bir de buna bakalım:

- 1- Çanakkale Savaşı Türk Milletine bir “Mustafa Kemal” çıkarmıştır.
  - 2- Çanakkale Savaşı yeni bir Millet olabilmenin Ulusal bilincini ortaya çıkarmıştır.
  - 3- Millet olma bilincinin tıpkı 11 Kasım 1914 tarihinde ilan edilen “Cihad-ı Ekber” den öte bir değer taşıdığı gerçeğini gözler önüne sermiştir. Çünkü bu savaşta düşman güçleri arasında çok miktarda Asyalı ve Afrikalı Müslüman asker savaştı.
- Hatta hatta karşılıklı ölen bu askerlerin bir çoğunun üzerlerinde Kuran-ı Kerim'e çok rastlanmıştır. (Bu Kuran-ı Kerim'ler, halen Çanakkale, Büyük Şehitler Abidesinin altındaki müzede bulunmaktadır.)
- 4- Bu savaşın ve ürettiği sonuçların bilincinde olan özellikle İngiliz güçleri Ulusal Kurtuluş Savaşı içinde doğrudan rol almaktan kaçınmışlardır.

Özet olarak Çanakkale Savaşları; Türklüğün bir Millet olma bilinci ile ön plana çıktığı, şeref ve namusunun kurtarıldığı, Ulusal benliğine kavuştuğu, Türkün yalnız kendine güvenmesi gerektiği gerçeğine ermesi bakımından bugünkü Güzel Türkiye'mizin ortaya çıkması bakımından acı ve kanla yazılmış bir destan olarak tarihimizdeki şanlı yerini almıştır.

İşte Mustafa Kemal ve Çanakkale Destanını bir bütünlük içinde ortaya koyan bilgi ve belgeler.

### **“Uyku ve Dinlenme Yok**

Mustafa Kemal (Arıburun, Kemal Yeri, 2.Mayıs.1915)

“Benimle beraber burada savaşan bütün askerler kesin olarak bilmelidir ki, üzerimize emanet edilen namus görevini tamamıyla yerine getirmek için bir adım geri gitmek yoktur.

Uyku ve dinlenme aramanın, bu dinlenmeden yalnız bizim değil, bütün milletimizin sonsuza kadar mahrum kalmasına sebep olabileceğini hepimize hatırlatırım.

Bütün arkadaşlarımla aynı düşüncede olduklarına ve düşmanı tamamıyla denize dökmedikçe yorgunluk alametleri göstermeyeceklerine şüphe yoktur.”

Bütün arkadaşlarımın aynı düşüncede olduklarına ve düşmanı tamamıyla denize dökmedikçe yorgunluk alametleri göstermeyeceklerine şüphe yoktur.”

\*\*\*

Tasviriefkar Gazetesi, İstanbul 29 Ekim 1915  
Mustafa Kemal Fotoğrafının Altında

**“Boğazları ve Hilafeti Kurtaran Adam”** Başlığı ile;

“Çanakkale kara savaşlarında fevkalade yararlıkları görülen ve emri müdafadaki iktidar ve mahareti ile hakkıyla şan ve şeref kazanarak Boğazları ve Hilafet Makamını kurtaran Kumandanlarımızdan doğuştan yiğit ve harikulade cesaretli mümtaz; Albay Mustafa Kemal Beyefendi...”

\*\*\*

Çanakkale düşman güçleri Komutanı İan Hamilton’un savaş boyunca tuttuğu günlüğüne düşen cümleler, Conk Bayırı, 2.Mayıs.1915

**“Onların Mustafa Kemal’i Var”**

“Çok mükemmel komuta edilen ve cesaretle dövüşen Türk Ordusuna karşı savaşıyoruz.

Conk Bayırında Türkler çok iyi bir Kumandan; Mustafa Kemal’e sahipler. Bu kumandanlar bizi bir baskınla bastırmadıkça yenemeyeceklerini biliyorlar ve durmadan baskınlar yapmaktalar.”

“Türkler, gerçekten cesur ve görüldükleri yerde dehşetli korku yaratıyorlar. Masal kitaplarında değil, ama süngü takmış pırıldılar içinde bir uzun insan hattı ALLAH ALLAH nidalarıyla üzerimize koşuyorlar”

“Türk subayları çok üstün vasıflı kişiler. Elllerinde kılıçları askerlerinin önünde bize doğru koşuyorlar ve birliklerinin cesaretini pekiştiriyorlar.”

Winston Churchill: İngiliz Deniz Kuvvetleri Bakanı  
Çanakkale, 8 Ocak 1916

### “Gelibolu’yu Aldıktan Sonra İstanbul Bizim”

25 Nisan 1915 günü sabahleyin saat 04.53 de savaş düzeyinde sıralanmış olan bütün gemilerde bandolar Milli Marşımız; “Tanrı Kralı Korusun” ve Fransız Milli Marşı; “Marsellese”i çalıyor, asker bayram yapıyordu. Bahriyeliler, “Hurra”ları ile ortalığı birbirine katıyordu.

Tıklım tıklım asker dolu taşıt gemileri Gelibolu kıyılarına yaklaşıyordu. Artık Türk Topçusunu susturacağımıza ve Türk askerini tamamıyla yeneceğimize inanmıştık.

Bizimkiler durmadan Başkomutanları Sir Ian Hamilton’un sözlerini tekrarlıyorlar ve “Gelibolu’yu aldıktan sonra İstanbul bizim...” diyorlardı. Tepelerle çevrili Gelibolu kıyılarına yer yer çıkarmalar başlamıştı bile...

Aradan çok geçmeden içlerinde Fransız, İngiliz, İskoçyalı, Cezayirli, İrlandalı, Yeni Zelandalı ve Avustralyalı askerlerin bulunduğu çıkartma gemileri tamamen boşalacak ve eşine pek az rastlanabilecek bir zafer kazanmış olacaktık.

Artık birlikler karaya çıkmış, girişim bütün haşmeti ile başarılıydı. İşte ne olduysa, o zaman oldu. Aniden askerlerimiz üzerine mermi yağmaya başladı. Türk toplarını susturmayı başaramamıştık.

Askerlerimiz paniğe kapılmıştı. Buldukları her şeyle ve hatta elleriyle siper kazarak kendilerini gizlemeye çalışıyorlardı.

Gelibolu kıyılarına çıkmış, fakat daha ileriye gitmeyi bir türlü başaramamıştık...

8.Ocak.1916 tarihine kadar kaldığımız bu bir karış toprak üzerinde bir adım ileriye ilerleyememiş ve nihayet gerisin geriye itilmiştik.

Bu sahneye tanık olanların belirttikleri önemli bir nokta vardı.

O da Çanakkale’ye o günkü çıkarmamızın cehennemden başka bir şey olmadığı idi. Ben de aynı kandayım.

Hemen her gün asker çıkartmaya devam etmiş ve hemen her gün yeni bir yenilgiye uğramıştık.

Özellikle her seferinde susturduğumuzu zannettiğimiz Türk Tabyaları, her girişimimizde ateş kusuyor ve bizleri tekrar yerlere seriyorlardı.

Artık bende ve bütün askerlerde de, İstanbul'u bir türlü ele geçiremeyeceğimiz fikri yerleşmeye başlamıştı. Bel bağladığımız İngiliz Donanması sabun köpüğü gibi eriyor, her geçen günü bir ya da iki gemi kaybı ile kapatıyorduk. İnsan kaybımız ise 200.000 in üzerindediydi.

Türklerin de büyük kayıplar verdiklerini biliyor, fakat bir türlü daha fazla ilerleyemiyorduk. Sanki karşımızda demir ve alevden yapılmış bir perde vardı.

Çanakkale'de en buhranlı anda en gerekli adam bulunmuştu. Mustafa Kemal; Çanakkale Savaşının gidişini çeldi ve kaderini değiştirdi.

\*\*\*

İngiliz İstihbarat Subayı H.C. Armstrong, Çanakkale, 1915

### **“Efsunlu Mustafa Kemal”**

Çanakkale Savaşında Mustafa Kemal'in bulunduğu bölge yoğun topçu ateşi altında kalmasına rağmen, “O”na bir şey olmamıştır.

Hatta Mustafa Kemal, bizlere nispet olsun diye gözümüzün önünde siperler arasında dolaşmakta ve sigarasını içmektedir.

Bu yüzden askerleri “O”na bir isim takmışlardır:

“Efsunlu Mustafa Kemal”

\*\*\*

İngiliz Yazar Allan Moorehear, Çanakkale, 1915

### **“Genç ve Dahi Komutan”**

O genç ve dahi Komutanın, Mustafa Kemal'in o esnada orada bulunması, Müttefikler bakımından talihin en acı darbelerinden biridir.

İngiliz Yazar Allan Moorehear, Çanakkale, 1915

### **“Genç ve Dahi Komutan”**

O genç ve dahi Komutanın, Mustafa Kemal'in o esnada orada bulunması, Müttefikler bakımından talihin en acı darbelerinden biridir.

\*\*\*

Yazar Alan Moorehead, Çanakkale, 1915

### **“Savaşın Kaderi Orada, O Anda Belli Oldu”**

İttifak Devletleri adına hareketin en kötü rastlantılarından biri bu deha sahibi küçük rütbeli Türk Komutanının tam o anda, o noktada bulunmasıydı.

Çünkü, aksi takdirde, Anzaklar, pekala o sabah Conkbayırı'nı ele geçirebilirler ve savaşın kaderi orada, o anda belli olurdu.

Oysa Mustafa Kemal, o gün tam bir çılgınlıkla savaştı.

Bir önsezi, talihin doğmakta olduğunu ona hissettirmiş olmalıdır.

Ya burada ölüp gidecek, ya da kendisini gösterecekti.

Devamlı olarak hep en ön siperlerde çarpışmaktaydı. Topları mevzie sokarken erlerine yardım ediyor, mermiler arasından kalkıp, düşmanı kolluyor, askerlerini en ufak bir kurtuluş umudu olmayan hücumlara kaldırıyordu.

\*\*\*

General Ian Hamilton'dan, Anzak General William Riddel Birdwood'a, Çanakkale 26 Nisan 1915

### **“Kahramanca Bir Ölüm**

Helles Burnunda köprübaşı kurulmuştur. Yukarıya doğru ileri hareket gelişecektir. Bulduğunuz yerde siper kazarak tutunmaya çalışın.



Kahramanca bir ölüm, sahilde koyunlar gibi biçilmeye yeğ tutulmalıdır.

Bu arada karşımdaki Türk Komutanı Mustafa Kemal'in cesaret ve askerlik bilgisine karşı takdir duygularımı da söylemek zorunluluğundayım.

\*\*\*

İngiliz Resmi Harp Tarihi kayıtlarından, Çanakkale 1915

### **“Fevkalade Bir Deha: Mustafa Kemal”**

Liman Von Sanders'in Yarımada'da bir Piyade Tümeni başında komuta işinde fevkalade bir deha göstermiş bulunan (19.Tümen Komutanı Albay Mustafa Kemal) kaderin adamından görmüş olduğu yardım ve destek ne kadar takdir edilse azdır.

Bu subayın 25 Nisanda durumu çabuk kavrayışdır ki, Anzak Kolordusunun karaya çıkışının daha ilk gününden, hedeflerine ulaşmasını önlemiştir.

9 Ağustosta ani olarak Kuzey Bölgesinin Komutanlığına atandığı sırada gösterdiği çetin harekettir ki, 91.ci İngiliz Kolordusunun çok geciktirilmiş ilerlemesini durdurmuş ve onu yenmiştir.

24 saat sonra şahsen bir keşifte bulunmasından sonra, parlak bir karşı saldırıdır ki, Türklerin Sarıbayırın başlıca tepesi olan Conkbayırı'nda kesin egemenliğini sağlamıştır.

Herhangi bir Tümen Komutanının hareketlerinin yalnız bir vuruşmanın değil, belki de bir seferin ve hatta bir ulusun kaderi üzerinde bu derecede derin bir etkide bulunduğunu Tarih nadiren kaydetmektedir.

\*\*\*

İngiliz Yazar David Walder, Çanakkale, 1915

### **“Dikbaşlı Mustafa Kemal”**

Çanakkale'de adını duyuran sadece bir tek kişi vardı.

Alman üstlerine karşı başarı ile karşı koyan ve dik başlı Mustafa Kemal...

İan Hamilton: Müttefik Kuvvetleri Komutanı, Çanakkale 1915

### **“Dağlar Türk Doğurmakta”**

İndirdiğimiz onca vahşi darbeye rağmen, gebe dağlar hala Türk doğurmaktaydı.

Yer yer ilerleyen çizgiler; yeşil çimenlerin üzerinde kımlıdayan noktalar; Sarıbayır sırtında, yara izine benzeyen geniş bir kırmızı toprak üzerinde birbirini izleyen noktalar...

İşte yeni bir nokta dizisi....

Ve yine tane tane daha niceleri...

Yaklaşıyor, gözden kayboluyor, ardından yine ortaya çıkıyorlar...

Mevziimizin en yüksek ve en orta yerine, birbirlerini kovalayan dalgalar halinde yükleniyorlar.

Büyük topların gümbürtüsünün yanı sıra, makinellilerin ve tüfeklerin takırtısı duyuluyor.

Tıpkı gök gürültüleri arasında bir limonluğun damına inen dolunun çıkardığı sesler gibi...

Sonra ateş hafifledi. Saldırı püskürtülmüştü.

Bizimkiler oldukları yerde tutunabilmişlerdi.

Yeşil çimenliklerin üzerinden geriye az, çok az nokta döndü.

Ötekiler kahramanca karanlıklar alemine göçmüşlerdi.

Alman Generali Herr Kannengiesser, Çanakkale 1915

**“Mustafa Kemal; Ne İstedğini Bilen Kumandan”**

Mustafa Kemal, planladıklarını yapana adam...

Her kararı kendi başına veriyor.

Ne istediğini çok iyi biliyor.

\*\*\*

Alman Tarihçisi Profesör Herbert Melzig, Çanakkale 1915

**“Mustafa Kemal’i Üstün Kılan”**

“Mustafa Kemal’i yüksek Kumandanların çoğuna üstün kılan nitelik, ölümü küçümsemek ve yiğitlik göstermek bakımından askerlerine en büyük örnek olmasıdır.”

\*\*\*

Liman Von Sanders, Çanakkale 9 Ağustos 1915

**“Bütün Kıtaların Komutasını Mustafa Kemal’e Verdim”**

O akşam Anafartalar kesimindeki bütün kıtaların Komutasını 19.Tümen Komutanı Mustafa Kemal Beye verdim.

Kendisi sorumluluğu sevinçle karşılayan bir önderdir. Enerjisine tam güvenim vardır.

Alman Mareşal Liman Von Sanders: Albay Mustafa Kemal'in Çanakkale, Anafartalar Komutanlığından ayrılması üzerine Enver Paşaya çektiği telgraf, Çanakkale, 10 Aralık 1915

### **“Yurdun Ender Yetiştirdiği Komutan”**

Mustafa Kemal bu yurdun ender yetiştirdiği ve yurdun kendisine gereksinimi olan bir kişi ve çok değerli bir asker ve komutandır.

“O”nun için bu istifa kabul edilmemeli ve önlenmelidir.

\*\*\*

5. Osmanlı Ordusu Komutan Mareşal Liman Von Sanders, Çanakkale 1916

### **“Allah'ın Adını Yürekten Haykıranlar”**

Tarih kitaplarında Türkler hakkında yazılı olanlar, hatta onlarla savaşanların anlattıkları, gerçekleri ifade etmekten acizdir. Mutluluk Türklerle beraber savaşmaktır.

Bu şerefi ömrümün sonuna kadar taşıyacağım.

Taş üzerinde yatıyor, güneşe, fırtınalara, soğuğa, yağmura karşı korumasız siperlerde çamur ve toz içinde günler geçiriyor.

Fakat, dünyanın bütün araç ve imkanlarına sahip düşmanlarıyla aslanlar gibi dövüşüyorlardı.

Bu, ne sessiz ve gösterişsiz bir vatan sevgisiydi ..

Allah'ın adını yürekten tekrarlayarak saldırganın üzerine atlıyorlardı.

Düşmanları da onlara hayrandı.

Alman Mareşal Liman Von Sanders: Albay Mustafa Kemal'in Çanakkale, Anafartalar Komutanlığından ayrılması üzerine Enver Paşaya çektiği telgraf, Çanakkale, 10 Aralık 1915

### **“Yurdun Ender Yetiştirdiği Komutan”**

Mustafa Kemal bu yurdun ender yetiştirdiği ve yurdun kendisine gereksinimi olan bir kişi ve çok değerli bir asker ve komutandır.  
“O”nun için bu istifa kabul edilmemeli ve önlenmelidir.

\*\*\*

5. Osmanlı Ordusu Komutan Mareşal Liman Von Sanders, Çanakkale 1916

### **“Allah’ın Adını Yürekten Haykıranlar”**

Tarih kitaplarında Türkler hakkında yazılı olanlar, hatta onlarla savaşanların anlattıkları, gerçekleri ifade etmekten acizdir. Mutluluk Türklerle beraber savaşmaktır.

Bu şerefi ömrümün sonuna kadar taşıyacağım.

Taş üzerinde yatıyor, güneşe, fırtınalara, soğuğa, yağmura karşı korumasız siperlerde çamur ve toz içinde günler geçiriyor.

Fakat, dünyanın bütün araç ve imkanlarına sahip düşmanlarıyla aslanlar gibi dövüşüyorlardı.

Bu, ne sessiz ve gösterişsiz bir vatan sevgisiydi ..

Allah’ın adını yürekten tekrarlayarak saldırganın üzerine atılıyorlardı.

Düşmanları da onlara hayrandı.

Alman General Hans Kannengiesser , Çanakkale 1915

### “Mehmetçik”

Türk askerleri çocukluklarından beri yerde yatmaya alışkındır.

Türkler karyolayı pek bilmezler ve gece dolaptan çıkardığı halı ya da şilteyi yere serer.

Pirinç ve et onun için bir lüktür.

Yedeğindeki yiyeceği, bir dilim ekmek ve kötü görünümlü bir mendile sarılmış birkaç zeytinden ibarettir.

Sabahları biraz un çorbası içer. Öğleden sonra geç vakit bir çorba içer ve bazen genellikle yağda pişirilmiş et yer.

Başlıca yiyeceği ise bulgurdur. Ekşimiş yağda pişirilen ya da soğuk yenen kırık buğday.

\*\*\*

İngiliz Deniz Kuvvetleri Bakanı Winston Churchill, Londra 1916

Alman Tercüman Ambrey Herbert, Çanakkale 1915

### “Havadaki Korkunç Ölüm Kokusu”

Havada korkunç bir ölüm kokusu vardı.

Biz yaylaya çıktık. Burada dörtbin kadar Türk askerinin ölüsü yatmaktaydı. Manzara anlatılabilecek gibi değildi.

Yağmura şükrediyorum. Yanımdaki Türk Yüzbaşısı; “Bu manzara karşısında en merhametliler bile vahşileşir, gözyaşı döker.” dedi.

Ölümler dönümlerle yer kaplıyorlardı. Başları koşmalarının hızıyla altlarında kalmıştı. İki elleri süngülerindeydi.

Türklerden biri mezarları işaret etti ve “İşte siyaset” dedi. Sonra da cesetleri gösterdi ve ekledi; “İşte Diploması”... Allah bütün biz gibi zavallı askerlerine acısın.

\*\*\*

Askeri Doktor Salih (Dörtbudak)

### **“Bu Benim Oğlum”**

Bir doktorun önüne gencecik bir vatan evladını yatırdılar. Bir ayağı kopmak üzere parça parça ve bağırsakları dışarıdadır. Doktor sıhhiyecilere; “Kaldırın şunu” derken genç çocuk: “Baba” diye seslenir.

Bakar ki kendi oğludur. Sarılır öper oğlunu ve etrafındakilere:

“Bu benim oğlum. Gölge bir yere kaldırın.” der.

Masanın üzerine çoktan bir başka yaralı vatan evladı yatırılmıştır. Doktor onunla meşgul olur.

Daha sırada pek çok Mehmetçik beklemektedir.

Doktor ancak ertesi gün oğlu ile ilgileyecek zaman bulur.

Lakin, oğlu çoktan ölmüştür.

İngiliz Orduları Komutanı General İan Hamilton’un Lonrada’ki Harbiye Nazırı Lord Kitchener’e gönderdiği telgraf, Çanakkale 18 Mart 1915

### **“Boğazı Geçmek İmkansız”**

“İstemeyerek de olsa, Çanakkale Boğazının savaş gemileriyle zorlanamayacağı sonucuna varıyorum.

Belki bir zamanlar bu mümkün olabilirdi.

Eğer benim birliklerim buna katılacaklarsa, bu beklendiği gibi destek verme

şeklinde olmamalıdır.

Ordunun rolü, yalnızca tabyaları yıkacak bir çıkartma birliğinden fazla olmalı.

Kararlı, hazırlıklı, donanmaya yolu açacak ve tüm gücüyle savaşacak bir operasyon olmalı.”

\*\*\*

Fransız Generali Gouraund (Savaşta bir kolu ile bir ayağını kaybetmiştir)  
Çanakkale, 1915

### “Türkler Gibi Mert”

Fransızlar; Türkler gibi mert bir ulusun askerleriyle savaştıkları için daima iftihar edebilirler.

Hiç unutmam. Savaş alanında dövüş bitmişti.

Her iki tarafın sağlık erleri ölü ve yaralıları toplamak üzere ara bölgeye çıkmışlardı. Ben de emir subayım ile birlikte ölü ve yaralıları arasında dolaşıyorduk.

Az önce Türk ve Fransız askerleri süngü süngüye gelip çok ağır kayıplar vermişlerdi.

Bu arada gördüğüm bir olayı ömrüm boyunca hiç unutmayacağım.

Yerde bir Fransız askeri yatıyor. Başındaki Türk askeri kendi gömleğini yırtmış onun yaralarını sarıyor, kanlarını temizliyor.

Tercüman aracılığı ile şöyle bir konuşma yaptık:

- Niçin öldürmek istediğin düşmana yardım ediyorsun?

Mecalsiz haldeki Türk askeri şu cevabı verdi:

- Bu Fransız yaralanınca yanıma düştü. Cebinden yaşlı bir kadının resmini çıkardı. Bir şeyler söyledi. Anlamadım ama herhalde annesi olacaktı. Benim kimsem yok. İstedim ki o kurtulup memleketine, annesinin yanına dönsün.

Bu asil duygu karşısında yere oturup hüngür hüngür ağladım. Bu sırada emir subayım Türk askerinin yakasını açtı. O anda gördüğüm manzara karşısında şok oldum.



Çünkü Türk askerinin göğsünde, bizim askerinkinden çok daha ağır bir süngü yarası vardı ve bu yaraya yerde bulduğu bir tutam otu tıkamıştı. Az sonra her ikisi de ölmüşlerdi...

\*\*\*

Winston Churchill İngiliz Deniz Kuvvetleri Bakanı, Londra, 1916

### **“Nusrat Mayın Gemisinin Döktüğü Mayınlar”**

1915 yılında bütün Avrupa’da milyonlarca insanın hayatı ortaya konmuş, büyük taarruzlar yapılmıştı.

2/3 milyon asker ölü ve yaralı bulunmakta, 4/5 bin savaş gemisi denizlerde dolaşmaktaydı.

Fakat bunlardan hiçbirisi Nusrat’ın döktüğü mayınlar kadar savaşın devamına ve düşmanın geleceğine etkin olacak kadar bir başarı gösterememişti.

\*\*\*

Anafartalar Çıkarma düşman Güçleri Komutanı General Stopford’un  
Tüm güçler Komutanı Ian Hamilton’a gönderdiği mesaj,  
Çanakkale 11 Ağustos 1915

### **“Askerler Kaçıyor”**

Askerler, birlikler artık savaşma ruhuna sahip değil. Ağır bombardıman ya da tüfek ateşi karşısında ilerlemiyorlar.

Hücum için atılganlık göstermedikleri gibi, en basit bir düşman saldırısında geri dönüp, uzun süre kaçıyorlar. Askerlerin çoğu da, sağda, solda saklanmaktalar.

İngiliz Er Arthur Donald: Ailesine gönderdiği mektuptan, Çanakkale 1915

### **“Geride Bir Mezarlık Daha Bıraktı”**

Bugün bir defa daha saldırıya geçtik ve geride bir mezarlık daha bırakarak geri döndük.

Yarın yeni bir saldırı yapılacağı bildirildi. Bakalım bu defa kaç kişi ölecek...

Evet ben de burada başarılı olamayacağımızı anlamış durumdayım.  
Peki neden bu kadar canı feda ediyoruz?

\*\*\*

Müttefik Orduları Komutanı Ian Hamilton: Çanakkale, 25 Nisan 1915  
(Çıkartmanın başlaması ile yenilen darbenin hemen ardından)

### **“Allah’ım Bize Yardım Et”**

Kudretinin sonu olmayan, Samanyolu Yıldızlarının bekçisi, altın yıldızlar çobanı Allah, ne olur bize merhamet et...

\*\*\*

İngiliz Yazar David Walder, Çanakkale 20 Nisan 1915

### **“Türk Askeri Doğuştan Savaşçı”**

Türklerle evvelce çarpışan eski askerler, Türklere karşı olan bu savaş hazırlıklarına bakarken, düşünceli düşünceli baş sallıyorlardı.

Hepsi de Türk askerinin doğuştan savaşçı, ne kadar gözü pek olduğunu biliyorlardı. Bir bakıma içlerinde Mehmetçiğe karşı bir çeşit sevgi de doğup, gelişmişti.

Görüşlerine göre, Mehmetçik; hiç de kötü insan değildi. Aslında ülkesinin son savaşa sürüklenmesi ve ortaya çıkan zor koşullar, onu yurdunu savunmaya zorluyordu.

Anzak Taburu Marangozu Er E.R. Antill, Çanakkale 1915

### **“Ölünün Sağ Bacağından Yastık”**

Hala nasıl hayatta kaldığıma şaşırıyorum.

Doğrusunu söylemek gerekirse, bu savaş bitecek olursa çok sevineceğim.

Çünkü yanı başınızdaki arkadaşınızın vurulup ölmesini görmek, bir insanı çıldırtabilmek için yeterlidir.

Dün gece yattığım yer öyle öylesine rahatsızdı ki, bir ölünün sağ bacağını yastık olarak kullanmak zorunda kaldım.

Fecaati anlayabiliyor musunuz?

\*\*\*

İngiliz Er Arthur Donald: Ailesine gönderdiği mektuptan Çanakkale, 1915

### **“Bu Kadar Canı Neden Feda Ediyoruz”**

Bugün bir defa daha saldırıya geçtik ve geride bir mezarlık daha bırakarak geri döndük.

Yarın yeni bir saldırı yapılacağı bildirildi. Bakalım bu defa kaç kişi ölecek...

Evet ben de burada başarılı olamayacağımızı anlamış durumdayım.

Peki neden bu kadar canı feda ediyoruz?

\*\*\*

İngiliz askeri Frank Boiler, Kardeşi Rosi'ye yazdığı mektuptan  
Çanakkale 17 Ağustos 1915 (İngiliz Newnes Illustrated Gazetesinden)

### **“Türkleri İyi Tanıtmıyorlar”**

Burada bulunduğumu işittiğiniz zaman şüphe etmiyorum ki, hayretler içinde kalacaksınız.

Adresimden de anlayacağımız gibi esir olduğumu ve bacaklarımdan yaralı bulunduğumu öğreneceksiniz. Bununla beraber çabucak iyileşiyorum.

Türkler bana çok iyi bakıyorlar. Burada böyle güzel bakım görünce hayretler içinde kaldım.

Türkleri İngiltere'de iyi tanıtmıyorlar. Bu söylediklerimi hep doğru olarak kabul ediniz.

\*\*\*

Anzak askeri Gess Oliver, Çanakkale 7.Ağustos 1915  
(Anne ve babasına yazdığı mektuptan)

### **“İnsanların En İyisi Türklerdir”**

İşte buradayım. Bir kurşun arkamdan girip, kalbimden çıktı.

Diğer bir kurşun da bacağıma girdi.

Bugüne kadar rast geldiğim insanlardan en iyisi gerçekten bu Türklerdir.

Benimle beraber yaralanan arkadaşlarımla beraberim.

Zavallı Sun yanımda ölüirken gördüm.

O müthiş manzarayı asla unutmayacağım.

Allah'tan dilerim ki bu savaş bir an evvel bitsin ve uzamasın.

\*\*\*

Teğmen G.L.Drewry VC, Anzak Koyu 25 Nisan 1915

### **“Birinci Filika Cesetlerle Dolmuştu”**

“Ben filikalarda kalıp adamların kıyıya çıkmalarına yardımcı olmağa çalıştım.

Ama bu cinayetten başka bir şey değildi. Çok geçmeden birinci filika cesetlerle dolmuştu. Filikanın çevresindeki deniz kıpkırmızıydı.”

Anzak askeri Thomas Ernest, Gelibolu 28 Nisan 1915

### “Adeta Taşlaşmış Cesetler”

“Hemen yanımda, benden 4/5 metre ötemde bizim çocuklardan 14 tanesinin taşlaşmış cesetlerini görüyordum.

Çok kötü bir manzara. Daha dün neşe ve hayat dolu olan bu insanlar, bu çocuklar, şimdi ortalıkta yatıyor.

Soğumuş vücutlar, cam gibi gözler. Yüzler hüznü ve toprağa bulaşmış.

Kim bilir kimin yavrusu. Tanrıya şükürler olsun ki sevenleri onları bu halleri ile görmüyorlar.

Ölüler ve donmuş kanları nedense bir yerlerden sızıyor. Tanrım bu ne biçim görüntü.

Yanımda duran Binbaşı bana “İşte Kazandık” diyor.

Ulu Tanrım... Kazanmak; elimi uzatsam dokunabileceğim kadar yakınımda yatan cesetlerin yanında ne anlamı var kazanılan bu zaferin.”

\*\*\*

Avustralya'nın The Age adlı Gazetesinden:  
(Gazetenin 13 Eylül 1915 tarihli nüshasından)

### “Türk Battaniyesine Sarılı Avustralyalı Yaralı”

“Albury şehrinde, daha önce cepheye gidenlerle birlikte sayıları yüzü geçecek olan gönüllülerin uğurlanışı dolayısıyla bir tören düzenlenmiştir.

Şehir toplantı salonun büyük bir kalabalık vardır.

Çeşitli konuşmalar yapılmakta, marşlar, şarkılar söylenmektedir.

Bu törenlere, Çanakkale’de yaralanıp, sakat kaldığı için geri gönderilen ve doğduğu şehir Albury’e o gün gelen, Deniz Albayı O.I. Steel de katılmış ve kendisine çok duygusal bir karşılama yapılmıştı.

Albay Syeel konuşmasında, Türkün sıkı bir savaşçı olduğunu, ama dürtüst çarpışan ve insancıl özelliklere sahip bir insan olduğunu söyleyip, bizzat tanık olduğu şu olayı anlatır:

“Yaralı bir Avustralyalı, Türklere esir düşmüştü. İşaret vererek, Türklerin kendisini Avustralya siperlerine iade edeceklerini bildirir.

Hemen bir sedye yollanır ve arkadaşları kısa bir süre sonra, yaralıyı getirirler.

Türk malı bir battaniyeye sarılı olan askerin, yaraları düşman tarafından tedavi edilmiş ve kendisine çok iyi davranılmıştı.”

\*\*\*

Anzak Yüzbaşı Richard Willis, Tekekoy 25 Nisan 1915 - Saat: 6

### “Talim Hedefleri Gibiydik”

Filikanın birinci kürekçisi arkadaşlarının öfkeli şaşkınlığı arasında öne devrildi. Katliam işareti verilmişti.

Yamaçların üzerinden makineli tüfek ve keskin nişancıların isabetli atışları başladı.

Çok geçmeden kayıplar arttı. Kurulan pusunun zamanlaması kusursuzdu.

Filikalarm içinde tümüyle açıkta ve çaresizdik. Gizlenmiş olan Türklerin adeta talim hedefleriydik. Birkaç dakika sonra filikamdaki 30 kişiden ancak yarısı kalmıştı.

\*\*\*

Anzak Fraklin Morst, Gelibolu 12 Eylül 1915

### “Türk Savaşırken Bile Çok Adil”

“Türk askerlerine doğru sesleniyorduk. Onlar siperlerin üzerine oturmuş konuşuyorlardı. Bizimkilerden birisi karşı tarafa gidip onlardan bir sigara tabakası aldı.

Onlara bir not göndereceğimiz zaman, teneke bir periskopa taşla vurarak sanki telefon ediyorduk.

Onlar da bize teleskop sallayarak cevap verirlerdi.

Ah... Ertesi günü yeniden bir hücum emri verilirse...

Bir başka gün de, bir Alman Subayı Türk siperlerine yaklaşıyordu.

Türkler, bizimkilere siperlerine girmelerini işaret ettiler.

İşareti alır almaz bizimkiler siperlerine girdiler. Biraz sonra ise makineli tüfek ateşi başladı. Doğaldır ki, kimseye bir şey olmadı.

Bu Türkün savaşırken dahi ne kadar adil olduğu hakkında bir fikir verebilir.”

\*\*\*

Gazeteci ve yazar Aspinal Oglander, Ertuğrul Koyu 25 Nisan 1915

### **“Birdenbire Sanki Cehennem Boşandı”**

“Türklerin savunma düzeni son dakikaya kadar terk edilmiş gibiydi. Fakat River Cleyde gemisinin karaya oturmasıyla, çıkarma filikalarının kıyıya birkaç metre yaklaştığı sırada biri adeta katliam emrini verdi.

Birdenbire sanki bir cehennem boşandı. Bu ateş kasırgası sahile sokulan filikaların üzerinden limanın durgun sularını binlerce kamçıyla kamçılıyormuş gibi geçti. İlk birkaç saniye içinde kıran geçmişçesine zayıya uğratıldık.

Hafif hafif kıyıları yalayan dalgacıklar kana boyanmıştı. Filikalardan bazıları içinde bulunanların hepsi ölmüş durumda umutsuz bir halde suların seyrine kapılmış gidiyordu.

Ertuğrul Koyuna yapılan çıkarma harekati, işte bu şekilde ve saat 9.- dan biraz sonra kesin olarak durduruldu.”

Anzak George Highhill, Gelibolu 8 Ağustos 1915

### “Cesetlerden Yayılan Koku...”

“Cesetlerden yayılan koku, günlerce güneş altında kaldıkları için korkunçtu. Bir çoğu iyice şişmiş ve hatta patlamıştı.

O kadar ki, askerlerin çoğu gaz maskesi takma durumunda kalmışlardı.

O ana kadar ölüleri kaldırmak ve gömmek için, hiçbir girişimde bulunulmamıştı. Şimdi artık yaşayanlardan daha fazla ölü var...”

\*\*\*

Anzak askeri Harry Baker, Çanakkale 1915

### “Patlamayı Duymadıysan Öldün Demekti”

“Siperde mümkün olduğu kadar siper duvarının yakınına ve dibe yüz üstü yatardım.

Toprak sallanır ve havan mermileri miyavlayan kediler gibi bir ses çıkararak üstümden geçirdi.

Patlamayı duyduğum sürece iyiydi. Patlamayı duymadıysa, öldün demekti.”

\*\*\*

Anzak askeri A. W. Skipper, Gelibolu 1915

### “Eli'ni Şuradan Çıkarırsan Eve Dönersin ”

Türklerin keskin nişancılarının hedefi olan bir yer biliyordum.

“Elini şuradan çıkarırsan eve dönersin” derdik birbirimize.

Bazılarının bu ayartılmalara dayanamadıkları söylenirdi. Çoğu insan öylesine bıkmıştı ki, kendilerini bir, iki ay gönderecek küçük bir yara alma umuduyla siperden dışarı uzanırlardı.

Biri küçük bir yara aldığında nasıl da sevinmişti ve biz kendisini nasıl da kıskanmıştık.”



İngiliz deniz askeri Steve Moyle, Çanakkale 1915

### **“Suda Garip Bir Tad Vardı”**

“Mataralarımızın kenarına bacaklarımızdaki dolaklardan birini çözüp, bağlar ve kuyuya sarkıttık.

Ama o suda hep garip bir tat olduğunu söyledik.

Bunu bir kaç kez tekrarladıktan sonra istihkamlılar gelip aşağı çengellerini salladılar ve bir ceset çıkardılar.

Cesedin oraya nasıl girdiğini ve ne kadardı orada olduğu konusunda hiçbir şey bilmiyorduk.

\*\*\*

Anzak askeri Harold Thomas, Çanakkale 1915

### **“Ölmek Üzere Olanlar İçin Hazır Mezar”**

“Her zaman ölmek üzere olanlar için hazır iki mezar bulunurdu. Sık sık günlük işlerimden alınıp siperlerden getirilirken yolda ölmüş bir zavallıyı gömmeye çağırıldım.

O basit görünen gömülmelede tarif edilemez derecede acıklı bir şey vardı.

Sedye üzerindeki ceset, öldürücü yaradan akan kan, ölünün üzerinde içinde savaştığı, çalıştığı, yemek yediği ve uyuduğu kirli ve yırtık üniforması...

Kim bilir ülkesindeki son geçit resminde ne kadar yakışıklı ve askerce idi.

O anın bir fotoğrafı mutlaka bir konsol üzerindeydi.

Ve şimdi... Bir zamanlar bir insan olan ve şimdi zayıflamış, yorgunluktan tükenmiş bu gövde, kavuşturulmuş elleri üzerinde delik deşik olmuş miğferi...

Belki de tam o anda bir anne, bir eş ya da sevgili, arkadaşlarına onun Gelibolu'ya gidişini anlatıyordu...”

The Egyptian Gazette'nin 23.Ekim.1915 tarihli yazısından

### **“Eşeği Kim Dama Çıkardıysa O İndirecek”**

“Türklerin bir Atasözü var. Eşeği dama kim çıkardıysa, oradan indirmek de onun görevidir. Atasözü içinde bulunduğumuz durumu çok iyi anlatmakta.

\*\*\*

Wellington'da çıkan Otago Times Gazetesinin, 1 Kasım 1915 sayısı

### **“Türk İkili Oynamıyor”**

“Hastaneye ateş edilmiyor. Zehirli gaz kullanılmıyor.

Triumph isabet alıp batmaya başlayınca, tekrar ateş edilmiyor.

Türk ikili oynamıyor. Bunun aksini iddia edenler Gelibolu'ya değil, en çok Mısır'a kadar gidenlerdir.”

\*\*\*

Anzak askeri Henry Barnes, Gelibolu 1915

### **“Ben Ölülerini Gömenlerden Biri Değilim”**

“Türklerin içinde iri yarı biri vardı. Neredeyse iki metrenin üzerinde olmalıydı. Bizimki de en az onun kadar iriydi. Sanırım prestij için en iri adamlarını seçmişlerdi.

İkisinde de beyaz bayraklar vardı ve ortada duruyorlardı. Ben ölülerini gömenlerden biri değildim. Ama siperin kenarında oturdum ve bir süre sonra yanlarına gidip Türk'e sığır kavurması ikram ettim. Gülümsedi.

Çok sevinmiş göründü ve o da bana ipe dizilmiş incir verdi. “Jacko” adını verdiğimiz Türk askerlerinden ben de, bizimkilerin hepsi de pek hoşlanmıştı.

Onlar için kötü bir söz söylendiğini duymadım. Temiz dövüşürlerdi ve dünyanın en cesur insanlarıydı. En yoğun ateş karşısında bile durmak bilmezlerdi. Adeta fanatik insanlardı.

Onlarla ateşkes sıralarında karşılaştığımızda çok esaslı insanlar oldukları sonucuna vardık.

İngiliz The Times Gazetesi (İngiliz Subayı Edmond Mors mektubu)  
2 Eylül 1915

### **“Türlere Tutsak Düşenlerin Hiçbiri Durumundan Yakınmıyor”**

Avrupa ülkelerinde savaş tutsaklarına çok kötü davranıldığı, onlara yiyecek ve başka şeyler verilmediği halde, Türkler tarafından tutsak alınan büyük Britanya askerleri, hiç yakınmıyorlar.

Muhabirimizden birisi bize, Anadolu'nun küçük bir kentinde savaş tutsağı olarak bulunan kuzeninden almış olduğu bir mektubu verdi.

Mektup şöyle diyor:

“Biz kentteki en iyi evlerden birisinde kalıyoruz. Türk askerleri bizlere çok saygılı ve şefkatli davranıyorlar.

Ben yaklaşık olarak, benim rütbemdeki bir Türk subayının aldığı kadar maaş alıyorum ve bu yetiyor da, artıyor bile.

Ben üç Avustralyalı, sekiz Britanyalı ve altı denizaltı subayıyla birlikte kalıyorum. Ayrıca iki Fransız ve oniki de Rus var.

Burada bahçe ile uğraşıyoruz. Çok güzel kavunlar, salatalıklar ve bakla yetiştirdik.”

\*\*\*

İngiliz Yüzbaşı İvan Hildin, Çanakkale 25 Nisan 1915

### **“Sanki İnsan Mezbahası”**

Karaya çıkışımız pek korkunçtu. Ay ışığı altında bir ufak gemi ile kıyıda bulunan bir dubaya yanaştık.

Çıktığımız yer “İnsan Mezbahası”na dönmüştü. Nisanın bu korkunç gününde bu yerin büyük çakıl taşları, askerlerimizin cesetleri ile adeta örtülmüştü.

Dalgaların gidip gelmesi ile yüzlerce ceset sahilde çalkalanıp duruyordu.

Bizler karaya ayak bastığımızda Türkler bizlere mermi atmaya başladılar.

Benden otuz metre mesafedeki bir asker vuruldu ve vücudunun ufak bir parçası benim yanıma düştü.

Sırtında bir gömlek ve ayağında bir pantolondan dahi eser kalmamıştı.

\*\*\*

Senegalli Müslüman esir asker Davut Akamara, Çanakkale 1915

### **“Askerlikle İbadet Birleşmez”**

Ben Senegal’liyim. Babam Müslüman’dır. Ben de Müslüman’ım.

Fransızlar; “Askerlikle ibadet birleşmez” diyerek bütün Dindaşlarımızı ibadetten men ediyorlar.

Bizi memleketimizden zorla toplayarak buraya getirdiler ve savaşa soktular.

Biz Müslüman’lara karşı savaşaçağımızı bilmiyorduk. Memleketimizle ilgisi olmayan bu bölgede savaşmak istemiyoruz.

Bizlere Türklerin esirleri öldürdüklerini söylüyorlar. Onun için teslim olmaktan çekiniyoruz.

Bizimkiler sizlerden bu kadar iyilik göreceklarını bilseler, hepsi kaçıp size sığınırlar.

Bizim Senegal’lilerin pek çoğu Alman savaşında öldü. Sonra burada da öldük ve neredeyse artık kalmadık.”

\*\*\*

Anzak Askeri George Donald, Çanakkale 3 Haziran 1915

(Anne ve babasına yazdığı mektuptan)

### **“Buradaki Halk Çok Şefkatli”**

Bir bacağımdan ağır yaralı olarak bir Türk hastanesinde yatıyorum. Buradaki halk çok şefkatli.

Doktor ile hastabakıcılardan biri ve diğer birisi İngilizce biliyorlar. Onlarla konuşabiliyorum.

Savaşa ilk girdiğimde yaralandım. Taburumuzun yarısı kaldı.

Ben talihliymişim. Kurşun bacağımın kalın tarafından girdi ve hemen hemen midemden çıktı.

Yanımdaki Yüzbaşı Rasth öldü. Daha bir çok ölenler vardı. Ben vurulduğum zaman geri çekiliyorduk.

Uzun süren dehşetli bir savaştı. Bütün gece yaralı olarak savaş alanında kaldım.

Sabah esir alınıp, yaram sarılıncaya kadar kendimi bilemedim. İyi oluncaya kadar burada kalacağız. Sonra başka bir yere götürecekler.

Bu mektubu alır almaz bana posta ile mektup yollayın.

\*\*\*

Anzak askeri Harold Boughton, Gelibolu 9 Aralık 1915

### **“Koca Koca Adamlar Bebekler Gibi Ağlıyorlardı”**

“Arkadaşım Onbaşı Dean’la birlikte iki boş peksimet tenekesini siperin duvarına dayamış oturuyorduk.

Başımızın üstüne battaniye, onun da üzerine muşamba gerip, bütün gece, su dizlerimize kadar çıktığı halde birbirimize sarılarak öylece oturduk.

Gidecek bir yer de olmadığından sabahı orada ettik. Hareket edebildiğimizde, üzerimizdeki battaniye ve muşambaları sanki oluklu tenekeymiş gibi kaldırıyorduk.

Ayaklarımız suda donmuştu. Çevremizdeki arkadaşlar inleyip ağlıyorlardı. Ateş basamağındaki nöbetçilerden bazıları donmuştu ve dokunulduğunda yere devriliyorlardı. Benim de ellerim ve ayaklarım donmuştu.

Bazıları o kadar kötüydü ki, ilk fırsatta kumsal inmeleri söylenmişti. Ancak orada tedavi edilebilirlerdi. Ama, ne yol vardı, ne de onları aşağıya indirecek bir araç. İnsanların emekleyerek gitmeğe çalıştıklarını gördüm.

Koca koca adamlar bebekler gibi ağlıyorlardı.”

Savaşa ilk girdiğimde yaralandım. Taburumuzun yarısı kaldı.

Ben talihliymişim. Kurşun bacağımın kalın tarafından girdi ve hemen hemen midemden çıktı.

Yanımdaki Yüzbaşı Rasth öldü. Daha bir çok ölenler vardı. Ben vurulduğum zaman geri çekiliyorduk.

Uzun süren dehşetli bir savaştı. Bütün gece yaralı olarak savaş alanında kaldım.

Sabah esir alınıp, yaram sarılıncaya kadar kendimi bilemedim. İyi oluncaya kadar burada kalacağız. Sonra başka bir yere götürecekler.

Bu mektubu alır almaz bana posta ile mektup yollayın.

Anzak askeri Harold Boughton, Gelibolu 9 Aralık 1915

### **“Koca Koca Adamlar Bebekler Gibi Ağlıyorlardı”**

“Arkadaşım Onbaşı Dean’la birlikte iki boş peksimet tenekesini siperin duvarına dayamış oturuyorduk.

Başımızın üstüne battaniye, onun da üzerine muşamba gerip, bütün gece, su dizlerimize kadar çıktığı halde birbirimize sarılarak öylece oturduk.

Gidecek bir yer de olmadığından sabahı orada ettik. Hareket edebildiğimizde, üzerimizdeki battaniye ve muşambaları sanki oluklu tenekeymiş gibi kaldırıyorlardık.

Ayaklarımız suda donmuştu. Çevremizdeki arkadaşlar inleyip ağlıyorlardı. Ateş basamağındaki nöbetçilerden bazıları donmuştu ve dokunulduğunda yere devriliyorlardı. Benim de ellerim ve ayaklarım donmuştu.

Bazıları o kadar kötüydü ki, ilk fırsatta kumsal inmeleri söylenmişti. Ancak orada tedavi edilebilirlerdi. Ama, ne yol vardı, ne de onları aşağıya indirecek bir araç. İnsanların emekleyerek gitmeğe çalıştıklarını gördüm.

Koca koca adamlar bebekler gibi ağlıyorlardı.”

İsveç Afden Bladet Gazetesi muhabiri Nils Lagot Kivist,  
Çanakkale 1 Eylül 1915

### **“Ufak Tefek Başarılar İçin Yüzbin Ölü”**

İtalya Çanakkale’dekilerin imdadına yüzbin kişilik kuvvet gönderse de bunlar da aynı akıbete uğrayacaklar ve beyhude yere mahvolacaklarına şüphe yoktur. Benim kanaatim bu merkezdedir.

Gerek Gelibolu’da, gerek Anadolu kıyılarında bulunan Türk hatlarının durumuna göre İttifak güçleri bu cephelerde ufak, tefek başarılar elde edebilmeleri bile yarım milyonluk bir askeri güce bağlıdır.

Ufak, tefek dediğim bu başarıları elde edebilmek için birkaç yüzbin kişiyi gözden çıkarmak gerekecektir.

Başarı elde edebilmek için İngiliz ve Fransızların bunca kuvvetlerini boğazlanmaya giden hayvanlar gibi cepheye sürmeleri gene İngiltere ve Fransa’da hayretle ve öfkeyle karşılanmaktadır.

\*\*\*

İsveç Afden Bladet Gazetesi muhabiri Nils Lagot Kivist,  
Çanakkale 1 Eylül 1915

### **“Ölümün Susturduğu Ağızlar”**

Arıburnu ve Seddülbahir yamaçlarında ölümün susturduğu ağızlar mümkün olup da dile getirebilseydiler, kim bilir ne acı şikayet haykırıları, ne yürekler parçalayıcı feryatlar yükselecekti.

Bu cephe Anzak İttifak güçlerinin çöktüşlerini Avrupa’nın gözünden saklamaya hizmet eden bir mezbaha haline getirilmiştir.

Böyle bir gaye için binlerce zavallı insan kurban edildi.

Yeni Zelandalı asker George Bollinger, Çanakkale 9 Haziran 1915

### **“Cesetlerden Etrafa Yayılan Leş Kokusu Dayanılr Gibi Değil”**

“Sıcak bastırıyor. Milyonlarca sinek siperlere hücum etmekte. Siperlerin dışındaki yüzlerce askerimizin cesetlerinden etrafa yayılan leş kokusu dayanılır gibi değil.

Dışarıda herkes bize inanıp, güveniyor. Ancak, cephede ateş altındaki koşullar nedir, farkındalar mı?

Anlayabiliyorlar mı merak ediyorum. Cephede çarpışan herkesin bir an önce barış istediğini ve bu isteğe engel olamadığını, acaba biliyorlar mı?

\*\*\*

Yeni Zelandalı Sıhhiye eri George Skerret, Çanakkale 1915

### **“Geride Kalan Yaşlı Ana/Babalar, Dullar...”**

“Binlerce, binlerce sinek vardı. Koku ise gittikçe kötüleşiyordu. Sanki cesetlerin toprak altında değil, üstünde olduğu bir açık mezarlıktaydık.

Türk artık, yapılagelen resmi propagandanın aksine “Unspeakable Türk - Ağza Alınmaya Değmez Türk” olarak görülmüyordu.

O da herhangi bir Anzak kadar insandı ve duyarlıydı.O da kan kaybediyor, korkuyla sarsılıyor ve feryat ederek ölüyordu.

O da geride, yaşlı ana-babalar, dullar bırakıyordu.

\*\*\*

Yeni Zedlanda askeri Dan Curham, Çanakkale 1915

### **“Günlerce Kızarmış İnsan Leşi Kokusuyla Yedik, İçtik”**

“Tüm yiyeceğimiz biftek ve sert, kuru bisküviden oluşuyordu. Bir çoğumuz bisküvi yerken dişini kırıyordu. Sebze, tereyağı, süt, ya da gerçek ekmele yoktu.



Su sadece yıkama, pişirme ve içmek için, hem de kısıtlı olarak vardı.

Türklerle aramızda cesetler ve leş kokusu vardı. Bu cesetler bizden, ya da onlardan birinindi ve tam siperimizin önündeydi.

Bir gece onu yakmaya çalışmışlar. Ama, koku daha da beter olmuştu. Ondandan sonra günlerce, kızarmış insan leşi kokusuyla yedik, içtik ve yaşadık.

\*\*\*

Türk Teğmen Sırrı Bey, Çanakkale 18 Haziran 1915

### **“Sedyeler Perişan İnsan Cesetleri Taşıyor”**

“Şimdi akşam esmer sisleri, gökyüzünü adeta alçaltmış.83 tepesi masum bir ölü dinginliği ile durgunlaşmış. Düşman cehennemlerinin hortumunu tıkamış. Düşman da, bizim gibi kaybettiği arkadaşlarının sonsuz üzüntüsü ile bu matemi içinde duymuştur.

Artık büyük bir şefkatle sedyeler, bu perişan insan enkazını topluyor. Kemikler, kafalar, cesetler sonsuzluğa uğurlanıyorlar. Kayıplar cetvellerinin kabarık yekunları, kimlikleri belli olmayacak kadar paramparça olmuş kardeş vücutları yürek parçalıyor.

Yaralılar, şehitler, kayıplar... Ötede bir feryat... Beride hazin bir katlantı... Her çukurda kan, her tarafta matem sessizliği...

Biraz daha ötede, bir topun hemen berisinde, göğsünü uğruna can verdiği sevgili toprağına yaslayarak, kanlı başının, parçalanmış ayağının sızıntısı ile derin derin inleyen bir Mehmetçik.

Ben ve dürbüncü erimle bu Mehmetçiğin ağzına bir yudum su dökmeye uğraşıyorum. Onu yavaşça biraz çevirdik. Ama ne yazık ki ağzına bir damla suyu dahi koyamadık. Rahatça can verebilmesi için onu ancak, arkası üstü yatırabildik.

The Egyptian Gazetesinin Haberi

(Kahire, Gazetenin 14 Ağustos 1915 nüshasından)

### **“Sedye Geçirilene Kadar Hiç Ateş Edilmedi”**

“Büyük bir olasılıkla, önemli bir yaralının taşındığını fark eden Türkler, General Bridge’in taşındığı sedye geçirilene kadar o taraf hiç ateş etmediler.

Generalin son sözleri ise:

Ne olursa olsun, dokuz ay bir Avustralya Tümenine Komutanlık ettim, oldu.”

\*\*\*

İngiliz Üsteğmen L. Casey (Sonradan Avustralya Genel Valisi olan Lord Casey): (Çanakkale 1915)

### **“Yaralıyı Usulce Yere Bırakıp, Kendi Siperine Döndü”**

25.Nisan.1915 günü Conkbayırı’nda Türkler ve Anzaklar arasında korkunç siper savaşları oluyor. Siperler arasında ise 8/10 metre mesafe var.

Süngü hücumundan sonra savaşa ara verildi. Askerler siperlere çekildi. Yaralılar ve ölümler toplanıyor.

İki taraf siperleri arasında açıkta ağır yaralı ve bir bacağı kopmak üzere bir İngiliz Yüzbaşısı avazı çıktığı kadar bağırıyor, ağlıyor ve “Kurtarın beni” diye adeta yalvarıyordu.

Ancak siperlerden kimse çıkıp yardım edemiyordu. Çünkü en küçük bir kıpırdanışta yüzlerce kurşun yağıyordu.

Bu sırada akıl almaz bir olay oldu. Türk siperlerinden beyaz bir iç çamaşırı sallandı. Arkasından aslan yapılı bit Türk askeri silahsız bir şekilde siperden çıktı.

Hepimiz donup kaldık. Kimse nefes dahi alamıyor ve ona bakıyorduk. Asker gayet yavaş adımlarla yürüyor, siperdekiler ise ona nişan almış bekliyorlardı.

Asker bağırın yaralının yanına geldi.

Yaralı İngiliz Subayını okşar gibi yerden kucakladı. Kolunu omzuna attı. Ve bizim siperlere doğru yürümeye başladı.

Yaralıyı usulca yere bırakıp, kendi siperlerine döndü. Teşekkür bile edemedik.

Savaş alanında günlerce bu kahraman Türk askerinin cesareti, güzelliği ve insan sevgisi konuşuldu.

\*\*\*

Avustralyalı adı belirlenmeyen bir Albayın mektubundan,  
Çanakkale 10 Ekim 1915

### **“Türkler Çok Dürüst Savaşçılar”**

“Türkler çok dürüst savaşçılar. Kahramanlık ve cesaretleri tartışılmaz. İşkence, zulüm ve dum dum kurşunu konusundaki iddialar yalandır.

Geçen gün, yanlışlıkla atılan bir şarapnel Kızılhaç katırlarından birisini öldürdüler. Anında özür dilediler.

Daha önce de, yaralılarımızla ilgilendiler. Onları kıyıya bırakıp bize haber verdiler.

Burada hiçbirimizin, Türklere karşı büyük bir düşmanlık beslediğini sanmıyorum.

\*\*\*

Adı bilinmeyen bir Anzak askerinin ibret dolu anısı:

### **“Bu Adamlar İsteseler Beni Şu An Öldürürler Ama Öldürmüyorlar”**

“Yıl 1915... Çanakkale diye bir yer var Türkiye’de...

Orada savaşmak üzere bütün Hıristiyan Devletlerden asker topluyorlardı. Ben Avustralya kökenli Anzak’lardım.

İngilizler bizi toplayıp dediler ki; “Barbar Türkler, Hıristiyan Dünyasını yakıp, yıkacaklar. Bütün dünya o barbarlara karşı cephe açmış durumda. Bir-

lik olup, üzerine gideceğiz. Bu savaş çok önemli.”

Biz de inandık bu sözlere ve savaşmak isteyenler arasına katıldık.

Beynimizi yıkayan İngilizler, Türklere karşı topladığı askerlerin tamamını Çanakkale'ye sevk ediyorlarmış. Bizi gemilere doldurup Mısır'a getirdiler. Orada birkaç ay talim gördük.

Sonra alıp bizi Çanakkale'ye getirdiler. Savaşın şiddetini ben ilk defa burada gördüm.

Öyle ki, denize düşen güller suları metrelerce yukarıya fıskırtıyor, geceyi gündüze çeviriyordu.

Her saldırıda bizlerden de Türklere de yüzlerce insan can veriyordu.

Fakat bizler, hepimiz şaşırıyorduk. Çünkü teknolojik yönden çok üstün bir durumda olduğumuz gibi, sayı bakımından da Türklere fazlaydık.

Bir araya yediğim bir dipçik darbesiyle kendimden geçmişim. Gözlerimi açtığımda kendimi bir takım yabancı askerlerin arasında buldum.

Nasil korktuğumu anlatamam. İngilizler, bize Türklere; barbar ve vahşi kimseler olarak tanıttı ya... Dikkat ettim, bana hiç de öfkeli bakmıyorlar. Hatta yaralarımı bile sarmışlar.

İyice kendime gelince, bana bu defa çantalarında bulunan yiyeceklerden ikram ettiler.

İyi biliyordum ki, onların yiyecekleri çok, ama çok azdı. Bu haldeyken bile kendileri yemeyip, bana ikram ediyorlardı.

Bunun üzerine kendi kendime şöyle dedim: “Bu adamlar isteseler beni şu an öldürürler, ama öldürmüyorlar.”

Esirlere misafir gibi davranıyorlar.

Yazıklar olsun bana. Böyle asil insanlarla ben niye savaşıyorum?

Niye savaşmaya gelmişim? Bu İngiliz Milleti ne yalancymış.”

Ama son pişmanlık fayda etmiyor ki...”

Yeni Zelandalı General Godley, Çanakkale 1915

### **“Türkler Gerçekten Çok Dürüst Savaşçılar”**

“Türkün dürüst bir savaşçı olduğu ve bu bakımdan Almandan daha iyi olduğu asla inkar edilemeyen bir gerçektir.

Şunu tereddüt etmeden söyleyebilirim ki, Türk askeri, Alman askerinden daha iyi ve cesur bir savaşçı.

Son zamanlarda, kahramanca çarpıştığını kabul etmemek mümkün değil.

O gerçekten müthiş bir düşman. Yaralı ve esirlerimize çok iyi davranmışlardır.

Şu sorunlu ve sıkıntılı günlerde neyse ki, bu durum teselli edici bir şey...

\*\*\*

Yeni Zelandalı asker A. Bellingham, Çanakkale 10 Temmuz 1915

### **“Ölen Bütün Askerler Yanlış Bir Amaç Uğruna Yitirildi”**

“Türkiye ve Türkler hakkında gerçekten çok az şey biliyorduk. Birbirlerimizi ancak ölümlerimizi gömmek için ateş kestiğimizde bazılarını görebildik. Türkler gerçekten çok büyük savaşçıydılar. En azından bizim kadar kararlıydılar.

Düşmanlarımız olmalarına rağmen onları anavatanları için çarpışan ve uğruna can veren bir ulus olarak gördük.

Ölen bütün İngiliz, Fransız, Avustralyalı, Yeni Zelandalı ve Türk askerlerinin, yanlış algılanan bir amaç ve beceriksiz bir uygulama yüzünden yitirildiklerini düşünüyorum.

\*\*\*

Avustralyalı savaş muhabiri C.E.W. Bean (Avustralya – Sidney, Sydney Morning Herald Gazetesinin 1 Aralık 1915 nüshasından alınmıştır)

### **“Türk Askerine Karşı Saygı ve Takdir”**

“Anzak’ların Türk askerlerine karşı zaman içinde geliştirdiği saygı takdire şayandır.

Çok kan kaybettiğimden güçlükle kendimi topladım.

Fakat düşüp bayılmışım. Kendime geldiğimde gökte yıldızlar parlıyordu. Türk siperlerinden çıkan erler beni omuzlarında taşıyarak tedavi yerine göttürdüler.

Gördüğüm insanlık çok büyüktü. Vatanıma dönmek nasip olursa, orada çekinmeden bu sözleri söyleyeceğime yemin ederim.

\*\*\*

Yeni Zelandalı General Godley'in, Arıburun Cephesi Türk Komutanına yazdığı veda mektubu, Çanakkale 9 Ocak 1916

### **“Birliklerimi Osmanlı Ülkesinin Topraklarından Çekiyorum”**

“Ekselansları...

Birliklerimi, Osmanlı Ülkesinin bu kısmından çekerken, ordularımızın sekiz aydan beri süren mücadelesi süresince, her iki tarafında uygar bir savaşın kurallarına titizlik ve dikkatle uyduğunu hatırlatmaktan memnunum.

Bu nedenledir ki, Türk topraklarında gömülü İngiliz askerlerinin mezarlarına saygı gösterileceğinden de eminim.

Ancak Ekselansları, komuta sorumluluk alanındaki bu mezarlar için özel önlemler alırsa minnettar kalırım.

Ülkelerinden uzakta ve gene ülke çıkarları için kahramanca çarpışarak ölen düşmanlar oldukları için, aynı şekilde tanıdığımız Türk askeri gibi, son istirahat yerlerinde, bu özel ilgiye layıktırlar diye düşünüyorum.

Peşin teşekkürler ve saygılarımla...



## KAPANIŞ KONUŞMASI

**D**eğerli Meslektaşlarım,  
Prof. Dr. Faruk Nemlioğlu Dokuzuncu Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumunu tamamlamış bulunuyoruz. Öncelikle simpozyuma göstermiş olduğunuz ilgiden dolayı teşekkür ederiz. Sizleri aramızda görmek, misafir etmek bizleri çok mutlu etti. Yoğun bir iş temposunun hemen ardından, büyük bir özveri ile gerek sunum yaparak, gerek yöneterek, gerekse katılarak simpozyumumuzu değerli kılan 342 dostumuza anabilim dalımız ve derneğimiz adına teşekkür etmeyi bir borç biliriz.

Her ne kadar kongre ve simpozyum sayısı fazla gibi görünüyor ise de, bu toplantıların sık sık görüşmemize ve birbirimizi daha yakından tanımamıza imkân verdiğini göz ardı edemeyiz. Göstermiş olduğunuz ilgi ve hoşgörü, daha sonraki simpozyumlar için bizlere güç vermektedir.

Simpozyumumuzun gerçekleşmesinde en büyük pay Sayın Prof. Dr. Server Serdaroğlu'na aittir. Öncelikle kendisine olmak üzere tüm düzenleme ve sosyal kurul üyelerine de teşekkür etmek istiyorum. Simpozyumumuzun gerçekleşmesinde yalnızca maddi değil, aynı zamanda da manevi katkıları nedeniyle başta MSD, Abbott, GSK, Astellas, Santa Farma, Novartis, Deva ve Orva olmak üzere katılan 27 ilaç firmasına teşekkür etmeyi bir borç biliriz. Ayrıca simpozyumumuzu büyük bir özveri ile gerçekleştiren Halat Organizasyona başta Sayın Levent Çubukçu olmak üzere teşekkür ederiz.

Hepinize saygılar sunarım.

Prof. Dr. Yalçın TÜZÜN  
Simpozyum ve Dermatoloji Akademisi Derneği Başkanı





## DİZİN

## A

- $\alpha$  hatası 248
- abakavir 279
- ACE inhibitörleri 22
- acitretin 287
- ACTH 29
- adalimumab 26, 71, 103, 181, 182, 190, 203, 204, 288
- adapalen 364
- Addison hastalığı* 29, 32, 131
- adli rapor 360
  - tıp **355**, 360
  - Kurulu 356
  - Kurumu 356
  - uzmanı 360
- adolesan 303
- aeroallerjenler 57, 58
- Afro-Caribbean* çocukluk çağı erüpsiyonu 117
- aft 19
- aftöz stomatit 306
- AGEP 232, 267, 295
- agmine atipik nevuslar 83
- agranülositoz 209
- ağızda hiperpigmentasyon **29**
- AIDS 129, 131, 315
- ajitasyon 309
- akantoz 175
- akantozis nigrikans 29, **259**
- akciğer abseleri 142
  - embolisi 188
- akne 208, 216
  - agminata 117
  - fulminans 193
  - konglobata 193
  - akne vulgaris 179, 193, 246, 363, 365
- akral eritem **264**
  - melanositik nevus 83
  - nevus 83
  - psödolenfomatöz anjiokeratom 106
- akrodermatitis enteropatika 175
  - kontinua 174
  - *Hallopeau* 187, **194, 195**
- akrokordon 267
- akromegali 29, 260
- akrosiringiyum 193
- akral eritem 264
  - melanositik nevus 83
  - nevus 83
  - psödolenfomatöz anjiokeratom 106
- akrodermatitis enteropatika 175
  - kontinua 174
  - *Hallopeau* 187, 194, 195
- akrokordon 267
- akromegali 29, 260
- akrosiringiyum 193
- aktinik granüloma 125
  - keratoz 260
  - prurigo 231
  - retiküloid 106, 107
- aktinit 117
- aktive dendritik hücreler 172
  - T hücreleri 172
- akupunktur 106
- akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP) 188
  - graft versus host hastalığı 111
- albinizm **87**
- Albright* sendromu 29

- albumin 227
- alefacept 71, 288
- alfa tokoferol 142
- lipoik asit 15
- tokoferol 366
- algoritma 371
- alilamin 151
- alkalen fosfataz 227
- alklometazon
- dipropionate 177
- alkol 59, 171, 190, 222, 223, 226, 363, 371
- tüketimi 161
- alkolizm 14, 222
- allerjik bronşial astım 37
- akne vulgaris 179, 193, 246, 363, 365
- akral eritem 264
- melanositik nevus 83
- nevus 83
- psödolenfomatöz anjiokeratom 106
- akrodermatitis enteropatika 175
- kontinua 174
- Hallopeau 187, 194, 195
- akrokordon 267
- akromegali 29, 260
- akrosiringiyum 193
- akral eritem 264
- melanositik nevus 83
- nevus 83
- psödolenfomatöz anjiokeratom 106
- akrodermatitis enteropatika 175
- kontinua 174
- Hallopeau 187, 194, 195
- akrokordon 267
- akromegali 29, 260
- Hallopeau 187, 194, 195
- akrokordon 267
- akromegali 29, 260
- akrosiringiyum 193
- aktinik granüloma 125
- keratoz 260
- prurigo 231
- retiküloid 106, 107
- aktinit 117
- aktive dendritik hücreler 172
- T hücreleri 172
- akupunktur 106
- akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP) 188
- graft versus host hastalığı 111
- albinizm 87
- Albright sendromu 29
- ekzematöz reaksiyon 274
- kontakt dermatit 107, 111, 194
- rinit 63
- rinokonjunktivit 37
- allopurinol 103, 108, 278, 279, 293, 294
- alopesi 221, 232, 277
- areata 129, 145, 146
- müsinoza 90
- üniversalis 267
- ALT 227
- altın 22, 29, 108, 131, 279, 294
- küpe/pirsing 106
- sodyum tiyomalat 141
- alüminyum 98, 215
- amalgam tatuağı 29,32
- amastigot 351
- amelanotik melanoma 138
- amfizem 142
- amfoterisin B 263
- amiadaron 29, 294
- amibiyazis 215

- amiloidoz 188, 256, 279  
amitriptilin 15, 108  
*amlexanox* 25  
amoksisilin 188  
amonyum laktat 176  
AMP (antimikrobiyal peptid) 202  
ampisilin 188  
ampütasyon 351  
anafilaksi 267, 309  
anemi 129, 180, 226, 252, 256  
anerji 98  
angiogenez 215  
*angiotensin converting* enzim 102  
angüler keilit 263, 306  
anjiofibroma 99  
anjyolupoid sarkoidoz 100  
anjyotensin enzim inhibitörleri 14  
- konverting enzim inhibitörü 108  
ankilozan spondilit 181, 182, 182, 195  
anksiyete 38, 160  
anksiyolitik 108  
annüler liken 126  
-- sarkoidoz 99  
-- ve elastolitik dev hücreli granülom 101  
anogenital bölge **93**  
-- kanser 303  
anoreksi 309  
antasid 215  
anterior üveit 101  
anti TNF- $\alpha$  181  
antianemik 215  
antiaritmikler 22, 108  
antibakteriyel 207  
-- aktivite 35  
anti-CD20 antikoru 68  
antidepresan 108  
-- akne vulgaris 179, 193, 246, 363, 365  
akral eritem 264  
-- melanositik nevus 83  
-- nevus 83  
-- psödolenfomatöz anjiokeratom 106  
akrodermatitis enteropatika 175  
-- kontinua 174  
---- Hallopeau 187, 194, 195  
akrokordon 267  
akromegali 29, 260  
akrosiringiyum 193  
akral eritem 264  
-- melanositik nevus 83  
-- nevus 83  
-- psödolenfomatöz anjiokeratom 106  
akrodermatitis enteropatika 175  
-- kontinua 174  
---- Hallopeau 187, 194, 195  
akrokordon 267  
akromegali 29, 260  
akrosiringiyum 193  
aktinik granüloma 125  
-- keratoz260  
-- prurigo 231  
-- retiküloid 106, 107  
aktinit 117  
aktive dendritik hücreler 172  
-- T hücreleri 172  
akupunktur 106  
akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP) 188  
-- graft versus host hastalığı 111  
albinizm 87  
Albright sendromu 29  
antifosfolipid sendromu 131, 146  
antifungal 151

- antihipertansif 108  
antihistaminik 108, 266, 296  
antiinflatuar 177, 179, 207, 215, 232  
antijen sunucu hücre 68  
antikoagülan 218  
antikonvülzan 108  
antikor 321  
antimalaryal ilaçlar 172, 176, 188, 188, 218, 231, 232  
antimalaryaller 102, 122, 126, 131, 294  
antimikrobiyal peptid 67  
antimitotik 177  
antioksidan 95, 363, 364, 366  
antiproliferatif 177, 179, 232  
antipruritik 177  
antipsikotik 108  
antipsoriatik 177  
antiromatizmal 108  
antiseboreik 177  
anti-TNF 203  
antiviral tedavi 308  
anralin 127, 178, 179, 194  
anüler elastolitik dev hücreli granüloma 125  
-- püstüler psoriasis 174  
apligreft 264  
apoptozis 181  
arsenik 29, 131  
-- intoksikasyonu 129  
-- zehirlenmesi 145  
aromatik retinoid 180  
arteriovenöz malformasyonlar 142  
artralji 309  
artropod ısırıkları 106  
aseptik menenjit 308  
asiklik nükleozid 310  
asiklovir 308, 309, 312  
-- trifosfat 308  
asitretin 126, **180**, 189, 190, 191, 193, 203, 279, 284, 285, 286, 287, 364  
askorbik asit 367  
askorbil-6-palmitat 364  
Asm 981 51  
*Aspergillus* 29, 129, 263  
aspirin 265, 279, 294, 371  
AST 223, 227  
astım 63  
aşılama 106  
aşılar 171  
aşırı nem 371  
atenolol 108  
ateş 210, 306  
ateşli silah yaralanması 360  
atipik melanositik nevus 75  
-- nevus 77, 82  
atopi 37, 192  
-- *patch test* 57, 59, 68  
atopik 143  
-- dermatit 37, 49, 57, 145, 175, 179, 366  
---- işlev kaybı indeksi 43  
---- yaşam kalite indeksi 43  
-- ekzema 277, **280**, 281  
-- marş 37  
atrofi 177  
atrofik sikatris 358  
*Auspitz* belirtisi 173, 175  
azatiyoprin 26, 63, 64, 72, 102, 190  
azelaik asit 89  
azidotimidin 147  
azure lunula 147

## B

- B12 vitamini eksikliği 22  
β hatası 248

- talassemi 29
- B hücreleri 68
- hücreli psödolenfoma 109
- lenfosit 365
- B. burgdorferi* 106
- B12 24
- B3 vitamini **365**
- Bacillus antracis* 216
- Bacteroides* 263
- Baculovirus* 302
- bakteriyel cinsel yolla bulaşan hastalıklar 323
- endokardit 131
- flora 367
- lipaz 216
- süperantijenler 57
- süperinfeksiyon 191
- vajinoz 323
- balanit 263
- Barber-Koenigsbeck tipi 174
- bariyer kremler **65**
- baro 338
- BCC 131
- Bcl-2 ekspresyonu 110
- Beau çizgileri* 144
- beden muayenesi 346
- Behçet* hastalığı 20, 24, 195, 208, 307
- sendromu 22
- beklapermin 264
- bel soğukluğu 323, 337
- benazepril 108
- benign melanositik nevus 82
- benzidamin hidroklorür 15
- benzodiazepin 108
- berilyum 98
- beta blokerler 108, 176, 188
- defansin 67
- hemolitik streptokoklar 351
- karoten 363
- beyaz perçem 87
- bilinçli taksir 335
- bilirkişi 357
- bilirubin 227
- biotin **367**
- Birleşmiş Milletler Çocuk Hakları Sözleşmesi 324
- bitkisel hayat 327, 336, 356
- yağlar 367
- bivalan aşısı 302
- biyoistatistik 235, 237
- biyolojik ajanlar 63, **69**, **181**, 190, 193, 195, 203
- biyopsi 75
- biyoterapi araştırma ve geliştirme
- Borage yağı 66
- Borrelia burgdorferi* 98, 109, 216
- infeksiyonları 109
- Bowen* 93
- hastalığı 136, 137, 138, 139
- bowenoid papülozis 93
- böbrek fonksiyon bozukluğu 180
- böcek ısırığı 106, 109
- bölgesel fotoğraflama 78
- bronkoalveolar lavaj 102
- bronşiyektazi 132, 141, 142
- bronz diyabet 29
- bucillamine* 141
- bulantı 217, 221, 309
- bulaşıcı hastalıklar 361
- Buscke-Löwenstein* 93
- butobarbital 108
- büllozis diyabetikorum **266**
- büllöz erizipel 262
- pemfigoid 208, 216
- büyük kongenital melanositik nevus 80

**C**

- C. parapsilosis* 263
- Ca* kanal blokörü 108
- Carney* 29
- CCL17 (TARC) 68
- CD4 T lenfosit 22
- CD4/CD8 oranı 102
- CD4'ün CD8'e oranı 98
- CD7 kaybı 110
- cebir 327
- Cephalosporium* 129
- cerrahi eksizyon 103, 265
  - tedavi 122
- Cervarix* 302
- ceza hukuku 323, 336
  - kanunu 324, 346
  - mahkemesi 355
  - muhakemesi kanunu **338**
  - sorumluluğu **355**
- Charcot* ayağı 264
- CIN-2 302
- cinsel fonksiyonlar 160
  - ilişki 334
  - istismar 307, 325, 329, 331
  - suçu 331, 333
  - saldırı 331, 346
  - taciz 326
  - temas 319
  - yolla bulaşan hastalıklar 318, 323, 337
- cıva 29
- Clostridium* sp. 263
- clubbing* 142
- CMV 98
- CO2 ve pulse dye lazer 103
- coğrafya dili 187

- Condradi-Hunermann-Happle* sendromu **280**
- congo* kırmızısı 350
- congo* kırmızısı 350
- Crohn* hastalığı 23, 24, 181, 182, 189, 202
- Cumhuriyet Başsavcılığı 355, 358
  - başsavcısı 355
- Cushing* hastalığı 131
  - sendromu 260

**Ç**

- çam polenleri 98
- Çanakkale'den insan manzaraları 373
- çıplak granülom 101, 119
- çift sarmal 305
- çinko 215
  - eksikliği 14
- çocuk psikiyatrisi 344
  - psoriasis 169
- çocuklara yönelik cinsel istismar suçu **323**
- çocukların cinsel istismarı 325
- çocukluğun kronik büllü hastalığı 208
- çocukluk çağı atopik dermatitinin etki skoru 43
- çomak parmak 99, 141, 142
- çölyak hastalığı 23, 24, 142, 192
- çözümleme 239
- congo* kırmızısı 350

**D**

- d-penisilamin 108
- D vitamini **365**
- damlacık 305
- dapson 108, 122, 126, 189, 190, 191, 195, **207**, 265, 279, 294
- hipersensitivite sendromu 210

- dar bant UVB 66, 88, 179, 191  
*Darier* hastalığı 129, 145, 146  
*Darier-Roussy* 100  
darp 360  
değişken 240  
7-dehidrokalsiferol 365  
dekubitus ülseri 251, 254  
delirium 191  
demans 253  
demir 14, 215  
-- eksikliği 22, 25  
demyelinizan hastalıklar 182  
*Demodex folliculorum* 118  
demoklosiklin 215  
demyelinizan hastalık 181  
dendrosit 365  
depresyon 160, 161, 202, 253  
deri **355**  
-- boynuzu 138  
-- kanseri 179, 367  
-- lenfoması **291**  
-- tüberkülozu 101  
-- ülseri 366  
derin mantar infeksiyonları 25, 101  
-- ven trombozu 188  
dermabrazyon 80, 103  
dermagreft 264  
dermal plazmasitoid dendritik hücreler 201  
dermatit 131, 270  
-- aile etki anketi 43  
dermatitis herpetiformis 208, 210, 216, 267  
dermatofibrosarkom 138  
dermatofitler 133, 156, 263  
dermatoloji 357, 360  
-- yaşam kalite indeksi 163  
dermatolojide çocukların yaşam kalitesi 43  
-- yaşam kalite indeksi 43  
dermatomal vitiligo 88  
dermatomiyozit 221, 231, 284  
dermoskopi 33, 76  
desipramin 108  
desloratadin 371  
desmokolin-1 188  
dev hücreli elastofagositoz 125  
-- kongenital melanositik nevus 78  
diabetes mellitus 14, 141, 161, 192, 222, 223, 226, 253, 256, 259, 261, 263  
diaskopi 90  
didanosin 211  
difenhidramin 108  
difenilsiklopropenon 94  
diffüz hipopigmentasyon **87**  
-- kutanöz mastositoz **280**  
-- sarkoidoz 100  
digital fotoğraflama 76  
dihidrofolat redüktaz 221  
1.25 dihidroksivitamin D 102, 365  
dil 307  
diltiazem 108, 188, 294  
dimorfik mantarlar 156  
diode lazer 16  
diplopi 217  
dipridamol 265  
direkt immünfloresan 308  
-- temas 305  
dishidrotik el ekzeması 194  
diskoid lupus eritematozus 111, 121  
diskolorasyon 127, 171  
diskromi 139  
disodyum kromoglikat 26  
dispepsi 217  
displastik melanositik nevus 81



displastik nevus 76, 77, 78, 82  
 displazi 301  
 distal digital keratoakantoma 137, 138  
 -- motor periferik nöropati 210  
 distrofik epidermolizis bülloza 216  
 diş eti hipertrofisi 180  
 diş hekimleri 306  
 diş tabibi 361  
 ditranol 178, 188  
 diüretik 108, 217  
 diyabet 202, 351  
 diyabetik ayak ülseri 351  
 -- bül **266**  
 -- dermopati **266**  
 -- ketoasidoz 262, 263  
 diyare 216, 270, 309  
 DLE 49  
 DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) 39, 163  
 DNA 301  
 -- polimeraz 309  
 -- virus 305  
 doğum 321  
 doksepin 15, 108  
 doksisisiklin 103, 215, 216, 217, 217  
 doksorubisin 131  
 domates 363  
 dorsal kök gangliyonları 306  
 dövme 109  
 dövme boya 106  
 DRESS 295  
 dua etme belirtisi 260  
 Dupuytren'in subungual eksositozu 137 düşük  
 doz metotreksat 261  
 düz verrüka 93  
*Dupuytren*'in subungual eksositozu 137  
 düşük doz metotreksat 261  
 düz verrüka 93

## E

*E vitamini* **366**  
*E. coli* 255, 263, 349, 351  
 E1 ve E2 proteinleri 301  
 E6 ve E7 proteinleri 301  
 ebe 361  
 eczacı 361  
 edinsel digital fibrokeratom 136  
 -- immün yetmezlik sendromu 315  
 -- nevuslar 75  
 -- perforan dermatozlar **266**  
 -- unguval fibrokeratoma 138  
 ekimoz 367  
 ekfoliyatif dermatit 232, 267, 277  
 ekstrakorporeal aferez 196  
 -- fotoferez 261  
 eksüdatif enteropati 141  
 ektoparazitler 324  
 ektropiyon 277  
 ekzema 128  
 -- herpetikum 306, 312  
 ekzositoz 138  
 elastaz 350  
 elastin 364  
 elastozis perforans serpiginoza 266  
 el-ayak-ağız hastalığı 144  
 elektrokoter 94, 126  
 elektron mikroskopisi 308  
 ELISA 308  
 eliminasyon diyeti 59  
 emzirme 218, 224, 225, 226, 321  
 enalapril 108  
 endokardit 256  
 ensefalit 306, 312  
*Entamoeba histolytica* 324  
 enterokolit 216

eozinofil 215, 216  
 eozinofili 210  
 eozinofilik fasiyal granüloma 121  
 - granüloma 121  
 epidermal nekroz 308  
 epidermodisplaziya verrüsiformis 93  
 epidermoid karsinoma 136, 137, 138, 139  
 epidermolizis büllöza 366  
 epidermotropik 306  
 epidermotropizm 110  
 epifizlerin prematür kapanması 181  
 epikutan 57  
 epilasyon 358  
 epiteloid histiyositler 119  
 epizodik terapi 312, 313  
 epoprostenol 294  
*Epstein-Barr* virus 98, 222, 226, 309  
 erbium YAG lazer 80  
 ergokalsiferol 365  
 eritema anülar sentrifigum 111, 126, 175  
 -- elavatum diutinum 122, 208  
 -- multiforme 25, 99, 111, 267, 306, 312  
 -- nodozum 99, 267  
 eritrazma 175, 263  
 eritroderma 107, **277**, 279, 280, **281**, 284, **291**, **293**, 294, 295  
 eritrodermik psoriasis 170, 174, 179, 180  
 eritromisin 263  
 eritropoetik porfiry 363  
 eritropoetin 279  
 erizipel 262, 264  
 erken melanom 75  
 -- membran rüptürü 191  
 erozyon 306  
 erüptif displastik nevus 83  
 -- generalize "clear cell" siringoma 267

-- ksantom 262  
 esteraz 310 estetik 358  
 etanercept 26, 71, 103, 181, 182, 190, 203, 204, 285, 286  
 esteraz 310  
 estetik 358  
 etanercept 26, 71, 103, 181, 182, 190, 203, 204, 285, 286  
 etretinat 283, 286, 287, 364  
 ev tozu akarları 38  
*evening primrose oil* 66  
*excimer* lazer 88, 196  
 eziyet 324

## F

faktör 13 261  
 famsiklovir 308, 310, 312  
*Fanconi* Sendromu 217  
 fantom tipi ağrı 14  
 farenjit 176  
 fasyal granüloma 100  
 FDA 302, 363  
 feksufenadin 371  
 fenasetin 108  
 fenilbutazon 225  
 fenitoin 108, 279, 294  
 fenobarbital 108, 279  
 fenolftaleyn 29  
 fenotiazin 29, 294  
 fensuksimid 108  
 ferritin 24, 142  
 fertilité 224  
 fetal anomali 307  
 fetüs 211  
 fırsatçı infeksiyonlar 182  
 fibroblast 261, 365, 365  
 -- proliferasyonu 366

fibrokeratom 136  
 fibroma 138  
 fiks ilaç erüpsiyonu 121, 126, 132, 217, 307  
 filaggrin mutasyonu 57, 63  
 -- geni 67  
 fiziksel ürtiker 371  
 Fk506 **49**  
 fleksural psoriasis 171  
 florid 147  
 flourourasil 279  
 flukonazol 211  
 fluoksetin 14, 108  
 5-fluorourasil 94, 143, 147, 194, 132  
 flush 118  
 folat 14, 24, 209, 221, 228  
 -- antagonisti 179, 211  
*flush* 118  
 folat 14, 24, 209, 221, 228  
 - antagonisti 179, 211  
 folik asit 22, 228  
 -- eksikliği 131  
 foliküler müsinozis **90**  
 folikülit 119  
 folinik asit 228  
 fonoforez 102  
 Fordyce spot 99  
 foskarnet 311  
 fotoallerjik 50  
 - kontakt dermatit 111  
 fotodinamik tedavi 94, 103  
 fotoduyarlandırıcı 50  
 fotoduyarlılık 217  
 fotofobi 217  
 fotoonikolizis 143, 217  
 fotosensitivite 106, 180, 210  
 fototerapi 64, 66, 176, 179

fotoonikolizis 143, 217  
 fotosensitivite 106, 180, 210  
 fototerapi 64, **66**, 176, **179**  
 -- fotokemoterapi 190, 194, 203, 204  
 fototoksik 50  
 fotoyama testi 107  
 fotoyaşlanma 179, 367  
*Fournier* gangreni 349, 351  
 frengi 323, 337  
 frontal fibroz an alopesi 231  
 fuhuş 334  
 fuhuşa teşvik 334  
 fumarik asit 195  
 fungisidal etki 156  
*Fusarium* 129

## G

gabapentin 16  
 galyum 67 sintigrafisi 101  
 gamma linoleik asit 66  
 gardasil 302  
 Gaucher hastalığı 280  
 γδ T hücreleri 20  
 gebeliğin pruritik ürtikaryen papül ve plakları 111  
 gebelik 188, **211**, 218, 224, 225, 226, 227, 307, 321  
 generalize püstüler psoriasis 174, 283  
 genetik 201  
 genital bölge 356  
 -- hastalık 306  
 -- herpes 93, 307, 324  
 -- HSV enfeksiyonu 307  
 -- sigiller 324  
 -- temas 305  
 -- ülser 22, 311  
 genotoksik 50, 52

- gentamisin 217
- gestasyonel diyabet 191
- Gianotti-Crosti* sendromu 111
- gingival melanozis 31
- gingivostomatit 306, 307
- girat eritemler 111
- giyardiyazis 324
- glabellar 358
- glikozaminoglikan 261
- global dermoskopik model 33
- glokom 143
- glomerulonefrit 145
- glomus tümörü 131, 137, 139, 139
- glossit 263
- glossodinya 13
- glukoz 6 fosfat dehidrogenaz 208, 209
- glutamik asit 367
- gluten enteropatisi 23
- glutensiz diyet 193, 208
- gluteraldehid 127
- glycyrrhetic acid* 65
- GM-CSF 94
- Goeckerman* tekniği 177
- gonore 25, 323
- gözaltı muayenesi 360
- graft versus host* hastalığı **280**
- Gram* negatif bakteri 215
- folikülit 217
- pozitif bakteri 215
- granülasyon 349
- granülom 215, 270
- granüloma annulare 99, 101, 126, 231, 265
- fasiyale 101, 121, 122, 208
- inguinale 216
- granüloamatöz infeksiyonlar 126
- infiltrasyon 125
- keilit 101
- perioral dermatit 99, 117, 118
- rozase 99, 101, 117, 118, 119, 121
- granülosit monosit adsorbsiyon aferezi 195
- Grenz* ışınları 194
- zon 121
- grip benzeri sendrom 70
- grup A beta hemolitik streptokok 172, 173, 176
- streptokoklar 215
- guanilat kinaz 308
- guanin 310
- guanozin difosfat kinaz 308
- Guillain-Barre* sendromu 141
- guttat 170
- psoriasis 170, 171, 172, 173, 176, 283
- gümtüş 29
- tape uygulamaları 94
- güneş ışığı 306
- yanığı 190
- güneşten koruyucu 366
- güzellik merkezi 356, 358
- salonu 358
- uzmanı 359
- tape uygulamaları 94
- güneş ışığı 306
- yanığı 190
- güneşten koruyucu 366
- güzellik merkezi 356, 358
- salonu 358
- uzmanı 359

**H**

- H1 antihistaminler 371
- H2 antagonisti 108
- Hailey-Hailey* hastalığı 129
- halo nevus **88**
- halsizlik 309
- halüsinasyon 309
- hamartom 139
- havuç 363
- hayvan tüyleri 38
- HCV 98
- Heck* 93
- Heerfordt-Waldenström* sendromu 100
- Heller*'in medyan kanaliform distrofisi 144
- hemangiosarkoma 138
- hematolojik eksiklikler 24
- hemiplejik ekstremiteler 142
- hemofili 318
- hemogloblin 209
- hemogram 227
- hemokromatozis 29, 141, 142
- hemolitik anemi 210
- hemoliz 209, 211
- hemoperitoneum 223
- hemşire 361
- hepatit 223, 226, 309
  - B 324
  - B-C 227
  - C 324
- hepatolentiküler dejenerasyon 132
- hepatotoksisite 180, 203, 217, 221, **222**, 226
- hereditör akrolabyal telenjiyektaziler 132
  - parsiyel onikolizis 143
- herpes ensefaliti 308
  - gladyatorum 306
  - simpleks virus 305, 306
- infeksiyonları 312
- virus infeksiyonları 25 8 98
- zoster 310
- herpetiform 306
  - aft 24
  - ülserler 23
- herpetik dolama 306, 306, 307
- heteroseksüel cinsel temas 318, 319
- HIV 22, 118, 227, 283, 315
  - infeksiyonu 24, 106, 172, 315
- hidrasyon 309
- hidrofobik peptit 349
- hidrokinon 88, 127
  - monobenzil eter % 20 91
- hidroklorid 108
- hidroklorotiazid 108
- hidroksiklorokin 102, 211, **231**, 233, 279
- hidroksiüre 131, 190
- hidrozadenit 193
- hindi kulağı benzeri görünüm 100
- hiperbarik oksijen 196
- hipereozinofilik dermatit 69
  - sendrom 277, 284
- hipergamaglobülinemi 98
- hiperglisemi 262
- hiperhidrozis 143
- hiperkalsemi 102
- hiperkalsiüri 102
- hiperkeratoz 175, 201
- hiperlipidemi 180, 203, 223
- hiperostoz 193
- hiperpigmentasyon 365
- hiperpigmente 358
- hiperpitüitarizm 29
- hipertansiyon 202, 203
- hipertermi 191

hipertiroidi 131  
 hipertiroidizm 143,189  
 hipertrikoz 177, 180  
 hipoalbuminemi 141, 227  
 hipogonadizm **92**  
 hipokalsemi 174, 187, 188, 191  
 Hipokrat 141  
 hiponişyum 138  
 hipoparatiroidizm 191  
 hipopigmentasyon **87**  
 hipopigmente 358  
 - mikozis fungoides **90**  
 hipopiyon 189  
 hiposensitizasyon enjeksiyonları 106  
 hipotalamik-pitüiter-adrenal aks 177  
 hipotez 236  
 hipotiroidi 210  
 hipotiroidizm 143  
 histamin reseptör 4 (H4R) 68 hiyaluronik asit  
 65  
 HLA-B51 20  
 HLA-Cw6 171  
 Hodgkin hastalığı 110, 129, 145  
 homoseksüel cinsel temas 318, 319  
 HPV 301, 324  
 - aşıları **301**  
 - DNA 301  
 HSV 305  
 - inokülasyonu 306  
 HSV-1 305  
 HSV-2 305  
 HSV-2 enfeksiyonu 307  
 hukuk mahkemesi 355  
*Humab* 10F8 196  
 humoral immünite 306  
*Huntley* papülleri 261  
*Hutchinson* belirtisi 139  
 - bulgusu 131

## I

IFN-alfa 179, 195, 201  
 IgA gamapatisi 189  
 -- pemfigusu 188  
 IgE 59, 366  
 -- antikorları 57  
 IL-1 179  
 IL-6 201  
 IL-8 196  
 IL-10 59  
 IL-12 202  
 IL-17 202  
 IL-22 202  
 IL-23 202  
 IL-23 202  
 IL-31 **68**  
 ısı şok proteinleri 20, 22  
 ıslak pansuman 189  
 Ito hipomelanozisi **88**

## İ

ibuprofen 225  
 iç organ maligniteleri 141  
 idare mahkemesi 355  
 idyosinkrazi 210  
 idyopatik eritroderma 278  
 -- guttat hipomelanoz **91**  
 -- trombositopenik purpura 70  
 -- lenfositoma kutis 109  
 İFN-gama 172  
 iktiyozis **281**, 363  
 İl Sağlık Müdürlüğü 356  
 İL-1 172  
 İL-2 20  
 İL-6 20, 172  
 İL-8 172  
 İL-10 21  
 İL-17 172

infantil digital fibromatozis 136  
 infekte dizhidroz 193  
 inflamatuvar anetoderma 126  
 -- barsak hastalıkları 23, 142, 195, 202  
 -- lineer verrüköz epidermal nevus 175  
 infliksimab 26, 71, 103, 181, 182, 190, 195, 203, 204, 284, 285, 286, 287, 288 inkontinans 253  
 inkontinensiya pigmenti 143  
 inkübasyon zamanı 305  
 insan papilloma virusu 301  
 insulin 218, 259, 267  
 -- direnci 260  
 -- *growth factor* 260  
 interferon 94  
 -- gama 172  
 interlökin-1 (İL-1 $\beta$ -51) 20  
 intertrigo 263  
 intihara yönlendirme 324  
 intraepidermal IgA birikimi 188  
 intrakraniyal ven trombozu 263  
 intralezyonel kandida-kabakulak aşılıarı 94  
 -- steroidler 102, 122, 126  
 -- immünglobulin (IVIG) **70**  
 in-utero infeksiyon 307  
 irritan bez dermatiti 173, 175  
 -- reaksiyon 274  
 isoniazid 294  
 isotretinoin 103, 126, 191, 218  
 istismar suçu 335  
 iş kazası 360  
 işkembe avuç 260  
 ışkence 324  
 ----melanom 76  
 indinavir 279  
 indometazin 225  
 inek sütü 58

işstahsızlık 221  
 itrakonazol 151, 152, 154, 155, 193  
 izomorfik yanıt 172, 175  
 izoniazid 225, 279, 265, 279

## J

jeneralize püstüler psoriasis 187  
*Jessner*'in lenfositik infiltrasyonu 109, 111, 113  
 jüvenil idyopatik artrit 181, 182  
 ----melanom 76  
 indinavir 279  
 indometazin 225  
 inek sütü 58

## K

K vitamini 367  
*K. pneumoniae* 349  
 kabakulak 144  
 kabuk tırnak sendromu 143  
 kallus 264  
 kalp hastalığı 161  
 kalsidiol 365  
 kalsifikasyon 99  
 kalsinörin fosfataz 49  
 -- inhibitörleri 190  
 kalsipotrien 366  
 kalsipotriol 177, 178, 189, 190, 194, 260  
 kalsitriol 178, 365  
 kalsiyum 215  
 kan 323  
 kandidiyazis 15, 306  
 kandidoz 216  
 kanola 367  
 kanser 161  
 kantaridin 94

- Kaposi* sarkomu 50, 216, 363  
kapsid proteini 302  
kaptopril 108, 279, 294  
karaciğer 363  
karaciğer fibrozu 223, 224  
-- hastalığı 145  
karbamazepin 108, 278, 279, 293, 294,  
karboksi peptidaz A 350  
---- B 350  
karbon monoksit zehirlenmeleri 145, 146  
kardiyak miksoma sendromları 29  
karın ağrısı 309  
karoten 264  
karotenoidler **363**  
kasap verrükası 93 kasık biti 324  
kasık granülomu 323  
kasten öldürme 324, 331, 332  
kasten yaralama 329, 332  
kaşık tırnak 142  
katelisinler 67  
katran 177, 188, 194  
kavernöz angioma 138  
*Kawasaki* hastalığı 70, 144  
kazeifikasyon 119  
kazein 350  
keilit 181  
keilitis granülomatoza 216  
keloid 101, 138, 267  
keloidal 358  
kemik iliği baskılanması 180, 203, 221, 222  
kemoterapi 145, 306, 364, 365  
keratoderma 277  
keratokonjunktivit 306  
keratolitik 177, 266  
keratolitik ajanlar 176  
keratozis pilaris 267  
ketokonazol 29, 68  
KID sendromu **280**  
kıllı dil 29  
kırgınlık 221  
kırmızı adam sendromu 277  
- benek 131  
- biber 364  
- lunula 132, 146  
- renk değişikliği 131  
kızamık 144  
kimerik monoklonal antikor 181  
kimotripsin 350  
kimyasal dermatiti 143  
kinakrin 231  
kinidin 294 kinolon 188  
kistik fibrozis 142  
klamidya 98, 215, 323  
klindamisin 263  
klofazimin 126, 279  
klonazepam 108  
klonozepam 16  
klorambusil 102, 103  
klorheksidin 25, 68  
klorokin 102, 132, 231, 233, 265  
klorpromazin 29, 108, 279  
klortetrasiklin 215  
klotrimazol 263  
koagülasyon 367  
kodein 279  
*Koenen* tümörü 136, 138, 139  
kofaktör 367  
koilonişi 142, 143  
koilosit 301  
kojik asit 88  
koksaki virus infeksiyonu 25  
kolekalsiferol 365  
kollagenaz 350  
kollajen 364, 365



- sentezi 366
  - kolostomi 269
  - kolşisin 26, 190, 194, 195
  - koma 309
  - komorbidite 201, 202, 203, 225
  - kompleks aftöz stomatit 23, 24
  - komplikasyon 359
  - kondilomata aküminata 93
  - kondom 307
  - konfluen retiküler papillomatöz 216
  - konfüzyon 309
  - kongenital melanositik nevus 81
    - nevus 75, 80
  - konjenital ihtiyozlar 277
    - iktiyoziiform eritroderma 284
    - kalp yetmezliği 145, 188, 253
  - konjunktivit 118
    - nevus 75, 80
  - konjenital ihtiyozlar 277
    - iktiyoziiform eritroderma 284
    - kalp yetmezliği 145, 188, 253
  - konjunktivit 118
  - konstipasyon 270, 309
  - kontakt dermatit 177
    - stomatit 15
  - kontraktür 252
  - konvulsiyonlar 191
  - korinebakteryum 98, 255
    - minutissimum 263
  - koroner trombozis 144
  - kortikosteroid 177, 283, 288, 295, 296
  - kortikosteroidler 72, 189, 202, 265
  - kotrimaksazol 207, 294
  - kozmetik 356
    - deformite 358
  - Köbner* fenomeni 172, 175, 192
  - kömür katranı 177
  - kreatin 311
  - kreatinin 227
  - kristal viyole 68
  - kristalürü 309
  - kriyoterapi 94, 103, 122, 126, 265, 266
  - kromozom 6 171
  - kronik aktinik dermatit 49, 277
    - böbrek yetmezliği 256
    - bronşit 141
    - glomerülonefrit 146
    - graft versus host hastalığı 111
    - kutanöz lupus eritematozus 175
    - obstrüktif akciğer hastalığı 253
    - ürtiker 146, **371**
  - ksantalezma 99
  - kuadrivalan aşı 302
  - kumar 324
  - kurşun 29
  - kusma 217, 309
  - kutane lupus eritematozus 208
  - kutanöz sarkom 50
    - T hücreli lenfoma 277, 278, 363
    - tülser **349**
  - küçük plak parapsoriasis 111
  - küfler 156
  - küretaj 94
  - kütiküla 127
  - Kweim* testi **102**
  - Kyrle* hastalığı 266
- ## L
- l-askorbik* asit 364
  - L. sericata* 350, 351
  - L1 ve L2 proteinleri 301
  - labetolol 108
  - lafutidin 15

- laktasyon **211**  
 laktobasillus 59  
 LAMB 29  
*Langerhans* hücreleri 66, 365  
 - hücreli histiyositöz 131  
*Langhans* tipi multinükleer dev hücreler 101  
 larva debridman tedavisi 349, **350**  
 - tedavisi 264  
 latent infeksiyon 306  
 - tüberküloz 181  
*Laugier-Hunziker* sendromu 29, 32, 131, 139  
 lazer 94, 122, 196, 356  
 - abrazyon 365  
 lazer epilasyon 356, 358, 359  
 LE 101 leflunomid 103  
*Leishmania tropica* 351  
 leke yapısı 33  
 lenfadenopati 210  
 lenfoganüloma venerum 307  
 lenfoma 50, 121, 180, 181, 202, 222, **226**  
 lenfomatoid ilaç erüpsiyonu 106  
 - kontakt dermatit 106, 107  
 - papülozis 110  
 -- tip B 106  
 lenfopeni 187  
 lenfositik infiltrasyon 105  
 lenfositoma kutis 106, 109  
 lenfödem 141  
 lentigo malign melanom 82  
 - simpleks 139  
 lepra 101, 121, 129, 145, 207, 211 levamisol 20,103  
 levosetirizin 371  
*Lewandowsky* erüpsiyonu 117  
 liken planus 25, 101, 111, 131, 145, 175, 231, 277, 363  
 ---- pilaris 231  
 -- sklerozis **90**  
 likenoid sarkoidoz 100  
*Lindsay* tırnağı 130, 147 lineer IgA hastalığı 208,  
 lepra 101, 121, 129, 145, 207, 211  
 levamisol 20,103  
 levosetirizin 371  
*Lewandowsky* erüpsiyonu 117  
 liken planus 25, 101, 111, 131, 145, 175, 231, 277, 363  
 -- pilaris 231  
 - sklerozis 90  
 likenoid sarkoidoz 100  
*Lindsay* tırnağı 130, 147  
 lineer IgA hastalığı 208, 216  
 - psoriasis 173  
 lingual melanozis 31  
 lipemia retinalis 262  
 lipid düşürücü ajanlar 108  
 lipoatrofi 267  
 lipodistrofi 260  
 lipohipertrofi 267  
 lipoprotein lipaz 262  
 lityum 108, 172, 176, 188, 218, 279, 294  
 LMDF 118, 119  
 lobüler pannikülit 112

lokal PUVA 194  
 lokalize püstüler psoriasis 174, 187, 194  
 longitudinal çizgilenme 144, 175  
 -- eritronişi 137  
 -- lineer pigmente lezyonlar 146  
 -- melanonişi 130, 131, 139  
 loratadin 371  
 lorazepam 108  
 lovastatin 108  
 lökonişi 128, 130, 146  
 -- longitudinalis 129  
 -- parsiyalis 129  
 -- punktata 129  
 -- striata 129  
 -- totalis 129  
 -- trikofitika 129  
 lökopeni 180, 222, 226, 309  
 lökositoklastik vaskülit 121  
 lökositoz 187  
 lökotrien antagonistleri 371  
 -- reseptör antagonistleri 71  
 lökoverin 224  
 lösemik infiltrasyon 112, 121  
 lösün aminopeptidaz 350  
*Lucilia sericata* 349 lunula 130, 147  
 -- yokluğu 147  
 lupoid leishmaniazis 101  
 -- rozase 117, 119  
 lupus eritematozus 25, 217, 231  
 ---- tumidus 109  
 -- miliaris disseminatus fasiei 99, 117  
 -- perniyo 98, 100  
 -- tumidus 121  
 -- vulgaris 100, 119  
 Lyme hastalığı 216  
 -- trikofitika 129  
 lökopeni 180, 222, 226, 309

lökositoklastik vaskülit 121  
 lökositoz 187  
 lökotrien antagonistleri 371  
 -- reseptör antagonistleri 71  
 lökoverin 224  
 lösemik infiltrasyon 112, 121  
 lösün aminopeptidaz 350  
*Lucilia sericata* 349  
 lunula 130, 147  
 -- yokluğu 147  
 lupoid leishmaniazis 101  
 -- rozase 117, 119  
 lupus eritematozus 25, 217, 231  
 ---- tumidus 109  
 -- miliaris disseminatus fasiei 99, 117  
 -- perniyo 98, 100  
 -- tumidus 121  
 -- vulgaris 100, 119  
 Lyme hastalığı 216

## M

*M. marinum* 216  
 maddi tazminat 360  
*Maffucci* sendromu 137  
 MAGIC sendromu 24  
 magnezyum 215  
 -- askorbil fosfat 364  
 mağdur 324, 339, 346  
 major aft 24  
 makrofilin-12 49  
 makrosomia 191  
 malabsorbsiyon 188  
 malarya 145, 207, 211, 215  
*Malassezia furfur* 89  
 -- türleri 57  
 malign eksternal otit 263  
 -- melanom 50, 75, 76, 82, 132

- malignite 256  
malnutrisyon 14, 145, 252  
manevi tazminat 360  
manganez süperoksit dismutaz 57  
matriks metalloproteinazları 215  
mavi benek 132  
-- beyazımsı peçe yapısı 33  
-- lunula 132  
-- nevus 31, 75  
-- renk değişikliği 132  
-- tırnak 132  
mayalar 156  
MED 363  
medikal estetik hekim 357  
MEDLINE 233  
*Mee* çizgileri 129, 145  
mefenitoin 108  
meksiletin klorid 108  
melanin 127  
melanoakantom 29, **32**  
melanom 31, 75, 78, 79, 82, 130, 181, 204  
-- dışı deri kanseri 363  
melanonışı 130, 139  
melanosit 75, 127, 130, 364, 365  
melanositik lezyonlar **75**  
-- maküller 29  
-- nevus 29, 32, 75, 82  
melanozis 139  
melanozom 365  
melatonin 103  
melazma 363, 365, 366  
melfalan 131  
menenjit 256, 263  
meni 323  
melanoakantom 29, 32  
melanom 31, 75, 78, 79, 82, 130, 181, 204  
-- dışı deri kanseri 363  
melanonışı 130, 139  
melanosit 75, 127, 130, 364, 365  
melanositik lezyonlar 75  
- maküller 29  
- nevus 29, 32, 75, 82  
melanozis 139  
melanozom 365  
melatonin 103  
melazma 363, 365, 366  
melfalan 131  
menenjit 256, 263  
meni 323  
meningoensefalit 306  
menopoz 16  
mentol 108  
mepakrin 127, 132  
mepolizumab **69**  
mercan kırmızısı 263  
6-merkaptopurin 190  
meta-analitik 151, 156  
metal alerjisi 192  
metalloproteinaz 364  
- 1 364  
- 2 364  
metasiklin 215  
metformin 260  
methemoglobin 210  
methemoglobinemi 127, 132, 209, 211  
metilen mavisi 210  
metisiline dirençli stafilokok aureus 262, 349, 351  
- duyarlı stafilokok aureus 349  
metotreksat 22, 63, 64, 72, 102, 108, **179**, 189, 191, 192, 193, 195, 203, 203, 204, 218, **221**, 223, 225, 226, 227, 279, 283, 284, 285, 286, 287  
metronidazol 118

metsuksimid 108  
 middermal elastozi 126  
*Miescher*'in yüzdeki granülümu 125  
 mikofenolat mofetil 63, 72, 181, 190, 288  
 mikolojik kür 151, 152, 153, 154, 155, 156  
 mikoplazma 215, 323  
 mikozis fungoides 107, 108, 193, 284, 291  
 mikropapüler tüberkülid 117  
 miksoid psödokist 136  
*Mikulicz* sendromu 100  
 mineral yağı 176  
 minimal eritme dozu 363  
 minosiklin 29, 103, 131, 132, 215, 216, 217, 218, 279  
 minör aft 24  
 mitomisin 279  
 mitral stenoz 146  
 miyastenia gravis 217  
 moduretik 108  
*Mohs* cerrahisi 139  
 molluskum kontagiyozum 324  
 mometazon furoat 177  
 monnofosfat 308  
 monozigotik ikizler 171  
 montelukast 71  
 morbiliform viral ekzantem 111  
 morfea **90**, 111, 172, 216, 366  
 mortalite 303  
 mozaik verrüka 93  
 MRSA 351  
 MSSA 351 muayenehane 358  
 Muehrcke çizgileri 130, 145, 146  
 mukormikozis 29  
 mukozal melanom 32  
 -- melanozis **30**,**32**  
 -- pemfigoid 208

mukozit 15  
 multinükleer dev hücreler 308  
 multipl eksositozis sendromu 137  
 -- hipomelanotik makül 88  
 -- miyelom 189  
 -- skleroz 189  
 mum lekesi 175  
 ---- fenomeni 175  
*Munro* mikroapseleri 175  
 mutajenik 50, 52  
 mutajenik 224  
 müköz kist 136  
 müsün 261  
*Mycoplasma pneumonia* 216

## N

NAME 29  
 naproksen 225  
 nazal sinüs hastalığı 141  
 nazolabial sulkus 358  
 nedbe dokusu 358  
 nefrolitiazis 102  
 nefropati 261, 266  
 nefrotik sendrom 141, 145  
 nefrotoksisite 180, 203  
 nekrobiyotik ksantogranüloma 126  
 nekrobiyozis lipoidika 99, 101, 126, 231, **265**  
 nekrotik doku 350  
 nekrotizan fasiit 263  
 nekrotize tümör kitlesi 349, 351  
 nemlendiriciler **64**, 176, 203  
 neonatal infeksiyon 312  
 Netherton sendromu 51, 280, 281  
 nevus depigmentosus 88  
 NF-AT 49  
 niasin 365

- niasinamid **365**  
 nicorandil 22  
 nikel 273, 274  
 nikotin 127  
 nikotinamid 216, 265, **365**  
 nikotinic asit 260  
 nitelikli taksir 336  
 nitrofurantoin 108  
 NK hücreleri 20  
 nodüler uyuz 106  
 nonalkolik steatohepatit 223  
 non-hodgkin lenfoma 141  
 nonkazeifiye epitelioid granülom 97  
 -- granülom 99  
 nonsteroid antiinflatuar ilaçlar 22, 108, 225  
 Norveç uyuzu 277  
 nörokütanöz melanositozis 79,81  
 nöropati 262, 264, 266  
 nörotropik 306  
 nötrofil 215, 216  
 nötrofilik dermatoz 208  
 nötropeni 309  
 NSAI 102, 279  
 numuler dermatit 175  
 -- ekzema 111  
 nükleer faktör kapp beta 364
- O**  
 obezite 202, 222, 223, 226, 253, 260, 261, 263  
 objektif ceza 336  
*Ofuji* papüloeritroderması 277  
 oksalozis 98  
 oksitetrasiklin 215  
 oksoretinoid 364  
 oküler rozase 216  
 oligoartrit 202  
 oligospermi 224  
 oluklanma 136  
 omalizumab **68**  
 omega 6-  
 esansiyel yağ asitleri 66  
*Omenn* sendromu **280**  
 omeprazol 294  
 onikodistrofi 194  
 onikofaji 131  
 onikolemmal boynuz 138  
 onikolizis 135, 136, 138, 139, 143, 174, 171, 217  
 onikomadezis 144  
 onikomatrikoma 131, 137  
 onikomikoz 128, 131, 132, 133, 151, 152, 155, 263, 264, 265  
 onikopapilloma 137  
 onikotillomani 131  
 optik nöropati 211  
 orabaz 25  
 oral 319  
 -- kalsitriol 366  
 -- kontraseptif 29, 181, 218  
 -- liken planus 32, 267  
 -- lökoplaki 267  
 -- melanom 29, 31, **33**  
 -- melanositik nevuslar **31**  
 -- mukoza 307  
 -- provokasyon testi 295  
 -- ülserasyon 22  
 orogenital bulaşım 305  
 orolabial herpes 306  
 osteit 193  
 osteokondroma 137  
 osteomiyelit 256, 253, 264, 351  
 otoimmün büllöz hastalıklar 25

otoinokülasyon 307  
 orogenital bulaşım 305  
 orolabial herpes 306  
 osteit 193  
 osteokondroma 137  
 osteomiyelit 256, 253, 264, 351  
 otoimmün büllöz hastalıklar 25  
 otoinokülasyon 307

## Ö

ödem 309  
 ölçekler 164  
 örnekleme 245  
 östrojen 108  
 özgüven eksikliği 160

## P

*P. aeruginosa* 349, 351  
 -- *mirabilis* 263, 351  
 -- multisida 216  
 p53 76  
 pakioniki 278  
 palatal melanozis 31  
 -- tükürük bezi melanozisi 31  
 palmye meyve çekirdeği ekstresi 66  
 palmoplantar keratoderma 278  
 -- punktata keratoz 131  
 -- püstülozis 187, **192**, **195**, 216  
 -- püstüler psoriasis 174, 179  
 pamuk 367  
 panhipoptütarizm **92**  
 pansitopeni 222, 224, 225  
 PAP smear 303  
 papillomatozis 175  
 papuloeritroderma 293  
 papül 307  
 para-aminosalisilik asit 294

parakeratoz 175, 201  
 paraneoplastik eritroderma **280**  
 paratiroid hormonu 365  
 parazitik cinsel yolla bulaşan hastalıklar 324  
 parazitozlar 129  
 paraaminobenzoik asit 209  
 paronişi 132, 139, 194, 263  
 PASI 163, 178, 182, 203  
 -- skorları 165  
*Pautrier* mikroabsesi 110  
 PDI 163  
 pellagra 365  
 pemfigus 143  
 -- herpetiformis 208  
 -- vulgaris 131, 144, 208, 216  
 penis shaftı 307  
 penisilamin 22, 279  
 penisilin 108, 216, 218, 225, 278, 293, 294  
 pensiklovir 310  
 pentoksifilin 20, 26, 103  
 pentostam 279  
 peptostreptokok 263  
 perforan follikülit 266  
 periferel vasküler hastalıklar 145  
 perioral dermatit 49, 216  
 periungual tümörler 129  
*Peutz-Jeghers* sendromu 29, 131, 145  
 PFAPA 22  
 -- sendromu 24  
 PGE1 261  
 piebaldizm **87**  
 penis shaftı 307  
 penisilamin 22, 279  
 penisilin 108, 216, 218, 225, 278, 293, 294

- pensiklovir 310  
 pentoksifilin 20, 26, 103  
 pentostam 279  
 peptostreptokok 263  
 perforan follikülit 266  
 periferel vasküler hastalıklar 145  
 perioral dermatit 49, 216  
 periungual tümörler 129  
 Peutz-Jeghers sendromu 29, 131, 145  
 PFAPA 22  
 -- sendromu 24  
 PGE1 261  
 piebaldizm 87  
 pigmentasyon 232  
 pigmente kontakt dermatit 366  
 -- purpurik dermatoz 112, 267  
 pilokarpin 128  
 pilonidal sinüs 351  
 pilosebace ünite 216  
 pimekrolimus 49, 50, 64, 67, 122, 179  
 pirimidon 108  
 pitiriyazis likenoides kronika 112  
 -- rozea 111, 175  
 -- rubra pilaris 175, 277, 283  
 -- versikolor **89**  
*pitting* 143, 171  
 piyoderma gangrenozum 193, 195, 208, 216, 221, 254, 270  
 piyojenik granülom 81, 136, 138  
 plak psoriasis 101, 174, 177, 182  
 - tip psoriasis 179, **201**  
 plasebo 303  
 plasenta yetmezliği 191  
 plastik cerrahi 356  
 -- rekonstrüktif ve estetik cerrahi 357  
 plazma koagülaz negatif stafilokoklar 351  
 PLEVA 216  
 plevral efüzyon 132, 141  
*Pneumocystis carinii* 207  
 pnömoni 144  
 pnömotoraks 223  
 POEMS sendromu 130  
 polen 38  
 poliglandüler otoimmün sendrom 267  
 polikistik over sendromu 260  
 polimeraz zincir reaksiyonu 308  
 polimorf ışık erüpsiyonu 101, 109, 111, 231  
 polimetil metakrilat (palacos) 275  
 porfiriya kutanea tarda 231  
 porfirin 232  
 portakal kabuğu 261  
 postpartum 58  
 potasyum permanganant 127  
 prebiyotik 59  
 prepisyum 307  
*prick* test 58, 59  
 primer deri lenfomaları 101  
 -- genital herpes 306  
 -- herpes simpleks 312  
 -- herpetik gingivostomatit 306  
 -- HSV-2 infeksiyonları 307  
 -- neonatal herpes infeksiyonu 307  
 probenesid 211, 225  
 probiyotik 59  
 progesteron 108  
 progresif maküler hipomelanoz 90  
 proinflamatuvar sitokinler 364  
 prokainamid 108  
 prokollagen 3  
 aminoterminal propeptid 224  
 prolil hidrosilaz 364  
 promastigot 351 prometazin 108  
*Propionibacterium acnes* 98, 216



- propionibakteriler 215  
 proteaz 350  
 proteolitik enzimler 351  
 proteus 255  
 protez **273**  
 protozoon 324  
 provitamin A 363  
 PRP 131  
 prurigo 99  
 prurigo diyabetikorum 267  
 -- pigmentoza 267  
 pruritus 232  
 Pseudomonas 132  
 -- aeruginosa 263  
 psikolojik etki 339  
 promastigot 351  
 prometazin 108  
 Propionibacterium acnes 98, 216  
 propionibakteriler 215  
 proteaz 350  
 proteolitik enzimler 351  
 proteus 255  
 protez 273  
 protozoon 324  
 provitamin A 363  
 PRP 131  
 prurigo 99  
 prurigo diyabetikorum 267  
 -- pigmentoza 267  
 pruritus 232  
 Pseudomonas 132  
 -- aeruginosa 263  
 psikolojik etki 339  
 psikolojik etki 339  
 psikoz 253  
 psoriasis **91**, 128, 131, 132, 133, 145,  
 146, 159, 160, 165, 169, 173, 174, 181,  
 182, 202, 203, 221, 222, 223, 227, 232,  
 277, 278, 280, **281**, 284, 363, 366  
 -- alan şiddet indeksi 163, 178, 202  
 -- eritroderması 283  
 -- işlev kaybı indeksi 163  
 psoriatik artrit 171, 172, 174, 180, 182,  
 195, 202, 203, 204, 221  
 -- bez döküntüsü 170, 172, 173  
 -- eritroderma 278, **280**, 285, 286, 288  
 -- üveit 174  
 PSORS1 192  
 psödolenfoma 100, 101, 105, 109  
 psödomembranöz kolit 217  
 psödomonas 255  
 psödötümör cerebri 217  
 pulmoner fibroz 221  
 pulmoner toksisite 227  
 purpura 267  
 -- pigmentoza 216  
 PUVA 103, 107, 122, 126, 179, 190,  
 192, 194, 261, 265, 266  
 püstüler psoriasis 170, 178, **187**, **195**,  
 196  
 püstüloz 193  
 pyelonefrit 141  
 pyoderma fasiyale 118

## Q

*Queyrat* 93

**R**

radyasyon terapi 94  
 radyoterapi 261  
*Raman* spektroskopisi 67  
 ranitidin 108, 294  
 RAS 22  
 ras geni 76  
*Raynaud fenomeni* 260  
 -- hastalığı 144  
 reaktif artrit (*Reiter*) 193  
 -- sendromu 193  
 -- perforan kollajenoz 266  
*Reiter* hastalığı 143  
 -- sendromu 22, 24  
 rekombinant interferon **70**  
 reküran aftöz stomatit **19**  
 -- herpes genitalis 306  
 -- simpleks 312  
 -- mukokütanöz herpes 307  
 -- respiratuar papillomatosis 93  
*Renbök* fenomeni 175  
 resmi gazete 357, 360  
 reşit olmayanla cinsel ilişki 325  
 retelerde çomaklaşma 175  
 retiküler eritematöz münisöz 231  
 retinaldehid 364  
 retinil ester 364  
 retinoidler 94, 143, 192, 195, 203, 217, 225, 260, 265, 266  
 retinol 363, 364, 366  
 retinopati 232, 233, 261, 266  
 rezorsin 127  
 rifampin 279  
 rifampisin 218  
 riketsiya 215  
 rinoserebral mukormikoz 263  
 rituximab 68, **69**

romatoid artrit 141, 145, 146, 181, 181, 182, 189, 195, 208, 221, 222, 225, 226, 227, 231  
 - nodül 126  
 rozase 117, 216, 363, 365  
 - benzeri tüberkülid 117  
 rubeosis diyabetikorum fasiyei **264**  
 ruh sağlığı 336, 344

**S**

*S. agalactiae* 351  
*S. aureus* 57, 263  
*S. maniliformis* 216  
*S. marcescens* 349  
*S. pyogenes* 263  
 saç 367  
 -- dökülmesi 309  
 saçlı derinin dissekan sellülit 193  
 SADBE 94  
 Sağlık Bakanlığı 337, 360  
 -- personeli 306  
 -- ve Sosyal Yardım Müdürlüğü 337  
 salgın hastalık 337  
 salisilat 108, 225, 260  
 salisilik asit 94, 176, 188  
 salmon yamaları 143  
 sanık 346  
 SAPHO 193  
 sarı diken 133  
 -- renk değişikliği 132  
 -- tırnak 265  
 ---- sendromu 132, 141, 143, 366  
 sarımsak dişi fibroma 136  
 sarkoidoz **90**, 97, 117, 119, 121, 126, 143, 221, 231, 284  
 satellit nevus 80  
 SCC 50, 131

- Schamroth* işareti 142  
*Schaumann* inklüzyon cisimcikleri 101  
 SCORAD indeksi 71  
 seboreik dermatit 49, 99, 175  
 sefalosporin 225, 294  
 segmental vitiligo **88**  
 sekansiyel digital dermoskopik fotoğraf 77  
 sekel 360  
 sekonder sifiliz 126, 175  
 seks steroidleri 108  
 sellülit 256, 262  
 septal perforasyon 100  
 septik artrit 188, 256  
 -- şok 188  
 septisemi 256 seramid 65, 176  
 serbest radikal 366  
 seks steroidleri 108  
 sellülit 256, 262  
 septal perforasyon 100  
 septik artrit 188, 256  
 - şok 188  
 septisemi 256  
 seramid 65, 176  
 serbest radikal 366  
 - yağ asidi 216  
 serebrit 263  
 serokonversiyon 308  
 seronegatif artrit 174  
 - partner 312  
 sert damak 307  
 sertifika 358  
 sertralin 14  
 serum fizyolojik 350  
 - hastalığı benzeri vaskülit 267  
 - lipidleri 181  
 servikal kanser 301  
 serviks 307  
 setirizin 371  
*Sezary* 284  
 - hücreleri 107, 291  
 - sendromu 291  
 sezaryen 307, 321  
 sıcak ortam 371  
 sıkılganlık 160  
 sidofovir 94  
 sifiliz 25, 101, 111, 216, 323  
 sigara 21, 59, 171, 190, 192, 193, 361, 363  
 -- içme 161  
 siğil 301  
 sikatris 356  
 sikatrisyel pemfigoid 216  
 siklik nötropeni 22, 24  
 siklofosamid 102, 131  
 siklopiroksolamin 68  
 siklofosamid 102, 131  
 siklopiroksolamin 68  
 siklosporin 63, 64, 68, 72, 102, 103, 108, 126, **180**, 189, 190, 191, 193, 194, 195, 203, 204, 218, 265, 283, 284, 285, 286, 287, 288  
 simetidin 94, 108, 211, 279, 294  
 sinovit 193  
 sintüzit 141  
 siprofloksasin 225  
 siringoma 99  
 siroz 142, 146, 226  
 sisplatin 279  
 sistemik kortikosteroidler 26, 102, 126  
 - lupus eritematozus 189  
 - retinoid 194  
 - steroidler 176, 188  
 sitarabin 279  
 sitokrom p450 207

- sitolitik infeksiyon 305  
 sitomegalovirus 308, 324  
 sitotoksik 108  
 siyah kıllı dil 32  
 -- üzüüm 364  
*Şjögren-Larsson* sendromu **280**  
 -- sendromu 14, 231  
 skleredema Buschke 261  
 sklerodaktili 260  
 skleroderma 194, 260  
 -- benzeri sendrom **260**, 261  
 -- diyabetikorum 261  
 SKORAD 66  
 skorbit 146  
 skotom 217  
 skuamöz hücreli karsinom 204, 256  
 SLE 49, 128  
 sodyum hipoklorit 144  
 -- lauril sülfat 22, 26  
 solar elastoz 125  
 -- eritem 217  
 -- keratoz 363  
 -- lentigo 365  
 -- ürtiker 231  
 - lauril sülfat 22, 26  
 solar elastoz 125  
 -- eritem 217  
 -- keratoz 363  
 -- lentigo 365  
 -- ürtiker 231  
 solubl IL-4 **67**  
 sosyal izolasyon 38  
 sosyal sigortalar sağlık işlemleri tüzüğü 360  
 soya 367  
 spastisite 252  
 spesifik IgE 37,58  
*Spirillum minus* 216  
 spiroket 215  
*Spitz* nevus 78, 80  
 splinter hemoraji 131, 135, 146  
 spongiyoz 110, 142  
 stafilokok 215, 217, 255  
 stafilokoksik süperantijenler 57  
 statin 225  
 staz dermatiti 264  
 steril cebinlik 350  
 -- püstül 187  
 steroid 194  
 -- aknesi 177  
 -- rozase 49  
*Stevens-Johnson* sendromu 295, 306, 309  
 --- / toksik epidermal nekrolizis 210, 216, 217  
 stigmatizasyon 160  
 stoma **269**, 270  
 stomatit 216, 221  
 stratum korneum 187  
*Streptococcus pyogenes* 172  
 -- *sanguis* 22  
 streptokok 255  
*Streptomyces aureofaciens* 215  
 stres 22, 59, 190, 191, 306, 363, 371  
 stria 177  
 subakut lupus eritematozus 126  
 subkorneal püstüler dermatoz 175, 188, 208 subungual egzositoz 139  
 -- hiperkeratoz 171, 174  
 -- kanama 131  
 -- malign melanoma 139  
 -- melanom 130  
 sukralfat 15  
 sulfanilüre 294

sulfonamid 279, 294  
 sulfonamidler 128, 211  
 sulfonilüre 279  
 sülfosalazin 190, 191, 279  
 süngersi nevis 216  
 süt 363  
 Sweet sendromu 22, 24, 122, 193

**S**  
 şankr 307

**T**  
 T 22 201  
 - lenfositler 201, 365  
 -- apoptozisi 66  
 T1 201  
 T17 201  
 tabip 361  
 takalsitol 178, 194  
 takrolimus **49**, 50, 64, 102, 122, 179, 194  
 taksir 335  
 taksirle ölüm 336  
 - yaralama 336, 356  
 taksirli hareket 328  
 talidomid 20, 26, 103, 195  
 talk 98  
 tam kan sayımı 24  
 tanık 339  
 tardiv nevis 78  
 taşıflaksi 177  
 tazaroten 178, 179, 194, 364  
 tazminat davası 360  
 - sorumluluğu **360**  
 ter gen rearanjmanı 110  
 tehdit 327  
 tekrarlayan polikondrit 208  
 telenjiyektazi 177, 260

telmestein 65  
 temporal arterit 15  
 - mastoiditis 349, 351  
 TEN 232, 294, 296  
 teratojen 181  
 teratojenite 203, 225  
 terbinafin 151, 152, 154, 155, 156, 188, 279  
 Terry turnağı 130, 147  
 ters Köbner 175  
 - (invers) psoriasis 173  
 testere dişi görünümü 175  
 tetani 191  
 tetrasiklin 25, 118, 147, 193, 195  
 tetrasiklinler **215**, 216, 217  
 TGF 59  
 Th17 **69**  
 Th2 sitokin 58, 67  
 Th22 **69**  
 Th9 **69**  
 tıbbi uygulama hatası 355  
 tırnak 367  
 -- batması 139  
 -- distrofisi 131  
 testere dişi görünümü 175  
 tetani 191  
 tetrasiklin 25, 118, 147, 193, 195  
 tetrasiklinler 215, 216, 217  
 TGF 59  
 Th17 **69**  
 Th2 sitokin 58, 67  
 Th22 **69**  
 Th9 **69**  
 tıbbi uygulama hatası 355  
 tırnak 367  
 -- batması 139  
 -- distrofisi 131

- distrofisi 131
- patella sendromu 143
- plağı 133, 135, 147
- tümörleri 135
- yatağı 135
- tiazid 294
- ticaret mahkemesi 355
- timidin kinaz 308
- tinea amiantasea 173
- kapitis 175
- korporis 101, 126, 175
- pedis 193
- ünitesi 135
- tioridazin 108
- tip 1 psoriasis 201
- tirozinaz 89, 365
- TNF alfa 20, 172, 179, 202, 364
- antagonistleri 26
- inhibitörleri 190, 195
- tobramisin 279
- 4 tokoferol 366
- tokoferol asetat 366
- 4 tokotriol 366
- toksik epidermal nekrolizis 295, 309
- tombopeni 222
- tonsillektomi 176
- topikal kalsinörin inhibitörleri **179**
- total melanonişi 131
- trafik kazası 360
- trakionişi 145
- tramadol 279
- tranilast 126 t
- t ransplant 180
- transplantasyon 312
- tombopeni 222
- tonsillektomi 176
- topikal kalsinörin inhibitörleri 179
- total melanonişi 131
- trafik kazası 360
- trakionişi 145
- tramadol 279
- tranilast 126
- transplant 180
- transplantasyon 312
- transvers lineer lezyonlar 144
- melanonişi 131
- travma 106, 171, 201, 306, 360
- Treg hücreler 59
- tretinoin 364
- triamsinolon asetonid 102
- Trichophyton mentagrophytes* 129
- *rubrum* 129
- triklosan 68
- trikoeptelioma 99
- trikoreksis invajinata 280
- trikotiyodistrofi 142, **280**
- trimetadon 108
- trimetoprim 207, 211, 294
- trimetoprim-sulfometaksazol 225
- trimetoprim-sulfometaksazol 225
- tripsin 350
- trişinoz 131, 146
- trombositopeni 180, 226, 227
- tuberosklerozis **88**, 136
- tubuler böbrek nekrozu 188
- tumid lupus eritematozus 111
- turunçgiller 364
- tüberküloid granülom 119
- lepra **90**
- tüberküloz 25, 141, 222, 227
- tüberkülozis kutis verrukosa 138
- TÜBİTAK 349 tümör 301
- nekrozis faktör alfa 364
- faktörü (TNF) 20

Türk Ceza Kanunu 355  
 Tzanck testi 308  
 TÜBİTAK 349  
 tümör 301  
 - nekrozis faktör alfa 364  
 -- faktörü (TNF) 20  
 Türk Ceza Kanunu 355  
 Tzanck testi 308

## U

ultraviyole 75, 363  
 -- ışınları 109, 121, 125, 171  
 -- maruziyeti 76, 107  
 Umumi Hıfzısıhha kanunu 336  
 utanma 160  
 UV ışınları 109  
 -- radyasyon 118  
 UVA 113  
 -- 1 66  
 UVB 66, 113, 177, 179, 190, 266, 365,  
 366  
 uyku bozukluğu **40**  
 -- apne sendromu 141  
 uyuz 106, 193, 307, 324

## Ü

ülser 307  
 ülseratif kolit 23, 24, 181, 195  
 -- stomatit 180  
 üre 176, 260  
 ürtiker 232, 267, 371  
 üst dudak 358  
 -- solunum yolu infeksiyonları 171  
 üveit 182  
 üvey baba 327

## V

vajinal sıvı 323  
 valasiklovir 308, 310, 312  
 vankomisin 294  
 varisella zoster infeksiyonu 106  
 varsayım 239, 245, 246  
 vasi eğitici 327  
 vaskülit 146, 253  
 vazelin 176  
 vazokonstriktör 177  
 venöz staz ülseri 349, 351  
 verapamil 108  
 Verhoeff-van Gieson boyası 125  
 verruka 93, 138  
 - periungualis 138, 139  
 verrüköz epidermal nevus 136, 138  
 vertigo 217, 309  
 vezikül 307  
*Vibrio vulnificus* 216  
 vinka alkaloidleri 279  
 viral cinsel yolla bulaşan hastalıklar 324  
 - DNA polimeraz inhibitörü 311  
 - enantemler 306  
 - genom 306  
 - replikasyon 312  
 - timidin kinaz 309  
 virus benzeri partikül 302  
 - kültürü 308  
 viryon 301  
 vitamin A **363**  
 - B1 22  
 - B12 14  
 -- eksikliği 131  
 - C **364**  
 - D analogları 203

- reseptörü 365
- D2 365
- D3 67, 365
- analogları 178, 179
- E 142
- eksikliği 25
- H **367**
- vitaminler **363**
- D2 365
- D3 67, 365
- analogları 178, 179
- E 142
- eksikliği 25
- H 367
- vitaminler 363
- vitiligo* 91, 145, 172, 267
- Vitis vinifera 65
- von Zumbusch* 174, 187
- vulva 307
- vulvovajinal kandida 26
- vulvovajinit 263
- vücut yüzey alanı 202

## W

- Waardenburg* sendromu **87**
- Wilson* hastalığı 29, 147
- Wood* ışığı 263
- lambası 88
- Woronoff* halkası 175
- D2 365
- D3 67, 365
- analogları 178, 179
- E 142
- eksikliği 25
- H 367
- vitaminler 363

## Y

- yağ damlası 143, 175
- yakın temas 307
- yama testi 107
- testleri 295
- yanan ağız sendromu **13**
- yanık 356
- yara iyileşmesi 366
- örtüleri 255
- yarım ve yarım tırnak 130, 147
- yaş 306
- yaşam kalite indeksi 202
- kalitesi 38, 159, 160, 161, 163, 165
- yaşlılık 145
- yedinci sinir felci 101
- yenidoğan infeksiyonları 306
- yerel 126
- 5-FU 131
- kalsinörin inhibitörleri 63, **64**
- kalsipotrien 366
- kortikosteroidler **64**
- retinoid 178
- Yersinya* 98
- yeşil renk değişikliği 132
- yapraklı sebzeler 367
- yirmi tırnak distrofisi 145
- yorgunluk 221
- yumurta 363
- yumuşak şankr 337
- yara 323
- yumuşaticılar 176
- yüksekten düşme 360
- yüksük tırnak 143, 174
- yüz ve saçlı derinin atipik anüler nekrobiozosis lipoidikası 125
- yüzeyel yayılan malign melanom 82



yüzme havuzu granülomu 216  
yüzü tutan dermatozlar **97**

## **Z**

zalsitabin 279 zeytinyağı 367  
zidovudin 29, 131, 132, 132, 279  
zirkonyum 98  
zoster 128  
zührevi hastalıklarla mücadele 337  
*Zygomycetes* 263

